

Anxiolytic and antidepressant effects of cinnamon (*Cinnamomum verum*) extract in rats receiving lead acetate

Fadaei S., MSc¹, Asle-Rousta M., PhD²

1. Master of physiology, Department of Animal Physiology, Zanjan Branch, Islamic Azad University, Zanjan, Iran.

2. Assistant Professor of physiology, Department of Animal Physiology, Zanjan Branch, Islamic Azad University, Zanjan, Iran (Corresponding Author), Tel: +98-24-33461221, mrousta@iauz.ac.ir

ABSTRACT

Background and Aim: Lead is one of the environmental pollutants that enters the nervous system and leads to neurological disorders such as depression and anxiety. Cinnamon (*Cinnamomum verum*) has antioxidant, anti-inflammatory and neuro-protective properties. The purpose of this study was to investigate the effect of cinnamon hydroalcoholic extracts on the level of anxiety and depression in male rats receiving lead acetate.

Material and Methods: 32 male Wistar rats were divided into: 1) control 2) cinnamon 3) Lead and 4) lead-cinnamon groups. The 2nd and 4th groups received 200 mg/kg of cinnamon extracts for 30 consecutive days and at the same period, rats of the 3rd and 4th groups received 100 mg/kg of lead acetate. At the end of the period we used elevated plus maze test to investigate anxiety, and forced swimming test to assess depression in the rats.

Results: In elevated plus maze test, percentages of OAE and OAT significantly decreased in the lead group compared to those in the control group ($P<0.01$ and $P<0.05$). Comparison of the lead-cinnamon group and lead group showed a dramatic increase of these percentages in the lead-cinnamon group ($P<0.05$). Forced swimming test showed a significant decrease in immobility time delay ($P<0.05$) and significant increase in total time of immobility in the lead group ($P<0.01$). Cinnamon extract could increase delay in immobility and decrease the duration of immobility in the rats receiving lead ($P<0.05$).

Conclusion: It is concluded that cinnamon extract has anti-anxiety and anti-depressant effects on the rats receiving lead acetate.

Keywords: Cinnamon (*Cinnamomum verum*), Lead, Anxiety, Depression, Rat.

Received: May 13, 2017 **Accepted:** Oct 3, 2017

اثرات ضداضطرابی و ضدافسردگی عصاره دارچین (*Cinnamomum verum*) در

موش‌های صحرایی دریافت‌کننده استات سرب

شهلا فدایی^۱، معصومه اصل‌روستا^۲

۱. کارشناس ارشد فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی جانوری، واحد زنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، زنجان، ایران.

۲. استادیار فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی جانوری، واحد زنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، زنجان، ایران (مؤلف مسؤل)، تلفن: ۰۲۴-۳۳۴۶۱۲۲۱، mrousta@iauz.ac.ir

چکیده

زمینه و هدف: سرب یکی از آلاینده‌های محیط زیست است که به سیستم عصبی وارد و به بروز اختلالاتی نظیر افسردگی و اضطراب منجر می‌گردد. دارچین (*Cinnamomum verum*) خواص انتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و محافظت‌کننده عصبی دارد. هدف از این مطالعه، بررسی اثر عصاره هیدروالکلی دارچین بر سطح اضطراب و افسردگی در رت‌های نر دریافت‌کننده استات سرب بود.

روش بررسی: ۳۲ سر رت نر نژاد ویستار به ۴ گروه تقسیم شدند که شامل (۱) گروه کنترل (۲) دارچین (۳) سرب و (۴) سرب-دارچین بود. گروه‌های ۲ و ۴ عصاره دارچین را با دوز ۲۰۰ mg/kg به مدت ۳۰ روز متوالی دریافت نمودند و حیوانات گروه‌های ۳ و ۴ نیز در همین مدت استات سرب را با دوز ۱۰۰ mg/kg دریافت کردند. در پایان دوره، برای بررسی سطح اضطراب حیوانات، آزمون ماز بعلاوه مرتفع و جهت بررسی افسردگی حیوانات، تست شنای اجباری به کار رفت.

یافته‌ها: در آزمون ماز بعلاوه مرتفع، درصد ورود به بازوی باز و درصد زمان ماندن در این بازو در حیوانات گروه سرب به طور معنی‌داری در مقایسه با کنترل کاهش یافت (به ترتیب $P < 0/01$ و $P < 0/05$) و در گروه سرب-دارچین در مقایسه با گروه سرب، به طور چشمگیری افزایش یافت ($P < 0/05$). در تست شنای اجباری نیز کاهش معنی‌داری در تأخیر زمان بی‌حرکتی در گروه سرب مشاهده شد ($P < 0/05$) و مجموع زمان بی‌حرکتی نیز به طرز معنی‌داری افزایش یافت ($P < 0/01$). عصاره دارچین توانست موجب افزایش تأخیر در بی‌حرکتی و کاهش مدت زمان بی‌حرکتی در حیوانات دریافت‌کننده سرب شود ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری: عصاره دارچین اثر ضداضطرابی و ضدافسردگی، در موش‌های صحرایی دریافت‌کننده استات سرب دارد.

کلیدواژه‌ها: دارچین (*Cinnamomum verum*)، سرب، اضطراب، افسردگی، رت

وصول مقاله: ۹۶/۲/۲۳ اصلاحیه نهایی: ۹۶/۵/۱۴ پذیرش: ۹۶/۷/۱۱

مقدمه

سرب یکی از فلزات پرمصرف است و کاربرد فراوانی در صنایع، رنگ‌ها و لوازم آرایشی دارد. سابقه استفاده از سرب به ۶۰۰۰ سال می‌رسد و به عنوان یکی از آلوده‌کننده‌های محیط زیست محسوب می‌شود. سرب عمدتاً از طریق لوله گوارشی و به مقدار کمتر، از طریق سیستم تنفسی به بدن وارد می‌شود (۱)، از سد خونی-مغزی عبور می‌کند و پس از ورود به سیستم عصبی مرکزی (۲) موجب پیدایش استرس اکسیداتیو و آپوپتوز در نواحی مختلف مغز بخصوص در هیپوکامپ می‌شود (۳). بررسی‌ها نشان داده است که سرب می‌تواند به بروز اختلالاتی نظیر افسردگی و اضطراب در حیوانات و انسان منجر گردد (۴ و ۵).

دارچین (*Cinnamomum verum*) یک گیاه درختی از خانواده برگ بو است که پودر پوست داخلی آن به عنوان ادویه به کار می‌رود. مطالعات نشان داده است که دارچین غنی از ترکیبات فنلی (نظیر سینامالدئید، بتاکاروتن، لیمونن، ترپن و لینولئیک اسید) و فلاونوئیدها (بخصوص کوئرستین، کامفرول و کوئرستین) است (۶-۸). اثرات ضددیابتی، انتی‌اکسیدانی، ضدسرطانی، ضدباکتریایی، ضدالتهابی، ضددردی محافظت‌کنندگی عصبی و کاهش فشار خون از دارچین به اثبات رسیده است (۹-۱۵).

مطالعات نشان داده است که برخی از اعضای خانواده برگ بو نظیر *Cinnamomum cassia*، *Cinnamomum Aniba riparia* و *Camphora* اثرات ضد اضطرابی و ضدافسردگی دارند (۱۹-۱۶) و از طرفی بسیاری از ترکیبات موجود در دارچین شامل سینامالدئید، ترکیبات فنلی، فلاونوئیدها، آلکالوئیدها می‌توانند در کاهش سطح اضطراب و افسردگی مؤثر باشند (۲۴-۲۰).

این مطالعه با هدف بررسی اثر عصاره هیدروالکلی *Cinnamomum verum* بر اضطراب و افسردگی ناشی از استات سرب در موش‌های صحرایی انجام گرفت.

روش بررسی

در این مطالعه تجربی، ۳۲ سررت نر نژاد ویستار به وزن 200 ± 10 گرم در شرایط استاندارد نگهداری شده و به طور تصادفی به ۴ گروه تقسیم شدند.

(۱) گروه کنترل: مورد تیمار قرار نگرفت و فقط برای مطالعات رفتاری به کار برده شد.

(۲) گروه دارچین: عصاره هیدروالکلی دارچین را با دوز 200 mg/kg در روز به مدت ۳۰ روز متوالی دریافت کرد (۲۳).

(۳) گروه سرب: به مدت ۳۰ روز متوالی هر روز یک بار استات سرب را با دوز 100 mg/kg دریافت نمود (۲۴).

(۴) گروه سرب-دارچین: استات سرب و عصاره دارچین را با دوزهای ذکر شده دریافت نمود.

پوست دارچین از بازار سنتی زنجان خریداری و پس از کنترل، توسط آسیاب پودر شد. ۷۰۰ گرم پودر دارچین در اتانل ۸۰ درصد به میزان سه برابر وزن ماده خشک به مدت ۴۸ ساعت خیسانده شد و بر روی شیکر قرار گرفت. پس از گذراندن محلول از کاغذ صافی، حلال در دمای ۵۰ درجه سانتی‌گراد حذف شد و با افزودن آب مقطر، دوز مورد نظر از عصاره در حجم $0/4$ میلی‌لیتر برای هر بار گاوآژ تهیه شد. حیوانات به شیوه گاوآژ استات سرب و عصاره دارچین را دریافت کردند. تمامی مراحل مطالعه با رعایت اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی انجام گرفت.

در پایان دوره ۳۰ روزه تیمار، آزمون ماز بعلاوه مرتفع برای سنجش سطح اضطراب و تست شنای اجباری برای بررسی میزان افسردگی حیوانات مورد استفاده قرار گرفت.

ماز بعلاوه مرتفع از دو بازوی باز و دو بازوی بسته تشکیل شده است. بازوهای باز در مقابل هم قرار دارند و بازوهای بسته نیز همینطور. طول هر بازو ۵۰ و عرض آن ۱۰ سانتی‌متر است. بازوهای بسته توسط دیواره‌ای به ارتفاع ۴۰ سانتی‌متر احاطه شده‌اند. در محل اتصال چهار بازو، مربعی به ابعاد

تأخیر در اولین بی حرکتی به معنی افسردگی حیوان است (۲۶).

نتایج تحقیق به صورت میانگین \pm انحراف معیار ارائه می-شود. برای تجزیه و تحلیل اطلاعات از one way ANOVA و همچنین تست Tukey HSD post hoc استفاده شد و $P < 0/05$ به عنوان سطح معنی داری نتایج در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

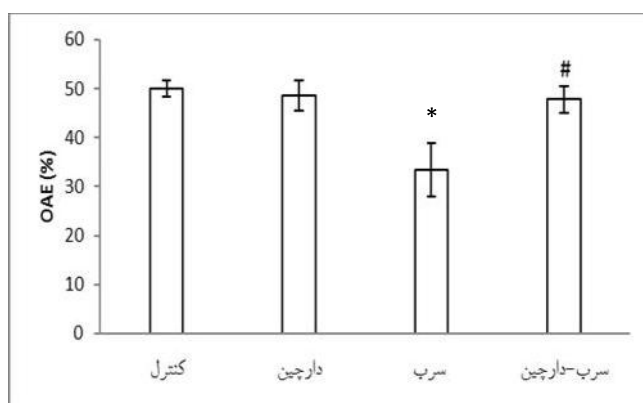
طبق نتایج حاصل از آزمون ماز بعلاوه مرتفع، OAE% و OAT% در گروه سرب کاهش معنی داری را در مقایسه با گروه کنترل نشان داد (به ترتیب $P < 0/01$ و $P < 0/05$) اما مصرف همزمان عصاره هیدروالکلی دارچین تا حد زیادی از اثر فوق ممانعت کرد. OAE% و OAT% در گروه سرب-دارچین در مقایسه با گروه سرب افزایش معنی داری داشت ($P < 0/05$) گروه دریافت کننده دارچین در فاکتورهای ذکر شده، تفاوت معنی داری با کنترل نداشت (جدول ۱ و نمودار ۲). فعالیت حرکتی حیوانات نیز در گروه‌های مختلف تفاوت معنی داری نشان نداد.

۱۰×۱۰ قرار دارد. بازوها در ارتفاع ۵۰ سانتی متری از سطح زمین قرار گرفته‌اند و لامپ ۱۰۰واتی نیز در ارتفاع ۱۲۰ سانتی متر بالاتر از بازوها تعبیه می‌شود. حیوان در مربع میانی قرار داده می‌شود و به مدت ۵ دقیقه اجازه رفت و آمد در بازوها را دارد. ورود به هر بازو به معنای قرار گرفتن کامل چهار اندام حرکتی در آن بازو می‌باشد. هر چه تعداد ورود به بازوی باز و زمان ماندن در این بازو بیشتر باشد، به معنی سطح کمتر اضطراب است. درصد ورود به بازوی باز (OAE%) و درصد زمان ماندن در بازوی باز (OAT%) محاسبه می‌شود. فعالیت حرکتی حیوانات (مجموع دفعات ورود به بازوها) نیز محاسبه می‌گردد (۲۵).

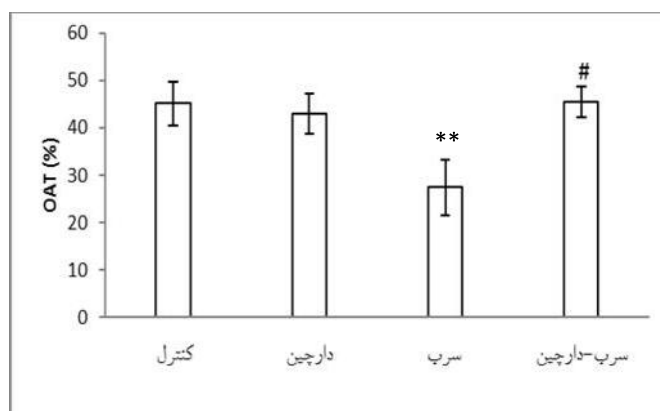
برای تست شنای اجباری، هر حیوان به مدت ۶ دقیقه در استوانه پلاستیکی گلاس به ابعاد ۳۰×۴۰ که تا ارتفاع ۲۵ سانتی متر از آب (با دمای ۲۵ درجه سانتی گراد) پر می-شود قرار می‌گیرد. دو دقیقه ابتدایی برای تطابق حیوان با محیط در نظر گرفته شده و شروع اولین بی حرکتی (توقف حرکت اندام‌های حرکتی) و همچنین مجموع زمان‌های بی-حرکتی (بر حسب ثانیه) در چهار دقیقه انتهایی آزمون محاسبه می‌شود. افزایش زمان بی حرکتی و کاهش زمان

جدول ۱. نتایج حاصل از آزمون ماز بعلاوه مرتفع جهت بررسی سطح اضطراب در گروه‌های کنترل، دارچین، سرب و سرب-دارچین. درصد ورود به بازوی باز (OAE%)، درصد زمان ماندن در بازوی باز (OAT%) اندازه گیری شده است. نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار ارائه شده است. ۸ سر موش در هر گروه قرار دارد. $P < 0/05$ * و $P < 0/01$ ** در مقایسه با کنترل و $P < 0/05$ # و $P < 0/01$ ## در مقایسه با گروه سرب.

	OAE%		OAT%	
کنترل	۴۹/۹۹ \pm ۱/۶۶		۴۵/۱۰ \pm ۴/۵۵	
دارچین	۴۸/۶۶ \pm ۳/۰۵		۴۲/۹۳ \pm ۴/۱۷	
سرب	۳۳/۳۷ \pm ۵/۳۹	*	۲۷/۴۳ \pm ۵/۸۵	**
سرب-دارچین	۴۷/۷۷ \pm ۲/۷۱	#	۴۵/۵۳ \pm ۳/۲۸	#



نمودار ۱. اثر عصاره دارچین بر درصد ورود به بازوی باز (OAE%) در آزمون ماز بعلاوه مرتفع. $P < 0.05$ * در مقایسه با کنترل و $P < 0.05$ # در مقایسه با گروه سرب. نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار ارائه شده است. ۸ سر موش در هر گروه قرار دارد.



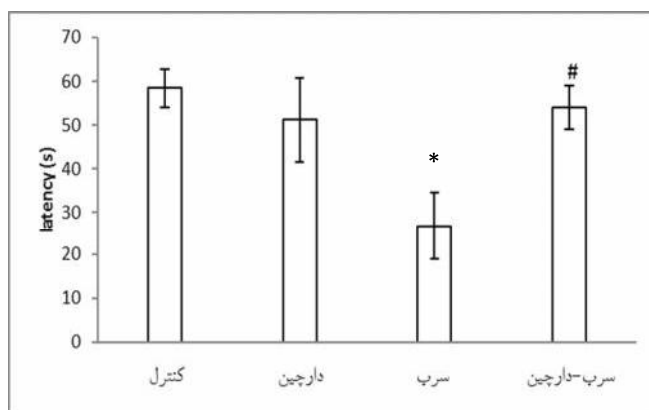
نمودار ۲. اثر عصاره دارچین بر درصد زمان ماندن در بازوی باز (OAT%) در ماز بعلاوه مرتفع. $P < 0.01$ ** در مقایسه با کنترل و $P < 0.05$ # در مقایسه با گروه سرب. نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار ارائه شده است. ۸ سر موش در هر گروه قرار دارد.

دارچین در مقایسه با گروه سرب، افزایش معنی داری نشان داد ($P < 0.05$) و مجموع زمان بی حرکتی نیز به طور معنی داری در مقایسه با گروه سرب کاهش یافت ($P < 0.05$). حیوانات گروه دارچین در فاکتورهای ذکر شده، تفاوت معنی داری با گروه کنترل نداشتند (جدول ۲ و نمودارهای ۳ و ۴).

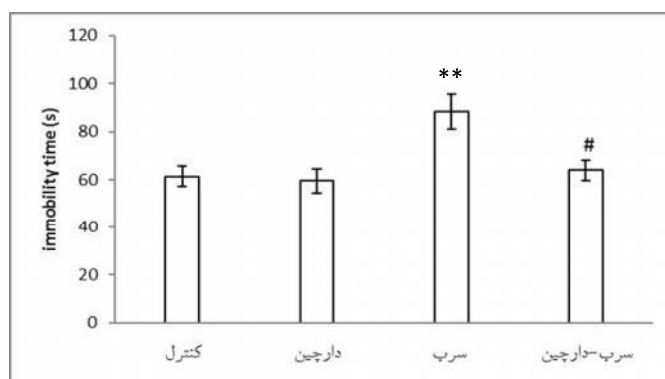
نتایج حاصل از تست شنای اجباری نشان داد که تأخیر در اولین بی حرکتی در گروه سرب در مقایسه با کنترل کاهش معنی داری داشت ($P < 0.05$) (جدول ۲ و نمودار ۳) و مجموع زمان بی حرکتی نیز در این گروه، به طور چشمگیری بیشتر از گروه کنترل بود ($P < 0.01$) (جدول ۲ و نمودار ۴). تأخیر در اولین بی حرکتی در گروه سرب-

جدول ۲. نتایج حاصل از تست شنای اجباری جهت بررسی میزان افسردگی در گروه‌های کنترل، دارچین، سرب و سرب-دارچین. زمان تأخیر در بی حرکتی (ثانیه) و مجموع زمان بی حرکتی (ثانیه) حیوانات اندازه گیری شده است. نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار ارائه شده است. ۸ سر موش در هر گروه قرار دارد. $P < 0.05$ * و $P < 0.01$ ** در مقایسه با کنترل و $P < 0.05$ # و $P < 0.01$ ## در مقایسه با گروه سرب.

	مجموع زمان بی حرکتی (ثانیه)	زمان تأخیر در بی حرکتی (ثانیه)
کنترل	۶۱/۵ \pm ۴/۳۷	۵۸/۴ \pm ۴/۲۹
دارچین	۵۱/۵ \pm ۴/۸۷	۵۱/۲ \pm ۹/۵۱
سرب	۸۸/۳ \pm ۷/۲۴ **	۲۶/۸ \pm ۷/۸۹ *
سرب-دارچین	۶۴ \pm ۴/۲۷ #	۵۴/۱ \pm ۵/۰۱ #



نمودار ۳. اثر عصاره دارچین بر زمان تأخیر در بی حرکتی (بر حسب ثانیه) در تست شنای اجباری. $P < 0.05$ * در مقایسه با کنترل و $P < 0.05$ # در مقایسه با گروه سرب. نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار ارائه شده است. ۸ سر موش در هر گروه قرار دارد.



نمودار ۴. اثر عصاره دارچین بر مجموع زمان بی حرکتی (بر حسب ثانیه) در تست شنای اجباری. $P < 0.01$ ** در مقایسه با کنترل و $P < 0.05$ # در مقایسه با گروه سرب. نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار ارائه شده است. ۸ سر موش در هر گروه قرار دارد.

بحث

نتایج حاصل از مطالعه حاضر نشان داد که تیمار استات سرب به مدت ۳۰ روز متوالی موجب بروز اضطراب در موش‌های صحرایی شد که با کاهش معنی‌دار OAE% و OAT% در آزمون ماز بعلاوه مرتفع ظاهر گردید. و تیمار طولانی مدت عصاره هیدروالکلی دارچین موجب افزایش معنی‌دار OAE% و OAT% در موش‌های دریافت‌کننده سرب شد که بیان‌گر کاهش سطح اضطراب در این حیوانات بود.

سرب با تغییر در سیستم‌های دوپامینرژیک و سروتونرژیک (و نه ادرنرژیک) رفتارهای شبه اضطرابی را در رت‌ها القا می‌کند (۲۷ و ۳). از سوی دیگر ورود سرب به سیستم عصبی مرکزی با افزایش استرس اکسیداتیو در نورون‌ها همراه است (۳) و استرس اکسیداتیو یکی از مهم‌ترین علل پیدایش اضطراب در نظر گرفته می‌شود و از این‌رو، به-کارگیری آنتی‌اکسیدان‌ها به عنوان یکی از روش‌های درمان طبیعی اضطراب است (۲۷) که با توجه به محتوای غنی آنتی‌اکسیدانی دارچین، اضطراب زدایی این گیاه دور از ذهن به نظر نمی‌رسد. اثرات محافظتی عصاره دارچین بر آسیب‌های ناشی از سرب در سیستم تولیدمثلی نیز به اثبات رسیده است. عصاره دارچین از استرس اکسیداتیو و آپوپتوز ناشی از سرب در بافت بیضه جلوگیری می‌کند و توان سیستم آنتی‌اکسیدانی را در بیضه افزایش می‌دهد (۲۸).

سرب در طولانی‌مدت موجب کاهش آزادسازی گلوتامات و گابا از هیپوکامپ می‌شود (۲۹) و کاهش سطح گابا به عنوان یکی از مهم‌ترین علل پیدایش اضطراب مطرح شده است به طوری که کاربرد آگونیست گیرنده‌های گابا، اولین پدیده درمانی برای اضطراب محسوب می‌شود (۳۰). نتایج حاصل از یک مطالعه نشان داد که عصاره *Cinnamomum cassia* با تأثیر بر سیستم گاباارژیک و سروتونرژیک موجب کاهش سطح اضطراب در موش می-

شود که با افزایش درصد OAE و OAT در ماز بعلاوه مرتفع به اثبات رسیده است (۳۱).

شاید یکی از مهم‌ترین علل اثر ضد اضطرابی دارچین، وجود ترکیبات فنلی، سینامات‌ها، ترپن‌ها، آلکالوئیدها و فلاونوئیدها در این گیاه است (۸-۶). این ترکیبات به چندین روش سطح اضطراب را کاهش می‌دهند که از این میان می‌توان میان کنش با سیستم‌های نوروترنس‌میتري بخصوص گیرنده گاباA، سروتونین، دوپامین و ...، کاهش فاکتورهای التهابی نظیر اینترلوکین‌ها و فاکتور نکروز تورموری آلفا، کاهش استرس اکسیداتیو و افزایش سطح فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز را نام برد (۲۷ و ۲۲).

نتایج حاصل از تست شنای اجباری نیز بیان‌گر وقوع افسردگی در موش‌های دریافت‌کننده استات سرب بود. تأخیر در زمان بی‌حرکتی این حیوانات کاهش معنی‌داری در مقایسه با کنترل داشت و مجموع زمان بی‌حرکتی آنها نیز افزایش معنی‌داری را نشان داد که با نتایج حاصل از مطالعات پیشین (۵) در یک سو قرار دارد. در این تحقیق عصاره دارچین توانست مدت زمان بی‌حرکتی موش‌های دریافت‌کننده سرب را در تست شنای اجباری کاهش دهد و موجب افزایش تأخیر در شروع بی‌حرکتی در مقایسه با گروه سرب شود. بنابراین دارچین تا حد زیادی توانست از بروز افسردگی در حیوانات دریافت‌کننده سرب جلوگیری کند.

یکی از مهم‌ترین علل پیدایش افسردگی، کاهش سطح دوپامین و سروتونین در مغز بخصوص در هسته اکومبئس است (۳۲) و سرب می‌تواند سطح این نوروترنس‌میترها را در هسته اکومبئس کاهش دهد (۳۳) و بنابراین در بروز افسردگی ایفای نقش نماید. بررسی‌ها نشان داده است که گونه‌هایی از خانواده برگ‌بو تحت عنوان *Cinnamomum Camphora* و *Cinnamomum cassia* نیز اثر ضد افسردگی دارند (۳۴ و ۱۹) که با مهار بازجذب سروتونین، موجب افزایش سطح آن در مغز شده و

از تیمار طولانی مدت سرب جلوگیری کند که احتمالاً به واسطه محتوای آنتی اکسیدانی و محافظت کننده گیاه مذکور است و با تعدیل سیستم های نوروترنس میتری و همچنین محافظت از مغز در برابر استرس اکسیداتیو ناشی از سرب انجام گرفته است. مطالعات بیشتری در زمینه بررسی سطح گابا، دوپامین و سروتونین در نواحی مختلف مغز نظیر هسته اکومینس و آمیگدال و همچنین بررسی سطح سیستم دفاع آنتی اکسیدانی مورد نیاز می باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله با استفاده از نتایج حاصل از پایان نامه کارشناسی ارشد رشته فیزیولوژی نگاشته شده است. بدین وسیله از اساتید و کارشناسان مرکز تحقیقات بیولوژی دانشگاه آزاد اسلامی واحد زنجان به جهت همکاری در مراحل عملی تحقیق قدردانی می شود.

مدت زمان بی حرکتی حیوان را در تست شنای اجباری کاهش می دهد (۳۴). همچنین سرب موجب افزایش عوامل آپوپتوتیک در بافت های مختلف رت بخصوص مغز می شود و بدین ترتیب سمیت خود را به جای می گذارد (۳۵) التهاب عصبی، نورودژنراسیون و آپوپتوز در نواحی مختلف مغز بخصوص در کورتکس اوربیتوفرونتال و هیپوکامپ موجب بروز افسردگی می گردد (۳۷ و ۳۶). دارچین و مشتقات آن نظیر سینامالدئید خواص ضدالتهابی و آنتی آپوپتوتیک دارند (۱۳ و ۱۴ و ۳۶) و احتمالاً بخشی از اثر ضدافسردگی آنها به این دلیل می باشد. اثرات ضدافسردگی برخی ترکیبات موجود در دارچین نظیر کوئرستین (۳۸)، لیمونن (۳۹)، کامفرول (۴۰) و لینولئیک اسید (۴۱) گزارش شده است.

نتیجه گیری

در مجموع می توان به این نتیجه رسید که عصاره هیدروالکلی دارچین می تواند از اضطراب و افسردگی ناشی

References

1. Patrick L. Lead toxicity, a review of the literature. Part I: exposure, evaluation, and treatment. *Altern Med Rev* 2006;11:2-3.
2. Bradbury MW, Deane R. Permeability of the blood-brain barrier to lead. *Neurotoxicology* 1992;14:131-6.
3. Lu X, Jin C, Yang J, Liu Q, Wu S, Li D, et al. Prenatal and lactational lead exposure enhanced oxidative stress and altered apoptosis status in offspring rats' hippocampus. *Biol trace Elem Res* 2013;151:75-84.
4. Leret ML, San Millán JA, Antonio MT. Perinatal exposure to lead and cadmium affects anxiety-like behaviour. *Toxicology* 2003;186:125-30.
5. Ibrahim BM, Salama AA, Labib DA, Osman A, Esmail RS, Ismail W. Study of the effect of horse chestnut on depression symptoms induced by lead acetate in rats. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences (WJPPS)* 2015;4:1766-84.
6. Mancini-Filho J, Van-Koijij A, Mancini DA, Cozzolino FF, Torres RP. Antioxidant activity of cinnamon (*Cinnamomum Zeylanicum*, Breyne) extracts. *Boll Chim Farm* 1998;137:443-7.
7. Chalchat JC, Valade I. Chemical composition of leaf oils of *Cinnamomum* from Madagascar: *C. zeylanicum* Blume, *C. camphora* L., *C. fragrans* Baillon and *C. angustifolium*. *J Essent Oil Res* 2000;12:537-40.
8. Prasad KN, Yang B, Dong X, Jiang G, Zhang H, Xie H, et al. Flavonoid contents and antioxidant activities from *Cinnamomum* species. *Innov Food Sci Emerg Technol* 2009;10:627-32.

9. Verspohl EJ, Bauer K, Neddermann E. Antidiabetic effect of *Cinnamomum cassia* and *Cinnamomum zeylanicum* in vivo and in vitro. *Phytother Res* 2005;19:203-6.
10. Mathew S, Abraham TE. Studies on the antioxidant activities of cinnamon (*Cinnamomum verum*) bark extracts, through various in vitro models. *Food Chem* 2006;94:520-8.
11. Joshi B, Lekhak S, Sharma A. Antibacterial property of different medicinal plants: *Ocimum sanctum*, *Cinnamomum zeylanicum*, *Xanthoxylum armatum* and *Origanum majorana*. *Kathmandu University Journal of Science, Engineering and Technology (KUSET)* 2009;5:143-50.
12. Nyadjeu P, Nguielefack-Mbuyo EP, Atsamo AD, Nguielefack TB, Dongmo AB, Kamanyi A. Acute and chronic antihypertensive effects of *Cinnamomum zeylanicum* stem bark methanol extract in L-NAME-induced hypertensive rats. *BMC Complement Altern Med* 2013;13:1.
13. Pyo JH, Jeong YK, Yeo S, Lee JH, Jeong MY, Kim SH, et al. Neuroprotective effect of trans-cinnamaldehyde on the 6-hydroxydopamine-induced dopaminergic injury. *Biol Pharm Bull* 2013;36:1928-35.
14. Vetal S, Bodhankar SL, Mohan V, Thakurdesai PA. Anti-inflammatory and anti-arthritic activity of type-A procyanidine polyphenols from bark of *Cinnamomum zeylanicum* in rats. *Food Sci Human Wellness* 2013;2:59-67.
15. Kannappan S, Jayaraman T, Rajasekar P, Ravichandran MK, Anuradha CV. Cinnamon bark extract improves glucose metabolism and lipid profile in the fructose-fed rat. *Singapore Med J* 2006;47:858-63.
16. Sousa FC, Melo CT, Monteiro AP, Lima VT, Gutierrez SJ, Pereira BA, et al. Antianxiety and antidepressant effects of riparin III from *Aniba riparia* (Nees) Mez (Lauraceae) in mice. *Pharm Biochem Behav* 2004;78:27-33.
17. Yu HS, Lee SY, Jang CG. Involvement of 5-HT 1A and GABA A receptors in the anxiolytic-like effects of *Cinnamomum cassia* in mice. *Pharm Biochem Behav* 2007;87:164-70.
18. Zada W, Zeeshan S, Bhatti HA, Mahmood W, Rauf K, Abbas G. *Cinnamomum cassia*: an implication of serotonin reuptake inhibition in animal models of depression. *Nat Product Res* 2016;30:1212-14.
19. Rabadia J, Satish S, Ramanjaneyulu J, Narayanaswamy VB. An Investigation of Anti-Depressant Activity of *Cinnamomum Camphora* Oil in Experimental Mice. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences (AJPS)* 2013;3:44-8.
20. Jawale A, Datusalia AK, Bishnoi M, Sharma SS. Reversal of diabetes-induced behavioral and neurochemical deficits by cinnamaldehyde. *Phytomedicine* 2016;23:923-30.
21. Anjaneyulu M, Chopra K, Kaur I. Antidepressant activity of quercetin, a bioflavonoid, in streptozotocin-induced diabetic mice. *J Med Food* 2003;6:391-5.
22. Farzaei M Hosein, Bahramsoltani R, Rahimi R, Abbasabadi F, Abdollahi M. A systematic review of plant-derived natural compounds for anxiety disorders. *Curr Top Med Chem* 2016;16: 1924-42.
23. Moselhy SS, Ali HKH. Hepatoprotective effect of Cinnamon extracts against carbon tetrachloride induced oxidative stress and liver injury in rats. *Biol Res* 2009;42:93-8.
24. Bochani A, Komaki A, Nasri S. Effects of lead (Pb) exposure on anxiety in rats. *J Birjand Univ Med Sci* 2011;18:257-64. [In Persian]
25. Ghorbani Yekta B, Nasehi M, Khakpour S, Zarrindast MR, Shafieekhan Y. The effects of nicotine injection in rat nucleus accumbens on anxiety. *Tehran Univ Med J* 2013;71:71-8. [In Persian]

26. Jafari F, Khosravi M, Najafi Abedi A, Hedayat S, Ranjbaran M. Assessment of the antidepressant effect of Rosa Canina L. petal extracts in mice by forced swimming stress model. *Physiol Pharmacol* 2013;17:231-9. [In Persian]
27. Rammal H, Bouayed J, Younos C, Soulimani R. Evidence that oxidative stress is linked to anxiety-related behaviour in mice. *Brain Behav Immun* 2008;22:1156-9.
28. Elgawish RA, Abdelrazek HM. Effects of lead acetate on testicular function and caspase-3 expression with respect to the protective effect of cinnamon in albino rats. *Toxicol Reports* 2014; 1:795-801.
29. Lasley SM, Gilbert ME. Rat hippocampal glutamate and GABA release exhibit biphasic effects as a function of chronic lead exposure level. *J Toxicol Scie* 2002;66:139-47.
30. Lydiard RB. The role of GABA in anxiety disorders. *J Clin Psychiatry* 2003;64:21-7.
31. Yu HS, Lee SY, Jang CG. Involvement of 5-HT 1A and GABA A receptors in the anxiolytic-like effects of Cinnamomum cassia in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 2007;87:164-70.
32. Zangen A, Nakash R, Overstreet DH, Yadid G. Association between depressive behavior and absence of serotonin–dopamine interaction in the nucleus accumbens. *Psychopharmacology* 2001;155:434-9.
33. Kala SV, Jadhav AL. Region-specific alterations in dopamine and serotonin metabolism in brains of rats exposed to low levels of lead. *Neurotoxicology* 1994;16:297-308.
34. Zada W, Zeeshan S, Bhatti HA, Mahmood W, Rauf K, Abbas G. Cinnamomum cassia: an implication of serotonin reuptake inhibition in animal models of depression. *Nat Prod Res* 2016; 30:1212-14.
35. Ahmed MB, Ahmed MI, Meki AR, AbdRaboh N. Neurotoxic effect of lead on rats: Relationship to Apoptosis. *Int J Health Sci* 2013;7:192-9.
36. Hurley LL, Tizabi Y. Neuroinflammation, neurodegeneration, and depression. *Neurotox Res* 2013;23:131-44.
37. Miguel-Hidalgo JJ, Whittom A, Villarreal A, Soni M, Meshram A, Pickett JC, et al. Apoptosis-related proteins and proliferation markers in the orbitofrontal cortex in major depressive disorder. *J Affect Disord* 2014;158:62-70.
38. Qi X, Zhou R, Liu Y, Wang J, Zhang WN, Tan HR, et al. Trans-cinnamaldehyde protected PC12 cells against oxygen and glucose deprivation/reperfusion (OGD/R)-induced injury via anti-apoptosis and anti-oxidative stress. *Mol Cell Biochem* 2016;421:67-74.
39. Piccinelli AC, Santos JA, Konkiewitz EC, Oesterreich SA, Formagio AS, Croda J, et al. Antihyperalgesic and antidepressive actions of (R)-(+)-limonene, -phellandrene, and essential oil from Schinus terebinthifolius fruits in a neuropathic pain model. *Nutr Neurosci* 2015;18:217-24.
40. Hosseinzadeh H, Motamedshariaty V, Hadizadeh F. Antidepressant effect of kaempferol, a constituent of saffron (Crocus sativus) petal, in mice and rats. *Pharmacologyonline* 2007; 2:367-70.
41. Blondeau N, Nguemni C, Debryne DN, Piens M, Wu X, Pan H, et al. Subchronic alpha-linolenic acid treatment enhances brain plasticity and exerts an antidepressant effect: a versatile potential therapy for stroke. *Neuropsychopharmacology* 2009;34:2548-59.