

설치류 Neuro-2A 신경세포에서 홍경천 에탄올 추출물의 소포체 스트레스 억제효과

조남은^{1*}, 송영순²

¹대전대학교 대체의학과 석사, ²동방문화대학원대학교 약용작물학 박사과정

Inhibitory Effects of Ethanol Extract of *Rhodiola Sacra* on Endoplasmic Reticulum Stress in Neuro-2A Cells

Nam-Eun Jo^{1*}, Young-soon Song²

¹MA in Alternative Medicine from Daejeon University

²Doctoral Course, Graduate School of Oriental Culture Graduate School of Medicinal Crop Science

요 약 성장하는 증거는 소포체 (ER) 스트레스의 매개 세포 사멸이 알츠하이머병을 포함한 신경 퇴행성 질환의 병리학 적 발달에 중요한 역할을 한다. 로디올라 사크라(ERS)의 에탄올 추출물은 ER 스트레스 유도제인 호모시스테인(Hcy) 세포 사멸과 ER 스트레스의 신경 neuro -2A 세포를 보호할 수 있는지를 조사한다. 뉴런 세포에서 Hcy는 MTT 분석에 의해 확인된 바와 같이 세포 생존 가능성은 현저히 감소시켰고, Annexin V 양성 세포의 사멸을 유도했다. ERS로 전 처리한 Hcy세포 생존력 및 세포 사멸 손실은 약화되었으며, Hcy는 C/EBP 상 동성 단백질과 78-kDa 포도당 조절 단백질의 발현 및 X-box 결합 단백질 -1 (xbp1) mRNA의 접합에 스트레스를 유도했다. ESR은 Hcy에 의해 유도된 xbp-1 mRNA 접합, GRP78 및 CHOP 세포를 감소시켜 Hcy-induced ER 스트레스 및 세포 사멸에 대한 보호를 나타내며, Western blotting 분석에 heme oxygenase-1의 발현 및 HO-1 효소 활성 억제는 hemin에 의한 세포 사멸을 감소시키는 등 신경 퇴행성 질환에 치료적 가치를 보여준다.

주제어 : 티벳홍경천, 소포체 스트레스, 호모시스테인, 세포 사멸, 신경 세포, 헴 옥시젠아제 -1

Abstract Growing evidence suggests that mediating apoptotic cell death of ER stress plays an important role in pathological development of neurodegenerative diseases including Alzheimer's disease. The ethanol extract of Rodiola sacra (ERS) investigates whether ER stress protects neuroinvasive neuro-2A cells from homocysteine (Hcy) cell death and ER stress. In neuronal cells, Hcy markedly decreased the viability of the cells and induced the death of Annexin V-positive cells as confirmed by MTT assay. The Hcy cell viability and apoptotic loss pretreated with ERS were attenuated, and Hcy showed stress in the expression of C / EBP homologous protein, 78-kDa glucose regulatory protein and the junction of X-box binding protein-1 (xbp1) mRNA . ESR decreased Hcy-induced mRNA binding, GRP78 and CHOP cells induced Hcy-induced ER stress and apoptosis, and Western blotting revealed expression of heme oxygenase-1 and HO-1 enzyme activity Inhibition is indicative of therapeutic value for neurodegenerative diseases such as decreased cell death by hemin.

Key Words : Tibet Hong Kyung Chun, defoliating stress, homocysteine, apoptosis, neuron, hemoxigenase-1

*Corresponding Author : Nam-Eun Jo(jne6886@daum.net)

Received June 3, 2019

Accepted August 20, 2019

Revised July 10, 2019

Published August 28, 2019

1. 서론

돌나물과(Crassulaceae)의 돌꽃속(*Rhodiola*)에 속하는 홍경천(紅景天, *Rhodiola sacra*)은 유럽과 아시아 고산지대에 서식하는 여러해살이 초본식물이며 뿌리와 줄기는 약용으로 사용한다[1,2]. 티벳 紅景天(*Rhodiola kirilowii*)의 根과 根莖에 補氣清肺, 益智養心, 收澁止血, 散瘀消腫의 효능이 있고, 神經症, 氣虛體弱, 病後畏寒, 肺熱咳嗽, 氣短乏力 등의 치료에 사용했으며[3,5], 강장효능, 신경증과 고혈압, 노인성 심장쇠약, 빈혈, 신경계 자극, 폐결핵, 당뇨병, 간 및 담낭 질환, 고산병 예방, 산후 허약 과 건망증, 우울증 감소에 사용되었으며 효능을 밝힌 항산화 효능[6], 스트레스와 정신적 작업능력의 향상[7,8], 신경세포손상 보호[9], 학습과 기억 증강[10] 및 운동능력 향상[11,12] 등이 있다.

소포체(endoplasmic reticulum, 이하 ER로 표기함)는 필수적인 소기관으로 세포기능을 조절하는 칼슘 저장 및 세포생존과 관련된 신호를 생성하여 전달하며[13-16], 접힘(folding)을 통해 구조형성 및 변형을 거친 후 세포 내부의 정해진 위치로 운송된다.

소포체에서 단백질이 접힘에 실패하여 미접힘(unfolding) 상태가 발생하고, 단백질이 분해되지 않고 축적되는 경우에 '소포체 스트레스(ER stress)'가 발생한다[13-16]. 최근 치매와 같은 퇴행성 신경계 질환[13-16], 당뇨와 같은 대사성 질환[17], 관절염과 같은 염증성 질환[18], 등에서 만성적인 ER 스트레스가 발생하고 있으며, 이것은 질병의 병리기작과 밀접한 관련이 있다는 것을 의미한다.

인노시톨-필요성 단백질 1번(inositol-requiring protein 1, IRE1)은 ER 스트레스에 대하여 가장 민감하게 작동한다[19]. 따라서 IRE1은 ER 스트레스 발생의 유무 및 예측할 수 있는 중요한 감지기이며, 발생 여부를 판별하는 지표로 활용되고 있다[19].

홍경천의 주요 약리작용 물질로 알려진 salidroside는 신경세포 및 혈관내피세포에서 HO-1 발현을 유도하여 산화 스트레스를 감소시키는 효과가 있는 것으로 보고되었다[20-22]. 그러나 ER 스트레스를 억제시킬 수 있는지에 대한 연구는 아직까지 보고된 바 없으며, 이에 대한 기초적 연구가 필요하다고 생각한다.

본 연구는 홍경천의 에탄올 추출물(ethanol extract of *Rhodiola sachalinensis*; 이하 ERS로 표기함)이 신경세포에 유발된 ER 스트레스를 조절하여 신경세포를 보호할 수 있는지 조사하고자, 다음과 같은 연구를 수행

하였다.

첫째, Neuro-2A의 유도 물질로 잘 알려진[23], homcysteine을 과량으로 처리하여 ER를 억제할 수 있는지를 조사하였다. 둘째, 신경세포의 손상과 관련이 있는지와 억제시킬 수 있는지를 조사하였다.

셋째, ER스트레스에 저항하여 ERS처리가 신경세포를 보호하는 세포기작을 조사하였다.

2. 실험 재료 및 방법

2.1 재료

설치류 Neuro-2A 신경세포(CRL1446)는 ATCC 사(USA)에서 구입 하고, 홍경천은 티벳 홍경천연구소에서 구입 및 -20℃의 보관했으며, 시약은 phosphate-buffered saline, dimethylsulf oxide, tryp sin-EDTA, tetrazolium bromide salt (MTT), 4-pen ylbutyrate, Dulbecco's modification Eagle medium, hemin, salubrinal, homocysteine penicillin, tin protoporphyrin(SnPP), streptomycin은 Sigma-Aldrich 사(USA)와, fetal bovine serum은 Hyclone 사, HO-1, CHOP, actin 및 GRP78 항체는 Cell Signal 사, 등에서 구입 및 사용하였으며 기타 시약은 Merk 사(Germany) 및 Sigma-Aldrich 사에서 구입하였다.

기기는 감압농축기(N-1000 rotary evaporator, EYELA, Japan), vortex mixer (Vision Scientific Co., Korea), 동결기(NU-6625D36 ultra-low temperature freezer, NuAire, USA), 동결건조기(PVTFD-10R, Ilshin Lab Co. Ltd., Korea), clean bench (Vision Scientific Co., Korea), CO₂ 배양기(Forma Scientific Co., autoclave (Sanyo Co., Japan), cen trifuge (Sigma Co., USA), Muse™세포분석기 (Millipore, USA), PCR 기기(GeneAmp, PCR system 9700, USA), plate shaker (Bio-Rad, USA), ELISA reader (Molecular Devices Co., USA), Chemicod image analyzer(Bio-Rad, USA), 광학현미경(Carl Zeiss Co., Germany) 등을 사용하였다.

2.2 방법

본 실험에 사용된 홍경천은 건조한 후 분쇄한 50g을 질량의 10배 (w/v)에 해당하는 70% 에탄올과 혼합하여 80℃에서 2시간 30분 동안 단회 환류냉각에서 추출하고,

각각의 시료는 증류수에 용해시켜 Neuro-2A 세포는 10% FBS를 포함한 DMEM 배지를 사용하여 37°C, 5% CO₂로 유지된 CO₂ 세포를 배양하였다. Neuro-2A 세포 독성은 미토콘드리아 효소에 의해 보라색 포르마잔 (formazan)으로 MTT 측정 방법을 이용하였고, Neuro-2A 세포를 6-well plate에 3 × 10⁵ cells/well 농도로 12 시간 배양한 후 각각의 시료를 농도별로 처리하였으며 [20], ECL 용액(Bio-Rad)에 반응시켜 단백질 발현 정도를 Chemidoc image analyzer를 사용하여 분석하였다 [21].

또한 13,000 rpm에서 25분간 원심 분리하여 상층 액을 제거하고 pellet은 DEPC-DW 20 µL에 녹여 역전사 중합효소 연쇄반응 (reverse transcription-polymerase chain reaction; RT-PCR)에 사용하여 [24], 실험결과는 평균 ± 표준편차(SD)로 표시하였으며, 실험 군들 사이의 비교는 Prism software(GraphPad Software, USA)를 이용하여 one-way ANOVA로 분석하였고 사후 검정은 Bonferroni multiple *t*-test를 이용하여 통계적 유의성은 *p* < 0.05로 정하였다.

3. 실험 결과

3.1 ERS의 신경세포 사멸 억제효과

Neuro-2A 세포에 ERS의 세포독성을 조사하기 위하여, ERS를 0 µg/mL부터 50 µg/mL까지의 농도를 24 시간 처리한 다음, MTT 분석법으로 세포생존율을 조사하였다(Fig. 1A 참고). ERS는 40 µg/mL 농도 이하에서 독성이 발견되지 않았으나, ERS농도가 50 µg/mL에 도달할 경우 약 5%의 세포 생존율이 감소하였으며, ERS의 농도는 세포 독성이 관찰되지 않았고, 최대 보호효과가 관찰되는 10 µg/mL ~ 30 µg/mL 농도 범위를 유지했다.

Neuro-2A 세포에 ER 스트레스 유발과 Hcy의 농도 결정을 위해, MTT 분석법을 조사했다(Fig. 1B 참고). Hcy 1 mM에서 생존율이 약 40% 감소되었고, 2 mM에서 약 80% 감소하였다(Fig. 1B 참고). 이 같은 결과를, 본 연구에서는 Hcy 1 mM에서 ERS의 세포 보호효과를 관찰했다.

Hcy 1 mM에서 Neuro-2A 세포 생존율 감소는 ERS의 12시간 전처리에 의해 농도가 억제되었고, 10 µg/mL 최소 효과 및 30 µg/mL 최대 보호효과가 관찰되었다(Fig. 1B 참고).

이러한 결과로, 높은 농도의 Hcy는 신경세포의 손상 및 세포독성을 억제시킬 수 있음을 알 수 있었다(Fig. 1 참고).

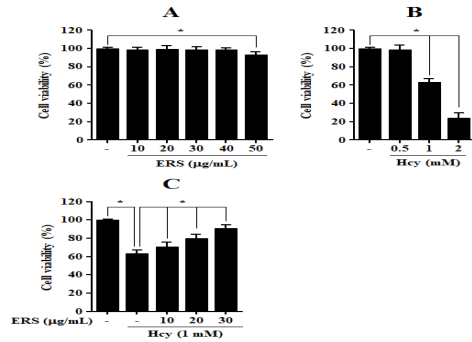


Fig. 1. Effects of ERS on Hcy-induced cytotoxicity.

3.2 ERS의 신경세포 apoptosis 억제효과

1 mM 농도의 Hcy 처리에 의한 Neuro-2A 신경세포의 생존율 감소가 apoptosis와 관련이 있는지 유식세포 분석기(flow cytometry)로 조사하여, Fig. 2에 보였다.

Apoptosis 과정이 진행되는 세포를 Annexin V형광 색소가 연결된 항체에 염색되며, 유식세포 분석기에서 Annexin V-양성으로 나타난 세포집단은 apoptosis가 유발된 세포집단을 의미한다. 시료를 처리하지 않은 정상 대조군 세포와 ERS를 처리한 신경세포(Fig. 2B 및 2E)에서 약 9% 이하의 apoptosis가 관찰되었고, Hcy를 단독 처리한 세포에서는 약 35% 이상의 apoptosis가 관찰되었으며, ERS를 12시간 전처리하고 Hcy를 처리한 신경 세포에서는 약 20% 이하의 apoptosis가 관찰되었다.

이 같은 관찰로, 높은 농도의 Hcy는 신경세포의 apoptosis를 유발시켜 신경세포 손상을 초래하고, ERS는 Hcy에 의한 apoptosis를 억제시켜 신경세포 손상을 차단시키는 효과가 있음을 알 수 있었다.

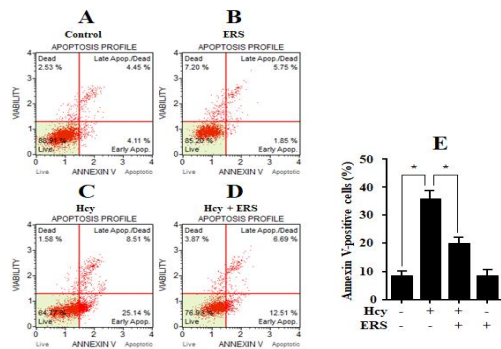


Fig. 2. Effects of ERS on Hcy-induced apoptosis.

3.3 ERS의 신경세포 ER 스트레스 억제효과

1 mM 농도의 Hcy 처리에 의한 Neuro-2A 신경세포의 apoptosis가 ER 스트레스와 관련이 있는지 확인하고자 mRNA 수준에서는 RT-PCR 그리고 단백질 수준에서는 웨스턴 블로팅 분석법으로 조사하였다.

RT-PCR 분석법에서 *Xbp-1* mRNA 절단이 관찰될 경우 ER 스트레스가 발생한 것으로 볼 수 있으며, 발생한 후에 특정 유전자가 활성화되는 단백질들이 있으며, 이중에서 GRP78은 양적으로 증가하고 CHOP은 새롭게 생성된다. 즉, 웨스턴 블로팅 분석법에서 GRP78의 단백질량이 증가하고 CHOP이 발현되는 경우 ER 스트레스가 발생한 것으로 볼 수 있다.

시료를 처리하지 않은 정상 대조군 세포에서는 ER 스트레스 표지인 *Xbp-1* mRNA 절단, ER 스트레스 발생 후에 나타나는 GRP78 단백질 증가 및 CHOP 단백질 발현을 관찰할 수 없었다. 그러나 apoptosis를 유발하는 높은 농도의 Hcy를 처리한 신경세포에서는 *Xbp-1* mRNA 절단, GRP78 단백질 증가 및 CHOP 단백질의 신생 발현을 관찰할 수 있었다.

한편, Hcy의 apoptosis를 억제하는 효과가 관찰된 농도의 ERS를 12 시간 전처리하고 1 mM 농도의 Hcy를 처리한 신경세포에서는 농도를 의존적으로 *Xbp-1* mRNA 절단 및 GRP78 단백질 증가가 억제되었고, CHOP 단백질의 신생 발현이 양적으로 감소하였다.

이러한 결과로부터, Hcy에 의한 apoptosis는 ER 스트레스 유발과 관련이 있으며 ER 스트레스 억제효과와 관련이 있음을 알 수 있었다.

3.4 ERS의 HO-1 발현효과

Neuro-2A 신경세포에서 ERS 처리가 HO-1 단백질 발현을 유도할 수 있는지 조사하여, Fig. 3에 보였다. 신경세포에 12시간 동안 ERS를 농도별로 처리할 경우, 농도 의존적인 HO-1 단백질 발현이 관찰되었다. 양성 대조군으로 hemin이 사용되었으며, 30 μ M 농도 hemin은 ERS에 의해서 HO-1 단백질 발현이 관찰된 동일한 위치에서 HO-1 단백질 발현을 유도한 결과, 신경세포 보호 단백질 HO-1 발현을 유도할 수 있음을 알 수 있었다.

3.5 ERS에 의해 유도된 HO-1의 역할

Neuro-2A 신경세포에서 ERS에 의한 HO-1 단백질 발현이 Hcy에 의해 유발된 apoptosis 및 ER 스트레스의 억제 효과와 어떤 관계가 있는지 조사하였다. HO-1

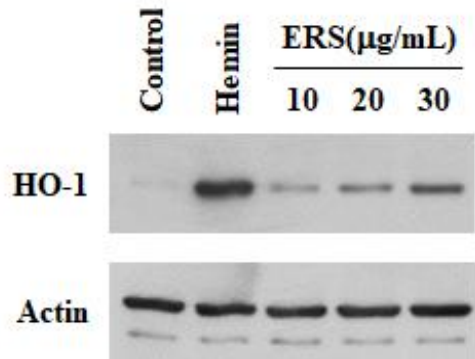


Fig. 3. Effects of ERS on HO-1 expression.

단백질의 활성을 SnPP를 처리하여 저해시킨 경우, ERS에 의한 apoptosis 억제효과가 상실되었다.

또한, SnPP 처리는 ERS에 의한 ER 스트레스 억제효과를 감소시켰다. 이 같은 결과로, Hcy에 의한 apoptosis 및 ER 스트레스를 억제시키는 것을 알 수 있었다.

3.6 ER 스트레스와 HO-1의 역할

Neuro-2A 신경세포에서 ER 스트레스 및 HO-1의 역할을 각각 조사하였다. 신경세포에서 1 mM Hcy 처리는 약 38% Annexin V-양성 세포집단이 관찰되어 apoptosis가 유도된 것을 확인할 수 있었다. 하위 신호를 차단하는 물질인 salubrinal를 동시에 처리한 경우, 약 19% Annexin V-양성 세포집단이 관찰되었으며, 이것을 Hcy 단독 처리와 비교할 경우 apoptosis가 감소된 것을 확인할 수 있었다. 즉, Hcy는 ER 스트레스를 유발하여 신경세포의 apoptosis를 유도하는 것을 알 수 있었으며, ER 스트레스를 감소시키는 화학적 ER 보호물질인 4-phenylbulyrate와 Hcy를 동시에 처리하는 경우, 약 15% Annexin V-양성 세포집단이 관찰되었으며, 단독 처리와 비교할 경우 유의하게 apoptosis가 감소된 것을 확인할 수 있었다.

이 실험 결과로부터 Hcy에 의해 유발된 ER 스트레스가 직접적으로 신경세포의 apoptosis와 관련이 있음을 알 수 있었다. 마지막으로 HO-1 단백질 발현 유도제로 알려진 hemin 처리는 Hcy를 처리한 Neuro-2A 신경세포에서 apoptosis를 ERS와 유사하게 감소시키는 것으로 나타났다.

이 같은 결과는, 신경세포의 apoptosis를 유발하여 세포 손상을 초래하고, HO-1 단백질 발현은 apoptosis

를 억제시키는 세포내 기전을 통해서 신경세포 보호효과를 나타내는 것을 알 수 있었다.

4. 고찰

본 연구에서 Neuro-2A 신경세포에 과량의 Hcy 처리할 경우, xbp-1 mRNA 스플라이싱 과정이 관찰되었고, GRP78과 CHOP 발현이 증가하였다. 이러한 결과로부터 Hcy 처리는 ER 스트레스를 유발한다는 것을 알 수 있으며, 세포독성은 apoptosis와 Hcy 처리에 의한 apoptosis가 ER 스트레스를 억제하는 물질로 알려진 salubrinal와 화학 샤페론(chemical chaperon)으로 4-phenylbutyrate에 의해 유의성 있게 감소되었다.

ESR 처리는 신경세포에서 ER 스트레스와 apoptosis를 억제시킬 수 있는 것으로 판단된다. 또한 Neuro-2A 신경세포에 ERS를 처리할 경우, HO-1 발현이 증가되는 것을 확인할 수 있었으며, 발현의 증가는 관찰된 apoptosis 억제효과 및 ER 스트레스 억제효과와 밀접한 관련이 있는 것으로 판단된다. 이는 HO-1 활성을 억제시키는 SnPP에 의해 ERS 처리에서 관찰된 ER 스트레스 및 apoptosis 억제효과가 상실되었기 때문이며, hemin 처리에 의해서 ERS와 유사하게 관찰되었다.

이와 같이 홍경천은 Neuro-2A 신경세포에서 Hcy를 이용한 ER 스트레스에 대하여 세포보호 효과를 보였으며, 홍경천의 ER 스트레스 억제효과는 HO-1 발현과 일정 부분이 관련되었다. 그러나 본 연구로는 홍경천에 의해 발현된 HO-1이 ER 스트레스를 감소시키는 세포내 기전을 명확하게 제시할 수 없었다. HO-1 활성에 의한 산화성 유리 헴의 제거효과, 헴 대사산물(일산화탄소, biliverdin 등)에 의한 항산화 및 세포보호 효과 등이 복합적으로 작용하여 ER 스트레스를 억제시키는 것으로 판단되며, 정확한 기전에 대한 연구와 ER 스트레스와 관련 있는 퇴행성 신경계 질환(알츠하이머 질환, 혈관성 치매 등)의 치료에 따라 홍경천의 임상적 활용에 대한 연구는 향후 지속적으로 이루어져야 할 것으로 본다.

5. 결론

홍경천은 신경세포 보호효과가 있는 것으로 알려져 있으나, 어떤 약리 기전에 의해서 신경세포 보호효과가 나타나는지 잘 알려져 있지 않다. 본 연구는 홍경천의 신경

세포 보호효과 기전을 조사하기 위해 홍경천 에탄올 추출물(ERS)이 신경세포에서 ER 스트레스를 억제시킬 수 있다는 가설을 설정하고, 본 연구를 수행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. Neuro-2A 신경세포에서 ERS 처리는 Hcy 처리에 의해 유도된 세포독성 및 apoptosis를 억제시켰다.
2. Neuro-2A 신경세포에서 ERS 처리는 Hcy 처리에 의해 유도된 ER 스트레스를 억제시켰다.
3. Neuro-2A 신경세포에서 ERS 처리는 신경세포 보호효과가 있는 HO-1 발현을 증가시켰다.
4. Neuro-2A 신경세포에서 HO-1 발현은 ERS 처리에서 관찰된 ER 스트레스 및 apoptosis 억제효과와 밀접한 관계가 있으며, 이러한 결과로 볼 때, 홍경천은 신경세포에서 HO-1 발현을 증가시켜 ER 스트레스와 apoptosis 및 치매의 원인으로 알려진 과도한 신경세포의 사멸을 억제시킨다. 신경세포의 보호효과 기전이 확인된 홍경천은 치매 치료 및 예방에 사용될 수 있을 것으로 사료된다.

REFERENCES

- [1] A. P. P. Adaptogen. (2001). *Rhodiola rosea*: a possible plant adaptogen. *Altern Med Rev*, 6(3), 293-302.
- [2] D. S. Ming et. al. (2005). Bioactive compounds from *Rhodiola rosea* (Crassulaceae). *Phytother Res*, (9), 740-743.
- [3] National Pharmacopoeia Commission. (2000). *Pharmacopoeia of the People's Republic of China Appendix*. Beijing, Chemical Industry Press. p. 27.
- [4] Editorial Board of China National Herbal Medicine, *Chinese Materia Medica*. (1999). Zhonghua Bencao. Shanghai, Shanghai Science and Technology Press. p. 763.
- [5] Zhou Ronghan. *Traditional Chinese Medicine Resources*. (1987). Beijing, China Medical Science and Technology Press. pp. 83-85.
- [6] K. D. Prasad et al. (2005). Cytoprotective and antioxidant activity of *Rhodiola imbricata* against tert-butyl hydroperoxide induced oxidative injury in U-937 human macrophages. *Mol Cell Biochem*. 275(1-2), 1-6. DOI: 10.1007/s11010-005-7637-1
- [7] V. Darbinyan, A. Kteyan, A. Panossian, E. Gabrielian, G. Wikman & H. Wagner. (2007). *Rhodiola rosea* in stress induced fatigue—a double blind cross-over study of a standardized extract SHR-5 with a repeated

- low-dose regimen on the mental performance of healthy physicians during night duty. *Phytomedicine*, 7(5), 365–371.
DOI: 10.1016/s0944-7113(00)80055-0
- [8] V. A. Shevtsov et al. (2003). A randomized trial of two different doses of a SHR-5 *Rhodiola rosea* extract versus placebo and control of capacity for mental work. *Phytomedicine*, 10(2-3), 95–105.
DOI: 10.1078/094471103321659780
- [9] I. Mook-Jung et al. (2002). Neuroprotective effects of constituents of the oriental crude drugs, *Rhodiola sacra*, *R. sachalinensis* and *Tokaku-joki-to*, against beta-amyloid toxicity, oxidative stress and apoptosis. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 25(8), 1101–1104.
DOI: 10.1248/bpb.25.1101
- [10] V. D. Petkov et al. (1986). Effects of alcohol aqueous extract from *Rhodiola rosea* L. roots on learning and memory. *Acta physiologica et pharmacologica Bulgarica*, 12(1), 3–16.
- [11] M. Abidov, F. Crendal, S. Grachev, R. Seifulla & T. Ziegenfuss. (2003). Effect of extracts from *Rhodiola rosea* and *Rhodiola crenulata* (Crassulaceae) roots on ATP content in mitochondria of skeletal muscles. *Bulletin of experimental biology and medicine*, 136(6), 85–87.
DOI: 10.1023/b:bebm.0000020211.24779.15
- [12] K. De Bock, B. O. Eijnde, M. Ramaekers & P. Hespel. (2004). Acute *Rhodiola rosea* intake can improve endurance exercise performance. *International journal of sport nutrition & exercise metabolism*, 14(3), 298–307.
DOI: 10.1123/ijsnem.14.3.298
- [13] H. C. Huang, D. Tang, S. Y. Lu & Z. F. Jiang. (2015). Endoplasmic reticulum stress as a novel neuronal mediator in Alzheimer's disease. *Neurol Res*, 37(4), 366–374.
DOI: 10.1179/1743132814y.0000000448
- [14] A. I. Placido et al. (2014). The role of endoplasmic reticulum in amyloid precursor protein processing and trafficking: implications for Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1842(9), 1444–1453.
DOI: 10.1016/j.bbdis.2014.05.003
- [15] J. Q. Li, J. T. Yu, T. Jiang & L. Tan. (2015). Endoplasmic reticulum dysfunction in Alzheimer's disease. *Molecular neurobiology*, 51(1), 383–395.
DOI: 10.1007/s12035-014-8695-8
- [16] M. Suzanne & M. Tong. (2014). Brain metabolic dysfunction at the core of Alzheimer's disease. *Biochemical pharmacology*, 88(4), 548–559.
DOI: 10.1016/j.bcp.2013.12.012
- [17] L. Salvado, X. Palomer, E. Barroso & M. Vazquez-Carrera. (2015). Targeting endoplasmic reticulum stress in insulin resistance. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 26(8), 438–448.
DOI: 10.1016/j.tem.2015.05.007
- [18] F. Navid & R. A. Colbert. (2017). Causes and consequences of endoplasmic reticulum stress in rheumatic disease. *Nature Reviews Rheumatology*, 13(1), 25–40.
DOI: 10.1038/nrrheu:m.2016.192
- [19] M. Maurel, E. Chevet, J. Tavernier & S. Gerlo. (2014). Getting RIDD of RNA: IRE1 in cell fate regulation. *Trends in biochemical sciences*, 39(5), 245–254.
DOI: 10.1016/j.tibs.2014.02.008
- [20] Y. Zhu, Y. J. Zhang, W. W. Liu, A. W. Shi & N. Gu. (2016). Salidroside suppresses HUVECs cell injury induced by oxidative stress through activating the Nrf2 signaling pathway. *Molecules*, 21(8), 1033.
DOI: 10.3390/molecules21081033
- [21] L. Zhang et al. (2010). Neuroprotective effects of salidroside against beta-amyloid-induced oxidative stress in SH-SY5Y human neuroblastoma cells. *Neurochem Int.*, 57(5), 547–555.
DOI: 10.1016/j.neuint.2010.06.021
- [22] L. Zhang et al. (2007). Protective effects of salidroside on hydrogen peroxide-induced apoptosis in SH-SY5Y human neuroblastoma cells. *Eur J Pharmacol*, 564(1-3), 18–25. DOI: 10.1016/j.ejphar.2007.01.089
- [23] B. M. Gardner, D. Pincus, K. Gotthardt, C. M. Gallagher & P. Walter. (2013). Endoplasmic reticulum stress sensing in the unfolded protein response. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 5(3), a013169.
- [24] R. Sano & J. C. Reed. (2013). ER stress-induced cell death mechanisms. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1833(12), 3460–3470.
DOI: 10.1016/j.bbamcr.2013.06.028

조 남 은(Nam-Eun Jo)

[장학원]



- 2019년 2월 : 대전대학교 보건의료대 대체의학 (석사)
- 2015년 3월 ~ 현재 : TCM연구학회 대전지부
- 관심분야 : 홍경천 알콜해독, 대체의학
- E-Mail : jne6886@hanmail.net

송 영 순(Young-Soon Song)

[장학원]



- 2015년 2월 : 대전대학교 사회복지사
- 2019년 7월 ~ 현재 : 동방문화대학원 대학교 약용작물학과 박사과정
- 관심분야 : 약용작물, 심리상담
- E-Mail : sys4945@hanmail.net