

방사선 조사 마우스에서 인삼 panaxadiol계 ginsenosides의 효과에 관한 형태학적 평가

이해준 · 김세라 · 김성호*

전남대학교 수의과대학
(제작일: 2004년 5월 10일)

Morphological evaluation on the effect of panaxadiol series ginsenosides in irradiated mice

Hae-june Lee, Se-ra Kim, and Sung-ho Kim*

College of Veterinary Medicine, Chonnam National University, Gwangju 500-757, Korea

(Accepted: May 10, 2004)

Abstract : The purpose of the study was to investigate the effect of ginseng saponins (panaxadiol, ginsenoside Rb₁, Rb₂, Rc, Rd) on jejunal crypt survival, endogenous spleen colony formation and apoptosis in jejunal crypt cells of mice irradiated with gamma-ray. ICR mice were given each saponin (i.p. 50 mg/kg of body weight) at 24 hours before irradiation. The radioprotective effects of saponins were compared with the irradiation control respectively. The jejunal crypts were protected by pretreatment with ginsenoside Rc ($p<0.05$) and Rd ($p<0.05$). The spleen colony was increased by pretreatment with panaxadiol ($p<0.05$) and ginsenoside Rd ($p<0.05$). And the frequency of radiation induced apoptosis was significantly reduced by pretreatment with panaxadiol ($p<0.05$), ginsenoside Rb₂ ($p<0.05$), Rc ($p<0.05$) and Rd ($p<0.01$). These results suggest that ginsenoside Rc, Rd might have a major radioprotective effect.

Key words : saponin, jejunal crypt, spleen colony, apoptosis, radiation

서 론

인삼(*Panax ginseng* C. A. Meyer)은 예로부터 보혈강장 및 불로장생의 영약으로 한방에서 널리 애용되어 왔으며, 많은 한방의서에 수록되어 소화기계, 신경계, 순환기계 등의 기능조절 및 체력증강, 피로회복을 위하여 단독 또는 복합처방의 구성 생약으로 활용되어 왔다 [1]. 한방효능에 근거하여 인삼의 성분과 효능에 관한 많은 연구가 수행되었고, 근래에는 동양 뿐만 아니라 서양에서도 강장제, 건강식품 및 대체의약의 관점에서 인삼에 대한 관심이 증가하고 있다 [34]. 인삼은 항산화, 항암, 항염증, 항스트레스, 항비만, 노화방지, 항알러지 효과와 [5, 6, 8, 9, 21, 33], 조혈세포의 증식 및 보호, 간염 예방, 뇌손상에 대한 보호, 위보호, 정신안정, 피로회복

등의 작용도 알려져 있다 [10, 23, 25, 31].

인삼성분 중 사포닌류는 인삼의 주요 효과 성분으로 알려져 있으며 [13], 크게 protopanaxadiol계와 protopanaxatriol계로 나눌 수 있고, dammarane 골격에 몇 개의 당이 결합된 구조를 갖는다 [32]. 인삼 사포닌에 대한 연구는 최근 활발히 이루어지고 있으나, 방사선 장해에 대한 각 성분의 효과에 대해서는 아직까지 연구가 미미한 실정이다.

본 연구는 수행된 ginseng total saponin, panaxadiol, panaxatriol의 실험을 통해 인삼의 방사선 장해경감에 있어 panaxadiol이 panaxatriol 보다 효과가 있음을 확인하였고 [19], 그 결과를 바탕으로 panaxadiol과 panaxadiol 계 ginsenosides의 각 성분 효과에 대한 연구를 수행하고자 하였다. Panaxadiol계의 각 사포닌에 대한 방사선

본 연구는 과학기술부 원자력연구개발사업의 지원으로 수행되었다.

*Corresponding author: Sung-ho Kim

College of Veterinary Medicine, Chonnam National University, Gwangju, 500-757, Korea
[Tel: +82-62-530-2837, Fax: +82-62-530-2841, E-mail: shokim@chonnam.ac.kr]

장해 경감 효과를 확인하기 위해 고선량 및 저선량의 방사선을 마우스에 조사하고 소장움 생존, 내재성 비장집락 형성 및 apoptosis 유발 등의 형태학적 지표를 적용하여 관찰하였다.

재료 및 방법

실험동물

소장움 생존시험과 apoptosis 측정시험을 위한 8주령의 ICR 암컷마우스와 내재성 비장집락 형성시험을 위한 8주령의 ICR 수컷마우스를 한국생명공학연구원에서 분양 받아 표준사육방법으로 사육공시하였다.

시료

Total panaxadiol (panaxadiol로 표시)과 각 ginsenoside는 한국인삼연초연구원에서 공급받았다. Panaxadiol은 ginsenoside Rb₁, Rb₂, Rc, Rd, Rg₃, Rh₁, Rh₂와 Rh₃로 구성된 혼합물이며, ginsenosides는 사용 전에 생리식염수에 희석하여 사용하였다. 시료 투여는 마우스 체중 kg 당 50 mg의 용량으로 방사선조사 전 24시간에 복강내로 1회 주사하였다.

방사선 조사

실험용 방사선 조사기 (Gamma-cell Elan 3000, Nordion International, Canada)를 사용하여 ⁶⁰Co 감마선 (선량율 : 10.0 Gy/min)을 소장움 생존시험에는 12 Gy, 내재성 비장집락 형성시험에는 6.5 Gy 그리고 apoptosis 측정시험에는 2 Gy로 1회 전신 조사하였다.

소장움 생존시험

고선량 방사선 (12 Gy 이상)에 대한 장해경감효과 관찰을 위한 실험모델로 적용하였다. 실험군은 각 군당 6마리씩 정상대조군, 방사선 조사 대조군과 각 시료병행투여군으로 7군으로 나누었다. 방사선 조사 후 3.5일에 마우스를 희생시켜 소장부위를 채취하고 각 마우스당 8~10개의 소장편을 통상적인 방법에 따라 파라핀 포매하고 절편을 제작하였다. 각 마우스당 8개의 종절된 소장표본의 가장자리에 위치하는 소장움의 수를 광학현미경으로 측정하였다 [30].

내재성 비장 조혈세포집락 형성시험

중간선량의 방사선(3~8 Gy)에 대한 효과측정을 위한 실험모델로 적용하였다. 실험군은 각 군당 8~9마리씩 정상대조군, 방사선 조사 대조군, 시료투여군으로 구분하여 7개 군으로 나누었다. 방사선 조사 후 9일에 각 실험군의 마우스를 희생시켜 비장을 채취하여 Bouin 고정액

에 2일간 고정하고 표면에 형성된 조혈세포집락을 실체현미경으로 관찰하였다 [28].

Apoptosis 측정

저선량 방사선 (2 Gy 이하)에 대한 효과측정을 위한 실험모델로 적용하였다. 실험군은 각 군당 4마리씩 정상대조군, 방사선조사 대조군과 방사선조사 전 복강내투여군으로 구분하여 7개의 군으로 나누었다. 방사선 조사 후 6시간에 마우스를 희생시켜 소장을 채취하고 중성 포르말린에 고정시킨 뒤 각 마우스당 8~10개의 소장편을 통상적인 방법에 따라 파라핀 포매하여 절편을 만들었다. Hematoxylin-eosin 염색 및 DNA fragments 측정을 위하여 in situ apoptosis detection kit (APOPTAG™, Oncor, Gaithersburg, MD, USA)를 사용한 in situ DNA end-labeling (ISEL)을 실시하였다. ISEL technique는 표본슬라이드에 terminal deoxynucleotidyl transferase를 첨가하여 fragmented DNA에 digoxigenin-nucleotide를 부착시키고 anti-digoxigenin-peroxidase antibody를 면역염색법으로 결합시킨 후 diaminobenzidine (Sigma chemical Co.)를 사용하는 통상적인 방법으로 peroxidase enzyme 부위를 발색시켰다. 마우스 마리당 40개의 소장움을 광학현미경으로 관찰하였으며, 측정에 사용된 소장움은 움의 편축세포수가 17개 이상으로 Paneth cell과 내강이 확연히 나타나는 정확히 종절된 움만을 선택하여 소장움의 Paneth cell을 제외한 4번째 세포까지를 기저부 (base)로 하여 apoptotic cell을 기저부와 전체 소장움에서 관찰되는 총수로 구분하여 산출하였다 [36].

실험결과의 통계처리는 Grapp PAD In Plot 프로그램 (GPIP, Graph PAD Software, San Diego, USA)을 사용하였다.

결 과

소장움 생존 시험

정상대조군의 공장 단면 주변부의 움수는 평균 161개로 측정되었으며, 방사선 조사 대조군에서는 평균 29개로 급격히 감소하였다(Fig. 1). Ginsenoside Rc와 Rd의 투여군에서 소장움의 수가 유의성 있게 증가하였으나 ($p<0.05$), panaxadiol, ginsenoside Rb₁ 및 Rb₂의 투여군에서는 통계학적 유의차가 인정되지 않았다(Table 1).

내재성 비장집락 형성 시험

내재성 비장집락 형성(Fig. 2)은 방사선 조사 대조군에 비하여 사포닌 투여군에서 panaxadiol ($p<0.05$)과 ginsenoside Rd ($p<0.05$)를 복강내 주사한 실험군에서 유의성 있는 증가를 나타냈다. 방사선 조사 전 ginsenoside



Fig. 1. Photomicrograph of transverse section of jejunum in mouse irradiated with gamma-ray. H&E staining, $\times 40$.

Table 1. Effects of ginseng saponins on intestinal crypt survival in irradiated mice (Mean \pm S.D.)

Groups	Crypt per circumference
Untreated control	161.35 \pm 5.85
Irradiation control (12 Gy)	21.80 \pm 7.90
Panaxadiol + irradiation	16.80 \pm 6.60
Ginsenoside Rb ₁ + irradiation	19.93 \pm 11.30
Ginsenoside Rb ₂ + irradiation	24.13 \pm 12.08
Ginsenoside Rc + irradiation	30.48 \pm 4.63*
Ginsenoside Rd + irradiation	30.40 \pm 3.52*

*p<0.05 as compared with the irradiation control group

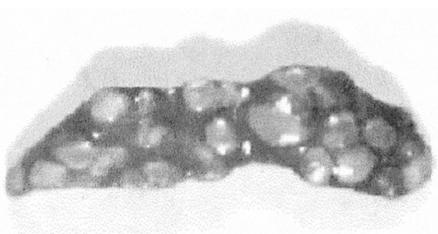


Fig. 2. The macroscopic finding of endogenous spleen colony formation.

Rb₁, Rb₂, Rc 투여군에서는 평균치가 증가하였으나 변화의 유의성은 나타나지 않았다(Table 2).

Apoptosis 측정

Apoptotic cell은 음의 기저부에서 주로 형성되었고 H&E 염색상에서 핵염색질과 세포질의 농축 및 산호성 세포질의 특성을 나타내었으며, ISEL 염색에서 양성의 세포 및 apoptotic body가 관찰되었다(Fig. 3). 정상 대조군에서 음당 평균 0.08개의 apoptotic body가 관찰되었

Table 2. Effects of ginseng saponins on endogenous spleen colonies in irradiated mice at 9 days after irradiation (Mean \pm S.D.)

Groups	Number of colonies
Irradiation control (6.5 Gy)	2.89 \pm 2.37
Panaxadiol + irradiation	9.78 \pm 6.89*
Ginsenoside Rb ₁ + irradiation	4.57 \pm 2.88
Ginsenoside Rb ₂ + irradiation	8.43 \pm 11.28
Ginsenoside Rc + irradiation	3.33 \pm 2.24
Ginsenoside Rd + irradiation	7.86 \pm 6.04*

*p<0.05 as compared with the irradiation control group

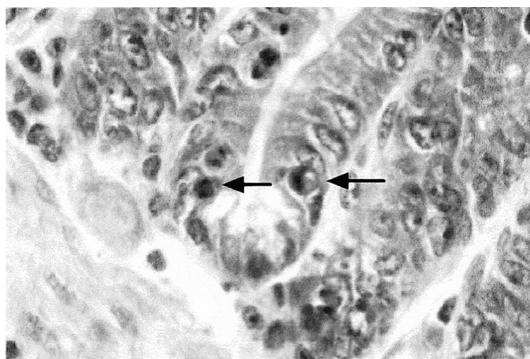


Fig. 3. Intestinal crypts of mice 6 hours after exposure to gamma radiation. Cells exhibiting pyknosis of nuclei (arrows) are seen. H&E staining, $\times 330$.

Table 3. Effects of ginseng saponins on cell death by apoptosis in crypt of intestine following irradiation (Mean \pm S.D.)

Groups	Apoptotic cells per crypt	
	Base	Total
Untreated control	0.067 \pm 0.033	0.081 \pm 0.034
Irradiation control (2 Gy)	2.663 \pm 0.245	3.181 \pm 0.369
Panaxadiol + irradiation	1.719 \pm 0.414*	2.244 \pm 0.601*
Ginsenoside Rb ₁ + irradiation	2.494 \pm 0.532	3.025 \pm 0.587
Ginsenoside Rb ₂ + irradiation	1.775 \pm 0.219**	2.244 \pm 0.546*
Ginsenoside Rc + irradiation	1.881 \pm 0.383*	2.225 \pm 0.467*
Ginsenoside Rd + irradiation	1.800 \pm 0.147**	2.125 \pm 0.174**

*p<0.05, **p<0.01 as compared with the irradiation control group

으며 방사선 조사 대조군에서는 평균 3.18개로 그 수가 증가하였다. 사포닌 투여군에서 panaxadiol (p<0.05), ginsenoside Rb₂ (p<0.05), Rc (p<0.05), Rd (p<0.01)는

apoptosis의 발생 빈도를 감소시켰으나 이에 반해 ginsenoside Rb₁은 감소시키지 못했다(Table 3).

고 칠

인삼 panaxadiol계 사포닌의 방사선 방호효과를 고선량, 중간선량 및 저선량의 감마선을 조사한 마우스에서 소장움 생존시험, 내재성 비장조혈세포 집락형성과 소장움 세포에서의 apoptosis 측정을 지표로 관찰하였다.

사포닌은 인삼의 주요 효과 성분으로, 현재까지 ginsenoside Rx ($x=0, a_1, a_2, b_1, b_2, b_3, c, d, e, f, g_1, g_2, g_3, h_1, h_2$)로 구조가 밝혀져 있다. 인삼의 ginsenosides는 몇몇을 제외하고 dammarane 구조를 기본으로 가지며 그에 결합하는 당에 따라 크게 panaxadiol계와 panaxatriol 계 ginsenosides로 나뉜다 [32]. Panaxadiol계 ginsenosides로는 Rb, Rc, Rd가 해당된다. Ginsenoside Rb₁에 대해 정 등이 염산과 알콜에 의해 실험적으로 유발된 궤양에 대한 점막보호 효과를 보고하였고 [12], Hu 등과 Chen 등은 신경세포의 증식 및 손상에 대한 치료 효과를 보고하였다 [4, 11]. 또한 pregnant mare serum gonadotrophin에 의해 유발된 난소 기능 부전에 대한 치료 효과와 [38] estrogen 유사 작용 등 내분비계에 대한 ginsenoside Rb₁의 작용도 보고되었다 [27, 35]. 김 등은 스트레스와 관련된 질병이나 신체 이상에 ginsenoside Rb₂가 치료 효과가 있음을 보고하였다 [14]. Ginsenoside Rc는 G-protein, mRNA, TNF(tumor necrosis factor)- α 등 세포 조절 인자에 대한 발현 및 조절 기능과 [16, 29], 정자의 성숙 및 운동성 촉진 작용이 있음이 보고되었다 [3]. Yokozawa와 Liu는 근위곱슬세관 세포를 배양시켜 ginsenoside Rd의 신기능부전에 대한 치료 효과를 보고하였다 [37]. Ginsenoside Rd는 일산화질소의 생성 억제와 신경계 보호 작용이 있음이 보고되었다 [7]. 그러나 단일 ginsenoside가 동일 조직에 대해 하나 이상의 복합 작용을 가지는 것으로 알려져 있어 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다 [2].

인삼의 방사선 장해에 대한 효과연구에서 김 등은 인삼의 물분획 및 알칼로이드분획을 이용하여 감마선에 의한 텔루리니세포에서의 apoptosis 유발 억제 및 텔루리니세포의 성장 촉진 효과를 관찰하였고 [17, 18], 방사선에 의한 소장움 생존율, 세포질 분열차단 림프구의 미소핵 형성 및 DNA 손상에 대한 보호 효과도 보고하였다 [15, 20, 26]. Kumar 등은 감마선에 의한 랫드의 정소 손상에 있어 인삼 물분획의 방사선 방호 효과를 보고하였고 [22], 이 등은 인삼 물분획이 HaCaT keratocyte에서 UV-B에 의해 유발되는 apoptosis의 발생빈도를 낮추는 것을 관찰하였다 [24]. 그러나 최근 김 등이 수행

한 ginseng total saponin, panaxadiol, panaxatriol의 실험 [19] 외에 인삼의 방사선 방호 효과에 관한 사포닌 각 성분의 연구는 거의 전무하다 하겠다.

본 연구에서 고선량, 중간 선량 및 저선량 방사선을 조사한 실험법을 적용하여 인삼의 panaxadiol계 각 사포닌의 효과를 관찰한 바 panaxadiol, ginsenoside Rb₁, Rb₂, Rc, Rd의 방사선 조사 전 투여는 조혈계 보호 기능 및 회복기능을 나타내며 간세포(stem cell)인 소장움세포에서 apoptosis에 의한 세포사를 감소시킬 수 있었다. 각 사포닌 성분의 효과 연구에서는 ginsenoside Rc와 Rd가 소장움의 생존에 효과를 나타냈으며, ginsenoside Rd가 내재성 비장집락 형성을 증가시켰고, 저선량 방사선에 의한 apoptosis 형성에는 panaxadiol계 사포닌 대부분이 억제 효과를 나타냈으나 ginsenoside Rd가 가장 유의성 있는 결과를 나타냈다. 이러한 결과는 panaxadiol 계 사포닌이 마우스에서 방사선 방호 효과를 나타내며, 그 주요 성분이 ginsenoside Rc와 Rd임을 보여준다.

본 실험의 결과로 인삼 panaxadiol계 사포닌의 방사선 방호효과를 확인할 수 있었으며, 이는 인삼이 인체에 독성이 적은 천연물로서 건강식품 및 방사선 방호제로 적용이 가능할 것으로 사료되며 추후에 유효 성분, 기전 및 투여용량에 따른 효과 관계규명에 관한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결 론

본 연구에서는 최근 강장제 및 건강식품으로 각광받고 있는 인삼의 방사선 방호 유효성분을 확인하기 위해 고선량 및 저선량의 방사선을 마우스에 조사하여 소장움 생존, 내재성 비장집락형성 및 apoptosis 유발 등을 관찰하였다. 소장움의 수는 ginsenoside Rc와 Rd ($p<0.05$) 가 유의성 있는 증가가 관찰되었다. 내재성 비장집락 형성에서는 조사 대조군에 비해 panaxadiol과 ginsenoside Rd ($p<0.05$) 가 유의성 있는 변화를 보였다. Apoptosis의 유발 억제는 ginsenoside b₁을 제외한 모든 실험군에서 유의성 있는 억제 효과를 나타냈으며, ginsenoside Rd ($p<0.01$) 가 가장 통계학적 유의성을 갖는 결과를 나타냈다. 이상의 결과에서 인삼의 panaxadiol계 사포닌의 방사선 방호효과를 조혈세포의 생존과 회복, 소장움 세포 생존 및 방사선에 의한 apoptosis 유발 억제를 통해 확인하였고, 인삼의 방사선 방호 효과의 주요 유효 성분이 ginsenoside Rc와 Rd임을 입증하였다.

참고문헌

1. 남기열. 최신고려인삼(성분과 효능편). pp. 56-114, 천

- 일 인쇄소, 대전, 1996.
2. Attele, A. S., Wu, J. A. and Yuan, C. S. Ginseng pharmacology : multiple constituents and multiple actions. *Biochem. Pharmacol.* 1999, **58**, 1685-1693.
 3. Chen, J. C., Chen, L. D., Tsauer, W., Chen, B. C. and Chen, Y. J. Effects of ginsenoside Rb2 and Rc on inferior human sperm motility *in vitro*. *Am. J. Chin. Med.* 2001, **29**, 155-160.
 4. Chen, Y. S., Wu, C. H., Yao, C. H. and Chen, C. T. Ginsenoside Rb1 enhances peripheral nerve regeneration across wide gaps in silicon rubber chambers. *Int. J. Artif. Organs.* 2002, **25**, 1103-1108.
 5. Choi, J. H. and Oh, S. K. Studies on the anti-aging action of Korean ginseng. *Korean J. Food Sci. Technol.* 1985, **17**, 506-515.
 6. Choi, S. S., Lee, J. K. and Suh, H. W. Effect of ginsenosides administered intrathecally on the antinociception induced by cold water swimming stress in the mouse. *Biol. Phram. Bull.* 2003, **26**, 858-861.
 7. Choi, S. S., Lee, J. K., Han, K. J., Lee, H. K., Lee, J. and Suh, H. W. Effects of ginsenoside Rd on nitric oxide system induced by lipopolysaccharide plus TNF-alpha in C6 rat glioma cells. *Arch. Pharm. Res.* 2003, **26**, 375-382.
 8. Choo, M. K., Park, E. K., Han, M. J. and Kim, D. H. Antiallergic activity of ginseng and its ginsenoside. *Planta Med.* 2003, **69**, 518-522.
 9. Dey, L., Zhang, L. and Yuan, C. S. Anti-diabetic and anti-obese effects of ginseng berry extract : comparison between intraperitoneal and oral administrations. *Am. J. Chin. Med.* 2002, **30**, 645-647.
 10. Ga, Y., Goa, R. L. and Niu Y. P. Effect of Panax notoginsenosides on the proliferation of hematopoietic progenitor cells in mice with immune-mediated aplastic anemia. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.* 2003, **23**, 680-683.
 11. Hu, X., Chen, X. and Xiong, L. Effects of ginsenoside Rb1 on proliferation of Schwann cells in culture. *Chin. J. Traumatol.* 2002, **5**, 365-368.
 12. Jeong, C. S., Hyun, J. E. and Kim, Y. S. Ginsenoside Rb1 : the anti-ulcer constituent from the head of *Panax ginseng*. *Arch. Pharm. Res.* 2003, **26**, 906-911.
 13. Kaku, T., Miyata, T., Urano, T., Sako, I. and Kinoshita, A. Chemico-pharmacological studies on saponins of *Panax ginseng* C. A. Meyer. I. Chemical part. *Arzneimittelforschung.* 1975, **25**, 343-347.
 14. Kim, D. H., Moon, Y. S., Jung, J. S., Suh, H. W. and Song, D. K. The inhibitory effect of ginseng saponins on the stress-induced plasma interleukin-6 level in mice. *Neurosci. Lett.* 2003, **353**, 13-16.
 15. Kim, S. H., Cho, C. K., Yoo, S. Y., Koh, K. H., Yun, H. G. and Kim, T. H. *In vivo* radioprotective activity of *Panax ginseng* and diethyldithiocarbamate. *In vivo.* 1993, **7**, 467-470.
 16. Kim, S. H., Hwang, S. L. and Oh, S. Ginsenoside Rc and Rg1 differentially modulate NMDA receptor subunit mRNA levels after intracereventricular infusion in rats. *Neurochem. Res.* 2000, **25**, 1149-1154.
 17. Kim, S. H., Jeong, K. S., Ryu, S. Y. and Kim, T. H. *Panax ginseng* prevents apoptosis in hair follicles and accelerates recovery of hair medullary cells in irradiated mice. *In vivo.* 1998, **12**, 219-222.
 18. Kim, S. H., Kim, S. R., Lee, H. J., Oh, H., Ryu, S. Y., Lee, Y. S., Kim, T. H. and Jo, S. K. Apoptosis in growing hair follicles following gamma-irradiation and application for the evaluation of radioaprotective agents. *In vivo.* 2003, **17**, 211-214.
 19. Kim, S. R., Jo, S. K. and Kim, S. H. Modification of radiation response in mice by ginsenoside, active components of *Panax ginseng*. *In vivo.* 2003, **17**, 77-81.
 20. Kim, T. H., Lee, Y. S., Cho, C. K., Park, S., Choi, S. Y. and Yool, S. Y. Protective effect of ginseng on radiation induced DNA double strand breaks and repair in murine lymphocytes. *Cancer Biother. Radiopharm.* 1996, **11**, 267-272.
 21. Kitts, D. D., Wijewickreme, A. N. and Hu, C. Antioxidant properties of a North American ginseng extract. *Mol. Cell Biochem.* 2000, **203**, 1-10.
 22. Kumar, M., Sharma, M. K., Saxena, P. S. and Kumar, A. Radioprotective effect of *Panax ginseng* on the phosphatases and lipid peroxidation level in testis of swiss albino mice. *Biol. Pharm. Bull.* 2003, **26**, 308-312.
 23. Kwon, Y. S., Jang, K. H. and Jang, I. H. The effects of Korean red ginseng (*ginseng radix rubra*) on liver regeneration after partial hepatectomy in dogs. *J. Vet. Sci.* 2003, **4**, 83-92.
 24. Lee, E. H., Cho, S. Y., Kim, S. J., Shin, E. S., Chang, H. K., Kim, C. D., Yeom, M. H., Woe, K. S., Lee, J. S., Sim, Y. C. and Lee, T. R. Ginsenoside F1 protects human HaCaT keratocytes from ultraviolet-B-induced apoptosis by maintaining constant levels of Bcl-2. *J. Invest. Dermatol.* 2003, **121**, 607-613.
 25. Lee, J. K., Choi, S. S., Lee, H. K., Han, K. J., Han,

- E. J. and Suh, H. W.** Effects of ginsenoside Rd and decurcinol on the neurotoxic responses induced by kainic acid in mice. *Planta Med.* 2003, **69**, 230-234.
26. **Lee, T. K., Allison, R. R., O'Brien, K. F., Khzanie, P. G., Johnke, R. B., Bloch, R. M., Tate, M. L., Dobbs, L. J. and Kragel, P. J.** Ginseng reduces the micronuclei yield in lymphocytes after irradiation. *Mutat. Res.* 2004, **557**, 75-84.
27. **Lee, Y. Li, Jin, Y. R., Lim, W. C., Park, W. K., Cho, J. Y., Jang, S. and Lee, S. K.** Ginsenoside-Rb1 acts as a weak phytoestrogen in MCF-7 human breast cancer cells. *Arch. Pharm. Res.* 2003, **26**, 58-63.
28. **Miyanomae, T. and Frindel, E.** Radioprotection of hemopoiesis conferred by *Acanthopanax senticosus* Harms(Shigoka) administered before or after irradiation. *Exp. Hematol.* 1988, **16**, 801-806.
29. **Nah, S. Y. and Oh, S.** Modulation of G protein alpha-subunit mRNA levels in discrete rat brain regions by cerebroventricular infusion of ginsenoside Rc and Rg1. *Neurochem. Res.* 2003, **28**, 691-697.
30. **Potten, C. S.** Interleukin-11 protects the clogenic stem cell in murine small-intestinal crypts from impairment of their reproductive capacity by radiation. *Int. J. Cancer.* 1995, **62**, 356-361.
31. **Shi, X., Zhao, F., Dai, X., Fang, J. and Yang, H.** Effects of san qi on gastric secretion and protective factors of gastric mucosa in the rat with precancerous lesion of stomach. *J. Tradit. Chin. Med.* 2003, **23**, 220-224.
32. **Shibata, S., Tanaka, O., Ando, T., Sado, M., Tsushima, S. and Ohsawa, T.** Chemical studies on oriental plant drugs. XIV. Protopanaxadiol, a genuine sapogenin of ginseng saponins. *Chem. Pharm. Bull. Tokyo.* 1966, **14**, 595-600.
33. **Shin, H. R., Kim, J. Y., Yun, T. K., Morgan, G. and Vainio, H.** The cancer-preventive potential of *Panax ginseng*: a review of human and experimental evidence. *Cancer Causes Control.* 2000, **11**, 565-576.
34. **Smith, M. and Boon, H. S.** Counseling cancer patients about herbal medicine. *Patient Educ. Cuns.* 1999, **38**, 109-120.
35. **Tsai, S. C., Chiao, Y. C., Lu, C. C. and Wang, P. S.** Stimulation of the secretion of luteinizing hormone by ginsenoside-Rb1 in male rats. *Chin. J. Physiol.* 2003, **46**, 1-7.
36. **Wijsman, J. H., Jonker, R. R., Keijzer, R., Van Velde, C. J. H., Cornelissen, C. J. and Van Dierendonck, J. H.** A new method to detect apoptosis in paraffin section : In situ end-labeling of fragmented DNA. *J. Histochem. Cytochem.* 1993, **41**, 7-12.
37. **Yokozawa, T. and Liu, Z. W.** The role of ginsenoside-Rd in cisplatin-induced acute renal failure. *Ren. Fail.* 2000, **22**, 115-127.
38. **Yu, W. J., Lee, B. J., Nam, S. Y., Yang, D. C. and Yun, Y. W.** Modulating effects of Korean ginseng saponins on ovarian function in immature rats. *Biol. Pharm. Bull.* 2003, **26**, 1574-1580.