



文献综述

西红花抗炎症及抗肿瘤的药理作用进展

陈江成

泰国华侨中医院

摘要: 西红花 (*Crocus Sativus* L.) 又称番红花、藏红花、消夫蓝、撒法郎等, 常用作食品添加剂、保护剂以及药用植物。西红花性味甘、平, 归心、肝经。具有活血化瘀、解郁安神、凉血解毒的功效。西红花为东亚及东欧国家常用的食物添加剂和染料以及传统药物, 西红花的历史悠久。主要活性成分有西红花醛 (safranal)、西红花苷 (crocin)、西红花苦苷 (picrocrocin)、西红花酸 (crocetin) 等。因西红花的活血化瘀、凉血解毒的功效, 药理学研究注重于西红花的抗炎、抗肿瘤等作用的研究。本文将阐述西红花的抗炎及抗肿瘤作用。

关键词: 中药; 西红花; 抗氧化; 抗炎; 抗肿瘤

通讯作者: 陈江成: pplbeeg@gmail.com

Received: 20 February 2023

Revised: 16 June 2023

Accepted: 20 June 2023

前言

西红花 (*Crocus Sativus* L.) 又称番红花、藏红花、消夫蓝、撒法郎等, 为东亚及东欧国家常用的食物添加剂和染料以及传统药物。西红花的主要活性成分有西红花醛 (safranal)、西红花苷 (crocin)、西红花苦苷 (picrocrocin)、西红花酸 (crocetin)。西红花苷可从西红花以及栀子中提取,^[1] 此为天然类胡萝卜素的一种。许多研究发现西红花苷具有抗炎症作用。在 2020 版《中国药典》中,^[2] 将西红花苷-I、西红花苷-II 及苦番红花素作为西红花的指标性成分, 对西红花饮片进行质量控制。西红花苦苷是西红花中的苦味的主要成份, 为西红花醛的前体, 经过脱水反应后生成西红花醛。西红花的挥发油为西红花醛, 为西红花独特香味的关键成分, 目前可以通过合成获得该化合物。西红花的药用部位为柱头, 以煎煮或浸酒后服用。

在中医理论中西红花性味甘、平, 归心、肝经, 具有活血化瘀、解郁安神、凉血解毒的功效。临床多用于抑郁焦虑症、心血管疾病、跌打损伤、关节炎等疾病。近期的药理研究提示西红花活性成分对心血管疾病、神经系统疾病、抗炎症、抗肿瘤等作用。炎症是人体对外界刺激的防护反应, 当自身免疫收到外来的抗原时会对该抗原起炎症反应, 当有炎症时受累组织会表现为红、肿、热、痛、功能障碍。然而, 近期研究表明慢性炎症与肿瘤关系密切, 如溃疡性结肠炎、^[3] 肝炎、^[4] 胃炎等。^[5] 正常组织长期处于炎症状态的可导致基因突变最后导致癌细胞的分化。^[6] 可见炎症得到控制后可能减少癌细胞的分化。从西红花的活血化瘀、凉血解毒的功效可见西红花可能在肿瘤免疫方面起重要作用。以下将介绍西红花抗炎症及抗肿瘤的药理研究。

1. 抗炎作用

1.1 西红花苷抗炎作用

西红花苷可以显著地改善卵蛋白(OVA)诱导哮喘的炎症以及减少氧化应激的促炎症细胞因子如 TNF- α 、IL-4、IL13 以及抑制 ERK、JNK、p38, IKK α 和 I κ B α 蛋白的磷酸化蛋, 抑制 NF- κ B p65 转录因子的核转位, 同时减少血清中 IgE 的水平。^[7,8] 西红花苷预处理可以抑制 BEAS-2B 和 NHBE 细胞 *A. fumigatus* 真菌感染后诱导 TNF- α 、IL-8、IL-6、和 IL-1 β 的生成。^[9] 在类风湿性关节炎模型中西红花苷减少诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的表达以及血清的 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6。^[10] 此外西红花苷显著地减少骨关节炎疾病引起的疼痛, 该作用是通过减少骨骼肌中的IL-6、肌球蛋白重链 II α (MHCII α) 的表达、增加柠檬酸合成酶的活性以及减少骨骼肌中的过氧化脂质(LPO)、重组与合成蛋白(Nrf2)的表达, 增加谷胱甘肽(GSH)生成以及抑制 JNK 蛋白的磷酸化, 抑制 NF- κ B 的激活从而抑制炎症反应。^[11] 体内实验的结果显示西红花苷通过抑制 NF- κ B 的激活使 iNOS 的表达和一氧化氮(NO)的生成减少。同时还可以抑制脂多糖(LPS)刺激的 RAW 264.7 细胞 COX-1 和 COX-2 蛋白表达,^[12] 以及抑制 LPS 诱导椎间盘髓核的炎症。^[13] 此外西红花苷通过抑制神经炎症而防止癫痫的发生。^[14] 在葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导结肠炎小鼠模型中发现西红花苷可显著地改善小鼠的体重下降、稀便、肛门出血、结肠缩短、减少组织病理评分。^[15] 在保护化疗药引起炎症方面, 西红花苷减少化疗引起的睾丸毒性, 提高谷胱甘肽氧化还原循环、精子质量以及性激素水平。^[16]

1.2 西红花酸抗炎作用

在细胞实验中西红花酸可以抑制人脐静脉内皮细胞(HUVEC)对 LPS 诱导的炎症反应, 通过抑制 NF- κ B p65 的核转位, 减少 MCP-1 and IL-8 细胞因子的表达。^[17] 此外西红花酸还可以抑制脏器烧伤的动物模型。^[18] 在哮喘模型中西红花酸通过激活使调节T细胞(Treg)的 Foxp3, 而改善哮喘模型小鼠的病情严重程度。^[19]

1.3 西红花醛抗炎作用

在 OVA 诱导豚鼠哮喘模型中发现西红花醛可减少非组织的病理变化, 以及减少血清中的组胺水平,^[20] 同时平衡 IFN- γ /IL-4 比例使 TH1/TH2 达到平衡状态。^[21] 在体外试验中发现西红花醛可使气管平滑肌迟缓, 该作用是通过激活 ss2-肾上腺素受体, 抑制组胺 H1 受体、毒蕈碱受体, 钙离子通道以及抑制 NO 的生成, 缓解平滑肌的收缩而缓解哮喘的症状。^[22] 在胃溃疡模型中, 西红花醛具有保护胃黏膜的作用, 通过调控胃的酸碱平衡、减少胃溃疡病灶的面积。^[23]

1.4 西红花水提物

西红花水提物可减少糖尿病大鼠的血糖、NO、二丙醛、甘油三酯、胆固醇。^[24] 临床试验中发现西红花减少牙龈炎的患者出血指数以及牙龈指数。^[25] 西红花醇提物改善小鼠自身免疫性的脑脊髓炎, 通过减少氧化应激、白细胞的浸润, 故可以将此发展为多发性硬化(MS)的治疗药物。^[26] 综上所述, 西红花活性成分具有抗过敏及抗炎作用, 然而缺乏较深入的研究, 大部分的研究的机理不明确。故西红花活性成分的抗炎机制值得在体内、体外实验进一步深入研究。

2. 抗肿瘤作用

2.1 对胃癌细胞作用

在胃癌细胞中, 西红花苷可抑制肿瘤转移、迁移、侵略和上皮-间质转化, 通过 AGS 和 HGC-27 胃癌细胞系 miR-320/KLF5/HIF-1 α 的信号通路,^[27] 激活纺锤体组装检查点蛋白 BubR1 和 Mad2 而抑制微管的组合达到减少细胞增殖,^[28] 提高 Bax/Bcl-2 基因的比例, 增加 G-1 期的表达。^[29] 西红花酸抑制胃癌细胞中的 Bcl-2 同时上调 Bax 蛋白以及基因的表达, 在胃癌大鼠模型中发现西红花酸可以抑制胃癌的进展。^[30]

2.2 对视网膜母细胞瘤作用

西红花苷可诱导视网膜母细胞瘤凋亡其机理是通过切割 poly (ADP-ribose) polymerase 和 Caspase-3 来减少 MYCN 基因的表达。^[31]

2.3 对肝癌细胞作用

在肝癌的研究中, 西红花苷抑制肝癌细胞 JAK1, JAK2 的表达而抑制 STAT3 同时通过下调 Caspase8、9 以及促使 Caspase3 切割促使肝癌

细胞凋亡。^[32,33] 西红花苷可以防治肝纤维化, 减少肝细胞中肿瘤生长因子- β (TGF- β), α -平滑肌激动蛋白(α -SMA)和胶原蛋白 1- α 表达, 使 iNOS、COX-2 蛋白表达降低。^[34] 西红花苷抑制 HepG2 肝癌细胞的端粒酶活性而杀死肝癌细胞。^[35]

2.4 对乳腺癌细胞作用

西红花提取物对乳腺癌细胞的作用, 西红花苷通过上调 p53, Fas/AP0-1、Caspase-3 蛋白表达,^[36] 抑制 cyclin D1 和 p21 (Cip1) 蛋白表达而抑制小鼠三阴乳腺癌,^[37] 此外还发现经过西红花苷的治疗后小鼠体重增加、存活率上升、肿瘤体积变小, 同时未见肺及肝脏中的转移的病灶。^[38] Chryssanthi 等发现西红花酸抑制乳腺癌细胞 MDA-MB-231 的增值、转移以及浸润该作用通过上调基质金属蛋白酶 (MMP) 的表达,^[39] 他们还发现其他四种西红花属的植物中所的提取物亦有抗乳腺癌细胞增殖的作用。^[40] Arzi 等发现不同浓度的西红花酸或西红花苷可抑制 4T1 乳腺癌细胞的转移, 该作用是通过抑制 Wnt/beta-catenin 通路的表达, 同时降低 FZD7、NEDD9、VIM 和 VEGF-alpha 基因 mRNA 表达。^[41] 此外西红花酸还可以使 Beclin-1 并上调 ATG1 蛋白的表达诱导乳腺癌细胞的自噬。^[42]

2.5 对头颈细胞癌作用

西红花苷抑制头颈细胞癌和口腔癌使细胞进入 sub G1 期而诱导癌细胞凋亡。^[43,44]

2.6 对黑色素瘤作用

在黑色素瘤中西红花苷抑制了黑色素瘤的转移和复发。^[45,46] Hashemi 等在 B16 黑色素瘤细胞中加入不同浓度的西红花酸后发现酪氨酸酶和小眼相关转录因子蛋白表达下降。^[47]

2.7 对卵巢癌细胞作用

MRP1 和 MRP2 在卵巢癌细胞的高表达是目前治疗卵巢癌失败的重要因素之一, 西红花苷降低卵巢癌中的 MRP1 和 MRP2 的表达水平而抑制卵巢癌的增殖。^[48] 西红花酸使人源耐药的卵巢癌细胞 A2780 细胞系凋亡, 其机理是通过抑制 MRP1 和 MRP2 基因的表达。^[49]

2.8 对肺腺癌细胞作用

西红花苷抑制两种肺腺癌细胞 A549 和 SPC-A1 的增殖和凋亡, 增加肺腺癌细胞的 G0/G1

期阻滞, 同时增加 p53 和 BAX 蛋白和抑制 Bcl-2 蛋白的表达西红花酸通过激活 p21(WAF1/Cip1) 蛋白诱导卵巢细胞癌细胞周期阻止。^[50,51] 在 B(a)P 诱导肺癌的小鼠中发现服用西红花酸后血清中的脂质过氧化反应和肿瘤标志物下降到正常水平, 同时肺部病理切片中肺部的为见及 B(a)P 所导致的病理改变。^[52]

2.9 对直肠癌细胞作用

西红花苷通过抑制直肠癌细胞的 p53、Beclin1 和 Atg7 蛋白而抑制细胞的增殖。^[53] 在小鼠肠癌模型中发现西红花苷减少了肿瘤的体积、增加小鼠的生存率。^[54] 在 DSS 诱导结肠炎模型中西红花苷通过减少 NF- κ B 和增加 Nrf2 的表达从而减少 IL-1 β 、IL-6 炎症反应同时减肠癌的发生。^[55] 西红花苷抑制 HCT-116, SW-480, 和 HT-29 三种结肠癌细胞株的增殖。^[56] 故可将西红花苷进一步研究其安全性及更多的体内研究, 以成为结肠癌及炎症诱发结肠癌的备选药物。

2.10 对白血病细胞作用

白血病西红花苷减少白血病细胞株 CML 细胞中的 Bcr-Abl 蛋白反应及 Bcr-Abl 的基因表达。^[57] Sun 等在体外试验发现西红花苷使 HL-60 人早幼粒急性白血病细胞系阻止在 G0/G1 期, 将 HL-60 细胞植入裸鼠中发现西红花苷抑制 Bcl-2 表达以及增加 Bax 的表达,^[58] 抑制白血病细胞的分化此外西红花苷还可以使人源 T 细胞 MOLT-4 细胞株凋亡。^[59,60] 西红花酸在 HL-60 和 NB4 细胞株中促进 Caspase3, Caspase9, 以及 BAX/BCL2 比例的基因表达, 这些基因的表达上升使细胞增殖下降。^[61]

2.11 对前列腺癌细胞作用

Festuccia 等将前列腺癌细胞株 PC3 和 22rv1 植入裸鼠后给予西红花苷, 发现可以减少金属蛋白酶和尿激酶的表达和活性,^[62] 并发现细胞阻止在 G0/G1 期促进 Caspase3, Caspase9, 以及 BAX/BCL2 比例的蛋白表达。^[63]

西红花苷与顺铂同用可抑制 MG63 和 OS732 骨肉瘤细胞, 其机制是通过上调 caspase-3 和 caspase-8 蛋白的切割, 从而诱导细胞凋亡。研究者还发现通过小室迁移和侵袭实验发现西红花苷可以减少细胞浸润的能力。^[64]

2.12 对胰腺癌细胞作用

Bakshi 等在发现西红花苷可抑制 BxPC-3 胰腺癌细胞株的增殖, 通过流式细胞仪检测, 发现 BxPC-3 细胞停滞与 G1 期从而诱导胰腺癌细胞细胞凋亡。西红花酸在体内实验 0.5mg/kg 的浓度时抑制体内的胰腺癌干细胞的增殖, 研究者发现该机理是通过抑制胰腺癌干细胞的 Sonic hedgehog (Shh) 细胞通路。^[65,66]

2.13 对宫颈癌细胞作用

西红花苷和西红花酸可抑制宫颈癌细胞株 HeLa 的增殖,^[67] Granchi 等认为乳酸脱氢酶 (LDH) 在肿瘤细胞糖分解异常, 西红花酸抑制宫颈癌细胞乳酸脱氢酶,^[68] 西红花醛抑制细胞增殖其机理是与下调微管相关的蛋白表达。^[69,70]

2.14 对食管癌细胞作用

Li 等西红花酸抑制食管癌细胞 KYSE-150 增殖和凋亡,^[71] 在划痕试验中发现西红花酸抑制了食管癌细胞的迁移, 说明西红花酸可以减少食管癌细胞的转移。^[72] 该机理是通过多条信号通路, 下调 PI3K/AKT、ERK、p38 的表达, 以及上调 p53/p21 蛋白。^[73]

2.15 对神经母细胞瘤作用

西红花醛抑制神经母细胞瘤的增殖, Samar-ghandian 等发现西红花醛对神经母细胞瘤的 IC50 是 11.1 和 23.3 $\mu\text{g/ml}$ 。通过流式细胞仪发现西红花醛使神经母细胞瘤达到 sub-G1 期, 诱导癌细胞凋亡。^[74]

总结

虽然西红花粗提物的研究比较接近现在临床使用, 但具体的活性成分不明确, 难以得到公认。从上述的研究可看出西红花的主要研究成分有西红花苷、西红花酸、西红花醛、西红花苦苷, 但是活性主要为前三者为主。然而, 现在研究不断地发现西红花中的新化合物。为了发现西红花的新用途, 后续的药理研究可选新发现的化合物进行检测其药理活性并对此进行机制研究。

根据以上的总结可见 (表 1), 西红花具有良好的抗炎、抗肿瘤作用。在抗炎方面, 西红花可治疗的病种比较多, 如溃疡性结肠炎、

哮喘、腰椎间盘突出、神经炎等。主要减少炎症介质如 TNF- α 、IL-8、IL-6、NO 等。其作用机制重点研究 NF- κ B 信号通路为主, 没有针对其他信号通路进行研究同时研究未能确定化合物的作用靶点。后续的研究可与其他信号通路进行研究例如 MAPKs、PI3K/Akt、JAK-STAT 等信号通路。此外, 还可以更深入更明确的检测西红花有效成分的作用靶点, 可选用不同的手段如蛋白质亲和性纯化、药物-靶点相互作用的模拟和预测、基因敲除等。

在抗肿瘤方面西红花提取物主要以西红花酸和西红花苷为主要的研究点, 其中胃癌、肺癌、肝癌、生殖系统癌症如前列腺癌和卵巢癌是热门的研究点 (表 2)。西红花活性成分的抗肿瘤作用主要研究细胞迁移和转移, 细胞周期调控、细胞凋亡、细胞自噬等作用。在作用机制方面研究比较分散, 文中可见西红花可调节肿瘤相关的信号通路如 TGF- β 、Caspase-3、Wnt/ β -catenin 等信号通路, 研究需进一步确定其作用靶点。此外, 虽然大多数的研究局限在体外研究, 为了更好地理解和应用这些发现, 还需要进一步进行体内研究, 包括使用体内肿瘤模型或临床试验, 以评估这些化合物的安全性、有效性。通过体内研究, 可以更好地了解这些信号通路和作用靶点在肿瘤生长和转移的作用, 并且为将其转化为临床应用提供更强有力的依据。因此, 进一步的体内研究对于验证和推动这些潜在治疗的化合物的发展至关重要。

本篇综述总结了西红花的抗炎及抗肿瘤作用, 其中包括其对免疫系统的调节和对肿瘤细胞的影响。这表明西红花在免疫与肿瘤方面具有潜在的作用, 并且可能通过调节免疫与肿瘤相关的信号通路发挥其作用。因此, 今后的研究应该着重探索西红花在免疫与肿瘤相关通路上的作用机制, 例如 PD-1/PD-L1、CD28/B7、CTLA-4 等信号通路, 以深入了解其在肿瘤治疗和免疫调节中的作用。进一步的体内研究和临床试验将有助于验证西红花作为免疫与肿瘤治疗的候选药物的有效性和安全性。

表 1 西红花抗炎作用

化合物	模型	作用机制	参考文献
西红花苷	OVA 诱导哮喘的炎症	减少 TNF- α 、IL-4、IL13、IgE 生成	7,8
	A.fumigatus真菌感染类	减少 TNF- α 、IL-8、IL-6、和IL-1 β 的生成	9
	风湿性关节炎模型	减少 iNOS 表达, 减少 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 生成	10
	骨关节炎疾病	减少 IL-6、MHCII γ 、NO, 减少 LPO、Nrf2 表达, 增加GSH 生成, 抑制 NF- κ B 的激活	11
	LPS 刺激的 RA 264.7 细胞	下调 COX-1、COX-2	12
	LPS 诱导椎间盘髓核的炎症	抑制 JNK 的激活	13
	神经炎诱发癫痫	抑制神经炎症	14
	DSS 诱导结肠炎	改善小鼠的体重下降、稀便、肛门出血、结肠缩短、减少组织病理评分	15
	化疗药引发睾丸毒性	提高谷胱甘肽氧化还原循环、精子质量以及性激素水平	16
西红花酸	HUVEC 对 LPS 诱导炎症反应	通过抑制 NF- κ B p65 的核转位, 减少 MCP-1 and IL-8 细胞因子的表达	17
	烧伤模型诱导肠道损伤	提高抗氧化酶的水平, 减少肠道氧化损伤, 抑制 PMN 积聚	18
	哮喘模型	激活 Treg 的 Foxp3	19
西红花醛	OVA 诱导豚鼠哮喘模型	减少组胺, 平衡 IFN- γ /IL-4, TH1/TH2	20-22
	保护胃黏膜	激活 ss2-肾上腺素受体, 抑制组胺H1受体、毒蕈碱受体, 钙离子通道以, 抑制NO 的生成	23
西红花水	减少糖尿病诱导炎症	减少血糖、NO、二丙醛、甘油三酯、胆固醇	24
提取物	减少牙龈炎的患者出血	降低牙龈指数 (GI)、探诊出血指数 (BOP)	25
	自身免疫性的脑脊髓炎	减少氧化应激、白细胞的浸润	26

表 2 西红花抗肿瘤作用

癌细胞	作用机制	参考文献
胃癌细胞	抑制肿瘤转移、迁移、侵略和上皮-间质转化, 抑制 miR-320/KLF5/HIF-1 α 信号通路	27
	激活 BubR1 和 Mad2 而抑制微管的组合	28
	提高 Bax/Bcl-2 基因的比例, 增加 G-1 期的表达	29
	抑制 Bcl-2, 上调 Bax 蛋白以	30
诱导视网膜母细胞瘤凋亡	通过切割 poly(ADP-ribose) polymerase 和 Caspase-3 而减少 MYCN 表达	31
肝癌	JAK1, JAK2 的表达而抑制 STAT3	32
	下调 Caspase8、9, 促使 Caspase3 切割	33
	防治肝纤维化, 减少 TGF-b, α -SMA 和胶原蛋白 1-a 表达, 使 iNOS、COX-2 蛋白表达降低	34
	抑制端粒酶活性	35

表 2 西红花抗肿瘤作用 (续)

癌细胞	作用机制	参考文献
乳腺癌细胞	上调 p53, Fas/APO-1、Caspase-3	36
	抑制 cyclin D1 和 p21 (Cip1) 蛋白表达	37
	抑制细胞增值、转移、浸润, 上调 MMP	39
	抑制细胞、转移, 抑制 Wnt/beta-catenin 通路, 降低 FZD7、NEDD9、VIM 和 VEGF-alpha 表达	41
	下调 Beclin-1, 上调 ATG1 表达, 诱导细胞自噬	42
鳞癌细胞、口腔癌	使细胞进入 sub G1 期, 诱导细胞凋亡	43,44
黑色素瘤	下调酪氨酸酶和 MITF 转录因子	45-47
卵巢癌细胞	抑制 MRP1 和 MRP2 基因表达	48,49
肺腺癌细胞	增加细胞的 G0/G1 期, 增加 p53 和 BAX 蛋白, 抑制 Bcl-2 蛋白的表达, 激活 p21(WAF1/Cip1) 蛋白, 减少脂质过氧化反应	50-52
直肠癌细胞	抑制细胞增殖通过抑制 p53、Beclin1 和 Atg7 蛋白的表达	53-56
白血病细胞	抑制 Bcr-Abl 蛋白反应和基因表达, 阻止细胞周期在 G0/G1 期, 抑制癌细胞分化, 诱导凋亡	57-61
前列腺癌细胞	减少金属蛋白酶和尿激酶的表达和活性, 阻止细胞周期在 G0/G1 期, 促进细胞凋亡	62,63
骨肉瘤细胞	上调 caspase-3 和 caspase-8 的蛋白切割, 诱导细胞凋亡, 减少细胞浸润	64
胰腺癌细胞	抑制细胞增殖, 阻止细胞周期在 G1 期, 诱导细胞凋亡, 抑制细胞的增殖	65,66
宫颈癌细胞	抑制细胞增殖, 抑制乳酸脱氢酶的表达, 下调微管相关的蛋白表达	67-70
食管癌细胞	抑制细胞增殖和迁移, 下调 PI3K/AKT、ERK、p38 的表达, 上调 p53/p21 蛋白的表达	71-73
神经母细胞瘤	抑制细胞增殖, 诱导细胞凋亡	74

References

1. Higashino S, Sasaki Y, Giddings JC, Hyodo K, Sakata SF, Matsuda K, et al. Crocetin, a carotenoid from Gardenia jasminoides Ellis, protects against hypertension and cerebral thrombogenesis in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Phytother Res.* 2014;28(9): 1315-9.

2. Chinese Pharmacopoeia Commission. Chinese pharmacopoeia. 11th ed. Beijing: Medicine Science and Technology Press of China; 2020.

3. Lissner D, Schumann M, Batra A, Kredel LI, Köhl AA, Erben U, et al. Monocyte and M1 macrophage-induced barrier defect contributes to chronic intestinal inflammation

- in IBD. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(6): 1297–305.
4. Vogel A, Meyer T, Sapisochin G, Salem R, Saborowski A. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2022;400(10360):1345–62.
5. Waldum H, Fossmark R. Gastritis, gastric polyps and gastric cancer. *Int J Mol Sci.* 2021;22(12):6548.
6. Li W, Zhao T, Wu D, Li J, Wang M, Sun Y, et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis: mechanisms, surveillance and chemoprevention. *Curr Oncol.* 2022;29(9):6091–114.
7. Yosri H, Elkashef WF, Said E, Gameil NM. Crocin modulates IL-4/IL-13 signaling and ameliorates experimentally induced allergic airway asthma in a murine model. *Int Immunopharmacol.* 2017;50:305–12.
8. Xiong Y, Wang J, Yu H, Zhang X, Miao C. Anti-asthma potential of crocin and its effect on MAPK signaling pathway in a murine model of allergic airway disease. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2015;37(3):236–43.
9. Du J, Chi Y, Song Z, Di Q, Mai Z, Shi J, et al. Crocin reduces *Aspergillus fumigatus*-induced airway inflammation and NF-kappaB signal activation. *J Cell Biochem.* 2018;119(2):1746–54.
10. Li X, Jiang C, Zhu W. Crocin reduces the inflammation response in rheumatoid arthritis. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2017;81(5):891–8.
11. Lei M, Guo C, Hua L, Xue S, Yu D, Zhang C, et al. Crocin attenuates joint pain and muscle dysfunction in osteoarthritis rat. *Inflammation.* 2017;40(6):2086–93.
12. Xu GL, Li G, Ma HP, Zhong H, Liu F, Ao GZ. Preventive effect of crocin in inflamed animals and in LPS-challenged RAW 264.7 cells. *J Agric Food Chem.* 2009;57(18): 8325–30.
13. Li K, Li Y, Ma Z, Zhao J. Crocin exerts anti-inflammatory and anti-catabolic effects on rat intervertebral discs by suppressing the activation of JNK. *Int J Mol Med.* 2015;36(5): 1291–9.
14. Gullo F, Ceriani M, D'Aloia A, Wanke E, Constanti A, Costa B, et al. Plant polyphenols and exendin-4 prevent hyperactivity and TNF-alpha release in LPS-treated in vitro neuron/astrocyte/microglial networks. *Front Neurosci.* 2017;11:500.
15. Rezaei N, Avan A, Pashirzad M, Rahmani F, Moradi Marjaneh R, Behnam-Rassouli R, et al. Crocin as a novel therapeutic agent against colitis. *Drug Chem Toxicol.* 2019;43:1–8.
16. Potnuri AG, Allakonda L, Lahkar M. Crocin attenuates cyclophosphamide induced testicular toxicity by preserving glutathione redox system. *Biomed Pharmacother.* 2018; 101:174–80.
17. Song L, Kang C, Sun Y, Huang W, Liu W, Qian Z. Crocetin inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory response in human umbilical vein endothelial cells. *Cell Physiol Biochem.* 2016;40(3–4):443–52.
18. Zhou C, Bai W, Chen Q, Xu Z, Zhu X, Wen A, et al. Protective effect of crocetin against burn-induced intestinal injury. *J Surg Res.* 2015;198(1):99–107.
19. Ding J, Su J, Zhang L, Ma J. Crocetin activates Foxp3 through TIPE2 in asthma-associated treg cells. *Cell Physiol Biochem.* 2015; 37(6):2425–33.
20. Boskabady MH, Tabatabaee A, Byrami G. The effect of the extract of *Crocus sativus* and its constituent safranal, on lung pathology and lung inflammation of ovalbumin sensitized guinea-pigs. *Phymed.* 2012;19(10): 904–11.
21. Feyzi R, Boskabady MH, Tamijani SMS, Rafatpanah H, Rezaei SA. The effect of safranal on Th1/Th2 cytokine balance. *Iran J Immunol.* 2016;13(4):263–73.
22. Mokhtari-Zaer A, Khazdair MR, Boskabady MH. Smooth muscle relaxant activity of *Crocus sativus* (saffron) and its constituents: possible mechanisms. *Avicenna J Phytomed.* 2015; 5(5):365–75.

23. Tamaddonfard E, Erfanparast A, Farshid AA, Imani M, Mirzakhani N, Salighedar R, et al. Safranin, a constituent of saffron, exerts gastro-protective effects against indomethacin induced gastric ulcer. *Life Sci.* 2019;1(224): 88-94.
24. Samarghandian S, Azimi-Nezhad M, Farkhondeh T. Immunomodulatory and antioxidant effects of saffron aqueous extract (*Crocus sativus* L.) on streptozotocin-induced diabetes in rats. *Indian Heart J.* 2017;69(2):151-9.
25. Forouzanfar A, Mokhtari MR, Kamalinezhad M, Babayian M, Tavakoli-Kakhki M, Lotfalizadeh MH. Evaluation of toothpaste containing aqueous saffron stigma extract on gingival indices in patients with marginal generalized plaque-induced gingivitis. *Iran J Med Sci.* 2016;41(suppl 3):31.
26. Ghazavi A, Mosayebi G, Salehi H, Abtahi H. Effect of ethanol extract of saffron (*Crocus sativus* L.) on the inhibition of experimental autoimmune encephalomyelitis in C57bl/6 mice. *Pak J Biol Sci.* 2009;12(9):690-5.
27. Zhou Y, Xu Q, Shang J, Lu L, Chen G. Crocin inhibits the migration, invasion, and epithelial-mesenchymal transition of gastric cancer cells via miR-320/KLF5/HIF-1 α signaling. *J Cell Physiol.* 2019;234(10):17876-85.
28. Sawant AV, Srivastava S, Prassanawar SS, Bhattacharyya B, Panda D. Crocin, a carotenoid, suppresses spindle microtubule dynamics and activates the mitotic checkpoint by binding to tubulin. *Biochem Pharmacol.* 2019;163:32-45.
29. Hoshyar R, Bathaie SZ, Sadeghizadeh M. Crocin triggers the apoptosis through increasing the Bax/Bcl-2 ratio and caspase activation in human gastric adenocarcinoma, AGS, cells. *DNA Cell Biol.* 2013;32(2):50-7.
30. Bathaie SZ, Hoshyar R, Miri H, Sadeghizadeh M. Anticancer effects of crocetin in both human adenocarcinoma gastric cancer cells and rat model of gastric cancer. *Biochem Cell Biol.* 2013;91(6):397-403.
31. Deng L, Li J, Lu S, Su Y. Crocin inhibits proliferation and induces apoptosis through suppressing MYCN expression in retinoblastoma. *J Biochem Mol Toxicol.* 2019;33(5):e22292.
32. Kim B, Park B. Saffron carotenoids inhibit STAT3 activation and promote apoptotic progression in IL-6-stimulated liver cancer cells. *Oncol Rep.* 2018;39(4):1883-91.
33. Bakshi HA, Hakkim FL, Sam S. Molecular mechanism of crocin induced caspase mediated MCF-7 cell death: *in vivo* toxicity profiling and *ex vivo* macrophage activation. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016; 17(3):1499-506.
34. Algandaby MM. Antifibrotic effects of Crocin on thioacetamide-induced liver fibrosis in mice. *Saudi J Biol Sci.* 2018;25(4):747-54.
35. Nouredini SK, Wink M. Antiproliferative effects of crocin in HepG2 cells by telomerase inhibition and hTERT down-regulation. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(5):2305-9.
36. Xia D. Ovarian cancer HO-8910 cell apoptosis induced by crocin in vitro. *Nat Prod Commun.* 2015;10(2):249-52.
37. Ashrafi M, Bathaie SZ, Abroun S, Azizian M. Effect of crocin on cell cycle regulators in N-Nitroso-N-Methylurea-induced breast cancer in rats. *DNA Cell Biol.* 2015;34(11): 684-91.
38. Arzi L, Farahi A, Jafarzadeh N, Riazi G, Sadeghizadeh M, Hoshyar R. Inhibitory effect of crocin on metastasis of triple-negative breast cancer by interfering with Wnt/beta-catenin pathway in murine model. *DNA Cell Biol.* 2018;37(12):1068-75.
39. Chrysanthi DG, Dedes PG, Karamanos NK, Cordopatis P, Lamari FN. Crocetin inhibits invasiveness of MDA-MB-231 breast cancer cells via downregulation of matrix metalloproteinases. *Planta Med.* 2011; 77(2):146-51.

40. Chryssanthi DG, Lamari FN, Iatrou G, Pylara A, Karamanos NK, Cordopatis P. Inhibition of breast cancer cell proliferation by style constituents of different *Crocus* species. *Anticancer Res.* 2007;27(1a):357-62.
41. Arzi L, Riazi G, Sadeghizadeh M, Hoshyar R, Jafarzadeh N. A comparative study on anti-invasion, antimigration, and antiadhesion effects of the bioactive carotenoids of saffron on 4T1 breast cancer cells through their effects on Wnt/beta-catenin pathway genes. *DNA Cell Biol.* 2018;37(8):697-707.
42. Zhang A, Li J. Crocetin shifts autophagic cell survival to death of breast cancer cells in chemotherapy. *Tumour Biol.* 2017; (39):1010428317694536.
43. Vazifedan V, Mousavi SH, Sargolzaei J, Soleymanifard S, Fani Pakdel A. Study of crocin & radiotherapy-induced cytotoxicity and apoptosis in the head and neck cancer (HN-5) cell line. *Iran J Pharm Res.* 2017;16(1): 230-7.
44. Jabini R, Ehtesham-Gharaee M, Dalirsani Z, Mosaffa F, Delavarian Z, Behravan J. Evaluation of the cytotoxic activity of crocin and safranin, constituents of saffron, in oral squamous cell carcinoma (KB Cell Line). *Nutr Cancer.* 2017;69(6):911-9.
45. Bakshi HA, Hakkim FL, Sam S, Javid F, Rashan L. Dietary crocin reverses melanoma metastasis. *J Biomed Res.* 2017;32(1):39-50.
46. Bakshi HA, Hakkim FL, Sam S, Javid F. Role of dietary crocin in in vivo melanoma tumor remission. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017;18(3):841-6.
47. Hashemi-Shahri SH, Golshan A, Mohajeri SA, Baharara J, Amini E, Salek F, et al. ROS-scavenging and anti-tyrosinase properties of crocetin on B16F10 murine melanoma cells. *anticancer agents med chem.* 2018;18(7):1064-9.
48. Mahdizadeh S, Karimi G, Behravan J, Arabzadeh S, Lage H, Kalalinia F. Crocin suppresses multidrug resistance in MRP overexpressing ovarian cancer cell line. *Daru.* 2016;24(1):17.
49. Neyshaburinezhad N, Hashemi M, Ramezani M, Arabzadeh S, Behravan J, Kalalinia F. The effects of crocetin, extracted from saffron, in chemotherapy against the incidence of multiple drug resistance phenotype. *Iran J Basic Med Sci.* 2018;21(11):1192-7.
50. Chen S, Zhao S, Wang X, Zhang L, Jiang E, Gu Y, et al. Crocin inhibits cell proliferation and enhances cisplatin and pemetrexed chemosensitivity in lung cancer cells. *Transl Lung Cancer Res.* 2015;4(6):775-83.
51. Zhong YJ, Shi F, Zheng XL, Wang Q, Yang L, Sun H, et al. Crocetin induces cytotoxicity and enhances vincristine-induced cancer cell death via p53-dependent and independent mechanisms. *Acta Pharmacol Sin.* 2011;32(12):1529-36.
52. Magesh V, Singh JP, Selvendiran K, Ekambaram G, Sakthisekaran D. Antitumour activity of crocetin in accordance to tumor incidence, antioxidant status, drug metabolizing enzymes and histopathological studies. *Mol Cell Biochem.* 2006;287(1-2):127-35.
53. Amin A, Bajbouj K, Koch A, Gandesiri M, Schneider-Stock R. Defective autophagosome formation in p53-null colorectal cancer reinforces crocin-induced apoptosis. *Int J Mol Sci.* 2015;16(1):1544-61.
54. Rastgoo M, Hosseinzadeh H, Alavizadeh H, Abbasi A, Ayati Z, Jaafari MR. Antitumor activity of PEGylated nanoliposomes containing crocin in mice bearing C26 colon carcinoma. *Planta Med.* 2013;79(6):447-51.
55. Kawabata K, Tung NH, Shoyama Y, Sugie S, Mori T, Tanaka T. Dietary crocin inhibits colitis and colitis-associated colorectal carcinogenesis in male ICR mice. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012;2012:820415.
56. Aung HH, Wang CZ, Ni M, Fishbein A, Mehendale SR, Xie JT, et al. Crocin from *Crocus*

- sativus* possesses significant anti-proliferation effects on human colorectal cancer cells. *Exp Oncol*. 2007;29(3):175-80.
57. Geromichalos GD, Papadopoulos T, Sahpazidou D, Sinakos Z. Safranal, a *Crocus sativus* L. constituent suppresses the growth of K-562 cells of chronic myelogenous leukemia. in silico and in vitro study. *Food Chem Toxicol*. 2014;74:45-50.
 58. Sun Y, Xu HJ, Zhao YX, Wang LZ, Sun LR, Wang Z, et al. Crocin exhibits antitumor effects on human leukemia HL-60 cells in vitro and in vivo. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:690164.
 59. Tarantilis PA, Morjani H, Polissiou M, Manfait M. Inhibition of growth and induction of differentiation of promyelocytic leukemia (HL-60) by carotenoids from *Crocus sativus* L. *Anticancer Res*. 1994;14(5a):1913-8.
 60. Rezaee R, Mahmoudi M, Abnous K, Zamani Taghizadeh Rabe S, Tabasi N, Hashemzaei M, et al. Cytotoxic effects of crocin on MOLT-4 human leukemia cells. *J Complement Integr Med*. 2013;10(1):105-12.
 61. Moradzadeh M, Ghorbani A, Erfanian S, Mohaddes ST, Rahimi H, Karimiani EG, et al. Study of the mechanisms of crocetin-induced differentiation and apoptosis in human acute promyelocytic leukemia cells. *J Cell Biochem*. 2018;120(2):1943-57.
 62. Festuccia C, Mancini A, Gravina GL, Scarsella L, Llorens S, Alonso GL, et al. Antitumor effects of saffron-derived carotenoids in prostate cancer cell models. *Biomed Res Int*. 2014;2014:135048.
 63. D'Alessandro AM, Mancini A, Lizzi AR, De Simone A, Marroccella CE, Gravina GL, et al. *Crocus sativus* stigma extract and its major constituent crocin possess significant antiproliferative properties against human prostate cancer. *Nutr Cancer*. 2013;65(6):930-42.
 64. Li X, Huang T, Jiang G, Gong W, Qian H, Zou C. Synergistic apoptotic effect of crocin and cisplatin on osteosarcoma cells via caspase induced apoptosis. *Toxicol Lett*. 2013;221(3):197-204.
 65. Bakshi H, Sam S, Rozati R, Sultan P, Islam T, Rathore B, et al. DNA fragmentation and cell cycle arrest: a hallmark of apoptosis induced by crocin from kashmiri saffron in a human pancreatic cancer cell line. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2010;11(3):675-9.
 66. Rangarajan P, Subramaniam D, Paul S, Kwatra D, Palaniyandi K, Islam S, et al. Crocetin acid inhibits hedgehog signaling to inhibit pancreatic cancer stem cells. *Oncotarget*. 2015;6(29):27661-73.
 67. Escribano J, Alonso GL, Coca-Prados M, Fernandez JA. Crocin, safranal and picrocrocetin from saffron (*Crocus sativus* L.) inhibit the growth of human cancer cells in vitro. *Cancer Lett*. 1996;100(1-2):23-30.
 68. Granchi C, Fortunato S, Meini S, Rizzolio F, Caligiuri I, Tuccinardi T, et al. Characterization of the saffron derivative crocetin as an inhibitor of human lactate dehydrogenase 5 in the antiglycolytic approach against cancer. *J Agric Food Chem*. 2017;65(28):5639-49.
 69. Malaekheh-Nikouei B, Mousavi SH, Shahsavand S, Mehri S, Nassirli H, Moallem SA. Assessment of cytotoxic properties of safranal and nanoliposomal safranal in various cancer cell lines. *Phytother Res*. 2013;27(12):1868-73.
 70. Cheriyaundath S, Choudhary S, Lopus M. Safranal inhibits HeLa cell viability by perturbing the reassembly potential of microtubules. *Phytother Res*. 2018;32(1):170-3.
 71. Li S, Qu Y, Shen XY, Ouyang T, Fu WB, Luo T, et al. Multiple signal pathways involved in crocetin-induced apoptosis in KYSE-150 cells. *Pharmacology*. 2019;103(5-6):263-72.

72. Li S, Jiang S, Jiang W, Zhou Y, Shen XY, Luo T, et al. Anticancer effects of crocetin in human esophageal squamous cell carcinoma KYSE-150 cells. *Oncol Lett.* 2015;9(3):1254-60.
73. Li S, Shen XY, Ouyang T, Qu Y, Luo T, Wang HQ. Synergistic anticancer effect of combined crocetin and cisplatin on KYSE-150 cells via p53/p21 pathway. *Cancer Cell Int.* 2017;17:98.
74. Samarghandian S, Shoshtari ME, Sargolzaei J, Hossinimoghadam H, Farahzad JA. Anti-tumor activity of safranal against neuroblastoma cells. *Pharmacogn Mag.* 2014;10(Suppl 2): 419-24.

บทความปริทัศน์

สรรพคุณด้านการอักเสบและต้านมะเร็งทางเภสัชวิทยาของหญ้าฝรั่น

พีระพงศ์ เลิศนิมิตพันธ์

คลินิกการประกอบโรคศิลปะ สาขาการแพทย์แผนจีนหัวเฉียว

บทคัดย่อ: 西红花 หรือ หญ้าฝรั่น (*Crocus Sativus* L.) มักถูกนำไปใช้ในการผสมอาหาร ถนอมอาหาร และเป็นยา ในทาง การแพทย์แผนจีน หญ้าฝรั่นมีรสหวาน สุกุม เข้าเส้นลมปราณ หัวใจ ตับ มีฤทธิ์ในการกระตุ้นการไหลเวียนของเลือด สลายเลือดคั่ง คลายเครียดสงบจิตใจ ระบายความร้อนในเลือด ขับพิษ มีการบันทึกวิธีใช้งานของหญ้าฝรั่นมาอย่างยาวนาน โดยในเอเชียตะวันออกเฉียง และยุโรปตะวันออกมีการใช้ในการประกอบอาหาร การย้อมผ้า และเป็นยาสมุนไพร โดยมีสารประกอบออกฤทธิ์ที่สำคัญ เช่น safranal, crocin, picrocrocin และ crocetin เป็นต้น สารเหล่านี้มีฤทธิ์ในการต้านอนุมูลอิสระ ด้านการอักเสบ ต้านมะเร็ง เป็นต้น ในบทความนี้รวบรวมข้อมูลสารออกฤทธิ์และกลไกการออกฤทธิ์สำคัญต่างๆ ที่เกี่ยวกับการด้านการอักเสบและต้านมะเร็งใน หญ้าฝรั่น

คำสำคัญ: สมุนไพรจีน; หญ้าฝรั่น; ต้านอนุมูลอิสระ; ด้านการอักเสบ; ต้านมะเร็ง

ผู้รับผิดชอบบทความ: พีระพงศ์ เลิศนิมิตพันธ์: pplbeeg@gmail.com



Review Article

Research progress on anti-inflammatory and anti-tumor effects of saffron

Peeraphong Lertnimitphun

Huachiew Traditional Chinese Medicine clinic, Thailand

Abstract: Saffron or Croci Stigma (*Crocus sativus* L.) has been used as a food additive, preservative, and medicinal plant. In traditional Chinese medicine, saffron is considered to have sweet and neutral properties. Its actions include unblocking blood stagnation, relieving emotional distress, cooling blood, and resolving toxicity. In eastern literature, saffron has been recorded for its use as a food additive, dye, and medicine. Its active compounds, such as safranal, crocin, picrocrocin, and crocetin, have antioxidant, anti-inflammatory, and anti-tumor effects. This paper will focus on anti-inflammatory, and anti-tumor effects these active compounds and their mechanisms.

Keywords: Chinese medicine; saffron; antioxidant; anti-inflammatory; anti-tumor

Corresponding author: Peeraphong Lertnimitphun: pplbeeg@gmail.com