

藏红花主要活性成分抗肿瘤作用及协同治疗机制的研究进展

梁亚丽, 王斯炯, 安芳玲, 杜景钊, 房明, 李佳蔚*

甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000

DOI:10.61369/MRP.2025120019

摘 要 : 恶性肿瘤是全球重大公共卫生问题, 极大的影响着人类健康和社会经济发展。传统的治疗方法主要包括手术、化疗、放疗、靶向治疗和免疫治疗等等, 这些方法不同程度地应用于临床治疗过程中并取得了一些效果, 但同时也存在着药物响应率低、转移和复发率较高、不良反应严重等亟待解决的问题。因此, 继续开发新的治疗方式以改善恶性肿瘤患者的预后。而中药因其多靶点、多通路和安全性较高等特点而被高度重视。藏红花 (saffron crocus) 作为名贵中药材, 其主要成分在抗肿瘤, 增强免疫力, 降血脂, 抗高血压, 抗抑郁, 抗炎等都具有很好的药理活性。本文就藏红花的药理作用及其活性成分抗肿瘤的作用及协同治疗机制展开论述。

关 键 词 : 藏红花; 藏红花素; 藏红花酸; 藏红花醛; 抗肿瘤; 作用机制

Research Progress on the Antitumor Effects and Synergistic Mechanisms of the Main Active Components of Saffron

Liang Yali, Wang Sijiong, An Fangling, Du Jingchuan, Fang Ming, Li Jiawei*

The First Clinical Medical College, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu 730000

Abstract : Malignant tumors represent a major global public health issue, significantly impacting human health and socioeconomic development. Conventional therapeutic strategies for malignant tumors primarily include surgical resection, chemotherapy, radiotherapy, targeted therapy, and immunotherapy. While these modalities are applied to varying degrees in clinical practice and have achieved certain outcomes, they are also associated with persistent challenges such as low drug response rates, high rates of metastasis and recurrence, and severe adverse effects. Consequently, there is a pressing need to develop novel therapeutic approaches to improve the prognosis of cancer patients. Traditional Chinese Medicine (TCM) has garnered significant attention in this context due to its characteristics of multi-target and multi-pathway actions, as well as a favorable safety profile. Saffron (*Crocus sativus* L.), a precious medicinal herb, possesses remarkable pharmacological activities attributed to its main components, including antitumor, immunomodulatory, hypolipidemic, antihypertensive, antidepressant, and anti-inflammatory effects. This review discusses the pharmacological roles of saffron, focusing specifically on the antitumor effects of its active components and their underlying synergistic mechanisms.

Keywords : saffron; crocin; crocetin; safranal; antitumor; mechanism of action

引言

癌症仍然是人类健康的一大威胁, 尽管手术、放疗、化疗及靶向治疗等策略不断进步, 但癌症的复发、转移和耐药性仍是临床治疗面临的巨大挑战。因此研发新型安全有效的抗癌药物具有重要意义。植物提取物主要组成的药物能有效抑制肿瘤生长, 同时最大限度地减少对人体的副作用。藏红花 (Saffron, *Crocus sativus* L.), 又称为番红花或西红花, 是属于鸢尾科根类的草本植物, 分布地点遍及地中海、欧洲等, 其在明朝时期传入中国, 并被列入到《本草纲目》的药物目录中^[1], 其活性成分具有抗炎、抗氧化、神经保护和抗肿瘤等多种作用^[2,3]。作为特有名贵中药材, 藏红花不仅具有直接化学治疗潜力, 还展现出化学预防特性。本文从肿瘤细胞凋亡的诱导机制、肿瘤细胞的增殖抑制机制、抗炎和抗氧化机制、血管生成的抑制机制, 抑制侵袭与转移等方面进行综述。

基金项目: 2025年度甘肃中医药大学学生科技学术创新基金项目 (xskj-202555)。

作者简介: 梁亚丽 (2003.10--), 女, 汉族, 甘肃静宁人, 本科在读, 甘肃中医药大学第一临床医学院。

一、藏红花主要化学成分概述

藏红花其药用部位是柱头，柱头中的化学成分主要包含萜类、酚酸类、黄酮类等化合物^[4,5]，i.e., picrocrocin and five major crocins. Dried samples (styles of *Crocus sativus* and other *Crocus taxa*，其主要药效成分是萜类化合物中的藏红花苷类化合物^[6]，其中藏红花素、藏红花酸、藏红花醛及苦藏花素是藏红花的主要药效成分^[5,7]，发挥了主要的抗肿瘤活性作用^[8,9]。

藏红花素 (Crocins)：又称为西红花苷、西红花素，是藏红花中含量最丰富、研究最广泛的活性成分之一，藏红花素是由藏红花酸和龙胆二（糖或葡萄糖形成的一系列酯类化合物）组成，主要包括 crocin-1、crocin-2、crocin-3、crocin-4^[10,11]，是以 crocin I 为主的一类水溶性胡萝卜素类化合物^[12]，藏红花是药典中的质量评价指标，有着广泛和优良的药理作用。此前研究显示，其具有抗氧化、抗炎、抗抑郁、神经保护及显著的抗肿瘤活性^[13]。

藏红花酸 (Crocetin)：是藏红花素的苷元，分子量更小，脂溶性更强，可能具有更好的组织穿透性和生物利用度^[14]。藏红花酸同样具有强效的抗癌^[15]、抗氧化^[16]、抗炎^[17]、抗动脉粥样硬化^[18]以及抗肿瘤^[19]等作用。

藏红花醛 (Safranal)：是藏红花挥发油中的主要成分（占比可达70%以上），赋予藏红花独特的芳香气味。藏红花醛具有镇静、抗惊厥、抗氧化、抗焦虑以及抗肿瘤^[20]等药理活性。有研究报道显示藏红花醛对结肠癌和慢性粒细胞性白血病等等肿瘤性疾病均具有抑制作用^[21]。

苦藏花素 (Picrocrocin)：作为藏红花中最重要的生物活性成分之一，苦藏花素的含量位居第二位，仅次于藏红花苷，它药效的研究表明，其具有显著的抑菌作用和抗肿瘤药理活性^[22,23]。

酚酸类主要由没食子酸、咖啡酸、绿原酸等组成^[24]，藏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^[25] 2-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH)。

二、藏红花中主要化学成分的抗肿瘤作用机制

藏红花素、藏红花酸、藏红花醛的抗肿瘤作用并非通过单一途径实现，而是通过作用于肿瘤发生发展的多个关键环节，形成多靶点、多通路协同的网络效应。主要机制包括：

（一）诱导肿瘤细胞的凋亡及抑制肿瘤细胞的增殖

D'Alessandro等^[26]的研究证实了藏红花苷可诱导肿瘤细胞的凋亡。它可使肿瘤细胞停滞在G0/G1期从而抑制其恶性增殖能力并使凋亡细胞数目显著增加，进一步分析显示肿瘤细胞中Bcl-2蛋白含量的表达下降，Bax的表达增加，促进了自身凋亡。藏红花素能够抑制肿瘤细胞增殖，阻碍细胞周期进程，诱导细胞凋亡。李萍等^[27]证实，在HeLa细胞中，藏红花素能促进凋亡过程中Caspase-3的激活并促进其切割。Bakshi等^[28]研究表明藏红花素通过结合caspase-3诱导PC细胞死亡，下调BxPC-3和Capan-2细胞P53基因的表达，进而调节细胞周期蛋白CDK2、P21和P27的表达，抑制肿瘤的增殖与侵袭性。此外，藏红花酸联合

放疗能够抑制抗凋亡基因BCL-2的表达，协同增强了肺腺癌细胞的凋亡^[29]。

（二）抗炎及抗氧化作用

藏红花素通过NF- κ B信号通路作用以降低IL-6的浓度达到抗炎作用，从而实现藏红花素对溃疡性结肠炎（UC）和结直肠癌（CRC）的保护作用^[30]。藏红花酸对ABTS+自由基的清除作用呈现明显的剂量依赖性抑制作用，藏红花酸能有效清除ABTS+自由基，具有优良的抗氧化特性^[31]。藏红花及其活性成分通过调节NF- κ B信号通路、AMPK信号通路和MAPK信号通路产生的抗炎、抗氧化和抗凋亡作用，是其抗抑郁和保肝活性的交互作用机制，为临床治疗提供了新的思路^[32]。在关于活性氧的通路中，藏红花酸通过靶向核因子E2相关因子2(Nrf2)/血红素加氧酶-1(HO-1)信号通路来抑制活性氧的产生，起到抗氧化的作用，最终缓解氧化应激和炎症反应^[19]。

（三）抑制血管的生成

癌症发生的主要特征之一是伴随丰富的血管生成，以及随后促进肿瘤生长的新滋养血管的发育^[33]。血管生成是包括癌症、糖尿病视网膜病变、年龄相关性黄斑变性在内的多达70种疾病的重要病因，影响着全球5000万人的健康^[34-36]。并且，随着生物、医药技术的进展，抗肿瘤血管生成抑制剂药物层出不穷^[37]。有些抗血管生成药物已被美国食品药品监督管理局(FDA)批准，其主要针对调控血管生成通路上的各类因子，包括核转录因子(NF- κ B)、血管内皮生长因子(VEGF)、基质金属蛋白酶(MMP)和缺氧诱导因子 α (HIF- α)。这些药物都已被用作胰腺癌等外科手术以外的辅助治疗药物^[38]。血管生成抑制剂还具有抑制血管生成和提高化疗疗效的双重优势^[38]。由于VEGF调控血管生成，依赖于Bevacizumab（贝伐珠单抗）和VEGFRs酪氨酸激酶抑制剂等的抗VEGF治疗现今已成为抗血管生成研究的热点。另外，例如胰腺癌特殊的肿瘤微环境导致肿瘤内微血管密度(microvessel density, MVD)虽然较高，但由于微血管壁完整性较差，容易导致肿瘤细胞播散，反而造成血管生成抑制剂面对一个“乏血管”的肿瘤微环境，抗血管生成治疗仍未攻下胰腺癌的高地^[39]。在临床实践中，基于NF- κ B、VEGF、MMP和HIF- α 靶向的抗血管生成药物可能会产生严重的副作用，如凝血异常和伤口愈合降低等^[40]。因此，研发更优良的血管生成抑制剂变得尤为重要。

作为经典的明星通路，Bakshi的研究^[28]表明结肠癌的血管生成与TNF- α /NF- κ B/VEGF通路密切相关，并且既往多项研究表明TNF- α /NF- κ B/VEGF通路与PC的血管生成和侵袭能力相关^[33,41-43]。在胰腺相关肿瘤疾病中，胰腺癌约占全部胰腺肿瘤的90%，该肿瘤微环境(TME)中存在大量肿瘤相关成纤维细胞(caf)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)，TNF- α 可诱导人内皮细胞发生内皮-间质转化(EMT)，并与癌症相关成纤维细胞(caf)共同促进肿瘤进展及滋养血管生成^[41]。NF- κ B是TNF- α 信号通路的重要调控因子。激活NF- κ B的主要机制是通过IKK磷酸化^[44,45]。激活后的NF- κ B转入细胞核，与特定的DNA序列结合，抑制NF- κ B可导致VEGF和IL8等促血管生成因子下降^[46]。NF- κ B通路是化疗和靶向治疗中抑制血管生成的重要靶

点^[42]。VEGF- α 与 TNF- α 通路之间密切关联，作为血管内皮细胞的有丝分裂原，VEGF- α 可调节内皮细胞的存活。并通过与血管内皮生长因子受体1和2 (VEGFR-1 和 VEGFR-2) 及其共受体 neuropilin-1和2 (NRP-1 和 NRP-2) 的相互作用产生促血管生成作用^[41]。藏红花在癌症中研究总体较为稀少，其是否能通过 TNF- α /NF- κ B/VEGF通路影响癌症血管生成和肿瘤转移更是研究较少。

（四）抑制肿瘤的侵袭与转移

有团队^[47]基于 MGC-803细胞,用藏红花素进行处理,并用顺铂作为阳性对照组,研究报道 MGC-803细胞的生长、迁移、侵袭等行为可被藏红花素明显抑制,并在起作用趋向凋亡,这为胃癌的治疗打开了新的大门。Chryssanthi团队^[48]发现基质金属酶蛋白可被西红花酸下调进而抑制肿瘤细胞的侵袭。此外，藏红花酸可通过下调 FOS-DUSP1 信号轴来抑制胶质瘤细胞的增殖和侵袭，并浓度依赖性地降低胶质瘤细胞的集落克隆能力及侵袭能力^[49]。

三、藏红花主要化学成分在不同肿瘤类型中的研究

1.乳腺癌：有研究显示，STAT3活性和 VEGF-C的表达可被 Crocin 选择性地降低，减少乳腺癌血管和淋巴管的生成，进而抑制增殖和迁移活动^[50]。此外，研究发现 Crocin 无论对细胞层面

的 MDA-MB-231细胞还是对动物层面的皮下异种移植瘤的生长均有明显的抑制作用^[51]。

2.食管鳞状细胞癌：有研究显示，在食管癌经典通路 PI3K/Akt/GSK-3 β 中，藏红花素可通过调控此通路促进 KYSE-150细胞凋亡^[52,53]。

3.胃癌：在肿瘤细胞中，微管蛋白等细胞骨架结构对恶性表型起着一定的作用，研究报道藏红花素通过降低 MGC-803细胞中的微管蛋白表达，显著抑制 MGC-803细胞的增殖、迁移、侵袭等生物学行为,并促进其凋亡^[47]。

4.肺癌：Chen等^[54]研究发现，藏红花素通过调节 B淋巴细胞瘤 -2（Bcl-2）、Bcl-2相关 X 蛋白表达，使 A549细胞和 SPC-A1细胞停滞在 G0/G1期，导致凋亡发生。PI3K/Akt信号通路是多种癌症的关键信号通路，广泛调控肿瘤细胞的稳态、生长、增殖、迁移、侵袭、代谢、血管生成等生物学行为^[55]。

5.结直肠癌：有研究发现，藏红素处理可以通过调节 Bax、Bcl-2、Caspase-3、Caspase-8、Caspase-9、Jak2、Stat3和 Akt1 基因的表达，并在 SW-480细胞中协同降低其活力并诱导凋亡。藏红花素还可增加亚 G1期细胞周期停滞，诱导自噬，降低 SW-480细胞的克隆形成能力^[56]。此外，藏红花素可抑制 SW620细胞中的 Shh 信号通路，从而抑制其增殖、迁移和侵袭并促进其凋亡^[57]。

表1 藏红花主要活性成分在不同肿瘤类型中的主要作用机制及代表性研究

肿瘤类型	主要成分	核心作用机制	代表性研究
乳腺癌	藏红花素	抑制 STAT3活性，从而下调 VEGF-C的表达，以抑制血管 / 淋巴管的生成	抑制乳腺癌组织的血管生成
		直接抑制细胞增殖	抑制 MDA-MB-231细胞及移植瘤生长
食管鳞状细胞癌	藏红花素	靶向 PI3K/Akt/GSK-3 β 通路使细胞凋亡	诱导 KYSE-150细胞凋亡
胃癌	藏红花素	降低微管蛋白表达，抑制增殖 / 迁移 / 侵袭，促进凋亡	抑制 MGC-803细胞恶性行为
	槲皮素	调控 p53/AMPK/mTOR 通路，诱导凋亡（Bcl-2/Bax/Caspase-3）	抑制胃癌细胞增殖与凋亡
肺癌	藏红花素	调节 Bcl-2/Bax，阻滞 G0/G1期，增强凋亡	抑制 A549、SPC-A1细胞增殖并促进凋亡
	没食子酸	抑制 p-Akt，上调 Caspase-3	抑制 A549异种移植瘤生长
结直肠癌	藏红花素	调节 Bax/Bcl-2、Caspase 家族、Jak2/Stat3/Akt1，诱导凋亡和自噬	协同降低 SW-480细胞活力
	藏红花素	抑制 Shh 信号通路，抑制增殖 / 迁移 / 侵袭	抑制 SW620细胞恶性行为
胶质瘤	藏红花酸	下调 FOS-DUSP1 信号轴，抑制增殖 / 侵袭	降低胶质瘤增殖与侵袭能力
胰腺癌	藏红花素	激活线粒体凋亡通路（ $\uparrow$ Bax/Bcl-2），抑制 FAK/PI3K/AKT 迁移信号	抑制癌细胞迁移、侵袭，并促进凋亡

四、藏红花活性成分的协同治疗机制及临床应用潜力

目前，顺铂被认为是单药治疗宫颈癌、胃癌等最有效的化疗药物^[58,59]但其毒副作用显著，且易发生获得性耐药^[60]，李萍等^[60]发现藏红花素联合顺铂干预可显著抑制 HeLa细胞的增殖、促进凋亡、并且将细胞周期停滞于 G0/G1期。许存庚等^[61]发现藏红花素联合顺铂后，可通过上调 Bax 和促进 Caspase3活化,使 Bax、cleaved-caspase3表达明显增加的同时 Bcl-2的表达明显下降，从而诱导凋亡；藏红花素联合顺铂通过 ATG7、LC3 II 的表达，

抑制 BGC-823细胞的增殖^[62]。此外，李婷等^[63]发现藏红花素联合 hepa CAM能够协同治疗前列腺癌，此过程中 MMPs 发挥抑制作用的同事 EMT 中的 E-CA、VIM 基因及蛋白的表达也产生了变化。

五、总结与展望

依托于中药成分的新药研发是进来许多研究团队热衷的研究方向。在改善恶性肿瘤的治疗效果方面，藏红花素作为藏红花的

天然产物，能够通过多靶点、多通路的协同效应改善恶性肿瘤的治疗效果。藏红花酸、藏红花醛也同藏红花素都在抑制肿瘤血管生成方面的研究中取得了建设性的进展，为提高肿瘤对药物的响应率方面提供了潜在的解决方案。

以上关于藏红花的各种主要化学成分，有望成为抗肿瘤的天然候选药物，这些有效成分通过多通路、多靶点地抑制 TNF- α / NF- κ B/VEGF 和 HIF-1 α /VEGF 等有关血管生成的核心通路，对抗肿瘤作用起着关键作用。虽然以往的研究进展显著，但是在

深入作用靶点的探究、提高肿瘤细胞响应效率、联合用药和持续临床转化等方面仍需努力探索。在未来，相信随着对藏红花素等化学成分的不断深入研究，在恶性肿瘤的治疗及改善患者生存期等方面，以藏红花为代表的中药必然会站上更高台阶，为抗肿瘤治疗领域注入新的血液，并在促进中医药现代化进程和中西医产业融合等方面发挥重要作用。

参考文献

- [1]王桢, 张永春, 杨柳燕, 等. 西红花组织培养研究进展 [J]. 中国农学通报, 2019, 35(12): 100-106.
- [2]KHORASANCHI Z, SHAFIEE M, KERMANSHAHI F, 等. Crocus sativus a natural food coloring and flavoring has potent anti-tumor properties[J]. Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology, 2018, 43: 21-27.
- [3]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[2025-09-21]. <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?dbcode=CA&dbcode=CAPLAST&filename=JPKX2024011000P>.
- [4]KOULAKIOTIS N S, GIKAS E, IATROU G, 等. Quantitation of Crocins and picrocrocin in saffron by HPLC: application to quality control and phytochemical differentiation from other crocus taxa[J]. Planta Medica, 2015, 81(7): 606-612.
- [5]KARKOULA E, DAGLA I V, BAIRA E, 等. A novel UHPLC-HRMS-based metabolomics strategy enables the discovery of potential neuroactive metabolites in mice plasma, following i.p. administration of the main Crocus sativus L. bioactive component[J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2020, 177: 112878.
- [6]谭倩, 董晓东, 王丽丽, 等. 西红花化学成分、药理作用机制及其开发利用的研究进展 [J]. 食品与药品, 2024, 26(3): 300-304.
- [7]ASHKTORAB H, SOLEIMANI A, SINGH G, 等. Saffron: The Golden Spice with Therapeutic Properties on Digestive Diseases[J]. Nutrients, 2019, 11(5): 943.
- [8]LUO Y, YU P, ZHAO J, 等. Pathogenesis and anti-proliferation mechanisms of Crocin in human gastric carcinoma cells[J]. International Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2020, 13(5): 912-922.
- [9]YU L, LI J, XIAO M. Picrocrocin exhibits growth inhibitory effects against SKMEL-2 human malignant melanoma cells by targeting JAK/STAT5 signaling pathway, cell cycle arrest and mitochondrial mediated apoptosis[J]. Journal of B.U.ON.: official journal of the Balkan Union of Oncology, 2018, 23(4): 1163-1168.
- [10]刘方舟, 李园白, 李萌, 等. 基于网络药理学的浙产栀子藏红花素类成分药理作用机制研究 [J]. 中草药, 2019, 50(8): 1873-1879.
- [11]JALAVIZADEH S H, HOSSEINZADEH H. Bioactivity assessment and toxicity of crocin: A comprehensive review[J]. Food and Chemical Toxicology, 2014, 64: 65-80.
- [12]YORGUN M A, RASHID K, ASLANIDIS A, 等. Crocin, a plant-derived carotenoid, modulates microglial reactivity[J]. Biochemistry and Biophysics Reports, 2017, 12: 245-250.
- [13]SAMARGHANDIAN S, AZIMI-NEZHAD M, BORJI A, 等. Effect of crocin on aged rat kidney through inhibition of oxidative stress and proinflammatory state[J]. Phytotherapy research: PTR, 2016, 30(8): 1345-1353.
- [14]徐国, 丁方, 宇王楠, 等. 稀有藏红花酸糖苷的生物合成及抗血栓作用的初步研究 [C/OL]// 泛环渤海、华东六省一市生物化学与分子生物学会联盟2023年学术交流会暨研究生教育论坛论文摘要集. 中国山东烟台, [2025]: 24[2025-09-21]. <https://doi.org/10.26914/c.cnkihy.2023.085854>.
- [15]IBRAHIM S, BAIG B, HISAINDEE S, 等. Development and Evaluation of Crocetin-Functionalized Pegylated Magnetite Nanoparticles for Hepatocellular Carcinoma[J]. Molecules (Basel, Switzerland), 2023, 28(7): 2882.
- [16]LIU Y, LIANG Y, ZHENG B, 等. Protective Effects of Crocetin on Arsenic Trioxide-Induced Hepatic Injury: Involvement of Suppression in Oxidative Stress and Inflammation Through Activation of Nrf2 Signaling Pathway in Rats[J]. Drug Design, Development and Therapy, 2020, 14: 1921-1931.
- [17]LI Q, FENG P, LIN S, 等. Crocetin confers neuroprotection and is anti-inflammatory in rats with induced glaucoma[J]. Molecular Biology Reports, 2023, 50(2): 1321-1331.
- [18]ARJMAND M H, HASHEMZEHI M, SOLEIMANI A, 等. Therapeutic potential of active components of saffron in post-surgical adhesion band formation[J]. Journal of Traditional and Complementary Medicine, 2021, 11(4): 328-335.
- [19]KHOSHANDAM A, RAZAVI B M, HOSSEINZADEH H. Interaction of saffron and its constituents with Nrf2 signaling pathway: A review[J]. Iranian Journal of Basic Medical Sciences, 2022, 25(7): 789-798.
- [20]雷雪. 藏红花主要活性物质对果蝇肠道免疫及胰岛素代谢的影响 [D/OL]. 东北林业大学, 2023[2025-09-21]. <https://doi.org/10.27009/d.cnki.gdblu.2022.001902>.
- [21]江雪, 刘梦璠, 刘华, 等. 西红花的资源分布及抗肿瘤研究进展 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2021, 23(9): 3251-3263.
- [22]王平, 童应鹏, 陶露霞, 等. 西红花的化学成分和药理活性研究进展 [J]. 中草药, 2014, 45(20): 3015-3028.
- [23]KHAZDAIR M R, BOSKABADY M H, HOSSEINI M, 等. The effects of Crocus sativus (saffron) and its constituents on nervous system: A review[J]. Avicenna Journal of Phytomedicine, 2015, 5(5): 376-391.
- [24]ESMAEILI N, EBRAHIMZADEH H, ABDI K, 等. Determination of some phenolic compounds in Crocus sativus L. corms and its antioxidant activities study[J]. Pharmacognosy Magazine, 2011, 7(25): 74-80.
- [25]SUN C, NILE S H, ZHANG Y, 等. Novel Insight into Utilization of Flavonoid Glycosides and Biological Properties of Saffron (Crocus sativus L.) Flower Byproducts[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2020, 68(39): 10685-10696.

- [26]D' ALESSANDRO A M, MANCINI A, LIZZI A R, 等. Crocus sativus stigma extract and its major constituent crocin possess significant antiproliferative properties against human prostate cancer[J]. Nutrition and Cancer, 2013, 65(6): 930–942.
- [27]李萍, 姬白嫣, 魏娟, 等. 藏红花素对宫颈癌生长的抑制作用及机制研究 [R/OL]. 邯郸市第二医院, 2023[2025–09–21]. <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?db-code=SNAD&dbname=SNAD&filename=SNAD000002075834>.
- [28]BAKSHI H A, HAKKIM F L, SAM S. Molecular Mechanism of Crocin Induced Caspase Mediated MCF–7 Cell Death: In Vivo Toxicity Profiling and Ex Vivo Macrophage Activation[J]. Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP, 2016, 17(3): 1499–1506.
- [29]贺苗. 藏红花酸对肺腺癌放射敏感性影响的相关研究 [D/OL]. 新乡医学院, 2025[2025–09–21]. <https://doi.org/10.27434/d.cnki.gxxyc.2024.000337>.
- [30]TENG S, HAO J, BI H, 等. The Protection of Crocin Against Ulcerative Colitis and Colorectal Cancer via Suppression of NF– κ B–Mediated Inflammation[J]. Frontiers in Pharmacology, 2021, 12: 639458.
- [31]陈诗韵, 吕承豪, 覃思. 梔子中藏红花酸抗氧化及降糖能力研究 [J]. 食品安全导刊, 2025(14): 96–99.
- [32]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.
- [33]LI S, XU H X, WU C T, 等. Angiogenesis in pancreatic cancer: current research status and clinical implications[J]. Angiogenesis, 2019, 22(1): 15–36.
- [34]NASHINE S. Potential Therapeutic Candidates for Age–Related Macular Degeneration (AMD)[J]. Cells, 2021, 10(9): 2483.
- [35]CRESCO–GARCIA S, TSURUDA P R, DEJDA A, 等. Pathological angiogenesis in retinopathy engages cellular senescence and is amenable to therapeutic elimination via BCL–xL inhibition[J]. Cell Metabolism, 2021, 33(4): 818–832.e7.
- [36]CHEN D Y, SUN N H, CHEN X, 等. Endothelium–derived semaphorin 3G attenuates ischemic retinopathy by coordinating β –catenin–dependent vascular remodeling[J]. The Journal of Clinical Investigation, 2021, 131(4): e135296, 135296.
- [37]ZHANG L, SHAN Y, LI C, 等. Discovery of novel anti–angiogenesis agents. Part 6: Multi–targeted RTK inhibitors[J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2017, 127: 275–285.
- [38]FOLKMAN J. Angiogenesis[J]. Annual Review of Medicine, 2006, 57: 1–18.
- [39]LI S, XU H X, WU C T, 等. Angiogenesis in pancreatic cancer: current research status and clinical implications[J]. Angiogenesis, 2019, 22(1): 15–36.
- [40]DUDICS S, LANGAN D, MEKA R R, 等. Natural Products for the Treatment of Autoimmune Arthritis: Their Mechanisms of Action, Targeted Delivery, and Interplay with the Host Microbiome[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2018, 19(9): 2508.
- [41]ADJUTO–SACCONE M, SOUBEYRAN P, GARCIA J, 等. TNF– α induces endothelial–mesenchymal transition promoting stromal development of pancreatic adenocarcinoma[J]. Cell Death & Disease, 2021, 12(7): 649.
- [42]KARIN M. Nuclear factor– κ B in cancer development and progression[J]. Nature, 2006, 441(7092): 431–436.
- [43]AZOITEI N, BECHER A, STEINESTEL K, 等. PKM2 promotes tumor angiogenesis by regulating HIF–1 α through NF– κ B activation[J]. Molecular Cancer, 2016, 15: 3.
- [44]CHEN Z J, PARENT L, MANIATIS T. Site–specific phosphorylation of IkappaBalpha by a novel ubiquitination–dependent protein kinase activity[J]. Cell, 1996, 84(6): 853–862.
- [45]VERMA I M, STEVENSON J. IkappaB kinase: beginning, not the end[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1997, 94(22): 11758–11760.
- [46]XIE T X, XIA Z, ZHANG N, 等. Constitutive NF– κ B activity regulates the expression of VEGF and IL–8 and tumor angiogenesis of human glioblastoma[J]. Oncology Reports, 2010, 23(3): 725–732.
- [47]廖冰灵, 于恩达, 周颖, 等. 藏红花素靶向调控胃癌细胞微管动力学的的作用研究 [R/OL]. 上海市第七人民医院, 2025[2025–09–21]. <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?dbcode=SNAD&dbname=SNAD&filename=SNAD000002142505>.
- [48]CHRYSSANTHI D G, DEDES P G, KARAMANOS N K, 等. Crocetin inhibits invasiveness of MDA–MB–231 breast cancer cells via downregulation of matrix metalloproteinases[J]. Planta Medica, 2011, 77(2): 146–151.
- [49]冯帆. 基于 FOS–DUSP1 信号轴探讨藏红花酸在胶质瘤生长及耐药中的作用机制 [D/OL]. 广州中医药大学, 2025[2025–09–21]. <https://doi.org/10.27044/d.cnki.ggz-zu.2023.000302>.
- [50]孟祥庆, 李丽华, 王宏瑞, 等. 基于网络药理学和反向分子对接的西红花抗肿瘤作用机制研究 [J]. 药学实践与服务, 2023, 41(3): 160–167, 196.
- [51]陈双双, 赵爽, 顾远, 等. 藏红花素对乳腺癌血管生成作用的实验研究 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2016, 21(5): 397–403.
- [52]LI S, QU Y, SHEN X Y, 等. Multiple Signal Pathways Involved in Crocetin–Induced Apoptosis in KYSE–150 Cells[J]. Pharmacology, 2019, 103(5–6): 263–272.
- [53]LIU M, HUANG X, TIAN Y, 等. Phosphorylated GSK–3 β protects stress–induced apoptosis of myoblasts via the PI3K/Akt signaling pathway[J]. Molecular Medicine Reports, 2020, 22(1): 317–327.
- [54]CHEN S, ZHAO S, WANG X, 等. Crocin inhibits cell proliferation and enhances cisplatin and pemetrexed chemosensitivity in lung cancer cells[J]. Translational Lung Cancer Research, 2015, 4(6): 775–783.
- [55]HE Y, SUN M M, ZHANG G G, 等. Targeting PI3K/Akt signal transduction for cancer therapy[J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2021, 6(1): 425.
- [56]HOSSEINI S S, REIHANI R Z, DOUSTVANDI M A, 等. Synergistic anticancer effects of curcumin and crocin on human colorectal cancer cells[J]. Molecular Biology Reports, 2022, 49(9): 8741–8752.
- [57]高晶晶, 孙志涛, 姜辉, 等. 藏红花素抑制音猬因子信号通路对结直肠癌细胞恶性生物学行为的影响 [J]. 安徽医药, 2024, 28(2): 224–229, 425.
- [58]SUNDARAM G S, KOTHARI S, VOLETI S K, 等. Type C1 radical hysterectomy in advanced squamous cell carcinoma of the cervix postdefinitive concurrent chemoradiation: An argument[J]. Journal of Cancer Research and Therapeutics, 2022, 18(6): 1559–1563.
- [59]王涛, 赵磊, 李榆, 等. 周剂量多西他赛联合顺铂与周剂量多西他赛联合奥沙利铂治疗晚期胃癌的临床研究 [J]. 中国癌症杂志, 2015, 25(2): 150–154.
- [60]李萍, 姬白嫣, 魏娟, 等. 藏红花素联合顺铂对宫颈癌 HeLa 细胞协同抑制作用的研究 [J]. 肿瘤药学, 2021, 11(6): 701–706.
- [61]许存庚, 骆玉霜. 藏红花素联合顺铂通过抑制 ERK 信号通路调控胃癌细胞的增殖和凋亡 [J]. 山西医科大学学报, 2019, 50(7): 922–927.
- [62]骆玉霜, 格日力, 沈存芳, 等. 藏红花素联合顺铂对人胃癌 BGC–823 细胞增殖的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(11): 1024–1026.
- [63]李婷, 吕长坤, 刘南京, 等. HepaCAM 联合藏红花素抑制前列腺癌细胞 PC3 迁移活性的研究 [J]. 基因组学与应用生物学, 2018, 37(7): 3200–3206.