

丹参酮防治中枢神经系统疾病的研究进展

王蕾, 陈沫, 王翻红, 郝娟*

新疆华春生物药业股份有限公司 研发部, 新疆 乌鲁木齐 830000

摘要: 中枢神经系统疾病涵盖了缺血性脑损伤、阿尔茨海默病、帕金森病和脊髓损伤等, 当下尚未发现非常有效的治疗手段。丹参中最关键的有效成分当属丹参酮类化合物, 包含隐丹参酮、丹参酮 I、丹参酮 II_A、二氢丹参酮。丹参酮可以多维度、多途径地改善中枢神经系统疾病的神经功能, 防治脑卒中、脊髓损伤、记忆和认知功能障碍、阿尔茨海默病、帕金森病、癫痫、多发性硬化症、创伤后应激障碍、抑郁症等中枢神经系统疾病。综述了丹参酮防治中枢神经系统疾病的研究进展。

关键词: 隐丹参酮; 丹参酮 I; 丹参酮 II_A; 脑卒中; 脊髓损伤; 阿尔茨海默病; 帕金森病; 癫痫; 多发性硬化症; 创伤后应激障碍; 抑郁症

中图分类号: R285; R286.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2024)11-2988-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.11.042

Research advance on tanshinones in prevention and treatment of central nervous system diseases

WANG Lei, CHEN Mo, WANG Fanhong, HAO Juan

Department of Research and Development, Xinjiang Huachun Biopharmaceutical Co., Ltd., Urumqi 830000, China

Abstract: Central nervous system diseases include ischemic brain injury, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and spinal cord injury, among others, and currently no highly effective treatment has been found. The most critical active ingredients in *Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma* are tanshinone compounds, including cryptotanshinone, tanshinone I, tanshinone II_A, and dihydrotanshinone. Tanshinones can improve the neurological function of central nervous system diseases in multiple dimensions and pathways, preventing and treating central nervous system diseases such as stroke, spinal cord injury, memory and cognitive dysfunction, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, epilepsy, multiple sclerosis, post-traumatic stress disorder, depression, etc. This article reviews the research progress on tanshinones in prevention and treatment of central nervous system diseases.

Key words: cryptotanshinone; tanshinone I; tanshinone II_A; stroke; spinal cord injury; Alzheimer's disease; Parkinson's disease; epilepsy; multiple sclerosis; post-traumatic stress disorder; depression

中枢神经系统富含大量的神经元, 然而其神经结构的精准性极易遭受外界和内部炎症因素的侵害, 进而诱发一系列的中枢神经系统疾病。这类疾病会给中枢神经带来不可逆的损伤, 抑或致使其后出现慢性病变^[1]。中枢神经系统疾病涵盖了缺血性脑损伤、阿尔茨海默病、帕金森病和脊髓损伤等, 这些疾病皆是因中枢神经系统中不同类别的神经元受损或发生特异性变性所引发。针对这些疾病, 当下尚未发现非常有效的治疗手段^[2]。中药被广泛应用于中枢神经系统损伤相关疾病的治疗, 在临床上, 中药已成为神经系统疾病研究的热点。近年来,

数量愈发众多的丹参中成分得以分离鉴定, 在丹参治疗领域的研究也日益增多。从药理研究来看, 丹参中最关键的有效成分当属丹参酮类化合物, 包含隐丹参酮、丹参酮 I、丹参酮 II_A、二氢丹参酮^[3]。丹参酮具有出色的中枢神经系统保护作用, 可以多维度、多途径地改善中枢神经系统疾病的神经功能, 防治脑卒中、脊髓损伤、记忆和认知功能障碍、阿尔茨海默病、帕金森病、癫痫、多发性硬化症、创伤后应激障碍、抑郁症等中枢神经系统疾病。为了能够全面地知悉丹参酮针对中枢神经系统疾病的药理作用, 旨在为丹参酮的进一步开发利用提供

收稿日期: 2024-08-01

作者简介: 王蕾 (1997—), 女, 新疆伊犁人, 硕士, 研究方向为精神疾病分子病理、药理学。E-mail: wangleimoi@163.com

*通信作者: 郝娟 (1983—), 女, 高级实验师, 从事药品质量标准研究。E-mail: 863312511@qq.com

具备价值的参照,本文综述了丹参酮防治中枢神经系统疾病的研究进展。

1 脑卒中

脑卒中是引发成人死亡和终身残疾的主要因素之一^[4]。绝大多数的脑卒中情形是由于短暂或永久性脑血管闭塞,最终形成脑梗死,在所有脑卒中病例中,缺血性中风约占 80%^[5-6]。脑卒中的发病机制复杂,但越来越多的证据表明,炎症是加重疾病严重程度和影响预后的主要过程之一^[7-8]。研究发现,丹参酮在缺血性损伤模型中表现出抗氧化和抗炎作用^[9-10]。在大鼠大脑中动脉闭塞引起的短暂局灶性脑缺血(I/R)模型中,NeuN 免疫染色显示 I/R 后神经元丢失,给药丹参酮 II_A 后可部分逆转病症。I/R 能降低蛋白二硫异构酶、腺苷三磷酸酶(Na⁺/K⁺-ATP 酶)的表达水平,丹参酮 II_A 显著逆转了所有指标的下降^[11]。上述结果证明丹参酮 II_A 可能通过减少能量代谢缺陷和减少受影响区域内细胞死亡程度的方式影响神经保护。Su 等^[12]研究发现丹参酮 II_A (4、8、12 mg/kg) 治疗大鼠大脑中动脉闭塞再灌注(MCAO/R)时,通过 miR-124-5p/FOXO1 轴抑制神经炎症,神经功能明显改善,细胞损伤明显减轻。另一项大脑中动脉闭塞(MCAO)模型中发现,丹参酮 II_A (3、9 mg/kg) 给药 24 h 后可显著降低 MCAO 大鼠梗死体积,通过核因子- κ B (NF- κ B) 信号通路调节小胶质细胞 M1/M2 极化,从而产生抗神经炎症作用^[13]。隐丹参酮易穿过血脑屏障,影响小鼠的认知功能^[14-15]。隐丹参酮通过调节小胶质细胞极化达到神经保护作用^[16]。结果表明丹参酮具有缺血性脑卒中的治疗潜力。

2 脊髓损伤

脊髓损伤是最严重的中枢神经系统损伤之一。脊髓损伤导致微血管损伤和血脊髓屏障(BSCB)的破坏,导致脊髓恢复受损^[17]。因此 BSCB 的修复是脊髓损伤治疗的首要目标。丹参酮 II_A 磺酸钠是丹参酮 II_A 的亲水性衍生物,是丹参中主要活性成分,具有多样的药理活性^[18]。在脊髓损伤的体内模型中,丹参酮 II_A 磺酸钠使 BSCB 的通透性得以降低,组织水肿、出血状况得以减轻,基质金属蛋白酶的活化受到抑制,防止了紧密连接蛋白、黏着小带蛋白的丢失^[19]。以上结果表明丹参酮 II_A 磺酸钠促进了脊髓损伤的恢复在视神经脊髓炎谱系障碍。正常的脊髓生理涉及许多细胞类型之间的相互作用,如星形胶质细胞、神经元、小胶质细胞和少突胶质细

胞。目前移植骨髓间充质干细胞被认为是治疗脊髓损伤的一种选择。丹参酮 II_A 可减轻星形胶质细胞损伤和脱髓鞘、中性粒细胞浸润、诱导中性粒细胞凋亡、抑制 NF- κ B 信号,达到神经保护作用,脊髓损伤后第 1~7 天,每天注射丹参酮 II_A 20 mg/kg 可促进脊髓损伤模型移植骨髓间充质干细胞向神经细胞样细胞分化^[20]。脊髓损伤后的炎症可能导致进一步的神经损伤,因此抑制炎症过程可能产生神经保护作用^[21]。Cao 等^[22]通过脊髓神经结扎疼痛模型评价丹参酮 II_A 对大鼠神经性疼痛的抗痛觉和抗过敏作用。丹参酮 II_A (10、25、50 mg/kg) 给药 14 d 可有效抑制脊髓神经结扎诱导的神经性疼痛中脊髓小胶质细胞的激活,抑制脊髓 TNF- α 和白细胞介素-1 β (IL-1 β) 表达的增加,并显著增加超氧化物歧化酶(SOD)活性和降低丙二醛(MDA),抑制氧化应激。提示丹参酮 II_A 联合骨髓间充质干细胞移植可能是临床治疗脊髓损伤的新途径。

3 记忆和认知功能障碍

轻度认知功能障碍处于衰老与痴呆之间,属于一种过渡性状态,可能产生记忆力、语言以及其他认知功能减弱等症状^[23]。研究发现丹参酮 II_A 抑制铅暴露导致的神经毒性和认知障碍,在这项研究中,丹参酮 II_A 通过增加总超氧化物歧化酶(T-SOD)、谷胱甘肽(GSH)和降低丙二醛(MDA)活性来提高抗氧化活性^[24]。以上结果表明丹参酮 II_A 通过增强大脑的抗氧化活性对铅诱导的认知缺陷具有神经保护作用。Liao 等^[25]研究发现丹参酮 II_A (25、50、75 mg/kg) 可显著缓解趋化因子配体 2 诱导的学习记忆和认知功能障碍。进一步对大鼠海马组织进行研究发现,丹参酮 II_A 处理后,大鼠海马组织中 SOD、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性明显升高,MDA 水平明显降低,并且下调凋亡相关基因 *Caspase-3*、*Caspase-8*、*Caspase-9* 和炎症相关基因 *IL-1 β* 、*IL-6* 的相对表达量。给药丹参酮 II_A (20、40 mg/kg) 14 d 同样能通过激活大麻素受体 1/磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B (CNR1/PI3K/Akt) 信号通路,抵制海马细胞凋亡,改善睡眠剥夺大鼠在空间识别和学习记忆功能障碍方面的状况,实现神经保护的作用^[26]。同样的丹参酮 I (4 mg/kg) 能通过激活细胞外调节蛋白激酶(ERK)信号通路改善地西洋和 MK-801 诱导的学习和记忆障碍^[27]。因此丹参酮可通过调节多种生物通路和分子机制发挥调节轻度认知功能障碍的功能。

4 阿尔茨海默病

β 淀粉样蛋白 ($A\beta$) 的错误折叠和聚集成淀粉样原纤维被认为是阿尔茨海默病发病的致病事件之一, 清除大脑中的 $A\beta$ 被认为是一个关键的治疗策略^[28]。近年来, 由于神经系统疾病发病率逐年上升, 中西药结合治疗神经系统疾病的研究逐步成为热点, 一系列的研究都发现中药活性成分在神经退行性疾病阿尔茨海默病治疗中发挥着重要作用。研究发现丹参酮 II_A (10、20 mg/kg) 治疗 8 周后, 胰岛素降解酶和中性溶酶的表达显著增加, 表明丹参酮 II_A 通过增加 $A\beta$ 降解酶来改善阿尔茨海默病^[29]。尽管脑中有毒 $A\beta$ 的积累已被认为是阿尔茨海默病的重要早期事件之一, 但基于 $A\beta$ 靶向药物的临床试验持续缺乏成功已经触发了寻找替代疾病机制和相关治疗策略的领域。其中一个新的方法是揭示病理性 Tau 在疾病进展中的作用。 $A\beta$ 以细胞外淀粉样斑块的形式聚集, 神经原纤维缠结形式的蛋白 Tau 的神经元内沉积代表了阿尔茨海默病的标志, 在空间和时间上与神经退行性疾病的出现和临床症状的表现密切相关^[30]。现在迫切需要明确 Tau 病理的血浆生物标志物, 以改善临床实践中的诊断过程和参与者的选择以及在试验中监测治疗效果。Lyu 等^[31]发现隐丹参酮通过 PI3K/Akt/GSK3 β 途径抑制了与阿尔茨海默病相关的 Tau 过度磷酸化, 并降低了 $A\beta$ 对 HT22 细胞中突触后密度蛋白 95 (PSD95) 和突触素表达水平的影响。另有研究表明丹参酮 I 可以通过参与腺苷酸活化蛋白激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (AMPK/mTOR) 通路的自噬增强来增加 $A\beta$ 清除率和降低 Tau 磷酸化, 这突出了丹参酮 I 治疗阿尔茨海默病的治疗潜力^[32]。脑源性神经营养因子-酪氨酸激酶受体 B (BDNF-TrkB) 通路的激活可能与丹参酮 II_A 对海马长时程增强和记忆的影响有关。Li 等^[33]研究表明, 丹参酮 II_A (15、30 mg/kg) 治疗 4 周减少了阿尔茨海默病模型中淀粉样蛋白 β_{1-42} 、c-末端片段 (CTFs) 和 p-Tau 的积累。丹参酮 II_A 可能通过促进阿尔茨海默病相关蛋白的清除和激活突触 BDNF 合成来修复海马长时程增强和记忆。除了 $A\beta$ 和过度磷酸化 Tau 作为毒素积累之外, 多种细胞变化参与疾病过程, 包括突触可塑性功能障碍、线粒体异常和炎症反应, 从而导致阿尔茨海默病的认知功能下降^[34]。突触可塑性是神经元调节其连接的能力, 与学习和记忆、认知功能和脑损伤恢复密切相关^[35]。研究发现丹参酮 II_A

磺酸钠能够改善氧化应激损伤和胆碱能系统, 可预防神经元功能障碍, 增强突触可塑性^[36]。丹参酮 II_A 磺酸钠通过抑制 APP/PS1 小鼠乙酰胆碱酯酶活性, 同时提高胆碱乙酰转移酶活性并提高 APP/PS1 小鼠海马和皮层神经营养因子和突触相关蛋白的表达, 改善葡萄糖转运蛋白 1 (GLUT1) 和低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 (LRP1) 的蛋白表达。因此丹参酮 II_A 磺酸钠对阿尔茨海默病的作用机制可能与 GLUT1/LRP1 途径的 $A\beta$ 转运功能有关。这些结果表明, 丹参酮能通过调节神经突触可塑性作为阿尔茨海默病的治疗药物。阿尔茨海默病能够引起淀粉样蛋白 β 沉积物和 Tau 缠结所导致的神经元细胞死亡, 将小胶质细胞和星状胶质细胞激活, 引发神经炎症反应^[37]。丹参酮 II_A 和丹参酮 I 是从丹参中提取的丹参酮, 具有多种生物学作用, 包括抗炎和抗氧化作用以及对脑缺血、阿尔茨海默病的显著神经保护作用^[35, 38]。Yang 等^[39]研究发现丹参酮 II_A 治疗改善了阿尔茨海默病小鼠的神经元形态, 减弱了脑组织中的氧化应激和神经炎症。体外实验显示丹参酮 II_A 剂量相关性地改善了淀粉样蛋白 β_{1-42} 诱导的神经干细胞活力、凋亡、氧化应激和神经炎症的减少。丹参酮 II 对 $A\beta$ 相关事件的影响已有报道, 丹参酮 II_A 治疗可抑制阿尔茨海默病模型星形细胞的增殖, 降低 NF- κ B 水平, 提高 NeuN、Nissl 体、I κ B 水平, 发挥抗炎和神经保护作用^[40]。Maione 等^[41]发现丹参酮 II_A 和隐丹参酮可减轻 $A\beta_{1-42}$ 注射小鼠的记忆衰退, 且呈剂量相关性。两种化合物都能与 NF- κ B p65 的结合位点相互作用。对海马组织胶质相关和神经炎症标志物的分析显示, 在隐丹参酮 (10 mg/kg) 处理后, GFAP、S100、COX-2、诱导型 NO 合成酶 (iNOS) 和 NF- κ B p65 的表达显著降低。因此, 丹参酮 II_A 和隐丹参酮在非遗传性阿尔茨海默病小鼠模型中具有抗炎和神经保护作用, 从而起到减缓阿尔茨海默病病程和发病的作用。上述结果证明隐丹参酮作为治疗阿尔茨海默病的候选药物, 这对其开发提供启示和可能的策略。

5 帕金森病

帕金森病是一种运动障碍, 拥有属性是黑质致密部的多巴胺能神经元逐渐退化, 导致纹状体多巴胺缺乏。在这种情况下, 线粒体损伤和氧化应激被广泛接受为至关重要的神经致病机制, 这也可以通过鉴定直接参与线粒体功能的帕金森病相关基因来证明^[42]。研究表明, 丹参中提取的化合物二氢异

丹参酮 I 减弱 6-羟基多巴胺诱导的 SH-SY5Y 细胞死亡, 并抑制活性氧 (ROS) 和半胱天冬酶-3 (Caspase-3), 减少细胞凋亡, 包括由于 ROS 减少而产生的抗氧化作用, 并且通过增强沉默信息调节因子 1 (SIRT1) 和抑制芳香烃受体核转样蛋白 1 (BMAL1) 来调节昼夜节律基因^[43]。有研究表明, 隐丹参酮有可能成为一种潜在的帕金森病治疗药物, 其可恢复线粒体功能障碍, 氧化应激诱导人诱导多能干细胞凋亡。隐丹参酮处理显著上调核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 的表达, 促进 Nrf2 转位进入细胞核^[44]。抗氧化分子的增强可能导致人诱导多能干细胞和体外帕金森病模型病理表型的衰减。与之相同的是在百草枯诱导的氧化应激作用被隐丹参酮在体外通过上调抗氧化标志物减弱, 并恢复体内多巴胺能神经元的行为缺陷和存活, 同样证明了隐丹参酮治疗帕金森病的潜力^[45]。先天性和适应性免疫功能紊乱是神经退行性疾病发病机制的主要组成部分, 这已成为治疗该病的一个明确机会^[46]。Wang 等^[47]研究表明丹参酮 I 显著抑制脂多糖诱导的小胶质细胞中促炎性 M1 因子产生和表达, 部分保留抗炎 M2 基因表达。体内实验结果还表明, 丹参酮 I 可以抑制 MPTP 中毒小鼠 TNF- α 的升高, 保留 IL-10 浓度的升高。体内外实验表明, 丹参酮 I 可以同时发挥激活小胶质细胞的最大益处和最大害处, 并通过调节小胶质细胞的免疫反应提供神经保护。单胺氧化酶 (MAO) 和毒蕈碱乙酰胆碱受体 (mAChR) 被认为是帕金森病的重要治疗靶点^[48]。亲脂性丹参酮是丹参干根中的主要活性成分, 具有抗多巴胺能神经毒素和抑制 MAO-A 的神经保护作用。Prajapati 等^[49]测试了 3 种丰富的丹参酮同源物对重组人 MAO (hMAO) 同工酶的抑制活性, 证实丹参酮 I 对 hMAO-A 的效价最高, 其次是丹参酮 I 和隐丹参酮, IC₅₀ 均小于 10 $\mu\text{mol/L}$, 它们还能抑制 hMAO-B 活性, IC₅₀ 低于 25 $\mu\text{mol/L}$ 。

6 癫痫

癫痫是对所有年龄段人群产生影响的一种脑部慢性非传染性疾病, 癫痫发作时, 身体的某一部分或整个或部分身体会有短暂的非自主性抽搐, 有时还伴随意识丧失和尿便失禁。丹参酮 II_A 降低了癫痫发作活动, 在小鼠癫痫发作模型中可减少光束穿越时间、足滑和足步频率, 这表明丹参酮 II_A 对癫痫发作也有潜在的保护作用^[50]。在大鼠癫痫模型中, 丹参酮 II_A 能降低癫痫发作频率和严重程度, 改

善认知功能障碍, 可见其主要通过调节突触可塑性, 显示出抗癫痫和改善认知功能的作用^[51-52]。

7 多发性硬化症

多发性硬化症是炎症性自身免疫性神经退行性疾病, 丹参酮 II_A 能不同程度减少脊髓内相关细胞数量, 并下调实验性自身免疫性脑脊髓炎大鼠脑和血清中相关指标水平。Yan 等^[53]在实验性自身免疫性脑脊髓炎大鼠模型中验证了丹参酮 II_A (25、50 mg/kg) 对多发性硬化症的潜在治疗作用。研究表明, 丹参酮 II_A 治疗组的临床症状和病理改变明显改善, 包括中枢神经系统炎症细胞浸润和脱髓鞘。丹参酮 II_A 能够在不同程度上降低脊髓内 CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、巨噬细胞和小胶质细胞的数量, 同时下调实验性自身免疫性脑脊髓炎大鼠脑和血清中 IL-17、IL-23 水平。这些结果共同提供了丹参酮 II_A 减轻实验性自身免疫性脑脊髓炎的证据, 并支持其作为多发性硬化症新疗法的实用性。在另一项研究中, Feng 等^[54]研究发现, 在广州管圆线虫感染引发小鼠中枢神经系统脱髓鞘疾病的情况下, 丹参酮 II_A 进行治疗, 显著下调了炎症因子 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 、iNOS 的表达, 并且减少了小胶质细胞的激活, 其表型从 M1 转变到了 M2, 结果证明丹参酮 II_A 联合阿苯达唑可能是治疗广东单胞菌感染引起的脱髓鞘和其他脱髓鞘疾病的有效方法。Yang 等^[55]研究也表明, 丹参酮 II_A (25、50 mg/kg) 以剂量相关的方式减轻运动功能障碍, 改善与实验性自身免疫性脑脊髓炎相关的炎症和脱髓鞘。丹参酮 II_A 显著降低胶质原纤维酸性蛋白 (GFAP) 和离子钙结合转接器分子-1 (Iba-1) 的水平, 还通过提高关键内皮紧密连接蛋白 (TJ) 的表达来保障血脑屏障 (BBB) 的完整性。调节性 T (Treg) 细胞失衡与多发性硬化症的发生、发展密切相关^[56]。Gong 等^[57]证实丹参酮 II_A 对实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠的保护作用与脊髓中炎症浸润、脱髓鞘和产生粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子的 CD4⁺ T 细胞减少以及脊髓和脾脏中选择性增加 Treg 细胞频率相关。数据证明丹参酮 II_A 可以促进 Treg 细胞分化, 提示丹参酮 II_A 作为治疗神经炎症性疾病的药物可能有很好的应用前景。

8 创伤后应激障碍

丹参酮 II_A 能改善双重应激诱导的创伤后应激障碍样症状, 显著减少环境恐惧测试中的冻结时间, 缓解了开放场地和高架十字迷宫测试中的焦虑

样行为,其机制为丹参酮 II_A 增加脊柱密度和上调突触可塑性相关蛋白以及激活 cAMP 反应元件结合蛋白/海马脑源性营养因子/酪氨酸蛋白激酶 B (CREB/BDNF/TrkB) 信号通路^[58]。这项研究为丹参酮 II_A 治疗创伤后应激障碍提供了研究基础。

9 抑郁症

Lu 等^[59]研究结果表明,丹参酮 II_A 的抗抑郁样作用是通过小鼠海马 ERK/CREB/BDNF 通路介导的。在地塞米松处理的 PC12 细胞中,丹参酮 II_A (16 mg/kg) 28 d 显著增加了 p-ERK、p-CREB 和 BDNF 蛋白的表达,这种增强被 ERK 抑制剂 SL327 预处理所抑制。丹参酮 II_A 能以剂量相关性方式逆转慢性不可预见应激暴露小鼠抑郁模型中强迫游泳测试和悬尾实验的静止时间的增加,并降低了蔗糖偏好试验的蔗糖偏好,增加旷场实验的探索行为。丹参酮 II_A 还逆转了慢性不可预见应激诱导的氧化应激和促炎因子水平的升高以及 CREB/BDNF 表达的降低^[60]。研究发现,丹参酮 II_A 通过调节 BDNF/TrkB/GAT1 信号通路改善慢性不可预见应激诱导的大鼠抑郁样行为和认知功能障碍^[61]。炎症在一部分抑郁症患者的抑郁症发病机制中起着关键作用,而使用药物抗炎干预治疗后,抑郁症状和促炎细胞因子水平同时下降^[62]。在慢性不可预见性应激小鼠抑郁模型中,隐丹参酮通过 BDNF/TrkB 和 NF- κ B 途径增强神经发生,抑制炎症反应,从而减轻慢性不可预见性应激诱导的小鼠抑郁样状态,证实隐丹参酮可作为治疗抑郁症的有效药物^[63]。另一项慢性不可预见应激诱导的小鼠抑郁样实验中验证隐丹参酮通过调节 PI3K/Akt 途径发挥作用^[64]。以上研究为隐丹参酮在治疗抑郁症中的潜在治疗作用提供了证据。

10 结语

丹参酮为丹参中关键药效活性成分,此前的多数研究主要集中在丹参酮于心血管疾病方面的探究,近些年来众多研究者把关注点转向了丹参酮针对中枢神经系统疾病的相关研究。丹参酮能有效作用于脑组织,对于阿尔茨海默病、帕金森病、抑郁症、脑和脊髓损伤,还有针对氧化应激诱导的神经元凋亡等具备出色的神经保护作用,同时还具有抗癫痫、减轻小胶质细胞介导的神经炎症以及对小胶质细胞的形态变化、迁移活动和吞噬行为进行调节等作用。

以后还能够进一步探究其对神经系统的其他

病症,如自闭症、精神分裂症、重症肌无力、周围神经病等产生的影响,应聚焦于评估丹参酮在上述疾病动物实验模型里的神经保护作用,并且发现并进一步深入探讨其抗氧化、抗凋亡、神经保护等作用相关的信号通路。另外,应当更多地开展临床与基础研究的有机结合,这将有利于开发出临床安全且高效的神经保护药物。不仅如此,还应对不同人群使用丹参酮的疗效差异进行研究,考虑到年龄、性别、遗传等因素的影响。同时加强对丹参酮在体内代谢过程的研究,以便更好地把握其作用规律和潜在风险。利用先进的生物技术和分析手段深入剖析丹参酮的分子作用机制,有望为创新治疗策略的制定提供依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Xu J, Ma C, Hua M, et al. CNS and CNS diseases in relation to their immune system [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1063928.
- [2] Wang Z, Wan H, Li J, et al. Molecular imaging in traditional Chinese medicine therapy for neurological diseases [J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013(608430): 1-11.
- [3] Wang T, Zhang H, Wang L, et al. A Simple and reliable method for distinguishing Danshen in Salvia: Simultaneous quantification of six active compositions by HPLC [J]. *J Chromatogr Sci*, 2013, 52(9): 992-998.
- [4] Marques M S, Marinho M A G, Vian C O, et al. The action of curcumin against damage resulting from cerebral stroke: A systematic review [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 183: 106369.
- [5] Drew D A, Sarnak M J. Ischemic and hemorrhagic stroke: High incidence in hemodialysis and peritoneal dialysis patients [J]. *Am J Kidney Dis*, 2014, 63(4): 547-548.
- [6] Sun J, Chen X Y, Wang Y R, et al. Neuroprotective effects of Longxue Tongluo Capsule on ischemic stroke rats revealed by LC-MS/MS-based metabolomics approach [J]. *Chin Herb Med*, 2023, 15(3), 430-438.
- [7] Maida C D, Norrito R L, Daidone M, et al. Neuroinflammatory mechanisms in ischemic stroke: Focus on cardioembolic stroke, background, and therapeutic approaches [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(18): 6454.
- [8] Tian D, Pan Y, Zhao Y, et al. TCR $\alpha\beta$ +NK1.1-CD4-CD8-double-negative T cells inhibit central and peripheral inflammation and ameliorate ischemic stroke in mice [J]. *Theranostics*, 2023, 13(3): 896-909.
- [9] Ren Y, Houghton P J, Hider R C, et al. Novel diterpenoid

- acetylcholinesterase inhibitors from *Salvia miltiorhiza* [J]. *Planta Med*, 2004, 70(3): 201-204.
- [10] Lam B Y, Lo A C, Sun X, *et al*. Neuroprotective effects of tanshinones in transient focal cerebral ischemia in mice [J]. *Phytomedicine*, 2003, 10(4): 286-291.
- [11] Wen P Y, Li J, Lu B L, *et al*. Tanshinone II_A increases levels of NeuN, protein disulfide isomerase, and Na⁺/K⁺-ATPase and decreases evidence of microglial activation after cerebral ischemic injury [J]. *NeuroReport*, 2016, 27(6): 435-444.
- [12] Su W, Lv M, Wang D, *et al*. Tanshinone II_A alleviates traumatic brain injury by reducing ischemia-reperfusion via the miR-124-5p/FoxO1 axis [J]. *Mediators Inflamm*, 2024, 2024: 7459054.
- [13] Song Z, Feng J, Zhang Q, *et al*. Tanshinone II_A protects against cerebral ischemia reperfusion injury by regulating microglial activation and polarization via NF-κB pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 641848.
- [14] Wang H, Zhang M, Fang J, *et al*. Simultaneous determination of seven lipophilic and hydrophilic components in *Salvia miltiorrhiza* Bunge by LC-MS/MS method and its application to a transport study in a blood-brain-barrier cell model [J]. *Molecules*, 2022, 27(3): 657.
- [15] Zhang M, Liu Y, Liu M, *et al*. UHPLC-QTOF/MS-based metabolomics investigation for the protective mechanism of Danshen in Alzheimer's disease cell model induced by Aβ1-42 [J]. *Metabolomics*, 2019, 15(2): 13.
- [16] Mao Y, Qu Y, Wang Q. Cryptotanshinone reduces neurotoxicity induced by cerebral ischemia-reperfusion injury involving modulation of microglial polarization [J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2021, 39(3): 209-220.
- [17] O'Shea T M, Burda J E, Sofroniew M V. Cell biology of spinal cord injury and repair [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(9): 3259-3270.
- [18] Zhou Z Y, Zhao W R, Zhang J, *et al*. Sodium tanshinone II_A sulfonate: A review of pharmacological activity and pharmacokinetics [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118: 109362.
- [19] Luo D, Li X, Hou Y, *et al*. Sodium tanshinone II_A sulfonate promotes spinal cord injury repair by inhibiting blood spinal cord barrier disruption *in vitro* and *in vivo* [J]. *Drug Dev Res*, 2022, 83(3): 669-679.
- [20] Zhang X M, Ma J, Sun Y, *et al*. Tanshinone II_A promotes the differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells into neuronal-like cells in a spinal cord injury model [J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 193.
- [21] Koushki D, Latifi S, Javidan A N, *et al*. Efficacy of some non-conventional herbal medications (sulforaphane, tanshinone II_A, and tetramethylpyrazine) in inducing neuroprotection in comparison with interleukin-10 after spinal cord injury: A meta-analysis [J]. *J Spinal Cord Med*, 2014, 38(1): 13-22.
- [22] Cao F L, Xu M, Wang Y, *et al*. Tanshinone II_A attenuates neuropathic pain via inhibiting glial activation and immune response [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2015, 128: 1-7.
- [23] Anderson N D. State of the science on mild cognitive impairment (MCI) [J]. *CNS Spectr*, 2019, 24(1): 78-87.
- [24] Tang L M, Wang L X, Wang Z Y, *et al*. Tanshinone II_A ameliorates lead (Pb)-induced cognitive deficits and oxidative stress in a rat pup model [J]. *Bratisl Lek Listy*, 2017, 118(04): 196-201.
- [25] Liao Y J, Chen J M, Long J Y, *et al*. Tanshinone II_A alleviates CCL2-induced leaning memory and cognition impairment in rats: A potential therapeutic approach for HIV-associated neurocognitive disorder [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 2702175.
- [26] Li Z H, Cheng L, Wen C, *et al*. Activation of CNR1/PI3K/AKT pathway by tanshinone II_A protects hippocampal neurons and ameliorates sleep deprivation-induced cognitive dysfunction in rats [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 823732.
- [27] Kim D H, Kim S, Jeon S J, *et al*. Tanshinone I enhances learning and memory, and ameliorates memory impairment in mice via the extracellular signal-regulated kinase signalling pathway [J]. *Br J Pharmacol*, 2009, 158(4): 1131-1142.
- [28] Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, *et al*. Alzheimer's disease: Pathogenesis, diagnostics, and therapeutics [J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 5541-5554.
- [29] Liu X Q, Hu T, Wu G L, *et al*. Tanshinone II_A, the key compound in *Salvia miltiorrhiza*, improves cognitive impairment by upregulating Aβ-degrading enzymes in APP/PS1 mice [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 254(Pt 2): 127923.
- [30] Ossenkoppele R, van der Kant R, Hansson O. Tau biomarkers in Alzheimer's disease: Towards implementation in clinical practice and trials [J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(8): 726-734.
- [31] Lyu D, Jia J. Cryptotanshinone attenuates amyloid-β42-induced Tau phosphorylation by regulating PI3K/Akt/GSK3β pathway in HT22 cells [J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(7): 4488-500.
- [32] Bao Z, Zhang H, Jiao H, *et al*. Dihydrotanshinone I increase amyloid-β clearance and decrease Tau phosphorylation via enhancing autophagy [J]. *Pharmacology*, 2020, 105(5-6): 311-319.

- [33] Li F, Han G, Wu K. Tanshinone II_A alleviates the AD phenotypes in APP and PS1 transgenic mice [J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 7631801.
- [34] Kandimalla R, Reddy P H. Therapeutics of neurotransmitters in Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 57(4): 1049-1069.
- [35] Yang Z, Zou Y, Wang L. Neurotransmitters in prevention and treatment of Alzheimer's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3841.
- [36] Zhou Z Y, Shi W T, Zhang J, *et al.* Sodium tanshinone II_A sulfonate protects against hyperhomocysteine-induced vascular endothelial injury via activation of NNMT/SIRT1-mediated NRF2/HO-1 and AKT/MAPKs signaling in human umbilical vascular endothelial cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 158: 114137.
- [37] McAlpine C S, Park J, Griciuc A, *et al.* Astrocytic interleukin-3 programs microglia and limits Alzheimer's disease [J]. *Nature*, 2021, 595(7869): 701-706.
- [38] Chong C M, Su H, Lu J J, *et al.* The effects of bioactive components from the rhizome of *Salvia miltiorrhiza* (Danshen) on the characteristics of Alzheimer's disease [J]. *Chin Med*, 2019, 14: 19.
- [39] Yang L X, Luo M, Li S Y. Tanshinone II_A improves Alzheimer's disease via RNA nuclear-enriched abundant transcript 1/microRNA-291a-3p/member RAS oncogene family Rab22a axis [J]. *World J Psychiatry*, 2024, 14(4): 563-581.
- [40] Li J, Wen P Y, Li W W, *et al.* Upregulation effects of tanshinone II_A on the expressions of NeuN, Nissl body, and IκB and downregulation effects on the expressions of GFAP and NF-κB in the brain tissues of rat models of Alzheimer's disease [J]. *NeuroReport*, 2015, 26(13): 758-766.
- [41] Maione F, Piccolo M, Vita S D, *et al.* Down regulation of pro-inflammatory pathways by tanshinone II_A and cryptotanshinone in a non-genetic mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Pharmacol Res*, 2018, 129: 482-490.
- [42] Imbriani P, Martella G, Bonsi P, *et al.* Oxidative stress and synaptic dysfunction in rodent models of Parkinson's disease [J]. *Neurobiol Dis*, 2022, 173: 105851.
- [43] Su H C, Sun Y T, Yang M Y, *et al.* Dihydroisotanshinone I and BMAL-SIRT1 pathway in an *in vitro* 6-OHDA-induced model of Parkinson's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(13): 11088.
- [44] Lee J E, Sim H, Yoo H M, *et al.* Neuroprotective effects of cryptotanshinone in a direct reprogramming model of Parkinson's disease [J]. *Molecules*, 2020, 25(16): 3602.
- [45] Sun J M, Agarwal S, Desai T D, *et al.* Cryptotanshinone protects against oxidative stress in the paraquat-induced Parkinson's disease model [J]. *Environ Toxicol*, 2023, 38(1): 39-48.
- [46] Schwab A D, Thurston M J, Machhi J, *et al.* Immunotherapy for Parkinson's disease [J]. *Neurobiol Dis*, 2020, 137: 104760.
- [47] Wang S, Jing H, Yang H, *et al.* Tanshinone I selectively suppresses pro-inflammatory genes expression in activated microglia and prevents nigrostriatal dopaminergic neurodegeneration in a mouse model of Parkinson's disease [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 164: 247-255.
- [48] Xiang Z, Thompson A D, Jones C K, *et al.* Roles of the M1 muscarinic acetylcholine receptor subtype in the regulation of basal ganglia function and implications for the treatment of Parkinson's disease [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2012, 340(3): 595-603.
- [49] Prajapati R, Park S E, Seong S H, *et al.* Monoamine oxidase inhibition by major tanshinones from *Salvia miltiorrhiza* and selective muscarinic acetylcholine M4 receptor antagonism by tanshinone I [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(7): 1001.
- [50] Lynagh T, Kunz A, Laube B. Propofol modulation of α1 glycine receptors does not require a structural transition at adjacent subunits that is crucial to agonist-induced activation [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2013, 4(11): 1469-1478.
- [51] Jia C, Zhang R, Wei L, *et al.* Investigation of the mechanism of tanshinone II_A to improve cognitive function via synaptic plasticity in epileptic rats [J]. *Pharm Biol*, 2023, 61(1): 100-110.
- [52] Ma M, Hua X, Jia C, *et al.* Tanshinone II_A regulates synaptic plasticity in Mg²⁺-free-induced epileptic hippocampal neurons via the PI3K/Akt signaling pathway [J]. *J Integr Neurosci*, 2024, 23(3): 61.
- [53] Yan J, Yang X, Han D, *et al.* Tanshinone II_A attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis in rats [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(2): 1601-1609.
- [54] Feng Y, Feng F, Zheng C, *et al.* Tanshinone II_A attenuates demyelination and promotes remyelination in A. cantonensis-infected BALB/c mice [J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(10): 2211-2223.
- [55] Yang X, Yan J, Feng J. Treatment with tanshinone II_A suppresses disruption of the blood-brain barrier and reduces expression of adhesion molecules and chemokines in experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 771: 18-28.
- [56] Shi C, Zhang J, Wang H, *et al.* Trojan horse nanocapsule

- enabled In situ modulation of the phenotypic conversion of Th17 cells to Treg cells for the treatment of multiple sclerosis in mice [J]. *Adv Mater*, 2023, 35(11): e2210262.
- [57] Gong Y, Liu Y C, Ding X L, *et al.* Tanshinone II_A ameliorates CNS autoimmunity by promoting the differentiation of regulatory T cells [J]. *Neurotherapeutics*, 2020, 17(2): 690-703.
- [58] Jiang Y L, Wang X S, Li X B, *et al.* Tanshinone II_A improves contextual fear- and anxiety-like behaviors in mice via the CREB/BDNF/TrkB signaling pathway [J]. *Phytother Res*, 2022, 36(10): 3932-3948.
- [59] Lu J, Zhou H, Meng D, *et al.* Tanshinone II_A improves depression-like behavior in mice by activating the ERK-CREB-BDNF signaling pathway [J]. *Neuroscience*, 2020, 430: 1-11.
- [60] Cheng Y, An Q, Wang J, *et al.* RasGRF1 participates in the protective effect of tanshinone II_A on depressive like behaviors of a chronic unpredictable mild stress induced mouse model [J]. *Gene*, 2020, 754: 144817.
- [61] Liu S Z, Yang J, Chen L L, *et al.* Tanshinone II_A ameliorates chronic unpredictable mild stress-induced depression-like behavior and cognitive impairment in rats through the BDNF/TrkB/GAT1 signaling pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 938: 175385.
- [62] Beurel E, Toups M, Nemeroff C B. The bidirectional relationship of depression and inflammation: Double trouble [J]. *Neuron*, 2020, 107(2): 234-256.
- [63] Wang K, Zhai Q, Wang S, *et al.* Cryptotanshinone ameliorates CUS-induced depressive-like behaviors in mice [J]. *Transl Neurosci*, 2021, 12(1): 469-481.
- [64] Bian L H, Wang S Q, Li W J, *et al.* Cryptotanshinone regulates gut microbiota and PI3K-AKT pathway in rats to alleviate CUMS induced depressive symptoms [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 169: 115921.

【责任编辑 解学星】