

مروری بر اثرات قلبی عروقی زعفران و مواد مؤثره آن

بی بی مرجان رضوی^۱، محسن ایمن شهیدی^۲، خلیل آبنوس^۳ و حسین حسین زاده^{۴*}

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۰۶/۲۵

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۰۷/۲۷

چکیده

گیاه زعفران با نام علمی (*Crocus sativus* L.) از خانواده Iridaceae دارای کاربردهای فراوانی در دنیا و به ویژه ایران می باشد. علاوه بر کاربرد آن به عنوان رنگ و اسانس، زعفران دارای خواص و کاربردهای دارویی و درمانی متعددی می باشد. کلاله زعفران حاوی بیش از ۱۵۰ ماده شیمیایی بوده که از میان آنها کروسین، پیکروکروسین و سافرانال در ایجاد اثرات فارماکولوژیک زعفران نقش مهمتری دارند. اثرات مفید زعفران و مواد مؤثره آن در یافته های مختلف بدن چون سیستم عصبی مرکزی، دستگاه گوارش، کبد، کلیه، قلب و عروق، سیستم خون ساز، سیستم ایمنی، چشم و سیستم اندوکرین در مطالعات درون تنی و برون تنی مشاهده شده است. خواص درمانی متعددی برای زعفران و مواد مؤثره آن ذکر شده است که از جمله می توان به اثرات ضد افسردگی، ضد اضطراب و خواب آوری، ضد تشنج، شل کنندگی عضلات، ضد درد و ضد التهاب، آنتی اکسیدان، آنتی آلزایمر، ضد تومور، پایین آورنده قند و چربی خون و ضد سرفه اشاره نمود. مشخص شده است که زعفران دارای اثرات حفاظت کنندگی در سیستم قلبی عروقی می باشد. مطالعات متعدد فارماکولوژیک نشان داده اند که زعفران دارای اثرات ضد آریتمی و ایسکمی قلبی، تعدیل کننده فشارخون، آنتی اسکروتیک و آنتی آپوپتوتیک در بافت قلب و عروق می باشد. در این مقاله مروری به تأثیر زعفران و مواد مؤثره آن بر روی سیستم قلبی عروقی اشاره خواهد شد.

واژه های کلیدی: زعفران، سافرانال، عروق، فشار خون، قلب، کروسین، کروسین

۱، ۲، ۳ و ۴- به ترتیب استادیار، مرکز تحقیقات سامانه های دارورسانی هدفمند، گروه فارماکودینامی و سم شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی، مشهد، دانشیار، گروه فارماکودینامی و سم شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی، مشهد، دانشیار، گروه شیمی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی، مشهد و استاد، مرکز تحقیقات علوم دارویی، گروه فارماکودینامی و سم شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی، مشهد.

(*- نویسنده مسئول: (Email: hosseinzadehh@mums.ac.ir

مقدمه

گیاه زعفران با نام علمی (*Crocus sativus* L.) از خانواده Iridaceae، گیاهی است علفی، بدون ساقه و پایا که در اسپانیا، فرانسه، یونان و به‌طور وسیعی در نواحی مرکزی و شرق ایران پرورش داده می‌شود (Soda et al., 2007). مهمترین ترکیبات موجود در کلاله گیاه زعفران عبارت‌اند از: کارتوتوئیدها (مانند کروسستین، کروسین، آلفا کاروتن، لیکوپن، زاگزانتین)، آلدئیدهای مونوترپن (مانند پیکروکروسین، پیکروکروسین و سافرانال)، مونوترپنوئیدها (مانند کروکوسانتین‌ها)، ایزوفرون‌ها و فلاوونوئیدها. کارتوتوئیدها مانند کروسستین و کروسین عمده‌ترین ترکیبات ایجاد کننده رنگ در زعفران می‌باشند و آلدئیدهای مونوترپن عامل طعم تلخ و مولد بوی زعفران می‌باشند (Hosseinzadeh & Nassiri-Asl, 2013). علاوه بر کاربرد زعفران به‌عنوان اسانس در صنایع مختلف، زعفران دارای خواص و کاربردهای دارویی و درمانی متعددی می‌باشد. در طب سنتی به برخی از اثرات مفید زعفران اشاره شده است. زعفران به‌عنوان عامل سقط آور، کاهنده تب، ضد درد، خلط آور، آنتی اسپاسمودیک، آرام بخش، هضم کننده و قابض در طب سنتی معرفی شده است (Hosseinzadeh & Nassiri-Asl, 2013). همچنین مطالعات متعدد فارماکولوژیک کاربردهای فراوانی را برای زعفران و مواد مؤثره آن ذکر نموده‌اند که می‌توان به اثرات ضد فشارخون (Imenshahidi et al., 2010)، ضد افسردگی (Hosseinzadeh et al., 2004)، ضد اضطراب و خواب آوری (Hosseinzadeh & Noraei, 2009)، ضد تشنج (Hosseinzadeh & Khosravan, 2002)، شل‌کنندگی عضلات (Nemati et al., 2008)، ضد درد و ضد التهاب (Hosseinzadeh & Younesi, 2002)، اثر بر قوای جنسی (Hosseinzadeh et al., 2008)، آنتی اکسیدان (Hosseinzadeh et al., 2010)، تأثیر بر ایمنی سلولار و همورال (Khajuria et al., 2010)، تقویت حافظه و یادگیری (Hosseinzadeh & Ziaei, 2006)، اثر بر آلزایمر (Akhoandzadeh et al., 2010)، حفاظت کننده قلبی (Boskabady et al., 2008)، ضد تومور (Fernández, 2006)، پایین آورنده قند و چربی خون (Sheng et al., 2006)، اثر بر سندروم محرومیت از مورفین (Hosseinzadeh & Jahanian, 2010) و ضد سرفه (Hosseinzadeh & Ghenaati, 2006) اشاره نمود. از آن جایی که زعفران دارای خواص بالقوه‌ای چون اثرات آنتی اکسیدانی، ضدالتهابی و کاهندگی کلسترول خون می‌باشد از این رو در حفظ سلامت قلب و عروق نقش بسزایی دارد. به‌طوری‌که مطالعات نشان داده‌اند که در مردم کشورهای مدیترانه که مصرف روزانه زعفران در آن‌ها بالاست (به صورت افزودنی جهت بهبود طعم و رنگ غذا خصوصاً برنج)، میزان شیوع بیماریهای قلبی عروقی کمتر می‌باشد (Kamalipour & Akhondzadeh, 2011; Grisolia, 1974). با توجه به اثرات مفید فراوان زعفران و مواد مؤثره آن، در این مقاله مروری به معرفی اثرات آن بر روی سیستم قلبی عروقی خواهیم پرداخت (شکل ۱).

تأثیر زعفران بر روی بافت قلب در طب سنتی

در طب سنتی ذکر شده است که زعفران قادر است سلامت قلب و عروق را تأمین نماید. همچنین از زعفران به‌عنوان عامل کاردیوتونیک نام برده شده و نیز از این گیاه در درمان تپش قلب استفاده می‌شده است (Mousavi & Bathaie, 2011; Javadi et al., 2013).

تأثیر زعفران بر روی بافت قلب و عروق در طب نوین

اثرات ضد آریتمی و ضد ایسکمی زعفران و مواد مؤثره آن

در بررسی اثرات قلبی عصاره ی آبی- الکی زعفران بر روی خوچه هندی، عصاره به‌طور معنی‌داری تعداد ضربان و قدرت انقباضی قلب را کاهش داد و بین غلظت‌های مختلف عصاره و اثر آن بر روی عوامل مذکور ارتباط معکوس مشاهده گردید. این نتایج نشان دهنده اثرات مهارکنندگی قوی عصاره آبی- الکی زعفران روی کانال‌های کلسیمی قلب می‌باشد (Hosseinzadeh et al., 2004). همچنین در یک مطالعه دیگر این نتیجه حاصل شد که عصاره هیدروالکی زعفران دارای اثرات حفاظتی بر روی گره دهلیزی بطنی در درمان آریتمی های فوق بطنی می‌باشد، نیز در این مطالعه به نقش نیتریک اکسید در واسطه‌گری اثر زعفران بر روی خواص الکتروفیزیولوژی گره دهلیزی بطنی اشاره گردید (Khori et al., 2006). همچنین به نقش حفاظتی کروسین (20mg.kg^{-1}) در روز به مدت ۲۱ روز) بر روی آریتمی شدید ایجاد شده بر اثر پرفیوژن قلبی در رت اشاره شده است. مکانیسم اثر کروسین ممکن است به دلیل تثبیت و یا حتی تقویت سیستم دفاع آنتی اکسیدانی بدن باشد. از این رو کروسین در درمان یا پیشگیری از آریتمی در بیماران با بیماریهای ایسکمی قلبی احتمالاً مفید است (Jahanbakhsh et al., 2012). همچنین در مطالعه دیگری به اثر حفاظت کننده قلبی کروسین اشاره شده است. کروسین (20mg.kg^{-1}) در روز به مدت ۲۱ روز) در سمیت قلبی ایجاد شده با ایزوپروترونول با تثبیت وضعیت رداکس سلول که در اثر ایزوپروترونول دچار اختلال شده است، از طریق بهبود سیستم دفاع آنتی اکسیدانی بدن، کنترل تشکیل لیپید پراکسید و تعدیل فعالیت آنزیم‌های CK-MB و LDH عمل می‌کند (Goyal et al., 2010). مطالعه دیگری به اثر ضد ایسکمی سافرانال در مدل ایسکمی رپرفیوژن اشاره نموده است. سافرانال سبب کاهش اندازه ناحیه انفارکت، افزایش عملکرد بطن چپ و تعدیل وضعیت همودینامیک میوکارد قلب شده است. نیز سافرانال سبب افزایش فسفریلاسیون Akt/GSK-3b/eNOS و کاهش بیان پروتئین IKK-b/NFκB شده است (Bharti et al., 2011).

تأثیر زعفران و مواد مؤثره آن در هیپرتروفی قلبی

مشخص شده است که کروسین در هیپرتروفی قلبی القا شده با نوراپی نفرین با مهار پراکسیداسیون چربی‌ها و بهبود فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان کاتالاز، سوپراکسید دسموتاز و گلووتاتیون پراکسیداز اثر حفاظتی ایجاد نموده است (Shen & Qian, 2006).

تأثیر زعفران و مواد مؤثره آن بر روی فشارخون

در مطالعه‌ای نشان داده شده است که عصاره آبی و الکی گلبرگ زعفران، دارای اثر مهاری بر روی پاسخ‌های انقباضی وازودفران رت و ایلئوم خوچه هندی القاء شده با تحریک میدان الکتریکی است و به صورت وابسته به دوز سبب کاهش فشارخون می‌گردد (Fatehi et al., 2003). همچنین مشخص شده است که عصاره آبی زعفران و ترکیبات مهم آن (کروسین و سافرانال) در رت‌های نرمال و دارای فزونی فشار خون دارای اثرات کاهندگی فشار خون وابسته به دوز می‌باشند و از بین کروسین و سافرانال به نظر می‌رسد که سافرانال تأثیر بیشتری در کاهندگی فشار خون نسبت به کروسین دارد، در این مطالعه اثر ضد فشارخونی کروسین در رتهای دارای فزونی فشار خون بیشتر از رت‌های نرمال می‌باشد (Imenshahidi et al., 2010). در تحقیقات دیگری که جهت بررسی اثر عصاره آبی

زعفران، کروسین و سافرانال در تجویز مزمن بر فشارخون ایجاد شده با دزوکسی کورتیکواسترون استات- سدیم کلرید در رت انجام شد مشخص گردید که این ترکیبات سبب کاهش میانگین فشارخون سیستولی در رتهای دارای فزونی فشارخون به صورت وابسته به دوز می شوند. در حالی که این اثر در رتهای دارای فشارخون نرمال مشاهده نشد (Imenshahidi et al., 2013 a; Imenshahidi et al., 2013 b; Imenshahidi et al., 2013c). همچنین مشخص شده است که کروسین سبب تعدیل وضعیت فشار خون و سنتز مدياتورهای التهابی در قلب پس از شوک هموراژیک در رت می گردد. نتایج نشان دادند که کروسین آبشار التهابی را با مهار تولید گونه‌های فعال اکسیژن، بلوک می کند و سبب تعدیل فعالیت سوپر اکسید دسموتاز در قلب آسیب دیده ناشی از خونریزی می شود (Yang et al., 2006). در تحقیق دیگری مشاهده شده است که کروسین ($50-12/5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{day}^{-1}$) دارای اثرات تعدیل کنندگی بر روی افت فشارخون و افزایش ضربان قلب ایجاد شده با دیازینون (یکی از سموم ارگانوفسفره) می باشد. به طوری که مصرف هم زمان کروسین با دیازینون به مدت چهار هفته سبب جبران افت فشارخون و افزایش ضربان قلب در رت گردید. در حالی که تأثیر کروسین به تنهایی بر روی فشارخون مشابه گروه کنترل بود (Razavi et al., 2013a).

تأثیر زعفران و مواد مؤثره آن در آترواسکلروز

در مطالعات متعددی اثر ضد آترواسکلروز زعفران و مواد مؤثره آن بررسی شده است و مکانیسم‌های زیادی از جمله اثر ضد چربی، ضد انعقادی، مهار تجمع پلاکتی، مهار تشکیل اجسام کف آلود، مهار بازجذب لیپوپروتئین‌های اکسید شده و مهار بیان فاکتورهای چسبندگی، مهار القای آپوپتوز سلول اندوتلیال و غیره در بهبود و حفظ سلامت عروق زعفران دخیل هستند. به عنوان مثال در مطالعه‌ای مشخص شد که کروسین به صورت وابسته به غلظت توانسته است از افزایش غلظت کلسیم داخل سلولی القاء شده توسط H_2O_2 در سلول‌های اندوتلیال آئورت گاوی (BAECs) مانع به عمل آورده و اثر ضد اسکلروز خود را با افزایش نسبت بیان Bcl_2/Bax در این سلول‌ها ایفا می کند و در نتیجه سبب مهار آپوپتوز سلول‌های اندوتلیال آئورت گاوی شده که نقش مهمی در شروع و پیشرفت آترواسکلروز دارند (He et al., 2004). همچنین در مطالعه بررسی اثر پیشگیری کننده کروسین بر روی آپوپتوز سلولی القاء شده با H_2O_2 در سلول‌های اندوتلیال آئورت گاوی، نتیجه گیری شد که کروسین در بیماری‌های قلبی عروقی مثل آترواسکلروز و فزونی فشارخون جایگاه ویژه‌ای دارد (Xu et al., 2006). مطالعات دیگر نشان داد که زعفران و کروسین با کاهش بارز کلسترول و تری گلیسیرید و لیپوپروتئین‌های با دانسیته کم (LDL) در رتهای تحت درمان با رژیم غذایی غنی از کلسترول و نیز افزایش لیپوپروتئین با دانسیته بالا (HDL) از اثرات سوء چربی بالا در بدن جلوگیری می کند. (Sheng et al., 2006; Basheeruddin & Nasseruddin, 2009) از طرف دیگر کروسین با جلوگیری از تکثیر سلول‌های عضله صاف آئورت در جلوگیری و درمان آترواسکلروز می تواند مفید باشد (Sheng et al., 2006). نیز مطالعات نشان داده اند که کروسین توانسته است سبب مهار آترواسکلروز در بلدرچین شود. بررسی‌ها نشان داد کروسین این اثر را از طریق ماکروفاژها و نیز مهار جذب LDL اکسید شده و به دنبال آن، مهار تشکیل سلول‌های کف آلود انجام داده است (He et al., 2005). در مطالعه دیگری به اثر آنتی اسکلتوتیک کروسین با مهار چسبندگی لکوسیت القاء شده توسط محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته به سلول‌های اندوتلیال عروق (BAECs) اشاره شد (Xiang et al., 2006a). نیز در مطالعه دیگری نشان داده شد که کروسین سبب مهار تکثیر سلول‌های

عضله صاف آئورت گاوی از راه مهار مسیر سیگنالینگ ERK1/2 گردید و از این طریق اثر حفاظت کنندگی در برابر آترواسکلروز عروق را ایجاد نمود (Zhou et al., 2006).

در ارتباط با اثر ضد انعقادی زعفران و مواد مؤثره آن تحقیقات زیادی صورت گرفته است. تأثیر زعفران بر روی مدت زمان خونریزی، تجمع پلاکتی، فاکتورهای دخیل در روند انعقاد بررسی شده است. به عنوان مثال دیده شده که کلاله زعفران سبب مهار تجمع پلاکتی القا شده با ADP، اپی نفرین و کلاژن در پلاکت‌های انسان شده است. نیز اشاره شده که کروسین سبب طولانی شدن مدت زمان انعقاد خون، مهار تجمع پلاکتی و پیشگیری از تشکیل ترومبوز در مطالعات حیوانی می‌گردد. همچنین ذکر شده است که پیاز زعفران واریته *Cartwrightianus* حاوی فاکتورهای مهارکننده و القاکننده پلاکتی است. در مطالعه بالینی که بر روی داوطلبین سالم انجام گردیده است، مشخص شد که قرص‌های زعفران با دوزهای 200 mg.kg^{-1} و 400 ، به مدت یک هفته تأثیری بر روی سیستم انعقادی ندارند (Ayatollahi et al., 2013).

تأثیر زعفران و مواد مؤثره آن بر روی آپوپتوز سلول‌های قلبی عروقی

مطالعات درون تنی و برون تنی به تأثیر آنتی آپوپتوتیک زعفران و مواد مؤثره آن در سیستم قلبی عروقی اشاره می‌کند.

تأثیر زعفران و مواد مؤثره آن بر روی آپوپتوز بافت قلب مشخص شده است که مصرف کروسین ($\text{mg.kg}^{-1}.\text{day}^{-1}$) از راه داخل صفاقی سبب محافظت قلب رت در برابر آپوپتوز ایجاد شده با دیازینون شده است. کاهش لیپید پراکسیداسیون غشای بافت قلب، افزایش میزان گلوپروتئین، افزایش نسبت Bcl_2/Bax ، کاهش آزادسازی سیتوکروم سی به داخل سیتوزول و مهار فعال‌سازی کاسپاز ۳ در قلب رت از جمله مکانیسم‌های دخیل در اثرات آنتی آپوپتوتیک کروسین در آپوپتوز ایجاد شده در اثر تجویز تحت مزمن دیازینون در قلب رت شناخته شده اند (Razavi et al., 2013).

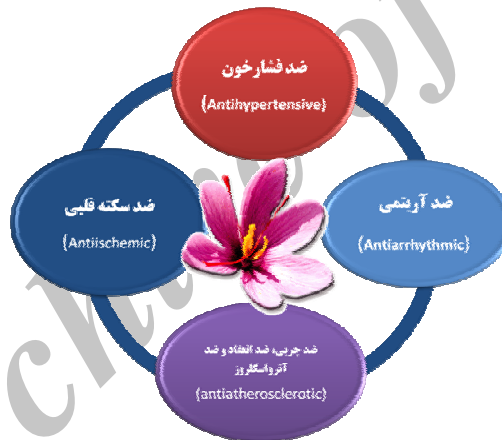
تأثیر زعفران و مواد مؤثره آن بر روی آپوپتوز عروق

مشخص شده است که کروسین با افزایش نسبت بیان Bcl_2/Bax سبب مهار آپوپتوز سلول‌های اندوتلیال آئورت گاوی القاء شده با H_2O_2 شده است (Xu et al., 2007). در بررسی دیگری که بر روی سلول‌های اندوتلیال آئورت گاوی (BAECs) انجام گردید، مشخص شد که کروسین اثر پیشگیری کننده بر روی آپوپتوز سلولی القاء شده با H_2O_2 دارد. کروسین در غلظت‌های $1-10 \mu\text{m}$ از تغییرات مورفولوژیک سلولی ایجاد شده در اثر آپوپتوز القاء شده با H_2O_2 که به صورت متراکم شدن هسته، ایجاد جوانه در سطح غشاء و تشکیل اجسام آپوپتوتیک می‌باشد، به صورت معنی‌داری جلوگیری نموده است. همچنین در گروه دریافت کننده کروسین $10 \mu\text{m}$ ، حالت نردبانی (DNA Ladder) مشاهده نشده است (Xu et al., 2006). نیز به نقش حفاظت کنندگی کروسین در آپوپتوز ایجاد شده با محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته در سلول‌های اندوتلیال آئورت گاوی اشاره شده است. کروسین اثر حفاظتی خود را با کاهش تولید گونه‌های فعال اکسیژن و کاهش غلظت کلسیم داخل سلولی اعمال نموده است (Xiang et al., 2006b). مطالعه دیگری که بر روی کشت سلول‌های اندوتلیال جداشده از ورید نافی انسان انجام گرفته است به

تأثیر آنتی آپوتوتیک کروستین در آپوپتوز القا شده با غلظت بالای گلوکز از طریق افزایش فعالیت فرم فسفریله Akt، افزایش تولید نیتریک اکسید و تنظیم افزایشی جبرانی eNOS شده است. این مطالعه نیز مانند مطالعه قبلی نشان داد که کروستین نقش پیشگیری کننده در حوادث قلبی عروقی ناشی از دیابت را ایفا می کند (Meng & Cui, 2008).

تأثیر زعفران و مواد مؤثره آن بر روی پاسخ‌های انقباضی و اتساعی عروق

نشان داده شده است که زعفران می‌تواند جریان کلسیم القاء شده به وسیله نوراپی نفرین و کلرور پتاسیم در آئورت جدا شده رت را به صورت وابسته به دوز مهار نماید که احتمالاً ناشی از اثر آنتاگونیستی زعفران بر روی کانال‌های کلسیمی است. (Liu et al., 2005) همچنین مشخص شده است که کروستین (30 و 15 mg.kg^{-1}) به صورت وابسته به دوز و به میزان قابل توجهی اتساع وابسته به اندوتلیال آئورت سینه‌ای در خرگوش‌های با کلسترول بالا را به حد کنترل می‌رساند. مکانیسم عمل کروستین احتمالاً از طریق افزایش فعالیت آنزیم نیتریک اکسید سنتاز اندوتلیال عروق و افزایش تولید نیتریک اکسید (NO) می باشد. همچنین در سلول‌های اندوتلیال آئورت گاوی، کروستین با غلظت‌های 0.1 ، 0.10 و 10 مایکرو مولار قادر می‌باشد کاهش تولید NO و تنظیم جبرانی کاهشی میزان بیان و فعالیت eNOS در اثر LDL اکسید شده را جبران و به حد نرمال برساند (Tang et al., 2006).



شکل ۱- برخی از اثرات قلبی عروقی زعفران

Fig. 1- A summary of cardiovascular effects of saffron

نتیجه‌گیری

با توجه به شواهد و مدارک ذکر شده، زعفران و مواد مؤثره آن به‌ویژه کروسین، کروستین و سافرناال دارای آثار حفاظت‌کنندگی و تعدیل‌کنندگی بر روی آسیب‌های قلبی عروقی در مطالعات درون تنی و برون تنی می‌باشند. این خواص مطلوب، نوید بخش حضور آن در آینده به‌عنوان عامل درمانی در بیماری‌های قلبی عروقی می‌باشد. جهت تحقق این امر، به آزمایشات بالینی و مطالعات سم‌شناسی بیشتری نیاز است.

منابع

1. Akhoandzadeh, S., Shafiee Sabet, M., Harirchian, M.H., Togha, M., Cheraghmakani, H., Razeghi, S., and Hejazi, S. S. 2010. A 22-week, multicenter, randomized, double-blind

- controlled trial of (*Crocus sativus* L.) in the treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Psychopharmacology Journal* 207: 637-43.
2. Ayatollahi, H., Ordoei Javan, A., Khajedaluae, M., Shahroodian, M., and Hosseinzadeh, H. 2013. Effect of (*Crocus sativus* L.) (Saffron) on Coagulation and Anticoagulation Systems in Healthy Volunteers. *Phytotherapy Research* DOI: 10.1002/ptr.5021.
 3. Basheeruddin Asdaq, S.M., and Naseeruddin Inamdar, M. 2009. Potential of (*Crocus sativus* L.) (Saffron) and its Constituent, Crocin, as Hypolipidemic and Antioxidant in Rats. *Applied biochemistry and biotechnology* 162(2): 358-72.
 4. Bharti, S., Golechha, M., Kumari, S., Siddiqui, K.M., and Arya, D.S. 2011. Akt/GSK-3b/eNOS phosphorylation arbitrates safranal-induced myocardial protection against ischemia-reperfusion injury in rats. *European Journal of Nutrition* 51(6): 719-27.
 5. Boskabady, M.H., Shafei, M.N., Shakiba, A., and Sang Sefidi, H. 2008. Effect of aqueous-ethanol extract from *Crocus sativus* L. (Saffron) on guinea-pig isolated heart. *Phytotherapy Research* 22: 330-334.
 6. Fatehi, M., Rashidabady, T., and Hassanabad, Z.F. 2003. Effects of Petals Extracts of Saffron on Rat Blood Pressure and on Responses Induced by Electrical Field Stimulation in the Rat Isolated Vas Deferens and Guinea-Pigileum. *Journal of Ethnopharmacology* 84: 199-203.
 7. Fernández, J. 2006. Anticancer properties of saffron, (*Crocus sativus* L.). *Advances in Phytomedicine* 2: 313-30.
 8. Goyal, S.N., Arora, S., Sharma, A.K., Joshi, S., Ray, R., Bhatia, J., 2010. Preventive effect of crocin of (*Crocus sativus* L.) on hemodynamic, biochemical, histopathological and ultrastructural alterations in isoproterenol-induced cardiotoxicity in rats. *Phytomedicine* 17: 227-32.
 9. Grisolia, S. 1974. Hypoxia, saffron and cardiovascular disease. *The lancet* 2(7871): 41-2.
 10. He, S., Qian, Z., and Tang, F. 2004. Effect of crocin on intracellular calcium concentration in cultured bovine aortic smooth muscle cells. *Acta Pharmaceutica Sinica* 39: 778-81.
 11. He, S-Y., Qian, Z-Y., Tang, F-T., Wen, N., Xu, G-L., and Sheng, L. 2005. Effect of crocin on experimental atherosclerosis in quails and its mechanisms. *Life Science* 77: 907-21.
 12. Hosseinzadeh, H., and Ghenaati, J. 2006. Evaluation of the antitussive effect of stigma and petals of saffron (*Crocus sativus* L.) and its components, safranal and crocin in guinea pigs. *Fitoterapia* 77: 446-448.
 13. Hosseinzadeh, H., and Jahanian, Z. 2010. Effect of (*Crocus sativus* L.) (saffron) Stigma and its Constituents, Crocin and safranal, on Morphine Withdrawal Syndrome in Mice. *Phytotherapy Research* 24: 726-30.

14. Hosseinzadeh, H., Karimi, G., and Niapoor, M. 2004. Antidepressant effect of (*Crocus sativus* L.) Stigma extracts and their constituents, crocin and safranal, in Mice. Journal of Medicinal Plants 3: 48-58.
15. Hosseinzadeh, H., and Khosravan, V. 2002. Anticonvulsant effects of aqueous and ethanolic extracts of (*Crocus sativus* L.) stigmas in mice. Archives of Iranian medicine 44-7.
16. Hosseinzadeh, H., and Nassiri-Asl, M. 2013. Avicenna's (Ibn Sina) the Canon of Medicine and Saffron (*Crocus sativus* L.): A Review. Phytotherapy Research 27:475-83.
17. Hosseinzadeh, H., and Noraei, N. 2009. Anxiolytic and Hypnotic Effect of (*Crocus sativus* L.) aqueous extract and its constituents, crocin and safranal, in mice. Phytotherapy Research 26: 768-74.
18. Hosseinzadeh, H., Shamsaie, F., and Mehri, S. 2010. Antioxidant activity of aqueous and ethanolic extracts of *Crocus sativus* L. stigma and its bioactive constituents crocin and safranal. Pharmacognosy Magazine 5: 419-24.
19. Hosseinzadeh, H., and Younesi, M.H. 2002. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Crocus sativus* L. stigma and petal extracts in mice. BMC Pharmacology 2: 7.
20. Hosseinzadeh, H., and Ziaei, T. 2006. Effects of (*Crocus sativus* L.) stigma extract and its constituents crocin and safranal, on intact memory and scopolamine-induced learning deficits in rats performing the Morris water maze task. Journal of Medicinal Plants 5: 40-50.
21. Hosseinzadeh, H., Ziaee, T., and Sadeghi, A. 2008. The effect of saffron, (*Crocus sativus* L.) stigma, extract and its constituents, safranal and crocin on sexual behaviors in normal male Rats. Phytomedicine 15: 491-5.
22. Imenshahidi, M., Hosseinzadeh, H., and Javadpour Y. 2010. Hypotensive Effect of Aqueous Saffron Extract (*Crocus sativus* L.) and its Constituents, Safranal and Crocin, in Normotensive and Hypertensive Rats. Phytotherapy Research 24: 990-4.
23. Imenshahidi, M., Razavi, B.M., Faal, A., Gholampoor, A., Mousavi, S.M., and Hosseinzadeh, H. 2013a. The effect of chronic administration of saffron (*Crocus sativus* L.) stigma aqueous extract on systolic blood pressure in rats. Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products in Press.
24. Imenshahidi, M., Razavi, B.M., Faal, A., Gholampoor, A., Mousavi, S.M., and Hosseinzadeh, H. 2013b. The antihypertensive effect of crocin, an active ingredient of saffron, in chronic administration. Iranian Journal of Basic Medical Sciences in Press.
25. Imenshahidi, M., Razavi, B.M., Faal, A., Gholampoor, A., Mousavi, S.M., and Hosseinzadeh, H. 2013c. The effect of chronic administration of safranal on systolic blood pressure in rats. Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences in Press.

26. Jahanbakhsh, Z., Rasoulia, B., Jafari, M., Shekarforoush, S., Esmailidehaj, M., Mohammadi, M., 2012. Protective effect of crocin against reperfusion induced cardiac arrhythmias in anaesthetized rats. *Excli Journal* 11: 20-29.
27. Javadi, B., Sahebkar, A., and Emami, S.A. 2013. A survey on saffron in major Islamic traditional medicine books. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences* 16(1): 1-11.
28. Kamalipour, M., and Akhondzadeh, S. 2011. Cardiovascular Effects of Saffron: An Evidence-Based Review. *Tehran University of Heart Center* 6(2): 59-61.
29. Khajuria, D. K., Asad, M., Asdaq, S.M.B., and Kumar, P. 2010. The potency of *Crocus sativus* L. (Saffron) and its constituent's crocin as an immunomodulator in animals. *Latin American Journal of Pharmacy* 29: 713-8.
30. Khor, V., Nayebpour, M., Mirabbasi, A., and Rakhshan, A. 2006. The effect of aqueous extract of *Crocus sativus* on the electrophysiological properties of isolated perfused rabbit AV-Node. *Journal of Gorgan University of Medical Sciences* 8: 1-3.
31. Liu, N., Yang, Y., Mo, S., Liao, J., and Jin, J. 2005. Calcium antagonistic effects of Chinese crude drugs: Preliminary investigation and evaluation by ⁴⁵Ca. *Applied Radiation and Isotopes* 63: 151-5.
32. Meng, L., and Cui, L. 2008. Inhibitory Effects of Crocetin On High Glucose-induced Apoptosis in Cultured Human Umbilical Vein Endothelial Cells and Its Mechanism. *Archives of Pharmaceutical Research* 31: 357-363.
33. Mousavi, S.Z., and Bathaie, S.Z. 2011. Historical uses of saffron: Identifying potential new avenues for modern Research. *Avicenna Journal of Phytomedicine* 1: 57-66.
34. Nemati, H., Boskabady, M.H., and Ahmadzadeh Vostakolaei, H. 2008. Stimulatory effect of *Crocus sativus* L. (Saffron) on β 2-adrenoreceptors of guinea pig tracheal chains. *Phytomedicine* 15: 1038-45.
35. Razavi, M., Hosseinzadeh, H., Abnous, K., Motamedshariaty, V., and Imenshahidi, M. 2013a. Crocin restores hypotensive effect of subchronic administration of diazinon in rats. *Iranian Journal of basic Medical Sciences* 16: 64-72.
36. Razavi, B.M., Hosseinzadeh, H., Movassaghi, A.H., Imenshahidi, M., and Abnous, K.H. 2013b. Protective effect of crocin on diazinon induced cardiotoxicity in rats in subchronic exposure. *Chem-Biological Interaction* 203: 547-555.
37. Shen, X.C., and Qian, Z.Y. Effects of crocetin on antioxidant enzymatic activities in cardiac hypertrophy induced by norepinephrine in rats. *Pharmazie* 61(4): 348-52.
38. Sheng, L., Qian, Z., Zheng, S., and Xi, L. 2006. Mechanism of hypolipidemic effect of crocin in rats: crocin inhibits pancreatic lipase. *European Journal of Pharmacology* 543: 116-22.

39. Soeda, S., Ochiai, T., Shimeno, H., Saito, H., Abe, K., Tanaka, H. 2007. Pharmacological activities of crocin in saffron. *Journal of Natural Medicine* 61(2): 102-11.
40. Tang, F.T., Qian, Z.Y., Liu, P. Q., Zheng, S. G, He, S.Y., Bao, L. P. 2006. Crocetin improves endothelium-dependent relaxation of thoracic aorta in hypercholesterolemic rabbit by increasing eNOS activity. *Biochemistry and Pharmacology* 72: 558-65.
41. Xiang, M., Qian, Z-Y., Zhou, C-H., Liu, J., Li, W-N. 2006a. Crocetin inhibits leukocyte adherence to vascular endothelial cells induced by AGEs. *Journal of Ethnopharmacology* 107: 25-31.
42. Xiang, M., Yang, M., Zhou, C., Liu, J., Li, W., and Qian Z. 2006b. Crocetin prevents AGEs-induced vascular endothelial cell apoptosis. *Pharmacology Research* 54: 268-274.
43. Xu, G., Qian, Z., Yu, S., Gong, Z., and Shen, X. 2006. Evidence of crocin against endothelial injury induced by hydrogen peroxide in vitro. *Journal of Asian Natural Products Research* 79: 85-8.
44. Xu, G., Gong, Z., Yu, W., Gao, L., He, S., and Qian, Z. 2007. Increased expression ratio of bcl-2/bax is associated with crocin-mediated apoptosis in bovine aortic endothelial cells. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology* 100: 31-35.
45. Yang, R., Tan, X., Thomas, A.M., Shen, J., Qureshi, N., Morrison, D.C., et al. 2006. Crocetin inhibits mRNA expression for tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1beta, and inducible nitric oxide synthase in hemorrhagic shock. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 30: 297-301.
46. Zhou, C-H., Qian, Z-Y., Zheng, S-G., Xiang, M. 2006. ERK1/2 pathway is involved in the inhibitory effect of crocetin on angiotensin II-induced vascular smooth muscle cell proliferation. *European Journal of Pharmacology* 535: 61-68.

Cardiovascular effects of saffron and its active constituents: A review article

B. M. Razavi¹, M. Imenshahidi², K. Abnous³ and H. Hosseinzadeh^{4*}

Submitted: 16-08-2013

Accepted: 19-09-2013

Abstract

(*Crocus sativus* L.) Commonly known as saffron, is a perennial stem less herb of the iridaceae family, widely cultivated in Iran and other countries. It is used as a flavoring and coloring agent for many thousands of years. In traditional medicine, saffron has been used for various purposes including abortion, as a fever reducer, an analgesic, expectorant, antispasmodic, aphrodisiac, sedative, digestive and a carminative. Various pharmacological studies have been described that saffron and its constituents exhibit different beneficial properties, including antioxidant, anticancer, anticonvulsant, antiischemic, antigenotoxic, antidote, antiapoptotic, antitussive, antidepressive, sedative and hypnotic, hypolipidemic, antinociceptive and antiinflammatory effects. Research projects have also revealed that saffron also exhibits protective effects against cardiovascular diseases including cardiac ischemia, arrhythmia, hypertension and atherosclerosis. In this review article, the effects of saffron and its active constituents on cardiovascular system were introduced.

Keywords: *Crocus sativus* L., Cardiovascular, Crocin, Crocetin, Saffron, Safranal

1, 2, 3 and 4- Assistant Professor, Targeted Drug Delivery Research Center, Department of Pharmacodynamics and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran, Associate Professor, Department of Pharmacodynamics and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran, Associate Professor, Department of Medicinal chemistry and Biotechnology, Faculty of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran and Professor, Pharmaceutical Research Center, Department of Pharmacodynamics and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran, respectively. (*- Corresponding author Email: hosseinzadehh@mums.ac.ir)