

홍삼산성다당체 (RGAP)와 항암제의 병용투여에 의한 항암시너지 효과

곽이성 · 김영숙 · 신한재 · 송용범 · 박종대*

KT&G 중앙연구원

(2003년 2월 14일 접수, 2003년 5월 17일 수리)

Anticancer Activities by Combined Treatment of Red Ginseng Acidic Polysaccharide (RGAP) and Anticancer Agents

Yi-Seong Kwak, Young-Sook Kim, Han-Jae Shin, Yong-Bum Song and Jong-Dae Park*

Div. of Ginseng Research, KT&G Central Research Institute, Taejon 305-805

(Received February 14, 2003, Accepted May 17, 2003)

Abstract : Synergistic anticancer activities of red ginseng acidic polysaccharide (RGAP) showing immunomodulatory activity were evaluated by combined treatment with anticancer agents such as Cyclophosphamide (CY) or 5-Fluorouracil (5-FU) in experimental tumor models. The combined treatment of RGAP (100 mg/kg) and CY (3 mg/kg) exhibited 71% of survival rate in life span of sarcoma 180-bearing mice, while single treatment of RGAP (100 mg/kg) and CY (3 or 10 mg/kg) exhibited 43, 14 and 43% of survival rates, respectively. In addition, when RGAP (100 mg/kg) was administered in combination with 5-FU (2.5 mg/kg) to sarcoma 180 tumor-bearing mice, higher survival rate was found when compared with RGAP or 5-FU treatment alone. Moreover, tumor weights in LL/2 lung carcinoma-bearing mice treated combined with RGAP (100 mg/kg) and 5-FU (5 or 10 mg/kg) was obviously decreased when compared with 5-FU alone. These results suggest that clinical trials of RGAP as an adjuvant in cancer chemotherapy can be highly feasible.

Key words : *Panax ginseng*, Red Ginseng Acidic Polysaccharide (RGAP), synergistic anticancer activity, cyclophosphamide, 5-fluorouracil.

서 론

인삼 (*Panax ginseng* C.A. Meyer)으로부터 분리된 다당체는 다양한 면역조절 작용을 통한 항암작용이 보고되고 있다.^{1~4)} 다당체는 일반적으로 중성다당체 및 산성다당체로 나뉘어지는데, 산성다당체는 galacturonic acid, glucuronic acid, mannuronic acid 등의 산성당이 다량 함유된 분자량 15,000 이상의 다당체를 말하며 중성다당체에 비해 면역체계에 미치는 영향이 크다고 알려져 있다.⁵⁾ 인삼 중 백삼물추출물로부터 분리된 ginsan이 Th1 세포와 macrophage 유래의 cytokine을 유도하여 killer cell을 활성화시킴으로써 암세포를 사멸시킬 수 있음이 보고되었다.⁶⁾ 또한 백삼으로부터 저혈당작용을 갖는 다당체 21종 (Panaxan A-U)이 분리된 바 있다.^{7~10)}

홍삼은 수삼을 증숙하여 건조한 것으로 이러한 수처리과정 중에 수삼 또는 백삼과 다른 성분이 생성된다고 알려져 있다. 즉, 백삼에 존재하는 malonyl-ginsenoside Rb₁, Rb₂, Rc, Rd는 malonyl기가 떨어져서 ginsenoside-Rb₁, Rb₂, Rc, Rd가 생성되며 ginsenoside의 C-20 위치의 glycosyl 잔기가 이탈하거나, C-20 위치의 수산기가 이성화되어 20(S)-ginsenoside Rg₃, 20(R)-ginsenoside Rg₂, 20(S)-ginsenoside Rh₂, 20(R)-ginsenoside Rh₁으로 전환된다.¹¹⁾ 따라서 수삼 및 백삼과 다른 홍삼의 생리활성 차이는 홍삼제조 과정 중 발생하는 화학성분의 차이 때문으로 생각된다. 다당체의 경우도 백삼에서 분리된 다당체와 홍삼에서 분리된 다당체는 그 화학적 성상이 다를 것으로 예상되나 아직까지 홍삼으로부터 분리된 다당체의 구조에 대한 연구는 전무한 형편이며 활성에 대한 연구도 미미한 실정이다. 저자들은 홍삼으로부터 홍삼알콜추출물을 제조하고 남은 잔사로부터 홍삼산성다당체(RGAP, red ginseng acidic polysaccharide)를 분리하한 바 있다.^{4,12)} 백삼으로부터

*본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 042-866-5534; (팩스) 042-861-1949
(E-mail) jdpark@gtr.kgtri.re.kr

분리한 ginsan과 RGAP의 화학적 조성을 비교시 ginsan은 산성당이 43.1% 인데 반해 홍삼으로부터 분리한 RGAP는 산성당을 56.9%를 함유하고 있었고, ginsan의 중성당 조성은 glucose, galactose 였으나,^{3,6)} RGAP는 glucose, arabinose, rhamnose, galactose를 함유하여¹²⁾ 홍삼다당체는 백삼다당체인 ginsan과는 화학적 조성이 다른 새로운 산성다당체임을 제시한 바 있다. 또한 RGAP를 마우스에 투여시 macrophage를 증가시키고 nitric oxide synthase를 유도시켜 면역조절작용을 나타내며, natural killer 세포 및 macrophage를 활성화시켜 면역조절에 대한 항암작용을 나타냄을 보고한 바 있다.^{13,14)}

본 연구에서는 RGAP가 항암제와 병용투여로 항암제의 치료 효과를 증가시키고 항암제의 면역억제에 대한 심각한 부작용을 경감시킬 수 있는 항암보조치료제로서의 사용 가능성을 알아보기 위해 RGAP와 기존의 항암제인 cyclophosphamide 및 5-fluorouracil과 병용투여하여 항암시너지 효과를 관찰하였다.

실험방법

1. 실험재료

실험에 사용된 시료는 6년근 홍삼 (*Panax ginseng* C.A. Meyer, 양삼 30지, 한국인삼공사)으로부터 알콜추출물을 제조하고 남은 홍삼잔사를 사용하였다. HEPES, fetal bovine serum (FBS), L-glutamine, penicillin/streptomycin solution, HBSS, DMEM, RPMI 1640 medium 등은 GIBCO (Grand Island, NY, USA) 제품을 구입해 사용하였다. 항암제 CY (cyclophosphamide) 및 5-FU (5-fluorouracil)은 Sigma (St. Louis, MO, USA)로부터 구입하였고 그밖의 시약은 시판 특급시약을 사용하였다.

2. 실험동물

C57BL/6계 및 ICR계 마우스 수컷을 대한바이오링크 (음성, 충북, 대한민국)에서 구입하여 실험에 사용하였다. 4-5주령의 동물을 구입하여 무작위로 폴리카보네이트 cage에 5 마리씩 분리, 수용하여 최소한 1주 이상 순화시켰으며, 사료 (삼육, 대한민국)와 수돗물을 자유로이 섭취시켰다. 동물실의 환경조건은 실내온도 23±3°C, 상대습도 40-60%를 유지하였고, 150-300 Lux의 조도로 12 시간씩 명암을 조절하였다.

3. 암세포배양

LL/2 lung carcinoma cell line (ATCC CRL-1642)은 ATCC로부터 분양받았다. LL/2 lung carcinoma는 10% heat-inactivated FBS, 1.5 g/L의 4 mM glutamine, 100 µg/

ml의 sodium bicarbonate, 100 U/ml의 streptomycin, 100 U/ml의 penicillin, 4.5 g/L의 glucose가 함유된 DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's minimal essential Medium)에서 배양하였다. 배양은 CO₂ 배양기 (VISON사, 대한민국)를 이용하여 37°C에서 5% CO₂ 상태로 배양하였다.

4. 홍삼산성다당체 (RGAP)의 분리

홍삼알콜추출후 남은 잔사를 60°C에서 2일 동안 열풍건조한 후 조분쇄하였다. 전보¹²⁾와 같이 홍삼알콜추출잔사를 열수 (95-100°C에서 3시간 썬, 4회 반복)로 추출한 후 대량분리를 위해 한외여과기 (Ultrafiltration Kit, Milipore Co., MA, USA)를 이용하여 분자량 10 KD 이상과 이하로 나누었다. 이 중 분자량 10 KD 이상의 고분자량 화합물에 95%의 에탄올을 5배 (v/v) 가해 4°C에서 24 시간 방치한 후 열풍건조하여 RGAP를 제조하였다. 산성당 및 중성당의 구성당의 분석은 전보¹²⁾와 같았다.

5. 암세포 이식쥐에 대한 수명연장 및 항종양 효과

암세포 이식쥐에 대한 수명연장효과는 sarcoma 180 세포를 이용한 복수암모델을 이용하여 측정하였다. 즉, 다량의 세포를 얻기 위해서 sarcoma 180 복수암 세포를 ICR 마우스의 복강에 집종한 후 계대배양하여 유지하였다. 수명연장효과는 암세포를 1×10⁶ cells/ml 농도로 1회 200 µl를 마우스의 복강에 이식하고 24시간 후부터 RGAP를 1일 1회 7일간 복강투여한 후 생존율을 관찰하였다. 생존율은 암세포 이식 흰쥐의 개체수/최초 흰쥐의 개체수×100으로 계산하였다. 또한 항종양효과는 HBSS (Hank's balanced salt solution without sodium bicarbonate and phenol red)에 현탁한 LL/2 lung carcinoma 암세포 (1×10⁶ cells/ml)를 5-6주령의 C57BL/6 마우스 (20.0 ±0.2 g)의 등에 200 µl를 피하 이식하였다. 피하이식 24 시간 후부터 RGAP 또는 항암제를 1일 1회 7일간 복강투여한 후 발생한 종양을 떼어내서 무게를 측정하였다. RGAP와 항암제의 병용투여 효과를 알아보기 위해서는 RGAP 투여 30분 후에 항암제를 투여하였다.

6. 통계분석

실험결과는 평균±표준편차로 나타내었으며, 결과의 유의성 검정은 student's *t*-test로 분석하였다.

결과 및 고찰

1. 항암제 Cyclophosphamide (CY)와 RGAP의 항암 시너지작용

Cyclophosphamide (CY)는 alkylating agent로서 DNA replication 및 RNA transcription을 억제하여 항암작용을 나타내며 급, 만성 백혈병, 여러 가지 고형암에 널리 사용되는 항암제이지만 심각한 면역억제 (면역독성) 작용을 나타낸다.¹⁵⁾ 본 실험은 면역조절에 의해 항암작용을 나타내는 RGAP를 항암제 CY와 병용투여함으로써 저용량의 항암제를 사용하여 항암효과를 극대화시키고 항암제의 면역억제와 같은 부작용 및 독성을 감소시킬 수 있음을 제시하고자 하였다. 먼저 RGAP (100 mg/kg) 및 CY (3, 10 mg/kg) 단독투여군과 RGAP (100 mg/kg)와 CY (3 mg/kg) 병용투여군의 sarcoma 180 암세포를 이식한 마우스에서 30 일간 생존율을 조사하였다(Fig. 1). Sarcoma 180 암세포만을 투여한 대조군 흰쥐는 암세포 투여 15일 이후부터 급격히 생존율이 감소하기 시작하여 19일째에는 0%의 생존율을 나타내었다. RGAP 단독투여군은 완만한 생존율 감소를 나타내었고, 암세포 투여 17 일 이후부터 30일까지의 생존율이 40%로 14일간 지속되었다. CY (3 mg/kg)은 암세포 투여 15 일 이후부터 생존율 감소를 나타내어 20일 이후에는 14%의 생존율을 나타내었다. 고용량인 CY (10 mg/kg)은 21일 이전까지는 약 70% 이상의 높은 생존율을 나타내어 RGAP 단독투여군보다 높았지만 22일 이후부터는 43%로써 RGAP와 동일한 수치를 나타내었다. 반면 RGAP와 CY (3 mg/kg) 병용투여군은 암세포투여 22일때 까지 100%의 생존율을 나타내었고 투여 30일 후에도 71%의 높은 생존율을 나타내었다. 이상의 결과로부터 암세포 투여 30일 후 계산된 RGAP 및 CY (3, 10 mg/kg) 단독투여군의 수명연장 효과는

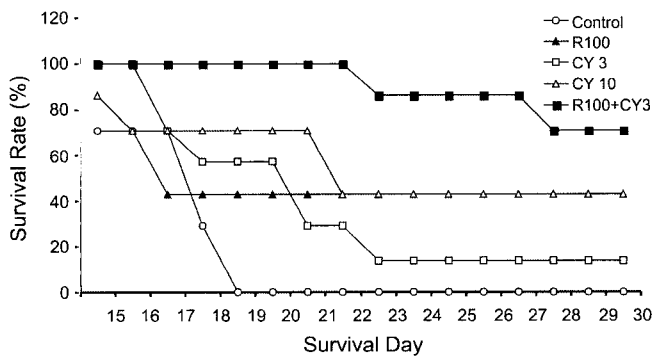


Fig. 1. Survival rate after the combined treatment of RGAP and cyclophosphamide (CY) in sarcoma 180 tumor-bearing mice. The ICR mice were administered intraperitoneally with RGAP (100 mg/kg), CY (3 mg/kg), CY (10 mg/kg) and RGAP (100 mg/kg+CY 3 mg/kg) for consecutive 7 days after the intraperitoneal inoculation of sarcoma 180 cells (1×10⁶/ml). Survival rates were observed for 30 days. R100 (-▲-), CY3 (-□-), CY10 (-△-) and R100+CY3 (-■-) means RGAP (100 mg/kg), CY (3 mg/kg), CY (10 mg/kg) and RGAP (100 mg/kg + CY 3 mg/kg), respectively.

각각 43, 14, 43%로 나타났으나, RGAP와 CY 병용 투여군에서는 71%로 나타내어 CY 단독 투여군보다 높은 수명연장 효과를 나타내었다(Fig. 1). 이러한 결과는 RGAP와 저용량의 CY를 병용투여시 고용량의 CY 투여보다 그 이상의 효과를 나타내는 시너지 효과가 있음을 나타내었다.

한편, RGAP와 항암제 CY의 LL/2 lung carcinoma에 대한 병용투여효과를 조사하기 위해 기본 실험으로 RGAP (100 mg/kg)과 CY 3 mg/kg의 병용 투여효과를 조사한 결과 뚜렷한 효과가 관찰되지 않았다. 일반적으로 복수암보다 고형암에 대한 항암제 투여시 고용량을 투여해야 효과를 나타낸다고 알려져 있다. 본 실험에서도 고형암인 LL/2 lung carcinoma에 대해서는 저용량인 CY 3 mg/kg에서는 효과가 관찰되지 않았다. 따라서 용량을 증량하여 CY (10, 20 mg/kg)의 단독투여와 RGAP (100 mg/kg)와 CY (10 mg/kg) 또는 CY (20 mg/kg)를 병용하여 생성된 종양의 무게를 관찰하였다(Fig. 2). 대조군의 종양 무게는 469±134 mg인데 반해 단독투여군 RGAP (100 mg/kg), CY (10 mg/kg), CY (20 mg/kg)의 경우는 각각 339±163, 324±71, 167±183 mg이었으며, RGAP와 CY (10 또는 20 mg/kg) 병용투여군에서는 287±132과 128±81 mg으로 CY 단독투여군에 비하여 각각 11%, 23%의 종양 무게를 감소시키는 것으로 나타내었다(Fig. 2).

2. 항암제 5-Fluorouracil (5-Fu)와 RGAP의 항암 시너지 작용

5-Fu는 pyrimidine 유도체로서 핵산대사를 억제하여 항암작용을 나타내는데 주로 유방암, 대장암, 위암, 췌장암 등에 사용되지만 골수억제, 구강, 소화기 궤양, 간 및 신장 손상 등

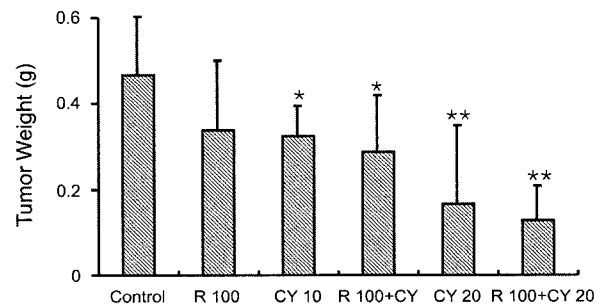


Fig. 2. Tumor weights after combined treatment of RGAP and cyclophosphamide (CY) in LL/2 lung tumor-bearing mice. C57BL/6 mice were administered intraperitoneally with RGAP and/or CY for consecutive 7 days at 24 h after a subcutaneous inoculation of tumor cells (1×10⁵). The tumor weights were determined at the 12th days after tumor inoculation. R100, CY10, CY20, R100+CY10 and R100+CY20 indicates RGAP (100 mg/kg), CY (10 mg/kg), CY (20 mg/kg), RGAP (100 mg/kg+CY10 mg/kg) and RGAP (100 mg/kg+CY20 mg/kg), respectively. * p<0.05 vs control, ** p<0.01 vs control.

의 부작용을 일으키는 항암제이다.¹⁵⁾ RGAP를 5-FU와 병용 투여하면서 sarcoma 180 암세포 이식 마우스에서 30일간 수명연장효과를 조사하였다. RGAP (100 mg/kg) 및 5-FU (5, 10 mg/kg)는 단독투여하였고 RGAP (100 mg/kg)와 5-FU (5 mg/kg)는 병용투여 하였다 (Fig. 3). 암세포 이식 30일에서의 생존율은 대조군이 0% 이었지만 RGAP (100 mg/kg) 및 5-FU (2.5, 5 mg/kg) 단독투여군은 각각 25.0, 37.5, 87.5% 이었으며, RGAP와 5-FU (2.5 mg/kg) 병용투여군은 62.5%로 5-Fu 단독투여군의 37.5% 생존율보다 1.7 배 높았으나 5-FU (5.0 mg/kg) 단독투여군보다는 낮았다(Fig. 3).

지금까지 조사된 sarcoma 180 암세포에 대한 RGAP와 항암제 CY 및 5-FU의 병용투여에 의한 항암효과를 요약하면 Table 1과 같다. Table 1에 나타낸 바와 같이 암세포만을 투여한 대조군의 생존일수 (survival days)는 16.4±1.71일 인 반면 CY (3, 10 mg/kg), RGAP (100 mg/kg) 단독투여군의

경우는 각각 22.2±1.93, 24.2±2.49, 23.6±1.96 일토써 생존 일수가 증가하였다. 아울러 RGAP (100 mg/kg)와 CY (3 mg/kg)의 병용투여군에서는 28.9±1.85일로 가장 높은 생존일수 연장효과를 나타내었다. 5-FU 항암제의 경우대조군의 생존일수는 16.4±1.33일 이었고 5-FU (2.5, 5.0 mg/kg), RGAP (100 mg/kg)는 각각 25.4±4.14, 29.3±2.21, 23.1± 6.17일로 생존일수가 증가되었다. RGAP와 5-FU (2.5 mg/kg) 병용투여군은 생존일수가 25.6±5.23일로써 5-FU (2.5 mg/kg)와 비슷하였으나 5-FU (5.0 mg/kg)보다는 낮은 수준이었다.

한편 LL/2 lung carcinoma에 대한 RGAP와 5-FU 병용 투여에 의한 항종양 시너지 효과를 조사하였다. 대조군, RGAP (100 mg/kg), 5-FU (5, 10 mg/kg) 단독투여군의 종양무게는 894±439, 875±447, 666±329, 451±219 mg 이었으며, RGAP (100 mg/kg)와 5-FU (5 mg/kg) 또는 5-FU (10 mg/kg) 병용투여군의 종양무게는 각각 528±38,

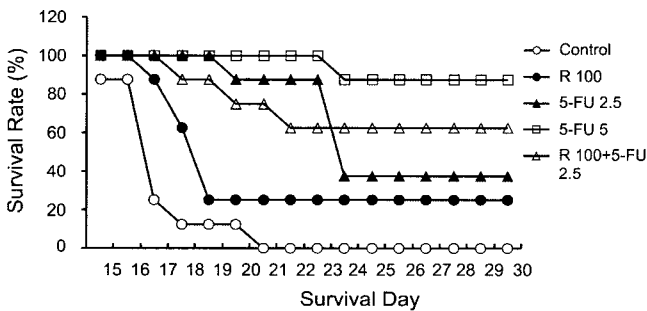


Fig. 3. Survival rate after the combined treatment of RGAP and 5-Fluorouracil (5-Fu) in sarcoma 180 tumor-bearing mice. The ICR mice were administered intraperitoneally with RGAP and/or 5-Fu for consecutive 7 days at 24 h after the intraperitoneal inoculation of sarcoma 180 cells (1×10⁶). The survival rates were observed for 30 days. The groups of R100 (-●-), 5-Fu 2.5 (-▲-), 5-Fu 5.0 (-□-) and R100+5-Fu 2.5 (-△-) indicates RGAP (100 mg/kg), 5-Fu (2.5 mg/kg), 5-Fu (5.0 mg/kg) and RGAP (100 mg/kg+5-Fu 2.5 mg/kg), respectively.

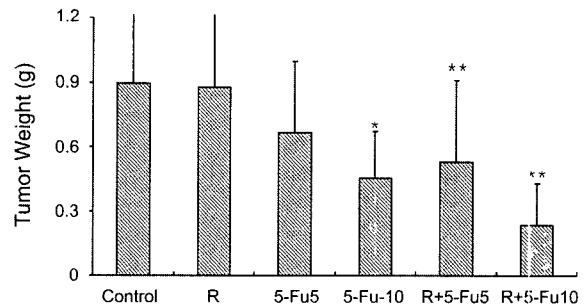


Fig. 4. Tumor weight after the combined treatment of RGAP and 5-Fluorouracil (5-Fu) in LL/2 lung tumor-bearing mice. C57BL/6 mice were administered intraperitoneally with RGAP and 5-Fu for consecutive 7 days at 24 h after the subcutaneous inoculation of tumor cells (1×10⁵). The tumor weights were determined at the 12th days after tumor inoculation. The groups of R100, 5-Fu 5, 5-Fu 10, R+5-Fu5 and R+5-Fu10 indicates RGAP (100 mg/kg), 5-Fu (5 mg/kg), 5-Fu (10 mg/kg), RGAP (100 mg/kg+5-Fu 5 mg/kg) and RGAP (100 mg+5-Fu 10 mg/kg), respectively. *p<0.05 vs control, **p<0.01 vs control.

Table 1. Anticancer effect after the combined treatment of RGAP and cyclophosphamide (CY) or 5-fluorouracil (5-FU)

Tumor	Compound	Dose (mg/kg)	Survival days (meanS.D.)	TC (%)	P
Sarcoma 180	Control		16.4±1.71	100	
	CY	3	22.2±1.93	135	p<0.01
	CY	10	24.2±2.49	147	p<0.01
	RGAP	100	23.6±1.96	144	p<0.01
	RGAP+CY(3)	100, 3	28.9±1.85	176	p<0.01
Sarcoma 180	Control		16.4±1.33	100	
	5-FU	2.5	25.4±4.14	155	p<0.01
	5-FU	5.0	29.3±2.21	179	p<0.01
	RGAP	100	23.1±6.17	141	p<0.01
	RGAP+5-FU(2.5)	100, 2.5	25.6±5.23	156	p<0.05

234±198 mg으로 5-FU (5, 10 mg/kg) 단독투여군의 종양무게에 비해 각각 21%, 49% 감소되었다(Fig. 4).

이상과 같이 RGAP와 항암제 CY 및 5-FU의 병용투여는 sarcoma 180 암세포 이식 마우스와 LL/2 lung carcinoma 이식 마우스에서 항암제 단독투여 또는 고용량의 항암제 투여에서보다 항암작용이 크거나 같은 효과를 나타내었다. 이러한 결과는 RGAP를 항암제 CY 및 5-FU 등과 병용투여하면 항암제를 저용량으로 사용하고도 고용량과 유사한 효과를 나타냄을 의미한다. 또한 숙주의 면역성을 증가시키는 RGAP를 항암제와 병용투여시 항암제가 나타내는 면역억제와 같은 심각한 부작용을 경감시키고 항암효과를 증가시킬 수 있음을 제시한다. 버섯류로부터 분리된 lentinan, polysaccharide K 등은 암치료를 위한 보조제로서 이미 활용되고 있으며, 홍삼으로부터 분리된 다당분획은 CY 투여로 야기된 면역독성을 감소시키는 효과가 보고된 바 있다.¹²⁾ 홍삼으로부터 분리한 RGAP는 선천적 면역계에서 가장 주요한 역할을 담당하는 macrophage와 NK 세포를 활성화시켜 항암작용을 나타내었다.¹²⁾ 그러므로 RGAP를 항암제와 병용투여시 저용량의 항암제를 사용하여 항암효과를 증대시키고 항암제의 면역억제와 같은 부작용을 감소시켜 암치료 보조제로서의 사용가능성을 보이고 있다.

요 약

Sarcoma 180 암세포를 이식한 마우스에서 면역조절 작용을 갖는 홍삼산성다당체 (RGAP)를 항암제 cyclophosphamide (CY)와 병용투여한 결과, RGAP (100 mg/kg)와 CY (3 mg/kg)의 병용투여는 고용량의 CY (10 mg/kg) 단독투여보다 강한 항암작용을 나타내었다. 또한 RGAP (100 mg/kg)과 CY (10 또는 20 mg/kg)과의 병용투여는 CY의 단독투여보다 LL/2 폐종양을 보다 강하게 억제하였다. RGAP (100 mg/kg)와 5-fluorouracil (5-FU) (2.5 mg/kg)을 병용투여하였을 때도 sarcoma 180 암세포를 이식한 마우스에서 5-FU 단독투여군에 비해 현저한 항암시너지 효과를 나타내었다. LL/2 폐종양에 미치는 결과에서도 RGAP (100 mg/kg)와 5-FU (5 또는 10 mg/kg) 병용투여군은 항암제 단독투여군보다 강한 항암 효과를 나타내었다. 이상의 결과로부터 RGAP는 항암제

CY 또는 5-FU와 병용투여시 sarcoma 180 및 LL/2 폐종양에 대해서 저용량 항암제의 사용으로 고용량의 항암제 사용에서와 유사한 항암효과를 나타낼 수 있어서 항암효과를 극대화 시킬뿐만아니라 항암제 사용에 의한 면역독성과 같은 부작용을 경감시킬 수 있는 항암치료 보조제로서의 사용가능성을 제시하였다.

인용문헌

1. Kim, Y. S., Kang, K. S. and Kim, S. I.: *Arch. Pharm. Res.* **13**, 330 (1990).
2. Kim, Y. S., Kang, K. S. and Kim, S. I.: *Korean J. Ginseng Sci.* **15**, 13 (1991).
3. Lee, Y. S., Chung, I. S. Lee, I. R. Kim, K. H., Hong, W. S. and Yun, Y. S. : *Anticancer Res.* **17**, 323 (1997).
4. Park, K. M., Jeong, T. C. Kim, Y. S. Shin, H. J. Nam, K.Y. and Park, J. D.: *Natural Product Sciences.* **6**, 31 (2000).
5. Srivastava, R. and Kulshreshtha, D.K.: *Phytochem.* **28**, 2877 (1989).
6. Kim, K. H., Lee, Y. S. Jung, J. S. Park, S. Y. Chung, H. Y. Lee, I. R. and Yun, Y. S.: *Planta Medica.* **64**, 110 (1998).
7. Konno, C., Sugiyama, K. Kano, M. Takahashi, M. and Hikino, H.: *Planta Medica.* **50**, 443 (1984).
8. Hikino, H., Oshima, Y. Suzuki, Y. and Konno, C.: *Shoyakigaku Zasshi.* **39**, 331 (1985).
9. Konno, C. and Hikino, H.: *Int. J. Crude Drug. Res.* **25**, 53 (1987).
10. Konno, C., Murakami, M. Oshima, Y. and Hikino, H.: *J. Ethnopharmacol.* **14**, 69 (1985).
11. Park, J. D.: *Korean J. Ginseng Sci.* **20**, 389 (1996).
12. Kim, Y. S., Park, K. M. Shin, H. J. Song, K. S. Nam, K. Y. and Park, J. D.: *Yakhak Hoeji.* **46**(2), 113-119 (2002).
13. Park, J. D., Kim, Y. S. Shin, H. J. Park, K. M. Kwak, Y. S. and Toida, T.: *Proceedings of the 8th Intl's symposium on ginseng.* pp. 266-276 (2002).
14. Park, K. M., Kim, Y. S. Jeong, T. C. Joe, C. O. Shin, H. J. Lee, Y. H. Nam, K. Y. and Park, J. D.: *Planta Medica.* **67**, 122-126 (2001).
15. Katzung, B. G.: *Katzung's 임상약리학*, 8판. 대한의학서적, 서울, pp. 977-1015 (2001).