

고선량 및 저선량 방사선 피폭에 대한 홍삼의 방사선 방호효과

김성호 · 오현 · 이송은 · 양정아 · 정용운

전남대학교 수의과대학

(1998년 1월 22일 접수)

Radioprotective Effect of Red Ginseng in Irradiated Mice with High and Low Dose of Radiation

Sung-Ho Kim, Heon Oh, Song-Eun Lee, Jung-Ah Yang and Yong-Woon Jeong

College of Veterinary Medicine, Chonnam National University

(Received January 22, 1998)

Abstract : Studies were performed to determine the effect of Korean red ginseng (extract powder, spray-dried), it is made of choice 6-year-old raw ginseng roots, and processed by steaming and drying, on jejunal crypt survival, endogenous spleen colony formation, and apoptosis in jejunal crypt cells of irradiated mice. Jejunal crypts were protected by pretreatment of red ginseng (1 mg/head, single I.P. at 24hours before irradiation, $p < 0.05$). Red ginseng administration before irradiation (1 mg/head, single I.P. at 24hours before irradiation) resulted in an increase of the formation of endogenous spleen colony ($p < 0.05$). The frequency of radiation-induced apoptosis in intestinal crypt cells was also reduced by treatment of red ginseng both pretreatment (P.O. : 2 mg/ml of drinking water for 7 days, $p < 0.005$, I.P. : 1 mg/head, single I.P. at 24 hours before irradiation, $p < 0.005$) and posttreatment (1 mg/head, single I.P. at 30 minutes after irradiation, $p < 0.05$). These results indicated that Korean red ginseng might be a useful radioprotector, especially since it is a relatively nontoxic natural product. Further studies are needed to characterize better the promotion nature of red ginseng and its fractions.

Key words : Korean red ginseng, radiation, crypt survival, endogenous spleen colony, apoptosis.

서 론

방사선 및 방사성 동위원소의 의학적 이용증가, 원자력시설 이용증대 및 Chernobyl의 melt-down과 같은 핵시설사고의 발생 가능성, 주변지역의 방사성물질에 의한 오염 가능성 및 우주방사선을 비롯한 자연 방사선의 노출증가 등으로 인하여 인체의 방사선에 대한 피폭빈도가 증가 할 것이며 따라서 이에 대한 의료적 안전대책 수립이 시급하다.^{1,2)} 체내외의 오염 측정을 위해서는 간편하고 신속하며 정확한 생물학적 선량측정법과 제염에 대한 긴급 처치제의 개발,

피폭시 생체손상의 예방 및 경감을 위한 방호제의 개발이 필요하다. 방사선에 의한 장해는 중추신경장해(100-300 Gy), 위장관장해(10-30 Gy), 골수장해(4-8 Gy) 및 저선량 장해(1-2 Gy 이하) 등이며 각각의 급성, 지연 또는 유전효과를 나타내게 된다.³⁾ 중추신경장해에 의한 사망의 경우 의료적 처치방법은 전혀 없으며 위장관장해를 일으키는 방사선용량 이하에 대한 연구가 주종을 이룬다. 따라서 방사선방호제의 연구도 이들 각 용량 별 장해에 대한 종합적 검색이 필요하다.

Thiol복합체,^{4,5)} interleukin-1과 같은 면역증강제,⁶⁾

tumor necrosis factor⁷⁾, granulocyte colony-stimulating factor(G-CSF)와 같은 조혈증강제^{8,9)} 등을 중심으로한 화학물질 및 생물체제의 방사선장해 경감 효과에 대한 연구가 진행되고 있다. WR-2721과 같은 thiol 복합체는 가장 강력한 방사선방호제로 알려져 있으나 유효용량에서 수반되는 강한 독성으로 인하여 사용에 한계를 나타내며 특히 방사선피폭 전에 처치하여야 하는 단점을 가지고 있다.⁵⁾ 면역증강제는 thiol 복합체에 비하여 비교적 독성은 적으나 방사선 방호효과 또한 미미하다.^{6,7,10)} G-CSF는 방사선에 의한 과립구감소증은 완화시킬 수 있으나 전반적인 정상조직에 대한 효과는 기대할 수 없다.^{8,9)} 이와 같이 방사선방호제에 대한 연구는 1948년 Patt 등¹¹⁾에 의해 시작된 이래 합성물질에 대한 연구가 주종을 이루었으며 다수의 후보물질이 자체의 심각한 독성에도 불구하고 암의 방사선치료 분야 등에 적용을 목적으로 계속 연구되고 있다.^{12,13)}

최근 생약과 같은 자연산생물(natural product)에 의한 방사선의 생체반응변화에 대한 연구^{14, 28)}가 관심의 대상이 되고 있으며 이와 같은 관점에서 인삼의 방사선방호효과도 다수의 연구^{29, 42)}가 진행되었으나 다양한 실험방법의 적용 및 형태학적연구가 미흡한 실정이다.

본 연구에서는 고선량(12 Gy), 중등도선량(6.5 Gy) 및 저선량(2 Gy) 방사선에 대한 효과 확인의 대표적 실험방법³¹⁾으로 알려진 소장움 생존, 조혈세포 생존, apoptosis유발 등을 적용하여 지금까지 보고가 거의 없는 홍삼의 방사선 방호 효과를 검색하였다.

재료 및 방법

1. 홍삼시료

본 실험에 적용된 홍삼시료는 한국담배인삼공사 제품으로 시판되고 있는 홍삼정분(Korean Red Ginseng Extract Powder Spray-dried, 한국담배인삼공사)을 사용하였다.

2. 소장움 생존시험

고선량 방사선(10Gy 이상)에 대한 방호효과 관찰을 위한 실험모델로 적용하였다. 7-10주령 N:GP(s)비근교계마우스를 실험동물로 군당 6마리씩 적용하고 실험용 방사선 조사기(Gammacell Elan 3000, Nordion, Canada)를 사용하여 ⁶⁰Co γ 선 12 Gy(선량

율: 1090 cGy/min)를 1회 전신조사하였다. 실험군은 정상 및 방사선 조사 대조군, 방사선 조사 전 및 조사 후 홍삼 경구투여군, 방사선 조사 전 및 조사 후 복강내 주사군으로 나누고 경구투여군은 음수 m/당 2mg의 용량으로 방사선조사 전 1주 또는 조사 후 실험동물 부검시 까지 자유롭게 공급하였으며 복강내 주사군은 마우스 마리당 1mg의 용량으로 방사선 조사 전 24시간 또는 조사 후 30분에 1회 주사하였다. 방사선 조사 후 3.5일에 각 실험군 마우스를 희생시켜 소장(공장)부위를 채취하고 Carnoy고정액에 1시간 고정하고 각 마우스당 8~10개의 소장편을 통상적 방법에 따라 파란포매하고 절편을 제작하여 각 마우스당 8개의 종절된 소장표본의 가장자리에 위치하는 소장 움(crypt)의 수를 광학현미경으로 측정하였다.

3. 조혈세포 생존측정

중간선량의 방사선(3-8 Gy)에 대한 효과측정을 위한 실험모델로 적용하였다. 7-10주령 N:GP(s)비근교계마우스를 실험군 당 9마리 씩 사용하여 ⁶⁰Co γ 선 6.5 Gy를 1회 전신조사하였다. 실험군은 정상 및 방사선 조사 대조군, 방사선 조사 전 및 조사 후 홍삼 경구투여군, 방사선 조사 전 및 조사 후 복강내 주사군으로 하였다. 방사선 조사 후 9일에 각 실험군 마우스를 희생시키고 체중, 비장 및 흉선의 무게를 측정하고, 복대동맥에서 혈액을 채취하여 총백혈구수를 측정하고 대퇴골을 분리한 후 양측 뼈끝을 제거하고 26게이지 바늘이 부착된 주사기를 사용하여 PBS를 관류한 후 단일세포화 한 다음 혈구측정기로 골수세포의 수를 산출하였다. 내재성 비장조혈집락 형성(endogenous spleen colony) 관찰은 비장을 채취하여 Bouin고정액에 2일간 고정하고 표면에 형성된 조혈집락을 실험현미경으로 관찰하였다.

4. Apoptosis측정

선량 방사선(2y 이하)에 대한 효과 측정을 위한 실험모델로 적용하였다. 7-10주령 N:GP(s)비근교계마우스를 실험군 당 4마리 씩 사용하고 ⁶⁰Co γ 를 1회 전신조사하였다. 정상대조군, 방사선 조사 대조군, 방사선 조사 전 홍삼 경구투여군, 방사선조사전 복강내 주사군으로 하였다. 방사선 조사 후 6시간에 각 실험군 마우스를 희생시켜 소장(공장)부위를 채취하고 Carnoy고정액에 고정하고 각 마우스당 8~10개의 소장편을 통상적 방법에 따라 포매하고 절편을 제작하

여 hematoxylin-eosin 염색 및 DNA fragments 측정을 위하여 in situ apoptosis detection kit(ApopTag, Oncor)를 사용하여 in situ end labelling(ISEL)을 실시하였다. 간단히 기술하면, 표본 슬라이드에 terminal deoxynucleotidyl transferase를 첨가하므로써 fragmented DNA에 digoxigenin-nucleotides를 부착시키고, anti-digoxigenin-peroxidase antibody를 면역염색법으로 결합시킨 후 diaminobenzidine(Sigma)를 사용하는 통상적 방법으로 peroxidase enzyme 부위를 발색하였다. 마우스 소장은 실험군 마우스로부터 각 40개씩(군별 총 160개)의 소장움에서 Paneth 세포를 제외한 4번째 세포까지를 기저부(base)로 하여 apoptotic body를 기저부와 전체 소장 움에서 관찰되는 총수로 구분하여 산출하였다. 측정에 사용된 소장움은 내강이 확연히 나타나는, 정확히 종절된 움만을 선택하여 대물렌즈 100배 하의 광학현미경으로 검정하였다.

결 과

1. 생존

상대조군의 공장단면 주변부의 움수는 평균 163.3 개였으며 방사선 단독조사군에서는 40.3개로 급격히 감소하였다. 방사선조사 전 홍삼투여군에서는 경구투여의 경우 54.7개, 복강내 주사군은 54.5개로서

Table 1. Intestinal crypt survival in mice treated with gamma radiation and red ginseng

Groups	Crypts per circumference (mean±S.D.)
Untreated control	163.28±5.71
Irradiation control (12 Gy)	40.33±5.61
Red ginseng (2 mg/ml of drinking water, for 7days) +irradiation	54.73±16.16
Red ginseng (1mg/head, single I.P.at 24hrs. before irradiation)+irradiation	54.5±11.39*
Irradiation+red ginseng (2 mg/ml of drinkingwater, for 3.5 days)	49.8±14.41
Irradiation+red ginseng (1 mg/head, single I.P.at 30 min. after irradiation)	62.5±26.40

*p<0.05 as compared with irradiation control group.

평균치를 기준으로한 방사선방호효과는 11.7% 및 11.5%(p<0.05)였으며 방사선조사 후 투여군에서 경구투여군은 7.7%, 복강내 주사군은 18.0%의 효과를 보였으나 개체차로 인하여 유의성은 없었다(Table 1, Fig. 1).

2. 조혈세포 생존

홍삼투여군에서 내재성 비장집락의 형성은 방사선 조사 대조군에 비하여 방사선조사전 투여군에서 경구투여의 경우 평균 4배, 복강내주사군의 경우 3배 (p<0.05)의 증가를 나타냈으며 방사선 조사 후 투여군에서는 각각 10.1배, 3.7배로 증가의 경향을 나타냈으나 실험방법의 특성상 심한 개체차로 인하여 유의성은 없었다(Table 2, Fig. 2). 비장중량, 흉선중량,

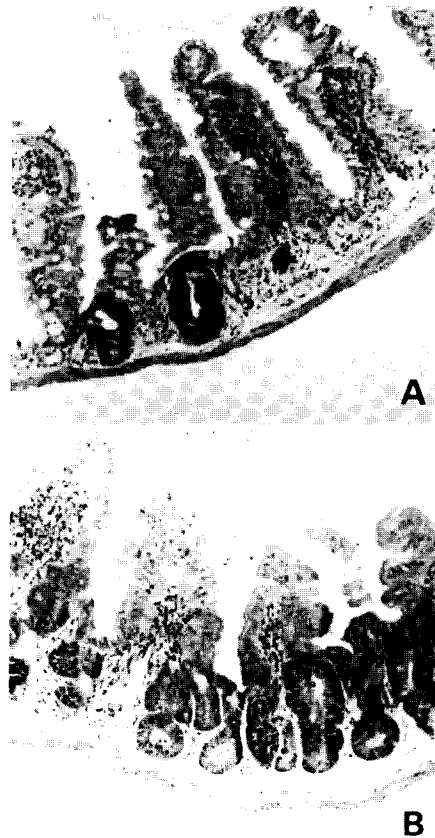


Fig. 1. Photomicrograph of transverse sections of mouse jejunum. (A) 3.5 days after 12 Gy of gamma radiation. About 40 crypts can be seen per circumference, ×40. (B) 3.5 days after 12 Gy of gamma radiation treated with I.P. injection of red ginseng before irradiation. About 55 crypts can be seen per circumference, ×40.

Table 2. Effect of red ginseng on endogenous spleen colonies of irradiated mice at ninth day after irradiation (M±S.D.)

Groups	Number of colony
Irradiation control (6.5 Gy)	1.25±1.282
Red ginseng (2 mg/ml of drinking water, for 7days)+irradiation	5±5.855
Red ginseng (1 mg/head, single I.P. at 24 hrs. before irradiation) +irradiation	3.75±2.188
Irradiation+red ginseng (2 mg/ml of drinking water, for 9 days)	12.625±15.212
Irradiation+red ginseng (1 mg/head, single I.P. 30 min. after irradiation)	4.625±6.346

^p<0.05 as compared with irradiation control group.

총백혈구 및 골수세포의 수는 방사선조사에 따라 급격히 감소하였으며 홍삼투여의 경우 총백혈구수의 개체별 증감차이는 내재성 비장집락의 형성 정도와 일치하는 경향이었으나 본 실험에 적용된 관찰시점에서 통계적 유의성은 없었다(Table 3).

3. Apoptosis유발

Apoptotic cell은 옴의 기저부에 주로 형성되었으며 H & E염색상에서 핵염색질과 세포질의 농축 및 산호성 세포질의 특성을 나타냈으며 ISEL염색에서 양성인 세포 및 apoptotic body가 관찰 되었다(Fig. 3). 정상대조군에서 옴당 0.084개가 관찰되었으며 방사선 단독조사군에 비하여 홍삼병행 투여군에서 방사선 조사 전 경구투여군의 경우 47.9%(^p<0.005), 복강내 주사군에서 41.0%(^p<0.005) 감소되었으며 방사선 조사 후 복강내 주사군에서는 16.2%(^p<0.05) 감소하였다(Table 4).

**Fig. 2.** The macroscopic finding of endogenous spleen colony formation. Mice were exposed to whole body irradiation with single doses of 6.5Gy. Nine days after the spleens removed and fixed in Bouin's solution.

고 찰

방사선 및 화학요법시 함께 적용될 경우 큰 효과를 얻을 수 있을 것이라는 가정하에 과거 수십년간 화학적 방사선증감제(radiosensitizer) 및 방사선방호제(radioprotector)가 연구의 주요 대상으로 간주되어 왔으며 몇몇 약제들이 임상시험 과정 중에 있기도 하지만 약제 자체의 심각한 독성으로 실제 사용에는 한계를 보이고 있다.^{6,7)}

생약재의 방사선방호효과에 대한 보고는 단일생약재의 경우 인삼을 비롯하여 천궁,¹⁴⁾ 당귀,¹⁵⁾ 영지,¹⁶⁾ 가시오가피,¹⁷⁾ 만삼,¹⁸⁾ 자리공,¹⁹⁾ 황기²⁰⁾ 및 지황²¹⁾의 효과가 보고되었으며 복합처방제에 대한 연구는 국제적으로 대체의학에 대한 관심이 고조 되면서 최근 인삼 영양탕,²³⁾ 귀비탕,²⁴⁾ 보중익기탕,²⁴⁾ 십전대보탕,²⁵⁾ 사물

Table 3. Effect of red ginseng on body weight, spleen weight, thymus weight, number of WBC and bone marrow cell of 6.5Gy irradiated mice (mean±S.D.)

Groups	Body	Spleen	Thymus	Number	Number of
Untreated control	30.85±2.47	6.6±0.43	1.78±0.46	70.67±17.16	130.5±19.91
Irradiation control	29.70±1.24	1.68±0.28	1.05±0.26	6.74±2.42	3.46±1.55
Red ginseng (2 mg/ml of drinking water, 7 days)+irradiation	28.22±1.94	1.68±0.28	1.05±0.26	5.38±2.48	2.83±0.93
Red ginseng (1 mg/head, single I.P. at 25 hrs. before irradiation)+irradiation	29.2±2.92	1.64±0.29	1.46±0.28	4.77±1.95	3.51±1.98
Irradiation+red ginseng (2 mg/ml of drinking water, for 8 day)	26.53±1.85	1.74±0.46	1.19±0.3	6.45±3.16	3.99±4.14

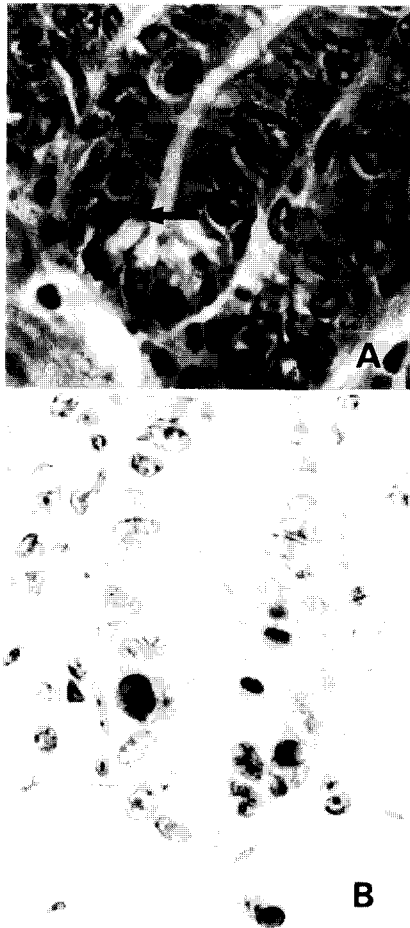


Fig. 3. Intestinal crypts of mice 6 hours after exposure to gamma radiation. (A) Exposure to 2 Gy gamma radiation. Cells exhibiting pyknosis of nuclei (arrow) are seen. H&E staining, $\times 330$. (B) In situ end labelling (ISEL) demonstrating numerous apoptotic nuclei and bodies in the crypts. ISEL, chromogen diaminobenzidine, hematoxylin counterstaining, $\times 330$.

탕,²⁶⁾ 사군자탕²⁷⁾ 및 육미지황²⁸⁾ 등의 효과 유무가 단편적으로 보고 되고있다.

인삼은 전통적인 생약으로 많은 연구자에 의하여 과학적으로 성분 및 효능이 밝혀지고 있으며²⁹⁾ 방사선에 대한 효과연구는 Yonezawa 등³⁰⁻³³⁾에 의해 γ 선 조사 마우스, Takeda 등³⁴⁾에 의해 X선 조사 마우스, 랫드 및 기니픽에서 인삼의 방사선 방호효과가 보고되었다. Zhang 등³⁵⁾은 인삼의 물분획에서 방사선 방호효과가 있었으며 단백질, 탄수화물 분획은 약간의

Table 4. Effect of red ginseng on incidence of cell death by apoptosis in crypt of intestine following irradiation ($M \pm S.D.$)

Groups	Apoptotic cell per crypt	
	Base	Total
Untreated control	0.084 \pm 0.032	0.084 \pm 0.024
Irradiation control (2Gy)	3.244 \pm 0.256	3.506 \pm 0.319
Red ginseng (2 mg/ml of drinking Water, for 7 days)+irradiation	1.725 \pm 0.102*	1.826 \pm 0.157*
Red ginseng (1 mg/head, single I.P. at 24 hrs. before irradiation)+ irradiation	1.938 \pm 0.299*	2.069 \pm 0.270*
Irradiation \pm red ginseng (1 mg/head, single I.P. at 30 min after irradiation)	2.719 \pm 0.226**	2.938 \pm 0.310**

* $p < 0.005$ as compared with irradiation control group.

** $p < 0.05$ as compared with irradiation control group.

효과를 보였고 사포닌 분획은 효과가 전혀 없었다는 결과를 얻었으나, Ben Hur 및 Fulder는 인삼 사포닌이 방사선 방호효과가 있다는 상반된 결과를 보고하기도 하였다.³⁶⁾ 그러나 이들 연구는 주로 생존율 등을 중심으로 한 단편적 연구로서 각 장기 부위별 등 다양한 관점의 연구가 요구되어 왔다. 국내에서 김춘미 등³⁷⁻³⁸⁾에 의해 인삼의 몇가지 분획 별 방사선 방호 효과 연구에서 시험관내 실험, 마우스의 생존율 및 조혈 기능 회복 양상 등이 보고되었고 김 등은 인삼의 물분획 및 알카로이드분획을 사용하여 마우스 소장움의 생존율 및 세포질 분열차단 림프구(cytokinesis-blocked lymphocyte)의 미세핵 형성 등을 지표로 γ 선 피폭 후 세포의 사멸, 재생 및 DNA 장애에 대한 인삼의 효과,³⁹⁾ 방사선에 의한 털주머니세포에서의 apoptotic cell 형성억제 및 털수질세포의 성장촉진효과를 관찰 보고 하였으며,⁴⁰⁾ 조 등⁴¹⁾은 마우스 비장림프구에 방사선조사 후 DNA double strand breaks의 생성 및 회복에 대한 인삼의 효과를 관찰한 바 있다.

홍삼은 6년근 인삼을 증기 열처리 후 건조한 제품으로, 뇌졸중⁴²⁾, 간손상,⁴³⁾ 발기부전,⁴⁴⁾ 암전이,⁴⁵⁾ 울혈성 심부전⁴⁶⁾ 및 암예방⁴⁷⁾ 등에 효과를 나타내며, 사포닌 성분이 중국 또는 일본에서 가공된 제품에 비하여 한국 홍삼이 가장 많이 함유되어 있고,⁴⁸⁾ 혈액순환 개선효과, 항혈전효과, 섬유소 용해작용, 세망내피계세포의 탐식능 증강 및 노화방지효과가 백삼에 비하여

우수하다고 보고⁴⁹⁾되어 있으나 방사선 방호효과에 대한 보고는 거의 없으며 본 연구에서 고선량, 중등도선량 및 저선량 방사선을 조사한 실험법을 적용하여 홍삼의 효과를 관찰한 바 조혈계 보호기능 및 회복기능을 나타내며, 간세포(stem cell)인 소장음세포에서 apoptosis에 의한 세포사를 감소시키고 고선량에서도 소장음의 생존을 증가시켜 방사선장해에 대한 유의성 있는 방호효과를 나타냈으며, 특히 방사선조사 후 투여군에서도 개체에 따라 강력한 효과를 나타냈다.

본 연구의 결과 홍삼의 방사선방호효과가 확인되었으며 이는 미진한 홍삼의 방사선 방호효과 연구로서의 의의와 함께 독성이 적은 자연산생물 및 기호식품이라는 관점에서 방사선방호식품으로 적용 가능할 것이며, 추후 백삼과의 비교 및 성분의 효과 등에 대한 연구가 계속되어야 할 것으로 사료된다.

요 약

홍삼의 방사선 조사 마우스에 대한 효과를 소장음 생존(고선량 방사선, 12 Gy), 조혈세포 생존(중등도선량 방사선, 6.5 Gy), apoptosis 형성(저선량 방사선, 2 Gy) 실험법을 적용하여 관찰하였다. 방사선조사전 홍삼투여군(경구투여: 음수 ml 당 2 gm 씩 7일간, 복강내주사: 마리당 1mg 씩 방사선조사 24시간전)에서 소장음의 생존은 증가되었으며(방사선대조군: 40.33 ± 5.61 , 복강내 주사군: 54.5 ± 11.39 , $p < 0.05$), 내재성 비장집락의 형성도 높게 나타났다(방사선대조군: 1.25 ± 1.282 , 복강내 주사군: 3.75 ± 2.188 , $p < 0.05$). 소장음에서의 apoptotic cell의 발생율은 방사선 단독조사군(3.506 ± 0.319)에 비하여 방사선 조사 전 투여군(경구투여군: 1.826 ± 0.157 , $p < 0.005$, 복강내 주사군: 2.069 ± 0.270 , $p < 0.005$) 및 방사선 조사 후 투여군(방사선 조사 30분 후에 마리당 1 mg 씩 복강내 주사, 2.938 ± 0.310 , $p < 0.05$)에서 공히 유의성있는 효과를 나타냈다. 이상과 같이 홍삼의 방사선방호효과가 확인되었으며 독성이 적은 자연산생물 및 기호식품이라는 관점에서 방사선방호식품으로 적용 가능할 것이다.

감사의 글

이 논문은 한국담배인삼공사의 1997년도 고려인삼

연구 지원사업으로 수행되었으며 이에 감사드립니다.

인 용 문 헌

1. IAEA safety series No. 47: *Manual on early medical treatment of possible radiation injury*. IAEA. Vienna, **74** (1978).
2. NCRP report No. 65: *Management of persons accidentally contaminated with radionuclides*. **77** (1980).
3. Hall, E. J.: *Radiobiology for the radiologist*. 4th ed. J.B. Lippincott Company, (1994).
4. Milas, L., Hunter, N. Reid, B. O. and Thames, Jr. H. D.: *Cancer Res.*, **42**, 1888 (1982).
5. Milas, L., Murray, D., Brock, W. A. and Meyn, R. E.: *Pharmacol. Ther.*, **39**, 179 (1988).
6. Neta, R., Douches, S. and Oppenheim, J. J.: *J. Immunol.*, **136**, 2483 (1986).
7. Neta, R.: *Pharmacol. Ther.*, **39**, 261 (1988).
8. MacVittie, T. J., Monroy, R. L., Patchen, M. L. and Souza, L. M.: *Int. J. Radiat. Biol.*, **57**, 723 (1990).
9. Robinson, B. E. and Quesenberry, P. S.: *Am. J. Med. Sci.*, **300**, 237 (1990).
10. Patchen, M. R., MacVittie, T. J., Solberg, B. D., D'Alesandro, M. M. and Brook, I.: *Adv. Space Res.*, **12**, 233 (1992).
11. Patt, H., Tyree, M. and Straube, R. L.: *Science*, **110**, 213 (1949).
12. Sweeney, T. R.: *A survey of compounds from the antiradiation drug development program of the U. S. army medical research & development command*. Walter Reed Army Institute of Research. Washington, DC. (1979).
13. Kligerman, M. M., Shaw, M. T., Slavid, M. and Yudas, J. M.: *Cancer Clin. Trials*, **3**, 217 (1980).
14. Ohta, S., Sakurai, N., Sato, Y., Inoue, T. and Shinoda, M.: *Yakugaku Zasshi*, **110**, 746 (1990).
15. Wang, Y. and Zhu, B.: *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih*, **76**, 363 (1996).
16. Hsu, H. Y., Lian, S. L. and Lin, C. C.: *Am. J. Chin. Med.*, **18**, 61 (1990).
17. Miyamoto, T. and Frindel, E.: *Exp. Hematol.*, **16**, 801 (1988).
18. Zeng, X. L., Li, X. A. and Zhang, B. Y.: *Chung Kuo Chung Hsi I Chieh Ho Tsa Chih*, **12**, 607 (1992).
19. Wang, H. B., Zheng, Q. Y., Ju, D. W. and Fang, J.: *Yao Hsueh Hsueh Pao*, **28**, 490 (1993).

20. Quan, H. X. and Li, H. S. : *Chung Kuo Chung Yao Tsa Chih*, **19**, 741 (1994).
21. Yuan, Y., Hou, S., Lian, T. and Han, Y. : *Chung Kuo Chung Yao Tsa Chih*, **17**, 366 (1992).
22. Fujii, Y., Imamura, M., Han, M., Hashino, S., Zhu, X., Kobayashi, H., Imai, K., Kasai, M., Sakurada, K and Miyazaki, T. : *Int. J. Immunopharmacol.*, **16**, 615 (1994).
23. Hsu, H. Y., Hau, D. M. and Lin C. C. : *Am. J. Chin. Med.*, **21**, 151 (1993).
24. Ikeda, S., Kaneko, M., Kumazawa, Y. and Nishimura, C. : *Yakugaku Zasshi*, **110**, 682(1990).
25. Ohnishi, Y., Yasumizu, R., Fan, H. X., Liu, J., Takao, Liu F., Komatsu, Y. Hosoya, E., Good, R. A. and Ikehara, S. : *Exp. Hematol.*, **18**, 18 (1990).
26. Hsu, H. Y., Ho, Y. H. and Lin, C. C. : *J. Ethnopharmacol.*, **52**, 113 (1996).
27. Hsu, H. Y., Yang, J. J., Lian, S. L., Ho, Y. H. and Lin, C. C. : *J. Ethnopharmacol.*, **54**, 69 (1996).
28. Lu, G., Yang, M., Shen, Y. and Meng, J. : *Chung Kuo Chung Yao Tsa Chih*, **16**, 297 (1991).
29. 남기열 : 최신 고려 인삼 (성분 및 효능 편). 한국인삼연초연구원. (1996).
30. Yonezawa M : *J. Radiat. Res. Tokyo*, **17**, 111 (1976).
31. Yonezawa M, Katoh N and Takeda A : *J. Radiat. Res. Tokyo*, **22**, 336 (1981).
32. Takada A, Yonezawa M and Katoh N : *J. Radiat. Res. Tokyo*, **22**, 323 (1981).
33. Yonezawa M, Katoh N and Takeda A : *J. Radiat. Res. Tokyo*, **26**, 436 (1985).
34. Takeda A, Katoh N and Yonezawa M : *J. Radiat. Res. Tokyo*, **23**, 150 (1982).
35. Zhang JS, Sigdestad CP, Gemmell MA and Grdina DJ : *Radiat. Res.* **112**, 156 (1987).
36. Ben Hur, E. and Fulder, S. : *Am. J. Chin. Med.*, **9**, 48 (1981).
37. Kim CM and Park SY : *Arch. Pharm. Res.*, **11**, 225 (1988).
38. 김춘미, 한규선 : 약학회지 **29**, 246 (1985).
39. Kim, S. H., Cho, C. K., Yoo, S. Y., Koh, K. H., Yun, H. G. and Kim, T. H. : *In Vivo*, **7**, 467 (1993).
40. Kim, S. H., Jeong, K. S., Ryu, S. Y. and Kim, T. H. : *In vivo*, **12**, in press (1998).
41. 조철구, 김태환, 류성렬, 고경환, 김미숙, 김정희, 김성호, 윤형근, 지영훈 : *J. Korean Soc. Ther. Radiol.*, **13**, 113 (1995).
42. Lim, J. H., Wen, T. C., Matsuda, S., Tanaka, J., Maeda, N., Peng, H., Aburaya, J., Ishihara, K. and Sakanaka, M. : *Neurosci. Res.*, **28**, 191 (1997).
43. Jeong, T. C., Kim, H. J., Park, J. I., Ha, C. S., Park, J. D., Kim, S. I. and Roh, J. K. : *Planta Med.*, **63**, 136 (1997).
44. Choi, H. K., Seong, D. H. and Rha, K. H. : *Int. J. Impot. Res.*, **7**, 181 (1995).
45. Mochizuki, M., Yoo, Y. C., Matsuzawa, K., Sato, K., Tono oka, S., Samukawa, K and Azuma, I. : *Biol. Pharm. Bull.*, **18**, 1197 (1995).
46. Ding, D. Z., Shen, T. K. and Cui, Y. Z. : *Chung Kuo Chung Hsi I Chieh Ho Tsa Chih*, **15**, 325 (1995).
47. Yun, T. K. and Choi, S. Y. : *Cancer Epidemiol. Biomakers Prev.*, **4**, 401 (1995).
48. Samukawa, K., Yamashita, H., Matsuda, H. and Kubo, M. : *Yakugaku Zasshi*, **115**, 241 (1995).
49. Li, X., Guo, R. and Li, L. : *Chung Kuo Chung Yao Tsa Chih*, **16**, 3 (1991).