

DOI:10. 16305/j. 1007-1334. 2016. 11. 027

西红花治疗精神疾病研究进展及作用机制探讨

柯 樱, 安泳潼, 赵亚红

上海医药集团股份有限公司(上海 201203)

【摘要】 系统总结西红花治疗抑郁、焦虑、强迫症、精神分裂、性功能障碍、经前综合征等精神疾病的研究进展及相关作用机制,其疗效可能与西红花的抗氧化、抗炎、神经内分泌和神经保护作用有关。

【关键词】 西红花;抑郁;焦虑;精神分裂;性功能障碍;经前综合征

Research progress on the treatment of psychological diseases with *Crocus sativus* L. and its mechanisms

KE Ying, AN Yong-tong, ZHAO Ya-hong

Shanghai Pharmaceutical Co. Ltd., Shanghai, 201203

Abstract: The research progress on the treatment of psychological diseases with *Crocus sativus* L. and its related mechanism were systematically summarized, including depression, anxiety, obsessive-compulsive disorder, schizophrenia, sexual dysfunction and premenstrual syndrome. The mechanism may be related to antioxidation, anti-inflammation, neuroendocrine and nerve protective effect.

Keywords: *Crocus sativus* L.; depression; anxiety; schizophrenia; sexual dysfunction; premenstrual syndrome

西红花 *Crocus sativus* L. 为鸢尾科(Iridaceae)番红花属 *Crocus* L. 植物, 原产于伊朗等地中海沿岸国家和小亚细亚地区。目前我国、印度和日本也有栽培, 其主要药用部位为花柱的干燥柱头, 具有活血化瘀、凉血解毒、解郁安神之功效。作为世界上最昂贵的香料之一, 除了作为香料、染料及食品添加剂的传统价值, 西红花的药用历史也有 2500 年^[1]。中国元朝《饮膳正要》、明朝《本草纲目》等药学名著记载了其药用功效:“主心忧郁积, 气闷不散, 活血, 久服令人心喜。又治惊悸。”

目前研究认为, 西红花包含四种主要的生物活性化合物: 西红花苷(西红花素, 非四萜类色素)、西红花酸(藏花酸, 包括西红花酸甲酯类、西红花酸葡萄糖酯类、西红花酸龙胆二糖酯类等)、西红花苦苷(环香叶烷型单萜类化合物)和藏花醛。西红花的颜色主要和西红花苷与西红花酸有关, 味道主要与西红花苦苷有关, 而其独特的香气则主要来源于藏花醛。除了这些化合物, 西红花还包含超过 150 种挥发性和具有香气的化合物, 以及许多非挥发性活性成分, 其中包括大量类胡萝卜素、玉米黄质、番茄红素、 β -胡萝卜素和多糖等^[2]。

传统医学中, 西红花被用于治疗许多疾病, 包括痉

挛、哮喘、月经失调、惊厥、肝脏疾病、疼痛等^[3-4]。在过去的三十年中, 大量的科学研究考察了西红花治疗或预防精神疾病、心血管疾病、神经退行性疾病、癌症等的可能功效^[2]。其中西红花对精神疾病的疗效最引人关注, 已有超过 20 个研究西红花缓解疾病与改善健康状况的对照与非对照的临床研究发表, 其中多数研究关注西红花对行为和心理状态的影响, 例如抑郁症状和情绪相关疾病^[5]。本文系统总结了西红花治疗精神疾病的研究进展及相关机制。

1 西红花对精神疾病的影响

1.1 抗抑郁作用 抑郁症是一种最常见的心理疾病。重度抑郁症的症状(MDD)包括体重过度下降或增加、嗜睡或失眠、感觉毫无价值、缺乏快感、难以思考、精神无法集中、持续的悲伤情绪、严重的自杀企图或有自杀行为。药物治疗是目前最常用的抑郁症治疗方法, 但许多患者不能忍受一些抗抑郁药物的副作用(如焦虑、食欲不振和性功能障碍)。出于安全考虑, 在过去几年, 作为处方药物治疗 MDD 的替代品, 草药疗法越来越受欢迎。其中, 基于最近的临床试验的结果, 西红花已经成为一种很有前途的治疗抑郁症的草药。

1.1.1 西红花与安慰剂对照比较 Akhondzadeh 等、Moshiri 等^[6-7]均进行了一个为期 6 周的随机、双盲、安慰剂对照的临床试验, 使用剂量为 30 mg/d 的西红花

【作者简介】柯樱, 女, 硕士, 主要从事天然药物提取、分离研究工作

柱头提取物,考察西红花对抑郁症患者抑郁症状的影响;研究结果显示,西红花治疗组患者比安慰剂组患者的抑郁症状有较大的改善,与基线值相比,汉密尔顿抑郁量表评分(HAMD 评分)、Cohen's d 效应值均有统计学意义。

1.1.2 西红花与抗抑郁药对照比较 Akhondzadeh 等^[8]进行了一个为期 6 周的随机、双盲、抗抑郁药对照的临床试验,比较 30 mg/d 的西红花柱头提取物与 100 mg/d 的丙咪嗪的抗抑郁疗效。研究结果显示,两个治疗组均能明显降低 HAM-D 评分,且组间无显著性差异。

Noorbala 等^[9]进行的一个为期 6 周的随机、双盲、抗抑郁药对照的临床试验中,使用 30 mg/d 的西红花提取物,治疗轻度到中度抑郁症效果和 20 mg/d 的氟西汀相当,两个治疗组的 HAMD 评分均下降,组间无显著性差异。其后,Akhondzadeh 等^[10]进行的一个为期 8 周的随机、双盲、氟西汀对照的临床试验,也获得了类似的结果。

在最近发表的 Shahmansouri 等^[11]进行的一个为期 6 周的随机、双盲、抗抑郁药对照临床研究中,考察了西红花与氟西汀对接受经皮冠状动脉介入术后重度抑郁症患者的影响,受试者年龄范围为 20~60 岁。研究结果显示,西红花柱头提取物在减少接受经皮冠状动脉介入术后患者的抑郁症状方面,也同氟西汀一样有效,两组 HAMD 评分均下降,组间无显著性差异。

以上研究结果表明,西红花花柱和花瓣提取物连续服用 6~8 周,可有效治疗抑郁症,其抗抑郁效果与氟西汀相当。

1.2 抗焦虑与强迫症作用 西红花柱头在传统医学中用于失眠和焦虑。Pitsikas 等^[12]采用明暗箱测试法发现 50 mg/kg 剂量的西红花苷或 1.5 mg/kg 的地西洋并不影响动物的自主活动,但可以大大延迟大鼠进入暗箱的时间以及增加大鼠明箱活动时间。相反,低剂量的西红花苷(15~30 mg/kg)未显示明显改善焦虑。

Hosseinzadeh 等^[13]采用高架十字迷宫试验考察了西红花水提物及其成分西红花苷及藏花醛对小鼠焦虑行为的影响。研究发现,西红花水提取物低剂量(56、80 mg/kg)和藏花醛高剂量(0.15、0.35 ml/kg)均能明显增加动物进入开放臂活动时间,表明二者都具有抗焦虑作用,但西红花苷却没有显示出类似的抗焦虑作用。实验结果显示,除抗焦虑外,西红花水提物和藏花醛还具有一定的安眠效果。在一个女性受试者参加的人体试验中,接触西红花气味 20 min 可显著降低皮质醇水平,不论受试者处于卵泡期还是黄体期,这个也与

焦虑症状减轻有关^[14]。

强迫症(OCD)是一种常见的精神障碍,定义为重复性强迫思维和强迫行为。非选择性 5-羟色胺受体激动剂 mCPP 可加重强迫症患者的症状,其诱导的大鼠过度自我梳理被认为是啮齿动物中的 OCD 样行为。Georgiadou 等^[15]给大鼠腹腔注射 0.6mg/kg 间氯苯哌嗪(mCPP)建立过度梳理行为模型,腹腔注射给予 30、50 mg/kg 的西红花苷,发现可以减轻大鼠自我梳理行为,说明其对大鼠强迫症具有治疗作用,同时提示,西红花苷作用于 5-HT_{2c} 受体部位从而影响血清素激活机制。

1.3 对精神分裂症的影响 氯胺酮为临床常用的全身麻醉药,是非选择性 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂。临床研究和动物实验均表明,氯胺酮长时间给药可出现精神分裂样表现,非竞争性 NMDA 受体拮抗剂氯胺酮可影响认知并诱导啮齿类动物精神分裂症状。

Georgiadou 等^[16]考察了西红花苷扭转氯胺酮致大鼠精神分裂样表现的能力。结果显示,50 mg/kg 西红花苷可减轻氯胺酮(25 mg/kg, ip)诱发的全身运动过强、思维定势和共济失调。随后的研究显示,西红花苷(15 和 30 mg/kg, ip)可逆转氯胺酮(3 mg/kg, ip)诱导的 NORT 能力缺陷,50 mg/kg 西红花苷可扭转氯胺酮(8 mg/kg, ip)诱导的社会隔离。

另外,Fadai 等^[17]评估了西红花水提物(SAE)或其活性组分西红花苷对奥氮平治疗的精神分裂症患者的奥氮平致代谢综合征(MetS)及胰岛素抵抗的影响。结果显示,与安慰剂相比,每日服用 30 mg 西红花提取物或西红花苷可显著降低患者的空腹血糖;此外,西红花水提物可以有效预防奥氮平诱导的代谢综合征。研究过程中未见严重不良反应报告。

1.4 对性功能障碍和不育的影响

1.4.1 西红花对男性性功能障碍的影响 Modabbernia 等^[18]研究发现,服用西红花(30 mg/d, 连续 4 周)可有效治疗氟西汀引起的勃起功能障碍。重要的是,西红花组发生的不良反应与安慰剂组相当。研究过程中记录了 9 个不良反应报告,两个治疗组间不良反应的发生率无明显差异。这一发现非常重要,因为大多数的选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)导致的性功能障碍是与 SSRI 相关的重要不良反应,有些情况下甚至会逆转 SSRI 在情绪改善方面的获益。而西红花在抗抑郁作用之外,兼具改善勃起功能障碍的优势,提示西红花可能成为 SSRI 类药物治疗抑郁症的理想联用药物。

而在 Safarinejad 等^[19]进行的一个 260 例特发性少弱精子症、不育症男性患者参与的大规模随机、双盲、安慰剂对照试验中,考察了西红花对精液参数和精浆抗氧化能力的影响。结果显示,服用 26 周 60 mg/d 的西红花组患者与安慰剂组患者相比,性功能参数并没有显著性差异。在另一个开放标签、随机、固定剂量的交叉试验中,Safarinejad 等^[20]比较了西红花(60 mg/d)与西地那非(50 mg/d)对 346 例男性勃起功能障碍患者的勃起功能的影响,结果未发现服用 12 周西红花(30 mg/d,2 次/日)对男性勃起功能障碍的有益影响。

然而,在更高的剂量下,又有新的研究发现。Shamsa 等^[21]给男性性功能障碍患者服用 200 mg/d 西红花片,连续 10d,发现患者的勃起功能指数增加,勃起持续时间也明显增加。相比之下,Modabbernia 等^[18]使用 30 mg/d 剂量的西红花,连续 14 天,男性性功能障碍患者的勃起功能指数仅稍有改善。

1.4.2 西红花对女性性功能障碍的影响 在一项随机、双盲、安慰剂对照的临床研究中,Kashani 等^[22]对 38 个应用氟西汀(40 mg/d)至少 6 周,病情稳定,并主观感受性功能障碍的抑郁症女性进行了研究。这些患者被随机分组,分别服用西红花(30 mg/d)和安慰剂胶囊,连续 4 周。调查结果显示,西红花组患者的性功能显著改善。得出结论,西红花可以安全有效地改善性功能,包括性兴奋、润滑以及女性报告中氟西汀相关的性交疼痛等问题。研究中没有关于性欲、满意度或者高潮的变化报告。两个研究组报告的不良反应发生率相当。

1.5 对经前期综合征的影响 经前期综合征(premenstrual syndrome, PMS)是指在经前反复发生的涉及躯体和精神(情感、行为)两方面的症候群,并且影响妇女日常生活和工作。美国精神病协会对经前期综合征的严重类型称为经前焦虑症(PMDD)。抑郁和焦虑等情绪困扰,是常见的经前综合征的症状。一个随机对照试验研究了西红花对经前综合征的影响,Agha-Hosseini 等^[23]发现给月经周期规律的、患经前综合征的女性服用西红花 80% 醇提取物,30 mg/d,连续 8 周,与安慰剂相比,可显著缓解经前症状和抑郁水平。

1.6 对体重管理/零食消费等行为的影响 在一个为期 8 周的随机、双盲、安慰剂对照的临床研究中,Gout 等^[24]考察了补充西红花对零食消费行为和体重减轻的影响。研究发现,健康的、轻度超重的妇女连续服用 8 周西红花后,西红花组体重显著减轻,零食消费行为明显减少。研究者得出的结论是,服用西红花的满足效应导致零食消费的减少及更多体重的降低。

2 西红花治疗精神疾病的作用机制研究

鉴于许多西红花中包含许多活性成分,它可能有几个潜在的抗抑郁药物作用机制。体外和体内动物或人体基础研究数据显示,西红花治疗抑郁症的潜在相关机制包括其抗氧化作用、抗炎作用、对血清素与肾上腺皮质(HPA)轴调节作用及神经保护效应等。

2.1 抗氧化作用 重度抑郁症与氧化应激水平升高以及抗氧化防御系统的减弱有关。最近的一项对包括 4 980 例受试者的 23 个研究的荟萃分析证实,氧化应激水平的升高和个体抗氧化状态的降低与抑郁相关^[25]。抑郁症与抗氧化酶,如超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶的降低以及氧化应激的标记物[如丙二醛(MDA)]的增加特异性相关^[26]。抑郁患者氧化应激水平增加,影响炎症和免疫反应,破坏神经递质平衡,导致进一步神经退化^[27]。

西红花及其主要成分西红花苷、西红花酸和藏花醛,都是强有力的抗氧化剂。在动物实验中,藏花醛和西红花均可增加肝组织中 CAT 活性^[28-29],同时这三个成分均可提高 SOD 水平及谷胱甘肽的利用度^[30]。西红花及其成分还可防止氧化应激,这点可以通过其降低脂质过氧化的标记物,例如 MDA、硫代巴比妥酸活性物质和 8-iso-前列腺素 F(2 β)水平来证实^[31]。

虽然藏花醛、西红花苷和西红花酸都有强大的抗氧化作用,但当它们组合为一体时,其抗氧化效应是最强的。比较西红花苷与西红花对几种抗氧化酶和氧化应激的标记物的影响,结果显示二者都是有效的,但西红花的作用更强^[28]。提示西红花中的各种有效成分在改善氧化应激方面发挥了协同作用。

2.2 抗炎作用 在过去的十年里,关于炎症和免疫系统失调对重度抑郁症影响的研究越来越多。根据荟萃分析,人们已经发现抑郁症与 C 反应蛋白、白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平增加有关。而抗抑郁药物的抗炎作用也被最近的两个荟萃分析结果证实^[32-33]。关于以炎症为基础的疾病和抑郁症的重要的共同伴随疾病(如心血管疾病、癌症、消化系统疾病和病毒感染后感染)的研究数据,以及细胞因子疗法治疗丙型肝炎引发抑郁症状的情况^[34],进一步支持了炎症在抑郁症中的作用。

对西红花苷和西红花酸的研究已证实西红花具有强大的抗炎作用^[35]。在体外研究中,西红花苷表现出对环氧化酶(COX-1 和 COX-2 酶)的双重抑制活性,并且抑制前列腺素 E₂ 的产生(PGE₂)。化学诱导关节炎小鼠 TNF- α 、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、核转录因子 kappa B(NF- κ B)、IL-6、环氧化酶-2(COX-2)和 PGE₂

血清水平的升高可被西红花苷有效地中和^[36]。在化学诱导的结肠炎小鼠中,西红花苷可降低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、干扰素- γ (IFN- γ)、NF- κ B 及 COX-2,并诱导一氧化氮合酶的 mRNA 表达^[37]。西红花苷和藏花酸也可减少脂多糖刺激的小胶质细胞产生的 TNF- α 、IL-1 β 以及 NF- κ B 的激活^[38]。

最近的证据表明,西红花可驱动 Th2 免疫。小鼠口服西红花乙醇提取物会加强体液免疫的 Th2 反应,导致抗 CD19 微球标记 B 淋巴细胞[CD19(+)B 细胞]和细胞因子 IL-4 升高。然而西红花没有显著影响 Th1 细胞因子、白细胞介素-4(IL-4)和 IFN- γ ^[39]。Th2 上调可能特异性的与抑郁相关,同时与 Th1 或细胞介导的免疫的过度激活有关。

2.3 对血清素的影响 神经递质失衡普遍被认为是重度抑郁症的主要原因,目前主要研究兴趣集中于羟色胺系统。色氨酸损耗会诱发有抑郁症病史患者的抑郁症状^[40]。研究表明抑郁症患者的血清素受体异常,并且抑郁症患者个体色氨酸羟化酶的表达异常。5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)治疗抑郁的有效性被广泛认可也进一步支持了这一点^[41]。

目前西红花对 5-羟色胺的影响研究有限,虽然这一点被建议作为一个潜在的作用机制。给啮齿类动物应用 mCPP,一种非选择性 5-羟色胺受体激动剂会诱发动物强迫症样行为,而联合应用西红花苷会显著减少这种行为。结果表明,西红花苷作用于 5-HT_{2c} 受体部位而影响血清素激活机制^[15]。西红花对 5-羟色胺利用度的影响还通过其对经前症状的影响来显示,理论上认为经前综合症状至少部分与血清素激活系统相关,然而,关于这点还需要进行进一步的研究^[23]。

2.4 下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)调节效应 重度抑郁症患者的 HPA 活动增强已被公认,很大一部分抑郁症患者表现出 HPA 激活增加和皮质醇水平升高。抑郁症也与促肾上腺皮质激素释放激素的分泌增加以及对糖皮质激素的负反馈应答有关,这种现象被称为糖皮质激素抵抗。抑郁症患者中也观察到垂体和肾上腺激活增加。这种 HPA 失调影响神经递质的利用度、氧化应激和炎症,并可以促进神经退化^[42]。

关于西红花对 HPA 的调节作用的影响研究有限,虽然初步证据表明西红花可降低下丘脑对压力的反应。小鼠电击压力试验中,藏花醛和西红花提取物可预防血浆皮质酮水平升高^[43-44]。连续 21 d 给暴露于慢性压力环境中的大鼠注射西红花苷,也显著降低血浆皮质酮水平^[45]。在一个女性受试者参加的人体试验中,接触西红花气味 20 min 可显著降低皮质醇水平,不

论受试者处于卵泡期还是黄体期^[14]。

2.5 神经保护作用 重度抑郁症与神经受损及神经可塑性有关,也常见脑源性神经营养因子(BDNF)水平降低^[46-47]。生长因子的表达变化可以影响神经元生成,导致海马体、伏隔核和前额叶皮层的结构变化^[48]。包括单胺氧化酶抑制剂、SSRIs、三环类药物以及 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂等几类抗抑郁药物的长期服用,与 BDNF 浓度的增加有关^[49-50]。

Ghasemi 等^[51]使用大鼠强迫游泳试验考察了 80 mg·kg⁻¹·d⁻¹和 160 mg·kg⁻¹·d⁻¹西红花水提取物的抗抑郁作用及其对鼠海马体中 BDNF、神经肽(VGF)、磷酸化-环磷腺苷效应元件结合蛋白(p-CREB)水平的影响。结果显示,西红花的水提取物也可明显增加海马体中 BDNF、CREB、p-CREB 浓度和脑源性神经营养因子的转录水平。Vahdati Hassani 等^[52]考察了西红花的主要活性成分西红花苷的神经保护效应。免疫印迹分析表明,25-50 mg/kg 的西红花苷剂量依赖性的增加环磷腺苷效应元件结合蛋白(CREB)和 BDNF 的水平,所有剂量的西红花苷均能剂量依赖性地增加 VGF 水平。50 mg/kg 剂量的西红花苷可升高海马体中 VGF 的浓度。12.5 mg/kg 西红花苷能明显提高脑源性神经营养因子的转录水平。此外,Tashakori-Sabzevar 等^[53]的研究显示,8 mg/kg 的西红花酸也能保护慢性脑低灌注大鼠大脑皮质和海马区域的神经元,可有效防止慢性脑灌注不足所致海马神经病理改变,从而改善大鼠空间学习记忆能力。而 Sadeghnia 等^[54]的研究表明,藏花醛(291 mg/kg,ip)预处理也可通过降低脂质过氧化水平和氧化 DNA 损伤保护大鼠海马,对抗喹啉酸诱导的氧化应激损伤,以及预防海马硫醇氧化还原和抗氧化状态的减弱。

3 西红花的安全性

在过去的 30 年里,已有超过 20 个研究西红花缓解疾病与改善健康状态的对照与非对照的临床研究发表,其中多数研究关注西红花对心理和情绪相关疾病的影响。研究中未见严重不良事件报告所有试验中观察到的最常见的不良反应为焦虑、食欲波动(增加与减少)、镇静、恶心、头痛与轻度躁狂。

在抗抑郁对照的临床试验中,与西红花组相比,抗抑郁药物治疗组镇静/嗜睡、头痛、口干、便秘和性功能障碍的报道有所增加。与安慰剂对照组相比,西红花治疗组紧张/焦虑、食欲增加、恶心和头痛的发生率有增加的趋势^[55]。

在一个人体试验中,连续 7 天摄入 200 mg 和 400 mg 的西红花会引起血液学和生化参数的轻微变

化, 尽管这些指标仍在正常范围内, 且不被认为具有医学上的重要意义^[56]。最近的一次双盲、安慰剂对照研究使用了一个更大的样本量考察, 200 mg 和 400 mg 西红花片治疗一个星期并没有改变血浆纤维蛋白原、凝血因子 VII、C 与 S 蛋白(一种抗凝剂)以及凝血酶原时间或部分促凝血酶原激酶时间(PTT)的水平^[57]。

在健康成人志愿者中进行了西红花苷片(20 mg/d)的短期安全性和耐受性研究。除了轻微的淀粉酶、混合白细胞水平和 PTT 下降外, 为期 1 个月的西红花苷的摄入对血液学、生化指标或荷尔蒙的参数几乎没有影响^[58]。

总体上看, 每日 1.5 g 剂量的西红花通常被认为是安全的。因为治疗抑郁症的有效剂量(30 mg/d)远低于这些报道水平, 根据西红花在各种菜系中作为调味品的使用量, 认为西红花有一个非常大的安全系数^[4]。鉴于过去曾发现西红花对凝血和血小板聚集有一定影响, 尽管研究报告并不一致, 仍然建议凝血障碍患者或服用抗凝药物的人应谨慎使用西红花。焦虑、食欲增加、恶心和头痛的症状还需要进一步监控。鉴于目前没有大于 8 周的临床研究, 还需要进行长期试验以验证西红花治疗抑郁症的长期安全性。

4 小结

研究发现, 西红花可有效治疗各类精神疾病, 相关心理和行为健康疾病, 包括抑郁症、焦虑症、强迫症、精神分裂、性功能障碍、经前综合征和体重管理/零食消费。大部分的研究认为, 补充西红花对这些疾病有积极的影响, 尽管针对经前综合征和零食消费行为的研究有限。没有一个研究认为补充西红花会带来恶化或负面影响。所有评估结果中, 支持西红花改善抑郁症状的证据最有力, 具体来说, 研究发现西红花比安慰剂更有效改善抑郁症状, 在治疗重度抑郁症的临床试验中, 其减少抑郁症状方面的效果类似于丙咪嗪和氟西汀。

虽然评估结果是鼓舞人心的, 大多数研究显示了西红花对相关的心理和行为功能的积极影响, 但限制也仍然存在。例如, 试验周期通常比较短(4~6 周), 样本量相对较小($n=30\sim40$), 以及可能存在的地区性的偏倚, 因为大部分人体临床试验是由西红花主产地的研究小组组织进行的。如果其他国家或地区的机构组织更大规模的临床对照扩展研究来验证这些西红花预防和治疗精神疾病的初步结果, 将更有可能将西红花开发为一个有前景的植物药, 尤其是在治疗抑郁症方面。

总之, 西红花具有广泛的传统用途, 并已有大量数

据证明其治疗抑郁症的疗效。仍需要大规模、跨地区的对照性临床试验来更好地验证西红花的潜在作用及其作用机制。在将西红花广泛推荐用于治疗抑郁症和其他疾病之前, 还需要更多安全性、有效性和作用机制的数据支持。

参考文献:

- [1] Moghaddasi MS. Saffron chemicals and medicine usage [J]. J Med Plants Res, 2010, 4(6): 427-430.
- [2] Athaie SZ, Mousavi SZ. New applications and mechanisms of action of saffron and its important ingredients [J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2010, 50(8): 761-786.
- [3] Javadi B, Sahebkar A, Emami S. A survey on saffron in major Islamic traditional medicine books [J]. Iran J Basic Med Sci, 2013, 16(1): 1-11.
- [4] Hosseinzadeh H, Nassiri-Asl M. 2013 Avicenna's (Ibn Sina) the canon of medicine and saffron (Crocus sativus): A review [J]. Phytother Res, 2013, 27(4): 475-483.
- [5] Hausenblas HA, Saha D, Dubyak PJ, et al. Saffron (Crocus sativus L.) and major depressive disorder: a meta analysis of randomized clinical trials [J]. J Integr Med, 2013, 11(6): 377-383.
- [6] Akhondzadeh S, Tahmacebi-Pour N, Noorbala AA, et al. Crocus sativus L. in the treatment of mild to moderate depression: a double blind, randomized and placebo-controlled trial [J]. Phytother Res, 2005, 19(2): 148-151.
- [7] Moshiri E, Basti AA, Noorbala AA, et al. Crocus sativus L. (petal) in the treatment of mild-to-moderate depression: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial [J]. Phytomedicine, 2006, 13(9-10): 607-611.
- [8] Akhondzadeh S, Fallah-Pour H, Afkham K, et al. Comparison of Crocus sativus L. and imipramine in the treatment of mild to moderate depression: a pilot double-blind randomized trial [ISRCTN45683816] [J]. BMC Complement Altern Med, 2004, 9(2): 4-12.
- [9] Noorbala AA, Akhondzadeh S, Tahmacebi-Pour N, et al. Hydroalcoholic extract of Crocus sativus L. versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized pilot trial [J]. J Ethnopharmacol, 2005, 97(2): 281-284.
- [10] Akhondzadeh Basti A, Moshiri E, Noorbala AA, et al. Comparison of petal of Crocus sativus L. and fluoxetine in the treatment of depressed outpatients: a pilot double-blind randomized trial [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2007, 31(2): 439-442.
- [11] Shahmansouri N, Farokhnia M, Abbasi SH, et al. A randomized, double-blind, clinical trial comparing the efficacy and safety of Cocus sativus L. with fluoxetine for improving mild to moderate depression in post percutaneous coronary intervention patients [J]. J Affect Disord, 2014, 155(2): 216-222.
- [12] Pitsikasa N, Boultsadakis A, Georgiadou G, et al. Effects of the active constituents of Crocus sativus L., crocins, in an animal model of anxiety [J]. Phytomedicine, 2008, 15(12): 1135-1139.
- [13] Hosseinzadeh H, Noraei NB. Anxiolytic and hypnotic effect of Crocus sativus aqueous extract and its constituents, crocin and safranal, in mice

- [J]. *Phytother Res*, 2009, 23(6):768-774.
- [14] Fukui H, Toyoshima K, Komaki R. Psychological and neuroendocrinological effects of odor of saffron (*Crocus sativus*) [J]. *Phytomedicine*, 2011, 18(8-9):726-730.
- [15] Georgiadou G, Tarantilis PA, Pitsikas N. Effects of the active constituents of *Crocus sativus* L., crocins, in an animal model of obsessive-compulsive disorder [J]. *Neurosci Lett*, 2012, 528(1):27-30.
- [16] Georgiadou G, Grivas V, Tarantilis P. Crocins, the active constituents of *Crocus Sativus* L., counteracted ketamine-induced behavioural deficits in rats [J]. *Psychopharmacology*, 2014, 231(4):717-726.
- [17] Fadai F, Mousavi B, Ashtari Z, *et al.* Saffron aqueous extract prevents metabolic syndrome in patients with schizophrenia on olanzapine treatment: A randomized triple blind placebo controlled study [J]. *Pharmacopsychiatry*, 2014, 47(4-5):156-161.
- [18] Modabbernia A, Sohrabi H, Nasehi AA, *et al.* Effect of saffron on fluoxetine-induced sexual impairment in men; randomized double-blind placebo-controlled trial [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2012, 223(4):381-388.
- [19] Safarinejad MR, Shafiei N, Safarinejad S. A prospective double-blind randomized placebo-controlled study of the effect of saffron (*Crocus sativus* Linn.) on semen parameters and seminal plasma antioxidant capacity in infertile men with idiopathic oligoasthenozoospermia [J]. *Phytother Res*, 2011, 25(4):508-516.
- [20] Safarinejad MR, Shafiei N, Safarinejad S. An open label, randomized, fixed-dose, crossover study comparing efficacy and safety of sildenafil citrate and saffron (*Crocus sativus* Linn.) for treating erectile dysfunction in men naïve to treatment [J]. *Int J Impot Res*, 2010, 22(4):240-250.
- [21] Shamsa A, Hosseinzadeh H, Molaei M, *et al.* Evaluation of *Crocus sativus* L. (saffron) on male erectile dysfunction: a pilot study [J]. *Phytomedicine*, 2009, 16(8):690-693.
- [22] Kashani L, Raisi F, Saroukhani S, *et al.* Saffron for treatment of fluoxetine-induced sexual dysfunction in women; randomized double-blind placebo-controlled study [J]. *Hum Psychopharmacol*, 2013, 28(1):54-60.
- [23] Agha-Hosseini M, Kashani L, Aleyaseen A, *et al.* *Crocus sativus* L. (saffron) in the treatment of premenstrual syndrome: a double-blind, randomised and placebo-controlled trial [J]. *Bri J Obstet Gynaecol*, 2008, 115(4):515-519.
- [24] Gout B, Bourges C, Paineau-Dubreuil S. Satiereal, a *Crocus sativus* L. extract, reduces snacking and increases satiety in a randomized placebo-controlled study of mildly overweight, healthy women [J]. *Nutr Res*, 2010, 30(5):305-313.
- [25] Palta P, Samuel LJ, Miller ER, *et al.* Depression and oxidative stress: results from a meta-analysis of observational studies [J]. *Psychosom Med*, 2014, 76(1):12-19.
- [26] Lopresti AL, Maker GL, Hood SD, *et al.* A review of peripheral biomarkers in major depression: the potential of inflammatory and oxidative stress biomarkers [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2014, 48(1):102-111.
- [27] Leonard B, Maes M. Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2012, 36(2):764-785.
- [28] Asdaq SM, Inamdar MN. Potential of *Crocus sativus* (saffron) and its constituent, crocin, as hypolipidemic and antioxidant in rats [J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2010, 162(2):358-372.
- [29] Farahmand SK, Samini F, Samini M, *et al.* Safranin ameliorates antioxidant enzymes and suppresses lipid peroxidation and nitric oxide formation in aged male rat liver [J]. *Biogerontology*, 2013, 14(1):63-71.
- [30] Samarghandian S, Borji A, Delkhosh MB, *et al.* Safranin treatment improves hyperglycemia, hyperlipidemia and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2013, 16(2):352-362.
- [31] Hariri AT, Moallem SA, Mahmoudi M, *et al.* Sub-acute effects of diazinon on biochemical indices and specific biomarkers in rats: protective effects of crocin and safranin [J]. *Food Chem Toxicol*, 2010, 48(10):2803-2808.
- [32] Hannestad J, DellaGioia N, Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis [J]. *Neuropsychopharmacol*, 2011, 36(12):2452-2459.
- [33] Hiles SA, Baker AL, de Malmanche T, *et al.* A meta-analysis of differences in IL-6 and IL-10 between people with and without depression: exploring the causes of heterogeneity [J]. *Brain Behav Immun*, 2012, 26(7):1180-1188.
- [34] Anderson G, Berk M, Dean O, *et al.* Role of immune inflammatory and oxidative and nitrosative stress pathways in the etiology of depression: therapeutic implications [J]. *CNS Drugs*, 2014, 28(1):1-10.
- [35] Poma A, Fontecchio G, Carlucci G, *et al.* Anti-inflammatory properties of drugs from saffron crocin [J]. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*, 2012, 11(1):37-51.
- [36] Hemshekhar M, Sebastin Santhosh M, Sunitha K, *et al.* A dietary colorant crocin mitigates arthritis and associated secondary complications by modulating cartilage deteriorating enzymes, inflammatory mediators and antioxidant status [J]. *Biochimie*, 2012, 94(12):2723-2733.
- [37] Kawabata K, Tung NH, Shoyama Y, *et al.* Dietary crocin inhibits colitis and colitis-associated colorectal carcinogenesis in male ICR mice [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012. doi: 10.1155/2012/820415.
- [38] Nam KN, Park YM, Jung HJ, *et al.* Anti-inflammatory effects of crocin and crocetin in rat brain microglial cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 648(1-3):110-116.
- [39] Bani S, Pandey A, Agnihotri VK, *et al.* Selective Th2 upregulation by *Crocus sativus*: a nutraceutical spice [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2011. doi:10.1155/2011/639862.
- [40] Toker L, Amar S, Bersudsky Y, *et al.* The biology of tryptophan depletion and mood disorders [J]. *Isr J Psychiatry Relat Sci*, 2010, 47(1):46-55.
- [41] Maletic V, Robinson M, Oakes T, *et al.* Neurobiology of depression: an integrated view of key findings [J]. *Int J Clin Pract*, 2007, 61(12):2030-2040.
- [42] Zunszain PA, Anacker C, Cattaneo A, *et al.* Glucocorticoids, cytokines

- and brain abnormalities in depression[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2011, 35(3):722-729.
- [43] Halataei BA, Khosravi M, Arbabian S, *et al.* Saffron (Crocus sativus) aqueous extract and its constituent crocin reduces stress-induced anorexia in mice[J]. *Phytother Res*, 2011, 25(12):1833-1838.
- [44] Hooshmandi Z, Rohani AH, Eidi A, *et al.* Reduction of metabolic and behavioral signs of acute stress in male Wistar rats by saffron water extract and its constituent safranal[J]. *Pharm Biol*, 2011, 49(9):947-954.
- [45] Ghadrdoost B, Vafaei AA, Rashidy-Pour A, *et al.* Protective effects of saffron extract and its active constituent crocin against oxidative stress and spatial learning and memory deficits induced by chronic stress in rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 667(1-3):222-229.
- [46] Duman RS. Neuronal damage and protection in the pathophysiology and treatment of psychiatric illness: stress and depression [J]. *Dialogues Clin Neurosci*, 2009, 11(3):239-255.
- [47] Lee BH, Kim YK. The roles of BDNF in the pathophysiology of major depression and in antidepressant treatment [J]. *Psychiatry Investig*, 2010, 7(4):231-235.
- [48] Jiang C, Salton SR. The role of neurotrophins in major depressive disorder[J]. *Transl Neurosci*, 2013, 4(1):46-58.
- [49] Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders[J]. *Biol Psychiatry*, 2006, 59(12):1116-1127.
- [50] Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications[J]. *Biol Psychiatry*, 2008, 64(6):527-532.
- [51] Ghasemi T, Abnous K, Vahdati F, *et al.* Antidepressant effect of Crocus sativus aqueous extract and its effect on CREB, BDNF, and VGF transcript and protein levels in rat hippocampus [J]. *Drug Res (Stuttg)*, 2015, 65(7):337-343.
- [52] Vahdati Hassani F, Naseri V, Razavi BM, *et al.* Antidepressant effects of crocin and its effects on transcript and protein levels of CREB, BDNF, and VGF in rat hippocampus[J]. *Daru*, 2014, 22(1):16.
- [53] Tashakori-Sabzevar F, Hosseinzadeh H, Motamedshariaty VS, *et al.* Crocetin attenuates spatial learning dysfunction and hippocampal injury in a model of vascular dementia [J]. *Curr Neurovasc Res*, 2013, 10(4):325-334.
- [54] Sadeghnia HR, 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.
- [55] Hausenblas HA, Heekin K, Mutchie HL, *et al.* A systematic review of randomized controlled trials examining the effectiveness of saffron (Crocus sativus L.) on psychological and behavioral outcomes [J]. *J Integr Med*, 2015, 13(4):231-240.
- [56] Modaghegh MH, Shahabian M, Esmaili HA, *et al.* Safety evaluation of saffron (Crocus sativus) tablets in healthy volunteers [J]. *Phytomedicine*, 2008, 15(12):1032-1037.
- [57] Ayatollahi H, Javan AO, Khajedaluee M, *et al.* Effect of Crocus sativus L. (saffron) on coagulation and antithrombotic systems in healthy volunteers[J]. *Phytother Res*, 2014, 28(4):539-543.
- [58] Mohamadpour AH, Ayati Z, Parizadeh MR, *et al.* Safety evaluation of crocin (a constituent of saffron) tablets in healthy volunteers[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2013, 16(1):39-46.

编辑:张立艳

收稿日期:2016-04-23

· 信息窗 ·

本刊声明

近期发现有人冒用《上海中医药杂志》名义,通过网络等途径向作者征稿、收取费用。为此,本刊声明如下:

1. 本刊从未委托任何代理机构和个人开展征文、组稿、收费等活动。

2. 本刊投稿网址为 <http://www.shzyyz.com>,编辑部联系地址为上海市浦东新区蔡伦路 1200 号 114 信箱,邮编:201203。请作者在投稿时认清联系方式。

3. 本刊编辑部电话为 021-51322541, 021-51322545。作者在投稿时如有疑问,可直接与本刊联系。

《上海中医药杂志》编辑部