

## 생쥐에서 사간 추출물의 기억력 감퇴에 대한 개선 효과

정지욱\*

대구한의대학교 바이오산업융합학부

### Belamcandae Rhizoma Extract Improves Memory Impairment in Mice

Jung Ji Wook\*

Division of Bio-technology and Convergence, Daegu Haany University

**Abstract** – Belamcandae Rhizoma (BR), the rhizome of *Belamcanda chinensis* (L.) DC., possesses various biological properties such as anti-inflammatory activity, antioxidant activity and antimutagenic activity. However, there have been no studies on the anti-amnesic effect of BR. In this study, we assessed the improvement effect of BR extract on scopolamine-induced amnesia in mice. ICR mice were administrated with BR (50, 100 or 200 mg/kg, p.o.) and were subsequently injected of scopolamine (1 mg/kg, i.p.) 30 min before behavioral tasks (Y-maze, passive avoidance and Morris water maze tasks). To further assess the possible mechanisms of BR, the *ex vivo* acetylcholinesterase (AChE) activity was also evaluated. BR could ameliorate scopolamine-induced memory impairment and could regulate the cholinergic function by inhibiting the AChE activity. These data demonstrated that BR exert candidate extract against amnesia by restoring the cholinergic activity.

**Keywords** – *Belamcanda chinensis*, Belamcandae Rhizoma, Scopolamine, Memory, Dementia

아세틸콜린(Acetylcholine, ACh)은 최초로 확인된 신경전달물질로 기억 및 인지 및 밀접한 관계된 신경전달물질이며 choline과 acetyl coenzyme A가 choline acetyltransferase (ChAT)에 의해 합성되어 vesicular ACh transporter에 의해 분비되어 ACh 수용체에 결합되어 신호 전달을 유도하고 acetylcholinesterase(AChE)나 butyrylcholinesterase(BChE)에 의해 빠르게 choline과 acetic acid로 분해된다.<sup>1)</sup> 포유류 뇌에서 콜린신경계와 관계된 부위는 대뇌각교뇌피개핵과 등쪽외측피개핵, 시상 부분, 선조체, 기부 전뇌로 이들은 모두 기억 및 인지와 관련된 뇌 부위인 신피질, 해마, 편도체로 투영된다.<sup>2)</sup> ACh의 수용체는 크게 2가지로 nicotinic 수용체와 muscarinic 수용체(mAChRs)로 나뉘는데 mAChRs 저해제의 대표적인 약물이 scopolamine이다. Scopolamine은 비선택적 mAChRs 저해제로 mAChRs과 높은 친화성을 보이고 해리율이 낮으며 뇌로 빠르게 작용하여 인지 및 기억력 손상을 유도한다.<sup>3)</sup> 또한 scopolamine은 뇌를 위축시키고 β-amyloid 축적과 tau 단백질의 인산화를 유도하며 AChE

수치 증가와 acetyltransferase 활성 저해 및 세포의 산화적 방어 기전인 catalase, glutathione peroxidase, glutathione reductase, superoxide dismutase 등의 수치를 감소시킴으로<sup>4)</sup> 치매로 인한 뇌의 변화 및 행동 변화를 유사하게 쉽게 유발할 수 있어 인지 및 기억력과 관련한 연구에 많이 사용하고 있다.<sup>5-7)</sup>

범부채(*Belamcanda chinensis* (L.) DC.)는 전국 각지에 분포하는 붓꽃과(Iridaceae) 다년생 초본으로 7~8월에 황적색 바탕에 반점이 있는 꽃이 부채살 모양으로 퍼지듯 피고 9~10월에 타원형의 열매가 달리며 관상용으로 사용되거나 또는 뿌리줄기인 사간(射干, Belamcandae Rhizoma)을 약용으로 사용한다. 사간은 고르지 않은 덩어리로 갈라져 있으며 맛은 쓰고 매우며 냄새는 없으나 독이 있다. 사간의 모양은 줄기가 성기고 길어서 사인(射人)이 긴 장대를 들고 있는 모습과 같아서 붙여진 이름으로<sup>8)</sup> 오선(烏扇), 황원(黃遠), 야간(夜干)라고도 한다. 예로부터 열을 내리고 담을 제거하고 혈액이나 울기를 풀어주는 효능으로 열독으로 인한 담화가 울결된 증이나 목구멍이 붓고 아픈 병증, 기침을 하며 천증이 나타나는 증에 사용되었으며<sup>9)</sup> 최근 UVB로 인한 세포 자연사 및 콜라겐 손상에 대한 보호 효과,<sup>10)</sup> LPS 유도 raw

\*교신저자(E-mail): jwjung@dhu.ac.kr  
(Tel): +82-53-819-1337

264.7 세포에서의 항염증 효과,<sup>11)</sup> MSH로 자극한 B16F10세포에서 멜라닌 합성 억제 효과<sup>12)</sup> 등이 보고되었고, 성분에 대한 연구로는 tectorigenin의 신경보호 효과,<sup>13)</sup> tectoridin, iristectorin A, iridin, tectorigenin, irigenin과 irisfloreantin의 PC12 세포에서 lactate dehydrogenase 억제로 뇌졸중 억제 효과,<sup>14)</sup> 분리된 17종 성분의 NO 생성 억제 효과<sup>15)</sup> 등에 대해 보고되었다. 그러나 뇌 질환과 관련한 동물 실험결과는 보고된 바가 없으며 추출물에 대한 기억력 개선 효과에 대한 연구도 전무하였다. 이에 본 연구에서는 scopolamine으로 기억력 손상을 유도한 동물 모델에서 사간 에탄올 추출물의 기억력 개선 행동을 평가하고 AChE 억제능을 *ex vivo*에서 확인하였다.

## 재료 및 방법

**실험재료** - 연구에 사용된 사간은 계림약업사(대구)에서 구입하여 동아대학교 김동현 교수가 감정한 후 실험에 사용하였고 표본(DHU-2014-15)은 대구한의대학교 약리학연구실에 보관하였다. 사간 100 g에 70% 에탄올 1 L를 가하여 초음파로 2시간씩 3회 추출하였으며, 추출액은 여과지(Advantec No.2)로 여과하여 여액을 회수하고 감압 농축하고 얻은 추출물을 동결 건조하여 -20°C에 보관하여 실험에 사용하였다(수득율: 42.39%).

**실험동물** - 4주령 수컷 ICR mouse를 대한바이오링크(Chungbuk, Korea)로부터 공급받아 1주일 동안 순화 후 실험에 사용하였다. 사육기간 중 식이와 물은 자유 섭취시켰으며 사육실 온도는 23±1°C, 습도 50±5%, 조명시간 07:00-19:00(12시간 주기)로 환경을 유지하였다. 순화 기간을 거친 실험 동물에게 행동 실험 1시간 전 사간 추출물 50, 100 또는 200 mg/kg를 단회 경구 투여하였고 30분 뒤 scopolamine 1 mg/kg을 복강 투여하여 기억 손상을 유발하였다. 본 연구에서 진행된 동물실험 절차는 대구한의대학교 동물실험윤리위원회의 사전심의와 윤리 규정을 준수하여 수행하였다(승인번호: DHU2014-028).

**Y-maze** - 단기 기억력을 측정하는 실험으로 순차적으로 행동하는 능력을 평가하기 위한 방법으로 Y-maze test 실시하였다. 측정 장비는 세 개의 가지로 구성되어 있으며 각 가지의 길이는 42 cm, 넓이는 3 cm, 높이는 12 cm이고 세 가지가 접하는 각도는 120°이다. 이 장치는 검점색의 polyvinyl plastic으로 구성되어 있고, 세 개의 가지를 각각 A, B, C로 정한 뒤에 실험을 진행하였다. 실험동물을 넣고 8분 동안 각 가지에 실험동물의 꼬리까지 가지에 들어갈 때의 횟수와 각 가지에 차례로 들어간 경우를 헤아려 1점(실제변경, actual alternation)씩 부여하였다. 변경 행동력(alternation behavior)은 세 가지 모두에 걸치지 않게 들어가는 것으로 정의되며 다음의 수학적식에 의해 계산하였다.

변경 행동력(Spontaneous alteration, %) = 실제변경(actual alternation)/최고변경(maximum alternation) × 100(최고변경: 총 입장횟수 - 2)

**수동 회피** - 해마의 조건화된 기억과 변연계와 관련 있는 기억에 관한 영향 및 working memory ability를 평가하기 위해 회피학습상자(JEING DO BIO&PLANT CO., LTD., Seoul, Korea)를 이용하여 실험을 하였다. 수동회피 상자는 어두운 방과 밝은 방으로 나누어져 있으며, 밝은 방에 실험동물을 넣으면 어두운 방으로 넘어가는데 그 순간 5초간 0.5 mA의 전기충격을 가하였다. 전기충격을 가한 다음 날 실험동물을 밝은 방에 다시 넣었을 때 어두운 방에서의 전기충격을 기억하여 밝은 방에 머무르게 되는데 이때 체류하는 시간(step-through latency)을 측정하여 기억력을 평가하였다.

**Morris Water Maze** - 해마 의존적 공간학습 및 장기 기억력 개선에 대한 실험으로 원형으로 된 지름 90 cm, 높이 45 cm의 수조의 사분면 한 구역에 지름 9 cm, 높이 25 cm의 도피대를 설치하고 20±2°C 깨끗한 물을 도피대 보다 1 cm 정도 위로 채운 뒤 실험 동물이 도피대를 찾아가는데 걸리는 시간을 측정하였다. 원형 수조에서 4개의 표지판을 설치하여 4분면으로 나누어 입수하는 위치를 다르게 하여 하루 4번씩 반복하여 60초간 진행하였으며 실험 동물이 60초 안에 도피대를 찾으면 실험을 완료하였고 찾지 못한 경우 손으로 위치를 안내해주어 10초간 머무르게 하였다. 실험 마지막 날 도피대를 제거하고 학습능력을 측정하기 위해 120초간 도피대가 있었던 구역에 머무르는 시간을 측정하였고 모든 실험은 Ethovision program(Noldus, Netherlands)을 이용하여 기록 및 측정하였다.

**Acetylcholinesterase 활성** - AChE 활성 억제능을 확인하기 위해서 Ellman GL 등<sup>16)</sup>의 방법인 acetylthiocholine iodide (ASCh)를 기질로 사용한 비색분석법으로 실험하였다. 실험에 사용하지 않은 실험 동물을 경추 탈골 후 전체 뇌를 적출하여 차가운 sodium phosphate buffer(100 mM, pH 8.0)를 이용하여 균질화하고, 12,500 rpm, 20분간 원심분리 후 얻은 상층액을 이용하여 AChE 활성을 측정하는데 효소로 사용하였다. 시료와 양성 대조군으로 사용한 donepezil(Sigma-aldrich, USA)을 단계별 희석하여 사용하였다. Sodium phosphate buffer 134 μL, 75 mM ASCh 1 μL, 10 mM Ellman's 용액(5,5'-dithiobis-2-nitrobenzoic acid) 5 μL, 시료 또는 donepezil을 50 μL를 넣고 25°C에서 10분간 반응 후 효소원 10 μL를 넣고 25°C에서 5분간 반응 후 405 nm에서 흡광도를 측정하였다. 대조군으로는 효소를 첨가하지 않고 sodium phosphate buffer를 첨가한 반응액을 사용하였고, ASCh를 첨가하지 않은 반응액으로 시료와 효소 활성용 시약간의 비특이적 반응이 일어나지 않았음을 확인하였다. 시료를 첨가하지 않은 반응액을 AChE의 활성도를 100%로

하였을 때 각 시료를 첨가한 반응액의 AChE 활성 저해도를 그래프로 나타내었다.

**통계 처리** - 본 연구의 모든 실험 결과는 Prism 5(GraphPad Software, Inc., San Diego, USA)를 사용하여 산출하였다. 그룹 간 유의성 검정은 일원배치분산분석(one-way analysis of variance)를 실시하였고 Newman-Keuls test에 의해 유의수준  $p < 0.05$  이상에서 사후 검정을 실시하였다. 모든 결과는  $\text{mean} \pm \text{standard error of mean (SEM)}$ 으로 표시하였다.

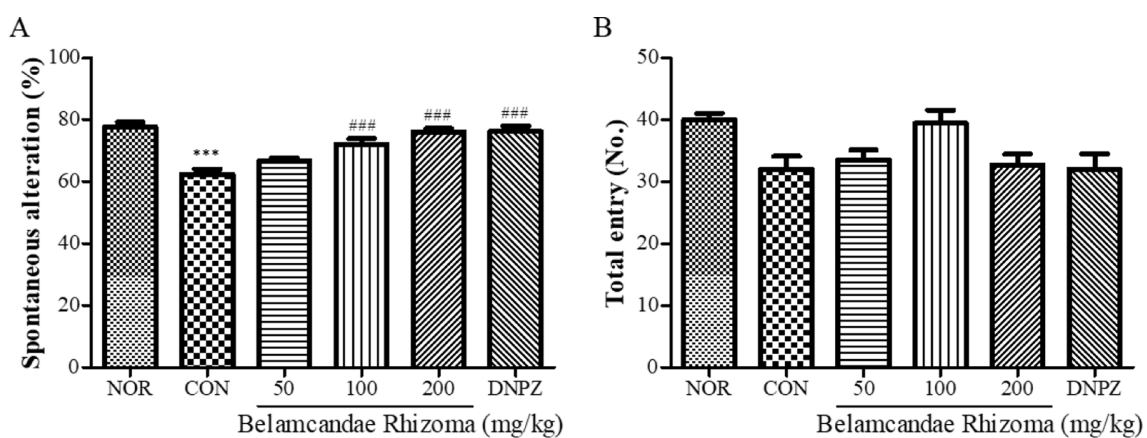
## 결과 및 고찰

사간에는 flavonoid인 astragalin과 isoflavonoid인 iridin, tectoridin, irigenin, tectorigenin, irisfloreantin, iristectorigenin A을 비롯한 다양한 polyphenol들이 포함되어 있다.<sup>17)</sup> Polyphenol은 식물의 뿌리, 잎, 꽃, 열매, 줄기 등 다양한 부위에 존재하며 식물의 생장과 직접적인 영향을 미치지 않지만 환경에 적응하여 살아가는데 필요한 역할을 한다. 또한 polyphenol은 항산화,<sup>18)</sup> 항암,<sup>19)</sup> 항염<sup>20)</sup> 뿐만 아니라 기억력,<sup>21)</sup> 우울증,<sup>22)</sup> 불안<sup>23)</sup> 등에 효능을 나타내며 최근 전세계적으로 문제인 virus에 대항하기 위하여 섭취할 영양소로도 추천하고 있다.<sup>24)</sup> 사간의 뇌 관련 연구로는 70% 에탄올 추출물로부터 분리한 성분의 hippocampal HT22 cell에서 보호 효과,<sup>25)</sup> 활성성분인 tectorigenin이 neuroprotective 기능을 하는 glycoprotein hormone인 erythropoietin 발현 유도,<sup>13)</sup> tectoridin과 tectorigenin의 neuroblastoma SH-SY5Y cell에서 보호 효과,<sup>26)</sup> 사간으로 분리한 성분들의 AChE와 BChE 억제 효과<sup>27)</sup>에 대해 보고되었다. 이러한 결과로 사간이 인지 및 기억에 효과가 있을 것이라 생각하고 본 연구에서는 scopolamine으로 유도한 인지 및 기억 손상 마우스에서 사간 70% 에탄올 추출물의 효과를 연구하였다.

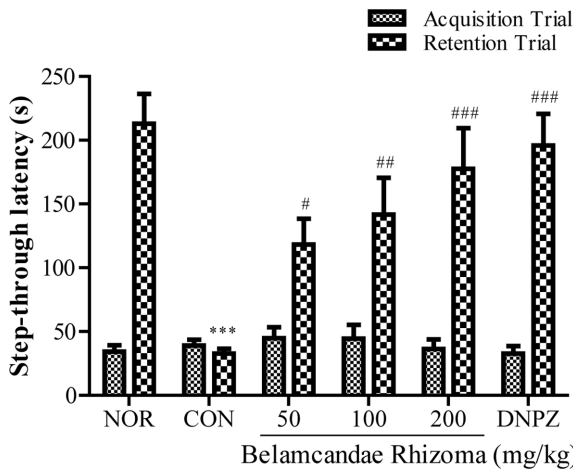
Donepezil은 FDA로부터 2번째로 승인 받은 알츠하이머 치매 치료제이나 설사, 메스꺼움, 구토, 어지러움과 같은 다양한 소화기 관련 부작용을 초래하지만 가역적으로 AChE를 억제할 수 있는 대표적인 acetylcholinesterase inhibitor이다.<sup>28)</sup> 따라서 mAChRs 저해제인 scopolamine으로 유도한 기억력 손상 모델에서 사간의 효과를 확인하는데 양성대조군으로 사용하였다.

사간의 working short-term memory에 대한 효과를 확인하기 위하여 Y-maze를 수행한 결과 용매만 투여한 NOR군의 변경 행동력이  $77.7 \pm 1.6\%$ 인 반면 scopolamine 투여한 CON군의 변경 행동력이  $62.5 \pm 1.7\%$ 로 유의하게 감소하여 기억 손상이 유발된 것을 확인하였고, donepezil과 scopolamine을 투여한 DNPZ군이  $76.2 \pm 1.8\%$ 로 감소된 변경 행동력을 증가시켜 연구 모델이 잘 확립된 것을 확인하였다. 또한 사간 50, 100 및 200 mg/kg와 scopolamine을 투여한 실험군에서  $66.7 \pm 1.0\%$ ,  $72.1 \pm 1.9\%$ ,  $76.1 \pm 1.1\%$ 로 CON군과 비교하여 변경 행동력이 농도 의존적으로 증가하는 것을 확인하였고(Fig. 1A) 각 가지에 들어간 총 입장 횟수가 모든 실험군 간의 차이가 없는 것을 확인하였다(Fig. 1B). 이는 사간이 실험동물의 행동양상에 영향을 주지 않고 기억력을 개선시키는 것을 의미한다.

사간의 emotional memory에 대한 효과를 확인하기 위하여 수동 회피를 수행한 결과 기억 평가에서 NOR군은  $213.0 \pm 23.4$ 초인 반면 CON군은  $32.8 \pm 3.9$ 초로 유의하게 감소하였고 DNPZ군이  $196.0 \pm 24.7$ 초로 NOR군과 비슷한 수준을 나타내어 본 연구 모델이 잘 확립된 것을 확인하였다. 사간 50, 100 및 200 mg/kg를 투여한 군은  $118.3 \pm 20.0$ 초,  $141.8 \pm 28.8$ 초,  $177.5 \pm 32.1$ 초로 농도 의존적으로 증가하는 것을 확인하였고 습득 평가에서는 모든 실험군 간의 차이가 없는 것을 확인하였다(Fig. 2). 이는 실험동물이 환경에 영



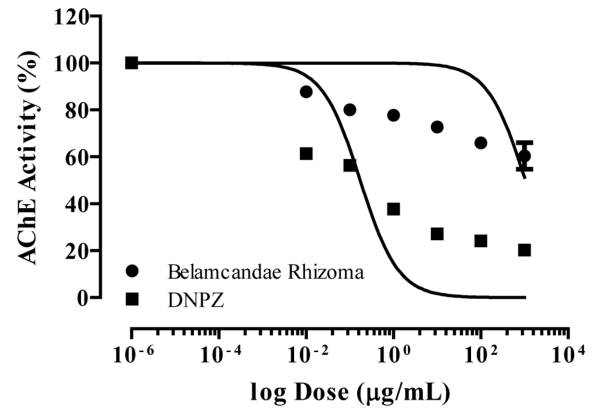
**Fig. 1.** Effect of Belamcandae Rhizoma on scopolamine-induced memory impairment in the Y-maze test. Spontaneous alteration (%) (A) and the total entry (B) were monitored for an 8-min session. Values are expressed as mean  $\pm$  SEM ( $n=6-7$ ). \*\*\* $P < 0.001$  vs NOR group, ### $P < 0.001$  vs CON group. Statistical level of significance analysis by one-way ANOVA followed by Newman-Keuls tests.



**Fig. 2.** Effect of *Belamcandae Rhizoma* on scopolamine-induced memory impairment in the passive avoidance test. Latency time was measured. Values are expressed as mean  $\pm$  SEM (n=6-8). \*\*\*P < 0.001 vs NOR group, #P < 0.05; ###P < 0.01; \*\*\*P < 0.001 vs CON group. Statistical level of significance analysis by one-way ANOVA followed by Newman-Keuls tests.

향을 미치지 않고 시간에 의해 기억력이 개선되는 것을 의미한다.

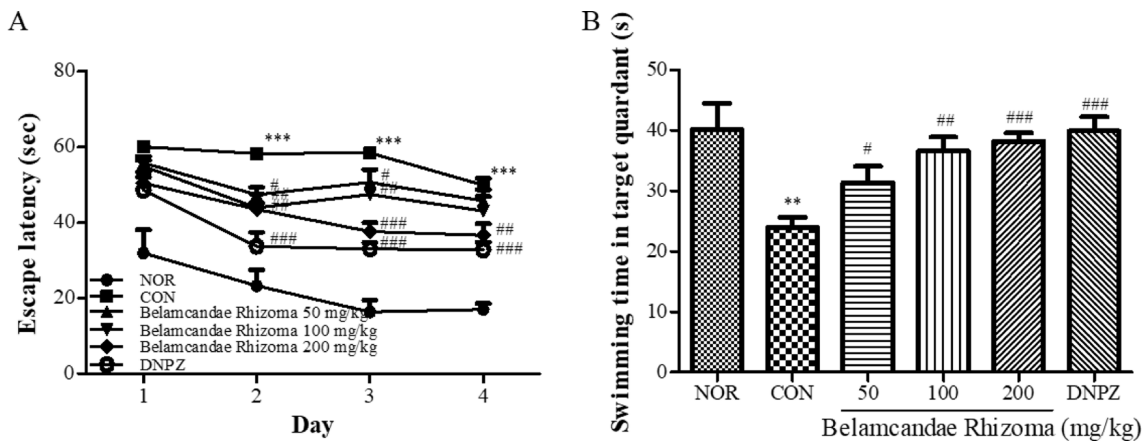
사간의 semantic, spatial working memory에 대한 효과를 확인하기 위하여 Morris water maze를 수행한 결과 기억을 습득하는 과정 동안 도피대를 찾아가는데 걸리는 시간이 NOR군은 첫째 날부터 감소하는 반면 CON군은 첫째 날부터 넷째 날까지 비슷한 수준으로 나타났고, DNPZ군에는 훈련이 진행됨에 따라 도피대를 찾아가는데 걸리는 시간이 감소하는 것을 확인하여 본 연구 모델이 잘 확립된 것을 확인



**Fig. 4.** Effect of *Belamcandae Rhizoma* on the AChE activity. The AChE inhibition rate of *Belamcandae Rhizoma* and donepezil was analyzed. Donepezil was used as a positive control. Data are presented as mean  $\pm$  SEM (n=3).

하였다. 시간 50, 100 및 200 mg/kg를 투여한 군 역시 훈련이 진행됨에 따라 도피대를 찾아가는데 걸리는 시간이 감소하는 것을 확인하였다(Fig. 3A). 도피대를 제거하고 수행한 probe test에서 도피대가 있던 구역에서 머무른 시간이 NOR군 40.2 $\pm$ 4.3초에 비하여 CON군에서 23.9 $\pm$ 1.7초로 유의하게 감소하였으나 시간 50, 100 및 200 mg/kg를 투여한 군에서 31.3 $\pm$ 2.7초, 36.6 $\pm$ 2.3초, 38.2 $\pm$ 1.4초로 농도 의존적으로 증가하였고 DNPZ군 역시 39.9 $\pm$ 2.3초로 증가하는 것을 확인하였다(Fig. 3B). 이는 사간이 장기 및 공간 기억력도 증가시키는 것을 의미한다.

사간의 기억력 개선 기전을 확인하기 위하여 AChE 억제 효과를 측정된 결과 donepezil과 사간의 IC<sub>50</sub> 값이 0.1493 µg/mL와 1036 µg/mL으로 각각 나타났따(Fig. 4). 이는 이전 연



**Fig. 3.** Effect of *Belamcandae Rhizoma* on scopolamine-induced memory impairment in the Morris water maze test. Escape latency (A) and exploration time in target quadrant (B) were monitored. The values shown the mean $\pm$ SEM (n=6-8). \*\*P < 0.01; \*\*\*P < 0.001 vs NOR group, #P < 0.05; ##P < 0.01; ###p < 0.001 vs the CON group. Statistical level of significance analysis by one-way ANOVA followed by Newman-Keuls tests.

구에서 사간의 성분인 piceatannol과 irisfloreantin이 AChE를 억제하는 효과가 보고되어<sup>27)</sup> 이로 인한 효과로 생각된다.

이상의 결과를 통해 사간이 cholinergic system인 AChE 억제를 통하여 scopolamine으로 유도된 단, 장기 인지 및 기억력 손상을 개선시키는 것으로 판단된다.

## 결 론

본 연구는 사간 에탄올 추출물을 scopolamine으로 유도한 인지 및 기억 감퇴모델에서 Y미로, 수동 회피 및 모리스 수중 미로 시험을 통하여 기억 개선 효과를 확인하였으며 그 기전으로 AChE의 저해능을 측정하였다. 그 결과 사간 에탄올 추출물이 scopolamine 유도 기억 감퇴 동물의 자발적 변경 행동력과 밝은 방에 머무르는 시간을 증가시키고, 도피대를 찾아가는데 걸리는 시간을 감소시켰을 뿐만 아니라 도피대가 머무른 구역의 수영 시간을 증가시켰다. 또한 *ex vivo*에서 AChE를 저해하는 것을 확인하였다. 이러한 결과로 미루어 보아 사간 에탄올 추출물이 향후 인지 및 기억력 손상에 대한 예방 또는 치료 약물로서 잠재적 가치가 있다고 여겨진다.

## 사 사

이 논문은 대구한의대학교 2018년도 전반기 기립연구년제 교원지원으로 작성되었습니다.

## 인용문헌

1. Takahashi, T. (2021) Multiple roles for cholinergic signaling from the perspective of stem cell function. *Int. J. Mol. Sci.* **22**: 666.
2. Ballinger, E. C., Ananth, M., Talmage, D. A. and Role, L. W. (2016) Basal forebrain cholinergic circuits and signaling in cognition and cognitive decline. *Neuron*. **91**: 1199-1218.
3. Drevets, W. C., Bhattacharya, A. and Furey, M. L. (2020) The antidepressant efficacy of the muscarinic antagonist scopolamine: Past findings and future directions. *Adv. Pharmacol.* **89**: 357-386.
4. Tang, K. S. (2019) The cellular and molecular processes associated with scopolamine-induced memory deficit: A model of Alzheimer's biomarkers. *Life Sci.* **233**: 116695.
5. Boiangiu, R. S., Mihasan, M., Gorgan, D. L., Stache, B. A. and Hritcu, L. (2021) Anxiolytic, promnesic, anti-acetylcholinesterase and antioxidant effects of cotinine and 6-hydroxy-L-nicotine in scopolamine-induced zebrafish (*Danio rerio*) model of Alzheimer's disease. *Antioxidants (Basel)* **10**: 212.
6. Brinza, I., Boiangiu, R. S., Hancianu, M., Cioanca, O., Erdogan Orhan, I. and Hritcu, L. (2021) Bay leaf (*Laurus nobilis* L.) incense improved scopolamine-induced amnesic rats by restoring cholinergic dysfunction and brain antioxidant status. *Antioxidants (Basel)* **10**: 259.
7. Baek, S. Y., Li, F. Y., Kim, J. H., Ahn, C., Kim, H. J. and Kim, M. R. (2020) Protein hydrolysate of silkworm pupa prevents memory impairment induced by oxidative stress in scopolamine-induced mice via modulating the cholinergic nervous system and antioxidant defense system. *Prev. Nutr. Food Sci.* **25**: 389-399.
8. MEDICCLASSICS [homepage on the Internet]. Korea Institute of Oriental Medicine; 2015 [cited 2 Feb 2021]. Available from: [https://medicclassics.kr/books/190/volume/22#content\\_426](https://medicclassics.kr/books/190/volume/22#content_426).
9. 한국한의학연구원. 오선(烏扇). 특허청; 2007.
10. Noh, D., Choi, J. G., Lee, Y. B., Jang, Y. P. and Oh, M. S. (2019) Protective effects of *Belamcandae Rhizoma* against skin damage by ameliorating ultraviolet-B-induced apoptosis and collagen degradation in keratinocytes. *Environ. Toxicol.* **34**: 1354-1362.
11. Park, S. J. and Kim, S. K. (2010) Anti-inflammatory effects of *Belamcanda Chinensis* water extract. *Korean J. Oriental Physiology & Pathology* **24**: 410-415.
12. Kim, D.-S., Sung, B.-G., Lee, J.-C., Lee, B.-K., Woo, W.-H. and Lim, K.-S. (2011) Inhibitory effect of *Belamcandae Rhizoma* on the melanogenesis in MSH-stimulated B16F10 cells. *J. Korean Med. Ophthalmol. Otolaryngol. Dermatol.* **24**: 25-35.
13. Liu, E. Y., Zheng, Z. X., Zheng, B. Z., Xia, Y., Guo, M. S., Dong, T. T. and Tsim, K. W. K. (2020) Tectorigenin, an isoflavone aglycone from the rhizome of *Belamcanda chinensis*, induces neuronal expression of erythropoietin via accumulation of hypoxia-inducible factor-1alpha. *Phytother. Res.* **34**: 1329-1337.
14. Li, S., Li, S., Tang, Y., Liu, C., Chen, L. and Zhang, Y. (2016) Ultrafiltration-LC-MS combined with semi-preparative HPLC for the simultaneous screening and isolation of lactate dehydrogenase inhibitors from *Belamcanda chinensis*. *J. Sep. Sci.* **39**: 4533-4543.
15. Lee, J. W., Lee, C., Jin, Q., Lee, M. S., Kim, Y., Hong, J. T., Lee, M. K. and Hwang, B. Y. (2015) Chemical constituents from *Belamcanda chinensis* and their inhibitory effects on nitric oxide production in RAW 264.7 macrophage cells. *Arch. Pharm. Res.* **38**: 991-997.
16. Ellman, G. L., Courtney, K. D., Andres Jr, V. and Featherstone, R. M. (1961) A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochemical pharmacology* **7**: 88-95.
17. Wozniak, D. and Matkowski, A. (2015) *Belamcandae chinensis* rhizome--a review of phytochemistry and bioactivity. *Fitoterapia* **107**: 1-14.
18. Gao, X., Xu, D., Zhang, X. and Zhao, H. (2020) Protective

- effect of lemon peel polyphenols on oxidative stress-induced damage to human keratinocyte HaCaT cells through activation of the Nrf2/HO-1 signaling pathway. *Front. Nutr.* **7**: 606776.
19. Hazafa, A., Rehman, K. U., Jahan, N. and Jabeen, Z. (2020) The role of polyphenol (flavonoids) compounds in the treatment of cancer cells. *Nutr. Cancer.* **72**: 386-397.
  20. Joseph, S. V., Edirisinghe, I. and Burton-Freeman, B. M. (2016) Fruit polyphenols: A review of anti-inflammatory effects in humans. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **56**: 419-444.
  21. Witte, A. V., Kerti, L., Margulies, D. S. and Floel, A. (2014) Effects of resveratrol on memory performance, hippocampal functional connectivity, and glucose metabolism in healthy older adults. *J. Neurosci.* **34**: 7862-7870.
  22. Moore, A., Beidler, J. and Hong, M. Y. (2018) Resveratrol and depression in animal models: A systematic review of the biological mechanisms. *Molecules* **23**: 2197.
  23. Liu, T., Ma, Y., Zhang, R., Zhong, H., Wang, L., Zhao, J., Yang, L. and Fan, X. (2019) Resveratrol ameliorates estrogen deficiency-induced depression- and anxiety-like behaviors and hippocampal inflammation in mice. *Psychopharmacology (Berl)* **236**: 1385-1399.
  24. Siddique, F., Abbas, R. Z., Mansoor, M. K., Alghamdi, E. S., Saeed, M., Ayaz, M. M., Rahman, M., Mahmood, M. S., Iqbal, A., Manzoor, M., Abbas, A., Javaid, A. and Hussain, I. (2020) An insight into COVID-19: A 21st century disaster and its relation to immunocompetence and food antioxidants. *Front. Vet. Sci.* **7**: 586637.
  25. Jeong, G., An, R., Oh, S., Kang, D., Lee, H. and Kim, Y. (2007) Cytoprotective activity of *Belamcanda chinensis* Rhizome against glutamate-induced oxidative injury in HT22 cells. *Nat. Prod. Sci.* **13**: 101-104.
  26. 임혜진 (2007) Neuroprotective effect of tectoridin and tectorigenin from *Belamcanda chinensis* in cell culture systems. 석사학위논문, 서울대학교; 서울: 2007.
  27. Ślusarczyk, S., Senol Deniz, F. S., Woźniak, D., Pecio, Ł., Pérez-Sánchez, H., Cerón-Carrasco, J. P., Stochmal, A., den-Haan Alonso, H., Matkowski, A. and Orhan, I. E. (2019) Selective *in vitro* and *in silico* cholinesterase inhibitory activity of isoflavones and stilbenes from *Belamcandae chinensis* rhizoma. *Phytochemistry Letters* **30**: 261-272.
  28. Marucci, G., Buccioni, M., Ben, D. D., Lambertucci, C., Volpini, R. and Amenta, F. (2020) Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Neuropharmacology* **6**: 108352.
- (2021. 2. 17 접수; 2021. 3. 16 심사;  
2021. 3. 18 게재확정)