

## 고려인삼이 항 스트레스에 미치는 영향

김은혜, 이동권\*

성균관대학교 약학대학 약학부

### 서 론

스트레스는 항상성과 기관의 균형이 파괴되었을 때 나타나는 육체적, 정신적인 변화라고 정의할 수 있으며, 이로 인하여 여러 질병의 반응에 영향을 준다. 급격한 사회 변화와 성장으로 스트레스는 그 종류도 많아지고 그에 따른 영향도 다양하게 나타나고 있으며, 최근 다양한 스트레스의 영향에 대처하기 위해 약물 투여나 웰빙 의식 등에 대한 관심이 고조되고 있다.

오갈피나무과 (Araliaceae)의 인삼 속에 속하는 다년생 초본류이며 뿌리를 중요한 약재로 사용하여 온 고려인삼 (*Panax ginseng* C.A. Meyer)은 비타민, 미네랄, 식물 (마늘, 생강, 은행), 동물 (carnosine, carnitine, chitosan) 추출물과 함께 약리적 효능이 있는 식용 약물로써 질병을 예방하고 치료하는 식품으로 간주되어 식이요법으로 쓰일 수 있는 중요한 약재로 사용하여 왔다<sup>1,2)</sup>. 인삼을 가공하는 방법에 따라 수삼(fresh ginseng), 백삼 (white ginseng), 홍삼 (red ginseng)으로 구분되며, 전통 의학에 의하면 홍삼이 가장 뛰어난 효능을 갖고 있다고 알려져 있으나 최근 연구 결과 모든 형태의 인삼이 모두 효능이 있음이 밝혀졌다<sup>3,4,5)</sup>. 주요 생리활성 성분으로는 사포닌, 페놀성 성분, 폴리아세틸렌 성분, 알칼로이드

성분, 다당체 등이 알려져 있으며<sup>6)</sup>, 인삼의 페놀성 성분들은 노화억제에 유효성분으로 10여종 이상의 항산화성, 페놀성 물질들이 밝혀졌고, 이들은 고혈압억제, 항암, 항산화, 미백활성 등의 생리활성으로도 알려져 있다<sup>7,8,9)</sup>. 또한 다양한 스트레스에 대해 비특이적으로 육체적, 정신적 안정 상태를 유지시킨다<sup>10)</sup>. 고려 인삼의 항 스트레스 효과는 격한 운동<sup>11,12)</sup>, 수영<sup>13)</sup>, 또는 저온에서 수영<sup>14,15)</sup> 고정화<sup>16)</sup> 등과 같은 육체적 스트레스 조건에서 혈액 중의 특정 성분이나 효소활성 및 행동 관찰을 측정함으로써 입증되었다. 이런 물리적 인자 들은 Pack (2001)<sup>17)</sup> 등에 의해 분류된 신체적, 화학적, 생리학적, 사회적 스트레스와 결합하여 뇌에 산화적 손상을 유발하여 여러 가지 질병을 일으키게 된다<sup>18)</sup>.

### 1. 스트레스의 원인과 증상

우리 몸의 항상성을 파괴하여 여러 가지 증상을 유발하는 유발 물질을 스트레스 (stressor) 또는 유발 인자라 한다. 스트레스를 받는 동안 항상성을 유지하기 위해 여러 기관에서 이에 대처하는 특이적 적응 반응들이 활성화된다. 일반적으로 스트레스는 신체적, 화학적, 생리학적, 사회적 스트레스 네 가지로 분류될 수 있다<sup>17)</sup>. 현재까지 보고 된 인삼의 효능으로는 항 산화 효과<sup>10)</sup>, 항암 효과<sup>19)</sup>, 지방과산화

물의 감소<sup>20)</sup>, 간 기능회복<sup>21)</sup>, 항 스트레스<sup>9)</sup> 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. 스트레스에 의한 과산화물 생성

유리 라디칼은 반응성이 높은 형태의 산소로서 호흡 과정에서 적은 양이 지속적으로 만들어지고 있으며, 이는 다양한 질병에 관여한다<sup>22)</sup>. 생체막에서 지질 과산화물 (lipid peroxide)에 대하여 생성된 활성산소는 세포막 성분들을 비특이적으로 공격하여 변형시키고 공간 배열을 변화시킴으로써 생체막의 생물학적 기능을 상실 시키고, 세포 구성에 손상을 가져오는 리포푸신 (lipofuscin)을 축적하여 세포를 죽게 만든다<sup>23)</sup>. 특히 고정화, 전기충격 (electric foot shock), 찬물 수영 (cold swim) 등과 같은 스트레스를 가하면 뇌 막 지질 (membrane lipid)이 산화되어 손상을 나타내며 발작, 파킨스씨병, 알츠하이머와 같은 뇌 질환에서도 반응성 산화물 (reactive oxygen species, ROS)이 세포 내 분자를 산화시켜 세포괴사 (necrosis) 또는 세포사멸 (apoptosis) 을 유도한다<sup>24-26)</sup>. Nitric oxide synthase (NOS) 에 의해 생성되는 Nitric oxide (NO)는 스트레스 및 혈액 내 물질에 의해 항상 지속적으로 생산되어 신경전달 물질로 작용한다. 저 농도에서는 NO 가 혈관을 확장하여 혈액 순환을 돕지만 고농도에서는 혈액 순환 쇼크 (circulatory shock)와 세포사멸을 유도하기 때문에 NO의 생리적 농도가 크게 증가되면 질병이 야기된다. 인삼 사포닌 (ginsenosides)은 혈관을 이완시켜 항 피로 및 혈압 강하작용에 기여 한다<sup>27)</sup>.

## 3. 고려인삼의 항 스트레스 효능

### 3.1. 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 된다<sup>28-29)</sup>. 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 낮아졌다<sup>30)</sup>(Fig. 2). 이 결과는 사회적 고립 스트레스가 뇌에 산화적 손상을 일으키며 스트레스로 인한 산화적 손상을 Majonoside-R2 가 감소시킬 수 있음을 보여준다.

### 3.2. Cold stress

Cold stress는 환경요소적인 스트레스로서 갑작스런 온도 저하 및 저온상태에서 장시간 노출되어 발생하는 스트레스를 의미한다<sup>31)</sup>. 90 명의 남 여 지원자들을 세 그룹으로 나누어 홍삼 (red ginseng RG)과 위약 (placebo), nifedipine을 각각 투여하고 cold stress를 준 후 혈압과 맥박 등을 측정한 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 제시한다<sup>32)</sup>. 또한 Choi 등 (2003)의 실험<sup>7)</sup>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.

### 3.3. Oxidative stress

산화적 스트레스의 원인은 항산화 영양소가 부족하거나 활성산소 (reactive oxygen species, ROS)가 과잉생산 되기 때문이다. 산화적 스트레스가 발생하면 체내 항산화 체계의 균형이 깨져 DNA 손상, 세포 칼슘 유리와 철 이온 농도 증가, 생체막의 이온수송계 손상, 지질 과산화를 포함한 세포대사가 심각하게 불균형상태로 된다<sup>33-35)</sup>. Ginsenoside가 항산화 효과가 있음은 이미 밝혀졌지만 López (2007) 등<sup>36)</sup>은 ginsenoside가 정상세포에서 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>로 인한 스트레스에 방어 효과가 있음을 밝혔다. 즉 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>로 스트레스가 유도된 astrocyte에 ginsenoside를 처리한 후 catalase, superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidases (GPx), glutathione reductase (GR), ROS의 형성을 측정하였을 때 ginsenosides Rb1, Rb2, Re와 Rg1 처리는 astrocyte의 사멸을 감소시키는 효과가 있었고 Rb1, Rb2, Rd, Re와 Rg1는 ROS의 형성을 또한 감소시켰다. 이런 결과는 인삼이 항산화 효소를 활성화시켜 신경보호 작용을 나타냄을 제시한다. 또한 Zhang (2008)<sup>37)</sup> 등은 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 GSH를 측정하였을 때 CP 처리는 항산화 효소의 증가를 유도하였으나, TSPG을 투여했을 때에는 산화에 대해 방어 기능을 나타내었다 (Fig. 1-4).

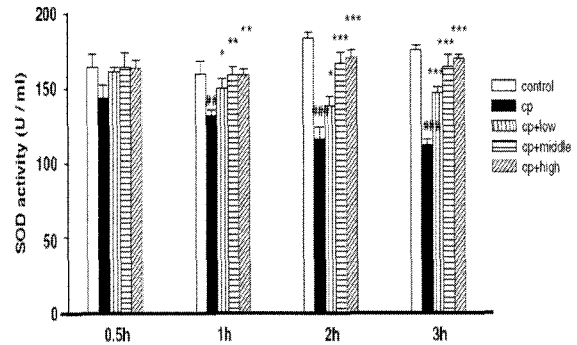


Fig.1. Effects of TSPG on T-SOD activity in the mouse plasma. Mice in CP group give an intraperitoneal injection of CP at 100 mg/kg. Mice in the drug groups were treated with 25, 50 and 100 mg/kg of TSPG 1 h prior to injection of CP, mouse blood was drawn at 0.5, 1, 2 and 3 h after CP administration. Data are expressed as means ± 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).

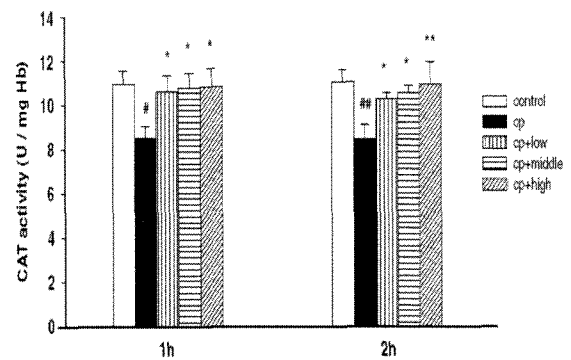


Fig. 2. Effects of TSPG on CAT activity in the mouse blood. Mice in CP group give an intraperitoneal injection of CP at 100 mg/kg. Mice in the drug groups were treated with 25, 50 and 100 mg/kg of TSPG 1 h prior to injection of CP, mouse blood was drawn at 1 and 2 h after CP administration. Data are expressed as means ± 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)

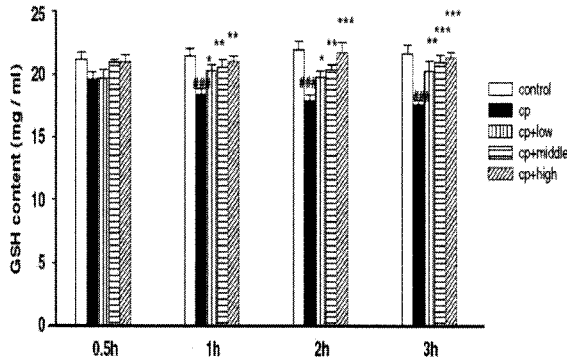


Fig.3. Effects of TSPG on GSH contents in the mouse blood. Mice in CP group give an intraperitoneal injection of CP at 100 mg/kg. Mice in the drug groups were treated with 25, 50 and 100 mg/kg of TSPG 1 h prior to injection of CP, mouse blood was drawn at 0.5, 1, 2 and 3 h after CP administration. Data 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)

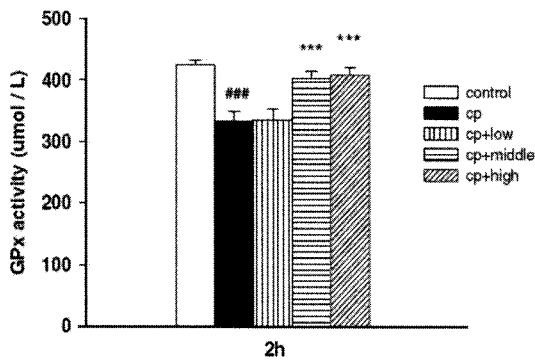


Fig.4. Effects of TSPG on GPx activity in the mouse blood. Mice in CP group give an intraperitoneal injection of CP at 100 mg/kg. Mice in the drug groups were treated with 25, 50 and 100 mg/kg of TSPG 1 h prior to injection of CP, mouse blood was drawn at 2 h after CP administration. Data are expressed 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)

### 참고문헌

- 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).
- Bloch, A. and Thomson, C. A. : Position of the American dietetic association : phytochemicals and functional foods. *J Am Dietet Assoc.* **95**, 493 - 96 (1995).
- Kitts, D. D., Wijewickreme, A. N. and Hu, C. : Antioxidant properties of a North American ginseng extract. *Mol Cell Biochem.* **203**, 1 - 10 (2000).
- Corbit, R. M., Ferreira, J. F., Ebbs, S. D. and Murphy, L. L. : Simplified extraction of ginsenosides from American ginseng (*Panax quinquefolius* L.) for highperformance liquid chromatography-ultraviolet analysis. *J Agric Food Chem.* **53**, 9867 - 73 (2005).
- Yun, T. K. : Panax ginseng - a non-organ-specific cancer preventive? *Lancet Oncol.* **2**, 49 - 55 (2001).
- 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).
10. 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**, 115-30 (1992).
  11. Kim, S. H., Park, K. S., Chan, M. J, Sung, J. H.: Effects of Panax ginseng extract on exercise-induced oxidative stress. *J. Sports. Med. Phys. Fitness.* **45**, 178-82 (2005).
  12. Voces, J., Cabral, de Oliveira A. C., Prieto, J. G., Vila L., Perez, A. C., Duarte, I.D., 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).
  13. Pannacci, M., Lucini, V., Colleoni, F., Martucci, C., Grosso, S., Sacerdote, P., 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).
  14. Luo, Y. M., Cheng, X. J., 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**, 401-4 (1993).
  15. Choi, S. S., Lee, J. K., Suh, H. W.: Effect of ginsenosides administered intrathecally on the antinociception induced by cold water swimming stress in the mouse, *Biol Pharm Bull.* **26**, 858-61 (2003).
  16. Chen, J. X., Li, W., Zhao, X., 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).
  17. Pacák, K. and Palkovits, M.: Stressor specificity of central neuroendocrine responses: implications for stress-related disorders. *Endocr. Rev.* **22**, 502-548 (2001).
  18. 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).
  19. 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).
  20. 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).
  21. 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).
  22. Cross, CE., Halliwell, B., Borish, ET., Pryor, WA., Ames, BN., Saul, RL., McCord, JM., Harman, D. : Oxygen radicals and human disease. *Ann Intern Med.* **107**: 526-545(1987).
  23. Volpert, R., Elstner, EF. : Biochemical activities of propolis extracts. I. Standardization and antioxidative properties of ethanolic and aqueous derivatives. *Z. Naturforsch.* **48C**, 851-857 (1993).
  24. Kovacs, P., Juranek, I., Stankovicova, T., Svec, P. : Lipid peroxidation during acute stress. *Pharmazie.* **51**, 51–53 (1996).
  25. Liu, J., Wang, X., Shigenaga, MK., Yeo, HC.,

- Mori, A., Ames, BN. :Immobilization stress causes oxidative damage to lipid, protein, and DNA in the brain of rats. *FASEB J.* **10**: 1532-8 (1996).
26. Shaheen, AA., Abd El-Fattah, A., Gad, MZ.: Effect of various stressors on the level of lipid peroxide, antioxidants and Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase activity in rat brain. *Experientia.* **52**, 336-9 (1996).
27. Shah, ZA., Gilani, RA., Sharma, P., Vohora, SB. :Cerebroprotective effect of Korean ginseng tea against global and focal models of ischemia in rats. *J Ethnopharmacol.* **3**, 101 (1-3), 299-307 (2005).
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**, 279-95 (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**, 158-62 (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).