

مطالعه مروری بر اثرات ضدافسردگی گیاهان دارویی با تأکید بر مکانیسم اثرگذاری آنها

زهرا ربیعی^{۱*}، ثنا ربیعی^۲، زهرا لری گوئینی^۱

۱- کارشناسی ارشد فیزیولوژی، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

۲- دانشجوی دکتری تخصصی، گروه شیلات، دانشکده علوم دریایی، دانشگاه تربیت مدرس، نور، ایران
* آدرس مکاتبه: شهرکرد، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی
تلفن: ۰۹۱۳۲۸۱۵۴۳۱

پست الکترونیک: zahrarabiei@ymail.com

تاریخ دریافت: ۹۳/۱۰/۱

تاریخ تصویب: ۹۳/۱۲/۱۳

چکیده

مقدمه: افسردگی یک بیماری خطرناک، ناتوان‌کننده و رایج در بین اقشار مختلف جامعه می‌باشد. داروهای شیمیایی و سنتزی در دسترس برای این بیماری دارای عوارض جانبی بی‌شماری بوده و فقط در ۵۰ درصد از بیماران سبب بهبودی کامل می‌شوند. هدف: امروزه محققان به دنبال یافتن داروهای جدید، مقرون به صرفه و فاقد اثرات جانبی منفی هستند. در این میان گیاهان دارویی اثرات فارماکولوژیکی مثبتی را در درمان افسردگی در مدل‌های مختلف نشان داده‌اند. روش بررسی: در این مطالعه مقالات معتبر علمی نمایه شده در بانک‌های اطلاعاتی PubMed Central, PubMed, SID, ISI, Web of Science, Scopus استفاده شد.

نتایج: مروری بر مطالعات صورت گرفته در این زمینه نشان می‌دهد که اغلب گیاهان دارویی از طریق تنظیم سیناپسی سرتونین، نروآدرنالین و دوپامین، تنظیم فعالیت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال، تقویت سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی و کاهش واسطه‌های التهابی اثرات ضدافسردگی خود را ایفا می‌کنند.

نتیجه‌گیری: گیاهان دارویی و ترکیبات آنها از طریق چندین مسیر مختلف سبب بهبود افسردگی می‌شوند و می‌توانند به عنوان منبع جدیدی برای تولید داروهای ضدافسردگی استفاده شوند.

کل‌واژگان: افسردگی، گیاهان دارویی، مکانیسم اثرگذاری



مروری بر مطالعات صورت گرفته بر روی اثرات ضدافسردگی گیاهان دارویی، مکانیسم اثرگذاری و برخی از ترکیبات بیولوژیکی مسئول می‌باشد.

بیومارکرهای مورد ارزیابی در مطالعات افسردگی

نروترنسمیترهای مونوآمین همانند سرتونین (5-HT)، نروآدرنالین (NA) و دوپامین (DA) نقش مهمی در میانجیگری رفتارهای افسردگی دارند. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که عمده علایم افسردگی در اثر کاهش عملکرد این ناقل‌های عصبی ایجاد می‌شود. آنزیم مونوآمین اکسیداز (MAOA) نیز یک آنزیم کلیدی وابسته به متابولیسم نروترنسمیترها است و پیشنهاد شده که میزان فعالیت آن یکی از شاخصه‌های حساسیت به آسیب‌های روحی روانی می‌باشد [۱۰].

مشاهده شده که کارایی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA) در بیماران مبتلا به افسردگی دچار نقصان می‌شود. فاکتور آزاد کننده کورتیکوتروپین (CRF) تنظیم‌کننده فیزیولوژیکی عمده این محور بوده و در میانجیگری پاسخ‌های رفتاری، نروآندوکراینی و اتونومیک نسبت به محرک‌های محیطی نقش اساسی دارد. افزایش مقادیر CRF و فعالیت زیاد سیستم HPA از نشانگرهای افسردگی به شمار می‌رود [۱۲]، [۱۱]. ترشح زیاد هورمون‌های گلوکوکورتیکوئید همانند کورتیکوسترون در موش و کورتیزول در انسان که در پاسخ به شرایط استرس‌زا تولید می‌شوند نیز از نشانگرهای فعالیت زیاد سیستم HPA و وجود افسردگی به شمار می‌رود [۱۳]. مشاهده شده که فلوکستین قادر است مقادیر افزایش یافته کورتیکوسترون سرم را در موش‌های مبتلا به افسردگی کاهش دهد [۱۴]. مقادیر هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین (CRH)، کورتیزول و هورمون آدرنوکورتیکوتروپین (ACTH) در افراد مبتلا به افسردگی بیش از سایرین گزارش شده است [۱۵].

آدنیلیل سیکلاز آنزیمی است که اثر فیزیولوژیکی داروها و هورمون‌ها را با تولید cAMP تنظیم می‌کند. cAMP یک پیامبر ثانویه درگیر در فرایندهای افسردگی و ضدافسردگی است. در مطالعات مختلف وجود ارتباط بین فعالیت آدنیلیل سیکلاز و افسردگی مازور نشان داده شده است. در ابتدا

افسردگی یک بیماری چند عاملی، مزمن و تهدیدکننده با شیوع بالا در جامعه جهانی است. در حال حاضر افسردگی ۲۰ درصد از جمعیت جهانی را تحت تأثیر قرار داده و یکی از ده عامل اصلی مرگ و میر به شمار می‌رود [۴-۱]. بر اساس تخمین سازمان جهانی بهداشت افسردگی دومین بیماری شایع در سال ۲۰۲۰ در کشورهای توسعه یافته خواهد بود [۵]. افسردگی نه تنها فرد مبتلا بلکه دوستان و خانواده او را هم تحت تأثیر قرار می‌دهد. دوری گزیدن از خانواده و دوستان، نداشتن انگیزه، اختلالات میل جنسی، اختلالات خواب (در ۷۵ درصد موارد)، کابوس‌های شبانه، خلق افسرده و عدم احساس لذت از علایم کلیدی افسردگی می‌باشند [۵]. ۱۵-۲۵ درصد افراد مبتلا به افسردگی دارای افکار خودکشی و خود آزاری هستند [۶]. محققان معتقدند عوامل مختلفی از جمله عوامل زیست‌شناختی، ژنتیکی و روانشناختی-اجتماعی در بروز بیماری افسردگی نقش دارند. اخیراً فاکتورهای استرس‌زای درونی مانند تغییرات سطوح سرمی کلسترول، تری‌گلیسرید، قند و فاکتورهای انعقادی را نیز در ایجاد افسردگی دخیل دانسته‌اند [۷]. امروزه نمک‌های لیتیوم، داروهای محرک، ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای، مهارکننده‌های انتخابی سروتونین، مهارکننده‌های مونوآمینواکسیداز و غیره جهت درمان افسردگی استفاده می‌شوند [۸]. این داروها پس از چندین هفته تا چندین ماه مصرف اثرات خود را ایفا می‌کنند و علایم و نشانه‌های افسردگی فقط در یک سوم افراد مصرف‌کننده به طور کامل برطرف می‌شود و خطر عود مجدد بیماری همچنان وجود دارد. این داروها به علاوه دارای عوارض جانبی بیشماری همانند خواب‌آلودگی، خشکی دهان، یبوست و ناتوانی جنسی هستند. امروزه محققان به دنبال داروهای اختصاصی‌تری هستند که ایمنی آنها بیشتر بوده و هزینه کمتری داشته باشند. گیاهان دارویی در این زمینه توجه محققان را به خود جلب کرده‌اند زیرا از دیرباز برای درمان بیماری‌های مختلف شامل بیماری‌های روحی-روانی استفاده می‌شده‌اند و نسبت به داروهای سنتتیک و شیمیایی دارای عوارض جانبی کمتری هستند [۹]. هدف از مطالعه حاضر



آمینواسیدی با افسردگی در ارتباط بوده و از تغییرات قابل توجه در بیومارکرهای آن‌ها قابل شناسایی است [۲۵]. کراتینین (Cr) و سوکسینیک اسید (SA) در انتقال انرژی و چرخه کرپس نقش داشته و عدم کارایی آنها در اثر افسردگی سبب اختلال در متابولیسم انرژی و ایجاد احساس خستگی به عنوان یکی از علائم اصلی بیماری می‌شود. فنیل آلانین اسیدآمینو ضروری پیشساز تیروزین است که نوترنسمیترهای مونوآمین همانند سرتونین، نرواپی‌نفرین و اپی‌نفرین از آن مشتق می‌شوند. تریپتوفان نیز اسیدآمینو ضروری پیشساز سرتونین است. بنابراین تغییرات میزان تیروزین، تریپتوفان و فنیل آلانین که نشان‌دهنده اختلال متابولیسم آمینواسیدهاست با افسردگی در ارتباط می‌باشد. هیپوریک اسید از متابولیت‌های فنیل آلانین می‌باشد که توسط میکروفولور روده متابولیزه می‌شود. ۳- ایندول استیک اسید نیز از تغییر تریپتوفان توسط میکروفولور روده ایجاد می‌شود. تغییرات این بیومارکرها در اثر افسردگی نشان‌دهنده وجود ارتباط بین افسردگی و متابولیسم میکروفولور روده است [۲۶]. گلوتامیک اسید و آمینوبوتیریک اسید (GABA) به عنوان نوترنسمیترهای تحریکی و مهاری در مغز پستانداران عمل می‌کنند و در میانجیگری رفتارهای اضطرابی و افسردگی نقش مهمی دارند [۲۷]. در یک مطالعه تجربی مقادیر تریپتوفان، فنیل آلانین، تیروزین، کراتینین، سوکسینیک اسید، ۳- ایندول استیک اسید و هیپوریک اسید در موش‌های مبتلا به افسردگی کمتر از موش‌های کنترل بود و استفاده از داروی گیاهی سنتی چینی Zhi-Zi-Hou-Po مقادیر آن را به حالت نرمال درآورد این داروی گیاهی به علاوه مقادیر افزایش یافته گلوتامیک اسید و آمینوبوتیریک اسید را نیز به حالت اولیه برگرداند [۲۵].

گیاهان دارویی مورد مطالعه در درمان افسردگی

Danggui- Shaoyao-San

داروی گیاهی Danggui-Shaoyao-San یک داروی سنتی چینی است که به طور معمول در کشورهای آسیایی استفاده می‌شود. این دارو حاوی ۶ گیاه با نام‌های *Rhizoma Poria cocos*, *Radix Angelicae sinensis*, *Radix Paeonia lactiflora*, *Alismaorientalis*

محققان فعالیت این آنزیم را در مغز افرادی با سابقه افسردگی که خودکشی کرده بودند بررسی کردند [۱۶] ولی بعدها از سلول‌های خونی (پلاکت) افراد برای بررسی فعالیت این آنزیم استفاده شد. در مطالعات کیلینیکی مشاهده شده که فعالیت این آنزیم در افراد مبتلا به افسردگی کمتر از سایرین می‌باشد [۱۷]. بنابراین فعالیت آدنیل سیکلاز می‌تواند به عنوان شاخص بیولوژیکی افسردگی به شمار رود [۱۸]. فعالیت آدنیل سیکلاز توسط رسپتورهای سیستم سرتونرژیک کنترل می‌شود و مطالعات بیانگر وجود فعل و انفعالات بین سیستم سرتونرژیک، محور HPA و مسیر AC-cAMP در رت‌های مبتلا به افسردگی در اثر استرس مزمن است [۱۳].

استرس اکسیداتیو که نوعی عدم تعادل بین تولید گونه‌های فعال اکسیژنی و سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی است از دیگر عوامل دخیل در پاتوژنز بیماری افسردگی می‌باشد. درجات مختلفی از آسیب اکسیداتیو و کاهش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در افراد مبتلا به افسردگی گزارش شده است [۱۹]. مطالعات نشان داده که استفاده از ترکیبات آنتی‌اکسیدانی همانند ان‌استیل سیستمین سبب کاهش علائم افسردگی در افراد مبتلا می‌شود. بعلاوه داروهای ضدافسردگی قادرند برخی از نشانگرهای استرس اکسیداتیو را کاهش داده و سبب افزایش برخی آنتی‌اکسیدان‌های درونی شوند [۲۰].

شواهد نشان می‌دهد که برخی از واسطه‌های التهابی همانند فاکتور نکروزی توموری- آلفا (TNF- α) و ایترلوکین-۱ بتا (IL-1 β) در بروز بیماری افسردگی در افراد مبتلا و مدل‌های حیوانی دخیل هستند [۲۱]. در یک مطالعه تزریق IL-6، IL-1 β ، TNF- α و لیپولی ساکارید سبب ایجاد رفتارهای مرتبط با افسردگی و اضطراب شد [۲۲]. علائم افسردگی در افراد مبتلا به هپاتیت C یا سرطان که تحت ایمنی درمانی با IL-2 و TNF- γ قرار می‌گیرند، نیز مشاهده می‌شود که تأییدکننده وجود ارتباط بین التهاب و افسردگی است [۲۳]. مشاهده شده که داروهای ضدافسردگی همانند فلوکستین و پاروکستین قادرند ستوکین‌های التهابی در مغز و خون را کاهش دهند [۲۴].

مطالعات نشان داده که اختلال در متابولیسم انرژی، اسیدهای آمینه، میکروفولور روده و نوترنسمیترهای



ایجاد اثرات ضد استرسی می‌شود [۳۴].

Epimedium brevicornum

گیاه *Epimedium brevicornum* در طب سنتی چینی به منظور تقویت کلیه و افزایش قوای بدن استفاده می‌شود. این گیاه دارای رنج وسیعی از فعالیت‌های بیولوژیکی و فارماکولوژیکی بوده و در تنظیم سیستم قلبی-عروقی، سیستم گردش خون و سیستم تولید مثلی نقش دارد. این دارو بعلاوه دارای فعالیت استروژنیک بوده و در درمان علائم یائسگی به کار می‌رود [۱۰]. اثرات ضد افسردگی عصاره گیاه *Epimedium brevicornum* در تعدادی از مطالعات نشان داده شده است [۳۵، ۳۶]. به نظر می‌رسد که عصاره این گیاه با محدود ساختن آنزیم‌های مونوآمین اکسیداز A (MAOA) و مونوآمین اکسیداز B (MAOB) و کاهش مقادیر مالون دی‌آلدهید سرم اثرات ضد افسردگی خود را ایفا می‌کند [۳۵]. فلاونوئیدهای استخراج شده از این گیاه نروترنسمیترهایی همانند 5-HT و 5-HIAA را افزایش داده و بیان ژن رسپتور نروترنسمیترها را در هیپوتالاموس افزایش می‌دهد [۳۷]. ترکیب اصلی موجود در این گیاه ایکارین، یک ترکیب فلاونوئیدی بوده و قادر است آزادانه از سد خونی مغزی عبور کرده و التهاب مغزی و آسیب اکسیداتیو را کاهش دهد [۲۱]. در مطالعه Liu و همکاران (۲۰۱۵) اثرات درمانی ایکارین روی افسردگی القا شده توسط استرس مزمن مورد مطالعه قرار گرفت. استرس مزمن سبب تغییرات فیزیولوژیکی همانند ترجیح کمتر برای ساکاروز و افزایش زمان بی‌حرکتی شد. استرس مزمن بعلاوه مارکرهای استرس اکسیداتیو و واسطه‌های التهابی همانند TNF α و IL-1 β را افزایش داده و سبب فعال شدن مسیر پیام رسان فاکتور هسته‌ای کاپا (NF-Jb) و بیان mRNA نیتریک اکسید سنتتاز شد. تیمار موش‌ها با ایکارین (۲۰-۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) سبب کاهش مارکرهای استرس اکسیداتیو و واسطه‌های التهابی مغز شده و علائم افسردگی را به طور معنی‌داری کاهش داد [۲۱]. در مطالعه دیگری اثرات درمانی ایکارین جداسازی شده از *Epimedium brevicornum* بر افسردگی القا شده توسط استرس مزمن

Rhizoma Ligusticum chuanxiong می‌باشد و به طور معمول در درمان اختلالات زنان همانند قاعدگی دردناک و مشکلات پس از یائسگی به کار می‌رود. اخیراً DSS در تنظیم سیستم هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال و همچنین سیستم ایمنی-نورواندوکرین نیز به کار می‌رود [۲۸]. این داروی گیاهی با ممانعت از تخریب نرون‌ها و استرس اکسیداتیو، کاهش و جلوگیری از تجمع پلاک‌های بتا-آمیلوئید، افزایش پلاستیسیته سیناپسی و تقویت LTP سبب بهبود حافظه و یادگیری تخریب شده می‌شود [۲۹]. اثرات ضد درد این ترکیب دارویی نیز نشان داده شده است [۳۰]. در یک مطالعه DSS دارای اثرات درمانی بر روی افسردگی القا شده توسط استرس مزمن بود. به علاوه این دارو در درمان برخی علائم مرتبط با افسردگی همانند کاهش وزن، بی‌اشتهایی، فعالیت‌های جستجوگرانه و لوکوموتوری و بی‌خوابی مؤثر بود [۲۸]. استرس مزمن با اثر بر روی نروترنسمیترها همانند دوپامین، سروتونین و نروپپنفرین که اثر تنظیم‌کنندگی بر روی چرخه خواب و بیداری دارند سبب ایجاد اختلالات خواب می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که داروی DSS سبب افزایش نروترنسمیترهای مونوآمین در مغز موش‌های پیر می‌شود [۳۱]. در مطالعه‌ای بر روی مکانیسم اثرات ضد افسردگی DSS مشاهده شد که این دارو سبب تعدیل نورآدرنالین و دوپامین کاهش یافته در اثر استرس مزمن شده و همچنین سبب کاهش مقادیر مالون دی‌آلدهید و افزایش سوپراکسید دسموتاز سرم می‌شود [۳۲]. اثرات ضد افسردگی مشاهده شده برای این داروی گیاهی ممکن است مرتبط با ترکیبات عمده شناسایی شده در آن شامل آل‌بی‌فلورین، پائونی فلورین، فلوریک اسید، لیگوسترازین، لیگوستیلید، آترا استیل‌لینوئید می‌باشد. فرولیک اسید یک ترکیب فنولی بوده و در درمان و پیشگیری انواعی از بیماری‌ها و اختلالات نقش دارد. نمک سدیم آن برای درمان بیماری‌های مغزی عروقی و قلبی عروقی توسط سازمان غذا و داروی چین تصویب شده است [۲۸]. فرولیک اسید با اثر بر روی سیستم سروتونرژیک سبب ایجاد اثرات ضد افسردگی می‌شود [۳۳]. دیگر ترکیب عمده پائونی فلورین سبب آزاد شدن سروتونین و نروپپنفرین از سیناپتوزوم و در نتیجه



بنیادی یا پیشساز عصبی در محیط *in vitro* و *in vivo* می‌شود [۴۱]. آپیجین یک ترکیب فلاونوئیدی است که در اغلب گیاهان با خصوصیات آرام‌بخشی، ضد اضطرابی و ضد افسردگی یافت می‌شود. اثرات ضد افسردگی این ترکیب در محیط *in vivo* نیز نشان داده شده است. بیان شده که آپیجین با اتصال به محل اتصال بنزودیازپین در رسپتورهای GABA_A خواص فارماکولوژیک خود را ایفا می‌کند [۴۲].

Chamaemelum nobile

گیاه *Chamaemelum nobile* با نام انگلیسی Chamomile و نام فارسی بابونه به خانواده Asteraceae/Composit تعلق دارد. منشاء اصلی این گیاه نواحی مختلف مدیترانه بوده ولی امروزه در اروپا و نواحی معتدله آسیا و حتی آمریکا پراکنش وسیعی یافته است. از خواص ذکر شده برای این گیاه شامل خواص مدر، معرق، مقوی معده، ضد نفخ، اشتها آور، هاضم، ضد التهاب، ضد اسپاسم، مسکن اعصاب و ضد باکتری می‌باشد [۴۳]. اثرات ضد افسردگی عصاره *C. nobile* در افسردگی ماژور القا شده توسط پروژسترون در یک مطالعه تجربی نشان داده شده است. هرچند عصاره بابونه پارامترهای مربوط به افسردگی پس از زایمان را در رت‌ها به طور معنی‌داری کاهش داد ولی اثری بر پارامترهای استرس اکسیداتیو نداشت و به نظر می‌رسد که اثرات ضد افسردگی این گیاه به ترکیبات موجود در آن مرتبط باشد [۶]. عناصر شیمیایی اصلی و فعال موجود در گل‌های بابونه به طور عمده شامل فلاونوئیدهای آپیجین، کوئستین، لوتولین و ترپنوئید آلفا - بیسابولول است. آپیجین موجود در بابونه به عنوان لیگاندی برای رسپتور بنزودیازپین می‌باشد و در نتیجه دارای اثرات ضد اضطراب و آرامبخش بوده و همچنین به طور معنی‌داری تأخیر در شروع به خواب رفتن را کاهش می‌دهد و برخلاف دیازپام باعث اختلال حافظه نمی‌شود [۴۴]. دیگر ترکیب عمده این گیاه کوئستین بوده و گزارش شده که سبب مهار مونوآمین اکسیداز و در نتیجه اثرات آرام‌بخشی می‌شود [۴۵].

مورد مطالعه قرار گرفت. در این مطالعه استرس مزمن سبب افزایش فاکتور آزادکننده کورتیکوتروپین (CRF) و کاهش تری‌یدوتیرونین (T₃) سرم شد ولی تغییر معنی‌داری در میزان هورمون آدرنوکورتیکوتروپین (ACTH) و تیروکسین (T₄) سرم ایجاد نکرد. تیمار بعدی موش‌ها توسط ایکارین علائم افسردگی را بهبود داده و میزان CRF افزایش یافته در مغز و سرم را کاهش داد. به نظر می‌رسد که اثرات ضد افسردگی این ترکیب به دلیل اصلاح مسیر هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال HTP نیز باشد [۱۲].

Chrysactinia mexicana

گیاه *Chrysactinia Mexicana* به طور وسیع در شمال آمریکا، مکزیک و برخی کشورهای جنوبی آمریکا برای اهداف درمانی به کار می‌رود. در طب سنتی مکزیک این گیاه برای درمان تب و رماتیسم و همچنین به عنوان داروی ادرار آور، تقویت‌کننده قوای جنسی، ضد تشنج، محرک و نیروبخش استفاده می‌شود [۲]. در مطالعه Cassani و همکاران (۲۰۱۵) اثرات ضد افسردگی عصاره آبی برگ‌های *C. mexicana* توسط آزمون‌های شنای اجباری و معلق ماندن دم در موش سوری مورد بررسی قرار گرفت. اثرات ضد افسردگی مشاهده شده برای عصاره این گیاه همانند اثرات داروی معمول افسردگی، کلومیپرامین بود [۲]. عمده ترکیبات شناسایی شده در عصاره آبی این گیاه آپیجین، کافئیک اسید، فرولیک اسید و کوماریک اسید می‌باشد. اثرات ضد افسردگی مشاهده شده برای این گیاه احتمالاً مربوط به فنیل پروپانوئیدها شامل کافئیک اسید، کوماریک اسید و فرولیک اسید باشد [۲]. اثرات ضد افسردگی فرولیک اسید و کافئیک اسید در مطالعات پیشین نشان داده شده است [۳۸، ۳۳]. فرولیک اسید دارای خواص آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی بوده و به نظر می‌رسد که در درمان بیماری‌های مخرب سیستم عصبی مفید باشد [۳۹]. فرولیک اسید به عنوان آنتاگونیست گیرنده NMDA عمل کرده و سلول‌های عصبی را در برابر اثرات آگزیتوتوکسیک NMDA حفظ می‌کند [۴۰]. فرولیک اسید بعلاوه بر چرخه سلولی نرون‌ها اثرگذار بوده و سبب افزایش تقسیمات سلول‌های



Magnolia

گیاهان متعلق به جنس *Magnolia* از خانواده Magnoliaceae شامل *Magnolia officinalis* و *M. grandiflora* و *M. obovata dealbata* در طب سنتی چینی برای درمان بیماری‌های سیستم عصبی همانند تشنج، صرع، افسردگی، اضطراب و همچنین به عنوان تسکین‌دهنده و آرام بخش استفاده می‌شوند [۴۶، ۱۳]. این گونه‌ها از اجزای اصلی برخی از داروهای گیاهی مورد استفاده در ژاپن و چین همانند *Banxia-houpu* و *Saiboku-to* به شمار می‌روند [۴۷]. دو ترکیب عمده شناسایی شده در پوست این گیاهان شامل مگنولول و هونوکیول می‌باشد. بیان شده که این دو ترکیب با اثر بر روی سیستم سروتونرژیک سبب بروز اثرات ضدافسردگی می‌شوند [۴۸] در مطالعه Xu و همکاران (۲۰۰۸) اثر مصرف خوراکی این دو ترکیب بر افسردگی القا شده توسط استرس مزمن ملایم مورد بررسی قرار گرفت. استرس مزمن ملایم سبب کاهش 5-HT و متابولیت آن 5-HIAA در نواحی مختلف مغز شده و فعالیت آنزیم آدنیل سیکلاز پلاکت‌ها را محدود ساخت. کورتیکوسترون سرم نیز در اثر افسردگی القا شده با استرس مزمن کاهش یافت. مصرف خوراکی مگنولول و هونوکیول در غلظت‌های ۲۰ و ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم سبب کاهش زمان بی‌حرکتی در آزمون شنای اجباری و افزایش ترجیح پذیری برای ساکاروز شد. این دو ترکیب به علاوه مقادیر تغییر یافته 5-HT، 5-HIAA، کورتیکوسترون و آدنیل سیکلاز را به وضعیت اولیه برگردانند. اثرات ضدافسردگی مگنولول و هونوکیول در این مطالعه به اصلاح اختلالات ایجاد شده در سیستم سروتونرژیک، محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال و مسیر AC-cAMP نسبت داده شد [۱۳].

Hypericum perforatum

گیاه *Hypericum perforatum* با نام انگلیسی St John's wort بومی اروپا بوده ولی به صورت خودرو در سراسر جهان بویژه نواحی معتدله و نیمه گرمسیری شامل چین، ترکیه، اکراین، روسیه، هند، کانادا و ایالت متحده پراکنش دارد [۴۹]. تاکنون مطالعات متعددی بر روی اثرات ضدافسردگی گیاه *Hypericum perforatum* در مدل موش و همچنین در

انسان انجام شده و اثرات بالقوه درمانی آن به اثبات رسیده است [۴۹-۵۱]. عصاره این گیاه نه تنها در بهبود بیماری افسردگی بلکه در جلوگیری از عود مجدد آن نیز نقش دارد و نسبت به داروی سینالوپرام مدت زمان پاسخ طولانی‌تری ایجاد می‌کند [۳]. در سال‌های اخیر این گیاه در حال رقابت مثبت برای ورود به بازار به عنوان داروی ضدافسردگی است و به همین دلیل مطالعات متعددی به منظور شناسایی ترکیبات شیمیایی مسئول و مکانیسم اثرگذاری آن‌ها انجام می‌شود [۵۲]. مطالعات بیوشیمیایی نشان داده‌اند که این گیاه مهارکننده ضعیفی برای آنزیم مونوآمین‌اکسیداز است ولی باز جذب سیناپتوزومال سروتونین، دوپامین و نرواپی نفرین را مهار می‌کند. عصاره این گیاه اثر تنظیمی کاهشی بر رسپتورهای بتا آدنرژیک و اثر تنظیمی افزایشی بر رسپتورهای سروتونین دارد و غلظت نورترنسمیترها را در بخش‌هایی از مغز تغییر می‌دهد [۵۲]. همچنین بیان شده که عصاره متانولی این گیاه سبب بیان ژن‌های کنترل کننده محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال می‌شود [۵۳]. در مطالعه صورت گرفته توسط Grundmann و همکاران (۲۰۱۰) عصاره این گیاه با غلظت‌های ۱۵۰ - ۱۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم علایم افسردگی القا شده توسط استرس مزمن را بهبود بخشیده و مقادیر افزایش یافته آدرنوکورتیکوتروپین و کورتیکوسترون سرم را کاهش داد. عصاره این گیاه به علاوه سبب تقویت سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی و کاهش فاکتورهای التهابی IL-6 و TNF- α شد. اثرات ضدافسردگی *H. perforatum* در این مطالعه به فعالیت آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و همچنین اثرات تنظیمی سیستم آندوکراین نسبت داده شد [۴]. اثرات ضدافسردگی تعدادی از ترکیبات این گیاه شامل هایپریسین، هایپرفورین و ایزوکورسیتین در مطالعات مختلف نشان داده شده است [۵۲]. تزریق هایپریسین به موش‌های مبتلا به افسردگی سبب کاهش هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین و بیان mRNA مربوط به آن شده است [۵۴].

Lavandula

جنس *Lavandula* از خانواده Lamiaceae دارای ۳۹ گونه مختلف بوده و در سراسر جهان پراکنده دارد.



از گونه‌های این جنس در مطالعات مختلف نشان داده شده است. در یک مطالعه تجربی اثر ضدافسردگی اسانس گیاه *Salvia sclarea* در مقایسه با *Rosmarinus officinalis*، *Lavandula angustifolia* و *Anthemis nobilis* بالاتر بود. به منظور تعیین مکانیسم اثرات ضدافسردگی اسانس این گیاه از پیش‌تیمار آگونیست یا آنتاگونیست رسپتورهای سرتونین، دوپامین، آدرنالین و گابا استفاده شد. اثرات ضدافسردگی اسانس این گیاه با استفاده از Buspirone (آنتاگونیست سرتونین)، SCH-23390 (آنتاگونیست رسپتور α_1) و Haloperidol (آنتاگونیست رسپتورهای D_2 ، D_3 و D_4 یا رسپتور دوپامین) ممانعت گردید. بنابراین می‌توان بیان کرد که اثرات ضدافسردگی این گیاه از طریق سیستم دوپامینرژیک می‌باشد [۵۸]. در مطالعه‌ای Herrera-Ruiz و همکاران تزریق عصاره هیدروالکلی گونه *Salvia elegans* به موش‌ها سبب کاهش میزان افسردگی و اضطراب در موش‌ها شد [۵۹]. اثرات ضدافسردگی تعدادی از ترکیبات شیمیایی گیاهان این جنس شامل لینالول و آپیزن نیز در مطالعات نشان داده شده است [۴۲، ۵۷].

Rosmarinus officinalis L

رزماری *Rosmarinus officinalis* L از خانواده Labiatae دارای اثرات فارماکولوژیک بیشماری شامل محافظت کبدی، ضدباکتری، ضدزخم، ضدلخته، ادرار آور، ضددیابت، آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهاپی می‌باشد [۶۰]. در یک مطالعه تجربی تیمار موش‌ها با عصاره هیدروالکلی رزماری در غلظت ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم زمان بی‌حرکتی را در آزمون‌های شنای اجباری و معلق ماندن به طور معنی‌داری کاهش داد. پیش‌تیمار موش‌ها با P-chlorophenylalanine (مهارکننده سنتز سرتونین)، NAN-190 (آنتاگونیست رسپتور $5-HT_{1A}$)، Ketanserin (آنتاگونیست رسپتور $5-HT_{2A}$)، mCPBG (آنتاگونیست رسپتور $5-HT_3$)، Prazosin (آنتاگونیست آدرنورسپتور α_1)، SCH23390 (آنتاگونیست رسپتور D_1 دوپامین)، Sulpiride (آنتاگونیست رسپتور D_2 دوپامین) مانع از بروز اثرات ضدافسردگی توسط عصاره رزماری شد. پیش‌تیمار توسط Yohimbine (آنتاگونیست

اسطوخودوس دارای خواصی چون تقویت معده، مدر، معرق، ضدتشنج، بادشکن، ضدسردرد، مقوی اعصاب، آرامبخش، رفع بی‌خوابی، ضداضطراب و ضدآلزایمر می‌باشد [۶]. اثرات ضدافسردگی تعدادی از گونه‌های این جنس در مطالعات مختلف مورد ارزیابی قرار گرفته است. عصاره هیدروالکلی و آبی *Lavandula officinalis* در غلظت‌های ۱۰۰-۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم اثرات ضدافسردگی همانند فلوکستین بر روی موش‌ها داشته و مدت زمان بی‌حرکتی را در آزمون‌های شنای اجباری و معلق ماندن دم به طور معنی‌داری کاهش داد [۶]. نشان داده شده است که بوییدن اسانس اسطوخودوس سبب افزایش سرتونین و متابولیت آن در پلاسمای خانم‌های باردار در هنگام زایمان می‌شود [۵۵]. در یک کارآزمایی تصادفی کنترل شده یک سوکور حمام روزانه همراه با اسانس *Lavandula angustifolia* سبب بهبود خلق و خو و کاهش معنی‌دار علائم افسردگی شد [۵۶]. خواص ضدافسردگی لینالول، یکی از اجزای اصلی اسانس و عصاره این گیاه در مطالعات مختلف نشان داده شده است. در مطالعه‌ای به منظور بررسی اثر لینالول بر سیستم سروتونرژیک و نورآدرنرژیک از پیش‌تیمار موش‌ها توسط WAY 100635 (آنتاگونیست رسپتور $5-HT_{1A}$)، PCPA (مهارکننده سنتز سرتونین)، Yohimbine (آنتاگونیست رسپتور α_2)، Propranolol (آنتاگونیست رسپتور $\alpha\beta$) و نروتوکسین DSP-4 (نروتوکسین نورآدرنرژیک) استفاده شد. آنتاگونیست دوپامینرژیک SCH23390 نیز برای ارزیابی اثرات لینالول بر سیستم دوپامینرژیک به موش‌ها تزریق شد. پیش‌تیمار موش‌ها توسط WAY 100635 و Yohimbine از اثرات ضدافسردگی لینالول ممانعت کرد ولی سایر ترکیبات اثری بر فعالیت ضدافسردگی لینالول نشان ندادند [۵۷]. به نظر می‌رسد که اثرات ضدافسردگی لینالول از طریق رسپتورهای سیستم سروتونرژیک و نورآدرنرژیک باشد.

Salvia

جنس *Salvia* بزرگترین و مهم‌ترین جنس گیاهان دارویی در خانواده Lamiaceae می‌باشد. اثرات ضدافسردگی تعدادی



Prazosin (آنتاگونیست آدرنورسپتور α_1)، Yohimbine (آنتاگونیست آدرنورسپتور α_2)، SCH23390 (آنتاگونیست رسپتور دوپامین D_1) و Sulpiride (آنتاگونیست رسپتور دوپامین D_2) مانع از بروز اثرات ضدافسردگی توسط عصاره گیاه شد. به نظر می‌رسد که اثرات ضدافسردگی عصاره *Schinus molle* از طریق سیستم‌های سروتونرژیک، دوپامینرژیک و نورآدرنرژیک باشد. روتین، ترکیب فلاونوئیدی استخراج شده از گیاه *Schinus molle* در غلظت‌های ۰/۳ - ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم دارای اثرات ضدافسردگی بر روی موش‌ها بوده و این اثر در حضور *p-chlorophenylalanine methyl ester* (مهارکننده سنتز سروتونین) و α -methyl-*p*-tyrosine (مهارکننده سنتز نوآدرنالین) ممانعت شد. به نظر می‌رسد که روتین از طریق افزایش نوآدرنالین و سروتونین در شکاف سیناپسی اثرت ضدافسردگی ایجاد می‌کند [۶۵].

بحث

داروهای شیمیایی و سنتزی متنوعی برای درمان بیماری افسردگی در دسترس می‌باشند ولی اغلب مبتلایان قادر به تحمل اثرات جانبی منفی آن‌ها نیستند و بهبودی کامل فقط ۵۰ درصد افراد مشاهده می‌شود. امروزه شاهد تحقیقات روز افزون برای یافتن داروهای جدید، مقرون به صرفه و فاقد اثرات جانبی برای درمان افسردگی هستیم [۶۶]. در این میان گیاهان دارویی اثرات فارماکولوژیکی مثبتی را در درمان افسردگی در مدل‌های مختلف حیوانی نشان داده‌اند [۶۷].

آزمون‌های شنای اجباری و معلق ماندن دم از جمله مدل‌های فارماکولوژیک حیوانی بسیار رایج جهت برآورد اثرات ضد افسردگی ترکیبات شیمیایی و گیاهان مختلف در جوندگان (موش) می‌باشند [۵].

علاوه بر گیاهان ذکر شده در مطالعه مروری حاضر اثرات ضدافسردگی گونه‌های دیگری همانند *Zingiber officinale* Roscoe، *Apocynum venetum* Lam، *Eugenia brasiliensis* Cav، *Tagetes lucida* Cav، *Crocus sativus*، *Hedyosmum brasiliense*

آدرنورسپتور α_2) تأثیری بر اثرات ضدافسردگی عصاره نداشت. در واقع اثرات ضدافسردگی عصاره این گیاه احتمالاً از طریق سیستم مونوآمینرژیک می‌باشد [۶۱]. در مطالعه Sasaki و همکاران اثر پلی‌فنول‌های رزماری شامل کارنوزیک اسید، رزمارینیک اسید و لوتولین بر روی افسردگی موش‌ها و همچنین بر روی سلول‌های PC12 به عنوان مدل عصبی *in vitro* مورد مطالعه قرار گرفت. آنالیز سلول‌های PC12 توسط روش‌های پروتئومیکس نشان داد که پلی‌فنول‌های رزماری سبب تنظیم بالای تیروزین هیدروکسیلاز و پیروات کربوکسیلاز (ژن‌های درگیر در سیستم گابا آرژیک، سروتونرژیک و دوپامینرژیک) می‌شوند. پلی‌فنول‌های رزماری بعلاوه سلول‌های عصبی را در برابر سمیت ایجاد شده توسط کورتیکوسترون حفظ کردند [۶۲]. یکی دیگر از ترکیبات عمده گیاه رزماری، اورسولیک اسید در غلظت ۰/۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم دارای اثرات ضدافسردگی بر روی موش‌ها بوده و این اثر در حضور آگونیست‌های رسپتور دوپامین تقویت و در حضور آنتاگونیست‌های آن ممانعت شد [۶۳].

Schinus molle

گیاه *Schinus molle* از خانواده Anacardiaceae بومی آمریکای جنوبی می‌باشد. ولی در حال حاضر به اکثر مناطق تروپیکال و ساب‌تروپیکال جهان معرفی شده است. اثرات فارماکولوژی ذکر شده برای این گیاه شامل اثرات ضدالتهابی، ضدتوموری، ضدقارچی، ضدتشنج و ضددردی می‌باشد [۶۴]. در مطالعه Machado و همکاران تزریق عصاره هگزانی *Schinus molle* (۳ تا ۶۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به موش‌ها زمان بی‌حرکتی را در آزمون معلق ماندن دم به طور معنی‌داری کاهش داد و کارایی آن مشابه داروی فلوکستین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بود. پیش‌تیمار موش‌ها با *p-chlorophenylalanine methyl ester* (مهارکننده سنتز سروتونین)، NAN-190 (آنتاگونیست رسپتور $5-HT_{1A}$)، WAY100635 (آنتاگونیست انتخابی رسپتور $5-HT_{1A}$)، Ketanserin (آنتاگونیست انتخابی رسپتور $5-HT_{2A/2C}$)، MDL72222 (آنتاگونیست انتخابی رسپتور $5-HT_3$)،



Chrysactinia mexicana تا غلظت ۵۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم هیچ گونه مرگ و میری در موش‌های صحرایی ایجاد نکرد. در این مطالعه غلظت مؤثر در درمان افسردگی هفت مرتبه بزرگتر از LD₅₀ بود که سالم بودن آن را تأیید می‌کند. وزن بدن و وزن نسبی ارگان‌ها که از دیگر شاخص‌های مورد بررسی در مطالعات سم‌شناسی است در اثر مصرف عصاره گیاه کاهش نیافته و هیچ گونه جراحی یا تغییر پاتولوژیکی در اندام‌های حیاتی مشاهده نشد [۲]. بنابراین به منظور تأیید ایمنی مصرف توصیه می‌شود علاوه بر بررسی اثرات درمانی گیاهان و ترکیبات فعال آنها اثرات سمیت آنها نیز مورد بررسی قرار گیرد.

تحقیقات اخیر نیز نتایج امیدوار کننده‌ای از اثر داروهای گیاهی در درمان یا پیشگیری بیماری‌های مختلف از جمله مشکلات حافظه [۸۷-۷۹]، سکنه‌های مغزی [۸۷،۹۳] و بسیاری دیگر از مشکلات از خود نشان داده‌اند. این اثرات اگرچه می‌تواند مربوط به مواد اختصاصی آنها باشد ولی اکثراً به خواص آنتی‌اکسیدانی آنها ارتباط داده شده‌اند.

در طول سال‌های اخیر فروش ترکیبات طبیعی به منظور درمان افسردگی و اضطراب به طور قابل توجهی افزایش یافته و مورد استقبال مصرف‌کنندگان قرار گرفته است. گیاه *Hypericum perforatum* در اروپا به صورت کپسول و قرص (۳۰۰ میلی‌گرم دوبار در روز) برای درمان افسردگی استفاده می‌شود ولی سازمان غذا و داروی آمریکا تجویز آن را برای درمان افسردگی تأیید نکرده است. ۵- هیدروکسی تربیتوفان که به طور عمده در کدو حلوایی، شلغم، کلم، سیب زمینی، دانه‌های آفتابگردان و جلبک‌های دریایی یافت می‌شود نیز به این منظور به فروش می‌رسد. ۵- هیدروکسی تربیتوفان قادر است با افزایش سروتونین علائم افسردگی را بهبود بخشد. اثرات ضدافسردگی زعفران، اسطوخودوس و کاوا (*Piper methysticum*) نیز در مطالعات انسانی تأیید شده و به این منظور به این منظور به فروش می‌رسد [۵۶،۷۵،۷۶].

تشکر و قدردانی

این مقاله با حمایت مالی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد نوشته شده است.

Panax Scrophularia striata Bupleurum falcatum notoginseng و *Piper methysticum* نیز در مطالعات مختلف نشان داده شده است [۷، ۷۶-۶۸].

با توجه به موارد ذکر شده در مطالعه مروری پیشرو اغلب گیاهان دارویی و ترکیبات فعال آنها از طریق فعل و انفعالات با سیستم‌های سرتونژیک ($5-HT_{1A}$ ، $5-HT_{2A}$ و $5-HT_3$)، نروآدنرژیک (رستپورهای α_1 و α_2) و دوپامینرژیک (رستپورهای D_1 و D_2) اثرات درمانی خود را ایفا می‌کنند. گیاهان دارویی به علاوه سبب تنظیم فعالیت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال شده و مقادیر افزایش یافته فاکتور آزادکننده کورتیکوتروپین و هورمون‌های آزاد کننده کورتیکوتروپین، آدرنوکورتیکوتروپین کورتیکوسترون را کاهش می‌دهند.

استرس اکسیداتیو یکی از عوامل دخیل در پاتوفیزیولوژی افسردگی بوده و درجات مختلفی از آسیب اکسیداتیو و کاهش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در افراد مبتلا به افسردگی گزارش شده است [۷۷]. شواهد نشان می‌دهد که سطوح برخی از واسطه‌های التهابی نیز در افراد مبتلا به افسردگی بالاتر از سایرین می‌باشد [۲۱] نشان داده شده که برخی از گیاهان دارویی همانند *Danggui-Shaoyao-San* و *Epimedium brevicornum* با کاهش استرس اکسیداتیو و واسطه‌های التهابی اثرات ضدافسردگی خود را ایفا می‌کنند [۲۷،۲۱].

مروری بر مطالعات صورت گرفته بر روی اثرات ضدافسردگی گیاهان دارویی نشان می‌دهد که اغلب مطالعات بر روی مدل‌های حیوانی صورت گرفته و تعداد اندکی از گیاهان شامل *Hypericum perforatum* و *Lavandula officinalis* بر روی انسان آزمایش شده‌اند. با توجه به این که ترکیبات بیوشیمیایی گیاهان تحت فرایندهای آنزیمی بدن و کبد متابولیزه می‌شوند و ممکن است ساختار و در نتیجه اثر گذاری آنها دگرگون گردد لذا توصیه می‌شود که علاوه بر مطالعات پیش بالینی مطالعات بالینی نیز صورت گیرد [۷۸].

در بیشتر مطالعات صورت گرفته بر روی اثرات ضدافسردگی گیاهان دارویی اثرات سمی آنها ارزیابی نشده و حاشیه امنیت بین اثرات درمانی و سمی تعیین نشده است. در مطالعه Cassani و همکاران مصرف خوراکی عصاره



1. Menken M, Munsat T and Toole J. The global burden of disease study: implications for neurology. *Arch. Neurol.* 2000; 57 (3): 418 - 20.
2. Cassani J, Alberto Ferreyra-Cruz O, María Dorantes-Barrón A, Vigueras Villaseñor RM, Arrieta-Baez D and Estrada-Reyes R. Antidepressant-like and toxicological effects of a standardized aqueous extract of *Chrysactinia mexicana* A. Gray (Asteraceae) in mice. *J. Ethnopharmacol.* 2015; 171: 295 - 306.
3. Singer A, Schmidt M, Hauke W and Stade K. Duration of response after treatment of mild to moderate depression with Hypericum extract STW 3-VI, citalopram and placebo: A reanalysis of data from a controlled clinical trial. *Phytomedicine* 2011; 18 (8 - 9): 739 - 42.
4. Grundmann O, Lva Y, Kelber O and Butterweck V. Mechanism of St. John's wort extract (STW3-VI) during chronic restraint stress is mediated by the interrelationship of the immune, oxidative defense, and neuroendocrine system. *Neuropharmacol.* 2010; 58: 767 - 73.
5. Abbasi Maleki S, Bekhradi R, Asgharpanah J, Abbasi Maleki F and Maleki A. Antidepressant effect of aqueous and hydroalcoholic extracts of *Lavandula officinalis* in forced swim test and tail suspension test in male mice. *J. Arak. Univ. Med. Sci.* 2013; 16 (78): 65 - 75.
6. Harati E, Roodsari HRS, Seifi B, Kamalinejad M and Nikseresht S. The effect of oral *Matricaria Chamomilla* extract and selenium on postpartum depression and plasma oxidant-antioxidant system in mice. *Tehran. Univ. Med. J.* 2014; 71 (10): 625 -34.
7. Babri S, Doosti M, Fatehi L and Salari A. The effects of *Scrophularia striata* extract on anxiety and depression behaviors in adult male mice. *Pharm. Sci.* 2012; 18 (2): 133 - 40.
8. Kamalipour M, Akhondzadeh S and Rezazadeh S. Herbal medicines in the treatment of depression and anxiety. *J. Med. Plants* 2008; 7 (4): 1 - 6.
9. Richelson E. Richelson E. Pharmacology of antidepressants-characteristic of the ideal drug. *Mayo. Clin. Proceed.* 1994; 69: 1069 - 81.
10. Pan Y, Kong L, Xia X, Zhang W, Xia Z and Jiang F. Antidepressant-like effect of icariin and its possible mechanism in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2005; 82 (4): 686 - 94.
11. Barden N, Reul J and Holsboer F. Do antidepressants stabilize mood through actions on the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system. *Trends. Neurosci.* 1995; 18: 6 - 11.
12. Pan Y, Kong L-D, Li Y-C, Xia X, Kung H-F and Jiang F-X. Icariin from *Epimedium brevicornum* attenuates chronic mild stress-induced behavioral and neuroendocrinological alterations in male Wistar rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2007; 87 (1): 130 - 40.
13. Xu Q, Yi LT, Pan Y, Wang X, Li YC, Li JM, Wang CP and Kong LD. Antidepressant-like effects of the mixture of honokiol and magnolol from the barks of *Magnolia officinalis* in stressed rodents. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2008; 32 (3): 715 - 25.
14. Song L, Che W and Wu M. Impairment of the spatial learning and memory induced by learned helplessness and chronic mild stress. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2006; 83: 186 - 93.
15. Plotsky PM, Owens MJ and Nemeroff CB. Psychoneuroendocrinology of depression. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychiatr. Clin. North. Am.* 1998 (21): 293 - 307.
16. Cowburn R, Marcusson J, Eriksson A, Wiehager B and O'Neill C. Adenylyl cyclase activity and G-protein subunit levels in postmortem frontal cortex of suicide victims. *Brain. Res.* 1994; 633: 297 - 304.
17. Menninger J and Tabakoff B. Forskolin-stimulated platelet adenylyl cyclase activity is lower in persons with major depression. *Biol. Psychiatry* 1997; 42: 30 - 8.



18. Li Y, Gong Z, Zhang H and Luo Z. Effect of antidepressants on adenylate cyclase activity of rat cerebral cortex. *Bull. Acad. Military. Med. Sci.* 1999; 2: 18.
19. Pandya C, Howell K and Pillai A. Antioxidants as potential therapeutics for neuropsychiatric disorders. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2013; 46: 214 - 23.
20. Maes M, Galecki P, Chang Y and Berk M. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro) degenerative processes in that illness. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2011; 35: 676 - 92.
21. Liu B, Xu C, Wu X, Liu F, Du Y, Sun J, Tao J and Dong J. Icariin exerts an antidepressant effect in an unpredictable chronic mild stress model of depression in rats and is associated with the regulation of hippocampal neuroinflammation. *Neuroscience* 2015; 294: 193 - 205.
22. Sukoff Rizzo SJ, Neal SJ, Hughes ZA, Beyna M, Rosenzweig-Lipson S, Moss SJ and Brandon NJ. Evidence for sustained elevation of IL-6 in the CNS as a key contributor of depressive-like phenotypes. *Transl. Psychiatry* 2012; 2: 199 - 208.
23. Dutcher JP, Logan T, Gordon M, Sosman J, Weiss G, Margolin K, Plasse T, Mier J, Lotze M, Clark J and Atkins M. Phase II trial of interleukin 2, interferon alpha, and 5-fluorouracil in metastatic renal cell cancer: a cytokine working group study. *Clin. Cancer. Res.* 2000; 6: 3442 - 50.
24. Hwang J, Zheng LT, Ock J, Lee MG, Kim SH, Lee HW, Lee WH, Park HC and Suk K. Inhibition of glial inflammatory activation and neurotoxicity by tricyclic antidepressants. *Neuropharmacol.* 2008; 55: 826 - 34.
25. Xing H, Zhang K, Zhang R, Zhang Y, Gu L, Shi H, Bi K and Chen X. Determination of depression biomarkers in rat plasma by liquid chromatography-mass spectrometry for the study of the antidepressant effect of Zhi-Zi-Hou-Po decoction on rat model of chronic unpredictable mild stress. *J. Chromatogr. B.* 2015; 988: 135 - 42.
26. Ladep NG, Obindo TJ, Audu MD, Okeke EN and Malu AO. Depression in patients with irritable bowel syndrome in Jos, Nigeria. *World. J. Gastroenterol.* 2006; 28 (12): 7844 - 7.
27. Zheng S, Yu M, Lu X, Huo T, Ge L, Yang J, Wu C and Li F. Urinary metabonomic study on biochemical changes in chronic unpredictable mild stress model of depression. *Clin. Chim. Acta.* 2010; 411: 204 - 9.
28. Zhou K, Jia N, Jiang N, Wang F and Kou J. Beneficial effect of Danggui-Shaoyao-San, a traditional Chinese medicine, on drowsiness induced by chronic restraint stress. *Neurosci. Lett.* 2015; 597: 26 - 31.
29. Hu Z, Liu G, Cheng X, Huang Y, Yang S and Qiao S. JD-30 an active fraction extracted from Danggui-Shaoyao-San decreases beta-amyloid content and deposition, improves LTP reduction and prevents spatial cognition impairment in SAMP8 mice. *Exp. Gerontol.* 2012; 47: 14 - 22.
30. Li H, Gu Z, Wu L, Xia L, Zhou K, Wang D, Kou J and Liu H. Danggui-Shaoyao-San, a traditional Chinese medicine prescription, alleviates the orthodontic pain and inhibits neuronal and microglia activation. *Chin. Med. J.* 2014; 127: 3630 - 7.
31. Kou J, Zhu D and Yan Y. Neuroprotective effects of the aqueous extract of the Chinese medicine Danggui-Shaoyao-San on aged mice. *J. Ethnopharmacol.* 2005; 97: 313 - 8.
32. Huang Z, Mao Q-Q, Zhong X-M, Li Z-Y and Qiu F-M. Mechanistic study on the antidepressant-like effect of Danggui-Shaoyao-San, a Chinese herbal formula. *Evid. Based. Complement. Alternat. Med.* 2012; 12: 1 - 7.
33. Zeni AL, Zomkowski AD, Maraschin M, Rodrigues AL and Tasca CI. Ferulic acid exerts antidepressant-like effect in the tail suspension test in mice: evidence for the involvement of the serotonergic system. *Eur. J. Pharmacol.* 2012;



679: 68 - 74.

34. Qiu F, Zhong X, Mao Q and Huang Z. The antidepressant-like effects of paeoniflorin in mouse models. *Exp. Ther. Med.* 2013; 5: 1113 - 6.

35. Hai-bo Z, YingP and Ling-dong K. Antidepressant effect of Epimedium brevicornum extracts. *Chin. Trad Herbal Drugs* 2005; 10: 34-40.

36. Lai Z. Clinical application of Epimedium brevicornum. *J. Liaoning. Coll. Tradit. Chin. Med.* 2001; 3: 266 - 73.

37. Shen Z, Chen Y, Huang J and Hu Z. The gene expression profile in hypothalamus-pituitary-adrenal-thymus (HPAT) axis from EF-treated old rats. *Chin. J. Immunol.* 2004; 20: 59 - 62.

38. Takeda H, Tsujia M, Inazua M, Egashirab T and Matsumiyaa T. Rosmarinic acid and caffeic acid produce antidepressive-like effect in the forced swimming test in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 2002; 3 (449): 261 - 7.

39. An L, Li J, Yu S-T, Xue R, Yu N-J and Chen H-X. Effects of the total flavonoid extract of Xiaobuxin-Tangon depression-like behavior induced by lipopolysaccharide and proinflammatory cytokine levels in mice. *J. Ethnopharmacol.* 2015; 163: 83 - 7.

40. Yu L, Zhang Y, Ma R, Bao L, Fang J and Yu T. Potent protection of ferulic acid against excitotoxic effects of maternal intragastric administration of monosodium glutamate at a late stage of pregnancy on developing mouse fetal brain. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2006; 16: 170 - 7.

41. Yabe T, Hirahara H, Harada N, Ito N, Nagai T, Sanagi T and Yamada H. Ferulic acid induces neural progenitor cell proliferation in vitro and in vivo. *Neuroscience* 2010; 165: 515 - 24.

42. Avallone R, Zanolini P, Puia G, Kleinschnitz M, Chreier P and Baraldi M. Pharmacological profile of apigenin, a flavonoid isolated from *Matricaria chamomilla*. *Biochem. Pharmacol.* 2000; 59 (11): 1387 - 94.

43. Ebadi M. Pharmacodynamic basis of herbal medicine. CRC Press. London. 2001, pp: 666.

44. Jäger A and Saaby L. Flavonoids and the CNS. *Molecules* 2011; 16 (2): 1471 - 85.

45. Saaby L, Rasmussen HB and Jäger AK. MAO-A inhibitory activity of quercetin from *Calluna vulgaris* (L.) Hull. *J. Ethnopharmacol.* 2009; 121: 178 - 81.

46. Chen CR, Tan R, Qu WM, Wu Z, Wang Y, Urade Y and Huang ZL. Magnolol, a major bioactive constituent of the bark of *Magnolia officinalis*, exerts antiepileptic effects via the GABA/ benzodiazepine receptor complex in mice. *Br. J. Pharmacol.* 2011; 164: 1534 - 46.

47. Nakazawa T, Yasuda T and Ohsawa K. Metabolites of orally administered *Magnolia officinalis* extract in rats and man and its antidepressant-like effects in mice. *J. Pharm. Pharmacol.* 2003; 55: 1583 - 91.

48. Kuribara H, Stavinoha W and Maruyama Y. Behavioural pharmacological characteristics of honokiol, an anxiolytic agent present in extracts of *Magnolia* bark, evaluated by an elevated plus-maze test in mice. *J. Pharm. Pharmacol. Biochem. Behav.* 1998; 50: 819 - 26.

49. Butterweck V, Schmidt M. St. John's wort: role of active compounds for its mechanism of action and efficacy. *Wien. Med. Wochenschr.* 2007; 157: 356 - 61.

50. Carpenter C, Crigger N, Kugler R and Loya A. Hypericum and nurses: a comprehensive literature review on the efficacy of St. John's Wort in the treatment of depression. *J. Holist. Nurs.* 2008; 26: 200 - 7.

51. Linde K, Berner M and Kriston L. St John's wort for major depression. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008; 8 (4): 5 - 9.

52. Butterweck V. Mechanism of action of St John's Wort in depression. *CNS Drugs* 2003; 17 (8): 539 - 62.

53. Butterweck V, Korte B and Winterhoff H.



- Pharmacological and endocrine effects of *Hypericum perforatum* and hypericin after repeated treatment. *Pharmacopsychiatry* 2001; 34: 2 - 7.
- 54.** Butterweck V, Jurgenliemk G, Nahrstedt A and Winterhoff H. Flavonoids from *Hypericum perforatum* show antidepressant activity in the forced swimming test. *Planta Med.* 2000; 66: 3 - 6.
- 55.** Mirzaei F, Keshtgar S, Kaviani M and Rajaeifard A. The effect of lavender essence smelling during labor on cortisol and serotonin plasma levels and anxiety reduction in nulliparous women. *J. Kerman. Univ. Med. Sci.* 2009; 16 (3): 245 - 54.
- 56.** Akhondzadeh S, Kashani L, Fotouhi A and Jarvandi S. Comparison of *Lavandula angustifolia* Mill. tincture and imipramine in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized pilot study. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2003; 27: 123 - 7.
- 57.** Guzmán-Gutiérrez SL, Bonilla-Jaime H, Gómez-Cansino R and Reyes-Chilpa R. Linalool and β -pinene exert their antidepressant-like activity through the monoaminergic pathway. *Life Sciences* 2015; 128: 24 - 9.
- 58.** Seol GH, Shim HS, Kim PJ, Moon HK, Lee KH, Shim I, Suh SH and Min SS. Antidepressant-like effect of *Salvia sclarea* is explained by modulation of dopamine activities in rats. *J. Ethnopharmacol.* 2010; 130 (1): 187 - 90.
- 59.** Herrera-Ruiz M, García-Beltrán Y, Mora S, Díaz-Véliz G, Viana GS, Tortoriello J and Ramírez G. Antidepressant and anxiolytic effects of hydroalcoholic extract from *Salvia elegans*. *J. Ethnopharmacol.* 2006; 107: 53 - 8.
- 60.** Machado DG, Cunha MP, Neis VB, Balen GO, Colla A, Bettio LE, Oliveira A, Pazini FL, Dalmarco JB, Simionatto EL, Pizzolatti MG and Rodrigues AL. Antidepressant-like effects of fractions, essential oil, carnosol and betulinic acid isolated from *Rosmarinus officinalis* L. *Food Chem.* 2013; 136 (2): 999 - 1005.
- 61.** Machado DG, Bettio LE, Cunha MP, Capra JC, Dalmarco JB, Pizzolatti MG and Rodrigues AL. Antidepressant-like effect of the extract of *Rosmarinus officinalis* in mice: Involvement of the monoaminergic system. *Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2009; 33 (4): 642 - 50.
- 62.** Sasaki K, El Omri A, Kondo S, Han J and Isoda H. *Rosmarinus officinalis* polyphenols produce anti-depressant like effect through monoaminergic and cholinergic functions modulation. *Behav. Brain. Res.* 2013; 238: 86 - 94.
- 63.** Machado DG, Neis VB, Balen GO, Colla A, Cunha MP and Dalmarco JB. Antidepressant-like effect of ursolic acid isolated from *Rosmarinus officinalis* L. in mice: Evidence for the involvement of the dopaminergic system. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2012; 103 (2): 204 - 11.
- 64.** Machado DG, Kaster MP, Binfaré RW, Dias M, Santos ARS and Pizzolatti MG. Antidepressant-like effect of the extract from leaves of *Schinus molle* L. in mice: Evidence for the involvement of the monoaminergic system. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2007; 31 (2): 421 - 8.
- 65.** Machado DG, Bettio LEB, Cunha MP, Santos ARS, Pizzolatti MG and Brighente IMC. Antidepressant-like effect of rutin isolated from the ethanolic extract from *Schinus molle* L. in mice: Evidence for the involvement of the serotonergic and noradrenergic systems. *Eur. J. Pharmacol.* 2008; 587 (1 - 3): 163 - 8.
- 66.** Saki K, Bahmani M and Rafieian-Kopaei M. The effect of most important medicinal plants on two important psychiatric disorders (anxiety and depression)-a review. *Asian. Pac. J. Trop. Med.* 2014; 7 (1): 34 - 42.
- 67.** Herrera-Ruiz M, García-Beltrán Y, Mora S, Díaz-Véliz G, Viana GSB and Tortoriello JI. Antidepressant and anxiolytic effects of hydroalcoholic extract from *Salvia elegans*. *J. Ethnopharmacol.* 2006; 107 (1): 53 - 8.



68. Colla ARS, Machado DG, Bettio LEB, Colla G, Magina MDA and Brighente IMC. Involvement of monoaminergic systems in the antidepressant-like effect of *Eugenia brasiliensis* Lam. (Myrtaceae) in the tail suspension test in mice. *J. Ethnopharmacol.* 2012; 143 (2): 720 - 31.
69. Farzin D, Fathiaza F and Fazellian M. Antidepressant effect of methanolic ginger extract in diabetic mice using forced-swim test. *J. Mazand. Univ. Med. Sci.* 2013; 23 (98): 208 - 20.
70. Guadarrama-Cruz G, Alarcon-Aguilar FJ, Lezama-Velasco R, Vazquez-Palacios G and Bonilla-Jaime H. Antidepressant-like effects of *Tagetes lucida* Cav. in the forced swimming test. *J. Ethnopharmacol.* 2008; 120 (2): 277 - 81.
71. Butterweck V, Nishibe S, Sasaki T and Uchida M. Antidepressant effects of *Apocynum venetum* leaves in a forced swimming test. *Biol. Pharm. Bull.* 2001; 27 (4): 848 - 51.
72. Tolardo R, Zetterman L, Bitencourt DR, Mora TC, de Oliveira FL and Biavatti MW. Evaluation of behavioral and pharmacological effects of *Hedyosmum brasiliense* and isolated sesquiterpene lactones in rodents. *J. Ethnopharmacol.* 2010; 128 (1): 63 - 70.
73. Kwon S, Lee B, Kim M, Lee H, Park H-J and Hahm D-H. Antidepressant-like effect of the methanolic extract from *Bupleurum falcatum* in the tail suspension test. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2010; 34 (2): 265 - 70.
74. Akhondzadeh S, Tamacebi-pour N, Noorbala A, Amini H, Fallah Pour H and Jamshidi A. *Crocus sativus* L. in the treatment of mild to moderate depression: A double-blind, randomized and placebo controlled trial. *Phytotherapy Res.* 2005; 19: 25 - 9.
75. Lehmann E, Kinzler E, Friedemann J. Efficacy of a special Kava extract (*Piper methysticum*) in patients with states of anxiety, tension and excitedness of non-mental origin — A double-blind placebo-controlled study of four weeks treatment. *Phytomedicine* 1996; 3 (2): 113 - 19.
76. Yao Y, Sang W, Yang X, Zhai M, Wang L, Qin P, Wu LI, Zhou X, Wang L, Li J and Zhu Z. Antidepressant effects of ginsenosides from *Panax notoginseng*. *J. Integr. Agr.* 2012; 3 (2): 483 - 88.
77. Pandey G, Sharma R, Janicak P and Davis J. Monoamine oxidase and cortisol response in depression and schizophrenia. *Psychiatry Res.* 1992; 44: 1 - 8.
78. Sarris J, Panossian A, Schweitzer I, Stough C and Scholey A. Herbal medicine for depression, anxiety and insomnia: A review of psychopharmacology and clinical evidence. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2011; 21: 841 - 60.
79. Rabiei Z, Rafieian-kopaei M, Heidarian E, Saghaei E and Mokhtari S. Effects of *Zizyphus jujube* extract on memory and learning impairment induced by bilateral electric lesions of the nucleus basalis of meynert in rat. *Neurochemical. Res.* 2014; 39 (2): 353 - 60.
80. Rahnama S, Rabiei Z, Alibabaei Z, Mokhtari S, Rafieian-kopaei M and Deris F. Anti-amnesic activity of *Citrus aurantium* flowers extract against scopolamine-induced memory impairments in rats. *Neurological Sciences* 2014; 23: 1 - 8.
81. Rabiei Z, Rafieian-Kopaei M, Mokhtari S, Alibabaei Z and Shahrani M. The effect of pretreatment with different doses of *Lavandula officinalis* ethanolic extract on memory, learning and nociception. *Biomed. Aging. Pathol.* 2014; 4(1): 71 - 6.
82. Rabiei Z and Rafieian M. Effects of *Zizyphus jujuba* extract on motor coordination impairment induced by bilateral electric lesions of the nucleus basalis of meynert in rat. *Physiol. Pharmacol.* 2014; 17 (4): 469 - 77.
83. Rabiei Z, Gholami M and Hojjati M. The effect of *Cyperus Rotundus* ethanolic extract on motor coordination in a rat model of alzheimer. *ZUMS J.* 2014; 22 (92): 43 - 54.
84. Mokhtari-Dehkordi S, Rouhi L and Rabiei Z. Effect of ethanolic extract of beet roots and leaves on motor coordination in male Wistar rats. *J.*



- Shahrekord. Univ. Med. Sci.* 2014; 16 (3): 108 - 15.
- 85.** Alibabaei Z, Rabiei Z, Rahnama S, Mokhtari S and Rafieian-kopaei M. Matricaria Chamomilla extract demonstrates antioxidant properties against elevated rat brain oxidative status induced by amnestic dose of scopolamine. *Biomed. Aging. Pathol.* 2014; 4 (4): 355 - 60.
- 86.** Rabiei Z, Hojjati M, Rafieian-Kopaeia M and Alibabaei Z. Effect of *Cyperus rotundus* tubers ethanolic extract on learning and memory in animal model of Alzheimer. *Biomed. Aging. Pathol.* 2013; 3 (4): 185 - 91.
- 87.** Baradaran ARZ, Rafieian M and Shirzad H. A review study on medicinal plants affecting amnesia through cholinergic system. *J. Herb. Med. Pharmacol.* 2012; 1 (1): 3 - 9.
- 88.** Rabiei Z, Bigdeli MR and Rasoulia B. Neuroprotection of dietary virgin olive oil on brain lipidomics during stroke. *Curr. Neurovasc. Res.* 2013; 10 (3): 231 - 7.
- 89.** Rabiei Z, Bigdeli MR, Mohagheghi F, Rasoulia B and Sharifi A. Effect of dietary olive leaf extract on brain cholesterol, cholesterol ester and triglyceride levels and of brain edema in rat stroke model. *Razi. J. Med. Sci.* 2013; 19 (103): 18 - 25.
- 90.** Rabiei Z, Bigdeli M and Mohagheghi F. Effect of dietary virgin olive oil on infarct volume and brain ceramide, cerebroside and phosphatidylcholine levels in rat stroke model. *J. Shahrekord. Univ. of Med. Sci.* 2013; 15 (1): 23 - 31.
- 91.** Rabiei Z, Bigdeli MR, Rasoulia B, Mohagheghi F and Sharifi A. The effect of various doses of olive leaf extract on brain lipid levels and blood brain barrier permeability in rat stroke model. *Pajoohandeh J.* 2012; 17 (2): 67 - 72.
- 92.** Rabiei Z, Bigdeli MR, Rasoulia B, Ghassempour A and Mirzajani F. The neuroprotection effect of pretreatment with olive leaf extract on brain lipidomics in rat stroke model. *Phytomed.* 2012; 19 (10): 940 - 6.
- 93.** Rabiei Z, Bigdeli M, Mohagheghi F and Rasoulia B. Relationship between dietary virgin olive oil on brain cholesterol, cholesteryl ester and triglyceride levels and blood brain barrier (BBB) permeability in a rat stroke model. *Physiol Pharmacol.* 2012; 16 (3): 245 - 54.

