

阿魏酸抗抑郁作用机制的研究进展

邹春明, 孙亚南, 王 琪, 于春月, 魏太明*

哈尔滨医科大学大庆校区, 黑龙江 大庆 163319

摘 要: 抑郁症是一种多因素疾病, 是一种严重影响人类生活的情绪障碍。由于一线药物的低缓解率与疗效滞后, 迫切需要开发治疗抑郁症的新型药物。在各种天然成分中, 多酚具有抗氧化、增强免疫调节和抗抑郁样作用引起了许多研究者的关注。阿魏酸是当归、升麻和川芎等中药中存在的酚类化合物, 易于代谢并能够穿过血脑屏障进入海马。研究表明阿魏酸的抗抑郁作用涉及神经营养系统、单胺能神经系统、抗炎、抗氧化、以及 NMDAR 受体拮抗作用。主要对阿魏酸的抗抑郁研究进行综述, 为进一步探索阿魏酸的抗抑郁机制提供参考。

关键词: 阿魏酸; 抑郁症; 神经营养因子; 单胺类神经递质; 炎症因子; 氧化应激

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2019)02-0569-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.02.064

Research progress on antidepressant mechanism of ferulic acid

ZOU Chun-ming, SUN Ya-nan, WANG Qi, YU Chun-yue, WEI Tai-ming

Harbin Medical University (Daqing), Daqing 163319, China

Abstract: Depression is a multi-factor disease, and is a serious impact on human life emotional disorders. Because the low remission rate and curative effect of first-line drugs lag behind, it is urgent to develop new drugs to treat depression. Among various natural ingredients, polyphenols have antioxidant, immunomodulatory, and antidepressant-like effects that have attracted the attention of many researchers. Ferulic acid is a phenolic compound found in traditional Chinese medicines such as Angelica, Cimicifuga, and Chuanxiong. It is easy to metabolize and can cross the blood-brain barrier to enter the hippocampus. The antidepressant effects of ferulic acid are related to neurotrophic system, monoaminergic nervous system, anti-inflammatory, anti-oxidation, and NMDAR receptor antagonism. In this paper, the antidepressant research of ferulic acid is reviewed, which provides a reference for further exploring the antidepressant mechanism of ferulic acid.

Key words: ferulic acid; depression; neurotrophic factor; monoamine neurotransmitter; inflammatory factor; oxidative stress

抑郁症是一种发病率、自杀率和致残率极高的产生破坏性和衰弱性的疾病, 影响人口约为 20%。多数发达国家重度抑郁症(MDD)的终生患病率约为 17%, 造成极大的痛苦和经济损失, 对现代社会产生巨大影响。许多因素导致抑郁症并伴随着大脑解剖学和神经化学的改变^[1]。现有抗抑郁药会产生戒断症状^[2], 并抑制胃肠活动^[3]。目前, 只有一半的患者会通过一线治疗方案得到改善, 1/3 的患者会达到完全缓解。由于抑郁症的病理生理学仍然不清楚, 因此需要寻找新型的治疗药物。

阿魏酸是阿魏、当归、川芎、升麻、黄连、酸

枣仁等中药中存在的酚类化合物, 其苯环上的 3-甲氧基和 4-羟基形成共振稳定的苯氧基, 其三级结构能促进自由基的稳定性。阿魏酸由于这一特性被广泛用作抗炎和自由基清除剂。此外, 阿魏酸还可以预防小鼠甲状腺素诱导的小鼠认知功能缺^[4], 减轻大鼠的阿尔茨海默病症状^[5], 减轻大鼠脑缺血神经损伤^[6]。研究表明阿魏酸在尾部悬吊试验或强迫游泳试验中产生抗抑郁样作用。本文从阿魏酸的神经保护、抗炎、调节单胺系统和抗氧化 4 个方面总结其抗抑郁的作用和机制, 为研究天然抗抑郁药物提供参考。

收稿日期: 2018-11-15

基金项目: 哈尔滨医科大学大庆校区校内科研基金资助项目(2018XN-23)

作者简介: 邹春明, 男, 硕士, 研究方向为天然药物抗抑郁活性。E-mail: 643536708@qq.com

*通信作者 魏太明, 男, 教授, 博士, 研究方向为中药化学物质抗抑郁活性研究。E-mail: hydwtm@hotmail.com

1 神经保护作用

学习和记忆过程与海马体密切相关,神经营养假说认为神经营养减少,导致神经元萎缩,海马突触蛋白合成和神经发生减少引发抑郁^[7]。脑源性神经营养因子(BDNF)是参与记忆形成和储存的关键因子。海马中低 BDNF 蛋白水平可能导致神经元亚群的细胞凋亡恶化,神经元存活率下降以及脑缺血后空间学习和记忆受损^[8]。临床研究发现抑郁症患者的外周 BDNF 水平降低^[9],有效治疗后患者脑中 BDNF 水平上调^[10],环磷腺苷效应元件结合蛋白(CREB)及其下游靶基因 BDNF 在海马中的磷酸化水平增加^[11]。将 BDNF 直接双侧输注到海马齿状回中可在大鼠中产生抗抑郁样作用^[12],阻断 BDNF 水平信号传导可以消除抗抑郁药的作用^[13]。

神经干细胞(NSC)和神经祖细胞(NPC)可以产生神经元和神经胶质。慢性应激诱导皮质酮(CORT)分泌增加或外源性应用高剂量 CORT 引起海马 CA3 区神经元萎缩,并减少齿状回中 NPC 的增殖、CREB 磷酸化和 BDNF 表达。阿魏酸显著增加 CORT 诱导的海马齿状回中 NSC 和 NPC 细胞数减少,以剂量相关性方式促进 NSC 和 NPC 的增殖,增加二次产生的神经球的数量和大小,促进小鼠海马中 CREB 磷酸化和 BDNF mRNA 表达^[14]。

突触蛋白能够被神经营养因子激活,参与神经元的增殖^[15],在调节认知功能中起着重要的作用^[16]。抑郁症的病理生理变化中,突触发生和神经发生活动减弱^[17],突触蛋白水平降低^[18]。慢性不可预测的轻度压力(CUMS)模型小鼠中,阿魏酸能上调小鼠海马 BDNF、PSD95 和突触蛋白 I 的水平^[19]。阿魏酸能够促进齿状回中 BDNF 蛋白的表达来促进海马神经发生改善认知功能^[20]。此外,阿魏酸钠和正丁基苯酚与骨髓基质细胞联合可显著增强脑卒中后神经发生,通过激活 AKT/mTOR 信号通路增强 BDNF 表达^[21]。

2 炎症因子

神经炎症与多种神经退行性疾病有关,如阿尔茨海默症、帕金森症和亨廷顿舞蹈病^[22]。脑中高水平炎症细胞因子影响认知功能^[23],参与抑郁症的病理生理学^[24]。与健康人群相比,抑郁症患者外周炎症细胞因子分泌更多^[25],额叶皮质中促炎性细胞因子的基因表达水平明显升高^[26]。同时,抑郁样动物血浆或脑中产生更多的促炎细胞因子,如白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6 (IL-6) 和肿瘤坏死

因子- α (TNF- α)^[27]。促炎细胞因子尤其是 IL-1 β 可激活 NF- κ B 核转位,增加细胞凋亡调节因子,诱导神经细胞凋亡和结构性脑损伤^[28]。TNF- α 强烈地降解新生神经元的微环境,导致海马齿状回(DG)中多种形式的神经元损伤并降低存活率^[29]。促炎细胞因子参与抑郁症的发病机制,是抗抑郁药物研究的重要部分。

活化的小胶质细胞合成多种促炎细胞因子是大脑中促炎细胞因子的主要来源,它们诱导神经炎症并加剧神经元的死亡^[30]。研究显示 CUMS 抑郁模型诱导小鼠的前额皮质中小胶质细胞活化,IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α mRNA 表达显著升高,阿魏酸治疗后靶向促炎细胞因子逆转这种活化并降低它们的表达。CUMS 小鼠的前额皮质中 NF- κ B 磷酸化和总蛋白水平显著增加,这种趋势在阿魏酸给药后被抑制,这是由于阿魏酸可与 NF- κ B 蛋白分子的结合口袋结合^[31],但 NF- κ B 的 mRNA 水平没有改变,表明 CUMS 对 NF- κ B 的调节主要在转录后和翻译后阶段。研究表明 NLRP3 炎症小体在抑郁症患者和抑郁样动物中被激活并导致 IL-1 β 的分泌^[32]。CUMS 可以激活前额皮质中的 NLRP3 炎症小体来调节 IL-1 β 相关的炎症,阿魏酸给药后可以减弱这种激活^[33]。

啮齿动物中 D-半乳糖过量会引发大脑中炎症反应,并导致认知缺陷^[34]。阿魏酸可以降低 D-半乳糖模型小鼠脑中升高的 IL-1 β 和 NF- κ B 水平。多数抑郁症患者患有持续的神经过度疼痛,在这些患者中已证实促炎细胞因子如 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的水平升高^[35]。在利血平诱导的疼痛抑郁模型中,小鼠的额叶皮层和海马中的 IL-1 β 和 TNF- α 水平显著增加;阿魏酸有效地下调了这些炎症因子的水平。阿魏酸通过降低脑内 IL-1 β 和 TNF- α 的表达来改善阿尔茨海默病转基因小鼠模型的行为障碍,这表明阿魏酸具有神经保护作用^[36]。

吲哚胺 2,3-双加氧酶(IDO)是炎症期间在神经胶质细胞中诱导的色氨酸分解代谢酶,活化的小胶质细胞和星形胶质细胞中 IDO 过度表达,增强色氨酸降解和喹啉酸(QUIN)产生并引发神经元兴奋性毒性,增加的 QUIN 通过激活谷氨酸受体诱导神经元死亡,导致中枢神经系统衰竭^[37-38]。研究表明阿魏酸能够抑制脂多糖(LPS)诱导的小胶质细胞 IDO mRNA 表达。在炎症早期神经胶质细胞中产生的炎症细胞因子通过神经胶质细胞和神经细胞之间的相互作用促进炎症。NF- κ B 的表达是诱导炎症介

质表达的重要途径,在未受刺激的状态下,IKK 激酶 (IKK) α 与转录因子 NF- κ B 结合并抑制其核转位。LPS 可诱导细胞质 IKK α 的磷酸化导致其降解并使 NF- κ B 易位至细胞核^[39]。阿魏酸处理以剂量相关性方式抑制 IKK α 磷酸化和 NF- κ B 核转位^[40]。

巨噬细胞是一种炎性细胞, LPS 能够活化巨噬细胞产生炎性细胞因子, 如 IL-6、TNF- α 和 IL-10。阿魏酸能够降低 LPS 刺激的巨噬细胞的中 TNF- α 和 IL-1 β 的表达。同时, 阿魏酸通过减少 LPS 诱导的巨噬细胞 IL-6 和 IL-1 β 分泌来降低巨噬细胞的促炎活性^[41]。在 IL-6 启动子区域存在转录调节位点。研究发现阿魏酸通过降低磷酸化 IKK 的表达, 抑制 NF- κ Bp65 核转位, 从而降低 NF- κ B 结合位点驱动的 IL-6 转录活性来抑制 IL-6 的表达^[42]。转化生长因子激活激酶-1 (TAK1) 被炎症介质激活, 触发 IKK 复合物的两个催化亚基 (即 IKK α 和 IKK β) 的磷酸化。Lampiasi 等^[43]发现阿魏酸的作用类似 BMS 系列选择性 IKK 激酶抑制剂, 抑制 LPS 刺激的 RAW264.7 细胞中 NF- κ B 水平和 TAK1 活化并抑制 Nrf2 的转录活性。

大量证据表明磷酸二酯酶 4 (PDE4) 特异性水解 cAMP^[44]。PDE4 亚型 PDE4B 在杏仁核、纹状体和下丘脑中高表达, 与海马神经元的长时程增强有关。因此将神经保护、抗炎和 PDE4B 活性联系起来^[45]。PDE4B 的抑制或消除产生广谱的抗炎作用, 如咯利普兰。PC12 细胞是研究神经元信号通路和其他神经生化事件的模型。阿魏酸处理剂量相关性地抑制 LPS 诱导的 PC12 细胞中 TNF- α 和 IL-1 β 的产生和 PDE4 的活性。此外, 阿魏酸预处理降低 LPS 诱导的 PDE4B mRNA 上调^[46]。

3 单胺能系统

抑郁症中已知的主要神经化学过程是单胺能神经传递的损害和伴随的去甲肾上腺素 (NE) 和 5-羟色胺 (5-HT) 的细胞外浓度的降低^[47]。5-HT 涉及许多与情绪、睡眠、学习、记忆和性行为有关的神经和精神疾病; NE 在侵略、焦虑、奖励和其他压力相关行为中扮演着重要角色; 多巴胺 (DA) 能通路在精神运动迟缓抑郁症患者中发生改变。目前, 大多数抗抑郁药通过抑制单胺再摄取, 升高突触间隙中单胺水平发挥作用^[48], 并能调节 5-HT_{1A} 和 5-HT₂ 受体^[49]。抗抑郁药物通常包括选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRIs)、选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (SNRIs) 和单胺氧化酶抑制剂

(MAOIs)。但是由于副作用和治疗效果差而不能完全令人满意, 如选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂可能导致戒断或戒断症状, 如恶心、呕吐和腹泻^[2]。

Zeni 等^[50]发现阿魏酸通过调节 5-羟色胺能系统, 减少小鼠尾悬吊实验和强迫游泳实验中的不动时间发挥抗抑郁样作用。但是用 WAY100635 (5-HT_{1A} 受体拮抗剂) 或酮色林 (5-HT_{2A} 受体拮抗剂) 预处理小鼠能够逆转阿魏酸抗抑郁样作用, 这表明阿魏酸通过抑制 5-羟色胺再摄取并且调节 5-HT_{1A} 和 5-HT₂ 受体发挥抗抑郁作用。Chen 等^[51]通过进一步的神经化学分析表明, 阿魏酸增加了小鼠大脑海马和额叶皮层中的单胺类神经递质水平, 在较高剂量的阿魏酸处理后, 在下丘脑中也发现 5-羟色胺和去甲肾上腺素增加。阿魏酸治疗后小鼠海马和额叶皮质中 5-HIAA/5-HT 比值降低, 这说明神经递质代谢减慢。单胺氧化酶 (MAO) 在精神疾病的发病机制中起主要作用, 特别是抑郁和焦虑。MAO-A 参与 5-HT、去甲肾上腺素和多巴胺的代谢, 而 MAO-B 优先代谢多巴胺神经递质。研究发现阿魏酸处理后单胺氧化酶 A (MAO-A) 活性在额皮层和海马中被抑制; 而 MAO-B 活性没有显著变化。Zhang 等^[52]发现阿魏酸和氟西汀均显著增加海马 5-HT 水平。为了研究阿魏酸抗抑郁的单胺能机制, 大鼠在行为学测试前分别用 PCPA (5-HT 合成抑制剂)、WAY100635 (5-HT_{1A} 受体拮抗剂)、酮色林 (5-HT_{2A} 受体拮抗剂)、哌唑嗪 (α 1-肾上腺素能受体拮抗剂)、育亨宾 (α 2-肾上腺素能受体拮抗剂)、SCH23390 (多巴胺 D₁ 受体拮抗剂)、舒必利 (多巴胺 D₂ 受体拮抗剂) 预处理。结果显示阿魏酸选择性地抑制大脑中的 5-羟色胺、去甲肾上腺素和多巴胺再摄取来减轻抑郁症, 类似于三环类抗抑郁药。此外, 在体外测量药物诱发的空肠收缩活动发现, 与氟西汀相比阿魏酸加速了胃排空和肠道转运。

联合治疗抑郁会产生一系列的优势, 如戒断综合征较少以及临床治疗更快速或有效^[53]。胡椒碱是黑胡椒的主要生物碱成分, 由于其增加一些多酚化合物 (如姜黄素和白藜芦醇) 的吸收, 也被认为是一种有效的生物利用度增强剂^[54-55]。研究表明在动物行为学测试中, 低剂量阿魏酸和胡椒碱组合协同的治疗效果远远超过单独使用阿魏酸的效果。进一步的大脑区域研究发现联合治疗后额叶皮层和海马中 5-HT 和 NE 水平明显增加, 5-HITT 与 5-HT 转换率降低, 表明该组合增强 5-羟色胺能功能。同时,

多巴胺含量增加及其代谢物 DOPAC 水平降低, 这表明该组合还通过影响多巴胺的合成或代谢来调节多巴胺能功能。联合用药后, 在海马和额叶皮层中发现 MAO-A 活性的剂量相关性抑制, 但不影响上述脑区的 MAO-B 活性^[56]。在利血平疼痛抑郁模型中, 阿魏酸治疗逆转了利血平引起的小鼠行为异常以及海马和前皮质中去 5-HT、DA 和 NE 水平的降低, 其代谢物 5-HIAA 和 DOPAC 的减少表明阿魏酸对这两个脑区域中单胺能的增强作用^[57]。此外, 阿魏酸逆转慢性收缩损伤 (CCI) 小鼠脊髓 5-HT 和 NA 水平的降低, 对 MAO-A 的活性产生剂量相关性抑制作用。与现有抗抑郁药物相比, 阿魏酸拥有天然优势, 应该进一步探究通过联合用药等方式增强其生物利用度, 以获得更好的抗抑郁效果^[58]。

4 抗氧化

大脑由于高代谢活性和缺乏抗氧化防御, 海马和额叶皮层更容易受到氧化损伤^[59]。抑郁症是伴随着氧化应激的疾病, 与活性氧物质增加和抗氧化防御系统缺失有关^[60]。抑郁症患者的抗氧化酶水平较低, 导致活性氧 (ROS) 水平较高^[61]。ROS 能够氧化蛋白质、脂质和 DNA。ROS 通过抗氧化酶的作用来平衡, 包括过氧化氢酶 (CAT)、超氧化物歧化酶 (SOD) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px)。研究显示抑郁患者血液中 SOD、CAT 和 GSHPx 的活性降低, 硫代巴比妥酸反应物质 (TBA-RS) 水平增加。已经证明抗抑郁药氟西汀、去甲替林和氟伏沙明均有一定的抗氧化能力^[62]。压力刺激能够提高人体糖皮质激素水平, 诱导活性氧 (ROS) 和活性氮 (RNS) 产生^[63], 同时增加细胞外谷氨酸浓度。谷氨酸激活 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体 (NMDAR), 产生氧化损伤导致海马细胞死亡^[64], 这与抑郁症的病理生理学相关。NMDAR 拮抗剂具有抗抑郁作用, 如氯胺酮 (NMDAR 拮抗剂)。

可行的预防氧化应激的方法是使用抗氧化剂在金属离子攻击细胞之前清除或捕获自由基。虽然抗氧化剂是作用于氧化应激相关疾病的重要方法, 但是在评估抗氧化剂时最重要的问题是化合物的固有特性。在许多类化合物中, 天然存在的酚类物质由于抗氧化特性受到关注^[65]。阿魏酸是一种公认的抗氧化剂, 可以防止由髓核细胞中 ROS 高水平引起的细胞凋亡, 对过氧亚硝酸盐和氧化低密度脂蛋白具有一定的活性, 并且不会导致神经细胞死亡^[66]。这是由于阿魏酸拥有独特的相邻不饱和碳-碳双键的

羧酸基团, 可通过共振或通过为自由基提供额外的攻击位点来促进自由基的稳定性, 更能促进阿魏酸靶向到脂质双层中, 产生抗脂质过氧化的作用。

研究证明悬尾实验 (TST) 和强迫游泳实验 (FST) 能够施加压力刺激小鼠, 引起脂质过氧化和 NO、GSH、CAT 水平的变化。Lenzi 等^[67]通过 TST 和 FST 应激诱导小鼠后评估抗氧化系统的调节作用发现, 绝望实验引起的应激能够降低小鼠血液和大脑皮层中的 SOD、CAT、GSHPx 的活性, 增加 TBA-RS 水平。阿魏酸治疗后能够增加抗氧化酶的活性并降低 TBA-RS 水平。过量的糖皮质激素会导致啮齿动物大脑的氧化和亚硝化应激^[68], 影响调节行为活动的脑区^[69]。皮质酮给药后能使动物形成抑郁样状态, 小鼠脑内的亚硝化和氧化应激升高, 行为测试表明其产生了抑郁症状。皮质酮慢性给药增加大脑中的 TBARS, 蛋白质羰基 (PC) 和亚硝酸盐水平, 降低非蛋白巯基 (NPSH) 水平。阿魏酸减少 TBARS、PC 和亚硝酸盐水平, 增加 NPSH 水平。表明阿魏酸是一种谷氨酸拮抗剂和抗氧化剂化合物, 能够改善皮质酮诱导的亚硝化和氧化应激^[70]。

对利血平诱导的疼痛抑郁模型小鼠的脑组织进行分析时发现, 亚硝酸盐和过氧化脂质 (LPO) 水平上调, 额叶皮层和海马中 SOD 和 GSH 水平下调, 表明氧化和硝化应激被激活。阿魏酸以剂量相关的方式逆转这些变化, 进一步支持阿魏酸的抗氧化机制在控制抑郁发作中的作用。氧化应激可导致 DNA、脂质和蛋白质的损害, 导致膜功能和酶活性受损, 导致神经发生减少和细胞凋亡。胱天蛋白酶-3 (caspase-3) 负责许多关键细胞蛋白的蛋白水解, 因此认为 caspase-3 在神经元凋亡的过程中起主要执行者的作用^[71]。当对小鼠用高剂量阿魏酸处理时, caspase-3 活性降低, 证实阿魏酸的抗抑郁样作用部分是通过抗神经细胞凋亡来起作用的^[57]。

在 *D*-半乳糖诱导的衰老小鼠模型中, 许多机制与氧化应激诱导的神经变性有关^[72]。阿魏酸通过增加 SOD 活性和降低 GSH、丙二醛 (MDA) 和 NO 水平来抑制氧化应激, 并且 caspase-3 水平显著降低, 表明阿魏酸可以减弱 *D*-半乳糖诱导的神经变性^[73]。2,2-二苯基-1-苦肟基 (DPPH) 和鲁米诺化学发光实验证明, 阿魏酸抑制炎症巨噬细胞的 ROS 形成, 其清除率达到 90%, 是一种高效的氧自由基清除剂。此外, Pluemsamran 等^[74]研究表明阿魏酸减弱了人角质形成细胞系中 UVA 诱导的 ROS 形成。过氧自

由基引发剂(AAPH)培养的神经元细胞能够以剂量相关的方式死亡,并且显示蛋白质羰基化水平升高。然而,阿魏酸极大地减少了神经元细胞系统中的自由基损伤,而不会导致细胞自身死亡。通过EPR自旋标记、蛋白质氧化指数、ROS测量和脂质过氧化进行研究,证实了AAPH培养的突触体膜系统的蛋白质羰基化水平和氧化水平升高,而阿魏酸处理后大大减弱了这些变化,并且抑制自由基导致的突触体膜蛋白构象变化^[75]。

5 结语

阿魏酸对抑郁症具有广泛药理作用。其基础分子结构有望作为新型的“三重再摄取抑制剂”进行进一步的开发。阿魏酸能够促进肠收缩运动,改善患者服药痛苦,这是不同于常规单胺再摄取抑制剂的极大优势。阿魏酸能够与常规抗抑郁药氟西汀、帕罗西汀或舍曲林产生协同作用。目前上市的阿魏酸钠注射液及其口服制剂,适应症为缺血性心脑血管病,还未应用于抑郁证的治疗。评估阿魏酸对BDNF作用的机制研究尚不完全,需要使用BDNF拮抗剂或BDNF敲除动物开展进一步研究。

参考文献

- [1] Hill M N, Hellemaans K G, Verma P, *et al.* Neurobiology of chronic mild stress: parallels to major depression [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2012, 36(9): 2085-2117.
- [2] Lee H J, Lee S Y, Kim J H, *et al.* Depressive mood and quality of life in functional gastrointestinal disorders: differences between functional dyspepsia, irritable bowel syndrome and overlap syndrome [J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2010, 32(5): 499-502.
- [3] Kim H S, Rhee P L, Park J, *et al.* Gender-related differences in visceral perception in health and irritable bowel syndrome [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2006, 21(2): 468-473.
- [4] Kim M J, Choi S J, Lim S T, *et al.* Ferulic acid supplementation prevents trimethyltin-induced cognitive deficits in mice [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2007, 71(4): 1063-1068.
- [5] Wenk G L, McGann-Gramling K, Hauss-Wegrzyniak B, *et al.* Attenuation of chronic neuroinflammation by a nitric oxide-releasing derivative of the antioxidant ferulic acid [J]. *J Neurochem*, 2004, 89(2): 484-493.
- [6] Zhang L, Wang H, Wang T, *et al.* Ferulic acid ameliorates nerve injury induced by cerebral ischemia in rats [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(3): 972-976.
- [7] Duman R S, Li N. A neurotrophic hypothesis of depression: role of synaptogenesis in the actions of NMDA receptor antagonists [J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2012, 367(1601): 2475-2484.
- [8] Fan M, Jin W, Zhao H, *et al.* Lithium chloride administration prevents spatial learning and memory impairment in repeated cerebral ischemia-reperfusion mice by depressing apoptosis and increasing BDNF expression in hippocampus [J]. *Behav Brain Res*, 2015, 291: 399-406.
- [9] Dell'Osso L, Del Debbio A, Veltri A, *et al.* Associations between brain-derived neurotrophic factor plasma levels and severity of the illness, recurrence and symptoms in depressed patients [J]. *Neuropsychobiology*, 2010, 62(4): 207-212.
- [10] Giese M, Beck J, Brand S, *et al.* Fast BDNF serum level increase and diurnal BDNF oscillations are associated with therapeutic response after partial sleep deprivation [J]. *J Psychiatr Res*, 2014, 59: 1-7.
- [11] Thome J, Sakai N, Shin K, *et al.* cAMP response element-mediated gene transcription is upregulated by chronic antidepressant treatment [J]. *J Neurosci*, 2000, 20(11): 4030-4036.
- [12] Shirayama Y, Chen A C, Nakagawa S, *et al.* Brain-derived neurotrophic factor produces antidepressant effects in behavioral models of depression [J]. *J Neurosci*, 2002, 22(8): 3251-3261.
- [13] Mu R H, Fang X Y, Wang S S, *et al.* Antidepressant-like effects of standardized gypenosides: involvement of brain-derived neurotrophic factor signaling in hippocampus [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2016, 233(17): 3211-3221.
- [14] Yabe T, Hirahara H, Harada N, *et al.* Ferulic acid induces neural progenitor cell proliferation *in vitro* and *in vivo* [J]. *Neuroscience*, 2010, 165(2): 515-524.
- [15] Ma H, Yu B, Kong L, *et al.* Neural stem cells over-expressing brain-derived neurotrophic factor (BDNF) stimulate synaptic protein expression and promote functional recovery following transplantation in rat model of traumatic brain injury [J]. *Neurochem Res*, 2012, 37(1): 69-83.
- [16] Vigers A J, Amin D S, Talley-Farnham T, *et al.* Sustained expression of brain-derived neurotrophic factor is required for maintenance of dendritic spines and normal behavior [J]. *Neuroscience*, 2012, 212: 1-18.
- [17] Akinfiresoye L, Tizabi Y. Antidepressant effects of AMPA and ketamine combination: role of hippocampal BDNF, synapsin, and mTOR [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2013, 230(2): 291-298.
- [18] Zhuang F, Li M, Gao X, *et al.* The antidepressant-like effect of alarin is related to TrkB-mTOR signaling and

- synaptic plasticity [J]. *Behav Brain Res*, 2016, 313: 158-171.
- [19] Liu Y M, Hu C Y, Shen J D, *et al*. Elevation of synaptic protein is associated with the antidepressant-like effects of ferulic acid in a chronic model of depression [J]. *Physiol Behav*, 2017, 169: 184-188.
- [20] Zhang X, Zheng W, Wang T, *et al*. Danshen-Chuanxiong-Honghua ameliorates cerebral impairment and improves spatial cognitive deficits after transient focal ischemia and identification of active compounds [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 452.
- [21] Zhang Q, Zhao Y, Xu Y, *et al*. Sodium ferulate and *n*-butylidenephthalate combined with bone marrow stromal cells (BMSCs) improve the therapeutic effects of angiogenesis and neurogenesis after rat focal cerebral ischemia [J]. *J Transl Med*, 2016, 14(1): 223.
- [22] Eikelenboom P, Veerhuis R, Scheper W, *et al*. The significance of neuroinflammation in understanding Alzheimer's disease [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2006, 113(11): 1685-1695.
- [23] Schram M T, Euser S M, De Craen A J, *et al*. Systemic markers of inflammation and cognitive decline in old age [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2007, 55(5): 708-716.
- [24] Dantzer R, O'Connor J C, Freund G G, *et al*. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2008, 9(1): 46-56.
- [25] Rizavi H S, Ren X, Zhang H, *et al*. Abnormal gene expression of proinflammatory cytokines and their membrane-bound receptors in the lymphocytes of depressed patients [J]. *Psychiatry Res*, 2016, 240: 314-320.
- [26] Shelton R C, Claiborne J, Sidoryk-Wegrzynowicz M, *et al*. Altered expression of genes involved in inflammation and apoptosis in frontal cortex in major depression [J]. *Mol Psychiatry*, 2011, 16(7): 751-762.
- [27] Yazir Y, Utkan T, Gacar N, *et al*. Resveratrol exerts anti-inflammatory and neuroprotective effects to prevent memory deficits in rats exposed to chronic unpredictable mild stress [J]. *Physiol Behav*, 2015, 138: 297-304.
- [28] Shan H, Bian Y, Shu Z, *et al*. Fluoxetine protects against IL-1 β -induced neuronal apoptosis via downregulation of p53 [J]. *Neuropharmacology*, 2016, 107: 68-78.
- [29] Ahmed M E, Tucker D, Dong Y, *et al*. Methylene Blue promotes cortical neurogenesis and ameliorates behavioral deficit after photothrombotic stroke in rats [J]. *Neuroscience*, 2016, 336: 39-48.
- [30] Calcia M A, Bonsall D R, Bloomfield P S, *et al*. Stress and neuroinflammation: a systematic review of the effects of stress on microglia and the implications for mental illness [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2016, 233(9): 1637-1650.
- [31] Doss H M, Dey C, Sudandiradoss C, *et al*. Targeting inflammatory mediators with ferulic acid, a dietary polyphenol, for the suppression of monosodium urate crystal-induced inflammation in rats [J]. *Life Sci*, 2016, 148: 201-210.
- [32] Xu Y, Sheng H, Bao Q, *et al*. NLRP3 inflammasome activation mediates estrogen deficiency-induced depression- and anxiety-like behavior and hippocampal inflammation in mice [J]. *Brain Behav Immun*, 2016, 56: 175-186.
- [33] Liu Y M, Shen J D, Xu L P, *et al*. Ferulic acid inhibits neuro-inflammation in mice exposed to chronic unpredictable mild stress [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 45: 128-134.
- [34] Ali T, Badshah H, Kim T H, *et al*. Melatonin attenuates *D*-galactose-induced memory impairment, neuroinflammation and neurodegeneration via RAGE/NF-KB/JNK signaling pathway in aging mouse model [J]. *J Pineal Res*, 2015, 58(1): 71-85.
- [35] Lee H R, Hwang I S, Kim J E, *et al*. Altered expression of gamma-secretase components in animal model of major depressive disorder induced by reserpine administration [J]. *Lab Anim Res*, 2012, 28(2): 109-114.
- [36] Mori T, Koyama N, Guillot-Sestier M V, *et al*. Ferulic acid is a nutraceutical beta-secretase modulator that improves behavioral impairment and alzheimer-like pathology in transgenic mice [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e55774.
- [37] Guillemain G J. Quinolinic acid, the inescapable neurotoxin [J]. *FEBS J*, 2012, 279(8): 1356-1365.
- [38] Orlando L R, Alsdorf S A, Penney J B Jr, *et al*. The role of group I and group II metabotropic glutamate receptors in modulation of striatal NMDA and quinolinic acid toxicity [J]. *Exp Neurol*, 2001, 167(1): 196-204.
- [39] Karin M, Greten F R. NF-kappaB: linking inflammation and immunity to cancer development and progression [J]. *Nat Rev Immunol*, 2005, 5(10): 749-759.
- [40] Koshiguchi M, Komazaki H, Hirai S, *et al*. Ferulic acid suppresses expression of tryptophan metabolic key enzyme indoleamine 2, 3-dioxygenase via NFkappaB and p38 MAPK in lipopolysaccharide-stimulated microglial cells [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2017, 81(5): 966-971.
- [41] Szulc-Kielbik I, Kielbik M, Klink M. Ferulic acid but not alpha-lipoic acid effectively protects THP-1-derived macrophages from oxidant and pro-inflammatory response to LPS [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2017, 39(6): 330-337.
- [42] Xiao W, Hodge D R, Wang L, *et al*. NF-kappaB activates

- IL-6 expression through cooperation with c-Jun and IL6-AP1 site, but is independent of its IL6-NFkappaB regulatory site in autocrine human multiple myeloma cells [J]. *Cancer Biol Ther*, 2004, 3(10): 1007-1017.
- [43] Lampiasi N, Montana G. An *in vitro* inflammation model to study the Nrf2 and NF-kappaB crosstalk in presence of ferulic acid as modulator [J]. *Immunobiology*, 2018, 223(4/5): 349-355.
- [44] Blokland A, Schreiber R, Prickaerts J. Improving memory: a role for phosphodiesterases [J]. *Curr Pharm Des*, 2006, 12(20): 2511-2523.
- [45] Ahmed T, Frey J U. Expression of the specific type IV phosphodiesterase gene PDE4B3 during different phases of long-term potentiation in single hippocampal slices of rats *in vitro* [J]. *Neuroscience*, 2003, 117(3): 627-638.
- [46] Huang H, Hong Q, Tan H L, *et al*. Ferulic acid prevents LPS-induced up-regulation of PDE4B and stimulates the cAMP/CREB signaling pathway in PC12 cells [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, 37(12): 1543-1554.
- [47] Schildkraut J J. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence 1965 [J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 1995, 7(4): 524-533.
- [48] Pineyro G, Blier P. Autoregulation of serotonin neurons: role in antidepressant drug action [J]. *Pharmacol Rev*, 1999, 51(3): 533-591.
- [49] Cryan J F, Mombereau C, Vassout A. The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity: review of pharmacological and genetic studies in mice [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2005, 29(4/5): 571-625.
- [50] Zeni A L, Zomkowski A D, Maraschin M, *et al*. Ferulic acid exerts antidepressant-like effect in the tail suspension test in mice: evidence for the involvement of the serotonergic system [J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 679(1/3): 68-74.
- [51] Chen J, Lin D, Zhang C, *et al*. Antidepressant-like effects of ferulic acid: involvement of serotonergic and norepinephrine systems [J]. *Metab Brain Dis*, 2015, 30(1): 129-136.
- [52] Zhang Y J, Huang X, Wang Y, *et al*. Ferulic acid-induced anti-depression and prokinetics similar to Chaihu-Shugan-San via polypharmacology [J]. *Brain Res Bull*, 2011, 86(3/4): 222-228.
- [53] Rubio G, San L, Lopez-Munoz F, *et al*. Reboxetine adjunct for partial or nonresponders to antidepressant treatment [J]. *J Affect Disord*, 2004, 81(1): 67-72.
- [54] Huang W, Chen Z, Wang Q, *et al*. Piperine potentiates the antidepressant-like effect of trans-resveratrol: involvement of monoaminergic system [J]. *Metab Brain Dis*, 2013, 28(4): 585-595.
- [55] Rinwa P, Kumar A, Garg S. Suppression of neuroinflammatory and apoptotic signaling cascade by curcumin alone and in combination with piperine in rat model of olfactory bulbectomy induced depression [J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e61052.
- [56] Li G, Ruan L, Chen R, *et al*. Synergistic antidepressant-like effect of ferulic acid in combination with piperine: involvement of monoaminergic system [J]. *Metab Brain Dis*, 2015, 30(6): 1505-1514.
- [57] Xu Y, Zhang L, Shao T, *et al*. Ferulic acid increases pain threshold and ameliorates depression-like behaviors in reserpine-treated mice: behavioral and neurobiological analyses [J]. *Metab Brain Dis*, 2013, 28(4): 571-583.
- [58] Xu Y, Lin D, Yu X, *et al*. The antinociceptive effects of ferulic acid on neuropathic pain: involvement of descending monoaminergic system and opioid receptors [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(15): 20455-20468.
- [59] Golden T R, Hinerfeld D A, Melov S. Oxidative stress and aging: beyond correlation [J]. *Aging Cell*, 2002, 1(2): 117-123.
- [60] Sarandol A, Sarandol E, Eker S S, *et al*. Major depressive disorder is accompanied with oxidative stress: short-term antidepressant treatment does not alter oxidative-antioxidative systems [J]. *Hum Psychopharmacol*, 2007, 22(2): 67-73.
- [61] Moylan S, Berk M, Dean O M, *et al*. Oxidative & nitrosative stress in depression: why so much stress? [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2014, 45: 46-62.
- [62] Behr G A, Moreira J C, Frey B N. Preclinical and clinical evidence of antioxidant effects of antidepressant agents: implications for the pathophysiology of major depressive disorder [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2012, 2012: 609421.
- [63] Stanic D, Plecas-Solarovic B, Petrovic J, *et al*. Hydrogen peroxide-induced oxidative damage in peripheral blood lymphocytes from rats chronically treated with corticosterone: the protective effect of oxytocin treatment [J]. *Chem Biol Interact*, 2016, 256: 134-141.
- [64] Freitas A E, Egea J, Buendia I, *et al*. Agmatine, by improving neuroplasticity markers and inducing Nrf2, prevents corticosterone-induced depressive-like behavior in mice [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(5): 3030-3045.
- [65] Schroeter H, Williams R J, Matin R, *et al*. Phenolic antioxidants attenuate neuronal cell death following uptake of oxidized low-density lipoprotein [J]. *Free Radic Biol Med*, 2000, 29(12): 1222-1233.
- [66] Pannala A S, Razaq R, Halliwell B, *et al*. Inhibition of peroxynitrite dependent tyrosine nitration by hydroxycinnamates: nitration or electron donation? [J]. *Free Radic Biol Med*,

- 1998, 24(4): 594-606.
- [67] Lenzi J, Rodrigues A F, Ros Ade S, *et al.* Ferulic acid chronic treatment exerts antidepressant-like effect: role of antioxidant defense system [J]. *Meta Brain Dis*, 2015, 30(6): 1453-1463.
- [68] Gupta D, Radhakrishnan M, Kurhe Y. Effect of a novel 5-HT₃ receptor antagonist 4i, in corticosterone-induced depression-like behavior and oxidative stress in mice [J]. *Steroids*, 2015, 96: 95-102.
- [69] Stein-Behrens B A, Lin W J, Sapolsky R M. Physiological elevations of glucocorticoids potentiate glutamate accumulation in the hippocampus [J]. *J Neurochem*, 1994, 63(2): 596-602.
- [70] Zeni A L B, Camargo A, Dalmagro A P. Ferulic acid reverses depression-like behavior and oxidative stress induced by chronic corticosterone treatment in mice [J]. *Steroids*, 2017, 125: 131-136.
- [71] Yuan J, Yankner B A. Apoptosis in the nervous system [J]. *Nature*, 2000, 407(6805): 802-809.
- [72] Ali T, Badshah H, Kim T H, *et al.* Melatonin attenuates D-galactose-induced memory impairment, neuroinflammation and neurodegeneration via RAGE/NF- κ B/JNK signaling pathway in aging mouse model [J]. *J Pineal Res*, 2015, 58(1): 71-85.
- [73] Yang H, Qu Z, Zhang J, *et al.* Ferulic acid ameliorates memory impairment in d-galactose-induced aging mouse model [J]. *Int J Food Sci Nutr*, 2016, 67(7): 806-817.
- [74] Pluemsamran T, Onkoksoong T, Panich U. Caffeic acid and ferulic acid inhibit UVA-induced matrix metalloproteinase-1 through regulation of antioxidant defense system in keratinocyte HaCaT cells [J]. *Photochem Photobiol*, 2012, 88(4): 961-968.
- [75] Kanski J, Aksenova M, Stoyanova A, *et al.* Ferulic acid antioxidant protection against hydroxyl and peroxy radical oxidation in synaptosomal and neuronal cell culture systems in vitro: structure-activity studies [J]. *J Nutr Biochem*, 2002, 13(5): 273-281.