

丹参酮II_A 治疗阿尔茨海默病的药理作用研究进展

王 爽¹, 王雨薇¹, 唐宏尧¹, 冯小丽¹, 仲丽丽^{1,2*}

1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040

2. 黑龙江中医药大学附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨 150040

摘 要: 阿尔茨海默病是全球范围内最常见的神经退行性疾病, 主要出现在老年群体中, 其核心特征为认知功能出现障碍, 同时伴随记忆功能的紊乱。丹参酮II_A 是丹参中的脂溶性成分, 可通过抑制 β -淀粉样蛋白的生成和促进清除、调节 Tau 蛋白磷酸化、减轻神经炎症、改善氧化应激、调节胆碱能系统、抑制内质网应激来治疗阿尔茨海默病。总结了丹参酮II_A 治疗阿尔茨海默病的药理作用研究进展, 为丹参酮II_A 治疗阿尔茨海默病的临床应用提供支持。

关键词: 丹参酮II_A; 阿尔茨海默病; β -淀粉样蛋白; Tau 蛋白; 神经炎症; 氧化应激; 胆碱能系统; 内质网应激

中图分类号: R285; R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)11-2940-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.11.040

Research progress on pharmacological effects of tanshinone II_A in treating Alzheimer's disease

WANG Shuang¹, WANG Yuwei¹, TANG Hongyao¹, FENG Xiaoli¹, ZHONG Lili^{1,2}

1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

2. The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

Abstract: Alzheimer's disease is the most common neurodegenerative disorder worldwide, primarily affecting the elderly population. Its core features include cognitive dysfunction and accompanying memory impairment. Tanshinone II_A, a lipid-soluble component from *Salviae Miltiorrhizae Radix*, can treat Alzheimer's disease by inhibiting the production and promoting the clearance of β -amyloid protein, regulating Tau protein phosphorylation, alleviating neuroinflammation, improving oxidative stress, modulating the cholinergic system, and suppressing endoplasmic reticulum stress. This article summarizes the pharmacological research progress of tanshinone II_A in treatment of Alzheimer's disease, providing support for its clinical application.

Key words: tanshinone II_A; Alzheimer's disease; β -amyloid protein; Tau protein; neuroinflammation; oxidative stress; cholinergic system; endoplasmic reticulum stress

阿尔茨海默病是全球范围内最常见的神经退行性疾病, 主要出现在老年群体中, 其核心特征为认知功能出现障碍, 同时伴随记忆功能的紊乱^[1]。阿尔茨海默病的病理机制涵盖 β -淀粉样蛋白 ($A\beta$) 沉积、Tau 蛋白过度磷酸化产生的神经元纤维缠结、线粒体功能障碍、突触功能障碍、胆碱能系统功能紊乱、神经炎症、氧化应激等多个方面^[2]。临床治疗阿尔茨海默病的药物有乙酰胆碱酯酶抑制剂、N-

甲基-D-天冬氨酸拮抗剂等^[3]。丹参酮II_A 是丹参中的脂溶性成分, 具有抗炎、抗氧化、抗细胞凋亡等多种作用, 能改善神经系统功能障碍, 发挥神经保护作用^[4-5]。丹参酮II_A 可通过抑制 $A\beta$ 的生成和促进清除、调节 Tau 蛋白磷酸化、减轻神经炎症、改善氧化应激、调节胆碱能系统、抑制内质网应激来治疗阿尔茨海默病。本文总结了丹参酮II_A 治疗阿尔茨海默病的药理作用研究进展, 为丹参酮II_A 治疗阿尔茨

收稿日期: 2025-07-11

基金项目: 中国博士后科学基金资助项目 (2015M581496); 黑龙江省自然科学基金联合引导项目 (LH2022H068); 黑龙江省卫生健康委科研项目 (20220202080996); 黑龙江中医药大学研究生创新科研项目 (2022yjscx012, 2019yjscx011, 2024yjsc027); 中医药科研课题 (ZHY2025-180)

作者简介: 王 爽 (2000—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中医药抗肿瘤与抗衰老。E-mail: 3530107488@qq.com

***通信作者:** 仲丽丽 (1979—), 女

海默病的临床应用提供支持。

1 抑制 A β 的生成和促进清除

1.1 降低 β -分泌酶 (BACE1) 的活性

A β 是由于淀粉样蛋白前体蛋白 (APP) 被不同分泌酶依次切割形成^[6]。BACE1 是 A β 生成过程中的关键酶^[7]，在阿尔茨海默病患者中，BACE1 的表达水平和活性显著增高，因此靶向抑制 BACE1 是治疗阿尔茨海默病的重要策略^[8-9]。网络药理学分子对接结果显示丹参酮以较低能量、高亲和力与 BACE1 的活性位点结合，抑制 BACE1 的活性，改善阿尔茨海默病^[10]。Zhang 等^[11]使用 1、10、100 $\mu\text{mol/L}$ 丹参酮II_A 溶液分别处理经 A β 处理的 SH-SY5Y 细胞和 APP 转染的 SH-SY5YAPPsw 细胞模型，结果显示，丹参酮II_A 在转染 APP 的细胞模型中通过降低 BACE1 水平抑制毒性片段 A β_{1-40} 和 A β_{1-42} 的生成。

1.2 上调脑啡肽酶和胰岛素降解酶的表达

脑内与 A β 降解相关的一类酶被称为 A β 降解酶，其中在 A β 代谢中发挥关键作用的是脑啡肽酶和胰岛素降解酶。脑啡肽酶活化能够改善认知行为，减少 A β 的聚集和毒性^[12-14]。可溶性 A β 单体可通过胰岛素降解酶降解，其降解产物失去聚集能力和神经毒性^[15]。Liu 等^[16]使用 APP/PS1 双转基因小鼠进行动物实验，分别给予 10、20 mg/kg 丹参酮II_A，检测丹参酮II_A 的神经保护作用，发现丹参酮II_A 能够通过上调 2 种 A β 降解酶胰岛素降解酶和脑啡肽酶来降低 A β 含量，改善氧化应激、神经元凋亡、内质网应激等因 A β 沉积引起的一系列级联反应。Liu 等^[17]以 A β_{1-42} 处理的小鼠海马神经元 HT22 细胞构建阿尔茨海默病细胞模型，发现使用 1、10、100 $\mu\text{mol/L}$ 丹参酮II_A 预处理 24 h 的细胞毒性减轻，其机制是通过上调脑啡肽酶和胰岛素降解酶促进 A β 的降解，降低 BACE1 的活性，抑制 A β 的生成。结果表明丹参酮II_A 通过调节 A β 的生成和降解发挥神经保护作用，成为阿尔茨海默病治疗的候选药物。

1.3 激活 B 淋巴细胞瘤-xL (Bcl-xL) 通路

在阿尔茨海默病中，抗凋亡蛋白 Bcl-xL 能够抑制由 A β 诱导的神经元凋亡，起到神经保护作用^[18]。Qian 等^[19]探讨了丹参酮II_A 对 A β_{1-42} 诱导的细胞的影响，使用 A β_{1-42} 处理的皮质神经元，Bcl-xL 蛋白水平明显降低。结果发现在使用 A β_{1-42} 之前使用 1.25~40.00 $\mu\text{mol/L}$ 丹参酮II_A 预处理神经元 24 h，与单独使用 A β_{1-42} 处理的神经元相比，Bcl-xL 蛋白水

平升高，神经元存活率上升。可见丹参酮II_A 通过激活 Bcl-xL 通路来保护神经元免受 A β 的细胞毒性。

2 调节 Tau 蛋白磷酸化

2.1 抑制细胞周期依赖性蛋白激酶 5 (CDK-5) 异常激活

在阿尔茨海默病中，异常激活的 CDK-5 直接导致 Tau 蛋白的磷酸化，导致神经纤维缠结形成，进而破坏神经元微管稳定性，并引发神经元退行性病变^[20]。Shi 等^[21]通过研究发现了 10 $\mu\text{mol/L}$ 丹参酮II_A 能够维持外周膜上 p35 的正常表达，并降低细胞质中 p25 的表达；丹参酮II_A 还抑制 CDK-5 异常激活和异位，进而降低 Tau 蛋白过度磷酸化，减轻神经元损伤，治疗阿尔茨海默病。

2.2 抑制糖原合成酶激酶 (GSK-3 β) 信号通路活化

A β 积累、Wnt 信号通路抑制、炎症等可导致 GSK-3 β 活性异常增高。GSK-3 β 直接磷酸化 Tau 蛋白多个位点，是导致 Tau 过度

20 mg/kg 丹参酮Ⅱ_A 进行 30 d, 发现丹参酮Ⅱ_A 通过抑制糖基化终末产物受体 (RAGE) /NF- κ B 信号通路减轻 A β 诱导的神经炎症, 减少 A β 沉积和神经元丢失, 降低炎症因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β) 的表达, 表明丹参酮Ⅱ_A 改善 APP/PS1 小鼠的认知功能, 为阿尔茨海默病的预防和治疗提供了新的药物候选。Li 等^[29]通过向大鼠海马区注射 A β ₁₋₄₂ 构建阿尔茨海默病动物模型使用 8 mg/kg 丹参酮Ⅱ_A 处理, 制备脑组织石蜡切片, 观察对比后发现丹参酮Ⅱ_A 可抑制阿尔茨海默病动物模型中星形胶质细胞的增殖, 抑制 NF- κ B 信号通路, 增加神经元核抗原、Nissl 小体、IkB 水平, 从而发挥抗炎和神经保护作用。Jiang 等^[30]采用 A β 注射大鼠构建阿尔茨海默病动物模型, 使用 50 mg/kg 丹参酮Ⅱ_A ig 处理大鼠 15 d, 发现丹参酮Ⅱ_A 抑制颞叶诱导型 NO 合成酶 (iNOS)、基质金属蛋白酶-2 (MMP-2)、NF- κ Bp65 的 mRNA 和蛋白表达水平降低, 表明丹参酮Ⅱ_A 通过抑制 NF- κ B 通路下调 iNOS 和 MMP-2 改善阿尔茨海默病认知功能。以上研究证实, 丹参酮Ⅱ_A 通过靶向抑制 NF- κ B 通路有效缓解了阿尔茨海默病模型中的神经炎症、A β 病理和神经元丢失, 并最终改善了认知障碍。这些结果清晰地揭示了丹参酮Ⅱ_A 干预阿尔茨海默病病理的核心作用机制, 为其成为阿尔茨海默病治疗的新策略提供了重要的科学依据。

3.2 减少炎症因子的生成

由 A β 沉积和神经元纤维缠结激活大脑中的免疫细胞, 主要是小胶质细胞, 会释放大促炎细胞因子 (如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6)^[31], 从而加剧神经炎症, 形成正反馈循环, 直接损伤神经元, 并加速认知功能的下降。Lu 等^[32]ip 给予丹参酮Ⅱ_A 8 mg/kg 治疗 A β 诱导的阿尔茨海默病大鼠, 使用免疫组化检测, 观察到阿尔茨海默病大鼠脑中星形胶质细胞和小胶质细胞明显减少, 表明丹参酮Ⅱ_A 通过降低炎症因子的表达水平来治疗阿尔茨海默病。Huang 等^[33]使用 A β ₂₅₋₃₅ 诱导阿尔茨海默病损伤模型, 侧脑室注射经 10 μ mol/L 丹参酮Ⅱ_A 孵育的间质干细胞, 发现炎症因子 IL-1、IL-4、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等明显降低, 发挥神经保护作用。Geng 等^[34]将 SH-SY5Y 细胞暴露于 5~50 μ mol/L A β 溶液, 或用 5、10 μ mol/L 丹参酮Ⅱ_A 预处理后再用 A β 处理, 发现丹参酮Ⅱ_A 通过失活 NF- κ B 通路下调 COX-2 表达和前列腺素 E2 合成, 同时抑制炎症因子的释放,

从而减轻 A β 诱导的细胞凋亡和炎症反应, 显著提高细胞活力。由以上可见丹参酮Ⅱ_A 能够抑制炎症因子释放、减少胶质细胞激活, 发挥神经保护作用。

3.3 调控核富集转录本 1 (NEAT1) 轴

NEAT1 在阿尔茨海默病中呈现双向调控作用, 其表达水平下调则降低神经胶质细胞的 A β 清除能力^[35], 而上调则加剧神经炎症反应, 并促进 A β 的生成和 Tau 蛋白过度磷酸化^[36]。Huang 等^[37]使用 A β ₁₋₄₂ 诱导阿尔茨海默病小鼠模型, 使用 5、20 mg/kg 丹参酮Ⅱ_A ip 处理 4 周, 发现使用丹参酮Ⅱ_A 干预的小鼠能够通过下调 NEAT1 释放 miR-29a-3p, 抑制 Rab22a/NK- κ B 通路, 减轻 A β ₁₋₄₂ 诱导的神经干细胞氧化应激、炎症反应和凋亡, 最终改善阿尔茨海默病小鼠的神经元形态和认知功能, 为阿尔茨海默病的治疗提供 lncRNA/ miRNA 靶向新策略。

4 改善氧化应激

氧化应激是阿尔茨海默病的早期驱动因素, 通过诱发线粒体功能障碍、促进 A β 沉积和 Tau 蛋白过度磷酸化、激活神经炎症, 形成恶性循环, 最终导致认知障碍。Ma 等^[38]选取 12 个月龄的 APP/PS1 小鼠, 使用 20、1

活, 这为阿尔茨海默病治疗提供了以 PI3K/Akt 为靶点的新思路。

5 调节胆碱能系统

在阿尔茨海默病中, 胆碱能神经元发生退行性病变, 导致其乙酰胆碱水平显著降低, 这是导致患者学习、记忆等认知功能下降的核心机制之一。Xu 等^[41]使用东莨菪碱诱导阿尔茨海默病小鼠, 分别 ig 给予 10、20 mg/kg 丹参酮 II_A, 发现丹参酮 II_A 促使胆碱能系统中的 AchE 活性降低, 减轻氧化应激, 从而改善小鼠的认知障碍。Kim 等^[42]使用东莨菪碱构建记忆障碍小鼠, 给予 10、20 mg/kg 丹参酮 II_A, 结果显示, 丹参酮 II_A 通过调节胆碱能系统抑制 AchE, 改善认知障碍, 提示丹参酮 II_A 可成为治疗阿尔茨海默病的候选药物。Xiang 等^[43]使用链脲佐菌素侧脑室注射大鼠脑中建立大鼠阿尔茨海默病模型, 并使用 20、40、80 mg/kg 丹参酮 II_A 进行 ig 干预治疗, 观察其对学习记忆力和认知功能的影响, 发现丹参酮 II_A 可以降低乙酰胆碱酯酶的活性, 同时降低大鼠海马体的炎症反应和氧化应激反应, 减少链脲佐菌素诱导的阿尔茨海默病大鼠引起的神经元损伤和学习记忆障碍, 改善大鼠认知功能。综上所述, 丹参酮 II_A 可通过抑制 AchE 活性、改善胆碱能系统的功能有效改善阿尔茨海默病模型动物的认知障碍。

6 抑制内质网应激

越来越多的研究表明, 内质网应激在阿尔茨海默病发病过程中起着重要的作用^[44-45]。在阿尔茨海默病的发病过程中, A β 和 Tau 蛋白的持续积累会引起内质网 Ca²⁺稳态急剧发生变化, 进而发生蛋白质异常折叠和内质网应激, 最终导致神经元凋亡丢失, 认知功能障碍, 加剧阿尔茨海默病的发展^[46-47]。Yang 等^[48]通过使用 A β ₁₋₄₂ 诱导 SH-SY5Y 细胞构建阿尔茨海默病细胞模型, 使用 1、5、10 μ mol/L 丹参酮 II_A 预处理, 发现丹参酮 II_A 可以提高细胞活力, 缓解内质网应激, 改善线粒体功能, 表明丹参酮 II_A 通过缓解内质网应激、调控线粒体通路保护细胞, 具有治疗阿尔茨海默病的潜力。何莹莹等^[49]通过侧脑室注射链脲佐菌素建立小鼠阿尔茨海默病模型, ig 给予 20、40、80 mg/kg 丹参酮 II_A 28 d, 发现丹参酮 II_A 能够降低 CHOP、磷酸化 JNK 的表达, 减少 B 淋巴细胞瘤相关 X 蛋白 (Bax) 和 cleaved Caspase-3 的表达, 增加 B 淋巴细胞瘤 2 (Bcl-2) 的表达和 Bcl-2/Bax 比值, 从而抑制内质网应激介导的细胞凋

亡途径, 表明丹参酮 II_A 通过抑制内质网应激和细胞凋亡改善阿尔茨海默病小鼠的认知障碍。Wan 等^[50]通过对使用 A β ₁₋₄₂ 处理的 bEnd.3 细胞模型发现, 丹参酮 II_A 与沉默信息调节因子 2 相关酶 1 (SIRT1) 结合, 激活 SIRT1, 抑制 A β ₁₋₄₂ 诱导的内质网应激。在动物实验中, 分别使用 10、20 mg/kg 丹参酮 II_A 对 APP/PS1 转基因小鼠进行 ig 处理 8 周, 发现丹参酮 II_A 能够改善 APP/PS1 小鼠认知功能, 减少 A β 沉积, 激活 SIRT1, 抑制脑内内质网应激, 减轻氧化应激。以上结果表明, 丹参酮 II_A 能通过多种不同的途径抑制内质网应激, 进而减少 A β 诱导的细胞凋亡, 最终改善阿尔茨海默病模型的认知功能障碍。

7 结语

丹参酮 II_A 可通过抑制 A β 沉积、调节 Tau 蛋白磷酸化、抗氧化应激、抗神经炎症、保护胆碱能系统、抑制内质网应激等途径治疗阿尔茨海默病, 在阿尔茨海默病的治疗中展现出多靶点治疗的潜力, 但目前丹参酮 II_A 用于阿尔茨海默病的研究多基于细胞和动物模型, 在人体中的药动学特征、最佳给药剂量和长期安全性仍需进一步探索。总之丹参酮 II_A 在治疗阿尔茨海默病中有巨大的潜力, 未来研究应着重于开发脑靶向递药系统、优化给药方案、探索丹参酮 II_A 与其他抗阿尔茨海默病药物的联合用药策略, 开展早期临床试验。因此丹参酮 II_A 可凭借其独特的多靶点作用机制、多机制协同作用为突破当前单靶点药物治疗瓶颈提供了新方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Tenchov R, Sasso J M, Zhou Q A. Alzheimer's disease: Exploring the landscape of cognitive decline [J].

- disease development: An up-to-date review [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 856: 172415.
- [7] Balin B J, Hudson A P. Etiology and pathogenesis of late-onset Alzheimer's disease [J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2014, 14(3): 417.
- [8] Busche M A, Grienberger C, Keskin A D, *et al*. Decreased amyloid- β and increased neuronal hyperactivity by immunotherapy in Alzheimer's models [J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18(12): 1725-1727.
- [9] Henley D, Raghavan N, Sperling R, *et al*. Preliminary results of a trial of atabecestat in preclinical Alzheimer's disease [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(15): 1483-1485.
- [10] Yu T, Paudel P, Seong S H, *et al*. Computational insights into β -site amyloid precursor protein enzyme 1 (BACE1) inhibition by tanshinones and salvianolic acids from *Salvia miltiorrhiza* via molecular docking simulations [J]. *Comput Biol Chem*, 2018, 74: 273-285.
- [11] Zhang D P, Lu X Y, He S C, *et al*. Sodium tanshinone II_A sulfonate protects against A β -induced cell toxicity through regulating A β process [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(6): 3328-3335.
- [12] Becker M, Moore A, Naughton M, *et al*. Neprilysin degrades murine amyloid- β (A β) more efficiently than human A β : Further implication for species-specific amyloid accumulation [J]. *Neurosci Lett*, 2018, 686: 74-79.
- [13] Klein C, Roussel G, Brun S, *et al*. 5-HIAA induces neprilysin to ameliorate pathophysiology and symptoms in a mouse model for Alzheimer's disease [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2018, 6(1): 136.
- [14] Grimm M O, Mett J, Stahlmann C P, *et al*. Neprilysin and A β Clearance: Impact of the APP intracellular domain in NEP regulation and implications in Alzheimer's disease [J]. *Front Aging Neurosci*, 2013, 5: 98.
- [15] Wang L, Shi F X, Xu W Q, *et al*. The down-expression of ACE and IDE exacerbates exogenous amyloid- β neurotoxicity in CB2R^{-/-} mice [J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 64(3): 957-971.
- [16] Liu X Q, Hu T, Wu G L, *et al*. Tanshinone II_A, the key compound in *Salvia miltiorrhiza*, improves cognitive impairment by upregulating A β -degrading enzymes in APP/PS1 mice [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 254(Pt 2): 127923.
- [17] Liu X Q, Deng Y X, Dai Z, *et al*. Sodium tanshinone II_A sulfonate protects against A β 1-42-induced cellular toxicity by modulating A β -degrading enzymes in HT22 cells [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 151: 47-55.
- [18] Luetjens C M, Lankiewicz S, Bui N T, *et al*. Up-regulation of Bcl-xL in response to subtoxic beta-amyloid: Role in neuronal resistance against apoptotic and oxidative injury [J]. *Neuroscience*, 2001, 102(1): 139-150.
- [19] Qian Y H, Xiao Q, Xu J. The protective effects of tanshinone II_A on β -amyloid protein (1-42)-induced cytotoxicity via activation of the Bcl-xL pathway in neuron [J]. *Brain Res Bull*, 2012, 88(4): 354-358.
- [20] Saito T, Oba T, Shimizu S, *et al*. Cdk5 increases MARK4 activity and augments pathological tau accumulation and toxicity through tau phosphorylation at Ser262 [J]. *Hum Mol Genet*, 2019, 28(18): 3062-3071.
- [21] Shi L L, Yang W N, Chen X L, *et al*. The protective effects of tanshinone II_A on neurotoxicity induced by β -amyloid protein through calpain and the p35/Cdk5 pathway in primary cortical neurons [J]. *Neurochem Int*, 2012, 61(2): 227-235.
- [22] Caccamo A, Oddo S, Tran L X, *et al*. Lithium reduces tau phosphorylation but not A β or working memory deficits in a transgenic model with both plaques and tangles [J]. *Am J Pathol*, 2007, 170(5): 1669-1675.
- [23] Lin L, Jadoon S S, Liu S Z, *et al*. Tanshinone II_A ameliorates spatial learning and memory deficits by inhibiting the activity of ERK and GSK-3 β [J]. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2019, 32(3): 152-163.
- [24] Peng X, Chen L, Wang Z, *et al*. Tanshinone II_A regulates glycogen synthase kinase-3 β -related signaling pathway and ameliorates memory impairment in APP/PS1 transgenic mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 918: 174772.
- [25] Weng F L, He L. Disrupted ubiquitin proteasome system underlying tau accumulation in Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2021, 99: 79-85.
- [26] Cai N, Chen J, Bi D, *et al*. Specific degradation of end

- risk of Alzheimer's disease by inhibiting iNOS, MMP-2 and NF- κ Bp65 transcription and translation in the temporal lobes of rat models of Alzheimer's disease [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(2): 689-694.
- [31] Qu W, Li L. Loss of TREM2 confers resilience to synaptic and cognitive impairment in aged mice [J]. *J Neurosci*, 2020, 40(50): 9552-9563.
- [32] Lu B L, Li J, Zhou J, *et al.* Tanshinone II_A decreases the levels of inflammation induced by A β 1-42 in brain tissues of Alzheimer's disease model rats [J]. *Neuroreport*, 2016, 27(12): 883-893.
- [33] Huang N, Li Y, Zhou Y, *et al.* Neuroprotective effect of tanshinone II_A-incubated mesenchymal stem cells on A β 25-35-induced neuroinflammation [J]. *Behav Brain Res*, 2019, 365: 48-55.
- [34] Geng L, Liu W, Chen Y. Tanshinone II_A attenuates A β -induced neurotoxicity by down-regulating COX-2 expression and PGE2 synthesis via inactivation of NF- κ B pathway in SH-SY5Y cells [J]. *J Biol Res (Thessalon)*, 2019, 26: 15.
- [35] Wang Z, Zhao Y, Xu N, *et al.* NEAT1 regulates neuroglial cell mediating A β clearance via the epigenetic regulation of endocytosis-related genes expression [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(15): 3005-3018.
- [36] 王锋存, 赵秀丽, 刘军莉. 阿尔茨海默病患者血清 LncRNA MALAT1、LncRNA NEAT1 的表达变化及临床意义 [J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(18): 77-82.
- [37] Huang N, Li Y, Zhou Y, *et al.* Neuroprotective effect of tanshinone II_A-incubated mesenchymal stem cells on A β 25-35-induced neuroinflammation [J]. *Behav Brain Res*, 2019, 365: 48-55.
- [38] Ma H H, Wan C, Zhang L D, *et al.* Sodium tanshinone II_A sulfonate improves cognitive impairment via regulating A β transportation in AD transgenic mouse model [J]. *Metab Brain Dis*, 2022, 37(4): 989-1001.
- [39] 方毅, 宋光捷, 陈黎, 等. 丹参酮II_A对阿尔茨海默症模型小鼠神经保护作用及对 PI3K/AKT 通路的影响 [J]. *中国实验动物学报*, 2021, 29(4): 499-505.
- [40] Dong H, Mao S, Wei J, *et al.* Tanshinone II_A protects PC12 cells from β -amyloid (25-35)-induced apoptosis via PI3K/Akt signaling pathway [J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(6): 6495-6503.
- [41] Xu Q Q, Xu Y J, Yang C, *et al.* Sodium tanshinone II_A sulfonate attenuates scopolamine-induced cognitive dysfunctions via improving cholinergic system [J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 9852536.
- [42] Kim D H, Jeon S J, Jung J W, *et al.* Tanshinone congeners improve memory impairments induced by scopolamine on passive avoidance tasks in mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 574(2-3): 140-147.
- [43] Xiang X, Xia S, Li S, *et al.* Study on the role and mechanism of Tan II_A in Alzheimer's disease based on CREB-BDNF-TrkB pathway [J]. *Neurosci Lett*, 2024, 830: 137769.
- [44] Scheper W, Hoozemans J J. The unfolded protein response in neurodegenerative diseases: A neuropathological perspective [J]. *Acta Neuropathol*, 2015, 130(3): 315-331.
- [45] Xiang C, Wang Y, Zhang H, *et al.* The role of endoplasmic reticulum stress in neurodegenerative disease [J]. *Apoptosis*, 2017, 22(1): 1-26.
- [46] Ghemrawi R, Khair M. Endoplasmic reticulum stress and unfolded protein response in neurodegenerative diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 6127.
- [47] Hashimoto S, Saido T C. Critical review: Involvement of endoplasmic reticulum stress in the aetiology of Alzheimer's disease [J]. *Open Biol*, 2018, 8(4): 180024.
- [48] Yang W, Zhang J, Shi L, *et al.* Protective effects of tanshinone II_A on SH-SY5Y cells against A β 1-42-induced apoptosis due to prevention of endoplasmic reticulum stress [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2019, 107: 82-91.
- [49] 何莹莹, 靳辉, 计胜峰, 等. 丹参酮II_A抑制内质网应激及细胞凋亡改善 AD 小鼠的认知障碍 [J]. *西安交通大学学报: 医学版*, 2020, 41(2): 287-293.
- [50] Wan C, Liu X Q, Chen M, *et al.* Tanshinone II_A ameliorates A β transendothelial transportation through SIRT1-mediated endoplasmic reticulum stress [J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 34.

[责任编辑 解学星]