

# 西红花在阿尔茨海默病治疗上的研究进展

王如伟<sup>1,2,3</sup>, 曹王丽<sup>1,2</sup>, 金朱明<sup>1</sup>, 方玲<sup>1</sup>, 胡江宁<sup>2,3</sup> (1. 浙江康恩贝制药股份有限公司, 浙江杭州 310052; 2. 杭州贝罗康生物技术有限公司, 浙江杭州 310052; 3. 浙江中药制药技术重点实验室, 浙江杭州 310052)

**摘要** 介绍了西红花及其主要成分, 并综述国内外大量的体内、体外实验, 展现其治疗阿尔茨海默病的活性。通过查阅知网、PubMed 和 SciFinder 中相关文献和资料, 获得西红花实验数据, 并得出结论: 西红花具有清除自由基和抑制阿尔茨海默病代谢途径的活性。基于当前数据, 西红花可被视为有潜力的候选临床药物。

**关键词** 阿尔茨海默病; 西红花; 治疗; 活性成分

**中图分类号** S567 **文献标识码** A **文章编号** 0517-6611(2013)34-13180-02

西红花(学名: *Crocus sativus* L., 英文名: Saffron), 又称藏红花、番红花, 属鸢尾科(Iridaceae) 番红花属(*Crocus*) 的干燥柱头, 多年生球茎草本植物。西红花的主要成分是苦藏花素( $C_{16}H_{26}O_7$ ), 着色物质为藏花素( $C_{44}H_{64}O_{26} \cdot H_2O$ )。化学成分含番红花甙-1, 2, 3, 4(crocin-1~4)、番红花苦甙(picrocrocetin)、番红花酸二甲酯(crocetin dimethyl ester)、 $\alpha$ -番红花酸( $\alpha$ -crocetin)、番红花醛(safranal)、挥发油等。其柱头含多种胡萝卜素类化合物, 含量约 2%, 其中分离得番红花甙(crocin)-1、番红花甙-2、番红花甙-3、番红花甙-4、反式和顺式番红花二甲酯(trans-, cis-crocetin dimethyl ester)、 $\alpha$ -、 $\beta$ -胡萝卜素、 $\alpha$ -番红花酸( $\alpha$ -crocetin)、玉米黄质、番茄红素、番红花苦甙(picrocrocetin)。另含挥发油 0.4%~1.3%, 油中主要含番红花醛(safranal), 为番红花苦甙的分解产物, 其次含桉油精、蒎烯等; 此外含异鼠李素、山柰素及维生素 B1 和维生素 B2<sup>[1]</sup>。早年研究发现, 西红花可减轻动脉粥样硬化斑块的形成、减低胆固醇, 促进脂肪代谢, 从而达到降血脂的效果; 对氧自由基有抑制作用, 从而达到抗氧化的作用; 还有兴奋子宫、活血止血、抗肾炎、促进视网膜动脉血流量等功能<sup>[2]</sup>。西红花良好的药理活性使其成为医药研究的热点之一。

在当今时代, 焦虑、抑郁症、阿尔茨海默氏病(Alzheimer's Disease, AD) 和其他认知障碍变得越来越普遍, 以上病变均由于中枢神经系统(CNS) 功能或器官功能的突变, 其中一个重要的中枢神经系统疾病就是阿尔茨海默氏病, 又称老年痴呆症。发达国家 AD 发病率为 4%~6%, 预计到 2050 年, 全球约 1.85 亿人患 AD。我国从 20 世纪 90 年代起即进入人口老龄化社会, 老年人口以年均 3.3% 的速度上升, AD 发病率约为 1%, 65 岁以上发病率在 3%~5%, 并呈逐年递增趋势, 年龄每增加 5 岁, 痴呆发病就增加近 1 倍, 80 岁以上老年人中痴呆发病率超出 20%。随着人口老龄化的日趋明显, AD 必将成为一个严重的社会问题。AD 患者早期出现长期记忆和身体功能的丧失, 短期记忆问题, 后期会伴随记忆丧失和死亡<sup>[3-4]</sup>。AD 已成为继心脑血管疾病和

癌症之后威胁老年人健康的第三大杀手。目前尚无有效防治老年痴呆症的药物, 已开发的部分缓解药物也是以西药为主<sup>[5]</sup>。由于患病量逐年上升, 研发 AD 类治疗药物已成为国内外医学界研究的热点之一。

大量文献报道过西红花提取物对认知功能障碍疾病的治疗作用, 从 20 世纪 90 年代开始, 国外逐渐开始对西红花提取物或西红花有效成分单体进行临床试验, 均取得显著的疗效。伊朗是世界上最大的西红花产地, 德黑兰大学 Akhondzadeh 等在一项随机试验中, 30 mg 藏红花提取物(胶囊) 用药 6 周, 与使用安慰剂相比, 能够显著缓和抑郁症, 并且没有明显的副作用; 进一步的试验中, 将西红花与药物氟西汀(百忧解) 进行对比发现, 西红花同样有效, 无论是针对抑郁症还是癫痫<sup>[6-7]</sup>。2011 年 4 月, 伊朗批准两种源自西红花的药物上市。

西红花广泛用于治疗冠心病、心绞痛以及血栓闭塞性脉管炎等疾病, 而且对高血压、高血糖、高血脂具有非常好的调节效果, 对心血管疾病具有明显的预防和治疗的作用<sup>[8-9]</sup>。关于西红花提取物治疗 AD 研究的深入, 涉及的机制包括抗氧化作用、 $A\beta$  蛋白作用等方面, 笔者就西红花提取物对 AD 治疗中的作用进行综述。

## 1 AD 的氧自由基学说与西红花提取物的抗氧化作用

AD 病因之氧自由基学说认为, 在有氧代谢过程中, 线粒体不断产生副产物——活性态氧。当体内正常的防御功能衰退时, 产生氧化损伤, 过量氧自由基可引起不同程度的细胞毒性, 尤其对神经元产生瞬时的不可逆损伤。

大量实验直接证实 AD 患者脑中氧化强度上升, 氧自由基造成细胞膜中的脂质以及胞内蛋白质、DNA 的过氧化作用, 使细胞膜、细胞内微环境、能量代谢和遗传等方面均发生破坏性的变化, 导致了神经细胞的死亡。因此抗氧化剂可能有治疗 AD 的作用, 通过消除活性氧或阻止其形成, 以延缓、阻止神经细胞的退行性变化。目前针对该病因的药物有 Selegiline、Lazabemide、维生素 E、褪黑素(melatonin)、银杏叶提取物(Ginkgo biloba)、雌激素等<sup>[10-11]</sup>。中药的抗氧化作用在国内已受到广泛重视。

多项研究表明西红花提取物具有抗氧化、清除自由基及阻止脂质过氧化作用, 特别是其中的西红花醛和西红花酸。石磊<sup>[12]</sup> 发现西红花酸能有效清除次黄嘌呤/黄嘌呤氧

**作者简介** 王如伟(1967-), 男, 浙江丽水人, 高级工程师, 从事药物开发研究。

**收稿日期** 2013-11-20

化酶反应体系产生  $O_2$ ,降低 LDL 氧化易感性,显示体外抗氧化活性,并能明显提高大鼠血清 SOD、GPX 等抗氧化酶活性,提高血清抗氧化能力,显示出体内外抗氧化活性。Sadeghnia 等<sup>[13]</sup>将西红花醛(safranal)给药由喹啉酸(Quinolinic acid,QA,终浓度 300 nmol,海马内注射)诱导的海马氧化损伤的大鼠,给予生理盐水或藏红花醛(72.75、145.5、291 mg/kg),结果显示:与对照组动物相比,QA 诱导后硫代巴比土酸反应物质 TBARS 水平和 DNA 尾部百分比上升,抗氧化能力(FRAP 值)和海马总巯基含量显著下降,给药西红花醛(72.75、145.5、291 mg/kg,腹腔注射),能剂量依赖性降低 QA 诱导的脂质过氧化作用( $P < 0.001$ )和氧化性 DNA 损伤( $P < 0.001$ )。

目前,对于西红花提取物抗氧化作用研究较多,西红花提取物中含有的西红花苷、西红花酸等有效成分均具有强的抗氧化活性,可直接清除氧自由基,保护神经细胞等,降低诱导物对其的损伤作用。西红花提取物改善内皮细胞氧化应激和线粒体功能可能通过 Sirt1-PGC1 $\alpha$  通路介导。

## 2 APP 的代谢途径与西红花提取物对其的影响

人体内第 21 号染色体编码  $\beta$  淀粉样蛋白(A $\beta$ ),是阿尔茨海默病脑内主要病理标志性蛋白之一,它的形成、沉积和降解启动和贯穿了 AD 的整个病理过程。A $\beta$ 42 是由 42~43 个氨基酸组成的蛋白质片断,主要位于 AD 患者脑内;若在缬氨酸 711 和异亮氨酸 712 之间酶切割则形成 A $\beta$ 40,正常老年人和 AD 患者脑内均存在,但 A $\beta$ 42 更易聚集形成淀粉样蛋白,是形成老年斑的主要成分,提示它在 AD 发病机制中占有更重要的作用。

正常 APP 通过  $\alpha$ -分泌酶、 $\beta$ -分泌酶、 $\gamma$ -分泌酶的正常酶切成大的 N 端片段(sAPP $\alpha$ )和小的跨膜片段,但大部分 APP 突变体的突变位点集中或者靠近这些酶类的位点,产生 A $\beta$  分子。能够增强  $\alpha$ -分泌酶、减少  $\beta$ -或  $\gamma$ -分泌酶,阻断 APP 分解产生 A $\beta$ ,分泌酶抑制剂类药物目前还处于 I 期阶段,因此增加 sAPP $\alpha$  的分泌和  $\alpha$ -分泌酶的表达已成为治疗 AD 药物开发的重要方向<sup>[14]</sup>。

Papandreou 等体外研究黄瓜柱头提取物具有抗氧化作用和影响的 A $\beta$  纤维形成,黄瓜柱头提取物抗氧化作用高于西红柿和胡萝卜,另外,抑制 A $\beta$  原纤维的形成呈浓度和时间依赖性。西红花提取物中的反式西红花二甲脂在较低浓度条件下,抑制 A $\beta$  原纤维形成<sup>[15]</sup>。另外,还发现西红花酸对 A $\beta$ 25-35 导致的海马神经元损伤有神经保护作用,并能显著降低 A $\beta$ 25-35 引起的 ROS 水平的升高<sup>[16]</sup>。

目前,关于西红花提取物如何作用多种分泌酶的机制,还未清楚了解,多数提出西红花提取物作用于 APP 在体内的剪切过程,增加 sAPP $\alpha$  的释放。

## 3 西红花提取物对细胞凋亡和增殖的影响

据报道,A $\beta$  的增加、自由基产生和脂质过氧化作用增加神经细胞毒性,导致细胞凋亡和细胞死亡。西红花提取物对  $\beta$  淀粉样蛋白毒性的阻止不仅仅在于抗氧化活性而同时也在其抗凋亡作用。

研究证明,丙烯酰胺(ACR)诱导 PC12 细胞后,细胞活力降低,DNA 碎片增加和磷脂酰丝氨酸暴露,Bax/Bcl-2 比值升高,用 10~50  $\mu$ mol/L 西红花提取物预处理 PC12 细胞后能显著降低 ACR 剂量依赖性细胞毒性,下调 Bcl-2 和 Bax 的表达,并减少处理的细胞凋亡。此外,藏红花素抑制暴露于 ACR 的细胞生成 ROS<sup>[17]</sup>。孔艳<sup>[18]</sup>等通过系红花酸作用于  $H_2O_2$  诱导 PC12 细胞氧化应激损伤,将不同浓度(0.1、1、5、10  $\mu$ mol/L)西红花酸加入处理后的 PC12 细胞 24 h,发现作用后的细胞活力上升,降低了线粒体膜电位(MMP),有效清除活性氧(ROS),激活磷酸化 ERK1/2。

## 4 西红花提取物对激素和神经系统的影响

AD 患者能产生小胶质细胞活化的负向调控,在大鼠脑组小胶质细胞组织中,西红花素能有效地抑制 LPS 诱导的一氧化氮(NO)的释放,降低 LPS 诱导后肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素-1 $\beta$  和细胞内活性氧的产生,此外还降低  $\beta$ -淀粉样蛋白形成。在海马脑切片观察到,西红花素能减少 LPS 导致的海马细胞死亡,减少各种神经毒性分子生成、激活对小胶质细胞的神经保护作用<sup>[19]</sup>。

西红花素抑制肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$  诱导的 PC12 细胞的凋亡,氧化应激降低了细胞中谷胱甘肽表达水平,其为 N-SMase 基因的强效抑制剂,西红花素治疗后引起 N-SMase 基因活化、降低神经酰胺的产量和酶类的磷酸化,这些研究结果都证明西红花素能抑制 GSH 依赖性氧化应激介导的细胞死亡,能对抗谷氨酸的神经毒性<sup>[20-21]</sup>。

国内,西红花提取物已用于多种疾病领域,在局部缺血和神经损伤时也具有神经保护的作用,但分子机制尚未完全清楚<sup>[22-25]</sup>。总之,AD 疾病治疗非可逆,且病因不明确,因此到目前为止,尚无针对其病因的特效药,绝大部分药物尚处于基础研究及临床试验阶段。已上市的药物也只是对症治疗,还不能对其病程产生影响。中药经过长期的应用实践,证实对 AD 的治疗有一定的优势,但目前尚无治疗 AD 的中药成药被国家药品监督管理局批准生产上市。由于老年性痴呆的病因仍然不清楚,且该病发病过程中涉及的环节较多,西药治疗大多针对单一环节或单一靶位点,覆盖面较窄,所以疗效不够满意。而中药复方全方位、多环节的治疗策略正好符合目前对老年性痴呆的认识。

## 参考文献

- [1] HOWES M J, HOUGHTON P J. Ethnobotanical treatment strategies against Alzheimer's disease[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2012, 9(1): 67-85.
- [2] POMA A, FONTECCHIO G, CARLUCCI G, et al. Anti-inflammatory properties of drugs from saffron crocus[J]. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*, 2012, 11(1): 37-51.
- [3] ABE K, SAITO H. Effects of saffron extract and its constituent crocin on learning behaviour and long-term potentiation[J]. *Phytother Res*, 2000, 14(3): 149-152.
- [4] AXELSEN P H, KOMATSU H, MURRAY I V. Oxidative stress and cell membranes in the pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. *Physiology*, 2011, 26(1): 54-69.
- [5] DEFINA P A, MOSER R S, GLENN M, et al. Alzheimer's Disease Clinical and Research Update for Health Care Practitioners[J]. *J Aging Res*, 2013: 1-9.

(下转第 13185 页)

一直处于较弱势;施基肥的比不施的强,并有随基肥量增加而增加的趋势;常规施 9 000 kg 猪粪/hm<sup>2</sup> 的长势仅好于不施猪粪 0 kg 猪粪/hm<sup>2</sup>,其施肥效果并不明显;施 12 000 kg 猪粪/hm<sup>2</sup> 的蜘蛛香在生育中期时表现为优,但很快下降转为良;以施 15 000、18 017 kg 猪粪/hm<sup>2</sup> 的全生育期表现优良;而最高施 21 017 kg 猪粪/hm<sup>2</sup> 的全生育期表现强势,但到后期收获时不落黄,大量养份供给叶片,不利根部生长。

(4) 蜘蛛香植株的生物学性状以施猪粪的大多数性状均超过不施猪粪的。在施基肥中,其株高、茎高、茎粗、须根粗、根茎 2 级蘖数、抽苔数、须根数、绿叶数、地上鲜重等 9 个指标随基肥量的增加而具有增高、增粗、增多的趋势。根茎粗、根茎 1 级蘖、地下干重、地下干产、地下鲜重、地下鲜产、地上干重、小区全草重等 8 个指标中的大多数表现出随基肥量的增加而上升到最高的 18 017 kg 猪粪/hm<sup>2</sup> 时又小幅下降,但下降的程度小于 9 000 或 12 000 kg 猪粪/hm<sup>2</sup>。茎节数、根茎长、根茎节数、须根长、10 叶厚、最大叶长、叶宽、柄长、地下折干率、干重根/冠比等 10 个指标随基肥量的增加其变化没有规律性,其变化有大有小,变化较小的有 10 叶厚、最大叶长、最大叶宽、地下折干率和干重根/冠,变化明显的有最大叶柄长。

(5) 综合上述:蜘蛛香植株的生物学性状以不施猪粪的各方面表现均差,施猪粪的大多数性状均超过不施猪粪的,特别是封行提前 2~6 d,使营养生长旺盛时间提前,对植株生长发育有利。在施猪粪的 5 个处理中,常规施猪粪 9 000 kg/hm<sup>2</sup> 的长势仅优于不施猪粪 0 kg/hm<sup>2</sup>,其施肥效果并不明显;施猪粪 15 000 和 18 017 kg/hm<sup>2</sup> 的蜘蛛香大多数性状

表现优良,产量最高和次高;而施肥最多的 21 017 kg 猪粪/hm<sup>2</sup>,虽地上株高、茎高、茎粗明显增加,但根茎长、根茎粗、根茎节数、根茎 1 级蘖数等地下部性状并不是最好的。以此表明:对当年移植当年生长收获的蜘蛛香,并非基肥越多越好,当底肥过多时地上部生长过旺,植株过高,而地下部产量反而下降。

#### 参考文献

- [1] 包骏,冉懋雄. 贵州苗族医药研究与开发[M]. 贵阳:贵州科技出版社,1999:199.
- [2] 黄宝康,郑汉臣,张巧艳,等. 缙草和蜘蛛香的资源分布及民族药用调查[J]. 中国野生植物资源,2006,25(1):12-15.
- [3] 徐树芸. 贵州十种民族药的应用研究[J]. 世界科学技术:中医药现代化,2006,8(6):73-74.
- [4] 胡铁群,张如松. 药用植物蜘蛛香化学成分及药理作用研究[J]. 中国现代药物应用,2009,3(24):194-197.
- [5] 李元旦,李蓉涛,李海舟. 蜘蛛香的化学成分研究[J]. 云南中医中药杂志,2011,32(6):80-81.
- [6] 梁光义,周欣,王道平,等. 贵州蜘蛛香挥发性成分的 GC-MS 研究[J]. 中国药理学杂志,2002,37(12):959.
- [7] 都晓伟,吴军凯. 缙草属植物化学成分及药理活性研究进展[J]. 国外医药·植物药分册,2006,21(1):10-14.
- [8] 狄宏晔,石晋丽,闫兴丽,等. 蜘蛛香药材质量标准研究[J]. 中国中药杂志,2007,32(22):2357-2359.
- [9] 陈玲,鲍家科,徐洪,等. 贵州地产蜘蛛香质量分析[J]. 中国当代医药,2010,17(13):46-47.
- [10] 卢素琳,钟恒亮,张贵林,等. 苗药仙人掌胃康胶囊抗溃疡作用的实验研究[J]. 中国民族民间医药杂志,2000,44(3):158-159.
- [11] 陈畅,李韶蕾,唐仕欢,等. 蜘蛛香药理研究进展[J]. 中国中药杂志,2012,37(14):2174-2177.
- [12] 丁帅,王中珍,王蝶,等. 蜘蛛香色素对丝绸物的环保染色[J]. 国际纺织导报,2012(12):46-48.
- [13] 张雁萍,杨志刚,陈显国. 安顺、六枝(两地)野生蜘蛛香生长发育及产量对比试验[J]. 安徽农业科学,2013(7):2907-2909.

(上接第 13181 页)

- [6] AKHONDZADEH S, SABET M S, HARIRCHIAN M H, et al. Saffron in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a 16-week, randomized and placebo-controlled trial [J]. J Clin Pharm Ther, 2010,35(5):581-588.
- [7] AKHONDZADEH S, SHAFIEE SABET M, HARIRCHIAN M H, et al. A 22-week, multicenter, randomized double-blind controlled trial of *Crocus sativus* in the treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease [J]. Psychopharmacology, 2010,207(4):637-643.
- [8] RUSSO P, FRUSTACI A, DEL BUFALO A, et al. Multitarget drugs of plants origin acting on Alzheimer's disease [J]. Curr Med Chem, 2013,20(13):1686-1693.
- [9] DENG Y, GUO Z G, ZENG Z L. Studies on the pharmacological effects of saffron (*Crocus sativus* L.) [J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 2002,27(8):565-568.
- [10] SHARMA J. Alzheimer's disease: an update [J]. Nurs J India, 2012,103(6):245-248.
- [11] HATTORI H. Effectiveness and limitation of newly approved drugs for Alzheimer's disease [J]. Seishin Shinkeigaku Zasshi, 2013,115(1):22-31.
- [12] SHI L. The antioxidant research of Crocetin In vivo and vitro [J]. Guide of China Medicine, 2012,10(15):118-120.
- [13] SADEGHNIA H R, KAMKAR M, ASSADPOUR E, et al. Protective Effect of Safranal, a Constituent of *Crocus sativus*, on Quinolinic Acid-induced Oxidative Damage in Rat Hippocampus [J]. Iran J Basic Med Sci, 2013,16(1):73-82.
- [14] SAKAI K, YAMADA M. Aβ immunotherapy for Alzheimer's disease [J]. Brain Nerve, 2013,65(4):461-468.
- [15] PAPANDREOU M A, KANAKIS C D, POLISSIOU M G, et al. Inhibitory activity on amyloid-beta aggregation and antioxidant properties of *Crocus sativus* stigmas extract and its crocin constituents [J]. J Agric Food Chem, 2006,54(23):8762-8768.

- [16] GEROMICHALOS G D, LAMARI F N, PAPANDREOU M A, et al. Saffron as a source of novel acetylcholinesterase inhibitors: molecular docking and in vitro enzymatic studies [J]. J Agric Food Chem, 2012,60(24):6131-6138.
- [17] MEHRI S, ABNOUS K, MOUSAVI S H, et al. Neuroprotective effect of crocin on acrylamide induced cytotoxicity in PC12 cells [J]. Cell Mol Neurobiol, 2012,32(2):227-235.
- [18] KONG Y, LUO T, JIANG W, et al. Protective effect of crocetin on hydrogen peroxide-induced cell injury [J]. Anatomical Research, 2012,34(5):358-363.
- [19] HOSSEINZADEH H, SADEGHI SHAKIB S, KHADEM SAMENI A. Acute and subacute toxicity of safranal, a constituent of saffron, in mice and rats [J]. Iran J Pharm Res, 2013,12(1):93-99.
- [20] SHINJI SOEDA, TAKASHI OCHIAI, HIROSHI SHIMENO. Pharmacological activities of crocin in saffron [J]. Journal of Natural Medicines, 2007,61(2):102-111.
- [21] LESNÉ S E. Breaking the Code of Amyloid-β Oligomers [J]. Int J Cell Biol, 2013,950783.
- [22] ROSENBERG R N, LAMBRACHT-WASHINGTON D. DNA Aβ42 vaccination as possible alternative immunotherapy for Alzheimer disease [J]. JAMA Neurol, 2013,70(6):772-773.
- [23] KYONG NYON NAM, YOUNG-MIN PARK, HOON-JI JUNG. Anti-inflammatory effects of crocin and crocetin in rat brain microglial cells [J]. European Journal of Pharmacology, 2010,648(1/3):110-116.
- [24] MOGHADDASI M S. Saffron Chemicals and Medicine Usage [J]. Journal of Medicinal Plant Research, 2010,4(6):427-430.
- [25] KIANBAKHT S, GHAZAVI A. Immunomodulatory Effects of Saffron: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial [J]. Phytotherapy Research, 2011,25(12):1801-1805.