

اثر کروسین بر بیماری‌های التهابی روده

نسترن رضایی^۱، امیر آوان^۲، سید مهدی حسینیان مهر^۳، مجید خزاعی^۴

مقاله مروری

چکیده

بیماری‌های التهابی روده (Inflammatory bowel diseases) از جمله بیماری‌های مهم دستگاه گوارش در انسان می‌باشند و شناخته شده‌ترین آن‌ها بیماری کولیت اولسراتیو و بیماری کرون می‌باشد. اگر چه شیوع این بیماری‌ها در کشورهای پیشرفته بیشتر است، اما آمار مبتلایان به آن در کشورهای در حال پیشرفت از جمله ایران در سال‌های اخیر رشد چشمگیری داشته است. عوارض ناشی از التهاب و اثرات سیستمیک و مخرب آن در این دسته از بیماری‌ها ضرورت درمان سریع را ایجاب می‌کند. اهمیت لزوم تشخیص و درمان مناسب این بیماری‌ها زمانی بیشتر گردید که سرطان کولون به عنوان یکی از عوارض خطرناک این بیماری مطرح گردید. زعفران، به عنوان فراورده‌ی گیاهی از گذشته تاکنون به عنوان داروی گیاهی در بیماری‌های مختلفی مورد استفاده قرار گرفته است. از جمله‌ی این اثرات، اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضد التهابی و ضد سرطانی است. این مطالعه‌ی مروری، با هدف بررسی اثر کروسین بر فرایند التهاب به خصوص در بیماری‌های التهابی روده انجام شد.

واژگان کلیدی: کروسین، التهاب، بیماری‌های التهابی روده

ارجاع: رضایی نسترن، آوان امیر، حسینیان مهر سید مهدی، خزاعی مجید. اثر کروسین بر بیماری‌های التهابی روده. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۴۱۴): ۱۶۴۷-۱۶۴۰

مقدمه

بیماری‌های التهابی روده، شامل دو بیماری کولیت اولسراتیو (UC) یا (Ulcerative colitis) و بیماری کرون (CD یا Crohn's disease) می‌باشد که به صورت عفونت راجعه و مزمن در دستگاه گوارش تشخیص داده می‌شود و به صورت کرامپ‌های شکمی، اسهال خونی و درد بروز می‌کند. علت این بیماری‌ها، هنوز به صورت دقیق مشخص نشده است، اما علل مختلفی در بروز این بیماری‌ها مطرح شده‌اند که در این میان، به نقش عوامل محیطی، ناهنجاری‌های ژنتیک و پاسخ‌های ایمنی در اتیولوژی این بیماری بیشتر اشاره شده است (۱). این بیماری‌ها، در مقایسه با افراد سالم، خطر ابتلا به سرطان کولون را افزایش می‌دهند. نتایج متاآنالیز بر روی ۱۱۶ مقاله‌ی پژوهشی نشان داده است که خطر ابتلا به سرطان کولون در بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو ۳/۷ درصد می‌باشد. اگر چه احتمال ابتلا به سرطان در بیماران کولیت اولسراتیو، ۲ درصد پس از ۱۰ سال، ۹ درصد پس از ۲۰ سال و ۱۹ درصد بعد از ۳۰ سال می‌باشد (۲).

یافته‌ها نشان داده‌اند که التهاب مزمن روده با افزایش تولید رادیکال‌های آزاد و گونه‌های فعال اکسیژن همراه می‌باشد. Rana و همکاران، نشان دادند که در بیماران مبتلا به کولیت اولسروز، سطح استرس اکسیداتیو افزایش و دفاع آنتی‌اکسیدانی گلوتاتیون کاهش می‌یابد. بنابراین، مداومت در افزایش استرس اکسیداتیو می‌تواند یکی از عوامل عود کننده‌ی این بیماری حتی در بیماران تحت درمان باشد (۳). همچنین، مشخص شده است که داروی ۵-آمینوسالیسیلیک اسید که داروی استاندارد درمان کولیت می‌باشد و از قدیم کاربرد داشته است، اثرات حذف کننده‌ی رادیکال‌های آزاد را دارد (۴).

استفاده از درمان‌های مرسوم در بیماری کولیت مثل ۵-آمینوسالیسیلات، آنتی‌بیوتیک‌ها، استروئیدها و داروهای تعدیل کننده‌ی سیستم ایمنی (ایمونومدولاتورها)، می‌توانند تا حدودی مراحل فعال بیماری را درمان کنند و علائم آن را بهبود بخشند، اما به مرور زمان بدن بیمار نسبت به این داروها مقاومت پیدا می‌کند و از سوی دیگر، عوارض جانبی این داروها را نیز باید مد نظر داشت. به

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲- استادیار، مرکز تحقیقات سندرم متابولیک، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۳- استادیار، گروه بیوشیمی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۴- استاد، گروه فیزیولوژی و مرکز تحقیقات التهاب نوروزنیک، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

عنوان داروی گیاهی با اثرات آرام‌بخش، شادی‌آور، افزایش دهنده‌ی غریزه‌ی جنسی، قاعده‌آور و خلط‌آور استفاده می‌شود (۹-۱۰).

با توجه به اثرات درمانی مفید این گیاه و اثبات سالم بودن (Safety) آن، در ایران از آن به عنوان یک دارو در درمان بیماران مبتلا به اختلالات افسردگی استفاده می‌شود. این مطالعه، بر روی مبتلایان به بیماری افسردگی شدید به صورت مطالعه‌ی دو سو کور انجام شد. بیماران در کنار داروهای روزمره‌ی درمان افسردگی، از قرص کروسین روزانه به میزان ۳۰ میلی‌گرم به مدت یک ماه استفاده نمودند. نتایج حاکی از بهبود شاخص‌های افسردگی و اضطراب در این بیماران بوده است (۱۱). اثرات دیگری از آن که در برخی مدل‌ها مورد بررسی قرار گرفته است (۱۳-۱۲، ۹)، در شکل ۲ آمده است.

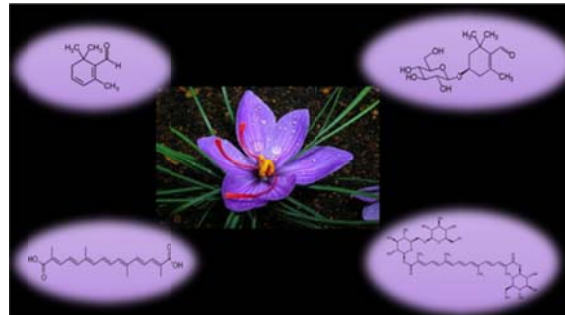
برخی مطالعات نشان داده‌اند که می‌توان از زعفران به عنوان داروی ترکیبی با داروهای پر قدرتی که به دلیل عوارض جانبی زیاد نمی‌توان دز آن‌ها را افزایش داد، به عنوان آنتی‌اکسیدان استفاده نمود (۸). بر این اساس، در مقاله‌ی مروری حاضر، به اثرات ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی زعفران اشاره خواهد شد.

اثرات ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی زعفران و ترکیبات آن

یافته‌های متعددی در خصوص تأثیر زعفران بر التهاب انجام شده و حاکی از آن است که زعفران، اثرات ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی خود را از طریق تأثیر بر DNA و مرگ سلولی ایجاد می‌کند. در حقیقت، اثرات ضد التهابی زعفران هم در مدل‌های حاد و هم مزمن اغلب به اثرات قوی این ماده به عنوان یک آنتی‌اکسیدان ارتباط داده می‌شود (۱۴-۱۵). کروسین، اثرات آنتی‌اکسیدانی و از بین برنده‌ی رادیکال‌های آزاد اکسیژن را در نرون‌ها بیشتر از آلفا توکوفرول دارد و سبب افزایش Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) می‌شود (۱۶).

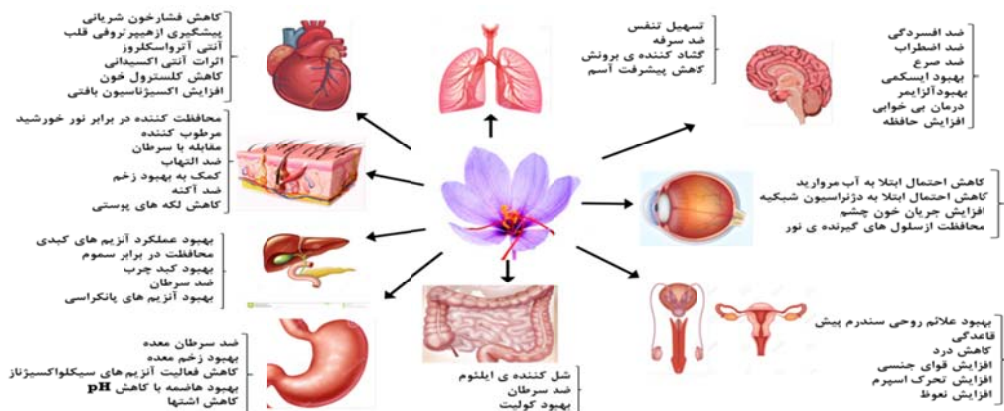
همین دلیل، بیماران به امید بهبود مراحل فعال بیماری و فروکش کردن علائم آن، به طب مکمل روی می‌آورند؛ به طوری که ۴۰ درصد افراد از داروهای گیاهی به عنوان مکمل استفاده می‌کنند (۵).

یکی از این گیاهان دارویی، زعفران است. زعفران، گیاهی با نام علمی *Crocus sativus* از خانواده‌ی Iridaceae است. این گیاه، بخش‌های مختلفی دارد و حاوی بیش از ۱۵۰ ترکیب از جنس پلی‌پیتید، آب، مواد معدنی، لیپید و ویتامین می‌باشد. یکی از قسمت‌های مهم این گیاه، کلاله (Stigma) می‌باشد که چهار ترکیب مهم شامل کروسین، کروسستین، پیکروکروسین و سافرانال در آن وجود دارد (شکل ۱). کروسین، عامل رنگ دهنده‌ی زعفران است و ساختار شیمیایی آن به صورت کروسستین در وسط و دو زنجیره‌ی قندی می‌باشد و به عنوان متابولیت فعال کروسستین هیدرولیز و در روده جذب می‌شود. پیکروکروسین، عامل طعم دهنده و سافرانال که متابولیت پیکروکروسین است، عامل معطر کننده‌ی زعفران می‌باشد. سایر ترکیبات فعال زعفران عبارت از زکسانتین، لیکوپن، کاروتن و برخی ویتامین‌ها مانند ریبولایونین می‌باشند (۸-۶).



شکل ۱. زعفران و ترکیبات مؤثر آن

اثرات فارماکولوژیک زعفران و ترکیبات فعال آن بر بافت‌های بدن در مطالعات زیادی مورد بررسی قرار گرفته است. زعفران، به



شکل ۲. اثرات زعفران بر بافت‌های مختلف بدن

در مدل دیگری که در آن دردهای نوروپاتی ایجاد شده بود، مشاهده شد که مصرف عصاره‌ی زعفران پس از ۳ و ۷ روز با کاهش سایتوکاین‌های التهابی نظیر $TNF-\alpha$ ، اینترلوکین-۶، اینترلوکین-۱ و کاهش برخی شاخص‌های اکسیداتیو مثل مالون دی‌آلدئید، توانست اثرات ضد دردی خود را نشان دهد که شاید با کاهش شاخص‌های استرس اکسیداتیو و عوامل التهابی در ارتباط باشد (۲۵). برخی از این مطالعات در جدول ۱ ارایه شده است.

اثر زعفران بر بیماری‌های التهابی روده

در خصوص اثر زعفران یا ترکیبات مؤثر آن بر کولیت یا بیماری‌های التهابی روده، مطالعات به نسبت محدودی انجام شده است. طبق مطالعه‌ی Qian و Kazi، کروسین که یکی از مشتقات زعفران است، بدون این که اثر توکسیک داشته باشد، توانست به صورت وابسته به دوز وضعیت بافتی کولون و اسهال ناشی از کولیت را بهبود بخشد (۲۶). آن‌ها مشاهده نمودند که کلیه‌ی تغییراتی که در کولیت مشاهده می‌گردد، شامل افزایش شاخص‌هایی مثل انفیلتراسیون نوتروفیل، فعالیت آنزیم لیبید پراکسیداز، فعالیت آنزیم میلوپراکسیداز، نیتریک اکسید سنتتاز و سطح مالون دی‌آلدئید، با مصرف کروسین کاهش می‌یابد و کروسین، از طریق کاهش عوامل رونویسی هسته‌ای ($NF-\kappa B$ یا Nuclear factor-kappaB) منجر به کاهش نیتریک اکسید می‌شود (۲۶).

در مطالعه‌ای که به صورت پایلوت انجام شد، کروسین توانست هم به عنوان یک داروی پیش‌گیری و هم به عنوان یک درمان، بر شدت بیماری کولیت با ارزیابی شاخص فعالیت بیماری (Disease activity index) و تغییرات هیستولوژیک بافتی مثل انفیلتراسیون نوتروفیلی و وضعیت کریپت‌ها اثرات بهبود دهنده‌ای را نشان دهد. همچنین، مصرف کروسین توانست شدت علائم بیماری کولیت مثل اسهال، خونریزی از رکتوم و حتی کاهش وزن را بهبود بخشد (داده‌ها هنوز منتشر نشده است).

در مطالعه‌ی دیگری بر روی مدل التهاب کولون با استفاده از دکستران سدیم سولفات، مشاهده گردید که مصرف کروسین سبب بهبود علائم کولیت می‌گردد (۲۷). در این مطالعه، کروسین به طور معنی‌داری عوامل التهابی بیان $NF-\kappa B$ ، بیان ژن‌های التهابی سیکلواکسیژناز-۲، نیتریک اکسید سنتتاز القایی، $TNF-\alpha$ و اینترلوکین-۱ بتا را که نقش مهمی در فعال کردن $NF-\kappa B$ دارند، در مخاط کولون ملتهب حیوانات کاهش داد؛ پژوهشگران پیشنهاد نمودند کروسین التهاب را در کولون از طریق اثر بر مسیر سیگنالینگ $NF-\kappa B$ کاهش می‌دهد. یکی دیگر از علائم بیماری کولیت، اسپاسم روده می‌باشد که توسط فاتحی و همکاران (۲۸) در بررسی اثر آنتی‌اسپاسمودیک زعفران نشان داده شده است.

اثرات مفید ضد التهابی کروسین و کروسنتین، ممکن است از طریق کاهش پرولیفراسیون یا مهار عملکرد سلول‌های میکروگلیا در سیستم عصبی مرکزی باشد؛ چرا که فعال شدن این سلول‌ها می‌تواند سبب تولید عوامل مختلف التهابی و سیتوتوکسیک مثل عامل نکروز تومور آلفا ($TNF-\alpha$ یا Tumor necrosis factor-alpha)، اینترلوکین-۱ ($Interleukin-1$)، اینترلوکین-۶ و نیتریک اکسید گردد (۱۸-۱۷). این اثر در مدل *In vitro* التهاب نیز نشان داد که کروسین و کروسنتین، تولید نیتریک اکسید و سایر عوامل التهابی و رادیکال‌های آزاد اکسیژن را به طور معنی‌داری کاهش داده است (۱۷).

در مدل‌های تجربی التهاب مفاصل (آرتریت)، مصرف زعفران با دزهای مختلف در مقایسه با گروهی که نرمال‌سالین و دگزامتازون دریافت نمودند، به ویژه با دز ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، توانست بهبودی قابل توجهی در پاسخ‌های التهابی ایجاد نماید؛ از این رو، مصرف زعفران در این بیماری یا بیماری‌های مشابه پیشنهاد شده است. در یک مدل آرتریت که تعدادی از حیوانات با ایوپروفن و تعدادی با کروسین با دز ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم درمان شدند، کروسین حتی بهتر از ایوپروفن توانست تورم در زانو را بهبود بخشد. همچنین، افزایش فعالیت آنزیم سوپراکسید دسموتاز و کاتالاز در بافت کبد مشاهده شد (۱۹).

مطالعه‌ای که بر روی اثرات آنتی‌اکسیدانی و هیپولیپیدمیک زعفران و کروسین در رت انجام شد، نشان داد که زعفران نسبت به کروسین اثرات آنتی‌اکسیدانی و هیپولیپیدمیک قوی‌تری دارد که البته این اثر، ناشی از اثر سینرژیسم بین سایر مواد تشکیل دهنده‌ی زعفران شاخته شد (۲۰). در یک مطالعه‌ی *In vitro*، مشاهده گردید که کروسین در مقایسه با زعفران و سافرانال، اثر آنتی‌اکسیدانی قوی‌تری بر H_2O_2 القا شده در رده‌ی سلولی SH-SY5Y (یک رده‌ی سلولی نوروبلاستوما‌ی انسانی) دارد (۲۱). هر چند که در برخی مطالعات، اثرات آنتی‌اکسیدانی زعفران را به علت وجود ترکیبات کروسین و سافرانال مطرح نمودند. در حیوانات مبتلا به دیابت نیز مصرف کروسین می‌تواند اثرات آنتی‌اکسیداتیو و کاهش لیبید پراکسیداسیون در بافت‌های کبد و کلیه‌ی این حیوانات داشته باشد (۲۲).

یک مطالعه‌ی انسانی نیز نشان داده است که مصرف چای زعفران در ۲۰ بیمار که در بین آن‌ها ۱۰ بیمار با مشکل قلبی بوده‌اند، سبب بهبود بیماری در آن‌ها نشده است، اما در افرادی که بیماری قلبی داشته‌اند، بهبود شاخص‌های قلبی را به همراه داشته است (۲۳). در یک مدل حیوانی با ایجاد التهاب در پوست با استفاده از کاراژینین، کروسین و سافرانال با دزهای مختلف توانستند پاسخ‌های التهابی و درد ناشی از آن را بهبود بخشند و سبب کاهش ادم و کاهش انفیلتراسیون نوتروفیلی شوند (۲۴).

جدول ۱. اثر زعفران و ترکیبات آن بر التهاب در مدل‌های تجربی مختلف

ردیف	ماده‌ی موثره	In vivo/In vitro	مدل	اثر	رفرنس
۱	عصاره‌ی آبی-الکلی کلاله‌ی زعفران	موش	التهاب حاد القا شده توسط زایلین	کاهش التهاب و اندازه در مفاصل	(۲۹)
۲	عصاره‌ی آبی-الکلی کلاله و گلبرگ زعفران	رت	التهاب مزمن ایجاد شده توسط فرمالین	کاهش التهاب	
۳	کروسین و ساfranال	رت	ایجاد التهاب موضعی در پوست	کاهش درد ناشی از التهاب، کاهش ادم و کاهش تعداد نوتروفیل‌ها	(۲۴)
۴	عصاره‌ی آبی-الکلی زعفران	رت	ایجاد مدل درد نوروپاتیک مزمن	کاهش سایتوکاین‌های پیش‌التهابی (اینترلوکین-۶ و ۱ بتا و TNF- α) و شاخص‌های استرس اکسیداتیو	(۲۵)
۵	عصاره‌ی زعفران	موش	التهاب ناشی از تزریق فرمالین	مهار التهاب و کاهش میزان تورم باقی	(۳۰)
۶	کروسین	In vitro	کندروسیت‌های خرگوش	مهار فعال شدن IL-1 β mRNA از طریق سرکوب مسیر NF κ B	(۳۱)
۷	کروسین	خرگوش	مدل قطع لیگامنت متقاطع قدامی	کاهش شدت تخریب غضروف	(۳۱)
۸	کروسین	رت	مدل آرتریت	کاهش ادم، کاهش فعالیت رادیکال‌های آزاد اکسیژن و لیپید پراکسیداز سرکوب مدیاتورهای التهابی با حفظ هوموستاز عوامل آنتی‌اکسیدانی درونی	(۳۲)
۹	کروسین	موش	ایجاد مدل خود ایمن انسفالومیلیت	تأخیر در روند آغاز بیماری به منظور پیش‌گیری، افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کل، مهار استرس اکسیداتیو و انفیلتراسیون نوتروفیل‌ها در سیستم اعصاب مرکزی	(۳۳)
۱۰	کروسین	موش	ایجاد التهاب توسط اوآلبومین	کاهش هیپراکتیویته و التهاب مجاری تنفسی	(۳۴)
۱۱	کروسین	موش	ایجاد مدل التهاب در روده توسط دکستران سدیم سولفات	کاهش بیان mRNA اینترلوکین-۶ و ۱ بتا نیتریک اکسید سنتتاز القایی و NF- κ B و افزایش بیان Nrf2	(۲۷)
۱۲	کروستین	موش	ایجاد مدل التهاب ناشی از TNBS	کاهش انفیلتراسیون نوتروفیل، کاهش مالون دی‌آلدئید و نیتریک اکسید	(۲۶)
۱۳	کروسین	رت	ایجاد مدل درد قرینه‌ی ناشی از سالین هیپرتونیک	کاهش تعداد دفعات پاک کردن چشم و افزایش بی‌دردی ناشی از مرین	(۳۵)
۱۴	کروسین	In vitro	LPS-challenged RAW 264.7	مهار فعالیت آنزیم سیکلو‌اکسیژناز ۱ و ۲	(۳۶)
۱۵	کروسین	موش	ایجاد مدل ادم در گوش ناشی از زایلین	کاهش ادم	
۱۶	کروسین	رت	ایجاد مدل التهاب در پنجه‌ی ناشی از کاراگینان	کاهش ادم و کاهش سطح پروستاگلاندین E2	

TNF- α : Tumor necrosis factor; mRNA: Messenger RNA; IL-1 β : Interleukin 1beta; NF- κ B: Nuclear factor-kappaB; Nrf2: Nuclear factor erythroid 2-related factor 2; TNBS: trinitrobenzene sulfonic acid; LPS: Lipopolysaccharide

اثری بر روی سلول‌های سالم داشته باشد. یکی از نکاتی که به عنوان اثر ضد سرطانی کروسین بر آن تأکید شده است، القای آپوپتوز می‌باشد؛ به طوری که کروسین با القای آپوپتوز از طریق مسیر وابسته به p53، می‌تواند رشد سلول‌های سرطانی را سرکوب نماید (۳۷).

همان‌طور که اشاره شد، سرطان کولورکتال یکی از عوارض طولانی مدت بیماری‌های التهابی روده است. عصاره‌ی زعفران و کروسین، به عنوان مادی مؤثره‌ی آن، به طور معنی‌داری رشد تومور را در سلول‌های سرطان کولورکتال انسانی از نوع HCT-116 کاهش می‌دهد، بدون این که

چنانچه گفته شد، کروسین از طریق اثر بر مسیر سیگنالینگ NF- κ B، التهاب را در کولون اعمال می‌کند. مشخص شده است این مسیر سیگنالینگ، نقش زیادی در التهاب همراه با ایجاد تومور ایفا می‌کند و NF- κ B یک مسیر هدف برای داروهای پیش‌گیری کننده از سرطان است (۴۶). از این رو، می‌توان استنباط نمود که ترکیباتی نظیر کروسین، می‌توانند علاوه بر بهبود التهاب و کولیت، برای پیش‌گیری از التهاب درازمدت که از عوامل بروز سرطان کولون است، مفید باشند (۲۶). همچنین، مشاهده شده است که بیان Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) -عامل اثر محافظتی در انواع التهابات (۴۷) با مصرف کروسین افزایش می‌یابد و از آن جایی که این عامل یکی از اهداف پیش‌گیری از سرطان است، می‌توان نتیجه گرفت که در پیش‌گیری از سرطان کولون به دنبال التهاب نیز می‌تواند مؤثر باشد (۲۷).

در نهایت، از آن جایی که اثرات ضد التهابی و ضد سرطانی زعفران در برخی مطالعات اثبات شده است، می‌توان انتظار داشت که زعفران یا ترکیبات مؤثر آن، بتوانند حداقل به صورت مکمل با سایر داروهای استاندارد، برای درمان در بیماری‌های التهابی روده به کار روند. مطالعات بیشتر در خصوص اثرات کروسین در مدل‌های مختلف التهاب و انجام مطالعات بالینی، می‌تواند به فهم بیشتر اثرات درمانی ضد التهابی کروسین کمک نماید.

در مطالعات بعد، اثر کروسین در رده‌های سلولی HCT-116 و HCT-116p53-/- بررسی و مشاهده گردید که اثر القای آپوپتوزی کروسین بر سلول‌های سرطانی، فقط وابسته به p53 نیست (۳۸). اثرات آنتی‌پرولیفراتیو زعفران نیز بر رده‌های سلولی سرطان کولون مشاهده شده است (۳۷). مطالعه‌ی دیگری نشان داد که کروسین، بر آدنوکارسینوم رت‌های نر اثری ندارد، اما در رت‌های ماده مؤثر است. بنابراین، پژوهشگران پیشنهاد نمودند که این اثر انتخابی کروسین در رت‌های ماده، ممکن است با عوامل هورمونی در ارتباط باشد (۳۹).

راستگو و همکاران نیز اثر ضد توموری فرم لیپوزومی کروسین بر سرطان کولون ناشی از رده‌ی سلولی C26 در موش ماده‌ی نژاد Balb/c را نشان دادند (۴۰). نکته‌ی دیگر، اثر زعفران بر آنژیوژنز است. آنژیوژنز، یک فرایند است که می‌تواند در بسیاری از فرایندهای طبیعی مثل ترمیم زخم یا غیر طبیعی مثل رشد سرطان دخالت داشته باشد (۴۱). در مطالعه‌ی اخیر مشاهده شده است که مصرف کروسین، سبب افزایش آپوپتوز، کاهش عامل ضد آپوپتوزی Bcl-2، کاهش عوامل التهابی و اکسیداتیو و عوامل آنژیوژنیک می‌شود (۴۲) و از آن جایی که ارتباط شناخته شده‌ی بین مسیرهای التهابی و آنژیوژنز به خصوص در افراد چاق وجود دارد (۴۳-۴۵)، اثرات کروسین بر مهار سرطان تقویت می‌گردد.

References

- Sartor RB. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3(7): 390-407.
- Cui X, Jin Y, Hofseth AB, Pena E, Habiger J, Chumanovich A, et al. Resveratrol suppresses colitis and colon cancer associated with colitis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010; 3(4): 549-59.
- Rana SV, Sharma S, Prasad KK, Sinha SK, Singh K. Role of oxidative stress and antioxidant defence in ulcerative colitis patients from north India. *Indian J Med Res* 2014; 139(4): 568-71.
- Tamai H, Kachur JF, Grisham MB, Gaginella TS. Scavenging effect of 5-aminosalicylic acid on neutrophil-derived oxidants. Possible contribution to the mechanism of action in inflammatory bowel disease. *Biochem Pharmacol* 1991; 41(6-7): 1001-6.
- De Rosa M, Rega D, Costabile V, Duraturo F, Niglio A, Izzo P, et al. The biological complexity of colorectal cancer: insights into biomarkers for early detection and personalized care. *Therap Adv Gastroenterol* 2016; 9(6): 861-86.
- Abdullaev FI, Espinosa-Aguirre JJ. Biomedical properties of saffron and its potential use in cancer therapy and chemoprevention trials. *Cancer Detect Prev* 2004; 28(6): 426-32.
- Bhandari PR. Crocus sativus L. (saffron) for cancer chemoprevention: a mini review. *J Tradit Complement Med* 2015; 5(2): 81-7.
- Garodia P, Ichikawa H, Malani N, Sethi G, Aggarwal BB. From ancient medicine to modern medicine: ayurvedic concepts of health and their role in inflammation and cancer. *J Soc Integr Oncol* 2007; 5(1): 25-37.
- Mollazadeh H, Emami SA, Hosseinzadeh H. Razi's Al-Hawi and saffron (*Crocus sativus*): a review. *Iran J Basic Med Sci* 2015; 18(12): 1153-66.
- Hosseinzadeh H, Nassiri-Asl M. Avicenna's (Ibn Sina) the Canon of Medicine and saffron (*Crocus sativus*): a review. *Phytother Res* 2013; 27(4): 475-83.
- Talaei A, Hassanpour MM, Sajadi Tabassi SA, Mohajeri SA. Crocin, the main active saffron constituent, as an adjunctive treatment in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot clinical trial. *J Affect Disord* 2015; 174: 51-6.
- Khorasany AR, Hosseinzadeh H. Therapeutic effects of saffron (*Crocus sativus* L.) in digestive disorders: a review. *Iran J Basic Med Sci* 2016; 19(5): 455-69.
- Alavizadeh SH, Hosseinzadeh H. Bioactivity assessment and toxicity of crocin: a comprehensive review. *Food Chem Toxicol* 2014; 64: 65-80.
- El-Beshbishy HA, Hassan MH, Aly HA, Doghish AS, Alghaithy AA. Crocin "saffron" protects against beryllium chloride toxicity in rats through diminution of oxidative stress and enhancing gene expression of

- antioxidant enzymes. *Ecotoxicol Environ Saf* 2012; 83: 47-54.
15. Asgharzadeh F, Rouzbahani R, Khazaei M. Chronic low-grade inflammation: etiology and its effects. *J Isfahan Med Sch* 2016; 34(379): 408-21. [In Persian].
 16. Ochiai T, Soeda S, Ohno S, Tanaka H, Shoyama Y, Shimeno H. Crocin prevents the death of PC-12 cells through sphingomyelinase-ceramide signaling by increasing glutathione synthesis. *Neurochem Int* 2004; 44(5): 321-30.
 17. Nam KN, Park YM, Jung HJ, Lee JY, Min BD, Park SU, et al. Anti-inflammatory effects of crocin and crocetin in rat brain microglial cells. *Eur J Pharmacol* 2010; 648(1-3): 110-6.
 18. Sugama S, Takenouchi T, Cho BP, Joh TH, Hashimoto M, Kitani H. Possible roles of microglial cells for neurotoxicity in clinical neurodegenerative diseases and experimental animal models. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2009; 8(4): 277-84.
 19. Poma A, Fontecchio G, Carlucci G, Chichiricco G. Anti-inflammatory properties of drugs from saffron crocus. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem* 2012; 11(1): 37-51.
 20. Asdaq SM, Inamdar MN. Potential of *Crocus sativus* (saffron) and its constituent, crocin, as hypolipidemic and antioxidant in rats. *Appl Biochem Biotechnol* 2010; 162(2): 358-72.
 21. Papandreou MA, Tsachaki M, Efthimiopoulos S, Cordopatis P, Lamari FN, Margarita M. Memory enhancing effects of saffron in aged mice are correlated with antioxidant protection. *Behav Brain Res* 2011; 219(2): 197-204.
 22. Rahaiee S, Moini S, Hashemi M, Shojaosadati SA. Evaluation of antioxidant activities of bioactive compounds and various extracts obtained from saffron (*Crocus sativus* L.): a review. *J Food Sci Technol* 2015; 52(4): 1881-8.
 23. Verma SK, Bordia A. Antioxidant property of Saffron in man. *Indian J Med Sci* 1998; 52(5): 205-7.
 24. Tamaddonfard E, Farshid AA, Eghdami K, Samadi F, Erfanparast A. Comparison of the effects of crocin, safranal and diclofenac on local inflammation and inflammatory pain responses induced by carrageenan in rats. *Pharmacol Rep* 2013; 65(5): 1272-80.
 25. Amin B, Abnous K, Motamedshariaty V, Hosseinzadeh H. Attenuation of oxidative stress, inflammation and apoptosis by ethanolic and aqueous extracts of *Crocus sativus* L. stigma after chronic constriction injury of rats. *An Acad Bras Cienc* 2014; 86(4): 1821-32.
 26. Kazi HA, Qian Z. Crocetin reduces TNBS-induced experimental colitis in mice by downregulation of NFkB. *Saudi J Gastroenterol* 2009; 15(3): 181-7.
 27. 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.
 28. Fatehi M, Rashidabady T, Fatehi-Hassanabad Z. Effects of *Crocus sativus* petals' extract on rat blood pressure and on responses induced by electrical field stimulation in the rat isolated vas deferens and guinea-pig ileum. *J Ethnopharmacol* 2003; 84(2-3): 199-203.
 29. Hosseinzadeh H, Younesi HM. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Crocus sativus* L. stigma and petal extracts in mice. *BMC Pharmacol* 2002; 2: 7.
 30. Tamaddonfard E, Farshid AA, Eghdami K, Samadi F, Erfanparast A. Comparison of the effects of crocin, safranal and diclofenac on local inflammation and inflammatory pain responses induced by carrageenan in rats. *Pharmacol Rep* 2013; 65(5): 1272-80.
 31. Amin B, Abnous K, Motamedshariaty V, Hosseinzadeh H. Attenuation of oxidative stress, inflammation and apoptosis by ethanolic and aqueous extracts of *Crocus sativus* L. stigma after chronic constriction injury of rats. *An Acad Bras Cienc* 2014; 86(4): 1821-32.
 32. Nasri S, Hosseini SY, Sahraei H, Zardoost H. Inhibition of pain and inflammation induced by formalin in male mice by ethanolic extract of saffron (*Crocus sativus*) and its constituents; crocin and safranal. *Kowsar Med J* 2011; 15(4): 189-95. [In Persian].
 33. Ding Q, Zhong H, Qi Y, Cheng Y, Li W, Yan S, et al. Anti-arthritis effects of crocin in interleukin-1beta-treated articular chondrocytes and cartilage in a rabbit osteoarthritic model. *Inflamm Res* 2013; 62(1): 17-25.
 34. Hemshekhar M, Sebastin SM, Sunitha K, Thushara RM, Kemparaju K, Rangappa KS, et al. A dietary colorant crocin mitigates arthritis and associated secondary complications by modulating cartilage deteriorating enzymes, inflammatory mediators and antioxidant status. *Biochimie* 2012; 94(12): 2723-33.
 35. 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.
 36. Bukhari SI, Pattnaik B, Rayees S, Kaul S, Dhar MK. Safranal of *Crocus sativus* L. inhibits inducible nitric oxide synthase and attenuates asthma in a mouse model of asthma. *Phytother Res* 2015; 29(4): 617-27.
 37. 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.
 38. Ray P, Guha D, Chakraborty J, Banerjee S, Adhikary A, Chakraborty S, et al. Crocetin exploits p53-induced death domain (PIDD) and FAS-associated death domain (FADD) proteins to induce apoptosis in colorectal cancer. *Sci Rep* 2016; 6: 32979.
 39. Garcia-Olmo DC, Riese HH, Escribano J, Ontanon J, Fernandez JA, Atienzar M, et al. Effects of long-term treatment of colon adenocarcinoma with crocin, a carotenoid from saffron (*Crocus sativus* L.): an experimental study in the rat. *Nutr Cancer* 1999; 35(2): 120-6.
 40. 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.
 41. Salehi E, Amjadi FT, Khazaei M. Angiogenesis in Health and disease: role of vascular endothelial growth factor (VEGF). *J Isfahan Med Sch* 2011; 29(132): 312-26. [In Persian].

42. El-Kharrag R, Amin A, Hisaindee S, Greish Y, Karam SM. Development of a therapeutic model of precancerous liver using crocin-coated magnetite nanoparticles. *Int J Oncol* 2017; 50(1): 212-22.
43. Tahergorabi Z, Khazaei M. The relationship between inflammatory markers, angiogenesis, and obesity. *ARYA Atheroscler* 2013; 9(4): 247-53.
44. Tahergorabi Z, Khazaei M, Moodi M, Chamani E. From obesity to cancer: a review on proposed mechanisms. *Cell Biochem Funct* 2016; 34(8): 533-45.
45. Rostami A, Khazaei M. Inflammation and angiogenesis: role of inflammatory cells and mediators. *J Isfahan Med Sch* 2016; 34(384): 612-22. [In Persian].
46. Olivier S, Robe P, Bours V. Can NF-kappaB be a target for novel and efficient anti-cancer agents? *Biochem Pharmacol* 2006; 72(9): 1054-68.
47. Khor TO, Huang MT, Kwon KH, Chan JY, Reddy BS, Kong AN. Nrf2-deficient mice have an increased susceptibility to dextran sulfate sodium-induced colitis. *Cancer Res* 2006; 66(24): 11580-4.

Effect of Crocin on Inflammatory Bowel Diseases

Nastaran Rezaei¹, Amir Avan², Seyed Mahdi Hassanian-Mehr³, Majid Khazaei⁴

Review Article

Abstract

Inflammatory bowel diseases (IBDs) are among important gastrointestinal diseases in human and include ulcerative colitis and Crohn's disease. Although the prevalence of these diseases in developed countries is high, however, their prevalence is increasing in developing countries such as Iran, too. Treatment of inflammatory bowel diseases at the early stages is very important because of chronic inflammation and its complications on different parts of the body. One of the most important consequences of chronic inflammation is colitis-induced colon cancer. Saffron is a traditionally herbal drug used by people in Asia especially Iran. It has several beneficial effects on the body especially as anti-oxidant, anti-inflammatory and anti-cancer. In this paper, we reviewed the effect of crocin on inflammation process especially in inflammatory bowel diseases.

Keywords: Crocin, Inflammation, Inflammatory bowel diseases

Citation: Rezaei N, Avan A, Hassanian-Mehr SM, Khazaei M. **Effect of Crocin on Inflammatory Bowel Diseases.** J Isfahan Med Sch 2017; 34(414): 1640-7.

1- MSc Student, Department of Physiology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

2- Assistant Professor, Metabolic syndrome Research center, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

3- Assistant Professor, Department of Clinical Biochemistry, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

4- Professor, Department of Physiology AND Neurogenic Inflammation Research Center, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Corresponding Author: Majid Khazaei, Email: khazaeim@mums.ac.ir