

인삼의 생약학적, 생리학적 효과

¹한국과학기술원 생명과학과, ²KT & G 중앙연구소

정안식¹ · 조경주¹ · 오장희¹ · 박종대²

Pharmacological and Physiological Effects of Ginseng

An-Sik Chung¹, Kyoung-Joo Cho¹, Jang-Hee Oh¹ and Jong Dae Park²

¹Korea Advanced Institute of Science and Technology, Daejeon 305-701, Korea,

²KT&G Central Research Institute, Daejeon 305-805, Korea

For centuries, ginseng has been a high value herb in the Far Eastern countries. Recently, many clinical trials using ginseng have been undertaken in the Western countries, as well as the East Asia. In this paper, we have summarized the diverse pharmacological and physiological effects of ginseng on various diseases such as diabetes, cancer and cardiovascular diseases. Ginseng improves glucose homeostasis and insulin sensitivity. It exerts cytotoxic and antimetastatic activities against various kinds of cancers, and induces differentiation or apoptosis of several cancer cells. Furthermore, ginseng has been reported to have an antineoplastic effect by enhancing immune functions, such as increasing number of natural killer cells. An antihypertensive effect of ginseng is shown to occur by the enhanced synthesis and release of nitric oxide (NO). In addition, ginseng exerts antiatherosclerotic and antiplatelet effects. Active constituents found in most ginseng species are ginsenosides, polysaccharide, peptides, polyacetylenic alcohols, and fatty acids. The major active components in *Panax ginseng* are ginsenosides, a group of saponins with triterpenoid dammarane structure. More than 30 ginsenosides have been isolated and novel structures continue to be identified from various ginsengs. Recently, an acidic polysaccharide named ginsan has been isolated from ginseng, which activates natural killer cells and T-cells, and further contributes its effectiveness in the immunoprevention and immunotherapy of cancer. Although there is a wealth of evidences suggesting that ginseng is useful for the treatment of several diseases, a great deal of vital researches remains to be solved as human clinical trials, ginseng's effectiveness at molecular levels and the standardization of ginseng extract.

Key Words: Ginseng, Diabetes, Cancer, Hypertension

서 론

인삼은 면역력 및 활력의 증진과 더불어 암, 당뇨, 심장 질환 등의 다양한 질병을 다스리는데 널리 사용되어온 약용 식물이다. 본문에서는 인삼의 다양한 질병에 관한 최근 연구 성과들을 재조명하였으며, 특히 당뇨와 고혈압, 그리고 암에 중점을 두어 인삼의 효용성에 대하여 서술하였다. 인삼은 당의 항상성 유지와 인슐린 감도를 증진시킨다. 또한 다양한 암세포주들에 있어서 세포독성과 전이 억제 효과를 나타내며, 몇 암세포주에서는 분화 혹은 세포예정사를 유도하기도 한다. 한편으로 면역 기능을 강화함으로써 종양의 생성을 억제하기도 한다. 인삼의 고혈압 완화 효과는 일산화질소(Nitric oxide, NO)의 생성과 배출을 증가시킴으로써 나타나며, 또 인삼의 성분 중에는 동맥 경화 억제 효과 및 혈소판 억제 효과를 보이는 물질도 함유되어 있다. 본문에서는 이러한 약학적, 임상적으로 유용한 자료를 제시함과 더불어 인삼의 잠재적인 효과를 어떻게 규명해야 하는가에 대한 연구 방향을 제시하고자 한다.

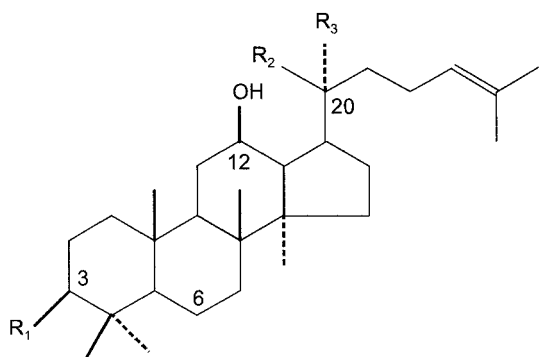
Panax ginseng C.A. Meyer의 뿌리, 즉 한국 인삼은 중국, 한국, 일본을 비롯한 동아시아국가들에서 약 2000년 이상 매우 귀중한 민간 약초로서 이용되어 왔다. *Panax*라는 말의 어원은 만병통치약을 뜻하는 "Panacea"에서 왔는데, 이는 인삼이 모든 병에 효험이 있으며 수명을 연장시켜 주고, 또 육체적인 강인함과 신체의 저항력을 증가시켜 준다는 의미를 지니고 있다. 중국의 전통 약용 및 식용 식물에 대한 서양의 관심이 높아지면서, 인삼의 판매는 북아메리카와 유럽을 비롯해 세계적으로 증가하는 추세이다.

대부분의 인삼 종에서 발견되는 활성성분은 ginsenosides, polysaccharides, peptides, polyacetylenic alcohols, fatty acid 등을 포함하고 있다.¹⁾ 인삼의 주요 활성 성분은 ginsenoside 라고 불리는 triterpenoid dammarane 구조를 가진 saponin 계열의 물질이다.²⁾ 30 종류 이상의 ginsenoside가 분리되었고,³⁾ 지금도 새로운 구조의 ginsenoside가 *Panax ginseng berry*^{4,5)}를 비롯한 *Panax quinquefolius*와 *Panax japonica* 등에서도 발견되고 있다. 인삼의

약물학적인 효과는 암이나 당뇨, 심장 질환, 면역계 질환, 신경계 질환 등에서 항스트레스 및 항산화 효과를 통해 입증되고 있다.⁶⁾ 본 리뷰에서는 이러한 인삼의 당뇨와 항암 효과, 면역계에 미치는 효과, 그리고 심장질환에 미치는 효과에 대하여 중점적으로 서술하고자 한다.

인삼의 구조적인 특성

Saponin 계열로 알려진 ginsenoside 계열의 물질들이 바로 인삼의 가장 주요한 구성 성분이다 (Fig. 1~4). Ginsenoside는 20번 탄소의 사이드 체인이 변형되어 있는 스테로이드 구조를 갖고 있다.^{7,8)} 이는 당 부위의 타입이나 숫자, 결합 부위 등에 따라 구분된다. 이러한 Saponin 중에서도, 순수한 sapogenins 20(S)-protopanaxadiol과 -triol은 각각 20(S) 12 β -hydroxyl, 20(S) 6 α , 12 β -dihydroxy-dammarenediol- II로 확인되었다.⁹⁾ Ginsenoside Rh₁, Rh₂, Rg₃와 같이 부분적으로 deglycosylation된 saponin은 증기를 쏘이는 동안 생겨난 부산물로서 홍삼에서 얻을 수 있다. Compound K나 20(S)-protopanaxadiol 같은 단계별로 deglycosylation된 물질들은 사람의 장내 세균에 의한 대사작용에 의한 변환을 통해 생성될 수 있다. Ginsenoside Rg₁은 Rh₁을 거쳐 20(S)-protopanaxatriol로 변환된다. 한편, 당의 결합은 생화학적인 성질에 영향을 미친다. Ginsenoside Rh₁과 Rh₂는 구조적으로 매우 유사하지만, 서로 다른 활성을 보인다. Rh₂는 B16-BL6 melanoma 세포의 성장을 감소시키고 melanogenesis를 야기하며 세포간의 교착을 증가시키는데 반해, Rh₁은 세포의 성장이나 교착에는 전혀 영향이 없으며 단지 melanogenesis만 야기시킨다.¹⁰⁾ Rh₂와 Rh₃는 모두 promyelocytic leukemia HL-60의 분화를 야기시킴으로써 세포의 모양이나 구조를 변화시켜 granulocyte가 되게 하는데, Rh₂의 효과가 더 높다.¹¹⁾ Ginsenoside 사이의 구조적인 차이를 일으키는 또 하나의 요소는 20번 탄소 자리의 입체화학적 특징이다. 20(S)-와 20(R)-ginsenoside Rg₂는 모두 소의 adrenal chromaffin 세포 배양 시에 acetylcholine에 의한 catecholamine의 분비를 억제하는데, 이 경우 20(S) 이성질체가 더 강력한 억제 효과를 보인다.¹²⁾ 섭취 후의 구조적



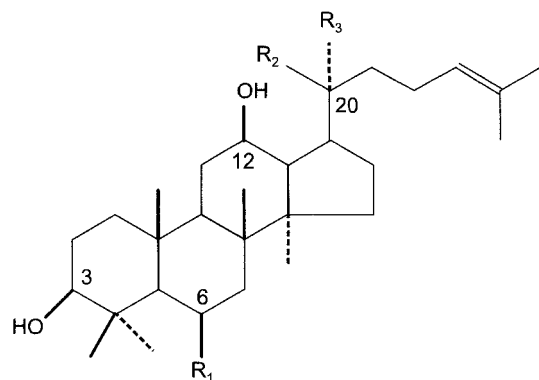
	R ₁	R ₂	R ₃
20(S)-protopanaxadiol	OH	OH	CH ₃
Ginsenoside Rb ₁	O-glc (2→1)glc	O-glc (6→1)glc	CH ₃
Ginsenoside Rb ₂	O-glc (2→1)glc	O-glc (6→1)araf	CH ₃
Ginsenoside Rc	O-glc (2→1)glc	O-glc (6→1)araf	CH ₃
Ginsenoside Rd	O-glc (2→1)glc	O-glc	CH ₃
20(S)-Ginsenoside Rg ₃	O-glc (2→1)glc	OH	CH ₃
20(R)-Ginsenoside Rg ₃	O-glc (2→1)glc	CH ₃	OH
Ginsenoside Rs ₃	O-glc (2→1) glc(6)Ac	OH	CH ₃
Compound K	OH	O-glc	CH ₃
Ginsenoside Rh ₂	O-glc	OH	CH ₃

glc: β-D-glucopyranosyl araf, α-L-arabinopyranosyl, araf: α-L-arabinofuranosyl, Ac: acetyl

Fig. 1. Chemical structures of protopanaxadiol ginsenosides.

인 변화 또한 이러한 다양성에 일조하게 된다. Rb₁이나 Rg₁ 같은 ginsenoside는 주사를 통해서만 하나도 흡수되지 않는다.¹³⁾ 그러나 Rb₁은 장내세균에 의해 compound K로 분해된다.¹⁴⁾ 분해된 compound K는 항종양성 약물의 효과를 높여주며,¹⁵⁾ B16-BL6 melanoma 세포의 사멸을 야기시킬 수 있다.¹⁶⁾

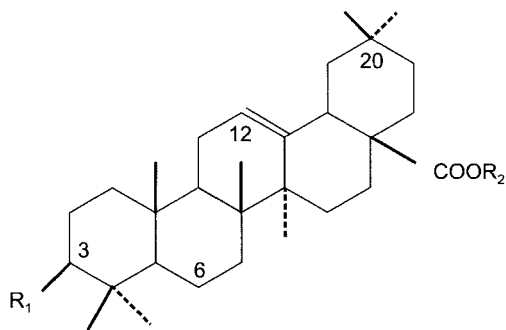
생활성을 가지는 또 다른 인삼의 주성분은 polysaccharide이다. 인삼에서 발견되는 ginsan,^{17,18)}



	R ₁	R ₂	R ₃
20(S)-protopanaxatriol	OH	OH	CH ₃
Ginsenoside Re	O-glc(2→1)rha	O-glc	CH ₃
Ginsenoside Rg ₁	O-glc	O-glc	CH ₃
20(S)-Ginsenoside Rg ₂	O-glc(2→1)rha	OH	CH ₃
20(R)-Ginsenoside Rg ₂	O-glc(2→1)rha	CH ₃	OH
20(S)-Ginsenoside Rh ₁	O-glc	OH	CH ₃

glc: β-D-glucopyranosyl, rha: α-L-rhamnopyranosyl

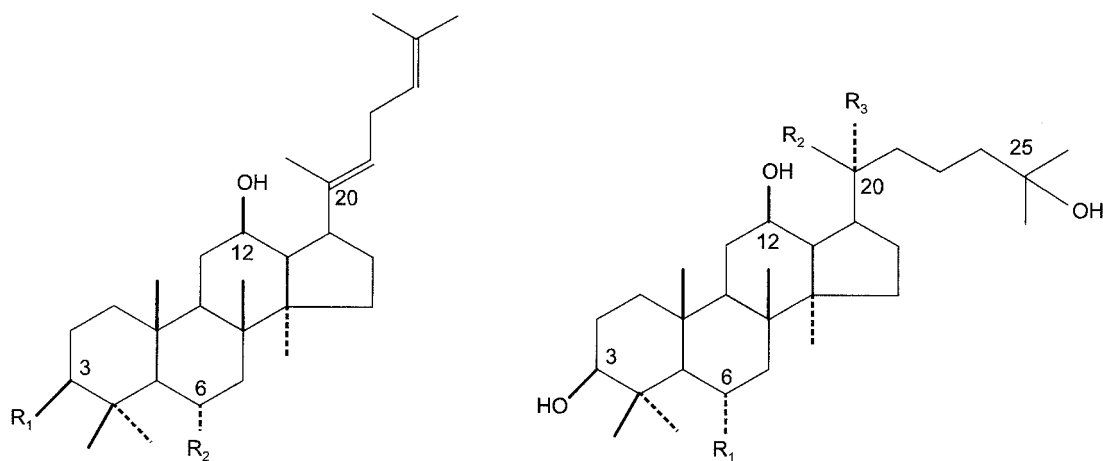
Fig. 2. Chemical structures of protopanaxatriol ginsenosides.



	R ₁	R ₂
Ginsenoside Ro	O-glcUA(2→1)rha	O-glc

glcUA: β-D-glucuronic acid, rha: α-L-rhamnopyranosyl

Fig. 3. Chemical structures of oleanane ginsenoside.



	R ₁	R ₂
Ginsenoside Rh ₃	O-glc	H
Ginsenoside Rh ₄	OH	O-glc
Ginsenoside Rg ₅	O-glc(2→1)glc	H

	R ₁	R ₂	R ₃
Ginsenoside Rf ₂	O-glc(2→1)rha	CH ₃	OH

glc: β-D-glucopyranosyl, rha: α-L-rhamnopyranosyl

glc: β-D-glucopyranosyl

Fig. 4. Chemical structures of ginsenosides with modified side chain.

ginsenan S-IA, S-IIA¹⁹⁾와 같은 산성 polysaccharide 계열 물질들은 면역력을 강화시켜주는 것으로 알려져 있다. 이러한 인삼의 면역 조절 기능은 인삼의 항암 기작을 나타내는 방식의 한 가지로서 크게 기여하리라고 생각된다. 인삼 polysaccharide GH1은 쥐 실험에서 혈당과 간에서의 글리코겐 양을 낮추는 것으로 밝혀졌다.²⁰⁾ 또한 인삼의 산성 polysaccharide를 암컷의 BALB/c 쥐에 복강주사 하였을 경우 inducible nitric oxide synthase (iNOS)의 합성이 크게 증가하는 것이 관찰되었다.²¹⁾ *P. ginseng* C. A. Meyer의 잎에서 얻어지는 Rhamnogalacturonan II는 macrophage의 Fc receptor의 발현을 증가시키는 것으로 나타났다.²²⁾ 이러한 구조와 활성의 관계에 대한 분석은, 인삼에서 이미 발견된 생활성 물질들의 기능적인 특성에 관한 이해는 물론, 인삼에 함유되어 있는 새로운 물질의 동정과 개발에 매우 유용한 정보가 되고 있다.

혈당의 감소와 당뇨치료의 증진

당뇨는 전 세계 인구의 3%가 앓고 있는 주요 질병 중 하나이다. 특히 노령 인구 층에서는 높은 발병률을 보이고 있다. *P. ginseng*을 비롯한 여러 인삼종들의 뿌리에는 고혈당 완화 효과를 보이는 성분이 포함되어 있는 것이 각각 in vitro^{23,24)}와 in vivo^{25~28)} 실험으로 확인되었다. 환자들 중 90% 이상의 당뇨 환자들이 type 2 당뇨를 앓고 있는데, 이는 연령과 더불어 식생활에 밀접한 관련이 있다. 이처럼 type 2 당뇨가 더 일반적이고 심각한 증상을 보이며 심지어 수명을 8~10년 정도 감소시키기까지 하지만, 현재까지 대부분의 인삼을 이용한 in vivo 동물 당뇨병 모델 실험은 type 1 당뇨에 관하여서 주로 진행되어 왔다. 하지만 본 연구에서는 type 2 당뇨에 관한 인삼의 효과를 중점적으로 설명하기로 하겠다.

*P. ginseng*의 뿌리에는 당의 항상성 유지와 인슐린 감도를 증진시키는 효능이 있어 임상적으로

type 2 당뇨의 치료를 위해 사용되어 왔다.^{2,31)} 유전적으로 비만이 유도된 당뇨 쥐 모델에서 90 mg/kg의 인삼 뿌리 추출물을 1회 복강 주사하였을 경우 혈당량이 크게 감소하는 것이 관찰되었다.²⁸⁾ 또한 3 g의 미국 인삼의 뿌리를 식전 40분에 복용시킬 경우, 당뇨가 없는 대조군과 type 2 당뇨 실험군 모두 혈당의 수치가 크게 감소하는 것이 관찰되었다.³²⁾ *P. ginseng*의 뿌리를 당뇨가 있는 KKAy 쥐에게 4주간 경구 투여하였을 경우 혈당의 수치가 인슐린 분비 자극제(rosiglitazone)을 처리한 그룹과 유사한 정도로 감소하였다.³³⁾ 이러한 관찰결과는 인삼이 type 2 당뇨 환자를 치료해 줄 뿐만 아니라 정상인의 당뇨 발병 가능성도 방지하는 효능이 있음을 말해 준다.

*P. ginseng*의 주요 성분은 ginsenoside (ginseng saponin)이다. Ginsenoside Rb₂는 특히 streptozotocin-diabetic rat에서 가장 효과가 높은 ginsenoside의 성분으로 밝혀졌다.²⁷⁾ Ginsenoside Rb₂가 처리된 rat은 혈당이 상당히 감소하는 한편 glucokinase의 활성이 증가하게 되고, glucose-6-phosphatase의 활성이 감소하게 되는 것으로 나타났다. 최근에는 *P. ginseng* berry 추출물이 고혈당 억제 및 비만 억제 효과가 있는 것으로 밝혀졌으며, 그 주요 성분으로서 ginsenoside Re가 발견되었다.⁵⁾ Berry의 추출물을 비만형 당뇨 쥐 모델인 C56BL/6J에 12일간 매일 복강주사 하였을 때 혈당이 정상수치와 유사한 정도로 감소하였으며, glucose에 대한 저항성도 크게 증가하였다. 이러한 혈당량의 변화는 혈중의 인슐린 농도의 충분한 감소에 의해 일어나는 것으로 생각된다. 다양한 연구 결과들이 이러한 *P. ginseng*의 당뇨 억제 효능을 뒷받침 해 주고 있으며, 혈당량 감소의 작용 기작은 아래에 나열한 바와 같은 근거에 의하여 된다고 볼 수 있다.

1) 인슐린 분비 조절

인삼의 성분 중에는 혈중 인슐린 양을 증가시키며 또한 glucose에 의한 인슐린의 분비 역시 증가시키는 성분이 존재한다는 것이, alloxan에 의해 당뇨가 유도된 쥐 모델을 이용한 실험에서 밝혀진 바 있다.²⁴⁾ 이러한 효과는 인삼에 의한 NO 합성의 증가에 의하여 일어날 수 있다. 최근의 보고

에 따르면, rat pancreatic islet 세포에서 NO가 glucose에 의한 인슐린의 분비를 자극하는 것으로 밝혀졌다.³⁴⁾

2) 탄수화물의 소화 및 흡수 조절

Rat을 이용한 실험에서 아시아 인삼의 효과 중 하나로 brain stem의 gastric compartment에서의 neuronal discharge frequency가 억제되며³⁵⁾ 또한 gastric secretion이 억제되는 것이 관찰되었다.³⁶⁾ 인삼 뿌리의 당뇨 억제 효과 역시 소장에서의 glucose 흡수를 저해하고 간의 glucose-6-phosphatase 활성을 억제하는 것에 의한 것으로 밝혀졌다.³³⁾ 이러한 결과로 볼 때 인삼은 음식의 소화를 촉진함과 동시에 당류의 간문맥으로의 흡수 정도를 감소시킨다고 할 수 있다.

3) 혈당 조절

최근의 두 가지 역학 조사에 따르면, 음식의 glycemic index (GI, 혈당 수치를 증가시킬 수 있는 당류의 잠재력을 평가하는 수치)의 최상치와 최저치의 차이를 줄이는 것이 당뇨의 발병 위험을 감소시켜 주는 것으로 나타났다.^{37,38)} 이러한 GI의 차이는 정상인이나 type 2 당뇨 환자에게 있어서 당의 복용 뒤의 인삼의 경구 투여 후에 모두 관찰되었다.³²⁾ 이러한 결과는 인삼이 건강한 사람들의 당뇨 발병을 막아줄 뿐만 아니라 type 2 당뇨 환자들의 당 수위 조절에도 큰 도움이 된다는 것을 말해준다.³⁹⁾ 이러한 인삼 복용의 GI 감소 효과에 대해서는 더 많은 연구가 필요하며, 그를 통해 인삼의 당뇨의 전반적인 치료에 유용함을 규명할 수 있을 것이다. 그러나 인삼의 효용성을 거론하기 전에 hemoglobin A1c (HbA1c)를 surrogate end-point marker로 하는 농도별 장기간 복용 실험이 선행되어야 할 것으로 생각된다.

4) Glucose의 수송

*P. ginseng*은 정상 쥐와 고혈당 쥐 모두의 간에서 glucose transporter-2 단백질의 양을 증가시켰으며,⁴⁰⁾ 양의 적혈구에서도 glucose uptake를 농도에 따라 증가시키는 효과를 보였다.⁴¹⁾ 또한 최근의 연구에서 rat의 골격근과 지방 조직에서의 glucose uptake가 NO에 의해 매개된다는 것이 발견되었

다.⁴²⁾ 이러한 결과들은 인삼이 NO의 합성을 증가시킨다는 것을 말해준다. 폐, 심장, 신장 등의 내피조직과 corpus cavernosum에서 이러한 NO 합성의 증가가 관찰되었다.³⁾

5) 지방형성 전사 인자인 PPAR γ 의 조절

KKAy 쥐에 흰 인삼 잔뿌리를 주었을 경우 지방세포 분화에 핵심적인 조절 인자인 peroxisome proliferator activated receptor- γ (PPAR γ)가 증가되는 것이 관찰되었다.³³⁾ Thiazolidinedione (TZD) 계열의 약물을 비롯한 PPAR γ 의 합성리간드는 몸 전체의 glucose 사용에 영향을 주는 잠재적인 인슐린 자극제이다.^{43,44)}

인삼의 발암 억제 효과

암과의 전쟁에 있어서의 주무기는 조기발견, 수술제거, 방사선치료, 화학적치료, 그리고 유전자 치료의 개발 등이라고 할 수 있었다. 그러나 그 결과는 생각보다 만족스럽지 못하였고, 세계적인 경향은 이제 치료상의 접근 방식에서 효과적인 암예방 효과가 있는 자연 산물의 발견 및 이용을 통하여 암을 예방하는 방법의 개발로 흘러가고 있다. 그 중 한가지의 유력한 대안이 바로 암예방 효과가 있는 인삼이라 할 수 있다. 인삼의 발암억제제로서의 효용성은 이미 수많은 전임상적이고 역학적인 조사로 밝혀진 바 있다. 아래에서는 인삼의 발암억제 효과와 그 다양한 기작에 관해 서술하고자 한다.

1) 암세포의 사멸 및 분화 촉진

다양한 종류의 암세포의 사멸을 촉진하는 효과를 보이는 물질로 saponin 계열 및 비 saponin 계열의 물질들이 발견되었으며, 대표적으로 polyacetylene, panaxydol, panaxynol, panaxytriol 등이 있고, 홍삼에 함유된 독특한 성분인 ginsenoside Rh₂가 그 중 가장 활성이 높은 물질로 알려져 있다. 한국 인삼의 뿌리에서 추출 및 분리 동정된 acetylpanaxydol과 panaxydolchlorohydrin은 lymphoid leukemia L1210에서 세포독성을 보이는 것으로 나타났다.⁴⁵⁾ 한편, Panaxytriol의 세포독성 효과는 미토콘드리아의 호흡기능을 직접적으로 억제함으로

써 ATP를 고갈시키기 때문인 것으로 밝혀졌다.⁴⁶⁾ 또한 polyacetylene은 L1210 세포를 이용한 실험에서 DNA, RNA, 단백질 등의 거대분자의 합성을 저해함으로써 세포독성을 유발하는 것으로 나타났다.¹⁷⁾

인삼은 또한 신생 종양 세포를 정상 세포로 변환시키는 효과가 있는 것으로 밝혀졌다. Ginsenoside Rh₂는 Morris hepatoma 세포의 soft agar suspension culture에서 성장과 콜로니 형성을 억제하였으며, 혈청 단백질의 합성을 촉진함으로써 정상 간의세포의 형질을 띄게 되는 소위 “재분화” 혹은 “역분화” 현상을 일으키는 것으로 관찰되었다.⁴⁷⁾ 이와 유사하게 ginsenoside Rh₁과 Rh₂는 스테로이드 수용체에 결합함으로써, F9 teratocarcinoma stem 세포의 분화를 촉진 하는 것으로 나타났다.⁴⁸⁾ 게다가, ginsenoside Rh₂는 또한 B16 세포의 분화와 멜라닌의 합성을 크게 촉진하는 것으로 밝혀졌다.⁴⁹⁾ 이에 따라, 최근의 치료 연구는 다양한 암세포의 분화를 촉진하는 약물에 관심이 집중되고 있다.

2) 암세포의 전이 억제 효과 및 다중 약물 내성 억제 효과

일반적으로 일차적인 종양은 치명적이지 않다. 그러나 대부분의 환자들은 전이라 부르는, 종양이 악성으로 변화됨으로써 몸 전체에 널리 퍼져 다수의 새로운 종양 콜로니를 형성하게 되는 현상에 의해 사망에 이르게 된다. 침윤성을 가지게 되는 일부의 세포들은 체강과 혈관 림프 척수액을 통과할 수 있게 되고 그럼으로써 사방으로 퍼져나갈 수 있게 된다.⁵⁰⁾ 인삼의 saponin 성분은 이러한 암세포의 침윤과 전이를 억제하는 효과가 있는 것으로 밝혀지면서 높은 관심을 받고 있다. 20(R)-과20(S)-ginsenoside Rg₃는 쥐에게 100~1000 μ g를 먹었을 경우에 B16-BL6나 colon 26M3.1과 같은 암세포가 폐로 전이되는 것을 억제하는 것으로 나타났다. 이러한 전이 억제 효과의 기작은 종양세포의 고착과 침윤은 물론 혈관생성까지도 억제하는 것과 관련이 있는 것으로 밝혀졌다.⁵¹⁾ Panaxadiol과 panaxatriol은 매우 전이력이 높은 human fibrosarcoma인 HT1080의 침윤력을, glucocorticoid receptor를 통한 MMP-9의 억제를 통해

상당 부분 감소시키는 것으로 나타났다.⁵²⁾ Ginsenoside Rb₂의 지속적인 복용은 B16-BL6 melanoma 세포를 정맥주사 하였을 경우의 폐로의 전이를, 혈관생성을 억제함으로써 크게 감소시키는 것으로 나타났다.⁵³⁾ Rb₂는 또한 HHUA나 HEC-1-A와 같은 endometrial cancer의 침윤을 MMP-2의 억제를 통해 감소시키는 것으로 밝혀졌으며, 이들의 2차 전이를 막는 약물로서의 개발이 시도되고 있다.⁵⁴⁾ Rg₃의 경우에도 B16FE7과 같은 고전이성 쥐 melanoma 세포의 폐로의 전이를 막아주는 것으로 관찰되었으며, 이는 1-oleoyl-lysophosphatidic acid (LPA)에 의한 세포 내 Ca²⁺의 증가를 억제함으로써 매개되는 것으로 밝혀졌다.⁵⁵⁾ 이러한 결과는 ginsenoside 계열 물질들의 암세포 전이 억제 능력이 암 치료에 효과적일 수 있음을 말해주고 있다.

한편, 암세포의 항암제를 이용한 약물치료에 있어서 가장 큰 걸림돌이 되고 있는 것 중의 하나는 “다중 약물 내성 multidrug resistance (MDR)”이다. 그러므로 이 문제를 극복하기 위한 새로운 시도와 해결방안의 모색이 필요한 실정이다. MDR 억제효과를 규정하기 위해서는 MDR human fibrocarcinoma KB V20C를 이용한 세포독성 실험을 거쳐야 한다. 이 세포는 20 nM의 vincristine에도 죽지 않으며 매우 많은 양의 *mdr1* 유전자를 발현하고 있다. 이를 이용한 테스트에서, 홍삼의 saponin 중의 하나인 20(S)-ginsenoside Rg₃가 가장 효과가 좋은 MDR 저해 물질 중 하나로 판명되었으며 ID₅₀이 약 8.2×10^{-5} M 정도인 것으로 관찰되었다. 그러나 세포독성 실험에서 Rg₃는 정상세포의 성장에는 아무런 영향도 주지 않는 것으로 나타났다. 게다가 MDR이 있는 P388/ADR BDF1 쥐에서도 40 mg/kg 복강투여를 통해 adriamycin에 의한 치료가 가능하도록 하였다. Rg₃는 또한 vincristine과 경쟁적으로 p-glycoprotein (Pgp)에 결합하여 항암제의 손실을 막아주는 것으로 밝혀졌다.⁵⁶⁾ 또, quasipanaxatriol, 20(S)-protopanaxatriol, ginsenoside Rh₂, protopanaxadiol saponin의 대사산물인 compound K 등 역시 P388/ADM (adriamycin 저항성이 있는 P388 leukemia 세포)에서 항암 약물의 세포독성을 증진시키는 효과가 있는 것으로 나타났다.¹⁵⁾ Protopanaxatriol과 C-20에 이중결합한

quasipanaxatriol 역시 P388/ADM의 daunomycin 저항성을 효과적으로 저해하였으며 daunomycin의 유출을 막아 세포 내로 약물의 축적이 가능하도록 하였다. 이러한 결과들은 인삼의 성분을 이용하여 Pgp에 관련된 MDR 현상의 극복이 가능한 것임을 강력하게 이야기 해주고 있다.

3) 발암 억제 효과 및 다른 약물과의 시너지 효과

인삼의 발암억제 및 예방 효과는 다양한 발암 물질들을 이용하여 수많은 연구가 이루어지고 있다. 홍삼 추출물의 지속적인 복용은 7,12-dimethylbenz (a) anthracene (DMBA), urethane, aflatoxin B1 등에 의해 야기된 종양의 생성 및 성장을 억제하는 것으로 나타났다.⁵⁷⁾ 또한 Swiss albino 쥐를 이용한 DMBA 피부 암세포 생성 실험에서도 인삼의 암예방 효과가 나타났다. 이는 종양의 생성 정도를 낮추어 줄 뿐만 아니라 누적되는 종양생성의 initiation phase에서의 종양 발생 빈도와 promotional stage의 감소 등의 발암 억제 효과를 종합적으로 나타내었다.⁵⁸⁾ Ginsenoside Rg₃와 Rg₅는 lung tumor 쥐 모델을 이용한 실험에서 폐에서의 약 9주 동안의 종양 발생 빈도를 확연하게 감소시켰으며, Rh₂ 역시 발생 정도를 감소시키는 것으로 나타났다. 이는 ginsenoside의 발암 억제 효과를 잘 보여주는 결과들이다.⁵⁹⁾ Rat에서 1,2-dimethylhydrazine (DMH)를 이용한 대장에서의 aberrant crypt foci (ACF)의 형성 과정에 있어서 홍삼 추출물을 처리하였을 경우에 colonic mucosa에서 ACF에 작용하여 세포의 성장이 억제됨으로써 대장에서의 암 발생 정도가 감소하는 것으로 나타났다.⁶⁰⁾ 또한 홍삼은 rat에서 diethylnitrosamine (DEN)에 의한 간암의 발병 또한 억제하는 효과가 있는 것으로 나타났다.⁶¹⁾

최근의 연구에서, glycosylation이 적게 된 protopanaxadiol 유도체들의 경우에도 암의 예방에 효과적인 것으로 나타났으며, oleanane-type pentacyclic triterpenoid 화합물 역시 *in vitro* 및 *in vivo*에서 promotion 억제 실험에서 발암 억제 효과가 있는 것으로 나타났다.⁹⁾ 한편, Ginsenoside Rh₂는 BALB/c 3T3 세포의 형질에 여러 가지 변화를 일으킴으로써 전이성을 증대시키는 결과를 보였

다.⁶²⁾ 미국 인삼 추출물의 경우 유방암 세포주인 MCF-7, T-47D, BT-20 등에서 pS2의 발현을 증가시키는 estrogenic potential을 보였으며, 이러한 estrogen 유사 효과는 pS2의 발현 증가를 통하여 estrogen에 반응하는 유방암세포의 치료에 효과가 있으며 유방암의 예방에도 효과가 있을 것으로 생각된다.⁶³⁾ 이는 미국 인삼이 p53과는 별개로 p21 유전자의 발현을 통하여 유방암세포의 증식을 억제하는 효과를 보이며,⁶⁴⁾ 유방암 치료제와의 혼용을 통해 유방암세포의 증식을 억제하는 상당한 시너지 치료 효과를 보이고 있어 더욱 항암 효과가 주목된다.⁶⁵⁾

4) Ginsenoside의 항암작용

Ginsenoside Rh₂의 경구 투여는 누드 마우스에서의 사람 난소암세포(HRA)의 성장을 크게 억제하는 효과를 보였으며, 종양의 크기도 주목할만한 감소를 나타내었다. 특히 Rh₂의 처리는 CDDP (cis-diaminedichloroplatinum)(II) 처리된 쥐나 대조군 쥐에 비하여 훨씬 더 강한 종양의 성장을 억제하는 효과를 보여주었다.⁶⁶⁾ 또한, 복강주사의 경우와 비슷한 효과로서 경구 투여의 경우 ginsenoside Rh₂가 종양의 사멸을 야기하였으며 또한 종양이식된 누드마우스의 비장의 natural killer 활성의 증대를 보였다.⁶⁷⁾ 이는 재발하기 쉽고 다루기 어려운 난소암의 치료에 있어서 큰 도움이 될 것으로 예상된다.

5) 인삼 polysaccharide의 면역 조절을 통한 항암작용

인삼의 생물리화학적 스트레스에 대한 저항성 강화 효과는 오래 전부터 알려져 오고 있다. 이러한 효과는 면역 체계를 조절함으로써 몸 전체의 보호 기작을 강화하는 것에서 비롯되는 것으로 생각된다. 최근 껍질을 벗기고 말린 흰 인삼에서 추출된 산성 polysaccharide의 하나인 ginsan이, 독성이 없으면서도 종양의 생성을 억제하는 이상적인 면역 강화 물질로 대두되고 있다. 이 물질은 다양한 방식으로 면역체계와 killer 세포들 (Thyl⁺, AsGM1⁺, CD8⁺)을 활성화시킨다.⁶⁸⁾ Ginsan은 다양한 cytokines을 생산시킴으로써 NK 세포와 T 세포에서부터 LAK 세포를 생성시켜, 면역체계를

통한 암예방 과정에 기여하는 것으로 밝혀졌다.¹⁷⁾ 또한 최근에는 홍삼의 acidic polysaccharide (RGAP)가 한국의 홍삼에서 분리되었다. Ginsan과는 또 다른 분자구조를 가지고 있는 이 물질은 역시 면역 조절을 통한 항암 효과를 가지고 있는 것으로 밝혀졌다. RGAP는 쥐 실험에서 iNOS를 증가시켜 NO의 생성을 높이는 것으로 나타났다.²¹⁾ RGAP가 처리된 쥐에서 뽑아낸 peritoneal macrophage는 P815나 WEHI 164 등과 같은 암세포를 죽이는 능력이 상승되어 있는 것으로 관찰되었다. 또한 NK 세포의 능력 역시 증가시키는 것으로 나타났다으며, sarcoma 180이나 B16 등의 암세포가 이식된 쥐의 종양 크기를 줄임으로써 수명을 늘리는 효과를 보였다. 이러한 결과는 macrophage와 NK 세포를 통해 RGAP의 항암작용이 나타나는 것으로 생각할 수 있게 한다.⁶⁹⁾ RGAP의 더 강력한 단편인 GFP는 sarcoma 180이 이식된 ICR 쥐에서 RGAP에 비해 열 배나 더 높은 생존율을 보여주었다. 또한 최근에는 미국 인삼 *P. quinquefolius*에서 glucose, galactose, arabinose, rhamnose, mannose 등이 포함된 새로운 polysaccharide가 추출되었는데 이 물질은 macrophage에서 TNF- α 를 활성화시키는 효과가 있는 것으로 관찰되었다.⁷⁰⁾ 이러한 결과들은 인삼의 polysaccharide가 면역 강화를 통해 암 치료를 가능하게 하는 것이 멀지 않았음을 시사하고 있다.

6) Ginsenoside에 의한 세포예정사 유도

세포예정사로 인한 암, 자가면역 질환, 바이러스의 감염, 신경 질환 등의 유발은 세포예정사가 이러한 인간 질병의 병리학적인 기작의 핵심이기 때문이라 할 수 있다.⁷¹⁾ Ginsenoside Rh₂는 세포주기를 G1 phase에 정체시키고 S phase를 장기화하는 효과가 있는 것으로 나타났다.^{72,73)} Rh₂는 protein kinase C를 통해 human neuroblastoma SK-N-BE²⁾ 세포와 rat glioma C6Bu-1 세포¹⁷⁾의 예정사를 일으키는 것으로 관찰되었다. 또한, C6Bu-1에서는 Bcl-2, Bcl-xL, Bax 등과는 관련이 없는 방식으로 예정사를 유도하는 것으로 밝혀졌으며,⁷⁴⁾ 활성산소종의 발생을 유도하여 Bcl-xL을 거치지 않고 caspase pathway를 활성화하는 것으로 나타났다.⁷⁵⁾ 이러한 결과는 인삼에 의한 세포예정사 유도가

발암 억제 작용의 한 가지 기작이 될 수 있음을 의미한다. 이미 언급했듯이, 인삼의 암예방 효과는 수없이 많은 전임상적이고 역학적인 근거를 가지고 있으나, 이러한 효과를 과학적으로 임상 연구에 적용하여 위암, 폐암, 간암, 대장암 등의 예방과 치료에서는 주의 깊고 세심한 계획과 연구가 필요하다.

인삼의 고혈압 완화 효과

고혈압은 수명의 감소와 관련이 있으며 특히 뇌졸중이나 심장혈관 질환, 또는 신부전증과 같은 말단 기관 질환의 발병 위험이 높아지는 데에도 관련이 있다. 인삼에는 이러한 고혈압을 완화시켜 주는 물질이 함유되어 있다. 혈압에 영향을 미치는 약물의 효과는 혈관의 평활근에 미치는 효과를 조사함으로써 평가될 수 있다. 혈관의 평활근은 세포막과 sarcoplasmic reticulum의 상호작용에 밀접하게 영향 받는 세포 내부의 Ca^{2+} 의 농도에 의하여 조절된다는 것이 잘 알려져 있다. Protopanaxatriol과 protopanaxadiol saponin 모두 칼슘이온의 세포막에의 결합을 방해하는 것으로 밝혀졌다. 특히 protopanaxatriol이 protopanaxadiol에 비해 180% 높은 효과를 보이는 것으로 나타났다.⁷⁶⁾ 이러한 인삼의 효과는 정상적인 혈압의 사람에서는 혈압의 변화를 거의 보이지 않았으나, 비정상적인 혈압의 사람들에서는 혈압을 정상화하는 효과를 보였다.⁷⁷⁾ 또한 최근에는 ginsenoside Rg₁의 혈관 확장 효과와 프리라디칼에 대한 보호효과가 NO의 합성과 분비의 증진과 관련이 있으며, 이는 폐와 전신 고혈압의 치료에 인삼이 효과가 있음을 말해주고 있다.⁷⁸⁾ 그에 대한 자세한 기작을 아래에 서술하고자 한다.

1) Ginsenoside의 내피 세포의 조절을 통한 혈관 확장 효과

내피는 prostacyclin, endothelium-derived relaxing factor (EDRF), endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF)와 같은 혈관에 영향을 미치는 호르몬을 분비함으로써 혈관의 수축과 확장을 조절하는데 중요한 역할을 하고 있다.⁷⁹⁾ EDRF는 NOS에 의해 L-arginine으로부터 만들어지는 NO인 것으로

밝혀졌다.⁸⁰⁾ NO는 soluble guanylyl cyclase를 자극함으로써 cGMP의 평활근 세포에서의 생산을 증진하여 혈관을 확장시킨다.⁸¹⁾ Ginsenoside는 rat을 이용한 실험에서 10~100 mg/kg을 처리하였을 때 농도에 따라 혈압을 강하시키는 효과를 보였다. 이러한 효과는 내피에서 생성된 NO가 cGMP의 축적을 증가시키는 데서 기인하였다.⁸²⁾ 인삼은 이러한 NO 생산의 증가를 통하여 고혈압 환자의 혈관 내피의 기능 장애를 회복시킬 수 있을 것이라 예상된다. Protopanaxatriol과 ginsenoside Rg₁, Re는 cGMP의 작용을 통해 내피를 확장시키는 것으로 관찰되었다. 한편, protopanaxadiol이나 Rg₁, Re는 rat의 대동맥에서는 아무런 효과를 내지 않았으며 cGMP의 생산도 증가시키지 못하였다. 게다가, Rg₁과 Re는 total ginsenoside나 protopanaxatriol에 비해 혈관 확장 효과도 떨어졌다.⁸³⁾ Ginsenoside Rg₃는 홍삼의 protopanaxadiol 계열에 속한다. Rg₃는 상당히 효과적으로 rat 대동맥의 내피세포에서의 NO의 형성을 유도하였으며, 그에 따른 내피의 확장과 cGMP의 생성이 일어나도록 하였다. Rg₃에 의한 혈관 확장 효과는 nonselective K⁺ channel blocker에 의해 확실하게 저해되었으나 ATP-sensitive K⁺ channel blocker에 의해서는 저해되지 않았다.⁸⁴⁾ 이러한 사실은 Rg₃가 내피세포에서 tetraethylammonium-sensitive K⁺ channel을 활성화함으로써 결과적으로 Ca²⁺의 유입과 지속적인 endothelial NOS (eNOS)의 활성화를 일으킨다는 것을 말해준다.⁸⁵⁾

홍삼의 혈압 강하효과를 규명하기 위해 정상의 rat과 one-kidney, one-clip Goldblatt 고혈압 rat에 각각 홍삼을 정맥수사 하고 혈압과 심박수를 조사해 보았다. 그 결과, 홍삼의 NO 증가 효과가 혈압을 낮추는데 일조하고 있음을 알 수 있었다.⁸⁶⁾ 고혈압 환자의 혈관 내피 세포 기능 장애에 있어서 한국 홍삼의 효과를 규명하기 위한 임상실험이 수행되었는데, acetylcholine, sodium nitroprusside, bradykinin 등을 농도 별로 주입하였을 때의 앞 팔에서의 혈류의 변화를 venous occlusion plethysmography로 측정하였을 경우, 인삼을 처리한 고혈압 환자 그룹에서 acetylcholine과 bradykinin의 최고 농도의 경우 처리하지 않는 고혈압 환자 그룹에 비하여 혈류가 확연히 증가한 것을 관찰할

수 있었다. 이는 한국 홍삼이 고혈압환자의 혈관 내피 세포의 기능 장애를 NO 생성을 증가시킴으로써 증진시킬 수 있다는 것을 말해준다.⁸⁷⁾ 이러한 결과는 인삼이 고혈압을 비롯한 순환계에 있어서 매우 중요한 약물학적 의의를 가질 수 있음을 보여준다.

2) Ginsenoside의 atherosclerosis 억제 및 혈소판 억제 효과

혈관 내피 세포의 손상은 심장혈관 질환의 전 단계라고 할 수 있는 혈전증과 동맥경화증의 생성의 첫 단계이다. 혈소판의 응고 현상과 혈소판의 응집 및 혈관 수축을 일으키는 thromboxane A₂ (TXA₂)의 과다생성 등이 일어나는 혈소판 기능 항진은 심장 혈관 혈전증 환자에게서 종종 발견된다. Prostaglandin I₂ (PGI₂)는 혈관벽에서 생성되는 응집 억제 및 혈관 확장을 촉진하는 물질로서 동맥경화 환자들에게서는 정상인에 비해 적은 양이 생산되는 것으로 알려져 있다. Panaxynol은 collagen, arachidonic acid, platelet-activating factor (PAF) 등에 의해 혈소판이 응집되는 것을 막아주는 것으로 관찰되었다. 그러나 ginsenoside 계열의 물질들은 효과가 없는 것으로 나타났다. 그러므로 인삼의 함유물질 중에서는 panaxynol이 가장 강력한 혈액 응고 저해 물질이며 그 기작은 주로 thromboxane의 생성을 저해하는 것에 있다.⁸⁸⁾ Panaxynol은 혈소판의 응집과 분비와 thromboxane의 생성까지 모두 저해하지만, ginsenoside R_o, R_{g₁}, R_{g₂}는 단지 분비만을 저해할 뿐인 것으로 나타났다.⁸⁹⁾ R_{g₁}은 TXA₂에 의한 Ca²⁺의 이동을 억제함으로써 혈소판의 활성화를 저해하며, R_{g₃}는 TXA₂에 의한 혈소판의 응집을 촉진하는 것으로 관찰되었다. R_c는 rat의 배양 혈관평활근 세포에서 cyclooxygenase의 발현을 증가시킴으로써 PGI₂의 생성을 촉진하는 것으로 나타났다.⁹⁰⁾ 이러한 결과는, ginsenoside R_{g₁}과 R_{g₃}는 혈소판 억제 효과와 동맥 경화 저해 효과를 가지고 있으며 혈전증과 동맥경화증 질병의 치료 및 예방에 쓰일 수 있는 가능성이 있음을 말해준다. 또한, 미국 인삼의 추출물에도 NO의 분비 촉진을 통해 thrombin에 endothelin의 분비를 억제하는 물질이 함유되어 있음이 밝혀진 바 있으며,⁹¹⁾ 이 역시 혈

관 내피 세포의 혈류 조절에 있어 치료에 도움이 될 수 있음을 시사하고 있다.

결 론

오랜 세월 동안 인삼은 동양에서 가장 귀중한 약초로서 이용되어 왔으며, 최근에는 인삼을 이용하는 다양한 임상적인 시도가 동 서양을 막론하고 이루어지고 있다. 본문에서는, 당뇨와 암, 심장 질환 등의 다양한 질병에 있어서 인삼이 갖고 있는 광대한 생약적, 생리화학적 효능에 대하여 정리하여 보았다. 그러나 인삼이 질병의 치료와 예방에 좋다는 다양한 증거가 확보되고 있지만, 아직도 풀어가야 할 지극히 중요한 연구 과제가 남아있다. 첫째로, 수많은 실험들이 인간을 대신하여 동물을 이용하여 이루어졌으므로, 보다 확실한 임상적 연구를 통하여 인간에 대한 적용을 검토 확립하여야 하며, 둘째로 인삼의 효과에 대한 분자적인 기작에 대하여서는 아직 연구가 부족한 단계이므로, 임상적인 적용과 새로운 치료 효과의 발견을 위해서는 보다 자세한 분자적 이해가 요구된다. 셋째로 인삼의 세포, 동물 및 인간에 대한 실험에서 보다 정확하고 신뢰성 있는 결과를 얻고 또 전반적이고 통일적인 적용을 위해서는 인삼 추출물의 사용에 있어서 규격화하여 일정한 농도의 구성성분이 되도록 하는 것이 필요하다.

감사의 글

본 개관은 한국 과학 재단의 노화 및 세포 사멸 연구 센터(R11-079)와 BK 21 project의 지원을 받아 이루어졌습니다.

참 고 문 헌

- 1) Lee FC. Facts About Ginseng, The Elixir of Life. Elizabeth, NJ: Hollyn International Corp, 1992.
- 2) Huang KC. The pharmacology of chinese herbs. Boca Raton, FL: CRC Press, 1999.
- 3) Gillis CN. Panax ginseng pharmacology: a nitric oxide link? *Biochem Pharmacol* 1997; 54: 1-8.
- 4) Yoshikawa M, Murakami T, Yashiro K, Yamahara J, Matsuda H, Saijoh R, Tanaka O. Bioactive saponins

- and glucosides. XI. Structures of new dammarane-type triterpene oligoglycosides, quinquenosides II. I, IV, III, and V, from American ginseng, the roots of *Panax quinquefolium* L. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1998; 46: 647-654.
- 5) Attele AS, Zhou YP, Xie JT, Wu JA, Zhang L, Dey L, Pugh W, Rue PA, Polonsky KS, Yuan CS. Antidiabetic effects of *Panax ginseng* berry extract and the identification of an effective component. *Diabetes* 2002; 51: 1851-1858.
 - 6) Jung NP, Jun SH. Studies on the physiological and biochemical effect of Korean ginseng. *Korean J Ginseng Sci* 1996; 20: 431-471.
 - 7) Huang KC. The Pharmacology of Chinese Herbs. Boca Raton, FL: CRC Press, 1999.
 - 8) Shibata S, Tanaka O, Shoji J, Saito H. Chemistry and pharmacology of Panax. In: Wagner H, Hikino H, Farnsworth NR, eds. Economic and Medicinal Plant Research. New York: Academic Press, 1995; 217-284.
 - 9) Shibata S. Chemistry and cancer preventing activities of ginseng saponins and some related triterpenoid compounds. *J Korean Med* 2001; 16: S28-37.
 - 10) Odashima S, Ohta T, Kohno H, Matsuda T, Kitagawa I, Abe H, Arichi S. Control of phenotypic expression of cultured B16 melanoma cells by plant glycosides. *Cancer Res* 1985; 45: 2781-2784.
 - 11) Kim YS, Kim DS, Kim SI, Ginsenoside Rh2 and Rh3 induce differentiation of HL-60 cells into granulocytes: modulation of protein kinase C isoforms during differentiation by ginsenoside Rh2. *Int J Biochem Cell Biol* 1998; 30: 327-338.
 - 12) Kudo K, Tachikawa E, Kashimoto T, Takahashi E. Properties of ginseng saponin inhibition of catecholamine secretion in bovine adrenal chromaffin cells. *Eur J Pharmacol* 1998; 241: 139-144.
 - 13) Odani T, Tanizawa H, Takino Y. Studies on the absorption, distribution, excretion and metabolism of ginseng saponins. III. The absorption, distribution, and excretion of ginsenoside Rb1 in the rat. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1984; 31: 1059-1066.
 - 14) Karikura M, Miyase T, Tanizawa H, Taniyama T, Takino Y. Studies on the absorption, distribution, excretion and metabolism of ginseng saponins. VII. Comparison of the decomposition modes of ginsenoside-Rb1 and Rb2 in the digestive tract of rats. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1991; 39: 2357-2361.
 - 15) Hasegawa H, Sung JH, Matsumiya S, Uchiyama M, Inouye Y, Kasai R, Yamasaki K. Reversal of daunomycin and vinblastine resistance in multidrug-resistant P388 leukemia in vitro through enhanced cytotoxicity by triterpenoids. *Planta Med* 1995; 61: 409-413.
 - 16) Wakabayashi C, Murakami K, Hasegawa H, Murata J, Saiki I. An intestinal bacterial metabolite of ginseng protopanaxadiol saponins has the ability to induce apoptosis in tumor cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 246: 725-730.
 - 17) Kim KH, Lee YS, Jung IS, Park SY, Chung HY, Lee IR, Yun YS. Acidic polysaccharide from *Panax ginseng*, ginsan, induces Th1 cell and macrophage cytokines and generates LAK cells in synergy with rIL-2. *Planta Med* 1998; 64: 110-115.
 - 18) Shin JY, Song JY, Yun YS, Yang HO, Rhee DK, Pyo S. Immunostimulation effects of acidic polysaccharides extract of *Panax ginseng* on macrophage function. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2002; 24: 469-482.
 - 19) Tomoda M, Hirabayashi K, Shimizu N, Gonda R, Ohara N, Takada K. Characterization of two novel polysaccharides having immunological activities from the root of *Panax ginseng*. *Biol Pharm Bull* 1993; 16: 1087-1090.
 - 20) Yang M, Wang BX, Jin YL, Wang Y, Cui ZY. Effects of ginseng polysaccharides on reducing blood glucose and liver glycogen. *Zhongguo Yao Li Xue Bao* 1990; 11: 520-524.
 - 21) Park KM, Kim YS, Jeong TC, Joe CO, Shin HJ, Lee YH, Nam KY, Park JD. Nitric oxide is involved in the immunomodulating activities of acidic polysaccharide from *Panax ginseng*. *Planta Med* 2001; 67: 122-126.
 - 22) Shin KS, Kiyohara H, Matsumoto T, Yamada H. Rhamnogalacturonan II from the leaves of *Panax ginseng* C. A. Meyer as a macrophage Fc receptor expression-enhancing polysaccharide. *Carbohydr Res* 1997; 300: 239-249.
 - 23) Kimura M. Hypoglycemic component in ginseng radix and its insulin release. Proceeding of 3rd Intern Ginseng Symposium. Seoul, Korea. Korean Ginseng Research Institute, 1980.
 - 24) Kimura M, Waki I, Chujo T, Kikuchi T, Hiyama C, Yamazaki K, Tanaka O. Effects of hypoglycemic components in ginseng radix on blood insulin level in alloxan diabetic mice and on insulin release from perfused rat pancreas. *J Pharmacobiodyn* 1981; 4: 410-417.
 - 25) Kimura M, Waki I, Tanaka O, Nagai Y, Shibata S.

- Pharmacological sequential trials for the fractionation of components with hypoglycemic activity in alloxan diabetic mice from ginseng radix. *J Pharmacobiodyn* 1981; 4: 402-409.
- 26) Kumira M, Suzuki J. The pattern of action of blended Chinese traditional medicines to glucose tolerance curves in genetically diabetic KK-CAY mice. *J Pharmacobiodyn* 1981; 4: 907-915.
 - 27) Yokozawa T, Kobayashi T, Oura H, Kawashima Y. Studies on the mechanism of the hypoglycemic activity of ginsenoside-Rb2 in streptozotocin-diabetic rats. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1985; 33: 869-872.
 - 28) Kimura I, Nakashima N, Sugihara Y, Fu-jun C, Kimura M. The antihyperglycaemic blend effect of traditional Chinese medicine byakko-ka-ninjin-to on alloxan and diabetic KK-CA(y) mice. *Phytother Res* 1999; 13: 484-488.
 - 29) Astrup A, Finer N. Redefining type 2 diabetes: "diabesity" or "obesity dependent diabetes mellitus"? *Obes Rev* 2000; 1: 57-59.
 - 30) Sonnenborn U, Proppert Y. Ginseng (*Panax ginseng* C. A. Meyer). *Zschr Phytother* 1990; 11: 35-49.
 - 31) Bensky D, Gamble A. Chinese Herbal Medicine Materia Medica. Seattle, WA: Eastland Press, 1993.
 - 32) Vuksan V, Sievenpiper JL, Koo VY, Francis T, Beljan-Zdravkovic U, Xu Z, Vidgen E. American ginseng (*Panax quinquefolius* L) reduces postprandial glycemia in nondiabetic subjects and subjects with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1009-1013.
 - 33) Chung SH, Choi CG, Park SH. Comparisons between white ginseng radix and rootlet for antidiabetic activity and mechanism in KKAY mice. *Arch Pharm Res* 2001; 24: 214-218.
 - 34) Spinass GA, Laffranchi R, Francoys I, David I, Richter C, Reinecke M. The early phase of glucose-stimulated insulin secretion requires nitric oxide. *Diabetologia* 1998; 41: 292-299.
 - 35) Yuan CS, Wu Ja, Lowell T, Gu M. Gut and brain effects of American ginseng root on brainstem neuronal activities in rats. *Am J Chin Med* 1998; 26: 47-55.
 - 36) Suzuki Y, Ito Y, Konno C, Furuya T. Effects of tissue cultured ginseng on gastric secretion and pepsin activity. *Yakugaku Zasshi* 1991; 111: 770-774.
 - 37) Salmeron J, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Wing AL, Willett WC. Dietary fiber, glycemic load, and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *JAMA* 1997; 277: 472-477.
 - 38) Salmeron J, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Spiegelman D, Jenkins DJ, Stampfer MJ, Wing AL, Willett WC. Dietary fiber, glycemic load, and risk of NIDDM in men. *Diabetes Care* 1997; 20: 545-550.
 - 39) Group UPDSU. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853.
 - 40) Lee FC. Facts about ginseng, the elixir of life. Elizabeth, NJ: Hollyn International Corp, 1992.
 - 41) Hasegawa H, Matsumiya S, Murakami C, Kurokawa T, Kasai R, Ishibashi S, Yamasaki K. Interactions of ginseng extract, ginseng separated fractions, and some triterpenoid saponins with glucose transporters in sheep erythrocytes. *Planta Med* 1994; 60: 153-157.
 - 42) Roy D, Perreault M, Marette A. Insulin stimulation of glucose uptake in skeletal muscles and adipose tissues in vivo is NO dependent. *Am J Physiol* 1998; 274(4 Pt1): E692-E699.
 - 43) Debril MB, Renaud JP, Fajas L, Auwerx J. The pleiotropic functions of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *J Mol Med* 2001; 79: 30-47.
 - 44) Spiegelman BM. PPAR-gamma: adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor. *Diabetes* 1998; 47: 507-514.
 - 45) Ahn BZ, Kim SI, Lee YH. Acetylpanaxydol and panaxydolchlorohydrin, two new polyenes from Korean ginseng with cytotoxic activity against L1210 cells. *Arch Pharm* 1989; 322: 223-226.
 - 46) Matsunaga H, Saita T, Nagumo F, Mori M, Katano M. A possible mechanism for the cytotoxicity of a polyacetylenic alcohol, panaxytriol: inhibition of mitochondrial respiration. *Cancer Chemother Pharmacol* 1995; 35: 291-296.
 - 47) Odashima S, Ota T, Fujikawa-Yamamoto K, Abe H. Induction of phenotypic reverse transformation by plant glycosides in cultured cancer cells. *Gan To Kagaku Ryoho* 1989; 16(4 Pt 2-2): 1483-1489.
 - 48) Lee YH, Kim SI, Lee SK, Chung HY, Kim KW. Differentiation mechanism of ginsenosides in cultured murine F9 teratocarcinoma stem cells. Proceedings of the 6th Intl. Ginseng Symposium, 1993: 127-131.
 - 49) Xia LJ, Han R. Differentiation of B16 melanoma cells induced by ginsenoside Rh2. *Yao Xue Xue Bao*

- 1996; 31: 742-745.
- 50) Friedberg EC. *Cancer Biology*. New York: W. H. Freeman and Company, 1986: 138-148.
 - 51) Mochizuki M, Yoo YC, Matsuzawa K, Sato K, Saiki I, Tono-oka S, Samukawa K, Azuma I. Inhibitory effect of tumor metastasis in mice by saponins, ginsenoside-Rb2, 20(R)-and 20(S)-ginsenoside-Rg3, of red ginseng. *Biol Pharm Bull* 1995; 18: 1197-1202.
 - 52) Park MT, Cha HJ, Jeong JW, Kim SI, Chung HY, Kim ND, Kim OH, Kim KW. Glucocorticoid receptor-induced down-regulation of MMP-9 by ginseng components, PD and PT contributes to inhibition of the invasive capacity of HT1080 human fibrosarcoma cells. *Mol Cells* 1999; 9: 486-483.
 - 53) Sato K, Mochizuki M, Saiki I, Yoo YC, Samukawa K, Azuma I. Inhibition of tumor angiogenesis and metastasis by a saponin of *Panax ginseng*, ginsenoside-Rb2. *Biol Pharm Bull* 1994; 17: 635-639.
 - 54) Fujumoto J, Sakaguchi H, Aoki I, Toyoki H, Khatun S, Tamaya T. Inhibitory effect of ginsenoside-Rb2 on invasiveness of uterine endometrial cancer cells to the basement membrane. *Eur J Gynaecol Oncol* 2001; 22: 339-341.
 - 55) Shinkai K, Akedo H, Mukai M, Imamura F, Isoai A, Kobayashi M, Kitagawa I. Inhibition of in vitro tumor cell invasion by ginsenoside Rg3. *Jpn J Cancer Res* 1996; 87: 357-362.
 - 56) Park JD, Kim DS, Kwon HY, Son SK, Lee YH, Baek NI, Kim SI, Rhee DK. Effects of ginseng saponin on modulation of multidrug resistance. *Arch Pharm Res* 1996; 19: 213-328.
 - 57) Yun TK, Yun YS, Han IW. Anticarcinogenic effect of long-term oral administration of red ginseng on new born mice exposed to various chemical carcinogens. *Cancer Detect Prev* 1983; 6: 515-525.
 - 58) Kumar A. Chemopreventive action of ginseng on DMBA-induced papilloma-genesis in the skin of mice. *Proceedings of the 6th Intl. Ginseng Symposium*, 1993; 66-68.
 - 59) Yun TK, Lee YS, Lee YH, Kim SI, Yun HY. Anticarcinogenic effect of *Panax ginseng* C. A. Meyer and identification of active compounds. *J Korean Med* 2001; 16(suppl): S6-18.
 - 60) Fukushima S, Wanibuchi H, Li W. Inhibition by ginseng of colon carcinogenesis in rats. *J Korean Med Sci* 2001; S75-80.
 - 61) Wu XG, Zhu DH, Li X. Anticarcinogenic effect of red ginseng on the development of liver cancer induced by diethylnitrosamine in rats. *J Korean Med* 2001; 16(suppl): S61-65.
 - 62) Tatsuka M, Maeda M, Ota T. Anticarcinogenic effect and enhancement of metastatic potential of BALB/c 3T3 cells by ginsenoside Rh(2). *Jpn J Cancer Res* 2001; 92: 1184-1189.
 - 63) Duda RB, Taback B, Kessel B, Dooley DD, Yang H, Marchiori J, Slomovic BM, Alvarez JG. pS2 expression induced by American ginseng in MCF-7 breast cancer cells. *Ann Surg Oncol* 1996; 3: 515-520.
 - 64) Duda RB, Kang SS, Archer SY, Meng S, Hodin RA. American ginseng transcriptionally activates p21 mRNA in breast cancer cell lines. *J Korean Med Sci* 2001; 16: S54-60.
 - 65) Duda RB, Zhong Y, Navas V, Li MZ, Toy BR, Alvarez JG. American ginseng and breast cancer therapeutic agents synergistically inhibit MCF-7 breast cancer cell growth. *J Surg Oncol* 1999; 72: 230-239.
 - 66) Tode T, Kikuchi Y, Hirata J, Kita T, Imaizumi E, Nagata I. Inhibitory effects of oral administration of ginsenoside Rh2 on tumor growth in nude mice bearing serious cyst adenocarcinoma of the human ovary. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1993; 45: 1275-1282.
 - 67) Nakata H, Kikuchi Y, Tode T, Hirata J, Kita T, Ishii K, Kudoh K, Nagata I, Shinomiya N. Inhibitory effects of ginsenoside Rh2 on tumor growth in nude mice bearing human ovarian cancer cells. *Jpn J Cancer Res* 1998; 89: 733-740.
 - 68) Lee YS, Chung IS, Lee IR, Kim KH, Hong WS, Yun YS. Activation of multiple effector pathways of immune system by the antineoplastic immunostimulator acidic polysaccharide ginsan isolated from *Panax ginseng*. *Anticancer Res* 1997; 17: 323-331.
 - 69) Kim YS, Park KM, Shin HJ, Song KS, Nam KY, Park JD. Anticancer activities of red ginseng acidic polysaccharide by activation of macrophages and natural killer cells. *Yakhak Hoeji* 2002; 46: 113-119.
 - 70) Assinewe VA, Amason JT, Aubry A, Mulln J, Lemaire I. Extractable polysaccharides of *Panax quinquefolius* L. (North American ginseng) root stimulate TNFalpha production by alveolar macrophages. *Phytomedicine* 2002; 9: 398-404.
 - 71) Thompson CB. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. *Science* 1995; 267: 1456-1462.
 - 72) Fujikawa-Yammamoto K, Ota T, Odashima S, Abe H, Arichi S. Different response in the cell cycle of

- tumor cells to ginsenoside Rh2. *Cancer J* 1987; 1: 349-352.
- 73) Lee KY, Park JA, Chung E, Lee YH, Kim SI, Lee SK. Ginsenoside-Rh2 blocks the cell cycle of SK-HEP-1 cells at the G1/S boundary by selectively inducing the protein expression of p27kip1. *Cancer Lett* 1996; 110: 193-200.
- 74) Kim HE, Oh JH, Lee SK, Oh YJ. Ginsenoside RH-2 induces apoptotic cell death in rat C6 glioma via a reactive oxygen- and capase-dependent but Bcl-X(L)-independent pathway. *Life Sci* 1999; 65: PL33-40.
- 75) Kim YS, Jin SH, Lee YH, Kim SI, Park JD. Ginsenoside Rh2 induces apoptosis independently of Bcl-2, Bcl-xL or Bax in C6Bu-1 cells. Proceedings of '99 Korea-Japan Ginseng symposium, 1999: 150-162.
- 76) Lee KS. Effect of ginseng saponin on the vascular smooth muscle. Proceeding of the 3rd Intl Ginseng Symposium, 1980: 71-76.
- 77) Yamamoto M. Effects of administration of red ginseng on hypertension, normotension and hypotension. *Ginseng Rev* 1992; 9: 15-20.
- 78) Gillis CN, Kim HY, Chen X, Park H. Pulmonary vascular effects of ginsenosides. Proc. of 6th Intl Ginseng Symp, 1993: 36-39.
- 79) Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990; 323: 27-36.
- 80) Palmer RM, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988; 333: 664-666.
- 81) Rapoport RM, Murad F. Agonist-induced endothelium-dependent relaxation in rat thoracic aorta may be mediated through cGMP. *Circ Res* 1983; 52: 352-357.
- 82) Kim ND, Kang SY, Schini VB. Ginsenosides evoke endothelium-dependent vascular relaxation in rat aorta. *Gen Pharmacol* 1994; 25: 1071-1077.
- 83) Kang SY, Schini-Kerth VB, Kim ND. Ginsenosides of the protopanaxatriol group cause endothelium-dependent relaxation in the rat aorta. *Life Sci* 1995; 56: 1577-1586.
- 84) Kim ND, Kang SY, Park JH, Schini-Kerth VB. Ginsenoside Rg3 mediates endothelium-dependent relaxation in response to ginsenosides in rat aorta: role of K⁺ channels. *Eur J Pharmacol* 1999; 367: 41-49.
- 85) Kim ND, Kang SY, Kim MJ, Park JH, Schini-Kerth VB. The ginsenoside Rh3 evokes endothelium-independent relaxation in rat aortic rings: role of K⁺ channels. *Eur J Pharmacol* 1999; 367: 51-57.
- 86) Jeon BH, Kim CS, Park KS, Lee JW, Park JB, Kim KJ, Kim SH, Chang SJ, Nam KY. Effect of Korea red ginseng on the blood pressure in conscious hypertensive rats. *Gen Pharmacol* 2000; 35: 135-141.
- 87) Sung J, Han KH, Zo JH, Park HJ, Kim CH, Oh BH. Effects of red ginseng upon vascular endothelial function in patients with essential hypertension. *Am J Chin Med* 2000; 28: 205-216.
- 88) Teng CM, Kuo SC, Ko FN, Lee JC, Lee LG, Chen SC, Huang TF. Antiplatelet actions of panaxynol and ginsenosides isolated from ginseng. *Biochem Biophys Acta* 1989; 990: 315-320.
- 89) Kuo SC, Teng CM, Lee JC, Ko FN, Chen SC, Wu TS. Antiplatelet components in *Panax ginseng*. *Planta Med* 1990; 56: 164-167.
- 90) Hirai A. Studies on the mechanisms of anti-platelet and anti-atherosclerotic effects of Korean red ginseng: focusing on arachidonic acid cascade. Proceedings of '99 Korea-Japan Ginseng Symposium, 1999: 16-31.
- 91) Yuan CS, Attele AS, Wu JA, Lowell TK, Gu Z, Lin Y. *Panax quinquefolium* L. inhibits thrombin-induced endothelin release in vitro. *Am J Chin Med* 1999; 27: 331-338.