

스트레스에 대한 고려 인삼의 효능

이미정 · 김은혜 · 이동권#

성균관대학교 약학대학

(2008년 3월 8일 접수; 2008년 3월 14일 수리)

Effects of *Panax ginseng* on Stress

Mi-Jeong Lee, Eun-Hye Kim and Dong-Kwon Rhee#

College of Pharmacy, Sungkyunkwan University, Su-Won 440-746, Korea

(Received March 8, 2008; Accepted March 14, 2008)

Abstract : Stress activates hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and subsequently increases the systemic levels of glucocorticoids. It also inhibits the release of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) from hypothalamus. Korean ginseng (*Panax ginseng* CA Meyer) has been proven as an anti-stress agent. However, most of the anti-stress effects of ginseng on stresses such as immobilization, electronic foot shock, and cold swim, which subsequently cause oxidative damage in brain, were obtained by using ginseng extract or ginseng total saponin. Moreover, anti-stress and anti-oxidative effects of ginseng were demonstrated by determination of enzyme or hormone levels but not mRNA as well as transcriptome. Further studies on transcriptome, proteomics, and systems biology as well as signal transduction would be required to elucidate molecular action mechanisms of ginseng on stresses.

Key words : Korean ginseng, saponin, anti-stress, anti-oxidant

서 론

고려인삼 (*panax ginseng* C.A. Meyer)은 오갈피나무과 (Araliaceae)의 인삼 속에 속하는 다년생 초본류로서 뿌리를 중요한 약재로 사용하여 왔으며¹⁾, 주요 생리활성 성분으로는 사포닌, 페놀성 성분, 폴리사세틸렌 성분, 알칼로이드 성분, 다당체 등이 알려져 있다²⁾. 인삼의 페놀성 성분들은 노화억제에 유효성분으로 10여종 이상의 항산화성, 페놀성 물질들이 밝혀졌고, 이들은 고혈압억제, 항암, 항산화, 미백활성 등의 생리활성으로도 알려져 있으며³⁻⁵⁾, 또한 다양한 스트레스에 대해 비특이적으로 육체적, 정신적 안정 상태를 유지시킨다⁶⁾. 고려 인삼의 항 스트레스 효과는 격한 운동⁷⁻⁸⁾, 수영⁹⁾, 또는 저온에서 수영¹⁰⁻¹¹⁾, 고정화¹²⁾등과 같은 육체적 스트레스 조건에서 혈액 중의 특정 성분이나 효소활성 및 행동 관찰을 측정함으로써 입증되었다. 이런 물리적 인자 들은 Pack

(2001)²⁰⁾ 등에 의해 분류된 신체적, 화학적, 생리학적, 사회적 스트레스와 결합하여 뇌에 산화적 손상을 유발하여 여러 가지 질병을 일으키게 된다.

사회가 고도로 성장함에 따라 스트레스는 그 종류도 많아지고 그에 따른 영향도 다양하게 나타나고 있으며, 최근 이러한 다양한 스트레스의 영향에 대처하기 위해 약물투여나 웰빙 의식 등에 대한 관심이 고조되고 있다.

1. 스트레스

여러 질병의 반응에 영향을 주는 스트레스는 항상성과 기관의 균형이 파괴되었을 때 나타나는 육체적, 정신적인 변화라고 정의할 수 있다¹³⁾. 스트레스를 받는 동안 항상성을 유지하기 위해 여러 기관에서 이에 대처하는 특이적 적응 반응들이 활성화된다. 이런 적응 반응은 중추 신경계의 지배를 받으며 환경요소에 의해서도 변화된다. 스트레스 자극의 대부분은 두 종류의 반응으로 구분할 수 있으며 첫째는 일반적인 스트레스 반응으로서 부신 피질 자극 호르몬(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)과 부신 corticosterone 의 분비를 포함하는 일반적인 반응이다. 또 다른 하나는 개별적인 스트레스 반

#본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 031-290-7707; (팩스) 031-290-7727
(E-mail) dkrhee@skku.edu

응으로서 유전적인 요인이 관여하는 ‘conditioning factor’에 의한 것이다. ‘Conditioning factor’는 스트레스 반응마다 각각 다르다¹⁴⁾.

1.1. 스트레스의 반응기전

스트레스가 작용하면 뇌는 대체로 두 가지 생리작용의 기본 축에 의해서 적응하게 되는데 하나는 부신 피질 자극 호르몬 방출 호르몬 (corticotrophin releasing hormone, CRH)계의 생리적 반응이고, 다른 하나는 자율 신경 (교감신경) 계통에 의한 것이다¹⁵⁾ (Fig. 1). 스트레스는 중추신경계 내에 존재하는 신경전달물질 (norepinephrine, dopamine, serotonin, acetylcholine, enkepalin 등)의 균형에 장애를 초래할 수 있으며 이는 (1) 중추신경계 자체, (2) 시상하부를 통해 자율 신경계, 혹은 (3) 시상하부-뇌하수체를 통해 내분비계에 영향을 미치게 된다¹⁶⁾. 스트레스 자극 시 신체 항상성의 불균형은 시상하부에서부터 나타나게 되는데, 이러한 불균형이 망상계를 비롯한 시상하부 주변의 신경세포나 섬유를 통해 뇌와 특정 신경성 내분비 세포에 도달되면, 부신 피질 자극 호르몬 분비 인자에 의해서 부신 피질 자극 호르몬을 분비하게 된다. 이 과정에서 정신적 또는 신체적 스트레스 뿐만 아니라 혈중 포도당 농도의 감소가 시상하부를 자극하여 뇌하수체 전엽에서 부신 피질 자극 호르몬이 분비되도록 한다¹⁷⁾. 추위, 더위, 차가움, 뜨거움, 상처, 근심, 걱정, 불안, 공포 등 대부분의 신체적, 정신적 스트레스는 부신 피질 자극 호르

몬의 분비를 증가시키며 코티졸의 분비를 증가시킨다¹⁸⁾. 한편 자율 신경계에 의한 반응은 주로 뇌간 (brain stem)에 분포하며, 카테콜아민의 분비를 촉진하여 교감신경계를 활성화시킨다. 그 결과, 혈압이 상승되고, 어지러움, 발한, 근육 긴장 등이 초래된다. 만성 스트레스에 노출되어 교감신경계가 지나치게 오랫동안 활성화될 경우 고혈압, 관상 심장질환이 유발될 가능성이 높아진다¹⁹⁾.

1.2. 스트레스의 원인과 증상

스트레스의 유발 물질을 스트레서 (stressor) 또는 유발인자 (trigger) 라 하며, 이것은 우리 몸의 항상성을 파괴하여 여러 가지 증상을 유발한다. 일반적으로 스트레서는 신체적, 화학적, 생리학적, 사회적 스트레서 네 가지로 분류될 수 있다²⁰⁾. 신체적 스트레스 인자들은 추위, 열, 방사선, 소음, 진동 등이 있고, 화학적 스트레스 인자로는 모든 유해물질들을 포함한다. 생리학적 스트레스 인자들은 정신적인 과정에 영향을 미치고 불안, 두려움 또는 좌절과 같은 행동변화를 가져온다. 사회적 스트레스 인자들은 실업이나 이혼 등이 포함된다. 이런 스트레스 인자들은 immobilization, electronic foot shock, cold swim 등과 같은 육체적 요소와 결합하여 뇌에 산화적 손상을 일으킬 수 있다²¹⁻²³⁾.

2. 고려인삼의 항 스트레스 효능

현재까지 밝혀진 인삼의 효능으로는 항 산화 효과²⁴⁾, 항암

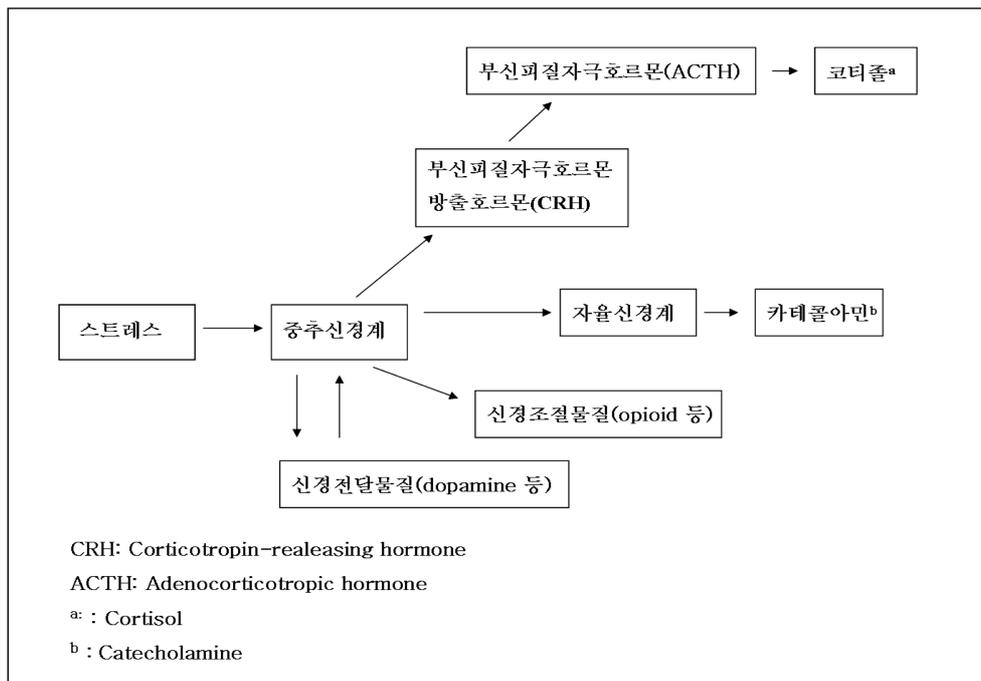


Fig. 1. Control mechanism of stress by central nervous system (민병일, 1997).

효과²⁵⁾, 항 스트레스⁵⁾, 지방과산화물의 감소²⁶⁾, 간 기능회복²⁷⁾ 등이 있다. 이러한 여러 가지 인삼의 효능 중 항 스트레스 효과는 현대인들에게 필수 효능으로 여겨지고 있는데 그 이유는 스트레스로 인한 여러 가지 기능장애와 질병이 유발되어 우리의 삶에 영향을 미치기 때문이다. 따라서 항 스트레스에 관한 고려 인삼의 연구가 더욱 요구되며 그 효능의 향상 또한 기대된다.

2.1. 사회적 고립 스트레스 (Social isolation stress)

인간은 자기 자신이 좋은 위치에 있는 사회적 구성원이라는 인지를 바탕으로 사회적인 성취를 이루게 되는데 이런 사회로부터 고립이 되면 성취감을 박탈당하게 되어 스트레스를 받게 된다. 마우스를 격리 시키면 스트레스로 인한 뇌 지방의 과산화작용이 증가되어 세포막에 산화적 손상이 나타나는 반면 유아기 이후 사회적 고립이 지속된 실험실 동물들은 다양한 corticosterone, ACTH, catecholamine 과 같은 생리적 장애로 인해 스트레스가 발생하게 된다²⁸⁻²⁹⁾.

사회적 고립으로 인한 스트레스를 주기 위해 6주 동안 사회적 고립 기간을 주고, 5 년산 베트남 인삼으로부터 분리한 Majonoside-R2 (MR2)를 복강 내 주사로 투여한 후 지방 과산화물과 산화질소, glutathione 측정하여 그 수치를 Majonoside-R2 (MR2)를 투여하지 않은 그룹과 비교하였을 때 사회적 고립 스트레스를 받은 그룹에서는 지방 과산화물과 산화질소, glutathione 의 수치가 증가하는 반면 Majonoside-R2 (MR2)를 투여한 그룹에서는 그 수치가 낮아졌다³⁰⁾(Fig. 2). 이 결과는 사회적 고립 스트레스가 뇌에 산화적 손상을 일으키며 스트레스로 인한 산화적 손상을 Majonoside-R2 가 감소시킬 수 있음을 보여준다.

2.2. Cold stress

Cold stress는 환경요소적인 스트레스로서 갑작스런 온도 저하 및 저온상태에서 장시간 노출되어 발생하는 스트레스를 의미한다³¹⁾. 90명의 남 여 지원자들을 세 그룹으로 나누어 홍삼 (red ginseng; RG)과 위약 (placebo), nifedipine을 각각 투여하고 cold stress를 준 후 혈압과 맥박 등을 측정된 결과 RG가 cold stress에 효과가 있었으며, 실험이 끝난 후에도 RG를 투여한 그룹은 다른 그룹에 비해 쉽게 감기에 걸리지 않았다. 이 결과는 RG가 치료뿐 만 아니라 생체 기관의 항상성 유지 역할을 함을 제시한다³¹⁾. 또한 Choi 등 (2003)의 실험³⁾에서 마우스에 ginseng total saponin (GTS)을 투여한 후 cold water swimming stress를 가했을 때 cold water swimming stress로 인해 나타나는 tail-flick 반응이 감소되었다.

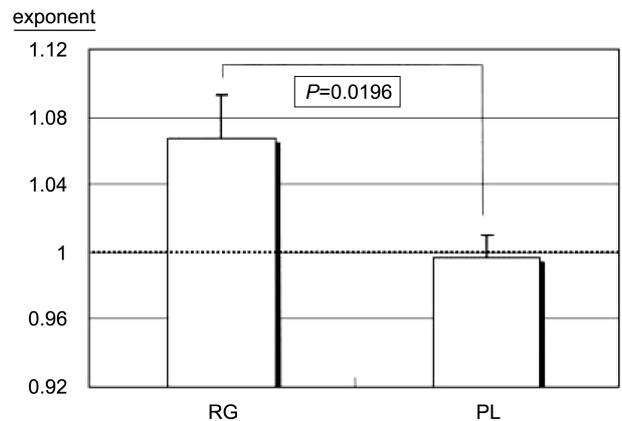


Fig. 2. Comparison of F value (after/before) (Kaneko H *et al.*, 2004).

2.3. Work stress

일반적으로 산업피로는 정신적 피로와 육체적 피로 모두를 포함한다. 간단한 육체적 피로는 간단한 휴식으로 쉽게 치료가 되지만 정신적 스트레스 또는 복잡한 정신적, 육체적 피로는 치료가 더 어렵고 복잡하며, 면역기능 약화로 병이 유발되기 쉽다³¹⁾. 23명의 남성 택시 기사들 (43~65세)에게 red ginseng (RG) 또는 위약 (placebo, PL)을 근무하기 전과 후에 복용시킨 후 F value (flicker values; F value)를 측정 (복용 후/복용 전)하여 비교하였다. F value는 정신적 노동자의 피로 정도를 측정하는 parameter로 사용되고 있으며, 일반적으로 정신적 피로에 의해 감소한다. 실험 결과 PL은 거의 변화가 없었으나 RG를 복용한 사람은 F value가 유의성 있게 증가되었다³²⁾ (Fig. 2).

2.4. Oxidative stress

산화적 스트레스의 원인은 항산화 영양소가 부족하거나 활성산소 (reactive oxygen species, ROS)가 과잉생산 되기 때문이다. 산화적 스트레스가 발생하면 체내 항 산화 체계의 균형이 깨져 DNA 손상, 세포 칼슘 유리와 철 이온 농도 증가, 생체막의 이온 수송계 손상, 지질 과산화를 포함한 세포 대사가 심각하게 불균형상태로 된다³³⁻³⁵⁾.

Ginsenoside 가 항 산화 효과가 있음은 이미 밝혀졌지만 López (2007) 등³⁶⁾은 ginsenoside가 정상세포에서 H₂O₂로 인한 스트레스에 방어 효과가 있음을 밝혔다. 즉 H₂O₂로 스트레스가 유도된 astrocyte에 ginsenoside를 처리한 후 catalase, superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidases (GPx), glutathione reductase (GR), ROS의 형성을 측정하였을 때 ginsenosides Rb1, Rb2, Re and Rg1 처리는 astrocyte의 사멸을 감소시키는 효과가 있었고 Rb1, Rb2, Rd,

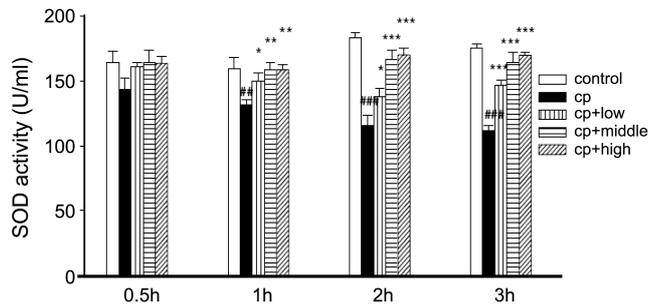


Fig. 3. Effects of TSPG on T-SOD activity in the mouse plasma. Mice in CP group give an intraperitoneal injection of CP at 100 mg/kg. Mice in the drug groups were treated with 25, 50 and 100 mg/kg of TSPG 1 h prior to injection of CP, mouse blood was drawn at 0.5, 1, 2 and 3 h after CP administration. Data are expressed as means \pm SEM. ###P < 0.01 and ###P < 0.001 with respect to normal control group. *P < 0.05, **P < 0.01 and ***P < 0.001 compared with the group treated with CP alone. (Zhang *et al.*, 2008).

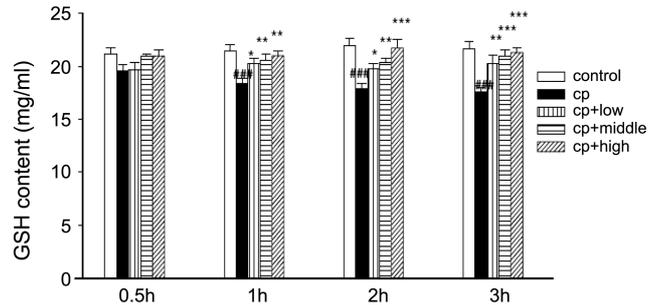


Fig. 5. Effects of TSPG on GSH contents in the mouse blood. Mice in CP group give an intraperitoneal injection of CP at 100 mg/kg. Mice in the drug groups were treated with 25, 50 and 100 mg/kg of TSPG 1 h prior to injection of CP, mouse blood was drawn at 0.5, 1, 2 and 3 h after CP administration. Data are expressed as means \pm SEM. ###P < 0.001 with respect to normal control group. *P < 0.05, **P < 0.01 and ***P < 0.001 compared with the group treated with CP alone. (Zhang *et al.*, 2008)

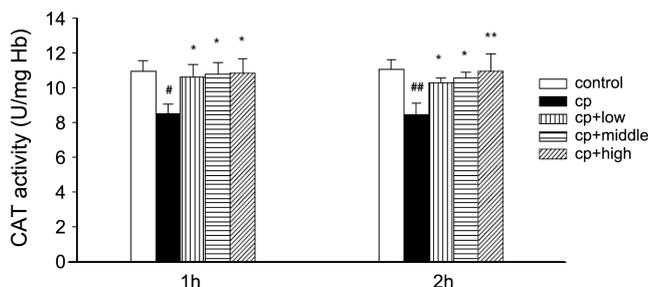


Fig. 4. Effects of TSPG on CAT activity in the mouse blood. Mice in CP group give an intraperitoneal injection of CP at 100 mg/kg. Mice in the drug groups were treated with 25, 50 and 100 mg/kg of TSPG 1 h prior to injection of CP, mouse blood was drawn at 1 and 2 h after CP administration. Data are expressed as means \pm SEM. #P < 0.05 and ##P < 0.01 with respect to normal control group. *P < 0.05 and **P < 0.01 compared with the group treated with CP alone. (Zhang *et al.*, 2008).

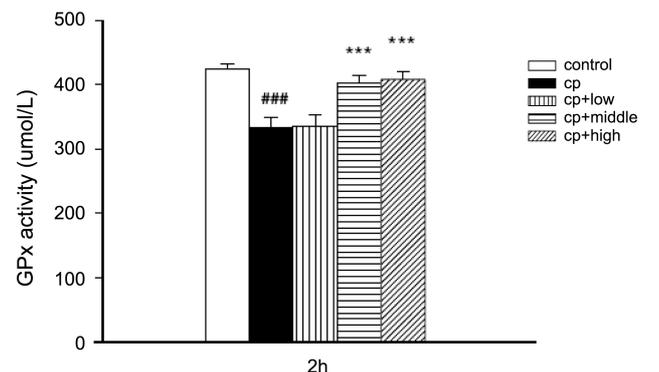


Fig. 6. Effects of TSPG on GPx activity in the mouse blood. Mice in CP group give an intraperitoneal injection of CP at 100 mg/kg. Mice in the drug groups were treated with 25, 50 and 100 mg/kg of TSPG 1 h prior to injection of CP, mouse blood was drawn at 2 h after CP administration. Data are expressed as means \pm SEM. ###P < 0.001 with respect to normal control group. ***P < 0.001 compared with the group treated with CP alone. (Zhang *et al.*, 2008).

Re and Rg1는 ROS 의 형성을 또한 감소시켰다. 이런 결과는 인삼이 항산화 효소를 활성화시켜 신경보호 작용을 나타냄을 제시한다. 또한 Zhang (2008)³⁷등은 산화촉진제이며 산화적 스트레스를 유발하는 cyclophosphamide (CP)와 인삼 총사포닌 (total saponins from stem and leaf of *P. ginseng* C.A.; TSPG)을 용량 별, 시간 별로 투여한 후 혈액을 채취하여 항산화 효소인 T-SOD, GPx, CAT와 GSH 를 측정하였을 때 CP 처리는 항산화 효소의 증가를 유도하였으나, TSPG 을 투여했을 때에는 산화에 대해 방어 기능을 나타내었다 (Fig. 3-6).

또한 당뇨병이 유발된 흰쥐에 ginsenoside Re를 투여한 결과 blood glucose와 lipid level이 낮아짐을 확인하여 ginsenoside Re가 당뇨병 유발된 rat에서 산화적 스트레스 방어

효과가 있음이 입증되었다³⁸) (Fig. 7).

2.5. Immobilization stress

고정화 스트레스(immobilization stress; IMO) 는 신체적 스트레스와 생리적 스트레스가 합쳐진 형태로 나타나며, 고정화 스트레스를 가하면 CRH mRNA 발현을 증가시킨다³⁹).

고정화 스트레스를 이용하여 스트레스를 유발시킬 때 인삼이 항 스트레스 효과가 있음을 입증하는 결과들이 보고되었다. Lee(2006)⁴⁰등에 의하면 고정화 스트레스 조건에서 스트레스 지표 인 putrescine이 GTS, Rg3, Rb1 투여 후 그 수

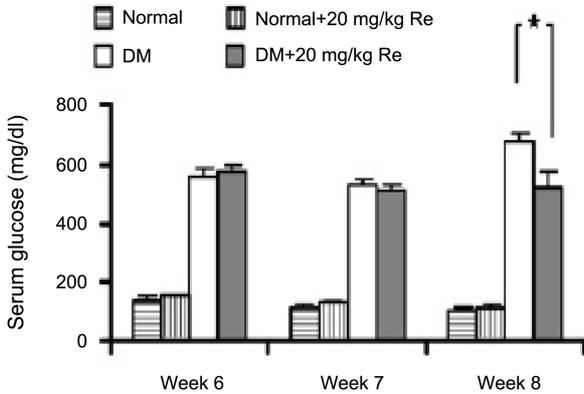


Fig. 7. Effect of orally administered ginsenoside Re (20 mg/kg/day for 2 wks) on fasting serum glucose levels in control normals and diabetic (DM) rats; *Pb0.05 compared with vehicle-treated diabetic group by Mann-Whitney U test. Results are expressed as mean±S.E.M (Cho *et al.*, 2006).

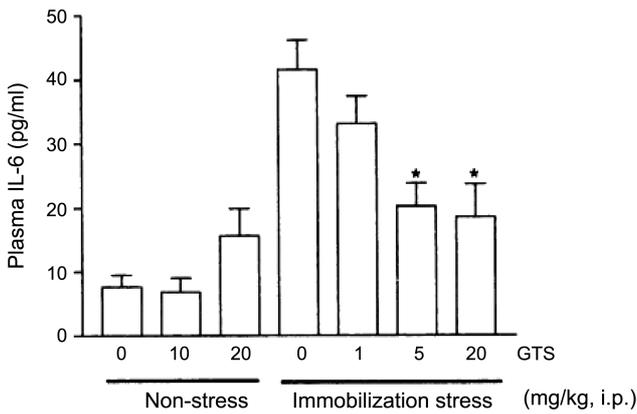


Fig. 8. Effect of GTS injected *i.p.* on plasma IL-6 level in non-stressed and immobilization-stressed mice (Kim *et al.*, 2003).

준이 감소되었고, Kim(2003)⁴¹⁾등의 연구에서도 고정화 스트레스를 유발시키고 GTS 를 용량 별로 투여하여 스트레스 시 증가하는 plasma IL-6 수준을 측정 한 결과 GTS 5-20 mg/kg에서 그 수준이 유의성 있게 감소되었으며(Fig. 8), 고정화 스트레스 후 ginsenoside Rb2, Rg1, Rd compound 처리 시에도 그 수준이 감소 되었다(Fig. 9). 또한 고정화 스트레스를 급성과 만성으로 나누어 스트레스를 가한 후 인삼의 효과를 확인했을 때 인삼은 급성보다 만성 스트레스에 더욱 효과적이었다⁴²⁾.

요 약

스트레스 반응은 위급 상황에서만 활성화 되는 것이 아니라 우리 주변을 둘러싼 모든 사회적, 물리적 환경에 의해 쪼

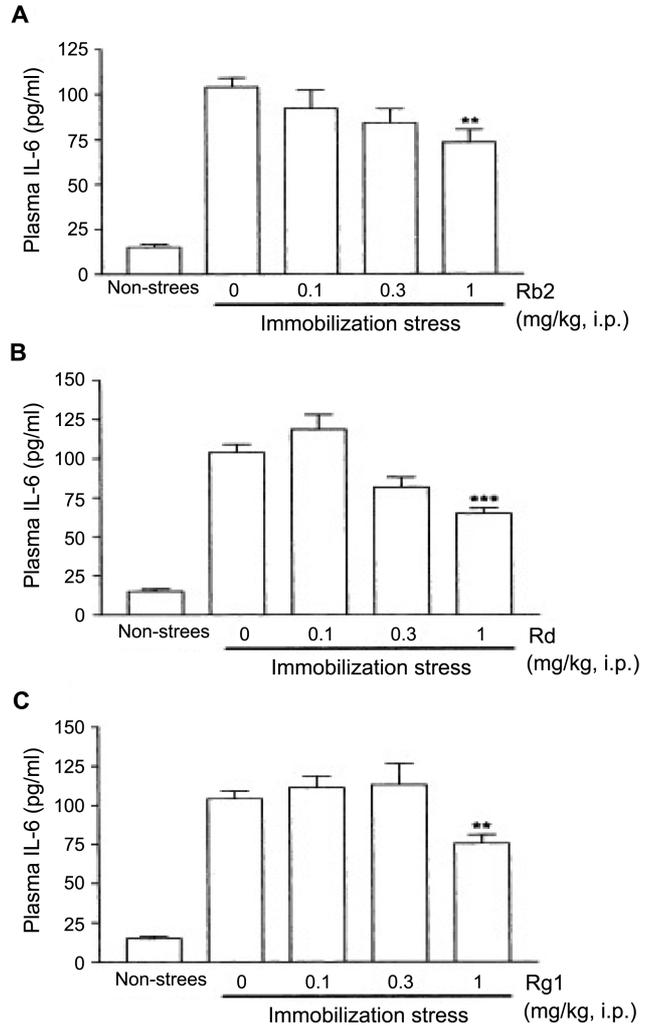


Fig. 9. Effect of ginsenoside Rb2 (A); Rd (B); and Rg1 (C) injected *i.p.* on plasma interleukin-6 in immobilization-stressed mice (Kim *et al.*, 2003).

임없이 기인된다. 예를 들어 소음, 강한 빛과 열, 주거의 공간 등과 같은 물리적 환경과 타인과의 관계, 부당한 대우, 규칙, 형식과 같은 사회적 관계 이 그것이다. 고려 인삼은 항 스트레스 작용을 한다고 알려져 있으나 현재까지 대부분의 연구는 인삼 엑기스 또는 총 사포닌을 투여 시 나타나는 물리 화학적인 척도 (수영 시간, 뜨거움에 대한 반응, 포도당 및 호르몬 수준 등)를 측정하였으며 뇌에서 ginsenoside의 기능 연구는 매우 미흡한 수준이다. 특히 신호전달, 전사체 (transcriptome), proteomics, system biology와 같은 분자생물학적인 방법을 이용한 기전 연구는 전혀 수행된 바 없다. 따라서 인삼의 항 스트레스 반응 기전을 이해하기 위해서는 인삼 투여 후 뇌에서 나타나는 분자적 변화에 대한 연구가 앞으로 요구된다. 또한 microarray 등의 분자생물학적 기법을 이용하

여 인삼 투여에 의해 반응하는 유전자를 발굴함으로써 이러한 인자들이 인삼 효능 시험 등에 지표로 응용될 수 있을 것이다.

인용문헌

- Ha, D. C. and Ryu, G. H. : Chemical components of red, white and extruded root ginseng. *J. Korea Soc. Food Sci. Nutr.* **34**, 247-254 (2005).
- Park, C. K., Jeon, B. S. and Yang, J. W. : The chemical components of Korean Ginseng. *Food Industry and Nutrition* **8**, 10-24 (2003).
- Choi, M., Shin, G. J., Choi, G. P., Do, J. H. and Kim, J. D. : Synergistic effects of extracts from Korean red ginseng, *saururus chinensis* (Lour.) Baill and *Rubus coreanus* Miq on antioxidative activities in rats. *Korean J. Medical Crop Sci.* **14**, 27-30 (2003).
- Han, B. H., Park, M. H. and Wee, J. J. : Studies on antioxidant components of Korean ginseng (V). The mechanism of antioxidant activity of maltol and phenolic acid. *Korean Biochem. J.* **18**, 337-340 (1985).
- Lee, S. E., Lee, S. W., Bang, J. K., Yu, Y. J. and Seong, N. S. : Antioxidant activities of leaf, stem, and root of panax ginseng C. A. Meyer. *Korean J. Medicinal Crop Sci.* **12**, 237-242 (2001).
- Brekhman II, Dardymov IV. : New substances of plant origin which increase nonspecific resistance. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **9**, 419-439 (1969).
- Kim, S. H., Park, K. S., Chang, M. J. and Sung, J. H. : Effects of Panax ginseng extract on exercise-induced oxidative stress. *J. Sports. Med. Phys. Fitness.* **45**, 178-182 (2005).
- Voces, J., Cabral, de Oliveira A. C., Prieto, J. G., Vila L., Perez, A. C., Duarte, I. D. and Alvarez, A. : Ginseng administration protects skeletal muscle from oxidative stress induced by acute exercise in rats. *Braz. J. Med. Biol. Res.* **37**, 1863-71 (2004).
- Pannacci, M., Lucini, V., Colleoni, F., Martucci, C., Grosso, S., Sacerdote, P. and Scaglione, F. : Panax ginseng C.A. Mayer G115 modulates pro-inflammatory cytokine production in mice throughout the increase of macrophage toll-like receptor 4 expression during physical stress. *Brain Behav. Immun.* **20**, 546-51 (2006).
- Luo, Y. M., Cheng, X. J. and Yuan, W. X. : Effects of ginseng root saponins and ginsenoside Rb1 on immunity in cold water swim stress mice and rats. *Zhongguo Yao Li Xue Bao.* **14**, 401-404 (1993).
- 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 Pharm Bull.* **26**, 858-861 (2003).
- Chen, J. X., Li, W., Zhao, X. and Yang, J. X. : Effects of the Chinese traditional prescription xiaoyaosan decoction on chronic immobilization stress-induced changes in behavior and brain BDNF, TrkB, and NT-3 in rats. *Cell. Mol. Neurobiol.* (2007).
- Johnson, E. O., Kamilaris, T. C., Chrousos, G. P. and Gold, P. W. : Mechanisms of stress: a dynamic overview of hormonal and behavioral homeostasis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **16**, 115-130 (1992).
- Selye, H. : Stress in health and disease. Boston: Butterworth (1976).
- 민병일: 스트레스 과학의 이해; 스트레스와 생리. 신광출판사 (1997).
- 정현숙, 강규숙, 황애란: 정신 사회적 스트레스와 스트레스질환. 대한간호학회지, **26**, 25-28 (1998).
- 은희관: 인지적 통제불능 스트레스 후 대처방안이 호르몬 회복 및 운동 수행력 변화에 미치는 영향. 박사학위 논문. 한양대 (1992).
- 김의진: 언론인의 규칙적인 운동수행이 마감스트레스에 미치는 영향. 박사학위 논문. 성균관대 (2004).
- 고선영: Type D 성격 유형과 급성스트레스에 따른 자율신경계 반응. 성신여대 석사학위 논문 (2006).
- Pacák, K. and Palkovits, M. : Stressor specificity of central neuroendocrine responses: implications for stress-related disorders. *Endocr. Rev.* **22**, 502-548 (2001).
- Kovács, P., Juránek, I., Stankovicová, T. and Svec, P.: Lipid peroxidation during acute stress. *Pharmazie* **51**, 51-53 (1996).
- Liu, J., Wang, X., Shigenaga, M. K., Yeo, H. C., Mori, A. and Ames, B. N.: Immobilization stress causes oxidative damage to lipid, protein, and DNA in the brain of rats. *FASEB J.* **10**, 1532-1538 (1996).
- Shaheen, A. A., Abd El-Fattah A. and Gad, M. Z.: Effect of various stressors on the level of lipid peroxide, antioxidants and Na⁺, K⁽⁺⁾-ATPase activity in rat brain. *Experientia* **52**, 336-339 (1996).
- Rhyu, D. Y., Kang, K. S., Sekiya, M. and Yokozawa, T. : Antioxidant effect of Wen-Pi-Tang and its component crude drugs on oxidative stress. *Am. J. Chin. Med.* **35**, 127-137 (2007).
- Wang, C. Z., Aung, H. H., Ni, M., Wu, J. A., Tong, R., Wicks, S., He, T. C. and Yuan, C. S. : Red American ginseng: ginsenoside constituents and antiproliferative activities of heat-processed *Panax quinquefolius* roots. *Planta Med.* **73**, 669-674 (2007).
- Yao, H. T., Chang, Y. W., Chen, C. T., Chiang, M. T., Chang, L. and Yeh, T. K. : Shengmai San reduces hepatic lipids and lipid peroxidation in rats fed on a high-cholesterol diet. *J.*

- Ethnopharmacol.* **116**, 49-57 (2008).
27. Chang, H. F., Lin, Y. H., Chu, C. C., Wu, S. J., Tsai, Y. H. and Chao, J. C. : Protective Effects of *Ginkgo biloba*, *Panax ginseng*, and *Schizandra chinensis* Extract on Liver Injury in Rats. *Am. J. Chin. Med.* **35**, 995-1009 (2007).
 28. Kim, J. W. and Kirkpatrick, B. : Social isolation in animal models of relevance to neuropsychiatric disorders. *Biol. Psychiatry* **40**, 918-922 (1996).
 29. Pashko, S., DeTurck, K. H. and Vogel, W. H. : Use of the catheterized rat in studies on social interactions and plasma catecholamines. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **13**, 471-473 (1980).
 30. Weiss, I. C., Pryce, C. R., Jongen-Rêlo, A. L., Nanz-Bahr, N. I. and Feldon, J. : Effect of social isolation on stress-related behavioural and neuroendocrine state in the rat. *Behav. Brain Res.* **152**, 279-295 (2004).
 31. Kaneko, H. and Nakanishi, K. : Proof of the mysterious efficacy of ginseng: basic and clinical trials: clinical effects of medical ginseng, Korean red ginseng: specifically, its anti-stress action for prevention of disease. *J. Pharmacol. Sci.* **95**, 158-162 (2004).
 32. Iwasaka, H. : Examination of fatigue of an anesthesiologist. *Operation Region Medicine* **13**, 119-121 (1992).
 33. Taylor, N.L., Millar, A.H.: Oxidative stress and plant mitochondria. *Mol. Biol.* **372**, 389-403 (2007).
 34. 이점옥, 류승희, 이유순, 김정인, 문갑순: Streptozotocin-유발 당뇨쥐에서 부추식이의 산화적 스트레스 및 Lipofuscin 생성 억제 효과. *한국식품영양과학회지*. **32**, 1337-1343 (2003).
 35. 박수남.: 천연물의 피부세포에 미치는 영향; 활성산소의 작용과 억제. *대한화장품학회지* **25**, 77-127 (1999).
 36. López, M. V., Cuadrado, M. P., Ruiz-Poveda, O. M., Del Fresno A. M. and Accame M. E. : Neuroprotective effect of individual ginsenosides on astrocytes primary culture. *Biochim. Biophys. Acta* **1770**, 1308-16 (2007).
 37. Zhang, Q. H., Wu, C. F., Duan, L. and Yang, J. Y. : Protective effects of total saponins from stem and leaf of *Panax ginseng* against cyclophosphamide-induced genotoxicity and apoptosis in mouse bone marrow cells and peripheral lymphocyte cells. *Food Chem. Toxicol.* **46**, 293-302 (2008).
 38. Cho, W. C., Yip, T. T., Chung, W. S., Lee, S. K., Leung, A. W., Cheng, C. H. and Yue, K. K.: Altered expression of serum protein in ginsenoside Re-treated diabetic rats detected by SELDI-TOF MS. *J. Ethnopharmacol.* **108**, 272-279 (2006).
 39. Pacak, K., Palkovits, M., Makino, S., Kopin, I. J. and Goldstein, D. S. : Brainstem hemisection decreases corticotropin-releasing hormone mRNA in the paraventricular nucleus but not in the central amygdaloid nucleus. *J. Neuroendocrinol.* **8**, 543-551 (1996).
 40. Lee, S. H., Jung, B. H., Kim, S. Y., Lee, E. H. and Chung, B. C. : The anti stress effect of ginseng total saponin and ginsenoside Rg3 and Rb1 evaluated by brain polyamine level under immobilization stress. *Pharmacol. Res.* **54**, 46-49 (2006).
 41. Kim, D. H., Moon, Y. S., Lee, T. H., 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.* **15**, 353(1), 13-16 (2003).
 42. Rai, D., Bhatia, G., Sen, T. and Palit, G. : Anti-stress effects of *Ginkgo biloba* and *Panax ginseng*: a comparative study. *J. Pharmacol. Sci.* **93**, 458-464 (2003).