

복분자와 당귀 열수추출물의 마우스를 이용한 항암 및 항스트레스 효과

김정화* · 김철희* · 김호성* · 권민철* · 송영규* · 성낙술**
이승은** · 이재선*** · 권오웅**** · 이현용†

*강원대학교 바이오산업공학부, **농촌진흥청 작물과학원
강원대학교 산림과학대학 산림자원학부, *국립 산림과학원

Effect of Aqueous Extracts from *Rubus coreanus* Miquel and *Angelica gigas* Nakai on Anti-tumor and Anti-stress activities in mice.

Jung Hwa Kim*, Cheol Hee Kim*, Hyou Sung Kim*, Min Chul Kwon*, Young Kyu Song*
Nak Sul Seong**, Seung Eun Lee**, Jae Seon Yi***, Oh Woung Kwon***, and Hyeon Yong Lee†

*School of Biotechnology and Bioengineering, Kangwon National University, Chunchon 200-701, Korea.

**National Crop Experiment Station, RDA, Suwon 441-100, Korea.

***Division of Forest Resources, College of Forest Sciences, Kangwon National University,
Chunchon 200-701, Korea.

****Lab. of Natural Products Chemistry, Korea Forestry Research Institute, Seoul 130-012, Korea.

ABSTRACT : This study was performed to examine antitumor activities of *Rubus coreanus* Miquel and *Angelica gigas* Nakai extracts against sarcoma-180 and anti-stress activities in ICR mice. The variation of body weights of the 20 days of *Rubus coreanus* extracts-administrated mice group was very low. The survival rate (T/C %) of *Rubus coreanus* extract administrated group was 161% after 50 days from the inoculation of sarcoma-180 and the increment of their body weights was suppressed. Anti-stress effect of the extracts of *R. coreanus* and *A. gigas* were estimated by measuring blood chemical value and internal organs weight in ICR mice. The extracts of *R. coreanus* reduced the cholesterol and glucose to the normal level in the all stress animal models. The extracts of *R. coreanus* reduced the hypertrophy of the internal organs such as adrenal, spleen and liver to the regular level.

Key Words : *Rubus coreanus* Miquel, *Angelica gigas* Nakai, Sarcoma-180, antitumor activity, anti-stress activity, mice

서 언

복분자 딸기 (*Rubus coreanus* Miquel)는 중국, 일본, 우리나라 중·남부 지방의 해발 50~1000 m 지역 산기슭 양지에 자생하는 장미과의 식물로 미성숙 열매를 건조시킨 것을 복분자라 한다 (Kim, 1997). 복분자는 식용 및 약용으로 사용되고 있으며, 성분 연구로는 복분자 딸기의 줄기로부터 2종의 flavan-3-ol과 1종의 proanthocyanidin 및 1종의 ellagitannin이 분리된바 있고, 또한 복분자 잎으로부터 4종의 flavonoids를 분리하여 그 구조를 밝힌 보고가 있다 (Lee et al., 1995; Lee & Lee, 1995). 한편 복분자 추출물은 생체 내 면역체계에서 항체 생성에 중요한 역할을 하는 human B세포와 T세포 주의 생육을 촉진한다고 알려져 있고 (Lee et al., 2003a), 인간 면역세포에서 분비하는 cytokines의 하나인 IL-6와 TNF- α 의 분비를 촉진하는 것으로 나타났다 (Park et al., 2004a).

복분자는 암세포에 대한 생육저해 효과와 세포의 자기사멸에도 좋은 효과를 나타내는 것으로 보고되어 지고 있다 (Park et al., 2004b, Kim et al., 2005a).

당귀 (*Angelica gigas* Nakai)는 미나리과 다년생초목의 뿌리를 꽃이 피기 전에 채취하여 건조한 것으로 재배되는 지역에 따라 크게 4가지 종류가 있는 것으로 알려져 있다. 당귀는 혈액을 보충시켜주는 보혈효과가 있다고 알려져 있으며, 이로 인해 빈혈이나 부인병 등에서 보혈제로 처방하는 것으로 알려져 있다 (Ahn et al., 1996a). 당귀의 약리학적 작용을 나타내는 주성분은 coumarin 유도체인 decursin이라는 물질이며, 이 외에 decursinol, umbelliferon, β -sitosterol 등이 함유되어 있다 (Ahn et al., 1996a). Coumarin 유도체는 과거 출혈을 막는 지혈 시에 사용한 항응고제로 급성심근경색 (acutemyocardial infarction)시에 사용한 것으로 알려져 있다 (Wessler et al., 1974; Ristola & Pyorala, 1972). 당귀의 주성분인 decursin이

†Corresponding author: (Phone) +82-33-250-6455 (E-mail) hyeonl@kangwon.ac.kr

Received February 21, 2006 / Accepted July 28, 2006

in vitro 항암활성을 나타내고, protein kinase C의 활성을 증진시키는 작용이 있음이 밝혀졌고 (Ahn *et al.*, 1995; Ahn *et al.*, 1996b), 당귀의 성분인 decursinol angelate와 decursin에 *in vivo* 항종양 효과가 있음이 밝혀졌다 (Lee *et al.*, 2003b). 그리고 당귀의 분획물을 인간 면역세포인 B 세포와 T 세포, 자연 살해세포 (NK 세포)의 생육을 촉진하는 것으로 보고되었다 (Kim *et al.*, 2005b).

스트레스와 면역기능의 상호연관성은 심리적 스트레스 요인과 신체적 기전에 의해 영향을 받는 것으로 알려져 있고 이것은 신경계, 내분비계, 면역계 사이의 복잡한 상호작용을 통하여 밝혀지고 있는데 분노, 공포와 같은 급격한 정서적 불안과 자극들에 대한 첫 번째 방어선으로서 교감신경계의 항상성과 활성화 및 신체의 혈당, 맥박, 호흡, 혈압 등의 증가 및 근육의 혈액 요구량이 증가하는 것으로 밝혀졌다 (Lee *et al.*, 1998). 심리적 스트레스는 면역계 기능 저하에 의한 질병의 원인이 밝혀졌는데 이는 외적 스트레스 요인이 중추신경계 및 호르몬계에 영향을 주거나 행동에 변화를 줄 때 면역기능을 저하시킨다고 하였다 (Cohen *et al.*, 1996).

복분자와 당귀는 여러 가지 효과를 가지고 있고 그 중 항암 효과와 면역증진 효과도 *in vitro*의 선행연구결과를 통해 높은 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 복분자와 당귀 열수추출물들의 *in vivo*를 통한 2차 검증실험을 위해 Sarcoma-180의 복수암 및 고형암에 대한 항암효과를 ICR 마우스를 통하여, 또한 면역효과와 관련된 스트레스에 대한 연구를 *in vivo*에서 수행하였다.

재료 및 방법

1. 재료

본 실험에 사용된 복분자와 당귀는 경동시장에서 2005년 구입하였으며, 당귀는 참당귀 (*Angelica gigas Nakai*)로서 국립 산림과학원에서 확인한 후 상온에서 보관하면서 사용하였다. 각 시료를 수직 환류 냉각기가 부착된 추출 flask에 시료중량에 대하여 각각 10배의 증류수를 추출 용매로 사용하여 90°C에서 추출한 후 이렇게 얻어진 추출물들을 감압 여과장치로 여과하여 농축 후 동결 건조한 뒤에 실험에 사용하였다.

2. 실험 동물 및 세포주

실험에 사용된 실험동물은 20~25 g의 ICR계 마우스를 중앙 실험동물로부터 공급받아 항온, 항습이 유지되는 본 학과의 동물사육실에서 2주 이상 적응시킨 후 실험에 사용하였다. 사육 환경은 동물실 내의 명암을 12시간으로 자동 조절하였으며 온도는 22±3°C, 습도는 50±14%로 유지하였고, 물은 자유롭게 섭취하도록 하였으며 사료는 삼양사(주)의 사료를 급식하여 실험

에 사용하였다. 실험에 사용된 암세포주는 Sarcoma-180 (ATCC : CCL 8, USA)을 사용하였다.

3. Sarcoma-180 복수암 및 고형암에 대한 항암효과 실험

10% FBS를 함유한 RPMI 1640의 기본배지에서 배양된 세포를 0.25% trypsin-EDTA로 배양 flask로부터 떼어낸 후 2×10⁶ cells/ml의 농도로 하여 50~200 μl 정도 복강에 1 ml syringe를 이용하여 피하이식 하였다. 실험은 control군, sample처리군으로 나누고 각 군별 3마리의 ICR 마우스를 대상으로 실험을 실시하였다. 시료는 중앙세포 이식 후, 3~6일 동안 정해진 급여량 (50~100 mg/kg)을 나누어 사료에 혼합하여 급식하도록 하였다. 암세포의 접종일로부터 20일간 마우스의 체중을 매 2일마다 측정하였으며, 50일까지 생존일을 관찰하여 생존율 (survival rate)을 계산하였다.

$$Survival (\%) = \frac{Mean\ survival\ days\ of\ treated\ mice}{Mean\ survival\ days\ of\ control\ mice} \times 100$$

4. 항스트레스 효과 실험

(1) 스트레스 부과

① Cold water swimming stress

실험에 사용된 ICR 마우스는 control군, stress 부과군, stress 부과 후 sample 처리군으로 나누고 각각 3마리를 대상으로 실험을 실시하였다. 24시간 동안 절식시킨 흰쥐를 stress cage (Natume, Japan)에 넣고 18±1°C의 물에 담근 후 실온 (24±2°C)에서 5분간 수영을 시킨다. 약물은 스트레스 부과 2시간 전 급식 하였다. 방치한 후에 혈액을 채취 후 마우스를 희생하여 측정항목을 측정하였다. 측정항목으로는 면역과 관련된 비장과 부신을 적출하여 장기의 무게 측정하였으며, 혈액생화학적분석기 (DIMENSION)를 이용하여 혈액분석을 하였다 (Chae *et al.*, 1996).

② Cold Stress

4°C의 저온실에서 연속되는 4일동안 첫날은 4시간, 두번째 날은 8시간, 세번째날은 12시간, 네번째날은 24시간동안 방치 하였다. 시료의 투여는 스트레스를 부과하기 1시간에 시료를 혼합한 사료를 급식하였으며 마지막 급식 및 스트레스 부과 24시간 후에 혈액을 채취 후 마우스를 희생하여 측정항목을 측정하였다 (Kimura *et al.*, 1996).

③ Heat Stress

37°C가 유지되는 항온기에 4일 동안 각 15분간 노출시키고 시료의 투여는 스트레스를 부과하기 1시간에 시료를 혼합한 사료를 급식하였으며 마지막 급식 및 스트레스 부과 24시간 후에 혈액을 채취 후 마우스를 희생하여 측정항목을 측정하였다 (Kimura *et al.*, 1996).

(2) 혈액 채취 및 분석

최종 급식 및 스트레스 부과 24시간 후에 각 군별로 capillary tube를 이용한 안와정맥총 채혈법으로 1.5 ml의 혈액을 약 30분 동안 방치시킨 후 3000 rpm에서 15분간 원심분리 후에 상등액인 혈청을 분리하여 DT Slides (Johnson & Johnson, Co.)에 점적 후 혈액생화학분석기인 DIMENSION을 이용하여 스트레스와 관련이 있다고 생각되는 cholesterol (CHOL) (Flegg *et al.*, 1973)과 glucose (GLU) (Bowers *et al.*, 1966)를 선정하여 스트레스지표로서 사용가능성을 평가하였다.

(3) 장기무게의 측정

마우스의 복부를 절개하여 비장, 간을 적출하고 장기 주위를 둘러싸고 있는 지방조직을 제거한 후 무게를 측정하였고 부신은 적출한 후 피막을 완전히 제거하여 양쪽 부신의 무게를 합하여 무게를 측정하였다 (Brekman, 1969; Kim *et al.*, 1979).

결과 및 고찰

1. Sarcoma-180에 대한 항암 효과

Fig. 2와 Table 1은 실험대상 마우스에 종양세포 (Sarcoma-180)를 접종하여 정상적인 마우스 그룹과 복수암, 고형암을 유발시킨 마우스 그룹과의 쥐의 무게를 비교한 것이다. 종양세포 (S-180)를 접종한 후, 대부분의 그룹에서 8~12일이 경과한 후, 쥐의 무게가 급증하는 것을 알 수 있다. 이는 접종한 종양세포에 의해 쥐들이 복수암이 유발되는 것을 의미하는 것이다. 외형상으로도 쥐의 복부가 팽창하는 것을 Fig. 1과 같이 확인할 수 있었는데 종양세포를 접종한 후, 20일째 되는 날 쥐들의 외형을 관찰한 사진이다. 사진에서 보는 바와 같이 정상적인 standard control group (A)을 제외하고는 복수암이 유발되어 복부가 팽창하는 것 (B~D)을 관찰할 수 있었다. 그러나 당귀와 복분자를 처리한 group은 복부의 팽창은 조금 덜한 것 같은 모습을 보였으나 무게의 변화를 통하여 복수암 유발

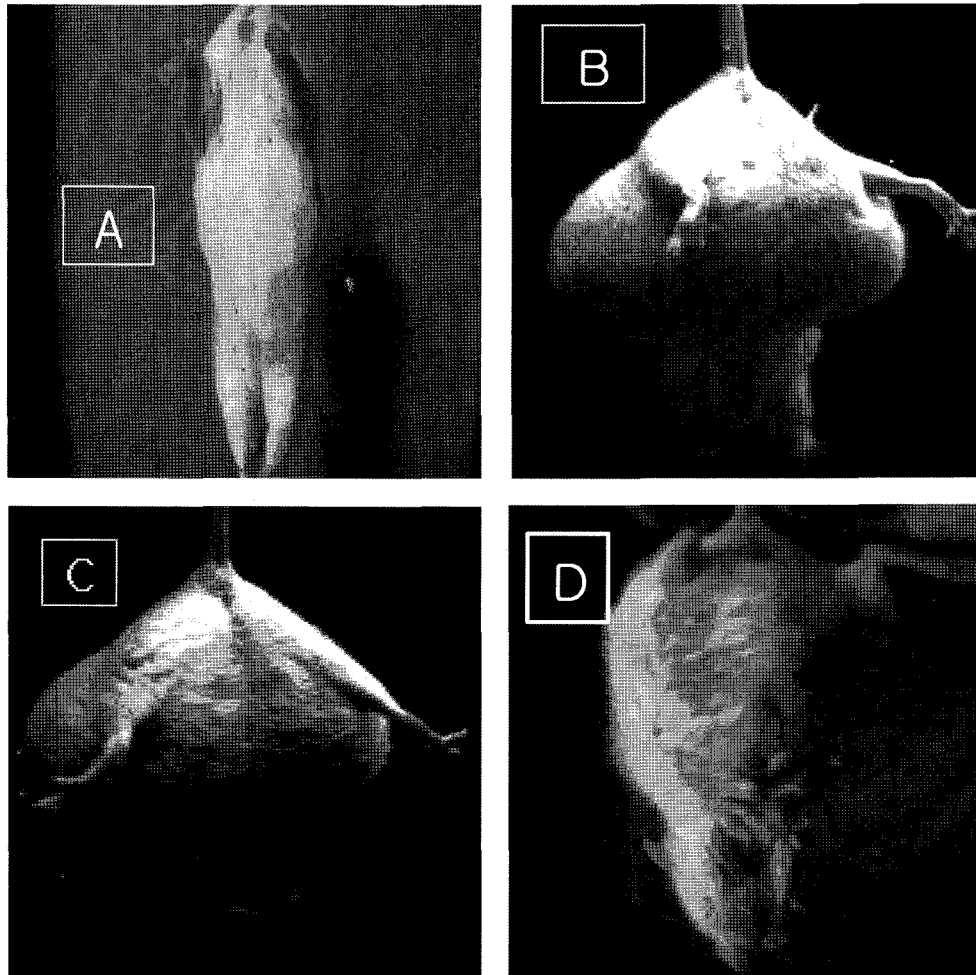


Fig. 1. The features of mice to inoculated after 20days A : standard control (no tumor cells), B : control (tumor cells), C : fed *A. gigas* extracts, D : fed *R. coreanus* extracts.

Table 1. Effect of samples on the growth of solidity from Sarcoma-180 cells in ICR mice.

Samples	Body weight (g)											
	Day after tumor inoculation											
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	
Standard control	22.9	23.6	24.5	25.8	26.9	27	27.5	28.6	29.1	31	31.3	
Control	22.4	23	23.5	24.9	27.2	34.8	38.5	40.1	43.2	45.9	47.3	
<i>A. gigas</i>	23.1	24.3	27.6	29.8	32.3	35.6	39.2	41.7	43	44.1	45.8	
<i>R. coreanus</i>	24	25.9	26.2	28.9	31.7	33.7	35.6	38.4	39.7	40.2	42.1	

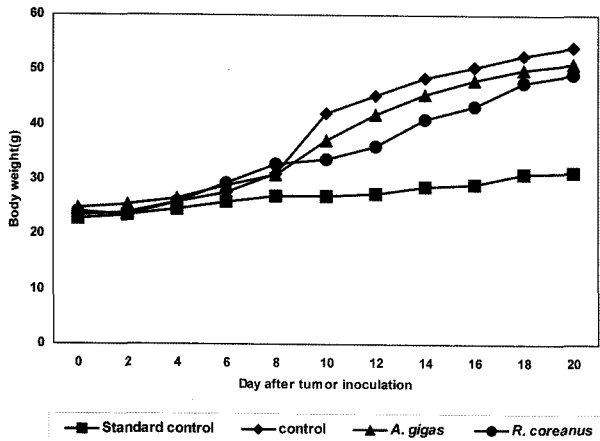


Fig. 2. Effect of samples on the growth of ascites tumor form Sarcoma-180 cells in ICR mice.

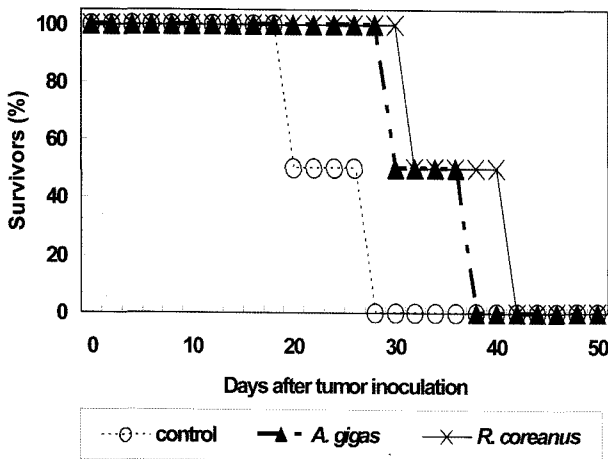


Fig. 3. Effect of intraperitoneal administration of samples on the growth of Sarcoma-180 inoculated intraperitoneally.

을 알 수 있었다. 20일 동안의 체중 변화를 관찰한 결과 20 일째 복분자 추출물을 식이한 마우스 그룹에서 42.1 g으로 control의 47.3 g에 비해 체중의 변화가 적은 것으로 확인 할 수 있었다. 이것으로 당귀보다 복분자에서 더 좋은 암세포 억제 효과를 나타낸 것으로 확인 할 수 있었다.

Fig. 3과 Table 2는 쥐의 생존일수와 생존율 (survival rate)

Table 2. Survival rate of ICR mice on the growth of ascites (*) and solidity (**) tumor in incubating Sarcoma-180 on the animal.

Sample	Survival rate (%)	
<i>A. gigas</i>	*148.4	**119.8
<i>R. coreanus</i>	*161.5	**120.1

을 나타낸 것이다. 가장 높은 생존율을 나타낸 그룹은 종양투여 후 42일간 생존한 복분자 추출물을 처리한 그룹으로 161.5%이다. 당귀 또한 148.4%로 높은 생존율을 나타내었다.

2. 혈액의 생화학적 분석 결과

스트레스의 부과에 의한 혈청 내 cholesterol과 glucose의 농도는 상승한다. Table 3에서는 각각의 시료의 투여 후 스트레스를 부과한 ICR 마우스를 그룹별로 나누어 혈액을 채취하였으며 그 혈청 내 cholesterol과 glucose의 농도 변화를 살펴 보았다. 각 스트레스 군 control의 혈청 내 cholesterol 농도는 heat stress를 가한 그룹의 control이 104 mg/dl, cold stress를 가한 그룹이 103 mg/dl, cold water swimming stress를 가한 그룹이 85 mg/dl를 나타내었다. 그러나 스트레스를 가하지 않은 standard control의 cholesterol 농도는 55 mg/dl를 나타내었다. 이것을 살펴보면 cholesterol의 농도는 스트레스 부과에 의해 유의적인 증가를 보이는 것으로 알 수 있었다. 이에 대해 시료를 투여한 마우스의 cholesterol 농도는 cold water swimming stress에서 복분자가 69 mg/dl을 나타냈고, 당귀는 76 mg/dl을 나타냈다. Cold stress에서도 복분자가 78 mg/dl을 나타내어 standard control에 가까운 cholesterol농도로 변화하였음을 확인할 수 있었으며, 이것은 복분자의 추출물이 항스트레스 인자로서의 활용도를 보여주고 있으며, 또한 당귀도 대조구에 비해 감소하는 경향을 나타내었다. 다른 스트레스의 지표인 혈당량 변화를 살펴보면 각 스트레스 군 control의 glucose 농도는 standard control의 glucose 수치 108 mg/dl보다 상승하였음을 알 수 있었다. 이것은 앞서 살펴본 cholesterol 농도와 같이 스트레스에 의해 glucose 농도가 상승하는 것을 알 수 있었으며 각 군 마다 시료를 식이한 결과 glucose의 농도가 상당히 낮아지는 것을 볼 수가 있었다. 이 실험을 통

Table 3. The effects of *Rubus coreanus* Miquel, *Angelica gigas* Nakai extracts on serum cholesterol and glucose in restraint stress-induced in ICR mice.

		CHOL (mg/dl) ¹⁾	GLU (mg/dl) ²⁾
Standard Control		55	108
Cold Water Swimming Stress	Control	85	115
	<i>Rubus coreanus</i>	69	98
	<i>Angelica gigas</i>	79	105
Hot Stress	Control	104	120
	<i>Rubus coreanus</i>	82	104
	<i>Angelica gigas</i>	84	110
Cold Stress	Control	103	118
	<i>Rubus coreanus</i>	78	102
	<i>Angelica gigas</i>	82	104

1) CHOL : cholesterol, 2) GLU : glucose

Table 4. The effects of *Rubus coreanus* Miquel, *Angelica gigas* Nakai extracts on spleen, adrenal, liver weight in restraint stress-induced in ICR mice

		Spleen (g)	Adrenal (g)	Liver (g)
Standard Control		0.0704	0.0072	0.9854
Cold Water Swimming Stress	Control	0.1414	0.0120	1.4752
	<i>Rubus coreanus</i>	0.0736	0.0088	1.0053
	<i>Angelica gigas</i>	0.0726	0.0097	1.1023
Hot Stress	Control	0.1512	0.0139	1.511
	<i>Rubus coreanus</i>	0.0812	0.0078	1.0538
	<i>Angelica gigas</i>	0.0846	0.0081	1.1186
Cold Stress	Control	0.1484	0.0132	1.6698
	<i>Rubus coreanus</i>	0.0768	0.008	1.0864
	<i>Angelica gigas</i>	0.0806	0.0092	1.1106

하여 항스트레스와 관련하여 복분자, 당귀의 추출물의 활용성을 높일 수 있을 것으로 사료된다.

3. 장기무게 측정 결과

Table 4는 마우스의 장기 무게를 나타낸 표이다. 스트레스에 의한 생체의 반응은 다양하게 일어나고 있는데 그 중 부신의 비대, 비장을 비롯한 여러 면역기관들의 비대, 면역세포들의 감소, 혈중 성분들의 농도변화가 나타난다. 이번 실험에서는 복분자, 당귀의 추출물을 이용하여 항스트레스에 대한 실험의 일환으로 장기의 무게를 살펴보았다. 모든 스트레스의 대조구가 standard control과 비교하여 증가하였음을 알 수 있었다. 복분자, 당귀의 추출물 모두 대조구에 비해 장기의 무게가 감소하는 경향을 나타내었고, 그 중 복분자가 가장 적은 무게를 나타내었다. 복분자는 cold water swimming stress에서 liver와 spleen의 무게가 stress군의 1.4752 g, 0.1414 g에 비해 각각 1.0053 g, 0.0764 g으로 가장 좋은 효능을 보였다.

Heat stress에서 대조구의 liver와 adrenal은 1.511 g, 0.0139 g

이고 당귀는 1.1023 g, 0.0726 g으로 좋은 효능을 나타내었다. Cold stress에서도 앞선 stress실험과 유사한 결과를 나타내었다. 이는 면역활성에 좋은 효과를 나타낸 복분자, 당귀 추출물의 2차 검증 실험으로서 생체 방어 기능에 좋은 효과를 나타내는 것으로 사료된다.

적 요

이전에 보고되었던 복분자, 당귀의 추출물의 항암 및 면역활성에 대한 2차 생리활성 검증을 위한 *in vivo* 실험으로 Sarcoma-180에 의해 유발된 복수암, 고형암에 대한 항암 효과 및 면역과 관련하여 항스트레스 활성화에 대한 실험을 실시하였다. Sarcoma-180에 의해 유발된 복수암과 고형암에 대해 마우스의 체중을 20일간 측정하여 체중의 변화를 관찰한 결과 당귀, 복분자 추출물 모두 대조구에 비해 체중의 변화가 적은 것으로 나타났다. 대조구는 20일째 47.3 g으로 나타났고, 당귀는 45.8 g, 복분자는 42.1 g으로 나타나 두 가지 시료 모두 항

암 효과가 있는 것으로 나타났고, 이 중 복분자가 더 높은 항암 효과를 나타낸 것으로 나타났다.

면역활성에 대한 2차 검증 실험의 하나인 항스트레스 활성을 측정할 결과 복분자와 당귀 추출물 모두 스트레스에 좋은 효과를 나타내었다. 항스트레스 활성 측정은 혈액내 스트레스와 관련있는 cholesterol과 glucose를 측정하였고, 면역장기인 간, 부신 및 비장의 장기의 무게를 측정할 결과 당귀, 복분자 모두 대조구에 비해 스트레스에 대한 좋은 효과를 나타내었다. Cholesterol과 glucose 측정 결과 복분자 투여 시 두 가지 모두 standard control에 가까운 결과를 나타내었다. 장기 무게를 측정할 결과 복분자, 당귀 추출물 모두 대조구에 비해 장기 무게가 감소하는 경향을 나타내었다. 당귀와 복분자는 이전에 여러 가지 좋은 효능을 가지고 있다고 보고되었고, 그 중에서 항암 및 면역활성에서도 좋은 효과를 나타낸다는 보고가 있었다. 이에 대한 2차 검증 실험으로 *in vivo* 실험을 통하여 항암 활성과 면역활성과 관련이 있는 항스트레스 활성을 측정함으로써 기능성 식품 개발에 기초적인 근거를 제공할 수 있는 것으로 생각되어진다.

감사의 말

본 연구는 농촌진흥청 바이오 그린 21 연구 지원으로 수행된 것으로 이에 심심한 사의를 표합니다.

LITERATURE CITED

- Ahn KS, Sim WS, Kim HM, Han SB, Kim IH** (1996a) Immunostimulating components from the root of *Angelica gigas* Nakai. Kor. J. Pharmacogn. 27(3):254-261.
- Ahn KS, Sim WS, Kim IH** (1995) Detection of anticancer activity from the root of *Angelica gigas* in vitro. J. Microbiol. Biotechnol. 5:105-109.
- Ahn KS, Sim WS, Kim IH** (1996b) Decursin: A cytotoxic agent and protein kinase C activator from the root of *Angelica gigas*. Planta Med. 62:7-9.
- Bowers GN, McComb RB** (1966) A continuous spectrophotometric method for measuring the activity of serum alkaline phosphatase. Clin. Chem. 12:70-89.
- Brekhan II** (1969) Pharmacological investigation of glycosides from Gingseng and Eleutherococcus. Lloudia 32:46.
- Chae KR, Lim CJ, Kang TS, Kim CK, Jang IS, Cho YY, Hwang JH, Cho JS** (1996) Forced swimming stress on physiological aspects of spontaneously hypertensive Rat. Korean J. of Lab. Ani. Sci. 12:97-102.
- Cohen S, Herbert TB** (1996) Psychological factor and physical disease from the perspective of human psychoneuroimmunology, Annual Review of Psychology. Health Psychology 47:119-142.
- Flegg HM** (1973) An investigation of the determination of serum cholesterol by an enzymatic method. Ann. Clin. Biochem. 10:79.
- Kim EJ, Lee YJ, Shin HK, Park JHY** (2005a) Induction of apoptosis by the aqueous extract of *Rubus coreanum* in HT-29 human colon cancer cells. Nutrition 21:1141-1148.
- Kim JH, Kim DH, You JH, Kim CH, Kwon MC, Seong NS, Lee SE, Lee HY** (2005b) Immuno-regulatory activities of various fractions from *Ephedrae sinica* Stapf, *Rubus coreanus* Miq. and *Angelica gigas* Nakai extracts with ultrasonification. Korean J. Medicinal Crop Sci. 13(4):161-170.
- Kim ND, Hamm BH, Lee EB, Kong JY, Kim MH, Jin CB** (1979) Studies of Ginseng on the Antistress Effects. Kor. J. Pharmacog. 10:61-67.
- Kim TJ** (1997) Korean resources plants. Seoul University Republished. Seoul, 282.
- Kimura M, Suzuki M, Araki S** (1996) Effect of immunostimulators on involution of lymphoid organs in mice exposed to heat and cold stress. J. Vet. Med. Sci. 58:255-257.
- Lee H, Kim WS, Ann EN, Son TY, And ES** (1998) Exercise stress and Immune responses. The Korean Journal of Exercise Nutrition 2:1-13.
- Lee MK, Lee HS, Choi GP, Oh DH, Kim JD, Yu CY, Lee HY** (2003a) Screening of biological activities of the extracts from *Rubi Fructus*. Kor. J. Medicinal Crop Sci. 11(1):5-12.
- Lee MW** (1995) Phenolic compounds from the leaves of *Rubus coreanum*. Korean J. Pharmacogn. 39:200-204.
- Lee SH, Lee YS, Jung SH, Shin KH, Kim BK, Kang SS** (2003b) Anti-tumor activities of decursinol angelate and decursin from *Angelica gigas*. Archives of Pharmacal Research 26(9): 727-730.
- Lee YA, Lee MW** (1995) Tannins from *Rubus coreanum*. Korean J. Pharmacogn. 6:27-30.
- Park JH, Lee HS, Mun HC, Kim DH, Seong NS, Jung HG, Bang JK, Lee HY** (2004a) Effect of Ultrasonification process on enhancement of immuno-stimulatory activity of *Ephedra sinica* Stapf and *Rubus coreanus* Miq. Korean J. Biotechnol. Bioeng. 19(2):113-117.
- Park JH, Lee HS, Mun HC, Kim DH, Seong NS, Jung HG, Bang JK, Lee HY** (2004b) Improvement of anticancer activation of ultrasonified extracts from *Acanthopanax senticosus* Harms, *Ephedra sinica* Stapf, *Rubus coreanus* Miq. and *Artemisia capillaris* Thunb. Korean J. Medicinal Crop Sci. 12(4):273-278.
- Ristola P, Pyorala K** (1972) Determinants of the response to coumarin anticoagulants in patients with acute myocardial infarction. Ata. Med. Scand. 192:183-188.
- Wessler S, Kleiger RE, Cornfield J, Teitelbaum SL** (1974) Coumarin therapy in acute myocardial infarction. A Hobson's choice. Arch. Intern. Med. 134:774-779.