

기니피그에서 홍삼 사포닌의 2,3,7,8-TCDD 독성 방어 효과

황석연 · 이찬용[†]

대전대학교 임상병리학과

(2009. 5. 20. 접수/2009. 5. 27. 수정/2009. 6. 29. 채택)

Protective Effects of Red Ginseng Saponins against to 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) Induced Toxicity in Guinea Pigs

Seock-Yeon Hwang · Chan-Yong Lee[†]

Department of Biomedical Laboratory Science, Daejeon University, Daejeon, Korea

(Received May 20, 2009/Revised May 27, 2009/Accepted June 29, 2009)

ABSTRACT

This study was carried out to investigate the protective effect of Red Ginseng Saponins on 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) induced toxicities in guinea pigs (200±10 g). Normal control (NC) group guinea pigs (200±10 g) received vehicle and saline, while the TCDD-treated (TT) group was given water-extract (WE), saponin fraction (SF) and non-saponin fraction (NSF). Korean red ginseng fractions were administered from 1 week before TCDD-exposure for 4 weeks. Body weight loss and deteriorated clinical parameters related to sugar metabolism and liver function such as lipase and AST, respectively, these were significantly reduced by both saponin and non-saponin fractions. However, increase of lipase was attenuated by the saponin fraction in a dose-dependent manner. Only AST was affected by the saponin fraction. The results suggest that saponins are active substances in the Korean red ginseng water extract against TCDD induced toxicities in Guinea pigs.

Keywords: 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD), Korean red ginseng, saponin, protective effect

I. 서 론

다이옥신 이성질체인 2,3,7,8-TCDD(Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin)는 극소량으로도 암을 유발시키는 물질인 내분비계 장애물질이다. 인체나 동물에 치명적인 독성을 유발시키며 인간에 의하여 합성된 화합물중 가장 강한 독성으로 알려져 있다.¹⁾ 이러한 다이옥신은 화석연료의 연소 중에 생성되며,²⁾ 산업공장 주변 제지공장 등과같이 산업폐기물에서 첨가된 다이옥신은 수질을 오염시키는 대표적인 화합물질이며,³⁾ 또한, 내분비계 기능을 혼란시키는 다이옥신은 생식능력 저하인 남성의 정자수 감소, 고환암, 전립선암, 불임과 기형아의 빈도 증가, 유방암, 주의력 결핍 및 어린이의 학습장애를 증가시킨다. 다이옥신 노출과 관련된 질병에는 임파종, 위

암, 연조직 육종(soft tissue sarcoma), 악성종양 발생에 초점이 맞춰지고 있으며,⁴⁾ 아울러 생식기계, 심혈관계, 신경계 및 염소좌창(chloracne) 등의 피부 질환, 선천성 기형 및 태아발육 부전 등이 보고되어지고 있다.⁵⁾

인삼은 “외부로부터 침입하는 병독을 막아 주며, 눈을 밝게 하고 마음을 열어 정신을 맑게 하며, 장기복용하면 몸이 가벼워지고 오래 산다”고 알려져 왔다. 이와 같은 한의학적 효능들이 서양 의학적 관점에서 볼 때 항암작용,⁶⁾ 항당뇨 작용,⁷⁾ 고지혈증,⁸⁾ 간과 독성물질의 해독작용 촉진,^{9,10)} 심장기능 촉진,^{11,12)} 항산화활성 및 노화억제,¹³⁾ 항스트레스,¹⁴⁾ 심근 세포의 보호 작용과 심기능 강화 작용,¹⁵⁾ 혈소판 응집 억제,¹⁶⁾ 면역기능 조절이라고 할 수 있다.¹⁷⁾ 인삼의 약리효능을 나타내는 활성 성분으로는 사포닌, 페놀성분, 폴리사세틸렌, 다당체 등인데, 이 중 사포닌은 일반적으로 인삼 분말의 70~80% 알칼 환류 추출물로부터 불포화 부탄올 가용성 성분을 분획함으로써 얻어지며 비당부의 구조에 따라 protopanaxadiol (PPD)계, protopanaxatriol (PPT)계

[†]Corresponding author : Dept. of Biomedical Laboratory, Daejeon University
Tel: 82-42-280-2438, Fax: 82-42-280-2608
E-mail : chanylee@dju.kr

및 oleanane계 사포닌으로 분류된다. Guinea pigs에 있어 TCDD 투여로 야기되는 고환 및 각종 장기의 기능 손상에 대한 한국홍삼의 예방 및 치료효과에 관한 연구가 다양하게 규명되어지고 있다.^{18,19)}

따라서 다이옥신 노출에 따른 내분비계 및 생식기계 장애, 뇌신경계에 대한 유해성, 발암성 등은 주로 실험동물을 이용하여 연구되어지고 있었으며,^{20,21)} 동물실험에서 dioxin이 야기하는 독성은 간 독성,²²⁾ 당뇨,²³⁾ 암,²⁴⁾ 면역기능 저하,²⁵⁾ 고지혈증,²⁶⁾ 2세대의 기형유발 현상,²⁷⁾ 신경세포 독성,²⁸⁾ 체중감소, 성장 억제 등 매우 다양하게 진행되어지고 있다.²⁹⁾ 본 연구에서는 다이옥신독성에 대해 대한 홍삼성분의 방어효능을 알아보기 위하여 홍삼추출물을 물추출물, 사포닌과 비사포닌 분획으로 나누어, TCDD에 의하여 야기된 기니피그의 체중감소, 각 장기별 무게 감소, 고 혈당, 고 지혈, 간 독성 등에 대한 독성방어 효과의 유의성을 분석하고자 하였다.

II. 연구방법

1. 실험동물 및 사육

6 주령의 수컷 Hartley guinea pigs(200±10 g)를 사용하였으며, 한국 썬타코(경기도 오산)로부터 구입한 후 7일간 계류시킴으로써 새로운 환경에 적응시킨 다음 본 실험에 사용하였다. 실험동물의 사육은 온도 23±1°C, 습도 40-60%, 명암 주기; 12시간 조건으로 하였다. 사료는 퓨리나(주)의 토끼용 고품사료에 비타민 C 대신 배추를 오전, 오후 2회에 걸쳐 4주간 매일 충분히 공급하였으며, 식수는 멸균 정제수를 제한 없이 공급하였다.

정상대조군(normal control; NC), 다이옥신 단독투여군(TCDD-treated; TT), 홍삼 물추출물 투여군(water-extract; WE), 사포닌 분획 투여군(saponin fraction; SF) 및 비사포닌 분획 투여군(non-saponin fraction; NSF)으로 모두 5군으로 실험군을 구성하였다.

본 연구에서의 모든 동물실험은 한국인삼연초연구원 동물실험윤리 위원회(Institutional Animal Care and Use Committee, IACUC)의 승인 하에 동 센터의 표준 작업순서(Standard Operation Procedures, SOP) 및 1989년 미국독성학회 (Society of Toxicology, SOT)에서 채택한 "Guide Principles in the Use of Animals in Toxicology"에 따라 수행되었다.

2. 홍삼시료의 조제

1) 홍삼 물추출물 조제

홍삼의 제조방법은 수삼 표면에 묻어 있는 흙과 이물

질을 수돗물로 깨끗이 씻은 다음 98°C에서 증삼하고 75°C에서 96시간 통풍 건조하여 홍삼으로 제조하였다. 홍삼은 다시 적당한 크기로 절단한 다음 홍삼 무게 10 배량의 증류수를 가하여 80°C에서 8~10시간 물로 추출하였다. 물추출액은 여과하여 여액을 냉장실에 보관하고 잔사에 대하여는 다시 증류수를 동량 가하여 3회 반복 추출하였다. 여과액에 대하여는 70~80° Brix 정도가 될 때까지 감압 농축하여 시료로 사용하였다. 위에서 언급한 홍삼물추출물의 조제는 한국인삼연초연구원의 인삼효능부의 표준작업지침서에 준하여 수행하였다.

2) 홍삼 분획물 조제

홍삼 물추출물을 Diaion HP-20 칼럼에 통과시켜 흡착하지 않고 통과하는 비사포닌 분획(NSF)과 칼럼에 흡착되었다가 100% 메탄올에 의해 용출되는 사포닌 분획(SF)으로 분리 조제하였다. TLC로 확인한 결과 비사포닌 분획에서는 사포닌성분이 검출되지 않았다(Data not shown).³⁰⁾ 홍삼분획물의 조제방법은 한국인삼연초연구원의 인삼효능부의 표준작업지침서에 준하여 수행하였다.

3) 홍삼 물추출물, 사포닌 분획 및 비사포닌 분획의 투여

홍삼 물추출물, 사포닌 및 비사포닌의 실험군은 총 50마리의 동물(guinea pig; Hartley strain, 200±10 g)을 각 군 10마리씩, 5개 군으로 구성하였다. 정상대조군에는 TCDD의 vehicle인 corn oil에 미량의 DMSO와 소량의 아세트 및 생리식염수를, 다이옥신 단독투여군에는 TCDD(1.0 / b.w., single, i.p.)를 주사하였으며, 홍삼 물추출물 투여군에는 120 mg을 사포닌분획 투여군과 비사포닌 분획 투여군에는 각각 20 mg씩 TCDD 노출 일주일 전부터 1일 1회씩 3주간 복강으로 투여하였다.

3. 시료의 분석

1) 혈액학 분석

홍삼 물추출물, 사포닌 분획 및 비사포닌 분획의 투여 3주후 24시간 동안 절식시킨 다음 ether로 마취시킨 후 부검하였다. 부검 시 복대정맥으로부터 항응고제인 EDTA (ethylene diamine tetra acetic acid)를 함유한 후 채혈한 후 혈액자동분석기인 Sysmax SE-9000 (Sysmax, Co., Japan)을 이용하여 completed blood counts (CBC)를 측정하였다.

2) 혈액생화학적 분석

혈청분리용 시험관(serum separate tube)을 사용한 혈

액생화학 분석을 하기 위하여 채혈 후 30분간 실온에서 방치한 후 원심분리기를 이용하여 3,000 rpm에서 10분간 원심분리 후 혈청을 얻었다. 분석지표로는 혈중 무기이온, 콩팥손상 지표 지수, 간기능 지표, 당 및 지질대사 지표, 심장손상, 간기능 효소활성도, 당 및 지질대사 효소활성도, 심장 손상 및 면역관련 지수 등은 생화학자동분석기(Hitachi 747, Hitachi medical Co., LTD, Japan)을 사용하여 분석하였다.

4. 통계학적 분석

동물 실험 결과의 통계 분석은 Pharmacology program의 student *t*-test를 이용하여 정상대조군과 실험군에서의 group test를 실시한 후, TCDD-단독투여군과 홍삼 물추출물, 사포닌 분획, 비사포닌 분획의 투여군 간의 통계적 유의차를 각각 분석하여 *p*값이 0.05 또는 0.01 이하일 때를 유의성이 있다고 경우에 따라 구분하여 표시하였다.

III. 결과 및 고찰

1. 체중감소에 미치는 효과

일반적으로 내분비계 장애물질(endocrine disruptors; EDs)이란 생체 내 항상성 유지와 성장, 발육, 생식기관 발달 등을 조절하는 호르몬의 생성, 분비, 이동, 대사 및 수용체와의 결합 등을 교란시키는 유해화학물질을 의미한다.^{1,3)} 이와 같은 내분비계 장애물질은 다양한 연구를 통하여 지금까지 다수의 화학물질이 그 작용을 나타내는 것으로 보고되고 있다.³¹⁾ TCDD는 가장 위협적인 독성물질로 분류되어(IARC, class I carcinogen) 발암성에 관한 연구가 많이 진행되고 있으나, 어떠한 작용기전에 의하여 세포의 암화를 일으키는가에 대한 구체적인 증거는 알려져 있지 않다.

TCDD 단독투여군의 경우 투여 후 정상대조군에 비하여 유의하게($p < 0.01$) 감소하는 반면, 홍삼 물추출물, 사포닌 및 비사포닌 분획 모두 정상대조군에 비하여는 유의하게 감소하였으나 다이옥신 단독투여군과 비교 시 체중감소를 억제하는 경향을 보였다(Fig. 1).

TCDD의 유도 독성은 동물의 종에 따른 큰 차이를 보이는 종 특이성이 있으나,⁴⁾ 대부분의 동물에서 체중이 저하되는 것으로 보고되고 있다.^{32,33)} 본 연구에서도 Guinea pig의 체중에 대한 TCDD 독성방어효과에서 saponin 분획의 활성성분을 규명하고자 홍삼사포닌분획과 비사포닌 분획의 방어효과를 조사한 결과 체중감소는 TCDD 단독투여군의 경우 투여 후 정상대조군에 비하여 유의하게($p < 0.01$) 감소하는 반면, 홍삼 물추출

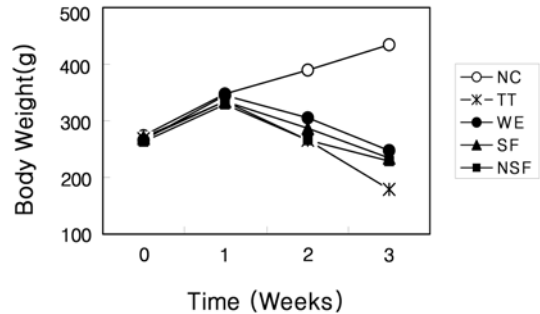


Fig. 1. Effect of saponin and non-saponin fractions on body weight increment in TCDD-exposed male guinea pigs. Normal control (NC) group guinea pigs received vehicle (corn oil and trace amount of DMSO and acetone) and saline, and TCDD-single-treated (TT) group received TCDD (1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ b.w.) and saline. Water extract (WE), saponin fraction (SF) and non-saponin fraction (NSF) was administered (po) 1 week before TCDD-exposure, for 4 weeks, respectively, at the daily dose of 100 mg/kg.

물, 사포닌 및 비사포닌 분획 모두 정상대조군에 비하여는 유의하게 감소하였으나 다이옥신 단독투여군과 비교 시 체중감소를 억제하는 경향을 보였다(Fig. 1).

2. 혈액학적 변화에 미치는 효과

백혈구수의 경우 정상군에 비하여 다이옥신 단독 투여군에서 증가하는 경향을 보인 반면, 홍삼 물추출물과 비사포닌 분획에서는 유의하게 감소하였으며, TCDD 단독투여군과의 비교에서도 사포닌분획을 제외한 홍삼 물추출물과 비사포닌의 분획에서 유의하게 감소하였다 ($p < 0.01$). 적혈구수는 다이옥신 단독투여군에서 유의하게 증가한 반면, 물추출물과 사포닌, 비사포닌 분획에서는 유의하게 감소하는 경향을 보였다($p < 0.05$). 혈색소에 있어서는 정상군에 비하여 TT군, 사포닌분획 그리고 비사포닌 분획에서 유의하게 증가한 반면 홍삼물추출물 분획에서는 TT군 대비 유의하게 감소하였다 ($p < 0.05$). 한편 적혈구 백분율 및 혈소판에 있어서는 전 실험군에 있어서 유의한 변화는 관찰되지 않았다 (Table 1).

혈액학적 변화에 미치는 효과에 있어서 홍삼 물추출물, 사포닌 분획 그리고 비사포닌 분획에서 백혈구수는 TT군에 비하여 유의하게 감소한 반면 사포닌 처리군에서는 정상대조군과 유의한 차이가 발견되지 않았으며, 혈소판에서는 대조군에 비하여 사포닌과 비사포닌 모두 증가하는 경향을 보였다(Table 1). TCDD 독성 유도 실험에서 백혈구 수 특히, 임파구 수 및 혈소판수의

Table 1. Effect of saponin and non-saponin fractions on blood cell counts in TCDD-exposed male guinea pigs

Group(n)	WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	RBC ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	Heb (g/dl)	Hct (%)	Plt ($\times 10^3/\text{mm}^3$)
NC(10)	9.1 \pm 4.0	5.5 \pm 0.2	14.9 \pm 0.8	46.0 \pm 2.7	465 \pm 100
TT(10)	11.4 \pm 7.0	6.1 \pm 0.7	16.0 \pm 1.6	48.4 \pm 5.1	488 \pm 100
WE(10)	5.9 \pm 1.5**	5.3 \pm 0.2*	14.3 \pm 1.6*	43.3 \pm 1.6	502 \pm 91
SF(10)	9.5 \pm 5.2	5.7 \pm 0.8	15.4 \pm 1.9	46.5 \pm 5.7	504 \pm 70
NSF(10)	6.4 \pm 1.0**	5.9 \pm 0.5	15.6 \pm 1.1	47.0 \pm 3.2	518 \pm 106

Data were obtained from 10 animals for each group and expressed in mean \pm SD. † and ‡ were $p < 0.05$ and $p < 0.01$, respectively when compared with NC; * and ** were $p < 0.05$ and $p < 0.01$ when compared with TT group. Analyzed by student's *t*-test. Abbreviation: Hct; hematocrit, Heb; hemoglobin, Plt; platelet, RBC; red blood cell, WBC; white blood cell.

감소는 동물에 따라 차이가 있으나 일반적으로 모든 동물에서 나타나는 현상이다.³⁴⁾ Guinea pig에 있어서는 여러 기관에서 출혈이 일어나며 그 원인은 혈소판의 감소에 기인된 것이라고 알려져 있다.³⁵⁾ 혈전증의 발병 부위로는 부신, 방광, 위장관 및 장관인 것으로 알려져 있다.³⁶⁾ 혈소판 수 감소의 원인은 흉선의 위축으로 인하여 세포성 면역에 관여하는 T cell의 감소로 임파구의 수가 감소되고 또한, 총 백혈구 수가 감소된 것으로 생각되나, TCDD의 조혈 기능 독성기작은 물론 홍삼의 방어 효과 기전에 관하여는 추후 유헤세포 분석기 등을 통한 추가적인 연구가 필요하다고 생각된다.

3. 무기이온 함량 및 신장기능에 미치는 효과

Inorganic phosphorus의 경우 정상대조군에 비하여 다이옥신 단독투여군과 사포닌 분획에서 유의하게 증가하였으나 비사포닌 분획군에서만 유의하게 감소하였고, 그 외 실험군에서는 증가하는 경향은 보였으나 통계적 유의성은 인정되지 않았다. 한편 신장 기능의 지표인 creatinine은 정상대조군(0.5 \pm 0.1)에 비하여 TCDD-단독투여군(0.9 \pm 0.1)에서 유의하게 증가하였으며, 사포닌분획과 비사포닌 분획군에서만 억제하는 것으로 나타났다. 한편 BUN에서도 정상대조군 대비 TCDD-단독투여군에서 192%, 사포닌분획에서는 182%

로 증가한 반면 물 추출물과 비사포닌 분획에서 57%와 61%씩 각각 유의하게 감소하였다($p < 0.05$). 또한, Mg²⁺에 있어서도 TCDD-단독투여군에서는 유의하게 감소하는 반면, 사포닌분획에서는 유의하게 회복되는($p < 0.01$) 결과를 보였다(Table 2).

본 연구에서 TCDD 독성에 의한 무기물 및 신장독성에 대한 효과 중 홍삼사포닌과 비사포닌에 대한 무기이온대사 및 신장기능에 미치는 효과는 inorganic phosphorus의 경우 정상군에 비하여 다이옥신 단독투여군과 사포닌 분획에서 유의하게 증가한 반면, 비사포닌 군에서만 유의하게 감소하였고, 신장 기능의 지표인 creatinine은 사포닌 분획과 비사포닌 군에서만 억제하는 것으로 나타났다. 한편 BUN에서도 홍삼 물추출물과 비사포닌에서 57%와 61%씩 각각 유의하게 감소하는 결과를 보인($p < 0.05$) 반면, Mg²⁺에 있어서는 TCDD-단독투여군에서 유의하게 감소하였으나 사포닌분획에서는 유의하게 회복되는($p < 0.01$) 결과를 보였으나 신장 기능과 무기물대사에 대한 지표에서 사포닌에 비하여 비사포닌에서 유의하게 방어하는 것으로 나타났다(Table 2). 신장독성은 Kirsch 등의 연구 결과에 의하면 TCDD는 간 및 신장의 GSH-S-aryltransferase의 활성을 증가시킨다고 하였으며,³⁷⁾ 이 효소는 몇 개의 무기이온과 결합하여 신장의 proximal tubules에 의해 효과적으로 운

Table 2. Effect of saponin and non-saponin fractions on inorganic matter and renal function in TCDD-exposed male guinea pigs

Group(n)	Ca ²⁺ (mg/dl)	IP (mg/dl)	Cre (mg/dl)	BUN (mg/dl)	UA (mg/dl)	Mg (mg/dl)
NC(10)	11.6 \pm 0.6	8.4 \pm 0.8	0.5 \pm 0.1	28 \pm 2.1	1.9 \pm 0.3	4.8 \pm 0.3
TT(10)	12.3 \pm 0.6	10.5 \pm 0.4	0.9 \pm 0.1	54 \pm 41.7	2.8 \pm 1.6	4.1 \pm 0.2
WE(10)	12.5 \pm 0.9	9.1 \pm 0.6	0.5 \pm 0.1*	31 \pm 1.7*	1.7 \pm 0.1	4.6 \pm 0.2
SF(10)	13.1 \pm 0.5	10.9 \pm 0.4	0.7 \pm 0.2	51 \pm 40.2	2.3 \pm 1.6	4.9 \pm 0.3**
NSF(10)	13.6 \pm 0.3	8.6 \pm 0.5*	0.5 \pm 0.1*	33 \pm 4.6*	2.0 \pm 0.3	4.3 \pm 0.3

Same as in Table 1.

Abbreviations: Ca; calcium, IP; phosphorus, Cre; creatinine, BUN; blood urea nitrogen, UA; uric acid, Mg; magnesium.

반된다. 또한 GSH-S-aryltransferase는 신장에서 무기이온의 운반 매개체로 작용하고,^{37,38)} 이 효소의 세포 내 농도 변화는 신장세포에서 무기이온의 운반용량에 영향을 주며 TCDD의 선택적 작용에 의해 영향을 받는다고 하였다. TCDD에 대한 신장에서의 독성 기전은 TCDD는 약물대사 효소인 cytochrome P450 IA1(CYP1A1)을 강력하게 유도하는데,³⁹⁾ 사구체 혈관간 세포의 CYP1A1도 TCDD에 의하여 유도되며,⁴⁰⁾ 실제로 TCDD를 생쥐에 3일간 투여할 때 산화성 스트레스가 투여 후 8주 동안 지속적으로 증가하고,⁴¹⁾ TCDD에 의한 중추신경 독성은 TCDD 투여에 따른 뇌 조직의 superoxide anion 생성 증가로 여겨지며,⁴¹⁾ 산화성 스트레스 증가를 일으키는 활성산소종(reactive oxygen species: ROS)은 포유동물에서도 세포 내 신호전달 물질로 작용하리라는 연구가 최근 활발히 진행되고 있다.⁴²⁾ 또한, 만성신부전 실험모델을 이용한 실험에서 홍삼 물추출물(125 mg/kg b.w.) 및 사포닌 혼합물(25 mg/kg b.w.)을 각각 90일간 경구 투여한 결과 BUN, creatinine, methylguanidine 함량의 유의한 감소와 혈중 총 단백질 함량의 저하 및 저알부민 혈중의 개선, 노단백

의 배설 억제 등과 같은 생화학적 지표가 개선된다는 사실이 확인되었으며, 신장 질환의 발생과 진행에 관여하는 유해한 활성 산소를 제거함으로써 신부전의 진행을 억제시킨다고 한다.^{43,44)} 그러나 본 연구결과를 종합하여 볼 때 사포닌 분획, 비사포닌 분획, 또한 혈중에서 유리되는 다이옥신 독성 유도 무기이온 대사 및 신장독성에 대하여 유의하게 방어하지 못하는 것으로 관찰되었다. 이에 대하여 현재의 결과만으로는 해석하기가 어렵고 향후 노중 creatinine, urine nitrogen 및 urine electrolyte를 통한 연구가 필요하리라고 생각된다.

4. 간 기능에 미치는 효과

전체 단백질과 알부민 함량의 경우 TCDD에 의하여 심한 영향을 받지 않는 것으로 나타났으며, 홍삼 물추출물과 사포닌, 비사포닌 분획에 의해서도 유의한 변화가 관찰되지 않았다(Table 4). 한편, AST는 1.2배 증가한 반면, γ -GTP의 활성은 50% 감소함으로 TCDD 투여에 의하여 간 기능의 장애가 유도되었다. 반면, 비사포닌 분획 투여군의 AST 활성이 73% 감소하였고 γ -GTP의 활성은 사포닌과 비사포닌에서 각각 132% 및 150% 유의하게 회복하는 경향을 나타냄으로, TCDD에 노출된 경우에 있어서는 사포닌과 비사포닌의 전 투여가 간 기능 회복효과가 있음이 확인되었다($p < 0.05$). 한편, ALP의 활성에 있어서는 TT군에서 9% 정도 감소하는 것으로 나타났으나 통계적 유의성은 관찰되지 않았으며, 실험군에 있어서는 사포닌의 경우 127% 증가하였으나 통계적 유의성은 없는 것으로 나타났다.

간 기능이 손상되면 총 단백질 또는 알부민치가 감소하고 AST, ALT 및 ALP가 상승하며, 총 bilirubin, direct bilirubin 함량 및 γ -GTP 활성 등이 증가한다고 알려져 있다.^{45,46)} 본 연구에서 홍삼사포닌과 비사포닌에 대한 효과는 비사포닌 처리 시 AST의 활성이 73% 감소하였고 γ -GTP의 활성은 사포닌과 비사포닌에서 각각

Table 3. Effect of saponin and non-saponin fractions on glucose metabolism in TCDD-exposed male guinea pigs

Group(n)	Glucose (mg/dl)	Amylase (IU/L)	Lipase (IU/L)
NC(10)	141±28	2270±356	5.0±2.4
TT(10)	125±32	3950±1302	16.0±4.1 ^e
WE(10)	135±8	3047±104	6.3±2.6 ^{**}
SF(10)	138±30	3688±1163	6.3±2.0 ^{**}
NSF(10)	143±8	3281±283	9.2±3.3 ^{**}

Same as in Table 1.
Abbreviation: Hct; hematocrit, Heb; hemoglobin, Plt; platelet, RBC; red blood cell, WBC; white blood cell.

Table 4. Effect of saponin and non-saponin fractions on liver function in TCDD-exposed male guinea pigs

Group(n)	TP (g/dl)	Alb (g/dl)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	ALP (IU/L)	γ -GTP (IU/L)
NC(10)	5.7±0.2	2.8±0.1	124±72	54±16	455±160	11±0.3
TT(10)	5.9±0.4	3.1±0.1	150±110	57±11	444±118	5.5±0.2 ^e
WE(10)	5.6±0.1	3.1±0.3	158±86	61±23	517±89	9.2±0.2 [*]
SF(10)	5.8±0.4	3.2±0.1	110±97 ^{**}	64±10 [*]	566±127	7.3±0.3 [*]
NSF(10)	5.9±0.5	3.1±0.1	129±89	54±6 ^{**}	445±171	8.3±0.3 [*]

Same as in Table 1.
Abbreviations: TP; Total protein, Alb; albumin, AST; aspartate aminotransferase, ALT; alanine aminotransferase, ALP; alkaline phosphatase, γ -GTP; gamma-glutamyl transferase.

132% 및 150% 유의하게 회복하는 경향을 나타냄으로, TCDD에 노출된 경우에 있어서는 사포닌과 비사포닌의 전 투여가 간 기능 회복효과가 ($p < 0.05$) 있음이 확인되었다(Table 4). 본 연구에서도 잘 알려진 바와 같이 TCDD-독성 유도 의 경우 간 독성에 대하여는 Alkaline phosphatase, SGOT, SGPT 등의 활성이 유의하게 증가하였으며, 이는 여러 연구자들과 일치하는 결과를 보였으며^{45,47)} 또한 hepatic mixed function oxidase의 변화와 간 단백질의 합성이 증가하는 것으로 보고되었다.⁴⁸⁾ Buu-Hoi 등은 dioxin이 작용하는 주요 장기는 간이라고 주장했다.⁴⁶⁾

홍삼 물추출물과 사포닌 성분이 각종 간 독성물질로 유도되는 간장의 기능적 병변을 개선시키고, 독성물질(CCl_4 , galactosamine 등)의 투여로 저하된 단백질의 합성기능의 개선과 독성방어 등 간 상해 보호효과가 있는 것으로 보고되고 있다.⁴⁹⁾ Ginsenoside Rb1은 간 독성 물질인 CCl_4 처리에 의해 유발되는 간의 단백질 인산화를 억제하고 글리코겐 합성능의 저하를 개선하며, 간세포 내 Ca^{2+} 축적을 억제함으로써 간의 기능을 개선시킨다고 하였다.⁵⁰⁾ 홍삼 사포닌 분획물은 간의 독성물 대사에 관여하는 epoxide hydratase(EH)와 glutathione transferase 및 EH의 활성을 증가시켜 발암성물질 반응성 대사산물의 해독작용을 촉진하는 것으로 보고되었다.⁵¹⁾ 이상의 결과로부터 한국 홍삼 사포닌분획, 정제사포닌, 비사포닌 분획 그리고 투석 다당체 분획의 경우 guinea pig와 rat에 있어 TCDD 투여로 야기되는 간 독성을 경감시킬 수 있다는 사실을 확인한 반면 물추출분획에서는 개선효과가 관찰되지 않았다. 선행 연구 결과 등을 볼 때 물추출물 분획에서도 유의한 방어효과를 보인 바 추후 이에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다.

5. 당대사에 미치는 효과

다이옥신단독투여군의 혈 중 glucose의 함량은 정상

대조군 대비 약 89% 감소하였으나 통계적인 유의성은 없었으나, amylase 및 lipase 효소 활성은 각각 173%, 320%로 증가하였다($p < 0.01$). 홍삼 물추출물 투여군과 사포닌분획 투여군의 경우 공복 시 혈당치가 NC군보다 다소 낮았으나 통계적 유의성은 관찰되지 않았다(Table 3). Amylase의 활성은 TCDD 투여에 의하여 약 173% 가까이 증가되었으나 홍삼 물추출물 투여군, 사포닌 분획 투여군 그리고 비사포닌 분획 투여군에 있어서는 증가 현상이 현저히 개선됨을 확인하였다($p < 0.05$). 당 대사와 관련된 지수 중 lipase의 활성은 조사 항목 중 가장 두드러진 차이를 보였다($p < 0.01$). 즉, TCDD의 투여로 lipase의 활성이 3.2배 증가되었다. 그러나 TCDD에 노출된 경우에 있어서는 홍삼 물추출물 투여는 투여시점과 관계없이 유의하게 개선된다는 사실을 관찰하였다.

당 대사에 미치는 홍삼의 효과에 있어 rat에서 TCDD 처리로 인하여 혈당은 저하되며 이는 식이 섭취가 감소되었기 때문이지만 손상된 간의 glucogenic ability의 저하가 원인이 되기도 하다. Gupta 등은 guinea pig와 mice에서는 간세포의 손상이 다른 동물에 비하여 경미하기 때문에 glucose의 농도가 감소하지 않는다고 보고하였다.⁵²⁾ 한편 본 연구의 사포닌분획과 비사포닌 분획에 대한 당질대사에 미치는 연구에서 TT군의 혈 중 glucose의 함량은 NC군 대비 약 89% 감소한 반면, 사포닌 및 비사포닌 분획에서는 억제하는 경향을 보였다.

6. 지질대사에 미치는 효과

잘 알려진 바와 같이 TT군에서는 조사한 4개 항목 모두에서 현저하게 증가하였으며 특히, T. cholesterol, 중성지질 및 LDL-cholesterol의 증가는 각각 4배, 2.4배 그리고 7.7배로서 매우 현저하여, 고지혈증을 유발하였다(Table 5). 한편, TCDD에 노출된 guinea pigs에 홍삼 물추출물, 사포닌분획 및 비사포닌 분획을 투여한

Table 5. Effect of saponin and non-saponin fractions on lipid metabolism in TCDD-exposed male guinea pigs

Group(n)	T. Cho (mg/dl)	T.G (mg/dl)	HDL-C (mg/dl)	LDL-C (mg/dl)
NC(10)	53±17	83.0±10	6.0±2.3	20.91±0.9
TT(10)	212±67 [‡]	207.6±26 [‡]	7.2±4.8	163.96±6.6 [‡]
WE(10)	103±24 ^{***}	151.5±23 [‡]	6.8±1.7	51.81±9.6 ^{***}
SF(10)	105±56 ^{***}	163.3±43 [‡]	4.5±2.5	57.55±1.2 ^{***}
NSF(10)	129±38 ^{**}	187.0±56 [‡]	10.8±3.8 ^{**}	80.73±2.3 ^{**}

Same as in Table 1.

Abbreviations: T. Cho; total cholesterol, T.G; triglyceride, HDL-C; high density lipoprotein-cholesterol, LDL-C; low density lipoprotein-cholesterol.

실험군에 있어서는 전반적으로 볼 때 TCDD에 의한 증가폭이 HDL-cholesterol을 제외하고는 모두 유의하게 억제되었다. 따라서 홍삼성분이 고지혈증 및 동맥경화증을 예방하는 효과가 있음을 알 수 있었다.

지질대사와 관련된 지수 중 lipase의 활성은 조사 항목 중 가장 두드러진 차이를 보였다(p<0.01). 즉, TCDD의 투여로 lipase의 활성이 3.2배 증가되었으나, TCDD에 노출된 경우에 있어서도 홍삼 물추출물, 사포닌 그리고 비사포닌 분획의 투여는 투여시점과 관계없이 유의하게 개선된다는 사실을 관찰하였다(Table 3). 잘 알려진 바와 같이 고지혈증의 경우 TCDD-유도 후 조사한 4개 항목에서 현저하게 증가하였으며 특히, T. cholesterol, 중성지질 및 LDL-cholesterol의 증가는 각각 4배, 2.4배 그리고 7.7배로서 매우 현저하여, 고지혈증을 유발한다는 사실을 확인하였다. 한편, TCDD에 노출된 guinea pigs에 홍삼 물추출물, 사포닌 및 비사포닌 분획을 투여한 실험군에 있어서는 전반적으로 볼 때 TCDD에 의한 증가폭이 HDL-cholesterol을 제외하고는 모두 유의하게 억제된다는 사실을 알았다(Table 5). 특히 비사포닌 분획에서의 HDL-cholesterol의 증가는 총 콜레스테롤에 기인한 것으로 생각된다.

7. 심장 및 면역기능에 미치는 효과

CPK의 경우 NC군에 비하여 TT군에서 143%로 유의하게 증가하였고(p<0.01), 홍삼 물추출물과 비사포닌 분획군에서는 79%와 85%로 유의하게 감소(p<0.01)하였다(Table 6). LDH는 정상대조군에 비해 TT군에 있어서 감소하는 경향은 보이나 유의성이 관찰되지 않는 반면, 홍삼 물추출물과 사포닌분획 투여군에서는 유의하게 감소하였다(p<0.05). 한편, CK-MB는 TT 단독투여군에서만 136%로 유의하게 증가하였고 실험군에 있어서는 감소하는 경향은 보였으나 통계적 유의성은 없었다. 또한, 면역기능의 지표인 IgA는 정상대조군에 비하여 유의하게 증가한 반면, 홍삼 물추출물과 비사포닌

분획 투여군에서만 유의하게 억제되었으며, IgM에서는 정상군 대비 TT군에서 약 73%, 비사포닌 분획 투여군에서는 156%로 감소한 반면, 물추출물 투여군에서는 117%로 증가하여 유의하게 방어하는 것으로 나타났다. TT군에서 CK-MB, LDH 및 CPK활성이 유의하게 증가와 감소한다는 사실은 TCDD가 심근계에 나쁜 영향을 미친다고 할 수 있으며, 이와 같은 상해는 현재의 결과로 볼 때 LDH를 제외하고는 홍삼 물추출물, 사포닌 및 비사포닌 분획의 투여로 인하여 유의하게 방어된다고 생각된다.

심장기능에 미치는 영향에 있어서 활성 성분을 검색하고자 홍삼사포닌 성분과 비사포닌 성분에서 관련 지표들을 조사한 결과 CPK의 경우 홍삼 물추출물과 비사포닌군에서는 79%와 85%로 유의하게 감소(p<0.01)한 반면, LDH는 홍삼 물추출물과 사포닌 분획 투여군에서만 유의하게 감소하였다(p<0.05). 또한, TT군에서 면역기능의 지표인 IgA의 증가와 IgM의 감소가 관찰된 반면, 물추출물과 비사포닌, 그리고 사포닌에서 일부 방어효과가 나타났으나 뚜렷한 양상은 보이지 않았다(Table 6). 인삼 물추출물과 사포닌 성분은 심근의 허혈을 유도한 다음 재관류 시켰을 때 일어나는 지질 과산화물을 억제하여 허혈성 병변을 경감시키며,⁵³⁾ 또한 피로할 때 증가하는 LDH 효소활성을 억제하는 효과가 있으며,⁵⁴⁾ 안정시 심박수에는 영향이 없으나 운동부하시 심박수 증가 억제와 심근 산소 소비량의 증가를 억제하는 작용이 있어 심근대사와 심맥관계와 관련된 기능을 개선하는 효과가 있다고 보고되었다.⁵⁵⁾ 한편, 홍삼 사포닌은 혈관내피에서 분비 방출되어 혈관을 이완시키는 물질로 알려진 일산화질소(nitric oxide)의 유리를 촉진한다고 알려져 있다.^{55,56)} 이상의 연구 결과로 볼 때 한국인삼은 심맥관계 질환을 개선하는 효과가 있다고 생각되나 어떤 기전에 의하여 심근 보호효과를 나타내는지에 대하여는 보다 깊은 연구가 필요하다고 사료된다. 또한, 본 연구에서 다당체 분획의 경우 사포닌이나

Table 6. Effect of saponin and non-saponin fractions on cardiac and immune function in TCDD-exposed male guinea pigs

Group(n)	CPK (IU/L)	LDH (IU/L)	CK-MB (IU/L)	IgG (mg/dl)	IgA (mg/dl)	IgM (mg/dl)
NC(10)	570±45	162±57	456±74	178±20	1.2±0.3	13.0±3.0
TT(10)	816±59 [‡]	155±60	621±95 [†]	182±16	1.5±0.2 [‡]	9.5±2.0 [‡]
WE(10)	651±62 [°]	108±30 ^{°*}	525±42	175±14	1.3±0.3 [°]	11.2±1.5 [°]
SF(10)	721±67 [†]	110±60 ^{°*}	596±64	185±12	1.4±0.2 [†]	10.3±2.5
NSF(10)	699±52 [°]	132±39	578±50	175±21	1.3±0.4 [°]	8.3±3.1

Same as in Table 1.

Abbreviations: LDH; lactate dehydrogenase, CPK; creatine phospho kinase, CK-MB; creatine kinase-muscle, brain.

정제사포닌에 비하여 면역 활성화에 있어 유의한 효과를 관찰할 수 있었다. 이는 산성 다당체가 면역 활성화 및 항암활성에 관여하는 것으로 보고와 연관이 있다고 생각된다.⁵⁷⁾

IV. 결 론

다이옥신 이성질체이며 치명적인 독성물질인 2,3,7,8-TCDD(Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin)에 의하여 유도된 독성에 대한 홍삼추출물들에 의한 독성 방어 활성을 규명하기 위하여 수행되었으며, guinea pig를 실험동물로 사용하여 홍삼성분을 물추출물, 사포닌 분획, 비사포닌 분획으로 분리하여 각각의 독성방어 효과를 실험한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. TCDD 단독투여군의 경우 다이옥신 투여 후 정상대조군에 비하여 체중감소에 미치는 효과는 유의하게 감소하는 반면, 홍삼 물추출물, 사포닌 및 비사포닌 분획 모두 정상대조군에 비하여는 유의하게 체중이 감소하였으나 다이옥신 단독투여군과 비교 시 체중감소를 억제하는 경향을 보였다.

2. 혈액학적 변화에서는 백혈구를 포함하여 적혈구와 혈색소에서 다이옥신 단독투여군에서 정상대조군 대비 증가하는 경향을 보인 반면 특히 백혈구수의 경우 물추출물과 비사포닌분획에서 유의하게 감소하였다. 그의 지표에서는 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

3. 무기물과 신장기능을 나타내는 지표에서는 대부분 정상대조군 대비 다이옥신 단독투여군에서 증가하는 경향을 보인 반면 신장기능 지표에서는 물추출물과 비사포닌분획에서 유의하게 감소하였고 무기물에서는 무기인의 경우 비사포닌분획에서 마그네슘의 경우 사포닌 분획에서 유의하게 감소하였다.

4. 당, 지질대사에 미치는 효과에서는 glucose와 amylase의 경우 모든 실험군에서 변화가 관찰되지 않은 반면 지질대사에서는 모든 지표에서 다이옥신 단독투여군에서 유의하게 증가한 반면 리파제, 총콜레스테롤 그리고 저밀도 콜레스테롤에서는 모든 시험군에서 유의하게 개선되었으나 중성지질의 경우 개선되는 경향은 보이나 유의성은 관찰되지 않았다.

5. 간기능을 나타내는 지표에서는 대표적인 전이효소인 AST에서 증가하는 경향은 보이나 통계적 유의성은 관찰되지 않은 반면 γ -GTP에서는 유의하게 감소하였다. 한편 시험물질에서는 AST의 경우 사포닌분획에서 개선되는 것으로 관찰되었으나 ALT는 사포닌과 비사포닌분획에서 증가와 감소가 관찰되었다. 그러나 γ -GTP에서는 모든 시험군에서 개선되는 것으로 관찰되었다.

6. 심장 및 면역기능에 미치는 지표에서는 정상대조군 대비 다이옥신 단독투여군에서 공히 증가하는 경향이 관찰된 반면 심장기능의 주요지표인 CPK의 경우 물추출물과 비사포닌 분획에서 LDH는 물추출물과 사포닌분획에서 오히려 억제되는 경향을 보였다. 면역기능의 지표에서는 IgA에서는 물추출물과 비사포닌분획 IgM은 물추출물에서 개선되는 것으로 관찰되었다.

참고문헌

1. Wang, I. C., Wu, Y. L., Lin, L. F., Chang-Chien, G. P. : Human dietary exposure to polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and polychlorinated dibenzofurans in Taiwan. *Journal of Hazardous Materials*, **164**, 621-626, 2009.
2. Pandelova, M., Stanev, I., Henkelmann, B., Lenoir, D., Schramm, K. W. : Correlation of PCDD/F and PCB at combustion experiments using wood and hospital waste. Influence of (NH₄)₂SO₄ as additive on PCDD/F and PCB emissions. *Chemosphere*, **75**, 685-691, 2009.
3. Kim, K.-S., Lee, S. C., Kim, K.-H., Shim, W. J., Hong, S. H., Choi, K. H., Yoon, J. H., Kim, J.-G. : Survey on organochlorine pesticides, PCDD/Fs, dioxin-like PCBs and HCB in sediments from the Han river, Korea. *Chemosphere*, **75**, 580-587, 2009.
4. McGregor, D. B., Partensky, C., Wilbourn, J., Rice, J. M. : An IARC evaluation of polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and polychlorinated dibenzofurans as risk factors in human carcinogenesis. *Environment Health Perspectives*, **106**(2), 755-760, 1998.
5. Michalek, J. E., Ketchum, N. S., Check, I. J. : Serum dioxin and immunologic responses in veterans of Operation Ranch Hand. *The American Journal of Epidemiology*, **149**, 1038-1046, 1999.
6. Matsunaga, H., Katano, M., Yamamoto, H., Mori, M. : Potentiation of cytotoxic activity of mitomycin C by polyacetylenic alcohol, panaxytriol. *Cancer Chemotherapy & Pharmacology*, **33**(4), 291-297, 1994.
7. Elma, Z. T., Ilian, E. Z., Christina, I. H. : Effect of ginsenoside Rg1 on insulin binding in mice liver and brain membranes. *Phytotherapy Research*, **5**(1), 46-48, 1991.
8. Joo, C. N., Lee, H. B. : Effect of ginseng saponin on LDL receptor biosynthesis. *Proc. 5th International Ginseng Symposium*, 47-53, 1988.
9. Eui, S. C., Kim, B. Y., Paik, T. H., Joo, G. N. : Effect of Ginseng on Alcohol Metabolism. *Journal of Korean Biochemistry*, **11**(1), 1-6, 1978.
10. Song, J. H., Park, M. J., Kim, E., Kim, Y. C. : Effect of Panax ginseng on galactosamine induced cytotoxicity in primary cultured rat hepatocytes. *Yakhak Hoeji*, **34**(5), 341-347, 1990.
11. Yokozawa, T., Zhou, J. J., Hattori, M., Inaba, S. : Effect of ginseng in nephrectomized rats. *Biological*

- & *Pharmaceutical Bulletin*, **17**(110), 1485-1489, 1994a.
12. Yokozawa T, Inara : Effect of ginseng in chronic renal failure rats induced by partial nephrectomy. *The Ginseng Review*, **18**, 40-42, 1994b.
 13. Zhuo, D. : Preventive Geriatrics : An overview from traditional Chinese medicine. *The American Journal of Chinese Medicine*, **10**(1-4), 32-39, 1982.
 14. Kita, T., Hata, T., Kawashima, Y., Kaku, T., Itoh, E. : Pharmacological actions of ginseng saponin in stress mice. *Journal of Pharmacobio-Dynamics*, **4**, 381-400, 1981.
 15. Fang, Y. X., Shen, N., Chen, X. : Beneficial changes in prostacyclin and thromboxane A2 by ginsenoside in myocardial infection and reperfusion injury of dogs. *Acta Pharmacologica Sinica*, **7**(3), 226-230, 1986.
 16. Matsuda, H., Kubo, M., Mizuno, M. : Pharmacological study on Panax ginseng C.A. Meyer. Cardiovascular effect of red ginseng and white ginseng. *Shoykugaku Zasshi*, **41**(12), 125-134, 1987.
 17. Tong, L. S., Chao, G. Y. : Effects of Ginsenoside Rg1 of Panax ginseng on Mitosis in Human Blood Lymphocyte in vitro. *The American Journal of Chinese Medicine*, **8**(3), 254-262, 1980.
 18. Hwang, S.-Y. : Protective effect of Panax Ginseng on TCDD-induced Toxicity in Male Guinea Pig. Ph.D. Thesis, Hannam University, Daejeon, Korea, 1999.
 19. Yang, J. B. : Studies on the Active Substances in Korean Red Ginseng against TCDD-induced Toxicity. Ph.D. Thesis, Daejeon University, Daejeon, Korea, 2002.
 20. Faqi, A. S., Dalsenter, P. R., Merker, H.-J., Chahoud, I. : Reproductive toxicity and tissue concentration of low doses of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in male offspring rats exposed throughout pregnancy and lactation. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **150**, 383-392, 1998.
 21. Roman, B. L., Peterson, R. : In utero and lactational exposure of the male rats to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin impairs prostate development. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **150**, 240-253, 1998.
 22. Hook, G. E., Haseman, R. J. K., Lucier, G. W. : Induction and Suppression of hepatic and extrahepatic microsomal foreign compound metabolizing enzyme system by 2,3,7,8-TCDD. *Chemico-biological Interaction*, **10**, 199-214, 1975.
 23. Enan, E., Lui, C., Matsumura, F. : 2,3,7,8-TCDD causes reduction in Glucose uptake through Glucose Transports on the plasma membrane of the Guinea pig Adipocyte. *Journal of Environment Science Health*, **B27**(5), 495-510, 1992.
 24. Thomas, T., Han, K. K. : Mortality and morbidity among Army chemical corps Vietnam veterans: A preliminary report. *The American Journal of Epidemiology*, **118**, 665-673, 1990.
 25. McConnel, E. E. : Acute and chronic toxicity. Carcinogenesis, Reproduction, Teratogenesis and Mutagenesis in Animals, Elsevier/North-Holland Biomedical Press. New York, pp. 241-266, 1990.
 26. Brewster, D. W., Bombick, D. W., Matsumura, F. : Rabbit serum hyperglycemia after administration of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). *Journal of Toxicology and Environmental Health*, **25**, 495-507, 1988.
 27. Ann Aschengrau Richard R. Monson : Paternal military service in Vietnam and the risk of late adverse pregnancy outcome. *The American Journal of Public Health*, **80**(10), 1218-1224, 1990.
 28. Sergio, B. : Long term effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on the peripheral nervous system. *Neuroepidemiology*, **7**, 29-37, 1988.
 29. Brewster, D. W., Matsumura, F. : Differential effect of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on adipose tissue lipoprotein lipase activity in the guinea pig, rat, hamster, rabbit and mink. *Comparative Biochemistry and Physiology*, **93**(1), 49-53, 1989.
 30. Kim, S. W. : Improvement of crude ginseng saponin preparation method and biological activities of each ginsenoside. Ph.D. Thesis, Hanyang University Seoul, Korea, 1997.
 31. Klotz, D. M., Beckman, B. S., Hill, S. M., McLachlan, J. A., Walters, M. R., Arnold, S. F. : Identification of environmental chemicals with estrogenic activity using a combination of in vitro assays. *Environment Health Perspectives*, **104**, 1084-1089, 1996.
 32. Greig, J. B., Jones, G., Butler, W. H., Barnes, J. H. : Toxic effect 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Food and Cosmetics Toxicology*, **11**, 585-595, 1973.
 33. Harris, M. W., Moore, J. A., Vos, J. G., Gupta, B. N. : General biological effect of TCDD in laboratory animals. *Environment Health Perspectives*, **9**, 101-109, 1973.
 34. Moore, J. A., Gupta, B. N., Vos, J. G. : Proceeding of the National Conference on Polychlorinated Biphenyls, Chicago, III., 77-80, 1976.
 35. Zinkle, J. G., Vos, J. G., Moore, J. A., Gupta, B. N. : Hematologic and clinical chemistry effect of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in laboratory animals. *Environmental Health Perspectives*, **9**, 111-118, 1973.
 36. Weissberg, J. B., Zinkl, J. G. : Effect of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on hematologic and blood coagulation function in the rat. *Environment Health Perspectives*, **5**, 119-123, 1973.
 37. Kirachi, R., Fleischer, K., Kamisaka, Arias, I. M. : Effect of renal function in the rat. *The Journal of Clinical Investigation*, **55**, 1009-1015, 1975.
 38. Pegg, D. G., Hewitt, W. R., McCormack, K. M., Hook, J. B. : Effect 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on renal function in the rat. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, **2**, 55-65, 1976.
 39. Whitelock, J. P. : Induction of cytochrome P4501A1. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, **39**, 103-125, 1999.
 40. Bowes, R. C., Parrish, A. R., Steinberg, M. A., Willett, K. L., Zhao, W., Savas, U., Jefcoate, C. R., Safe,

- S. H., Ramos, K. S. : Atypical cytochrome P450 induction profiles in glomerular mesangial cells at the mRNA and enzyme level. Evidence for CYP1A1 and CYP1B1 expression and their involvement in benzo[a]pyrene metabolism. *Biochemical Pharmacology*, **52**, 587-595, 1996.
41. Hassoun, E. A., Wilt, S. C., Van Birgelen, A., Alsharif, N. Z., Birnbaum, L. S., Stohs, S. J. : Induction of oxidative stress in brain of mice after subchronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin. *Toxicological Science*, **42**, 23-27, 1998.
42. Herrlich, P., Bohmer, F. D. : Redox regulation of signal transduction in mammalian cells. *Biochemical Pharmacology*, **59**, 35-41, 2000.
43. Yokozawa, T., Zhou, J. J., Hattori, M., Inaba, S. : Effect of ginseng in nephrectomized rats. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, **17**(110), 1485-1489, 1994a.
44. Yokozawa, T., Inaba, S. : Effect of ginseng in chronic renal failure rats induced by partial nephrectomy. *The Ginseng Review*, **18**, 40-42, 1994b.
45. Zinkle, J. G., Vos, J. G., Moore, J. A., Gupta, B. N. : Hematologic and clinical chemistry effect of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in laboratory animals. *Environmental Health Perspectives*, **9**, 111-118, 1973.
46. Buu-Hoi, N. P., Harris, Moore, J. A., Vos, J. G. : Organism as target of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin(TCDD) intoxication. *Naturwiss*, **59**, 174-175, 1972.
47. Brewster, D. W., Madhukar, B. V., Matsumura, F. : Influence of 2,3,7,8-TCDD on the protein composition of the plasma membrane of the hepatic cells from the rat. *Biochemical and Biophys Research Communication*, **107**, 68-74, 1982.
48. Song, J. H., Park, M. J., Kim, E., Kim, Y. C. : Effect of Panax ginseng on galactosamine induced cytotoxicity in primary cultured rat hepatocytes. *Yakhak Hoeji*, **34**(5), 341-347, 1990.
49. Park, H. J. : Effect of ginsenoside on the rat liver phosphorylation induced by carbon tetrachloride. *Biochemical and Biophys Research Communication*, **19**(6), 834-838, 1996.
50. Huh, K., Jang, B. S., Park, J. M. : Protective effect of ginseng on brombenzene-induced hepatotoxicity in mice. *Korea Journal of Ginseng Science*, **12**(2), 114-120, 1996.
51. Gupta, B. N., Vos, I. G., Moore, J. A., Zinkl, J. G., Bullock, B. C. : Pathologic effect of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in laboratory animals. *Environment Health Perspectives*, **9**, 125-139, 1973.
52. Yang, B. C., Li, Y. J., Chen, X. : Correlation between protective effect of ginsenosides against myocardial ischemia/reperfusion and lipid peroxidation in rats. *Asia Pacific Journal Pharmacology*, **4**, 265-272, 1989.
53. Prieto, J. G., Fernandez, E., Redondo, P. A., Ferrando, A., Vila, L., Estal del, J., Alvarez, A. I. : Korean red ginseng in exhaustion. *Proceeding 6th International Ginseng Symposium*, 171-178, 1993.
54. Kaneko, H., Nakanishi, K., Murakami, A., Aidoh, H., Kuwashima, K. : The acute effects of massive dose of red ginseng on healthy adults under the condition of cold stress. *Proceeding 96 Korea-Japan Ginseng Symposium*, 22-30, 1996.
55. Gillis, C., Norman : Pulmonary vascular effects of ginsenosides. *Proceeding 6th International Ginseng Symposium*, 36-39, 1993.
56. Kim, N. W., Piatyszek, M. A., Prowse, K. R., Harley, C. B., West, M. D., Ho, P. L. C., Coviello, G. M., Wright, W. E., Weinrich, S. L., Shay, J. W. : Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science*, **266**, 2011-2015, 1994.
57. Kang, S. Y., Kim, S. H., Schini, V. B., Kim, N. D. : Dietary ginsenosides endothelium dependent relaxation in the thoracic aorta of hypercholesterolemic rabbit. *General Pharmacology*, **26**(3), 83-487, 1995.