

## 홍삼 비사포닌 분획물의 항불안 및 항우울에 대한 효과

이범준<sup>1</sup>, 김정우<sup>1</sup>, 지은영<sup>1</sup>, 윤승연<sup>1</sup>, 이상명<sup>2</sup>, 류재환<sup>1\*</sup>

1: 경희대학교 동서의학대학원 동서의학과 2: KT&G 중앙연구소

### Anxiolytic and Antidepressive Effect of Non-saponin Fraction of Korean Red Ginseng

Lee Beom Joon<sup>1</sup>, Kim Jung Woo<sup>1</sup>, Ji Eun Young<sup>1</sup>,  
Yun Seung Youn<sup>1</sup>, Lee Sang Myung<sup>2</sup>, Lew Jae Hwan<sup>1\*</sup>

1: East-west Medicine Depart. Graduate School of East-west Medical Science, Kyung Hee University  
2: KT&G Central Research Institute

#### ABSTRACT

**Objectives** : Anxiety and depression are stress-related disorders. Their prevalence are increasing rapidly. Ginseng is the root of *Panax ginseng* C.A. Meyer (Araliaceae) which has been used for many centuries in asian region. Anxiolytic effect is one of the popular effects of ginseng. Several studies reported saponin fraction of ginseng, including ginsenoside, is a major ingredient of anxiolytic effect. In present study, we investigated anxiolytic-like and antidepressant-like effect of non-saponin fraction in mice.

**Material and Method** : Mice were divided into five groups. Experimental groups were administered non-saponin fractions (25 mg/kg; nsp25, 50 mg/kg; nsp50, 100 mg/kg; nsp100) respectively once a day in the morning at 9am for 1 week. Then, we performed elevated plus-maze (EPM) test for investigating the anxiolytic-like effect and forced swimming test (FST) for investigating the antidepressant-like action.

**Results** : Non-saponin fraction 50 mg/kg group increased frequency and time spent ( $p<0.05$ ) in open arm on EPM test and decreased immobility time ( $p<0.05$ ) on FST compared with control group.

**Conclusions** : We suggest that non-saponin fraction has anxiolytic-like effect and antidepressant like effect in mice.

**Key words** : panax ginseng, nonsaponin, anti-anxiety agent, antidepressive agent, elevated plus maze, forced swimming test

#### 서 론

스트레스는 고혈압, 당뇨병, 소화기성 궤양, 면역저하, 성기능 저하 등 여러 가지 질병에 대한 유발요인으로 여겨지고 있다. 특히 중추신경계, 내분비계 및 여러 가지 체내의 대사작용계에 작용하여 불안이나 우울과 같은 정동장애를 유발시키는 요인의 대표적인 원인으로 여겨지고 있다<sup>1)</sup>. 특히 스트레스와 밀접한 연관성을 가진 불안과 우울증은 점점 유병률이 높아지고 있으나 이에 대한 치

료는 한계에 직면하여 새로운 치료제 개발이나 치료법 개발이 요구되고 있다<sup>2)</sup>.

스트레스의 연구에서 급성적인 스트레스를 유발하는 방법으로 noise stress, immobilization stress, tail-shock stress, cold stress, ether stress, orbital puncture, foot shock stress 등이 있다<sup>3)</sup>. 특히 본 연구에서 사용된 방법은 고정화 스트레스(immobilization stress)로서 구속스트레스(restraint stress)를 적용하였는데, 구속 스트레스는 신체적인 스트레스와 정신적인 스트레스가 합쳐진 형태

\* 교신저자 : 류재환, 경기도 용인시 기흥구 서천동 경희대학교 동서의학대학원 동서의학과  
· Tel : 02-958-9239 · E-mail : intmed@khu.ac.kr  
· 접수 : 2009년 11월 22일 · 수정 : 2009년 12월 11일 · 채택 : 2009년 12월 21일

로 나타나며, 이러한 스트레스는 부신피질 자극 호르몬의 분비를 증가시키며 혈중의 corticosterone을 증가시키고, 자율 신경계에 작용하여 catecholamine을 증가시켜 교감 신경계를 활성화 한다고 보고되고 있다<sup>4)</sup>.

한의학에서는 항불안에 대한 임상적인 경험 및 여러 연구보고가 있다<sup>5-7)</sup>. 특히 홍삼을 포함한 인삼은 추출물이나 분획이 이미 항불안 효과가 있다는 보고들이 있다. 특히 최근에는 홍삼의 사포닌 분획물이 그 항불안 효과의 주된 물질로 알려져 있다<sup>8-17)</sup>. Ginseng total saponin (GTS)의 cold water swimming stress로 인한 tail-flick 반응 억제효과<sup>8)</sup>, 뇌실질내 주사로 plasma의 corticosterone의 level 억제 및 복강주사로 androcorticotrophic hormone (ACTH)의 level을 억제 효과를 통한 항불안효과<sup>10,11)</sup> 등이 보고되었다. 사포닌과 그 성분에 대한 연구로 ginsenoside 들의 항불안 효과에 대하여도 보고되었다<sup>12-17)</sup>.

이렇듯 홍삼 및 인삼의 연구는 전반적으로 홍삼의 연구에서 사포닌계열의 성분군들과 이외의 성분군으로 구분되어 연구가 진행되는데, 항불안 효과에 있어서는 사포닌계열의 성분군들에 연구가 집중되어 왔다.

그러나 최근 비사포닌 성분군에 대해서도 지용성 성분의 항중앙 효과, maltol과 같은 성분들의 항산화 및 항피로 효과, 그리고 페놀 복합물의 항노화 효과들이 보고되고 있다<sup>18-20)</sup>.

그러나 아직까지 사포닌을 제외한 분획을 독자적으로 이용한 항불안 또는 항우울에 대한 연구는 없었다. 따라서 본 연구의 목적은 현재까지 홍삼의 이러한 효과가 사포닌 분획이 아닌 사포닌 이외의 비사포닌 성분군에서도 효과가 있는지 확인하고자 하였다.

따라서 본 연구에서는 구속스트레스 후 항불안 효과를 검증하는 행동실험 방법으로서 좁고 어두운 곳을 선호하는 쥐의 특성을 이용한 elevated plus-maze (EPM)<sup>21)</sup>과 쥐들이 피할 수 없는 유해한 스트레스가 가득 찬 상황에서 빠져나갈 수 없는 것으로 인식되어 immobility를 포함한 행동의 장애를 보이는 것을 측정하여 실험동물의 우울 정도를 관찰하는, 항우울 효과를 검증하는 행동실험 방법인 forced swimming test (FST)<sup>22)</sup>를 이용하였다. 홍삼의 비사포닌 분획을 흰쥐에 7일간 투여한 후, 상기한 행동실험을 통해 비사포닌 성분군의 항불안 및 항우울 효과를 확인하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 실험동물

5주령 된 수컷 ICR 마우스를 오리엔트바이오(sungnam, Korea)에서 구입하였으며, 온도 23±3°C, 12시간의 light/dark cycle의 환경 하의 실험실에서 1주간 적응시켰다. 사료는 실험동물용 고형사료로 삼양사료(주)에서 구입하여 사용하였고, 사료와 물은 자유롭게 공급하였고, 각 군에 7마

리씩 5군을 설정하여 실험에 사용하였다.

### 2. 시료 제조 및 투여

KT&G 중앙실험실(The Korea Ginseng & Tobacco Central Research Institute, Daejeon, Korea)에서 6년근 홍삼을 사용하여 홍삼의 물추출물을 만든 후 saponin 및 비사포닌 분획을 공정<sup>21)</sup>에 따라 분리한 재료를 파우더 형태로 공급받아 사용하였다.

시료는 모두 10% Tween 80에 녹여 마우스에 7마리씩 5그룹으로 나누어 7일간 1일 1회(오전 9시) 경구 투여하였다. 대조군은 10% Tween 80을 투여하였고, 시료투여군은 비사포닌 분획을 각각 25, 50 및 100 mg/kg의 용량으로 투여하였다. 사포닌 분획은 실험 평가를 위해 200 mg/kg의 용량을 같은 방법으로 투여하여 비교하였다.

### 3. 구속스트레스(restraint stress) 유도 및 elevated plus-maze (EPM) test

마우스를 공기가 잘 공급되도록 끝에 구멍이 뚫어 놓은 원뿔모양의 플라스틱 튜브(cylindrical polyvinyl chloride tube; 지름 3 cm, 길이 7 cm)에 120분 동안 가두어 구속(restraint) 스트레스를 유도하였다. 길이는 실험동물이 움직이거나 돌지 못하도록 조정하였으며, 구속되는 동안에는 음용수와 사료는 공급하지 않았다.

EPM test는 Lister<sup>23)</sup>의 방법을 응용하였다. 간단히 요약하면 plus-maze는 바닥과 벽은 모두 black Plexiglas로 만들어진 구조물로서, 바닥에서 50 cm 위에 설치하였다. 각각 50 cm 높이의 벽을 가진 두 개의 open arm(30×7 cm)과 두 개의 enclosed arm (30×7 cm)으로 구성된 십자형 미로로서, 중심 plat form(7×7 cm)에서 양쪽으로 십자형으로 뻗어나가 있다. Maze의 천장 부위에는 비디오 카메라를 설치하여 동물의 행동을 기록하였으며 광도는 30 lux로 조정하였다. 실험 시작 시에 mouse는 maze의 open arm에 머리를 밖으로 향하게 놓은 다음 maze를 자유롭게 돌아다니도록 하였고, 행동은 5분간 관찰하여, 각각의 mouse들이 open arm과 closed arm에 머문 시간과 각 arm의 출입횟수 및 총 이동거리를 측정하였다. 각각 test 후 냄새와 분비물을 없애기 위해서 청소를 하여 실험환경이 일정하게 유지하도록 하였다.

### 4. Forced swimming test (FST)

FST는 Porsolt<sup>24)</sup>의 방법을 약간 변형하여 사용하였다. 높이 25 cm, 지름 14 cm의 실린더에 물을 20 cm의 높이로 채워서 22~26°C로 유지시킨 후 생쥐를 넣고, 6분 동안 실린더에 두는데 그 머리만을 물 위로 드러내기 위한 최소한의 움직임만 하면서 똑바로 서서 움직이지 않고 떠 있는 경우를 immobility 상태로 정의하였다. 처음 2분

동안 각각의 쥐가 헤엄치고 피로상태에 빠지는 것이 다르기 때문에, immobility는 6분간의 실험 중에 후반부 4분에서 6분 동안의 마지막 2분간 녹화된 것을 보고 판단하였다. 관찰자가 판단하는 시기에 어떤 쥐가 약을 먹었는지를 알지 못하게 하여 판단하도록 하였다.

### 5. 통계처리

모든 실험 결과는 one way analysis of variance (ANOVA)를 이용하여 통계처리 하였고, 사후검정은 Dunnett's test를 이용하여  $p < 0.05$  수준 이하에서 유의성 검정을 실시하였다.

## 결 과

### 1. Elevated plus-maze에서 open arm에 머문 시간에 대한 영향

전체 arm에 머문 시간에 대한 open arm에 머문 시간의 비율은 대조군이  $26.4 \pm 7.7\%$ , 비사포닌 분획물 25 mg/kg 투여군은  $35.8 \pm 12.0\%$ , 50 mg/kg 투여군은  $54.9 \pm 9.9\%$  ( $p < 0.01$ ), 100 mg/kg 투여군은  $38.8 \pm 7.0\%$ 로서, 50 mg/kg 투여군에서 대조군보다 유의한 증가를 보였다 (Fig 1).

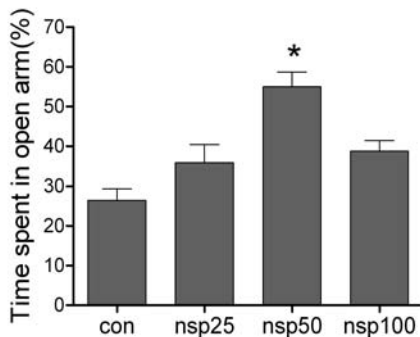


Fig. 1. Effect of nonsaponin fractions of Korea red ginseng on the percentage of time spent in open arm of the elevated plus-maze over 5 min test in mice

Nsp indicate nonsaponin fraction; nsp25 (25 mg/kg), nsp50 (50 mg/kg), nsp100 (100 mg/kg). Data were expressed as mean ± SEM \* $p < 0.05$ ; significantly different from the control group (one way ANOVA following by Dunnett's test).

### 2. Elevated plus-maze에서 open arm entry에 대한 영향

전체 arm 진입횟수에 대한 open arm 진입횟수 비율은 대조군이  $45.8 \pm 6.3\%$ , 비사포닌 분획물 25 mg/kg 투여군은  $55.9 \pm 14.7\%$ , 50 mg/kg 투여군은  $62.2 \pm 9.5\%$  ( $p < 0.05$ ), 100 mg/kg 투여군은  $44.3 \pm 9.3\%$ 로, 50 mg/kg 투여군에서 대조군보다 유의한 증가를 나타내었다 (Fig 2).

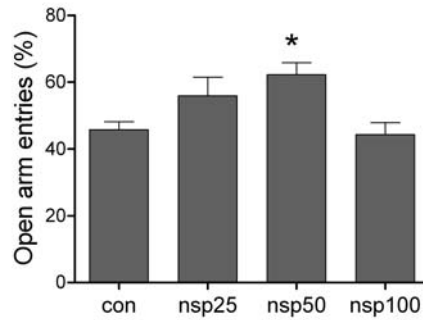


Fig. 2. Effect of nonsaponin fractions of Korea red ginseng on the percentage of open arm entries in the elevated plus-maze over 5 min test in mice

Nsp indicate nonsaponin fraction; nsp25 (25 mg/kg), nsp50 (50 mg/kg), nsp100 (100 mg/kg). Data were expressed as mean ± SEM \* $p < 0.05$ ; significantly different from the control group (one way ANOVA following by Dunnett's test).

### 3. 총 이동거리에 대한 영향

약물의 효과에 있어 운동성의 변화에 미친 영향을 살펴 보기 위해 EPM에서 실험동물이 나타낸 총 이동거리를 측정하였다. 대조군에서는  $1649.4 \pm 140.8$  cm, 비사포닌 분획물 25 mg/kg 투여군은  $1661.4 \pm 428.3$  cm, 50 mg/kg 투여군은  $1706.4 \pm 270.7$  cm, 100 mg/kg 투여군에서는  $1673.4 \pm 250.7$  cm를 이동한 것으로 나왔다. 각 군 모두 대조군과 비교하여 유의한 변화를 보이지는 않았다 (Fig. 3).

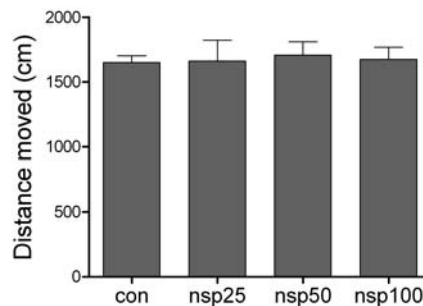


Fig. 3. Effect of nonsaponin fractions of Korea red ginseng on the total distance moved in close arms and open arms of the elevated plus-maze over 5 min test

Nsp indicate nonsaponin fraction; nsp25 (25 mg/kg), nsp50 (50 mg/kg), nsp100 (100 mg/kg). Data were expressed as mean ± SEM (one way ANOVA following by Dunnett's test).

### 4. Forced swimming test의 immobility time에 대한 영향

Forced swimming test에서 immobility time의 변화를 살펴보면, 대조군에서는  $188.8 \pm 14.2$  초였고, 비사포닌 분획물 25 mg/kg 투여군은  $176.3 \pm 22.1$  초, 50 mg/kg 투여군은  $157.9 \pm 27.8$  초 ( $p < 0.05$ ), 100 mg/kg 투여군은  $164.8 \pm 13.8$  초로 나타나, 50 mg/kg 투여군에서 immobility time이 대조군에 비해 유의하게 감소하였다 (Fig. 4).

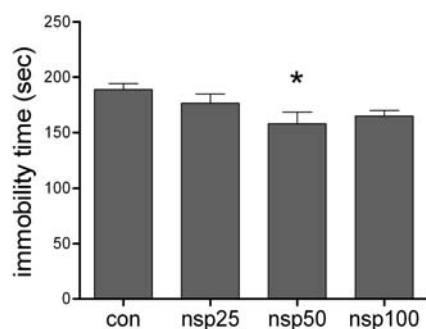


Fig 4. Effect of nonsaponin fractions of Korea red ginseng on the force swimming test

We dropped mice into cylinder containing water for 6 min and measured immobility time during the last 4 min of the 6 min testing period. Nsp indicate nonsaponin fraction; nsp25 (25 mg/kg), nsp50 (50 mg/kg), nsp100 (100 mg/kg). Data were expressed as mean $\pm$ SEM. \* $p$ <0.05; significantly different from the control group (one way ANOVA following by Dunnett's test).

## 고찰

본 실험에서는 홍삼의 비사포닌 분획을 ICR 마우스에 각각 25 mg/kg, 50 mg/kg, 100 mg/kg의 용량으로 7일간 투여하여 실험한 결과, 50 mg/kg의 용량에서 EPM을 통해서 나타난 결과 머문 시간은 대조군과 비교하여 108.0%가 증가하였으며, 머문 빈도는 35.8%가 증가하여 항불안 효과를 확인하였고, FST를 통하여 immobility time이 26.4% 감소하는 항우울 효과를 확인하였다.

본 실험에서 EPM에 나타난 결과를 자세히 살펴보면, 전체 arm에 머문 시간에 대한 open arm에 머문 시간의 비율과, 전체 arm에 진입한 횟수와 open arm에 진입한 횟수에 대한 비율은 사포닌을 200 mg/kg 투여한 군에서 유의한 증가(data not shown)를 보였으며, 비사포닌 50 mg/kg 투여군에서 대조군보다 각각 108.0%, 26.4%의 유의한 증가를 보였으나, 100 mg/kg 투여군에서는 효과가 없었다. 일반적으로 항불안 및 항우울 효과를 검증하는 경우 여러 가지 스트레스 상황을 유도하고, 그 반응 행동을 여러 테스트를 통해 관찰하고, 뇌 또는 혈중 호르몬 분비에 대한 기전연구로 진행된다<sup>25,26</sup>. 본 실험에 사용된 elevated plus-maze (EPM) test는 항불안 효과를 측정하는 좋은 모델<sup>21,27</sup>로서 좁고 어두운 곳을 선호하는 쥐의 특성을 이용한 것으로 벽이 설치된 closed arm보다는 벽이 없는 open arm에서 더 많은 불안을 느끼기 때문에 불안을 느끼는 동물일수록 open arm에 머무는 시간이 짧게 되는 것을 이용한다. 본 실험에서 사용된 스트레스는 구속 스트레스로서 신체적인 스트레스와 함께 정신적인 스트레스가 유발되는 것으로 잘 알려져 있으며<sup>1,4</sup>, 중추신경계에 작용하여 부신피질 자극호르몬 방출 호르몬 (Corticotropin Releasing Hormone; CRH)의 mRNA 발현을 동반하고 이로 말미암아 부신피질 자극호르몬 (androcorticotrophic hormone; ACTH)의 분비를 증가시키

고 이로써 혈중 cortisol의 농도가 증가하고, 한편 자율신경계통에도 작용하여 catecholamine의 분비를 증가시켜 교감신경계를 활성화시키는 등 여러 불안인자들이 증가된다고 보고되고 있다<sup>4,10,13</sup>. 따라서 이런 구속 스트레스를 포함한 고정화 스트레스는 여러 약물들의 항불안효과를 확인하는 스트레스 유발방법으로 많이 사용되고 있다<sup>28,29</sup>.

인삼 및 홍삼의 경우 구속스트레스로 인한 ACTH의 level 억제 및 고정화 스트레스로 인한 항스트레스 효과들이 보고 되었다<sup>1,10,13</sup>. 인삼과 홍삼의 경우 항불안 효과에 대해 여러 보고가 있었으며 사포닌 및 그 유효성분들에 대한 분석도 보고되었는데, 사포닌 성분들 중에서도 ginsenoside Rb1, Rg5, Rk mixture, Rg3, Rh2, Rb2, Rg1 및 Rd에서 항불안 효과가 보고되었다<sup>12-17</sup>. 그러나 아직까지 비사포닌 성분군들에 대한 연구가 부족했는데, 본 연구의 결과는 비사포닌 투여군에서 open arm에 머문 시간 및 진입횟수의 증가는 항불안 효과가 있다는 것을 의미하는 것이며, 사포닌 성분군들과 더불어 비사포닌에서도 항불안 효과가 있다는 것을 의미한다<sup>21</sup>. 총 이동거리의 변화에서는 비사포닌 투여군은 대조군과 비교하여 총거리의 변화가 없었다. 이는 항불안제가 투여된 경우에 근육이완 등 진정효과로 인하여 총 이동거리가 감소된다고 보고되고 있다<sup>30</sup>. 따라서 비사포닌의 투여는 locomotor activity의 변화 없는 항불안 효과를 보인다고 할 수 있다.

그러나 본 결과에서 비사포닌 분획물 100 mg/kg 투여군에서 50 mg/kg 투여군보다 항불안과 항우울 효과가 낮게 나타났는데, 이는 비사포닌 성분들 중 caffeic acid, vanillic acid<sup>31</sup>같은 analeptic effect<sup>32</sup>를 나타낼 수 있는 성분의 농도가 같이 올라가면서 항우울 효과나 항불안 효과가 상쇄되는 것으로 추측되며, 최적의 투여용량은 50 mg/kg으로 생각된다.

한편 Carr<sup>32</sup> 등이 보고한 이전 실험에 있어 crude ginseng의 사포닌 분획과 비사포닌 분획의 항불안 효과를 비교한 결과 비사포닌 분획에서 항불안 효과가 없다는 보고가 있었는데, 본 실험에서는 실험동물에게 비사포닌 분획물을 7일간 경구투여한 후 acute stress로서 구속 스트레스를 유발시켜 실험한 것으로, 기존의 논문과 비교하면 Carr 등은 비사포닌 분획물을 복강 내 주사를 통해서 실험 전 1회 투여하여 항불안 효과를 보았으며, 별도로 가해진 스트레스가 없어 본 실험과는 차이가 있는 것으로, 이로 말미암아 실험결과에 차이가 발생한 것으로 생각된다. 이후 고정화 스트레스로 유발된 CRH mRNA의 expression의 변화나 혈중 ACTH에 대한 비사포닌 분획물의 영향을 살펴보아 작용기전에 대한 보다 세밀한 연구가 필요하다고 사료된다. FST를 이용한 항우울 실험에서 사포닌 투여군에서는 immobility time이 감소하는 경향(data not shown)만을 나타내었으나, 비사포닌 50 mg/kg 투여군에서 대조군보다 유의하게 immobility time이 26.4%가 감소하였다. FST는 비교적 빠르고 정확하게 항우울제의 작용을 예측할 수 있는 방법 중의 하나로서<sup>22</sup>

초기에 쥐들이 실린더 내의 공간에 떨어지면 처음에는 왕성한 활동을 보이다가 점점 포기를 하여 실험의 조건에 굴복하게 된다. 이러한 포기의 상태나 행동장애의 상태가 실험동물이 우울한 상태에 빠지는 것으로 보고되고 있다. 이 포기나 행동장애의 상태는 항우울 효과를 가진 약제의 투여로 억제할 수 있는 것으로 알려져 있다<sup>34,35)</sup>. 따라서 본 연구의 결과는 홍삼 비사포닌 분획이 FST로 인하여 자포자기의 행동양상인 immobility가 억제되는 것으로 항우울 효과가 있다는 것을 알 수 있었으며, 향후 비사포닌 분획에서 후보성분들에 대한 더욱 자세한 실험을 통해 그 작용기전을 검증해야 할 것이다.

### 결론

홍삼의 비사포닌 분획이 가지는 항불안 및 항우울 효과를 검증하기 위하여 elevated plus-maze (EPM)와 forced Swimming test (FST)를 이용하여 실험해 본 결과, 홍삼 비사포닌 분획 50 mg/kg를 투여했을 때 EPM상 open arm에 머무는 횟수와 시간이 대조군에 비해 유의하게 증가하여 항불안 효과를 나타내었고, 전체적인 총 이동거리의 감소는 없는 것으로 보아 과도한 진정작용을 나타내지 않았다. 또한 FST상 immobility time이 대조군과 비교하여 유의하게 감소하여 항우울 작용을 나타내었다.

본 연구의 결과로 홍삼 비사포닌이 구속 스트레스로 인한 EPM에서 과잉의 진정작용이 없는 항불안 효과를 보인다는 것이며, FST상에서 immobility가 억제되는 항우울 효과가 있다고 결론 지을 수 있다. 향후 비사포닌 분획의 여러 성분에 대해 항불안 및 항우울 효과의 기전 및 유효 성분에 대한 구체적 연구가 필요하다.

### 감사의 글

이 연구를 위해 시험시료를 제공해 준 KT&G 중앙연구소에 감사드립니다.

### 참고문헌

1. Rai D, Bhatia G, Sen T, Palit G. Anti-stress Effects of Ginkgo biloba and Panax ginseng: a Comparative Study. *J Pharmacol Sci.* 2003 ; 93(4) : 458-64.
2. Holmes A, Heilig M, Rupniak NM, Steckler T, Griebel G. Neuropeptide systems as novel therapeutic targets for depression and anxiety disorders. *Trends Pharmacol Sci.* 2003 ; 24(11) : 580-8.
3. Sutanto W, de Kloet ER. The use of various animal models in the study of stress and stress-related phenomena. *Lab Anim.* 1994 ; 28(4) : 293-306

4. 이미정, 김은혜, 이동권. 스트레스에 대한 고려 인삼의 효능. *고려인삼학회지* 2008 ; 32(1) : 8-14
5. 백현, 김장현. 감맥대조탕(甘麥大棗湯)이 신체부동 스트레스 백서(白鼠)에 미치는 영향(影響). *대한한의학회지.* 2007 ; 28(3) : 183-96
6. 권보형, 이상용. 구속스트레스 흰쥐에 미치는 사물안 신탕 효능에 관한 연구. *동의신경정신과학회지.* 1994 ; 5(1) : 81-91
7. 류중훈, 김민선, 황영선, 육창수. Elevated plus-maze를 이용한 신기환, 보중익기탕 및 사물탕의 항불안 효과. *응용약물학회지.* 2001 ; 9(2) : 125-30
8. Luo YM, Cheng XJ, Yuan WX. Effects of ginseng root saponins and ginsenoside Rb1 on immunity in cold water swim stress mice and rats. *Zhongguo Yao Li Xue Bao.* 1993 ; 14(5) : 401-4
9. 박정일, 오기완. 항불안효과 및 그 관련연구. *최신고려인삼연구.* 2007 ; 105-12
10. Kim DH, Jung JS, Suh HW, Huh SO, Min SK, Park JH, Kim ND, Kim YH, Song DK. Inhibition of stress-induced plasma corticosterone levels by ginsenosides in mice: involvement of nitric oxide. *Neuroreport.* 1998 ; 9 : 2261-4.
11. Kim DH, Moon YS, Jung JS, Min SK, Son BK, Suh HW, Song DK. Effects of ginseng saponin administered intraperitoneally on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in mice. *Neurosci Lett.* 2003 ; 343(1) : 62-6
12. Lee SH, Jung BH, Kim SY, Lee EH, Chung BC. The anti stress effect of ginseng total saponin and ginsenoside Rg3 and Rb1 evaluated by brain polyamine level under immobilization stress. *Pharmacol Res.* 2006 ; 54 : 46-9
13. Kim DH, Moon YS, Lee TH, Jung JS, Suh HW, Song DK. The inhibitory effect of ginseng saponins on the stress-induced plasma interleukin-6 level in mice. *Neurosci Lett.* 2003 ; 353(1) : 13-6.
14. Cha HY, Seo JJ, Park JH, Choi KJ, Hong JT, Oh KW. Anxiolytic Effects of Total Saponin Fraction from Ginseng Radix Rubra on the Elevated Plus-Maze Model in Mice. *J Ginseng Res.* 2004; 28(3): 132-5
15. Cha HY, Park JH, Hong JT, Yoo HS, Song SG, Hwang BY, Eun JS, Oh KW. Anxiolytic-Like Effects of Ginsenosides on the Elevated Plus-Maze Model in Mice. *Biol Pharm Bull.* 2005 ; 28(9) : 1621-5.
16. Kim TW, Choi HJ, Kim NJ, Kim DH. Anxiolytic-like effects of ginsenosides Rg3 and Rh2 from red ginseng in the elevated plus-maze model. *Planta Med.* 2009 ; 75(8) : 836-9.

17. Lee SH, Jung BH, Kim SY, Lee EH, Chung BC. The antistress effect of ginseng total saponin and ginsenoside Rg3 and Rb1 evaluated by brain polyamine level under immobilization stress. *Pharmacol Res.* 2006 ; 54 : 46-9.
18. Choi KT. Botanical characteristics, pharmacological effects and medicinal components of Korean Panax ginseng C A Meyer. *Acta Pharmacol Sin.* 2008 ; 29 (9) : 1109-18.
19. Okuda H, Lee SD, Matsuura Y, Zheng Y, Sekiya K, Takaku T, Kameda K, Hirose K, Sakata T. Biological Activities of Non-saponin Compounds Isolated from Korean Red Ginseng. *고려인삼학회, International Symposium on Ginseng.* 1990 ; 7 : 15-9.
20. Han BH, Park MH, Han YN, Suh DY. Chemical and Biochemical Studies on Non-saponin constituents of Korean Ginseng. *Journal of Ginseng Research.* 1992 ; 16(3) : 228-34.
21. Rodgers RJ, Daly A. Anxiety, Defence and the Elevated plus-maze. *Neurosci Biobehav Rev.* 1997; 21 (6) : 801-10.
22. Petit-Demouliere B, Chenu F, Bourin M. Forced swimming test in mice: a review of antidepressant activity. *Psychopharmacology (Berl).* 2005 ; 177 : 245-55.
23. Lister RG. The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse. *Psychopharmacology (Berl).* 1987 ; 92 : 180-5.
24. Porsolt RD, Anton G, Blavet N, Jalfre M. Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments. *Eur J Pharmacol.* 1978 ; 47 : 379-91.
25. Zhang ZJ. Therapeutic effects of herbal extracts and constituents in animal models of psychiatric disorders. *Life Sci.* 2004 ; 75(14) : 1659-99
26. Ma Y, Eun JS, Oh KW. Therapeutic Effects of Ginseng on Psychotic Disorders. *J Ginseng Res.* 2007 ; 31(3) : 117-26
27. Hogg S. A review of the validity and variability of the elevated plus-maze as an animal model of anxiety. *Pharmacol Biochem Behav.* 1996 ; 54(1) : 21-30.
28. Kasuga S, Ushijima M, Morihara N, Itakura Y, Nakata Y. Effect of aged garlic extract (AGE) on hyperglycemia induced by immobilization stress in mice. *Nippon Yakurigaku Zasshi.* 1999 ; 114(3) : 191-7.
29. Martí O, Martín M, Gavaldà A, Giralt M, Hidalgo J, Hsu BR, Kuhn RW, Armario A. Inhibition of corticosteroid-binding globulin caused by a severe stressor is apparently mediated by the adrenal but not by glucocorticoid receptors. *Endocrine.* 1997 ; 6(2) : 159-64.
30. Bertram G Katzung. *Katzung's 임상약리학.* 한우리. 1998 ; 404-23.
31. 박종태, 고려인삼의 화학성분에 관한 고찰. *고려인삼학회지.* 1996 ; 20(4) : 389-415
32. Pleuvry BJ. CNS stimulants: basic pharmacology and relevance to anaesthesia. *Anaesthesia & intensive care medicine.* 2006 ; 7(2) : 60-2
33. Carr MN, Bekku N, Yoshimura H. Identification of anxiolytic ingredients in ginseng root using the elevated plus-maze test in mice. *Eur J Pharmacol.* 2006 ; 531(1-3) : 160-5
34. Porsolt RD, Le Pichon M, Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature.* 1977 ; 266(5604) : 730-2.
35. Dhir A, Kulkarni SK. Effect of Addition of Yohimbine (Alpha-2-Receptor Antagonist) to the Antidepressant Activity of Fluoxetine or Venlafaxine in the Mouse Forced Swim Test. *Pharmacology.* 2007 ; 80(4) : 239-43.