



نویسندگان

Navid No

Journal homepage: <https://nmj.mums.ac.ir/>کمیته تحقیقات دانشجویی  
معاونت پژوهش و فناوری  
دانشگاه علوم پزشکی مشهد*Review Article***Protective Effects of Crocin in Cardiovascular Diseases and Stroke****Esmaeil Ranjbar<sup>1</sup>** , **Seyed Hamidreza Rastegar-moghaddam<sup>2</sup>** , **Abbas Mohammadipour<sup>3\*</sup>**

1. MSc, Department of Anatomy and Cell Biology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

2. Assistant professor, Department of Anatomy and Cell Biology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

3. Assistant professor, Department of Anatomy and Cell Biology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Corresponding author: [Mohammadipa@mums.ac.ir](mailto:Mohammadipa@mums.ac.ir)

Received: 10 May July 2023; Revised: 23 September 2023; Accepted: 4 October 2023

**Abstract****Background and Aims:** Cardiovascular diseases and stroke are among the most common and fatal diseases in the world. These diseases are main cause of death and disability in Iran.**Materials and Methods:** This review article was conducted based on searching the related articles in international databases such as Scopus, PubMed, Web of Science, and Google Scholar by searching crocin, cardiovascular diseases, atherosclerosis, Arterial hypertension, infarction, and stroke keywords.**Results:** Several factors such as oxidative stress, inflammation, apoptosis and pyroptosis, as well as mitochondrial disorder and endothelium dysfunction are involved in the occurrence and progression of these diseases. On the other hand, crocin has anti-oxidative stress, anti-inflammatory, anti-apoptotic and anti-pyroptosis effects and also can regulate autophagy in pathological conditions and has shown many protective effects against cardiovascular diseases. Crocin has a protective role against endothelial disorders by preventing the decrease in the expression of junctional proteins including ZO-1 and occluding. It also prevents the breakdown of the blood-brain barrier by reducing the expression of matrix metalloproteinases, and reduces the cell death and infarction area in the brain.**Conclusion:** Due to its high therapeutic potential, crocin can be considered as a therapeutic agent against cardiovascular diseases and stroke.**Keywords**

Atherosclerosis; Coronary artery disease; Crocin; Infarction; Stroke.

**Cite this article as:** Ranjbar E, Rastegar-moghaddam SR, Mohammadipour A. Protective Effects of Crocin in Cardiovascular Diseases and Stroke. Navid No, 2023; 26(86): 66-78. <https://doi.org/10.22038/nmj.2023.73644.1402>

E-ISSN: 2645-5927 / P-ISSN: 2645-5919

Copyright: © 2023 by the author.

**Open Access:** This is an open access article under the CC BY license<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.**Publisher's Note:** Mashhad University of Medical Sciences remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Mashhad University of  
Medical Sciences

نوید نو

Navid No




Journal homepage: <https://nnj.mums.ac.ir/>



کمیته تحقیقات دانشجویی  
معاونت پژوهش و فناوری  
دانشگاه علوم پزشکی مشهد

نوع مقاله (مروری)

## اثرات محافظتی کروسین در برابر بیماری های قلبی عروقی و سکنه مغزی

اسماعیل رنجبر<sup>۱</sup> ، سید حمیدرضا رستگار مقدم<sup>۲</sup> ، عباس محمدی پور<sup>۳</sup> 

۱. کارشناس ارشد علوم تشریح، گروه علوم تشریحی و بیولوژی سلولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ایران
۲. استادیار علوم تشریح، گروه علوم تشریحی و بیولوژی سلولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ایران
۳. استادیار علوم تشریح، گروه علوم تشریحی و بیولوژی سلولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ایران

پست الکترونیک نویسنده مسئول: [Mohammadipa@mums.ac.ir](mailto:Mohammadipa@mums.ac.ir)

تاریخ دریافت: ۱۹/تیر/۱۴۰۲، تاریخ بازنگری: ۰۱/مهر/۱۴۰۲، تاریخ پذیرش: ۱۲/۱۱/۱۴۰۲

### چکیده

**مقدمه و هدف:** بیماری های قلبی عروقی جزء بیماری های شایع و کشنده در جهان بوده و در ایران نیز عامل اصلی مرگ و میر و از کارافتادگی می باشند. هدف از این مطالعه، بررسی اثرات کروسین بر این بیماری ها بود.

**مواد و روش ها:** این مقاله مروری از طریق جستجوی مقالات مرتبط موجود در پایگاه های اطلاعاتی بین المللی از جمله اسکوپوس، پاب مد، وب آو ساینس و گوگل اسکالر و با جستجوی واژگان کلیدی کروسین، بیماری های قلبی عروقی، آترواسکلروزیس، فشار خون شریانی، انفارکتوس قلبی و سکنه مغزی نگارش شد.

**یافته ها:** در بروز و پیشروی بیماری های قلبی عروقی و سکنه مغزی عوامل متعددی همچون استرس اکسیداتیو، التهاب، آپوپتوز، پیروپتوز (Pyroptosis)، اختلال میتوکندریایی و اختلال در عملکرد اندوتلیوم دخیل اند. از طرفی کروسین با دارا بودن اثرات ضد استرس اکسیداتیو، ضد التهابی، ضد آپوپتوزی، ضد پیروپتوزی و همچنین تنظیم اتوفاژی قادر است اثرات محافظتی متعددی در برابر بیماری های قلبی عروقی و سکنه مغزی از خود نشان دهد. کروسین با جلوگیری از کاهش بیان پروتئین های اتصالی همچون ZO-1 و اوکلودین نقش محافظتی در برابر اختلال اندوتلیالی داشته و همچنین با کاهش بیان متالوپروتئینازهای ماتریکسی، از به هم ریختگی سد خونی مغزی جلوگیری کرده و با کاهش بیان مارکرهای اتوفاژی همچون LC3-II/I, p-AMPK/AMPK و ULK1 میزان مرگ سلولی و حجم انفارکتوس را در مغز کاهش می دهد. **نتیجه گیری:** با توجه به پتانسیل درمانی بالا، کروسین می تواند به عنوان یک عامل درمانی بر علیه بیماری های قلبی عروقی و سکنه مغزی مورد توجه قرار گیرد.

### کلمات کلیدی

آترواسکلروزیس، انفارکتوس، بیماری شریان کرونری، سکنه مغزی، کروسین.

## مقدمه

پیشروی بیشتر بیماری و آسیب های جبران ناپذیر خواهد شد (۱۶).

کروسین (ماده موثره زعفران) به عنوان یک عامل ضد استرس اکسیداتیوی و ضد التهابی مناسب شناخته شده است (۷ و ۸). در مطالعات متعددی اثرات محافظتی متعددی برای کروسین گزارش شده که در این میان می توان به ضد استرس اکسیداتیوی، ضد التهابی، ضد آپوپتوزی، ضد پیروپتوزی و ضد تومورال اشاره کرد (۷ و ۹ و ۱۰). همچنین نقش محافظتی کروسین در برابر اختلالات اندوتلیالی نیز در مطالعات قبلی به اثبات رسیده است (۱۲ و ۱۱ و ۱۰).

بنابراین به نظر می رسد کروسین در کنار سایر اعمال محافظتی خود بتواند به عنوان یک عامل پیشگیری کننده و درمانی مناسب بر علیه بیماری های قلبی عروقی در نظر گرفته شود.

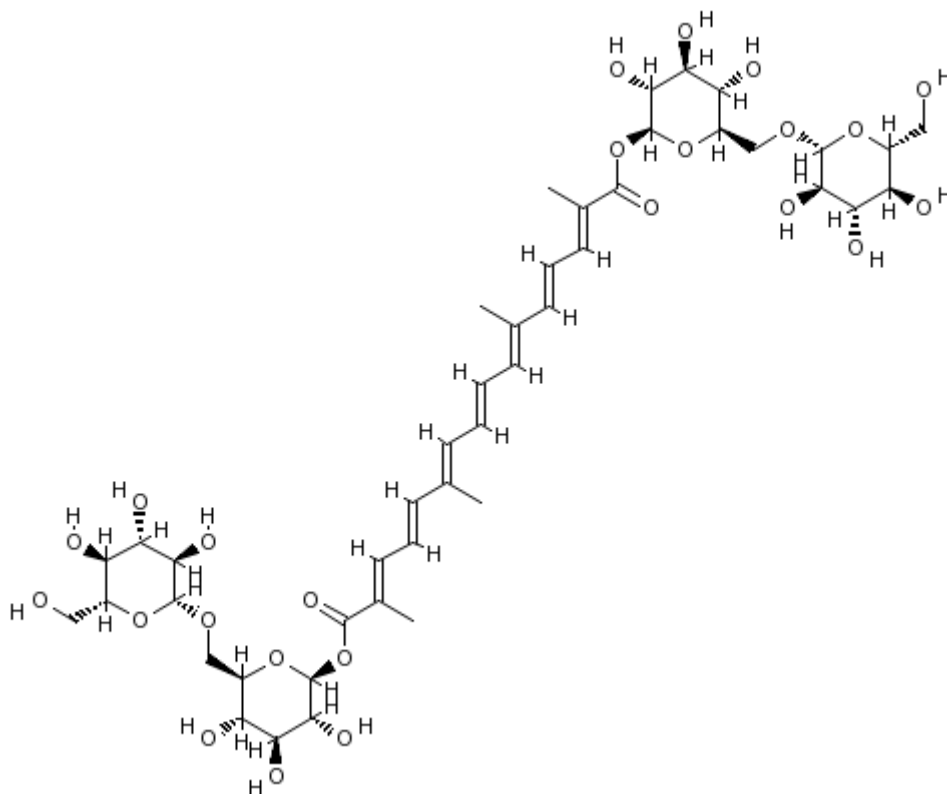
## کروسین

کروسین با فرمول شیمیایی (C<sub>44</sub>H<sub>64</sub>O<sub>24</sub>) یکی از اصلی ترین اجزای زیست فعال (Bioactive) زعفران (Crocus sativus) بوده (۸) میزان آن در زعفران بستگی به نژاد و کیفیت زعفران دارد. معمولاً در بهترین حالت و بهترین کیفیت، ۳۰ درصد از اجزای تشکیل دهنده زعفران، کروسین می باشد (۱۳). کروسین در دسته کاروتنوئیدهای آب دوست بوده که به راحتی در آب حل شده و دلیل اصلی رنگ قرمز زعفران نیز وجود همین کروسین می باشد (۱۰). ساختمان کروسین در شکل ۱ نشان داده شده است.

بیماری های قلبی عروقی جزء بیماری های مزمن محسوب شده و به دلیل شیوع و کشندگی بالا از اهمیت خاصی برخوردار هستند. آترواسکلروزیس، بیماری شریان کرونری، فشار خون شریانی، انفارکتوس قلبی و سکته های مغزی از مجموعه بیماری های قلبی عروقی مهم بوده و در اروپا عامل ۴۵ درصد از مرگ و میرها می باشند که درصد بسیار بالایی است (۱). در ایران نیز شیوع بیماری های قلبی عروقی در سال ۱۳۸۹، بالای ۳۲ درصد گزارش شده و عامل اصلی مرگ و میرها نیز اعلام شده است. طبق آمار سال ۸۹ بهشت زهراي تهران فقط در این شهر، ماهانه بین ۹۰۰ الی ۱۲۰۰ نفر به دلیل بیماری قلبی جان خود را از دست داده اند (۲).

استرس اکسیداتیو و التهاب نقش بسیار مهمی در بروز و پیشرفت بیماری های قلبی عروقی داشته و همچنین نقش اساسی در آسیب های سلولی و بافتی متعاقب بیماری دارند. افزایش مالون دی آلدئید و Reactive oxygen species (ROS) و بالعکس کاهش فاکتورهای ضد استرس اکسیداتیوی همچون کاتالاز، گلوکاتایون و سوپراکساید دیسموتاز در کنار افزایش فاکتورهای التهابی منجر به آسیب های شدید و در نهایت مرگ سلولی در کاردیومیوسیت ها می گردد (۵-۳).

اختلال در ساختمان و عملکرد اندوتلیوم نیز یکی دیگر از عوامل اصلی و مهم در آسیب های ناشی از بیماری های قلبی عروقی است که اگر به موقع از آن جلوگیری نشود منجر به



شکل ۱. ساختمان کروسین با فرمول شیمیایی C44H64O24

گزارش شده که تجویز کروسین در مدل های حیوانی ایسکمی قلبی، علاوه بر کاهش میزان استرس اکسیداتیو، منجر به کاهش ناحیه انفارکتوس نیز می گردد (۱۹).

یکی از علل اصلی آسیب های سلولی در شرایط پاتولوژیک، اختلالات میتوکندریایی است که منجر به افزایش استرس اکسیداتیو و آپوپتوز می شود (۲۱ و ۲۰). از طرفی، یکی از مسیرهای ضد استرس اکسیداتیو کروسین نیز بهبود عملکرد میتوکندری در شرایط پاتولوژیک می باشد. برای مثال ثابت شده که کروسین قادر است در شرایط دیابتیک، با حفظ پتانسیل غشای میتوکندری و فیوژن میتوکندریایی باعث ارتقای عملکرد میتوکندری شده و اختلال عملکردی متعاقب دیابت را تا حدودی رفع کند (۱۱).

در مطالعات انجام شده بر سیستم های مختلف بدن، کروسین علاوه بر کاهش شدید استرس اکسیداتیو، نقش ضد آپوپتوزی هم از خود نشان داده است (۲۲ و ۷). مطالعه Jin و همکاران نیز در سال ۲۰۲۰ نشان داد تجویز کروسین می تواند میزان Bax و کاسپاز ۳ را در میوکاردیوم مواجهه شده با ایزوپرنالین

مطالعات زیادی اثرات محافظتی متعددی برای کروسین گزارش کرده اند (۷۹). با توجه به اثرات ضد استرس اکسیداتیو و ضد التهابی بالایی که کروسین دارد، این عنصر نقش محافظتی خود را در برابر آسیب های متعاقب استرس اکسیداتیو و التهاب در بافتهای مختلفی همچون مغز، قلب، کلیه، کبد و بیضه به خوبی نشان داده است (۱۶ و ۱۵ و ۱۴ و ۷).

#### نقش محافظتی کروسین در انفارکتوس و فیبروز قلبی

مطالعات زیادی گزارش کرده اند که کروسین در بافتهای مختلف بدن اثرات محافظتی و ضد استرس اکسیداتیو بالایی دارد (۱۷ و ۷). این یافته در مورد قلب نیز صدق می کند و ثابت شده که تجویز کروسین به رتهای درگیر انفارکتوس قلبی به شدت میزان مالون دی آلدئید و استرس اکسیداتیو کل را کاهش داده و برعکس، قدرت آنتی اکسیدانی قلب را از طریق افزایش میزان کاتالاز، گلووتاتیون و سوپراکساید دیسموتاز ارتقا می بخشد (۱۸ و ۴ و ۳). حتی

مرگ سلولی برنامه ریزی شده قبل از التهاب بوده و نقش اساسی در پاتوژنز انواع بیماری های قلبی عروقی دارد (شکل ۲).

اخیرا ثابت شده که یکی دیگر از مسیرهایی که کروسین نقش ضد التهابی خود را از طریق آن ایفا می کند، مهار *kelch repeat and BTB domain-containing protein 7* (*KBTBD7*) می باشد (۳۰). *KBTBD7* پروتئین غشایی بوده و نقش تنظیمی بر روی *MAPK* دارد. همچنین ثابت شده که *KBTBD7* با فعال کردن *P38* و *NF-κB* منجر به افزایش بیان فاکتورهای التهابی در قلب می شود (۳۱). از طرفی مطالعه *Yuan* و همکاران در سال ۲۰۲۳ نشان داد که کروسین می تواند با مهار *KBTBD7* التهاب را در سلول های قلبی رت های مدل انفارکتوسی کاهش داده و تا حدودی از اختلال عملکرد قلبی ناشی از انفارکتوس بکاهد (شکل ۲).

علاوه بر مطالب ذکر شده، ثابت شده که کروسین از طریق مسیر *TLR4/NF-κB (p65)* از فیبروز قلبی نیز جلوگیری می کند (۲۳). فیبروز میوکاردی که به دلیل افزایش کلاژن در کاردیومیوسیت ها ایجاد می شود (۳۲)، نه تنها باعث بزرگی قلب، بلکه باعث کاهش عملکرد صحیح قلب نیز شده و در نهایت می تواند منجر به نقص قلبی (*Cardiac failure*) گردد (۳۳). در بروز فیبروز میوکاردی، *TGFβ* نقش مهمی ایفا می کند و ثابت شده که به دنبال انفارکتوس نیز، بیان آن به شدت افزایش می یابد (۳۳)، از طرفی مشخص شده که کروسین قادر است نقش بازدارنده در برابر افزایش *TGFβ* داشته و می تواند میزان آن را در شرایط پاتولوژیک همچون دیابت کاهش دهد (۳۴).

### نقش محافظتی کروسین در برابر آترواسکلروزیس

از آنجایی که آترواسکلروزیس یک بیماری التهابی مزمن است، و با توجه به اثرات ضد التهابی کروسین، قابل انتظار است که این ماده موثره ارزشمند اثرات محافظتی در برابر این بیماری نیز داشته باشد. گزارش شده که کروسین این نقش محافظتی را از طریق کاهش فاکتورهای پیش التهابی و افزایش بیان سایتوکاین های ضد التهابی انجام می دهد. همچنین کروسین با افزایش پلاریزاسیون ماکروفاژها به

کاهش داده و نقش ضد آپوپتوزی از خود نشان دهد (۲۳). نقش *Bax* و کاسپاز ۳ در بروز آپوپتوز به خوبی به اثبات رسیده و مشخص شده که فعال شدن *Bax* منجر به اولیگومریزه شدن و انتقال آن به میتوکندری شده و باعث آزادسازی سیتوکروم *C* می شود که نتیجه آن مرگ سلولی می باشد (۲۴). فسفریلاسیون *AMPK* میوکاردی نیز به دنبال تجویز کروسین در رت های دیابتیک افزایش می یابد که نتیجه آن تنظیم پروتئین های اتوفازی همچون نسبت *LC3BII/LC3BI* و نسبت *SQSTM1/p62* می باشد (۲۵). به عبارتی، کروسین با تنظیم اتوفازی نیز از آسیب و مرگ سلول های قلبی به دنبال دیابت جلوگیری می کند (شکل ۲). *AMPK* با افزایش تولید *ATP* و همچنین با کاهش آسیب های استرس اکسیداتیو از طریق مهار *NADPH* نقش مهمی در جلوگیری از مرگ سلولی ایفا می کند. علاوه بر این، *AMPK* عملکرد میتوکندریایی را نیز ارتقا می بخشد که نقش به سزایی در کاهش آسیب های سلولی مخصوصا در شرایط ایسکمیک - ریپرفیوژن دارد (۲۶).

یکی دیگر از مکانیسم های آسیب رسان در بیماری های قلبی عروقی، التهاب می باشد که نقش مهمی در پاتوژنز این بیماری ها دارد. واکنش های التهابی منجر به افزایش نفوذپذیری جدار عروق، اختلال در عملکرد سیستم لخته و همچنین اختلال شدید در عملکرد قلب می شوند (۲۷).

ثابت شده که کروسین قادر است اثرات ضد التهابی در کاردیومیوسیت ها در برابر لیپو پلی ساکارد اعمال نموده و افزایش شدید فاکتورهای التهابی همچون اینترلوکین ۱-بتا، اینترلوکین ۶، فاکتور نکروز توموری (*TNF-α*) و سیکلواکسیژناز-۲ (*COX-2*) را تا حد زیادی تقلیل دهد (۲۸). همچنین قادر است با مهار *NF-κB* و همچنین از طریق جلوگیری از افزایش اینترلوکین ۱۸، *GSDMD*، *cleaved caspase1* و *NLRP3* از بروز میوکاردیت (التهاب میوکاردیوم) جلوگیری کند (۵). از آنجایی که *NLRP3* از طریق *NF-κB* پیروپتوزیس را پیش می برد (۲۹) بنابراین، کروسین با مهار این مسیر از بروز پیروپتوزیس در سلول های قلبی جلوگیری می کند. پیروپتوزیس نوعی

پیشگیری از اختلال اندوتلیالی متعاقب بیماری ایفا کند. علاوه بر این، کروسین می تواند از طریق کاهش اشتها و کاهش دریافت غذا، از چاقی که یکی از ریسک فاکتورهای مهم برای بیماری کرونری است، جلوگیری کرده و به طور غیر مستقیم باعث کاهش بروز این بیماری شود (۴۲).

### نقش تنظیم کنندگی کروسین در بهبود عملکرد لایه اندوتلیال

کروسین با افزایش بیان فاکتور رشد اندوتلیال عروقی نیز نقش محافظتی برای کاردیومیوسیت ها در برابر هایپوکسی ایفا می کند (۱۲). این فاکتور که باعث تکثیر و شاخه شاخه شدن عروق می شود، نقش بسیار کلیدی در فرایند رگ زایی و ترمیم آسیبها دارد (۴۳). نکته مهم اینکه بیان این فاکتور در بافت قلب دیابتیک به شدت دچار کاهش می شود (۴۴) و از طرفی مشخص شده که تجویز کروسین در رتهای دیابتیک قادر است میزان بیان فاکتور رشد اندوتلیال عروقی را در قلب افزایش دهد (۴۳). گزارش شده که افزایش میزان این فاکتور توسط کروسین، مرتبط با میکرو آر ان ای-۱۲۶ (miR-126) بوده و کروسین از طریق افزایش بیان این میکرو آر ان ای باعث افزایش میزان فاکتور رشد اندوتلیال عروقی می گردد (۴۵). میکرو آر ان ای ها اسیدهای نوکلئیک کوچکی هستند که در مکانیسم های تنظیمی پس از رونویسی (Post-transcriptional) دخیل بوده و نقش های اساسی در پروسه های متعدد سلولی و مولکولی ایفا می کنند (۴۶ و ۴۷). این مولکول های کوچک تنظیمی هم در فرایندهای فیزیولوژیک نرمال و هم پاتولوژیک دخیل بوده و نقش های بسیار تاثیرگذار و مهم دارند. در مطالعات قبلی اثرات محافظتی و درمانی متعددی برای میکرو آر ان ای-۱۲۶ گزارش شده از جمله اینکه نقش محافظتی و درمانی بسیار مهمی در سکتة های مغزی دارد (۴۸). بنابراین به نظر می رسد کروسین قادر باشد از طریق اعمال تغییراتی در بیان میکرو آر ان ای ها نقش محافظتی و درمانی در برابر مشکلات قلبی عروقی ایفا کند.

همچنین کروسین باعث تنظیم و بهبودی عملکرد لایه اندوتلیال عروق نیز می شود. این عنصر از طریق کانال های کلسیم-پتاسیمی (KCa3.1) باعث تحریک بیان

فونتیپ M2 نیز در برابر آترواسکلروزیس مقابله می کند. برای این منظور مارکرهای فونتیپ M1 شامل  $CD11c^+$  و  $CD40^+$  را کاهش داده (۳۵) و در مقابل، میزان مارکرهای M2 شامل  $CD68^+$  و  $CD206^+$  را افزایش می دهد (شکل ۲).

در مواجهه با رژیم غذایی پر چربی، کروسین علاوه بر اینکه میزان لیپید مضر پلازما را کاهش می دهد، میزان high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) را نیز افزایش داده و همچنین از تشکیل پلاک در عروق نیز جلوگیری می کند (۳۶). همچنین با توجه به اینکه در شرایط تغذیه ای پر چربی، بیان CD36، CD68 و PCSK9 افزایش یافته و بالعکس فسفریلاسیون  $PPAR\gamma/LXR-\alpha$ ، ABCA1 و AKT کاهش می یابد، کروسین نشان داده که قادر است تا حد زیادی این تغییرات را تعدیل نموده و از این طریق با آترواسکلروزیس مقابله نماید (۳۶).

### نقش محافظتی کروسین در برابر بیماری شریان کرونری

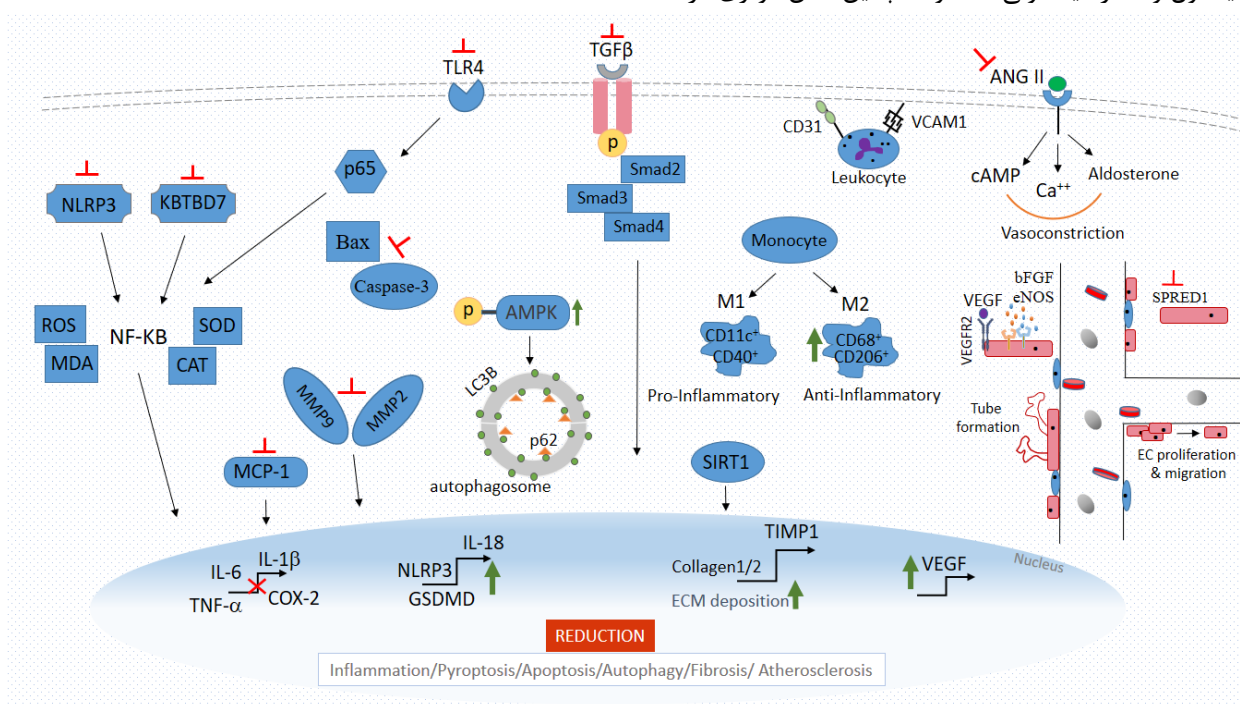
بیماری شریان کرونری یکی از مهمترین بیماری های قلبی عروقی است که مردم بسیاری را چه در کشورهای توسعه یافته و چه در کشورهای در حال توسعه درگیر می کند (۳۷). در این بیماری، میزان سرمی Monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) افزایش می یابد (۳۸). این کموکاین نقش مهمی در پاتولوژی این بیماری و همچنین آترواسکلروزیس دارد (۳۹). نتایج مطالعات نشان می دهند تجویز کروسین در افراد مبتلا به بیماری شریان کرونری نه تنها میزان MCP-1 را کاهش می دهد بلکه باعث افزایش میزان Sirtuin 1 (SIRT1) و پروتئین کیناز فعال شده ۵-آدنوزین منوفسفات (AMPK) نیز می شود (۴۰). از آنجایی که پروتئین SIRT1 نقش بسیار مهمی در آنژیوژنز و همچنین جلوگیری از اختلال عملکردی اندوتلیال داشته و کاهش بیان آن منجر به اختلالات اندوتلیالی می گردد (۴۱). بنابراین به نظر می رسد کروسین بتواند با افزایش بیان آن در بیماری شریان کرونری نقش مهمی در

تعدیل ریتم قلبی دارد (۵۰). کروسین قادر است با جلوگیری از هجوم یون کلسیم به داخل سلول ها و همچنین از طریق کمک به آزادسازی کلسیم داخل سلولی در عروق باعث شل شدگی دیواره عروق و در نهایت کاهش فشار خون گردد (۵۱ و ۵۲) (شکل ۲). تاثیر کروسین بر آنژیوتانسین ۲ نیز به اثبات رسیده و مطالعه شافعی و همکاران در سال ۲۰۱۷ نشان داد تجویز کروسین در مدل فشار خونی حیوان آزمایشگاهی میزان آنژیوتانسین را که یکی از فاکتورهای اصلی در افزایش فشار خون هست کاهش داده و باعث تعدیل فشار خون می گردد (۵۳). علاوه بر این، گزارش شده که کروسین باعث افزایش تولید نیتریک اکساید نیز می شود که یکی از عوامل مهم در ریلکسشن عروق و کاهش فشار خون می باشد (۶).

ترومبومودیولین، CD31 و مولکول اتصال سلولی عروقی-۱ (VCAM-1) از سلول های اندوتلیال می شود (شکل ۲). آنچه مسلم است، تغییر در میزان بیان فاکتورهای مترشحه از اندوتلیال، بیانگر اختلال اندوتلیالی است. یکی از مارکرهایی که ترشح آن در شرایط پاتولوژیک همچون دیابت و هایپوکسی دچار کاهش می شود، CD31 است (۴۹). با توجه به نقش این مارکر در اتصالات بین سلولی، تغییر در میزان آن قطعاً مشکلاتی را به دنبال خواهد داشت. ثابت شده که کروسین قادر است بیان CD31 را در رت های دیابتیک ارتقا بخشد و از کاهش شدید آن جلوگیری کند (۱۱).

### نقش کروسین در تعدیل فشار خون

کروسین باعث تعدیل میانگین فشار خون شریانی، فشار سیستول و فشار دیاستولی شده و همچنین نقش موثری در



شکل ۲. تصویر مکانیزم های مولکولی اثرات محافظتی و درمانی کروسین بر بیماری های قلبی - عروقی. کروسین از طریق

کنترل التهاب، پیروپتوزیس، آپوپتوزیس، اتوفاژی، فیبروزیس و آترواسکلروزیس نقش محافظتی خود را اعمال می کند.

نقش محافظتی کروسین در برابر سکته مغزی

خونریزی دهنده، کشنده ترین نوع سکته ها هستند، بنابراین نتایج گزارش شده در مورد کروسین می تواند برای آینده امیدوار کننده باشد.

کروسین حتی نقش محافظتی برای سلول های بنیادی عصبی نیز دارد. به طوری که ثابت شده، تجویز کروسین به دنبال ایسکمی مغزی در رت، علاوه بر کاهش شدید آپوپتوز در سلول های بنیادی عصبی باعث افزایش تکثیر در این سلول ها نیز می شود. همچنین قادر است از طریق افزایش فعالیت Notch تمایز و مهاجرت این سلول ها را نیز افزایش دهد (۶۱).

### نتیجه گیری

کروسین از طرق مختلفی همچون مقابله با استرس اکسیداتیو، التهاب، آپوپتوز، پیروپتوز و اتوفازی نقش محافظتی خود را اعمال می کند. همچنین نقش محافظتی مناسبی در برابر اختلالات ساختاری و عملکردی اندوتلیوم دارد که این مورد، مساله بسیار مهم و حیاتی می باشد. چرا که درگیری اندوتلیال قلب و عروق بی شک منجر به بروز بیماری های قلبی عروقی متعددی خواهد شد. با توجه به دسترسی آسان به کروسین و نظر به ارجحیت درمان های طبیعی نسبت به درمان های شیمیایی می توان کروسین را به عنوان یک عامل محافظتی مناسب در برابر بیماری های قلبی عروقی معرفی نمود.

همچنین شاید بتوان پیشنهاد داد که از این ماده موثره مفید در کارآزمایی های بالینی نیز استفاده شده و نتایج درمانی آن گزارش گردد.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله قدردانی خود را از حمایت های دانشگاه علوم پزشکی مشهد مخصوصا معاونت پژوهشی آن دانشگاه اعلام می دارند.

### حمایت مالی

سکته های مغزی که به دو نوع ایسکمیک و خونریزی دهنده (Hemorrhagic) تقسیم می شوند به دلیل کشنده بودن و همچنین ایجاد ناتوانایی های شدید حرکتی جزء بیماری های عروقی مهم در نظر گرفته می شوند. بنابراین یافتن راه کارهای درمانی مناسب و کم هزینه با عوارض پایین برای سکته های مغزی یکی از اولویت های پزشکی است.

در کنار استرس اکسیداتیو و التهاب که فاکتورهای مهمی در آسیب های سلولی و بافتی بعد از سکته هستند، اتوفازی نیز مساله بسیار مهمی بوده که افزایش آن به دنبال ایسکمی مغزی باعث آسیب های شدید بعد از سکته می شود (۵۴و۵۵). در شرایط ایسکمی مغزی، کروسین می تواند با کاهش بیان مارکهای اتوفازی همچون p-AMPK/AMPK، LC3-II/I و ULK1 از میزان اتوفازی کاسته و از این طریق میزان مرگ سلولی را در مغز کاهش دهد که نتیجه آن کاهش ناحیه انفارکتوس می باشد (۵۶). مطالعات انجام شده، میزان کاهش حجم انفارکتوس با تجویز کروسین را ۶۰-۴۸ درصد در کورتکس و ۷۵-۴۵ درصد در استریاتوم گزارش کرده اند (۵۷).

کروسین حتی قادر است ساختمان سد خونی - مغزی را نیز در ایسکمی های مغزی حفظ کرده و از این طریق نیز آسیب های متعاقب ایسکمی را کاهش دهد. این عملکرد کروسین از طریق جلوگیری از کاهش شدید پروتئین های اتصال سلولی و همچنین از طریق تعدیل تغییرات ایجاد شده در بیان متالوپروتئینازهای ماتریکسی (MMP-2 و MMP-9) صورت می گیرد (۵۸) (شکل ۲).

نقش محافظتی کروسین در برابر سکته های متعاقب خونریزی داخل مغزی (Intracerebral Hemorrhage) نیز در مطالعات قبلی گزارش شده است. کروسین می تواند تا حد زیادی از ادم ناشی از خونریزی مغزی کاسته و از شدت علائم نورولوژیک سکته نیز بکاهد (۵۹). همچنین تجویز کروسین می تواند با کاهش میلین، تخلیه آهن و دژنراسیون نورونی که به دنبال سکته خونریزی دهنده اتفاق می افتند تا حدودی مقابله کند (۶۰). با توجه به اینکه سکته های



## در این مطالعه از حمایت‌های مالی بخش دولتی یا خصوصی تضاد منافع

استفاده نشده است.

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچگونه تعارض منافع وجود

ندارد.

## ملاحظات اخلاقی

کلیه ملاحظات اخلاقی مرتبط با نوع مطالعه در این مطالعه

رعایت شده است.

## مراجع:

- [1] Frąk W, Wojtasińska A, Lisińska W, Młynarska E, Franczyk B, Rysz J. Pathophysiology of Cardiovascular Diseases: New Insights into Molecular Mechanisms of Atherosclerosis, Arterial Hypertension, and Coronary Artery Disease. *Biomedicines*. 2022 Aug 10;10(8):1938. doi: 10.3390/biomedicines10081938.
- [2] Shamsi A and Ebadi A. Risk Factors of Cardiovascular Diseases in Elderly People. *Iranian Journal of Critical Care Nursing*. 2011;3(4): 187-192.
- [3] Kocaman G, Altinoz E, Erdemli ME, Gul M, Erdemli Z, Zayman E, Bag HGG, Aydın T. Crocin attenuates oxidative and inflammatory stress-related periodontitis in cardiac tissues in rats. *Adv Clin Exp Med*. 2021 May;30(5):517-524. doi: 10.17219/acem/133753.
- [4] Demir M, Altinoz E, Elbe H, Bicer Y, Yigitturk G, Karayakali M, Ballur AFH. Effects of pinealectomy and crocin treatment on rats with isoproterenol-induced myocardial infarction. *Drug Chem Toxicol*. 2022 Nov;45(6):2576-2585. doi: 10.1080/01480545.2021.1977025.
- [5] Zhang H, Lin J, Shen Y, Pan J, Wang C, Cheng L. Protective Effect of Crocin on Immune Checkpoint Inhibitors-Related Myocarditis Through Inhibiting NLRP3 Mediated Pyroptosis in Cardiomyocytes via NF-κB Pathway. *J Inflamm Res*. 2022 Mar 5;15:1653-1666. doi: 10.2147/JIR.S348464.
- [6] Yang H, Li X, Liu Y, Li X, Li X, Wu M, Lv X, Chunhua C, Ding X, Zhang Y. Crocin Improves the Endothelial Function Regulated by Kca3.1 Through ERK and Akt Signaling Pathways. *Cell Physiol Biochem*. 2018;46(2):765-780. doi: 10.1159/000488735.
- [7] Fani M, Mohammadipour A, Ebrahimzadeh-Bideskan A. The effect of crocin on testicular tissue and sperm parameters of mice offspring from mothers exposed to atrazine during pregnancy and lactation periods: An experimental study. *Int J Reprod Biomed*. 2018 Aug;16(8):519-528. PMID: 30288486; PMCID: PMC6163052.
- [8] Ebrahimi B, Vafaei Sh, Rastegar-Moghaddam SHR, Hosseini M, Tajik Yabr F, Mohammadipour A. Crocin Administration from Childhood to Adulthood Increases Hippocampal Neurogenesis and Synaptogenesis in Male Mice. *Journal of Kerman University of Medical Sciences*. 2021; 28(3):243-251. Doi: 10.22062/jkmu.2021.91664.
- [9] Bastani S, Vahedian V, Rashidi M, Mir A, Mirzaei S, Alipourfard I, Pouremamali F, Nejabati H, Kadkhoda J, Maroufi NF, Akbarzadeh M. An evaluation on potential anti-oxidant and anti-inflammatory effects of Crocin. *Biomed Pharmacother*. 2022 Sep;153:113297. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113297.
- [10] Ali A, Yu L, Kousar S, Khalid W, Maqbool Z, Aziz A, Arshad MS, Aadil RM, Trif M, Riaz S, Shaikat H, Manzoor MF, Qin H. Crocin: Functional characteristics, extraction, food applications and efficacy against brain related disorders. *Front Nutr*. 2022 Dec 13;9:1009807. doi: 10.3389/fnut.2022.1009807.
- [11] Li X, Liu Y, Cao A, Li C, Wang L, Wu Q, Li X, Lv X, Zhu J, Chun H, Laba C, Du X, Zhang Y, Yang H. Crocin Improves Endothelial Mitochondrial Dysfunction via GPx1/ROS/KCa3.1 Signal Axis in Diabetes. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Mar 12;9:651434. doi: 10.3389/fcell.2021.651434.

- [12] Wu Y, Pan RR, Geng P. [The effect of Crocin against hypoxia damage of myocardial cell and its mechanism]. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*. 2010 Nov;26(4):453-7. Chinese. PMID: 21328986.
- [13] Azami S, Shahriari Z, Asgharzade S, Farkhondeh T, Sadeghi M, Ahmadi F, Vahedi MM, Forouzanfar F. Therapeutic Potential of Saffron (*Crocus sativus* L.) in Ischemia Stroke. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021 Mar 2;2021:6643950. doi: 10.1155/2021/6643950.
- [14] Baghishani F, Mohammadipour A, Hosseinzadeh H, Hosseini M, Ebrahimzadeh-Bideskan A. The effects of tramadol administration on hippocampal cell apoptosis, learning and memory in adult rats and neuroprotective effects of crocin. *Metab Brain Dis*. 2018 Jun;33(3):907-916. doi: 10.1007/s11011-018-0194-6.
- [15] Haeri P, Mohammadipour A, Heidari Z, Ebrahimzadeh-Bideskan A. Neuroprotective effect of crocin on substantia nigra in MPTP-induced Parkinson's disease model of mice. *Anat Sci Int*. 2019 Jan;94(1):119-127. doi: 10.1007/s12565-018-0457-7.
- [16] Cerdá-Bernad D, Valero-Cases E, Pastor JJ, Frutos MJ. Saffron bioactives crocin, crocetin and safranal: effect on oxidative stress and mechanisms of action. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;62(12):3232-3249. doi: 10.1080/10408398.2020.1864279.
- [17] Kapucu A. Crocin ameliorates oxidative stress and suppresses renal damage in streptozotocin induced diabetic male rats. *Biotech Histochem*. 2021 Feb;96(2):153-160. doi: 10.1080/10520295.2020.1808702.
- [18] Abdulkareem Aljumaily SA, Demir M, Elbe H, Yigitturk G, Bicer Y, Altinoz E. Antioxidant, anti-inflammatory, and anti-apoptotic effects of crocin against doxorubicin-induced myocardial toxicity in rats. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2021 Dec;28(46):65802-65813. doi: 10.1007/s11356-021-15409-w.
- [19] Dianat M, Esmailizadeh M, Badavi M, Samarbafzadeh A, Naghizadeh B. Protective effects of crocin on hemodynamic parameters and infarct size in comparison with vitamin E after ischemia reperfusion in isolated rat hearts. *Planta Med*. 2014 Mar;80(5):393-8. doi: 10.1055/s-0033-1360383.
- [20] Mohammadipour A, Haghiri H, Ebrahimzadeh Bideskan A. A link between nanoparticles and Parkinson's disease. Which nanoparticles are most harmful? *Rev Environ Health*. 2020 Jul 18;35(4):545-556. doi: 10.1515/reveh-2020-0043.
- [21] Eftekharpour E, Fernyhough P. Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction Associated with Peripheral Neuropathy in Type 1 Diabetes. *Antioxid Redox Signal*. 2022 Sep;37(7-9):578-596. doi: 10.1089/ars.2021.0152.
- [22] AbdelKader G, Abdelaziz EZ, Hassan R, Greish SM, Abogresha NM, Sultan BO, Yousef EM, Morsi S. Protective Effects of Crocin Against Methotrexate-Induced Hepatotoxicity in Adult Male Albino Rats: Histological, Immunohistochemical, and Biochemical Study. *Cureus*. 2023 Jan 31;15(1):e34468. doi: 10.7759/cureus.34468.
- [23] Jin W, Zhang Y, Xue Y, Han X, Zhang X, Ma Z, Sun S, Chu X, Cheng J, Guan S, Li Z, Chu L. Crocin attenuates isoprenaline-induced myocardial fibrosis by targeting TLR4/NF- $\kappa$ B signaling: connecting oxidative stress, inflammation, and apoptosis. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2020 Jan;393(1):13-23. doi: 10.1007/s00210-019-01704-4.
- [24] Del Re DP, Miyamoto S, Brown JH. RhoA/Rho kinase up-regulate Bax to activate a mitochondrial death pathway and induce cardiomyocyte apoptosis. *J Biol Chem*. 2007 Mar 16;282(11):8069-78. doi: 10.1074/jbc.M604298200. Epub 2007 Jan 18. PMID: 17234627.
- [25] Feidantsis K, Mellidis K, Galatou E, Sinakos Z, Lazou A. Treatment with crocin improves cardiac dysfunction by normalizing autophagy and inhibiting apoptosis in STZ-induced diabetic cardiomyopathy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018 Sep;28(9):952-961. doi: 10.1016/j.numecd.2018.06.005.
- [26] Cai J, Chen X, Liu X, Li Z, Shi A, Tang X, Xia P, Zhang J, Yu P. AMPK: The key to ischemia-reperfusion injury. *J Cell Physiol*. 2022 Nov;237(11):4079-4096. doi: 10.1002/jcp.30875. Epub 2022 Sep 22. PMID: 36134582.

- [27] Song R, Han S, Gao H, Jiang H, Li X. Crocin alleviates cognitive impairment associated with atherosclerosis via improving neuroinflammation in LDLR<sup>-/-</sup> mice fed a high-fat/cholesterol diet. *Phytother Res*. 2022 Mar;36(3):1284-1296. doi: 10.1002/ptr.7384.
- [28] Baradaran Rahim V, Khammar MT, Rakhshandeh H, Samzadeh-Kermani A, Hosseini A, Askari VR. Crocin protects cardiomyocytes against LPS-Induced inflammation. *Pharmacol Rep*. 2019 Dec;71(6):1228-1234. doi: 10.1016/j.pharep.2019.07.007.
- [29] Ran Y, Su W, Gao F, Ding Z, Yang S, Ye L, Chen X, Tian G, Xi J, Liu Z. Curcumin Ameliorates White Matter Injury after Ischemic Stroke by Inhibiting Microglia/Macrophage Pyroptosis through NF- $\kappa$ B Suppression and NLRP3 Inflammasome Inhibition. *Oxid Med Cell Longev*. 2021 Sep 30;2021:1552127. doi: 10.1155/2021/1552127.
- [30] Yuan C, Chen Z, Zhou Q. Crocin inhibits KBTBD7 to prevent excessive inflammation and cardiac dysfunction following myocardial infarction. *Mol Med Rep*. 2023 Jan;27(1):20. doi: 10.3892/mmr.2022.12907
- [31] Yang L, Wang B, Zhou Q, Wang Y, Liu X, Liu Z, Zhan Z. MicroRNA-21 prevents excessive inflammation and cardiac dysfunction after myocardial infarction through targeting KBTBD7. *Cell Death Dis*. 2018 Jul 10;9(7):769. doi: 10.1038/s41419-018-0805-5.
- [32] Zhang Y, Wang Z, Lan D, Zhao J, Wang L, Shao X, Wang D, Wu K, Sun M, Huang X, Yan M, Liang H, Rong X, Diao H, Guo J. MicroRNA-24-3p alleviates cardiac fibrosis by suppressing cardiac fibroblasts mitophagy via downregulating PHB2. *Pharmacol Res*. 2022 Mar;177:106124. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106124.
- [33] Chen Z, Lu S, Xu M, Liu P, Ren R, Ma W. Role of miR-24, Furin, and Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 Signal Pathway in Fibrosis After Cardiac Infarction. *Med Sci Monit*. 2017 Jan 5;23:65-70. doi: 10.12659/msm.898641.
- [34] Mohammadi Y, Zangoeei M, Zardast M, Mamashli M, Rezaei Farimani A. The effect of crocin and losartan on TGF- $\beta$  gene expression and histopathology of kidney tissue in a rat model of diabetic nephropathy. *Avicenna J Phytomed*. 2023 Mar-Apr;13(2):189-199. doi: 10.22038/AJP.2022.21414.
- [35] Li J, Lei HT, Cao L, Mi YN, Li S, Cao YX. Crocin alleviates coronary atherosclerosis via inhibiting lipid synthesis and inducing M2 macrophage polarization. *Int Immunopharmacol*. 2018 Feb;55:120-127. doi: 10.1016/j.intimp.2017.11.037.
- [36] Zhang F, Liu P, He Z, Zhang L, He X, Liu F, Qi J. Crocin ameliorates atherosclerosis by promoting the reverse cholesterol transport and inhibiting the foam cell formation via regulating PPAR $\gamma$ /LXR- $\alpha$ . *Cell Cycle*. 2022 Jan;21(2):202-218. doi: 10.1080/15384101.2021.2015669.
- [37] Malakar AK, Choudhury D, Halder B, Paul P, Uddin A, Chakraborty S. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. *J Cell Physiol*. 2019 Aug;234(10):16812-16823. doi: 10.1002/jcp.28350.
- [38] Ahmed SF, Shabayek MI, Abdel Ghany ME, El-Hefnawy MH, El-Mesallamy HO. Role of CTRP3, CTRP9 and MCP-1 for the evaluation of T2DM associated coronary artery disease in Egyptian postmenopausal females. *PLoS One*. 2018 Dec 17;13(12):e0208038. doi: 10.1371/journal.pone.0208038.
- [39] Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, Sawaya BE. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. *J Interferon Cytokine Res*. 2009 Jun;29(6):313-26. doi: 10.1089/jir.2008.0027.
- [40] Abedimanesh N, Motlagh B, Abedimanesh S, Bathaie SZ, Separham A, Ostadrahimi A. Effects of crocin and saffron aqueous extract on gene expression of SIRT1, AMPK, LOX1, NF- $\kappa$ B, and MCP-1 in patients with coronary artery disease: A randomized placebo-controlled clinical trial. *Phytother Res*. 2020 May;34(5):1114-1122. doi: 10.1002/ptr.6580.
- [41] Askin L, Tibilli H, Tanriverdi O, Turkmen S. The relationship between coronary artery disease and SIRT1 protein. *North Clin Istanbul*. 2020 Oct 1;7(6):631-635. doi: 10.14744/nci.2020.31391.

- [42] Abedimanesh N, Bathaie SZ, Abedimanesh S, Motlagh B, Separham A, Ostadrahimi A. Saffron and crocin improved appetite, dietary intakes and body composition in patients with coronary artery disease. *J Cardiovasc Thorac Res.* 2017;9(4):200-208. doi: 10.15171/jcvtr.2017.35.
- [43] Ghorbanzadeh V, Mohammadi M, Dariushnejad H, Chodari L, Mohaddes G. Effects of crocin and voluntary exercise, alone or combined, on heart VEGF-A and HOMA-IR of HFD/STZ induced type 2 diabetic rats. *J Endocrinol Invest.* 2016 Oct;39(10):1179-86. doi: 10.1007/s40618-016-0456-2.
- [44] Jesmin S, Zaedi S, Shimojo N, Iemitsu M, Masuzawa K, Yamaguchi N, Mowa CN, Maeda S, Hattori Y, Miyauchi T. Endothelin antagonism normalizes VEGF signaling and cardiac function in STZ-induced diabetic rat hearts. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007 Apr;292(4):E1030-40. doi: 10.1152/ajpendo.00517.2006.
- [45] Ghorbanzadeh V, Mohammadi M, Dariushnejad H, Abhari A, Chodari L, Mohaddes G. Cardioprotective Effect of Crocin Combined with Voluntary Exercise in Rat: Role of Mir-126 and Mir-210 in Heart Angiogenesis. *Arq Bras Cardiol.* 2017 Jul;109(1):54-62. doi: 10.5935/abc.20170087.
- [46] Malvandi AM, Rastegar-Moghaddam SH, Ebrahimzadeh-Bideskan S, Lombardi G, Ebrahimzadeh-Bideskan A, Mohammadipour A. Targeting miR-21 in spinal cord injuries: a game-changer? *Mol Med.* 2022 Sep 23;28(1):118. doi: 10.1186/s10020-022-00546-w.
- [47] Rastegar-Moghaddam SH, Ebrahimzadeh-Bideskan A, Shahba S, Malvandi AM, Mohammadipour A. Roles of the miR-155 in Neuroinflammation and Neurological Disorders: A Potent Biological and Therapeutic Target. *Cell Mol Neurobiol.* 2023 Mar;43(2):455-467. doi: 10.1007/s10571-022-01200-z.
- [48] Ebrahimi V, Rastegar-Moghaddam SH, Mohammadipour A. Therapeutic Potentials of MicroRNA-126 in Cerebral Ischemia. *Mol Neurobiol.* 2023 Apr;60(4):2062-2069. doi: 10.1007/s12035-022-03197-4.
- [49] Mao W, Fan Y, Wang X, Feng G, You Y, Li H, Chen Y, Yang J, Weng H, Shen X. Phloretin ameliorates diabetes-induced endothelial injury through AMPK-dependent anti-EndMT pathway. *Pharmacol Res.* 2022 May;179:106205. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106205.
- [50] Hashemzaei M, Rezaee R, Nabatzehi M, Tsarouhas K, Konstantinos Nikolouzakis T, Lazopoulos G, A Spandidos D, Tsatsakis A, Shahraki J. Anti-hypertensive effect of crocin and hesperidin combination in high-fat diet treated rats. *Exp Ther Med.* 2020 Jun;19(6):3840-3844. doi: 10.3892/etm.2020.8650.
- [51] Williams BA, Liu C, Deyoung L, Brock GB, Sims SM. Regulation of intracellular Ca<sup>2+</sup> release in corpus cavernosum smooth muscle: synergism between nitric oxide and cGMP. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2005 Mar;288(3):C650-8. doi: 10.1152/ajpcell.00475.2004.
- [52] He SY, Qian ZY, Tang FT. Effect of crocin on intracellular calcium concentration in cultured bovine aortic smooth muscle cells. *Yao Xue Xue Bao.* 2004 Oct;39(10):778-81. PMID: 15700815.
- [53] Shafei MN, Faramarzi A, Khajavi Rad A, Anaeigoudari A. Crocin prevents acute angiotensin II-induced hypertension in anesthetized rats. *Avicenna J Phytomed.* 2017 Jul-Aug;7(4):345-352. PMID: 28884084; PMCID: PMC5580872.
- [54] Zhang Y, Cao Y, Liu C. Autophagy and Ischemic Stroke. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1207:111-134. doi: 10.1007/978-981-15-4272-5\_7.
- [55] Mei ZG, Huang YG, Feng ZT, Luo YN, Yang SB, Du LP, Jiang K, Liu XL, Fu XY, Deng YH, Zhou HJ. Electroacupuncture ameliorates cerebral ischemia/reperfusion injury by suppressing autophagy via the SIRT1-FOXO1 signaling pathway. *Aging (Albany NY).* 2020 Jul 3;12(13):13187-13205. doi: 10.18632/aging.103420.
- [56] Huang Z, Xu J, Huang X, Sun G, Jiang R, Wu H, Shan X, Bao K, Wu Q, Wu H, Tao W. Crocin induces anti-ischemia in middle cerebral artery occlusion rats and inhibits autophagy by regulating the mammalian target of rapamycin. *Eur J Pharmacol.* 2019 Aug 15;857:172424. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.172424.

- [57] Sarshoori JR, Asadi MH, Mohammadi MT. Neuroprotective effects of crocin on the histopathological alterations following brain ischemia-reperfusion injury in rat. *Iran J Basic Med Sci.* 2014 Nov;17(11):895-902.
- [58] Zhang X, Fan Z, Jin T. Crocin protects against cerebral- ischemia-induced damage in aged rats through maintaining the integrity of blood-brain barrier. *Restor Neurol Neurosci.* 2017;35(1):65-75. doi: 10.3233/RNN-160696.
- [59] Wang F, Li WL, Shen LJ, Jiang TT, Xia JJ, You DL, Hu SY, Wang L, Wu X. Crocin Alleviates Intracerebral Hemorrhage-Induced Neuronal Ferroptosis by Facilitating Nrf2 Nuclear Translocation. *Neurotox Res.* 2022 Apr;40(2):596-604. doi: 10.1007/s12640-022-00500-y.
- [60] Duan Z, Li H, Qi X, Wei Y, Guo X, Li Y, Wu D, Tian M, Ma L, You C. Crocin attenuation of neurological deficits in a mouse model of intracerebral hemorrhage. *Brain Res Bull.* 2019 Aug;150:186-195. doi: 10.1016/j.brainresbull.2019.05.023.
- [61] An B, Ma Y, Xu Y, Liu X, Zhang X, Zhang J, Yang C. Crocin regulates the proliferation and migration of neural stem cells after cerebral ischemia by activating the Notch1 pathway. *Folia Neuropathol.* 2020;58(3):201-212. doi: 10.5114/fn.2020.100063.