

## 고려인삼의 방사선 방어효과에 대한 연구현황과 전망

남기열\* · 박종대\*\* · 최재을\*†

\*충남대학교 농업생명과학대학, \*\*(주) 천지양 연구소

### Radioprotective Potential of *Panax ginseng*: Current Status and Future Prospectives

Ki Yeul Nam\*, Jong Dae Park\*\* and Jae Eul Choi\*†

\*College of Agric. & Life Science, Chungnam National University, Daejeon 305-764, Korea.

\*\*R&D Center, Cheonjiyang Co. Ltd., Seoul 150-878, Korea.

**ABSTRACT:** Pharmacological effects of *Panax ginseng* have been demonstrated in cardiovascular system, endocrine secretion and immune system, together with antitumor, anti-stress and anti-oxidant activities. Modern scientific data show protective effect of ginseng against bone marrow cell death, increased survival rate of experimental animals, recovery of hematopoietic injury, immunopotential, reduction of damaged intestinal epithelial cells, inhibition of mutagenesis and effective protection against testicular damages, caused by radiation exposure. And also, ginseng acts in indirect fashion to protect radical processes by inhibition of initiation of free radical processes and thus reduces the radiation damages. The research has made much progress, but still insufficient to fully uncover the action mechanism of ginseng components on the molecule level. This review provides the usefulness of natural product, showing no toxic effects, as a radioprotective agent. Furthermore, the further clinical trials on radioprotection of ginseng need to be highly done to clarify its scientific application. The effective components of ginseng has been known as ginsenosides. Considering that each of these ginsenosides has pharmacological effect, it seems likely that non-saponin components might have radioprotective effects superior to those of ginsenosides, suggesting its active ingredients to be non-saponin series. These results also show that the combined effects of saponin and non-saponin components play an important role in the radioprotective effects of ginseng.

**Key Words :** *Panax ginseng*, Radioprotective Effects, Ginsenosides, Saponin, Non-saponin, Radiation Damage

## 서 언

원자력 산업의 급속한 발전 및 평화적 이용에 따라 방사선은 의료, 농업, 공업 분야 등에서 다양하게 활용되고 있다. 반면에 핵 안전사고나 핵 테러 공격에 의한 방사선 피폭위험도 증가되고 있다 (Moulder *et al.*, 2004). 이와 같이 방사선의 노출빈도 증가에 따른 방사선 장애와 이에 수반하는 질병 치료는 중요한 의료문제로 대두되고 있다 (Wang, 1991; Yamini and Gopal, 2010). 최근 일본의 후쿠시마 원전의 방사성 물질 누출사고로 방사선에 대한 공포감이 세계적으로 확산되고 있어 방사선 보호제에 대한 관심이 증대되고 있다.

이온화 방사선은 원자나 분자를 이온화 시킬 만큼 큰 에너지를 가지고 있기 때문에 피폭된 사람이나 동물의 모든 기관은 기능장애를 야기 시킨다 (Hosseinimehr, 2007). 방사선에 노출되면 생체조직에 흡수되면 조직 내 구성 분자들 (주로 물 분자)의 이온화 (ionizing) 작용에 의해 유해한 반응성 유리기

들이 과량 생성되고 유리기들은 DNA, 단백질, 세포막과 같은 분자들과 상호작용을 하여 세포 손상 및 세포기능 장애를 일으키고 결국은 세포사를 유도한다 (Nair *et al.*, 2001). 특히 DNA 손상은 세포사의 가장 주된 요인이 된다 (Karbownik *et al.*, 2000; Hosseinimehr, 2007; Yamini and Gopal, 2010).

방사선에 의한 세포사의 주요 기전 중의 하나는 DNA를 공격하여 장애를 유발하는 활성 산소종의 발생이다 (McBride *et al.*, 2004; Moller *et al.*, 2004). DNA가 손상을 받으면 세포사멸, 줄기세포 풀 (pool)의 고갈, 생체기관계 (organ system)의 기능장애를 유발하고 고 (高) 선량의 방사선에 피폭되면 생물체는 죽게 된다. 또한 많은 양의 방사선에 노출되면 조혈계, 위장관계, 그리고 중추신경계에 손상을 초래한다 (Prasad, 1995; Yamini and Gopal, 2010).

방사선 장애는 피폭선량과 부위에 따라서 나타나는 장애의 종류와 시기가 다르다. 장애는 수 주간 이내에 발현되는 급성 장애와 수년이나 수십 년 후에 발증되는 만성적 장애로 구분

†Corresponding author: (Phone) +82-42-821-5729 (E-mail) choije@cnu.ac.kr

Received 2011 July 25 / 1st Revised 2011 August 19 / 2nd Revised 2011 August 22 / Accepted 2011 August 24

된다 (Yonezawa, 1985). 급성장해는 주로 조혈기능 장애와 이에 수반되는 면역기능 장애, 소화관이나 생식선 손상, 중추신경계 장애, 간이나 기타조직의 손상, 그리고 일반전신 장애 등이 있다. 만성적 장애로는 암 발생을 비롯한 백내장, 피부장애, 수명단축 (노화촉진) 등에 영향을 미친다. 또한 유전적 영향으로는 생식세포에 영향을 미쳐 염색체 이상과 유전적 돌연변이의 유발 등에 대한 영향이 있다 (Yamini *et al.*, 2010).

방사선 보호제로 개발된 합성약제들은 부작용 때문에 임상적 사용이 제한되고 있어 부작용이 적은 천연물에 대한 관심이 모아지고 있다 (Jagetia, 2007). 또한 방사선 장애의 경감과 회복에 관련되는 조혈기능 장애의 방어 효과를 비롯한 항산화, 항염증, 세포증식, 항구토 등의 약리적 효과를 지닌 식물과 그 성분에 대한 효과 검색이 이루어지고 있다 (Arora *et al.*, 2005).

고려인삼은 생체의 저항력을 높여 외부로부터 침입하는 물리적 (추위나 더위 등), 화학적 (각종 독성물 노출 등), 그리고 생물적 (세균이나 virus 등) 스트레스를 방어하여 비정상적 신체조건을 정상화 시키는 작용이 있다 (Brekhman and Dardymov, 1969). 또한, 중추신경계, 내분비계, 면역계 그리고 심혈관계 등에 대한 다양한 효능이 점차 밝혀짐에 따라 그 응용이 확대 되고 있다 (Nam, 1996, 2002, Jia, *et al.*, 2009b).

본 총설은 미국 NCBI PubMed database (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/>)와 Elsevier databases (<http://www.sciencedirect.com/>)로부터 최근까지 검색된 연구논문 (search-keyword:ginseng/radioprotective, herb/ medicinal plant/radiotherapy 등)과 인삼전문 학술지인 고려인삼학회지를 비롯한 research reports, review articles, web sites 등에서 수집된 인삼의 방사선 보호 활성과 관련된 연구문헌 등을 바탕으로 고찰하였다.

많은 연구자들의 다양한 실험적 연구를 통하여 인삼추출물과 그 성분이 방사선의 피폭 장애증상의 경감과 보호 및 회복 촉진 효과가 있음이 검증되었다. 따라서 본 총설은 방사선 장애와 관련된 인삼의 약리효능과 건강 기능성의 평가와 연구 발전, 그리고 인삼의 활용성 제고를 위한 학술정보에 도움을 주고자 한다.

## 실험적 연구를 통한 인삼의 방사선 방어 효과

### 1. 방사선 조사 실험동물의 생존율 증가 효과

방사선의 급성적 신체장애에 대한 효과 판정은 일반적으로 설치류의 30일 생존율로 평가 한다 (Jagetia, 2007). 인삼의 방사선 보호효과는 구소련의 Brekhman 등 (1960)이 최초로 보고하였다. 마우스에 X-선 400렌트겐 (R)을 조사 한 후 1개월간 인삼 물 추출액 (PGE)을 투여하면 30일 후 생존율이 30% 증가되고 2개월간 연속적으로  $^{60}\text{Co}$   $\gamma$ -선을 조사한 (합계

3,000 R) rat에 인삼추출물을 연속 투여하면 평균생존일수가 86일 연장되었다 (Yonezawa, 1985). Takeda *et al.*, (1981)의 연구결과 X-선 720R을 조사한 실험동물에서 방사선 조사 1-2일전 인삼추출물 투여군이 생존율이 가장 높았으나 방사선 조사 24시간 후 투여군에서는 거의 효과가 없었다. 인삼추출물의 마우스 복강투여 (*i.p.*)에 의한 30일 생존율은 투여량의 증가에 따라 증가하였다.

또한  $^{60}\text{Co}$   $\gamma$ -선, 6.5 Gy를 전신조사 한 마우스에 홍삼 총사포닌 분획물과 지용성 분획물을 투여 (*i.p.*)하면 30일 생존율은 각각 57%, 40%로 현저히 증가하였다 (Kim *et al.* 1998a).  $^{60}\text{Co}$   $\gamma$ -선 (7-11Gy) 조사 30일 후의 반치사선량 ( $\text{LD}_{50/30}$ )에 의한 방어효과는 인삼 뿌리 전체의 물 추출물이 탄수화물, 단백질, 사포닌 분획물보다 방어효과가 가장 우수하였다 (Zhang *et al.*, 1987). 최근 Verma 등 (2010)의 마우스 실험에서 치사선량 (8Gy)의  $\gamma$ -선에 대한 30일 생존율은 대조군이 17일째 모두 죽었으나, 인삼추출물 10, 15, 20, 25, 40, 50 mg/kg을 방사선 조사 전 5일간 연속적으로 경구투여 (*p.o.*)한 결과 각각 28, 43, 60, 89, 50, 45%로 25 mg 투여량에서 가장 높은 생존율을 보였다.

한편, 8 Gy  $\gamma$ -선 마우스의 방사선 단독 조사 대조군은 식욕감퇴, 설사, 체중감소, 무기력, 탈모 등의 방사능증을 보이고 30일 생존율은 30%였으나 조사 전 4일간 인삼 추출물의 투여군 (인삼엑스 건조분말 10 mg/kg, *i.p.*)은 방사능증이 거의 관찰되지 않았고 80%의 생존율을 보였다 (Kumar *et al.* 2003).

방사선 골수사 (骨髓死) 조사선량인 7~9 Gy의  $\gamma$ -선 피폭 마우스의 30일 후의 반치사선량 ( $\text{LD}_{50/30}$ )으로 계산된 DMF (dose modifying factor)를 지표로 인삼추출물의 방호효과를 조사하였다. 인삼 추출액의 비사포닌 분획물 (non-saponin fraction)의 투여군은 비투여군에 비해 생존율이 현저히 증가하였고 DMF 수치는 1.31로 증가하였다 (Tanaka, 1989). 또한 인삼 다당체 성분의 일종인 산성 다당체 (acidic polysaccharide of *Panax ginseng*: APG, 일명 ginsan)를 방사선 조사 전에 투여 (100 mg/kg, *i.p.*)한 경우  $\text{LD}_{50/30}$ 은 10.93 Gy로 대조군 7.54 Gy 보다 증가하였고, DMF는 1.45 이었다. 투여시기 별 효과는 방사선 조사 후 15분 또는 3시간, 24시간 후 보다는 조사 24시간 전 투여가 효과적이었다 (Song *et al.*, 2003).

일반적으로 천연물보다는 합성물질의 DMFs가 높다. Thiol계 합성물질로 개발된 amifostine (WR-2721)은 DMF 2.0 이상으로 강력한 방호효과를 나타내지만 강한 부작용을 유발할 수 있어 임상적 응용이 제한되고 있다 (Arora *et al.*, 2005).

### 2. 골수사에 대한 방호효과와 조혈계 손상의 회복 촉진

방사선 피폭에 의한 사람의 조혈기관에 대한 급성적/만성적 장애현상은 원자폭탄 피폭 생존자 (Finch, 1987), 방사선 요법

을 시행한 사람 (Adams, 1984), 원자력방사선 사고 (Gale *et al.*, 1990; Lee *et al.*, 2005b)로 방사선에 노출된 사람에서 관찰되었다.

조혈계는 세포 교체 (cell turnover)가 활발하기 때문에 신체 중에서 방사선에 가장 민감한 조직 중의 하나이므로 비교적 저 선량의 급성적 방사선 피폭에도 영향을 받는다. 이는 골수 세포 생성 감소를 통해서 뿐만 아니라 성숙세포의 사멸을 통해서 감소가 일어난다 (Whitnall *et al.*, 2000; Hosseinimehr *et al.*, 2006; Zhou *et al.*, 2005).

사람의 경우 7 Gy 정도의 방사선 조사에 의한 급성적 사망의 경우는 조혈장기 (골수, 비장, 흉선, 림프절 등)의 장애가 주요인으로 알려지고 있다 (Takeda, 1983). 이는 중성구의 수적 감소로 인한 기회감염에 의한 패혈증으로 사망하고 혈소판 감소증과 출혈동반, 그리고 림프구의 세포사멸과 생성 부족으로 인한 적응면역계 결함으로 악화 된다 (Whitnall *et al.*, 2000). 골수사에 대한 인삼 방호 효과는 사포닌분획보다는 비사포닌 분획물이 더욱 강한 효과를 보였고, 혈액상을 조사한 결과 비사포닌 투여군에서 혈소판수의 유의한 회복효과가 관찰되었다 (Tanaka, 1989).

또한, 인삼 추출물의 열안정성 분획물을 X선 조사 후 1회 투여 (2 mg/mouse, *i.p.*) 한 결과 X선 조사 후 10일부터 마우스의 골수 중 조혈모세포 (CFUs)와 혈소판 전구세포인 거핵세포 (megakaryocyte)의 회복이 촉진되고, 분변 중 잠혈 (潛血) 출현이 현저히 감소되었다 (Yonezawa *et al.*, 1985). 이러한 결과는 인삼이 방사선 조사에 의해 손상된 혈소판 신생과 조혈작용의 회복을 촉진하고 출혈을 방지함으로써 골수사를 방어하는 효과를 나타낸다는 것을 시사하였다. 골수세포 배양 시험에서 방사선 조사 (1 Gy) 24시간 전에 APG를 첨가한 경우 골수세포의 생존율 증가효과가 관찰되었으며, 면역반응에 관여하는 cytokine IL-12 함량도 증가되었다 (Kim *et al.*, 2007). 또한 APG를 복강투여하고 24시간 후 5 Gy  $\gamma$ -선을 전신조사 한 4일 후 마우스의 골수세포 수는 대조군에 비해 현저히 증가되었다. 방사선 피폭마우스의 대조군에 비해 APG 투여군 (100 mg/kg, *i.p.*)은 혈소판, 림프구, 순환 중성구, 과립세포-대식세포 집락형성세포 (GM-CFC), 비장세포, 골수세포 등의 수가 증가하였다. 또한 APG는 조혈기능 회복에 필요한 내생적 cytokine인 IL-1, IL-6, IL-12의 생성을 유도하고, Th1 세포기능을 증강시켰다. 최근 방사선 피폭 (6 Gy,  $\gamma$ -ray) 마우스의 혈액상에 인삼추출물이 골수 적혈구 생성세포의 보호 효과를 시사하는 적혈구, 혈색소, 적혈구 용적율이 유의하게 증가시키는 효과가 관찰되었다 (Verma *et al.*, 2010).

### 3. 면역기능의 방어 효과

방사선 요법 (Radiotherapy)은 암의 유용한 치료법이지만 조혈기능 장애와 면역기능 억제와 같은 부작용을 유발한다. 항

암요법에 있어서 방사선 보호제의 개발은 매우 중요하다. 현재 aminothiols 계 합성화합물인 amifostine (WR-2721)이 미국 FDA의 승인을 받아 암의 방사선 요법과 항암화학요법의 세포보호제로 사용되고 있다 (Santini *et al.*, 1999). 그러나 amifostine은 심각한 부작용을 가지고 있어 임상적 사용이 제한되고 있다 (Arora *et al.*, 2005; Rades *et al.*, 2004). 따라서 부작용이 적은 천연물 유래의 방사선 보호제의 개발이 강조되고 있다.

방사선으로 인한 손상은 골수에서 생성되는 조혈계 손상의 원인이 되어 말초 혈액 림프구의 소실을 일으키는 면역억제 작용을 유도한다. 이로 인해 방사선에 피폭된 동물은 병원체의 감염에 대해 면역반응을 일으키지 못하고 죽음에 이르게 된다 (Pecaut *et al.*, 2001). 따라서 조혈세포와 면역세포의 재생성에 의한 면역세포수의 회복은 방사선 조사 후 회복에 중요한 역할을 한다 (Zhou and Mi, 2005).

인삼의 수용성 물질로서 “ginsan”으로 명명된 APG (10,000-150,000 Dalton)는 면역조절작용과 세포증식억제효과를 가지고 있다. 성분구성은 여러 개의 당부분 (sugar moiety) 과 uronic acid, 단백질 (5% 이하)를 포함하고 있다 (Lee *et al.*, 2009c). 특히 “ginsan”의 면역증강효과가 주목되고 있다 (Kim *et al.*, 1998b; Shim *et al.*, 2007). APG는 비장세포 배양시험에서 Th1-type (IL-2, IL-12, IFN- $\gamma$ )과 Th2-type (IL-4, IL-5, IL-10), pro-inflammatory cytokines의 mRNA 발현을 유도하는 자극제로서 효과를 나타내었다. 마우스에 감마선을 전신 조사하기 24시간 전에 APG를 투여한 경우 감마선조사에 의해 억제된 비장세포의 Th1 cytokine인 IFN- $\gamma$  mRNA의 발현을 회복시켰다. 또한, APG는 T-림프구의 기능적 활성을 회복시켰으나, 정상대조군 이상으로 활성화시키지는 않았다.

마우스에 7 Gy의 방사선 조사 24시간 전에 APG를 투여군은 방사선 조사 후 10일째에 비장조혈세포 집락수 (CFUs)가 5.8개에서 8.3개로 증가하였다 (Kim *et al.*, 2008). 이미 내인성 CFU-S의 수적 증가와 방사선 보호제를 처리한 마우스의 생존율과는 높은 상관관계를 가지고 있다는 것이 보고되었다 (Kinnamon *et al.*, 1980). APG의 병행투여군은 방사선 단독 조사 대조군에 비해 50% 이상의 DNA 손상 감소 효과를 보였고, 비장세포의 세포사는 대조군 17.0%, APG 병행투여군 11.7%로 세포사가 현저히 감소되었다. 또한, APG 병행군에서 면역세포인 비장세포 증식능도 증가하였다. 이상과 같이 APG는 방사선 조사 마우스에서 골수세포와 비장세포의 조혈 및 면역세포의 수적 증가와 기능적 활성을 증가시키는 효과를 보여 감마선 조사로 인한 면역억제의 개선을 위한 좋은 후보물질로 제안되었다 (Han *et al.*, 2005a; Kim *et al.*, 2008).

#### 4. 소화관 점막세포의 손상 경감 효과

방사선 조사에 의한 위장관 특히 소장 손상은 암 치료법 시행 환자에서 흔히 일어나며 치료 효과를 제한하기 때문에 방사선 요법에서 매우 중요한 문제이다. 소화기계 점막은 증식·재생속도가 빠른 조직으로 방사선에 민감하여 방사선에 의한 급성 장해는 이들 조직의 손상을 유발하며 이로 인해 위장관 방사선 증후군 [gastrointestinal (GI) radiation syndrome]이 발생한다. GI 증후군은 조혈증후군 보다 고 선량의 방사선에 의해 유도되며 (Hosseinimehr, 2007), 주요 증상으로는 위장관 출혈, 내독소 혈증, 세균 감염, 식욕부진, 메스꺼움, 구토증, 설사, 전해질과 체액의 소실 등이다 (Somosy *et al.*, 2002). 더욱이 소장 점막은 방사선에 대한 반응이 조기에 나타나 표피괴사가 일어나고, 특히 소장염 (crypt: 小囊腺)은 방사선에 민감하여 방사선에 의한 재생조직 손상의 지표로 이용되고 있다 (Jagetia, 2007).

Kim *et al.* (2001)의 연구결과,  $^{60}\text{Co}$   $\gamma$ -ray에 대한 소장 소낭선 세포의 생존수는 인삼추출물 투여 (50 mg/kg, 조사 전 36 및 12시간 전 2회 *i.p.*)로 방사선 단독 조사 대조군에 비해 35~87% 증가하였다. 소낭선의 세포사 (apoptosis)는 인삼추출물 투여로 24~41% 감소되었으며, 방사선 조사 후 30분 인삼추출물 투여 군에서는 전 투여보다 감소효과가 적었다. 이러한 효과는 실험적 방사선 보호제로 알려진 DDC (diethyl-dithiocarbamate)와 거의 대등하였다. 또한 13 Gy의 X-선을 전신 조사 전 홍삼추출물 투여로 소낭선의 생존율이 약 1.5배 증가하였다 (Sin *et al.*, 2007).

인삼추출물 (70% ethanol Ext)과 Rc, Rd, Re 등을 각각 50 mg/kg 씩 방사선 조사 전 36시간과 12시간 2회 투여 (*i.p.*)에서 소낭선 세포의 생존율과 세포사에 대하여 보호효과가 인정되었으며 그 효과는 인삼추출물이 가장 우수하였다 (Lee *et al.*, 2006). 최근 박 등 (2011)은  $^{60}\text{Co}$   $\gamma$ -선 전신조사 (7 Gy) 마우스의 소장 병변에 대한 APG의 효과연구에서 APG 비투여군은 소장 점막 융모 (villi)의 길이가 짧아지거나 융합, 소낭선 세포의 수적 감소 등이 관찰되었으나 APG 투여군에서는 융모의 길이가 길어지고 소낭선 세포의 생존율이 증가되었다. APG의 투여군에서는 세포사멸을 억제하는 Bcl-2 단백질 (anti-apoptotic proteins) 발현이 증가되고 세포사멸을 촉진하는 p53과 Bax 단백질 (pro-apoptotic proteins) 함량은 감소되었다.

#### 5. 방사선으로 유도되는 산화적 스트레스의 방어 효과

이온화방사선은 활성 산소종의 생성을 증가시켜 세포내 산화적 스트레스를 일으켜 DNA 손상에 의한 세포사를 유도한다 (Lee *et al.*, 2010). 생체조직을 통과한 이온화 방사선은 세포내 물과 상호작용을 하여 유해한 활성 산소종을 생성한다 (Hosseinimehr, 2007). 이러한 세포환경으로부터 유리기를 제

거함으로써 방사선에 의해 유도되는 여러 가지 장해현상을 방어할 수 있다 (Verma *et al.* 2010). 인삼의 항산화 활성과 유해한 자유 라디칼 소거활성에 대한 많은 연구결과들이 제시되었다 (Keum *et al.*, 2000; Kim *et al.*, 2002b; Kitts *et al.*, 2000b; Zhang *et al.*, 1996).

김 등 (1998a)의  $^{60}\text{Co}$   $\gamma$ -선 (6.5 Gy)의 전신 조사 마우스 시험에서 홍삼의 사포닌 분획물 (200 mg/kg, *i.p.*)과 지용성 분획물 (200 mg/kg, *p.o.*)을 방사선 조사 24시간 전에 투여한 결과, 간 지질과산화물 (MDA) 함량은 대조군에 비해 각각 17%, 11% 감소하였다. 항산화 효소인 SOD, catalase, glutathione peroxidase 활성은 대조군에 비해 총사포닌 투여군이 각각 24%, 10%, 13% 증가하였다. 지용성 분획물 투여군은 SOD 활성만이 12% 증가하였다. 항산화 물질인 glutathione 함량은 홍삼 사포닌 분획물과 지용성 분획물 투여군에서 각각 26%, 12% 증가하였다. 방사선 피폭 마우스의 생존율도 홍삼 총사포닌 분획물과 지용성 투여군은 대조군에 비하여 각각 47%, 30% 증가하였다.

홍삼추출물을 감마선 조사 24시간 전에 투여 (5.5 mg/mouse, 1회, *i.p.*)할 때 감마선 6 Gy를 전신 조사 후 21일째 마우스 신장 (腎臟)의 항산화효소 (SOD, catalase, peroxidase) 활성의 저하와 지질과산화의 상승을 억제하는 효과가 관찰되었다 (Kim *et al.*, 1994). 최근 인삼의 수용성 추출물을 연속 5일간 투여 (25 mg/kg, *p.o.*) 한 후  $^{60}\text{Co}$  감마선 6 Gy를 전신 조사 한 마우스 실험에서 인삼투여군은 대조군에 비해 생존율이 증가하였고, 혈액 및 간의 지질과산화 함량의 감소와 간과 혈액 중 glutathione 함량도 증가하였다 (Verma *et al.*, 2010).  $^{60}\text{Co}$   $\gamma$ -ray (4.5 Gy)를 전신조사 24시간 전에 ginsan을 투여 (100 mg/kg, *i.p.*)한 결과 마우스의 SODs와 GPx의 효소활성이 증가되고, 방사선 조사로 HO (heme oxygenase) 활성과 NP-SH (non-protein thiol) 함량의 증가 (약 1.5배 증가)가 저하되었다 (Han *et al.*, 2005b).

#### 6. DNA 손상 방어 및 돌연변이 억제효과

고선량의 방사선 노출은 사망 요인이지만 핵 염기 손상, 교차결합, DNA 단일 혹은 이중 사슬 파괴 등의 DNA 병변을 유도한다. 그러나 부적절하게 수복된 DNA는 염색체 이상과 유전자 돌연 변이 및 암을 유발하는 병변으로 이어진다 (Hosseinimehr, 2007). 세포질 분열차단 림프구 [Cytokinesis blocked (CB) lymphocytes]에서 발생된 소핵 (micronuclei: MN) 측정은 방사선 피폭 유무를 평가하는 신속 간편한 방법으로 이용되고 있다 (Fenech *et al.*, 1985, 1990; He *et al.*, 2000). 이 등 (2004)은 세포질 분열차단 림프구 (Catena *et al.*, 1996)를 이용한 소핵시험 (Mn test) 결과 말초혈액 림프구 (PBL)에 1, 2 Gy의  $^{137}\text{Cs}$   $\gamma$ -선을 단독 처리의 경우는 MN 생성이 현저히 증가하였으나 인삼 물 추출물 처리에 의

해서는 농도 의존적으로 감소되었다. 더욱이 PBL에 24시간 동안 2,000  $\mu\text{g/ml}$  농도 처리에서도 MN 생성에 의한 세포유전학적 역효과는 발견되지 않아 안전성이 있는 것으로 평가되었다. 이와 같이 인삼 물 추출물은  $^{137}\text{Cs}$  감마선 조사에 의한 사람 말초혈액의 소핵생성을 방어하는 효능이 *in vitro*에서 관찰되었다.

포유류 세포의 휴지기 (interphase mammalian cells)에서 MN형성은 방사선 조사에 의한 염색체 손상 정도를 평가하는 생물지표로 이용된다 (Fenech *et al.*, 1985, 1990). 최근 미국 삼 엑기스에 대해서도  $^{137}\text{Cs}$  조사 림프구의 MN 발생 감소효과가 보고되었다 (Lee *et al.*, 2008, 2010). 그러나 이러한 추출물을 직접 배지에 처리한 *in vitro* 실험결과가 *in vivo*에서 그대로 적용될 수 있을 것 인지는 금후 연구가 추진되어야 할 것이다. 또한, 마우스 골수세포의 소핵시험에서 ginsan (MW 2,000 kDa)의 방사선 조사 유전독성에 대한 보호효과가 보고되었다 (Ivanova *et al.*, 2006). 감마선 조사 전 30분과 후 15분에 ginsan 투여 (100, 200, 300 mg/kg, 1회 *i.p.*)한 결과 모든 투여용량에서 MN PCE 발생빈도가 감소되었다.

마우스에  $^{60}\text{Co}$   $\gamma$ -선 조사 전후에 인삼 물 추출물과 알칼로이드 분획물을 경구 투여한 결과 공장 (空腸)의 생존에 보호적 효과를 보였다 (Kim *et al.*, 1993). 방사선 조사에 의해 유도되는 비장 림프구의 소핵 발생 빈도 역시 인삼 물 추출물과 알칼로이드 분획물의 전처리로 감소를 보였다. 인삼의 물 추출물은 방사선 보호제로 알려진 DDC의 효과에 상당하는 방사선 보호효과를 보였다. 또한, 인삼 단백질분획 (G I)에서도 CHO (Chinese hamster ovary)-K1 세포주 배양시험에서 자외선 (UV) 조사로 손상된 DNA의 회복 능력을 촉진하는 효과가 보고되었다 (Kim and Choi, 1992).

## 7. 생식세포의 손상 방어 효과

고환과 난소 등 생식세포는 방사선 피폭에 취약하며, 방사선은 세포막의 지질과산화와 세포막의 투과성을 변화시킨다. Pande *et al.*, (1998)은 방사선 조사 (8 Gy) 30분전에 인삼 물 추출물 (powder form)을 투여 (10, 20 mg/kg, 4일간, *i.p.*)한 마우스는 생존율의 현저한 증가 (대조군 30% 대비 인삼투여군 80%)와 방사선 조사로 인한 고환 정자세포의 손상과 체중감소가 현저히 줄어드는 것을 관찰하였다.

감마선 (8 Gy)을 조사한 마우스의 고환세포에서는 지질과산화 (LPO)와 산성포스파타제 (Acid phosphatase: ACP) 효소 활성은 증가하고 알칼리 포스파타제 (alkaline phosphatase: ALP) 활성은 저하하는 것이 관찰되었다. 그러나 방사선 조사 전 인삼추출물 투여군의 경우는 LPO와 ACP는 저하하고, ALP는 증가효과를 보였다 (Kumar *et al.* 2003). ACP는 리소좀 내에 존재하며, 방사선은 리소좀 막의 지질과산화를 유발하며, ACP 활성 증가는 리소좀 막의 파괴에 기인된다.

ALP는 세포의 성장과 분화 및 정자 생성 과정에도 관여하는 것으로 알려지고 있다.

## 8. 모낭 손상의 회복 촉진 효과

모낭 (hair follicle)은 방사선에 매우 민감하며, 비교적 적은 양의 방사선 조사에 의해서도 상해를 받는다. 암의 방사선 요법 시 조사부위에 탈모가 생긴다. 모낭의 모수질 (medulla of hair) 세포수를 측정하는 것은 방사선 장해의 하나의 지표로 이용될 수 있다.

$^{137}\text{Cs}$  감마선 조사 전 마우스에 인삼의 물 추출물을 복강 또는 경구 투여 할 때 DNA가 단편화된 세포수의 감소를 보여 세포사를 억제하는 효과가 관찰되었고, 단위길이 당 모낭 수질세포수의 증가를 보였다. 또한 인삼추출물의 투여 경로별 효과는 경구보다는 복강투여가 더욱 효과적이다 (Kim *et al.*, 1998c). 한편, 마우스 모낭 기관배양에서 ginsenoside Rb<sub>1</sub>과 Rg<sub>3</sub>가 발모 촉진 효과를 보였다 (Matsuda *et al.*, 2003).

최근 탈모 생쥐 (hairless mice)의 자외선 (UV) 조사에 의한 피부손상에 대해 홍삼 추출물 또는 피부도포 처리군은 대조군에 비해 피부 주름의 개선과 피부 종양 발생의 감소 및 피부암 발생을 지연시키는 효과를 보였다 (Lee *et al.*, 2009a). 홍삼 추출물에 의한 UV 보호기전은 DNA에 손상을 주는 유리기의 소거작용 또는 간접적으로 항산화 효소의 증가와 관련이 있다고 본다. 아울러 인삼의 광보호 작용은 인삼 성분의 면역조절기능과 관련될 수도 있을 것으로 여겨진다 (Lee *et al.*, 2009a).

## 인삼의 방사선장해 보호 활성 성분과 작용기전

### 1. 비 (非)사포닌계의 방사선 장해 방어 활성 성분

Takeda *et al.* (1982, 1983)은 마우스, 랫드, 기니픽을 이용한 동물시험에서 인삼추출물은 X선 조사에 의한 생존율의 증가, 골수세포 보호 및 회복 촉진 등 방사선 방어효과를 확인하였다. 이러한 효과를 나타내는 성분은 비사포닌계 성분으로 열안정성 단백질 (heat stable protein) 혹은 당단백질 (또는 펩티드)로 추정되었다 (Yonezawa *et al.*, 1981, 1985). 특히 열안정성 단백질의 인삼 중 함량은 부위별로는 피층보다는 목질부 (xylem)에, 미삼보다는 주근 (主根)에, 그리고 인삼 종류별로는 고려인삼이 미국삼이나 중국의 전칠삼 (田七參) 보다 함량이 높다 (Park *et al.*, 1988; Yun, 2002). 또한 인삼단백질 (분획물)은 X-선이나 감마선 조사 마우스의 생존율 증가 (Kim and Han, 1985)와 DNA 손상의 방어와 회복 촉진 효과 (Kim and Choi, 1992)가 있으며 유효 단백질 분획의 분리 정제와 부분적 구조들이 밝혀지고 있다 (Kim and Park, 1988; Kim, 1990).

$^{60}\text{Co}$   $\gamma$ -선을 전신 조사한 마우스의 공장 소장염 생존시험과

**Table 1.** Radioprotective activities of ginseng and its components against radiation damages.

Ginseng components	Dosage <sup>†</sup> and route <sup>‡</sup>	Dose <sup>§</sup> IR (Gy)	Test <sup>†</sup> system	Effects and Mechanisms	Ref.
Ginseng thermostable fraction	2 mg/mouse (immediately after IR) <i>i.p.</i>	525R x-ray 650R (x-ray)	mice	↑ blood forming stem cells (10day-CFUs) ↑ megakaryocyte counts ↓ fecal occult blood appearance	Yonezawa <i>et al.</i> , 1985
Acidic polysaccharide (ginsan)	100 mg/kg, b.w. (24 hr before IR) <i>i.p.</i>	5.0 Gy (γ-ray)	mice	↑ viability of bone marrow cells ↑ IL-12, MHC class level ↑ CD4+lymphocytes proliferation	Kim <i>et al.</i> , 2007
Ginsan	100 mg/kg, b.w. (24 hr before IR) <i>i.p.</i>	4.5 Gy (γ-ray)	mice	↑ bone marrow cells, spleen cells, GM-CFC, circulating neutrophils, lymphocytes, platelets ↑ IL-1, IL-6, IFN-γ, IL-12, Th1 function	Song <i>et al.</i> , 2003
Ginseng water extract	25 mg/kg, b.w./ day, <i>p.o.</i> (5 consecutive days before IR)	6.0 Gy	mice	↑ erythrocyte count, hemoglobin, hematocrit in peripheral blood. ↑ glutathione levels in serum /liver ↓ lipid peroxidation level	Verma <i>et al.</i> , 2010
Ginsan	100 mg/kg, b.w. (24 hr before IR) <i>i.p.</i>	4.5 Gy	mice	↑ restore mRNA expression of cytokines (in vitro) ↑ restore Th1 T lymphocytes function (in vivo)	Han <i>et al.</i> , 2005a
Ginsan	10 mg/kg, b.w. (-18 hr and +1hr IR) <sup>#</sup> <i>i.p.</i>	7.0 Gy* 2 Gy**	mice - ESCA, - Comet assay)	↑ endogenous colony forming units (CFUs) ↑ proliferation and recovery of splenocytes ↓ apoptotic cells in splenocytes (DNA damage)	Kim <i>et al.</i> , 2008
Red Ginseng extract	50 mg/kg, b.w. (-36 hr and +18 hr IR) <sup>#</sup> <i>i.p.</i>	12 Gy 6.5 Gy	mice -JCA -ESCA	↑ jejunal crypt survival ↑ endogenous spleen colonies	Kim <i>et al.</i> , 2001
Sun ginseng extract	60 mg/kg, b.w. (1 hr, 12 hr, 36 h before IR) <i>i.p.</i>	13 Gy	mice -JCA	↑ jejunal crypt cell survival, WBC, lymphocytes, neutrophils ↑ Weight of spleen and thymus ↓ ALT (alanine transaminase) , AST (asparate transaminase)	Sin <i>et al.</i> , 2007
Ginseng 70% ethanol Ext. and Ginsenosides	50 mg/kg, b.w. (36 hr and 12 hr before IR) <i>i.p.</i>	6.5 Gy 2.0 Gy	mice -JCA -ESCA -Apoptosis assay	↑ jejunal crypts survival (PG*, Rc, Rd) ↑ endogenous spleen colonies (PG*, PD**, Rd, Re) ↓ apoptosis in itesimal crypt cells (PG*, PD**, Rb2, Rc, Re, Rg1)	Lee <i>et al.</i> , 2006
Ginsan	10 mg/kg, b.w. (24 hr before IR) <i>i.p.</i>	7.0 Gy 2.0 Gy	mice -Crypt regeneration assay -Apoptosis assay	↑ crypt cells survival ↓ apoptotic cells in the intestinal crypt cells ↓ level of pro-apoptotic protein p53 and Bax; ↑ anti-apoptotic protein Bcl-2	Park <i>et al.</i> , 2011
Ginseng water Ext. powder	0,100,500,1500, 2000 ug/ml (24 hr before IR)	1.0 Gy 2.0 Gy (ex vivo radiation)	HPBLs*** -CB MN assay****	↓ MN yields in HPBLs (concentration-dependence) (no cytogenetic effect on HPBLs at concentrations up to 2000ug/ml by CBMN assay)	Lee <i>et al.</i> , 2004
Ginsan	100, 200, 300 mg/kg, b.w. (-30 min, +15 min IR) <sup>#</sup> <i>i.p.</i>	1.5 Gy	mice - MN assay (in bone marrow)	↓ frequency of MNPCE (dose-dependence) ↑ MNPCE ↓ PCE/NCE ratio	Ivanova <i>et al.</i> , 2006
GWE and Alkaloid fraction (AL-Fr)	GWE:2.0 mg/ml of drinking water AL-Fr: 5.4mg/mouse, <i>p.o.</i>	15 Gy 3 Gy	Mice - jejunal crypt assay - Mn assay (spleen lymphocytes)	↑ jejunal crypt survival ↓ MN in spleen lymphocytes (DNA damage)	Kim <i>et al.</i> , 1993

Table 1. Continued

Ginseng components	Dosage <sup>†</sup> and route <sup>‡</sup>	Dose <sup>§</sup> IR(Gy)	Test <sup>¶</sup> system	Effects and Mechanisms	Ref.
Red ginseng Extract	5.5 mg/mouse (24 hr before IR) <i>i.p.</i>	6.0 Gy	mice - cytosol fraction of kidney	↑ Cu/Zn-SOD, Mn-SOD, Catalase, peroxidase ↓ level of malondialdehyde (MDA)	Kim <i>et al.</i> , 1994
Ginsan	100 mg/kg, b.w. (24 hr before IR) <i>i.p.</i>	4.5 Gy	mice - homogenized spleen tissues	↑ DPPH radical scavenging activity ↑ Mn-SOD and catalase level ↑ glutathione peroxidase (GPx) mRNA level ↑ SODs and GPx transcription	Han <i>et al.</i> , 2005b
Ginseng Extract	10 mg/kg, b.w. (before IR) <i>i.p.</i>	8.0 Gy	mice - testicular tissue	↓ Radiation Sickness ↓ acid phosphatase and lipid peroxidation ↑ alkaline phosphatase activity	Kumar <i>et al.</i> , 2003
Ginseng water extract	0.3 mg/mouse or 2 mg/ml of drinking water (before IR) <i>i.p./p.o.</i>	2.0 Gy 3.0 Gy	mice	↑ Number of medullary cells in the hair follicles ↓ apoptosis of medullary cells	Kim <i>et al.</i> , 1998c
Ginsenoside Rd	0, 2, 5, 10, 20 μM (-24 hr or + 1 hr IR) <sup>#</sup>	20 Gy (cell IR)	rat - intestinal epithelial IEC-6 cells	↓ apoptotic cells ↑ Akt phosphorylation ↓ MEK pathway ↓ ratios of Bax/Bcl-2 and Bax/Bcl-xL	Tamura <i>et al.</i> , 2008

\*PG: 70% ethanol extract of whole ginseng, \*\*PD: mixture of ginsenosides Rb<sub>1</sub>, Rb<sub>2</sub>, Rc, Rd, Rg<sub>3</sub>, Rh<sub>2</sub> and Rh<sub>3</sub>

\*\*\* HPBLs: human peripheral blood lymphocyte

\*\*\*\* CBMN assay: Cytokinesis-blocked micronuclei assay

MnPCEs: micronucleated polychromatic erythrocytes

MnNCEs: micronucleated normochromatic erythrocytes.

<sup>†</sup> Amount of ginseng component administered

<sup>‡</sup> Route of delivered to animal: *i.p.* = Intrapertoneal injection, *p.o.* = Oral Administration(Per Oral)

<sup>§</sup> Dose rate of irradiation exposed to animal.

<sup>¶</sup> Type of subject for the test. ESCA: Endogenous spleen colony assay, JCA: jejunal crypt assay

<sup>#</sup> + or - indicates the administration time before or after irradiation, respectively.

내생적 비장 집락형성 시험 등에서 인삼추출물 (70% ethanol ext.)과 개별 ginsenosides 투여군에서 방어효과가 관찰되었으나 인삼 추출물 효과가 더 우수하였다 (Lee *et al.*, 2006). 또한 Zhang *et al.*, (1987)의 인삼 분획별 방사선 조사 생존율 비교에서도 사포닌 분획물보다는 인삼의 물 추출물의 효과가 우수하였다.

더욱이 ginsan으로 명명된 인삼의 APG는 방사선 조사 마우스에서 골수 및 비장세포에서 조혈 및 면역세포의 증가효과 (Song *et al.*, 2003)와 방사선 조사로 저하된 신장 세포의 항산화 방어시스템의 조절 (Han *et al.*, 2005b), 저하된 IFN- $\gamma$ 의 회복을 촉진하였다 (Han *et al.*, 2005a). 또한, APG는 방사선 조사 마우스의 DNA 손상의 회복 촉진과 세포사의 경감, 조혈 세포의 재생 촉진, 면역세포의 기능을 촉진하는 효과를 보였다 (Kim *et al.*, 2008). 이러한 결과를 통해 APG는 방사선 방어물질로 사용 가능성이 시사되었다. ginsan은 인삼 물 추출물의 에탄올 불용성 분획물로부터 정제한 다당류의 복합체로  $\alpha$  (1  $\rightarrow$  6)glucopyranoside와  $\beta$  (2  $\rightarrow$  6)fructofuranoside 가 5:2 (molar ratio)로 구성된 평균 분자량은 2,000 kD 정도이다 (Han *et al.*, 2005a).

한편 최근 랫드의 소장 상피세포 (IEC-6 cell) 배양실험을 통해  $\gamma$ -선조사로 유도되는 세포사에 대한 G-Rd의 방어 및 회복효과와 그 효과 작용기전이 보고되었다 (Tamura *et al.*, 2008). 그러나 ginsenoside Rd의 이러한 *in vitro* 처리농도 (2.5-40  $\mu$ M)가 *in vivo*에서 적절한 생리적 농도가 될 수 있을 것인지는 예측이 어렵다. 왜냐하면 최근 인삼의 경우투여 시 장내세균에 의해 소화된 ginsenosides의 대사체가 혈중에 흡수되어 약효를 발휘한다고 알려져 있기 때문이다 (Hasegawa *et al.*, 2004; Bae *et al.*, 2004; Lee *et al.*, 2009b).

이상에서와 같이 인삼 추출물, 추출 분획물, 그리고 순수분리된 개별 ginsenoside 들을 이용한 실험적 연구에서 인삼의 주요 약리활성분으로 알려진 사포닌 성분 (ginsenosides) 보다는 인삼의 물 추출물, 그리고 다당체 또는 단백질 분획에서 효과가 더 우수한 것으로 보고되었다. 특히 인삼의 물 추출물은 배당체 성분인 triterpene dammarane 구조의 ginsenosides를 포함하여 당류, 단백질, 펩티드, 아미노산, 페놀화합물, 무기질 등이 함유된 혼합물이다. 더욱이 인삼 물 추출물 중 ginsenoside 함량을 고려하면 인삼의 방사선 보호효과는 단일 성분 보다는 복합성분에 기인될 것으로 보이며 주된 성분은

다당체 성분과 단백질 분획물 등 비사포닌계 성분이 주목되고 있다.

## 2. 인삼의 방사선 보호작용 기전과 비특이적인 생체 저항력 증강 효과

이온화방사선에 의해서 생성된 활성 산소종 (ROS)은 지질의 과산화와 단백질 산화, DNA 가닥 절단과 유전자 불안정성을 유도하여 궁극적으로 세포사를 초래한다 (Nair *et al.*, 2001; Yamini and Gopal, 2010). 이러한 장애로부터 세포를 보호하기 위해서 세포는 ROS에 대한 항산화 방어시스템을 가지고 있으나 방사선 노출로 ROS가 증가하면 내인성 시스템은 유리기의 피해로부터 세포를 보호할 수 없게 된다. 인삼과 그 주요 성분들은 중추신경계, 심혈관계, 내분비계 그리고 면역계 등 복합적이고 다양한 약리작용을 나타낸다 (Attele *et al.*, 1999; Nam, 2002). 인삼의 다양한 약리학적 작용은 항산화 활성과 밀접히 연관되어 있다 (Lee *et al.*, 2005b; Attele *et al.*, 1999; Fu *et al.*, 2003; Kitts *et al.*, 2000b; Kang *et al.*, 2007).

인삼의 항산화 작용은 직접적으로 유리기 소거 효과를 통해 또는 간접적으로 항산화 효소의 활성 증가를 통해 발현되는 것으로 보고되었다 (Kitts *et al.*, 2000b; Kim *et al.*, 2002b; Zhang *et al.*, 1996). 인삼의 방사선 보호기전의 하나는 유리기 소거작용과 세포내 항산화 활성의 증강에 의해 매개되는 것으로 여겨진다 (Lee *et al.*, 2010). 방사선 조사전 ginsan 처리는 SODs, Catalase, GPx의 전사조절 (mRNA level), 단백질 발현과 효소활성을 증가시켰고 (Han *et al.*, 2005b), 조혈과정의 복원에 중요한 세포인 CFU-S (Kinnamon *et al.*, 1980)을 자극하여 자기 재생과 증식을 활성화하고, 내인성 방사선 보호활성을 가진 사이토카인 (IL-1, IL-6, IL-12, GM-CSF)의 생성 증가를 통해 방사선 보호 활성을 발현 한다 (Song *et al.*, 2003).

다른 가능성 있는 기전은 세포사멸 억제 작용에 기인된다. 방사선 조사 마우스의 소장 소낭선 세포의 세포사멸 검사에서 ginsan 처리는 세포사멸 촉진 단백질인 p53과 Bax의 발현을 억제하고 항 세포사멸 단백질인 Bcl-2의 발현을 증가시켰다 (Park *et al.*, 2011). 이와 같이 ginsan은 p53 의존적 경로의 조절을 통해 방사선 유도되는 세포사멸을 억제하는 것으로 추정된다. 따라서 인삼의 방사선 방어 작용은 항산화 효소의 유도와 항 세포사멸 단백질의 발현 촉진과 세포사멸 유도 단백질의 억제에 기인된다.

또한, 소장 상피세포 배양시험에서 ginsenoside Rd는 방사선 조사로 억제된 PI3K/Akt의 신호전달 경로의 활성화와 MEK의 불활성화, 그리고 세포사멸 과정에 중요한 역할을 하는 caspase 경로의 억제를 통해 세포사멸을 방어해주는 것으로 제시되었다 (Tamura *et al.*, 2008). 그러나 이러한 *in vitro* 결

과가 *in vivo*에서 적용될 것인지에 대해서는 추가적인 검증이 요망된다.

한편 방사선에 가장 민감한 기관 중의 하나인 조혈계 (hematopoietic system) 장애는 면역기능의 손상으로 인해 감염증을 초래하는 조혈증후군을 유발하여 사망을 초래하게 된다 (Verma *et al.*, 2010). 조혈증후군으로 인한 주된 사망원인은 중성구의 수적 감소로 기회감염에 의한 폐렴증과 위장관 점막을 통한 세균이동 증가 등이다. 이는 혈소판 감소증, 출혈동반 그리고 림프구의 세포사멸과 림프구 생성 부족으로 인한 적응 면역계의 결함으로 악화된다 (Whitnall *et al.*, 2000).

이에 인삼의 방사선 보호 작용은 면역 조절작용에 기인되는 것으로 여겨진다. 인삼 성분들은 T-림프구와 B-림프구의 면역 반응 증강과 사이토카인의 생성 증가 (Larsen *et al.*, 2004; Liou *et al.*, 2006; Rivera *et al.*, 2005; Takei *et al.*, 2004; Yu *et al.*, 2005), 자연살해세포 (NK cell) (Kim *et al.*, 1990; Hasegawa *et al.*, 2002), 수상돌기 세포 (dendritic cell) (Takei *et al.*, 2004; Kim *et al.*, 2009)의 활성화를 유도한다. 또한 대식세포 (Akagawa *et al.*, 1996)의 활성화를 비롯한 말초식세포의 탐식능 (Kang *et al.*, 2008; Kim *et al.*, 2005)과 GM-CSF 발현 증가 (Chen *et al.*, 2003)와 항염증 효과 (Lee *et al.*, 2005a) 등이 보고되었다.

ginsan은 방사선 조사 마우스의 혈소판, 림프구, 순환 호중구, GM-CFC, 비장에서 골수세포 수의 증가, 조혈기능 회복에 중요한 역할을 하는 IL-1, IL-6, IFN- $\gamma$ , IL-12 사이토카인의 유도, Th1 세포 기능을 증강시키는 효과가 있다 (Song *et al.*, 2003; Han *et al.*, 2005a; Kim *et al.*, 2007). 따라서 인삼의 방사선 방어 효과는 인삼과 그 성분의 면역기능 증강 작용에 의해 기인될 수 있음을 보여 주었다.

한편 방사선의 보호제 (radioprotecting agents)는 ① 방사선 보호제 (radioprotectors), ② 아답토젠 (adaptogens), ③ 흡착제 (absorbents)로서 방사성 핵종 ( $^{137}\text{Cs}$ ,  $^{90}\text{Sr}$ ,  $^{239}\text{Pu}$  등)의 흡수를 방어하는 약제 등과 같이 크게 3그룹으로 분류된다 (Nair *et al.*, 2001). 방사선 보호제는 일반적으로 유리기 소거 활성이나 수소 공여능 (donation of H atom)을 가진 Sulfhydryl compounds (Cysteine, Cysteamine, Glutathione, WR 2127)와 기타 항산화제들로서 골수, 장, 뇌의 보호제들이다. 아답토젠은 천연방사선 보호제로서 주로 저용량의 방사선에 보호효과를 발휘하고 독성이 극히 낮고 유기체의 전반적 비특이적 저항력을 강화시킨다 (Nair *et al.*, 2001).

Brekhmann과 Dardymov (1969)은 인삼의 적응설 (adapto-gen theory)을 제창하면서 인삼의 기본적인 약리효능은 생체의 비특이적 저항력 증대에 기인함을 강조하였다. 적응소 (aptogen)의 구비조건으로서 무독, 비특이적, 비국소적, 생체에 대한 물리적, 화학적, 생물학적 역경에 대하여 생체 저항력을 증대시켜 생체기능의 정상화 작용을 나타내는 특성 등의 구비조건을



제시하였다 (Lee *et al.*, 1984). 그 동안의 인삼의 실험적/임상적 연구를 통해 밝혀지고 있는 인삼의 안전성 (Coon, 2002; Nam, 1996; Kitts, 2000a; Scaglione *et al.*, 1996)과 비특이적 면역력 증강작용과 유해한 외적 자극에 대한 항스트레스 작용 (Jia *et al.*, 2009b; Kaneko *et al.*, 2004; Nam, 1996) 등을 비롯한 다양한 약리작용들은 적응소적 특성과 잘 부합되는 것이다.

이러한 면에서 인삼의 방사선 보호 작용기전은 인삼과 그 성분이 유리기 소거작용과 내인성 항산화 시스템에 관여하여 숙주의 면역력 증강 작용을 통한 방사선에 대한 저항력 증진과 그 회복 촉진 작용을 매개로하여 발현되는 것으로 생각된다. 그러나 방사선 보호활성 성분의 구명과 그 분자기전은 금후 연구해야 할 과제로 남아 있다.

## 인삼의 임상 적용과 전망

### 1. 방사선 장애 증상 경감을 위한 인삼의 임상적 응용

이온화 방사선은 인간생활에 악영향을 미치는 주요한 외인성인자 중의 하나이다. 방사선에 의해 유도되는 세포 손상을 줄이기 위한 항산화제의 효능 연구는 지난 50여년 이상 동물 실험을 통해 이루어져 왔다. 그러나 사람의 노출 상황에 대한 방사선 보호제의 응용은 항산화 효소와 non-protein thiols (NPSH)와 같은 내인성 항산화 물질들이 어느 정도의 보호 효과가 있지만 응용이 확대되고 있지는 않다 (Weiss *et al.*, 2003). 방사선 보호 합성제는 대부분이 고가이고 부작용 때문에 임상적 사용이 제한되고 있으므로 효과가 우수하고 저독성의 대체제 개발이 요망되고 있다. 지난 수년간 연구를 통해 인삼을 포함한 수종의 약용식물이 방사선 보호활성을 가지고 있는 것으로 보고되었다 (Baliga *et al.*, 2010).

그 동안 항암제나 방사선요법의 효과 증강과 피로감, 암성 통증, 호흡기 감염, 위장관 부작용, 체중 감소 등의 부작용을 경감하기 위한 보조요법제로서 인삼을 포함한 한약재들이 많이 이용되어 왔다 (Qi *et al.*, 2010). 그러나 방사선 보호 활성과 관련된 임상적 연구는 매우 제한적이다. 홍삼분말을 복용한 방사선 조사 자궁암 환자 (n=32)의 경우 홍삼투여로 면역지표인 Th/Ts의 비율이 대조군에 비해 상승경향을 보이고 하리 (下痢) 발생빈도가 낮아 장관점막 보호효과가 시사되었다 (Tanaka, 1989). 자궁암환자 (n=50)의 수술 후 방사선요법 시 홍삼분말 투여 (5 g/일, 5주간)는 특히 혈소판 수의 회복 촉진 효과가 있다 (Chang *et al.*, 1980). 또한 비인두암 (nasopharyngeal carcinoma) 환자의 방사선조사와 인삼다당체 주사 요법을 병행한 결과 방사선요법 단독 시행 대조군에 비해 말초혈액의 NK, LAK 세포의 활성도 증가와 면역기능 개선으로 방사선요법의 부작용을 제거하는 효과가 있음이 보고되었다 (Xie *et al.*, 2001).

최근 인삼을 함유한 한방제로서 보중익기탕제가 방사선 보호활성을 나타내고 (Kim *et al.*, 2002a), 암환자 (유방암, 위암, 대장암 등)를 대상으로 한 임상시험에서 (n=40) 특히 암환자들이 많이 호소하는 피로증상을 유의하게 개선시키는 효과를 보였다 (Jeong *et al.*, 2010). 또한 인삼 함유 처방인 십전대보탕도 항암제나 방사선에 의한 조혈기능 장애의 회복을 촉진하는 효과가 보고되었다 (Onishi *et al.*, 1990; Hisha *et al.*, 1997).

### 2. 금후 전망

방사선 보호제와 관련한 많은 실험적 연구들이 이루어져 왔으나 지금까지 방사선 보호제의 모든 전제 조건을 만족할 만한 이용 가능한 방사선 보호제는 아직 없다. 예를 들면 축적 독성이나 비가역적 독성이 없고, 효과가 장기간 지속되고, 그리고 섭취의 편리성 등의 전제조건에 부합되는 보호제가 없다 (Arora *et al.*, 2005). 실험실에서 개발된 많은 화학적 합성제들은 임상적 적용은 실패하였다. 임상적용의 주된 실패요인은 독성 때문이었다. 이러한 면에서 독성이 적고 보다 효과적인 식물성 소재를 중심으로 방사선 보호약물의 탐색이 계속되고 있는 것이다.

그동안 실험적 연구 (*in vitro*, *in vivo*)을 통해 인삼은 방사선 보호제의 기능으로서 중요한 평가 지표인 생존율의 증가 효과를 비롯하여 방사선에 취약한 조직 (골수, 림프기관, 소장 소낭선, 고환 등)의 생존과 세포사 억제 및 생화학적 지표의 개선을 통한 방어 효과가 관찰되었다. 그러나 효과면에서 화학적 합성화합물보다 약하다하더라도 독성이 거의 없다는 면에서 그 대안이 될 수 있다고 본다.

지금까지 고려인삼의 방사선 방어 효과 시험은 인삼 추출물과 성분분획물이 대부분이고 일부 순수 분리된 ginsenosides들이 사용되었다. 특히 이들 혼합물에 대한 함유성분 조성이 불분명하고 또한 성분의 표준화가 되지 않았기 때문에 금후 효과의 재현성 확보에 어려움이 예상된다. 인삼은 부위별 (Li *et al.*, 2010) 또는 가공방법별 성분함량 (Choi *et al.*, 2010)과 그 조성이 상이하고 항산화 활성도 차이가 있으므로 (Jo *et al.*, 2011) 인삼 추출물의 표준화를 위해서는 성분과 약리활성과의 상관성을 고려한 원료삼의 표준화가 선행되어야 한다.

또한, 인삼의 투여 경로가 거의 대부분 복강투여 (*i.p.*)에 의한 효과이므로 인삼의 임상적 투여 경로인 경구투여 (*p.o.*)에 의한 효능 평가가 더 많이 이루어져야 할 것이다. 특히 인삼의 배당체 성분은 경구투여 경우 소화된 대사체 성분이 흡수되어야 약효를 발휘하는 것으로 알려지고 있기 때문에 투여 경로에 따라 효과가 다를 수 있기 때문이다. 앞으로 암의 방사선요법 시 가능성 있는 보조요법제로서 인삼 또는 시너지 효과를 낼 수 있는 식물성 소재에 대한 보다 많은 기초 및 임상 연구가 이루어지기를 기대한다. 아울러 인삼의 방사선 효

과에 대한 연구의 대부분은 방사선 조사 전 인삼추출물을 투여한 예방적 방어효과이다. 이와 관련하여 예방적 효과를 증시하는 건강기능식품으로 독성이 거의 없는 천연물로서 꾸준히 섭취함으로써 방사선 노출 기회에 대비한 인삼의 유용성이 기대된다. 금후 임상적 응용 확대를 위해서는 보다 많은 임상 실험의 확충을 통한 유효성 증거 제시가 요망된다.

## 감사의 글

본 논문은 농촌진흥청에서 시행한 지역전략작목 산학연협력 단 사업비의 지원으로 수행된 결과의 일부로 이에 감사 드립니다.

## LITERATURE CITED

- Adams GE.** (1984). Lethality from acute and protracted radiation exposure in man. *International Journal of Radiation, Biology and Related Studies in Physics, Chemistry, and Medicine.* 46:209-217.
- Akagawa G, Abe S, Tansho S, Uchida K and Yamaguchi H.** (1996). Protection of C3H/HE J mice from development of *Candida albicans* infection by oral administration of Juzen-taiho-to and its component, Ginseng radix: possible roles of macrophages in the host defense mechanisms. *Immunopharmacology and Immunotoxicology.* 18:73-89.
- Arora R, Gupta D, Chawla R, Sagar R, Sharma A, Kumar R, Prasad J, Singh S, Samanta N and Sharma RK.** (2005). Radioprotection by plant products: Present status and future prospects. *Phytotherapy Research.* 19:1-22.
- Attele AS, Wu JA and Yuan CS.** (1999). Ginseng pharmacology. *Biochemical Pharmacology.* 58:1685-1693.
- Bae EA, Han MJ, Kim EJ and Kim DH.** (2004). Transformation of ginseng saponins to ginsenoside Rh2 by acids and human intestinal bacteria and biological activities of their transformants. *Archives of Pharmacal Research.* 27:61-67.
- Baliga MS and Rao S.** (2010). Radioprotective potential of mint: a brief review. *Journal of Cancer Research and Therapeutics.* 6:255-262.
- Brekhman II and Dardymov IV.** (1969). New substances of plant origin which increase nonspecific resistance. *Annual Review Pharmacology.* 9:419-430.
- Catena C, Conti D, Parasacchi P, Mareno P and Bortolato B.** (1996). Micronuclei in cytokinesis-blocked lymphocytes may predict patient response to radiotherapy. *International Journal of Radiation Biology.* 70:301-308.
- Chang YS, Park CI and Noh HI.** (1980). The effect of Panax ginseng on the postoperative radiation complication in cervical cancer patients. In *Proceedings of 3rd International Ginseng Symposium.* Korea Ginseng Research Institute Press, Seoul, Korea. p. 197-205.
- Chen D, Wang SL and Wang YP.** (2003). Experimental study on expression of GM-CSF from human endothelial cells and monocytes induced by total saponins of *Panax ginseng.* *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.* 23:845-847.
- Choi JE, Nam KY, Li XG, Kim BY, Cho HS and Hwang KB.** (2010). Changes of chemical compositions and Ginsenoside contents of different root parts of Ginsengs with processing method. *Korean Journal of Medicinal Crop Science.* 18:118-125.
- Coon JT and Ernst E.** (2002). Panax ginseng: a systematic review of adverse effects and drug interactions. *Drug Safety.* 25:323-344.
- Fenech M, Denham J and Francis W.** (1990). Micronuclei in cytokinesis-blocked lymphocytes of cancer patients following fractionated partial-body radiotherapy. *International Journal of Radiation Biology.* 57:373-384.
- Fenech M and Morley AA.** (1985). Measurement of micronuclei in lymphocytes. *Mutation Research.* 147:29-36.
- Finch SC.** (1987). Acute radiation syndrome. *Journal of American Medical Association.* 258:664-667.
- Fu Y and Ji LL.** (2003). Chronic ginseng consumption attenuates age-associated oxidative stress in rats. *Journal of Nutrition.* 133:3603-3609.
- Gale RP and Butturini A.** (1990). The role of hematopoietic growth factors in nuclear and radiation accidents. *Experimental Hematology.* 18:958-964.
- Han SK, Song JY, Yun YS and Yi S.** (2005a). Ginsan improved Th1 immune response inhibited by gamma radiation. *Archives of Pharmacal Research.* 28:343-350.
- Han YS, Son SJ, Akhalaia M, Platonov A, Son HJ, Lee KH, Yun YS and Song JY.** (2005b). Modulation of radiation-induced disturbances of antioxidant defense systems by ginsan. *Evidence-Based Complementary Alternative Medicine.* 2:529-536.
- Hasegawa H.** (2004). Proof of the mysterious efficacy of ginseng: Basic and clinical trials: Metabolic activation of ginsenoside: Deglycosylation by intestinal bacteria and esterification with fatty acid. *Journal of Pharmacological Sciences.* 95:153-157.
- Hasegawa H, Suzuki R, Nagaoka T, Tezuka Y, Kadota S and Saiki I.** (2002). Prevention of growth and metastasis of murine melanoma through enhanced of murine melanoma through enhanced natural-killer cytotoxicity by fatty acid-conjugate of protopanaxatriol. *Biological & Pharmaceutical Bulletin.* 25: 861-866.
- He JL, Jin HY, Jin IF and Gao SY.** (2000). Monitoring of human exposure to radiation with the binucleated lymphocyte micronucleus assay. *Biomedical and Environmental Sciences.* 13:32-36.
- Hisha H, Yamada H, Masumi H, Sakurai MH, Kiyohara H, Li Y, Yu C, Takemoto N, Kawamura H, Yamaura K, Shinohara S, Komatsu Y, Aburada M and Ikehara S.** (1997). Isolation and identification of hematopoietic stem cell-stimulating substances from Kampo (Japanese Herbal) medicine, Juzen-Taiho-To. *Blood.* 90:1022-1030.
- Hosseinimehr SJ, Zakaryae V and Froughzadeh M.** (2006). Oral oxymetholone reduces mortality induced by gamma irradiation in mice through stimulation of hematopoietic cells. *Molecular Cellular Biochemistry.* 287:193-199.
- Hosseinimehr SJ.** (2007). Trends in the development of radioprotective agents. *Drug Discovery Today.* 12:794-805.

- Ivanova T, Han YS, Son HJ, Yun YS and Song JY.** (2006). Antimutagenic effect of polysaccharide ginsan extracted from *Panax ginseng*. *Food Chemical Toxicology*. 44:517-521.
- Jagetia GC.** (2007). Radioprotective potential of plants and herbs against the effect of ionizing radiation. *Journal of Clinical Biochemical Nutrition*. 40:74-81.
- Jeong JS, Ryu BH, Kim JS, Park JW, Choi WC and Yoon SW.** (2010). Bojungikki-tang for cancer-related fatigue: A pilot randomized clinical trial. *Integrative Cancer Therapies*. 9:331-338.
- Jia L and Zhao Y.** (2009a). Current evaluation of the Millennium Phytomedicine- Ginseng (I): Etymology, Pharmacognosy, Phytochemistry, Market and Regulations, *Current Medicinal Chemistry*. 16:2475-2484.
- Jia L, Zhao Y and Liang XJ.** (2009b). Current evaluation of the millennium phytomedicine-ginseng (II): Collected chemical entities, modern pharmacology, and clinical applications emanated from traditional Chinese medicine. *Current Medicinal Chemistry*. 16:2924-2942.
- Jo JE, Kim KH, Kim MS, Choi JE, Byun MW and Yook HS.** (2011). Antioxidant activity from different root parts of 6-year-old *Panax ginseng* C.A. Meyer (Yun-poong). *Journal of the Korean Society of Food Science and Nutrition*. 40:493-499.
- Kaneko H and Nakanishi K.** (2004). 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. *Journal of Pharmacological Sciences*. 95:158-162.
- Kang KA, Kang JH and Yang MP.** (2008). Ginseng total saponin enhances the phagocytic capacity of canine peripheral blood phagocytes *in vitro*. *American Journal of Chinese Medicine*. 36:329-341.
- Kang KS, Kim HY, Baek SH, Yoo HH, Park JH and Yokozawa T.** (2007). Study on the hydroxyl radical scavenging activity changes of ginseng and ginsenoside-Rb<sub>2</sub> by heat processing. *Biological & Pharmaceutical Bulltin*. 30:724-728.
- Karbownik M and Reiter RJ.** (2000). Antioxidative effects of melatonin in protection against cellular damage caused by ionizing radiation. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 225:9-22.
- Keum YS, Park KK, Lee JM, Chun KS, Park JH, Lee SK, Kwon H and Surh YJ.** (2000). Antioxidant and anti-tumor promoting activities of the methanol extract of heat-processed ginseng. *Cancer Letters*. 150:41-48.
- Kim CM.** (1990). Mechanism of the radioprotective activity of ginseng protein fraction. *Proceedings of International Symposium on Korean Ginseng*. The Society for Korean Ginseng:20-21.
- Kim CM and Choi MK.** (1992). Radioprotective effects of ginseng protein. *Yakhak Hoeji*. 36:449-454.
- Kim CM and Han GS.** (1985). DNA repair enhancement by radioprotective ginseng protein. *Yakhak Hoeji*. 29:246-252.
- Kim CM and Park SY.** (1988). Effects of ginseng protein on relative survival and chromosome aberration of UV irradiated cells. *Archives of Pharmacal Research*. 11:225-220.
- Kim DJ and Chang CC.** (1994). The effects of Red ginseng extracts on antioxidant enzyme activities and lipid peroxidation of kindney in Y-postirradiated mice. *Korea Journal of Ginseng Sciences*. 18:25-31.
- Kim DS, Park E, Song JY, Park CM, Son HY, Hwang KK and Jee YH.** (2008). Protective effects of an acidic polysaccharide of *Panax ginseng* on hematopoietic and immune systems of gamma-rays-irradiated mice. *Laboratory Animal Research*. 24:173-178.
- Kim DY and Chang JC.** (1998a). Radioprotective effect of ginseng components on antioxidant enzymes, glutathione and lipid peroxidation of liver in  $\gamma$ -irradiated mice. *Korea Journal of Ginseng Sciences*. 22:1-10.
- Kim HJ, Kim MH, Buon YY, Park JW, Jee YH and Joo HG.** (2007). Radioprotective effects of an acidic polysaccharide of *Panax ginseng* on bone marrow cells. *Journal of Veterinary Science*. 8:39-44.
- Kim JY, Germolec DR and Luster MI.** (1990). *Panax ginseng* as a potential immuno- modulator: studies in mice. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*. 12:257-276.
- Kim JY, Lee HJ, Kim JS and Ryu JH.** (2005). Induction of nitric oxide synthase by saponins of heat-processed ginseng. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. 69:891-895.
- Kim KH, Lee YS, Jung IS, Park SY, Chung HY, Lee IR and Yun YS.** (1998b). Acidic polysaccharide from *Panax ginseng*, ginsan, induces Th1 cell and macrophage cytokines and generates LAK cells in synergy with rIL-2. *Planta Medica*. 64:110-115.
- Kim MH, Yun-Young Byon, Eun-Ju Ko, Jie-Young Song, Yeon-Sook Yun, Taekyun Shin and Joo HG.** (2009). Immunomodulatory activity of ginsan, a polysaccharide of *Panax ginseng*, on dendritic cells. *Korean Journal of Physiology & Pharmacology*. 13:169-173.
- Kim SH, Cho CK, Yoo SY, Koh KH, Yun HG and Kim TH.** (1993). In vivo radioprotective activity of *Panax ginseng* and diethyldithiocarbamate. *In Vivo*. 7:467-470.
- Kim SH, Jeong KS, Ryu SY and Kim TH.** (1998c). *Panax ginseng* prevents apoptosis in hair follicles and accelerates recovery of hair medullary cells in irradiated mice. *In Vivo*. 12:219-222.
- Kim SH, Lee HL, Kim SR, Lee JH, JO SK, Nah SY, Son CS and Shin DH.** (2001). Effect of red ginseng, white ginseng and diethyldithiocarbamate in irradiated mice. *Journal of Ginseng Research*. 25:68-73.
- Kim SH, Lee SE, Oh H, Kim SR, Yee ST, Yu YB, Byun MW and Jo SK.** (2002a). The radioprotective effects of bu-zhong-yiqi-tang: A prescription of traditional Chinese medicine. *American Journal of Chinese Medicine*. 30:127-137.
- Kim YK, Guo Q and Packer L.** (2002b) Free radical scavenging activity of red aqueous extracts. *Toxicology*. 172:149-156.
- Kinnamon KE, Ketterling LL, Stampfli HF and Grenan MM.** (1980). Mouse endogenous spleen counts as a means of screening for antiradiation drug. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. :370-373.
- Kitts DD and Hu C.** (2000a). Efficacy and safety of ginseng. *Public Health Nutrition*. 4:473-485.
- Kitts DD, Wijewickreme A N and Hu C.** (2000b). Antioxidant properties of a North American ginseng extract. *Molecular Cellular Biochemistry*. 203:1-10.
- Kumar M, Sharma MK, Saxena PS and Kumar A.** (2003).

- Radioprotective effect of *Panax ginseng* on the phosphatases and lipid peroxidation level in testes of Swiss albino mice. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. 26:308-312.
- Larsen MW, Moser C, Høiby N, Song Z and Kharazmi A.** (2004). Ginseng modulates the immune response by induction of interleukin-12 production. *Acta Pathologica Microbiologica et Immunologica Scandinavica*. 112:369-373.
- Lee HJ, Kim JS, Song MS, Seo HS, Moon C, Kim JC, Jo SK, Jang JS and Kim SH.** (2009a). Photoprotective effect of red ginseng against ultraviolet radiation-induced chronic skin damage in the hairless mouse. *Phytotherapy Research*. 23:399-403.
- Lee HJ, Kim SR, Kim JC, Kang CM, Lee YS, Jo SK, Kim TH, Jang JS, Nah SY and Kim SH.** (2006). In vivo radioprotective effect of *Panax ginseng* C. A. Meyer and identification of active ginsenosides. *Phytotherapy Research*. 20:392-395.
- Lee J, Lee E, Kim D, Lee J, Yoo J and Koh B.** (2009b). Studies on absorption, distribution and metabolism of ginseng in humans after oral administration. *Journal of Ethnopharmacology*. 122:143-148.
- Lee JY, Nam KY and Kim SG.** (1984). Introduction to Korean Ginseng. Korea Ginseng & Tobacco Research Institute Press, Seoul, Korea. p. 22-23.
- Lee SH, Seo GS, Ko G, Kim JB and Sohn DH.** (2005a). Anti-inflammatory activity of 20(S)-protopanaxadiol: enhanced heme oxygenase 1 expression in RAW 264.7 cells. *Planta Medica*. 71:1167-1170.
- Lee TK, Johnke RM, Allison RR, O'Brien KF and Dobbs LJ Jr.** (2005b). Radioprotective potential of ginseng. *Mutagenesis*. 20:237-243.
- Lee TK, O'Brien KF, Wang W, Johnke RM, Sheng C, Benhabib SM, Wang T and Allison RR.** (2010). Radioprotective effect of American ginseng on human lymphocytes at 90 minutes postirradiation: a study of 40 cases. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 16:561-567.
- Lee TK, Allison RR, O'Brien KF, Khazanie PG, Johnke RM, Brown R, Bloch RM, Tate ML, Dobbs LJ and Kragel PJ.** (2004). Ginseng reduces the micronuclei yield in lymphocytes after irradiation. *Mutation Research*. 557:75-84.
- Lee TK, Wang W, O'Brien KF, Johnke RM, Wang T, Allison RR and Diaz AL.** (2008). Effect of North American ginseng on 137Cs-induced micronuclei in human lymphocytes: a comparison with WR-1065. *Phytotherapy Research*. 22:1614-1622.
- Li XG, Kang SJ, Han JS, Kim JS and Choi JE.** (2010). Comparison of growth increment and ginsenoside content in different parts of ginseng cultivated by direct seeding and transplanting. *Korean Journal of Medicinal Crop Science*. 18:118-125
- Liou CJ, Huang WC and Tseng J.** (2006). Short-term oral administration of ginseng extract induces type-I cytokine production. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*. 28: 227-240.
- Matsuda H, Yamazaki M, Asanuma Y and Kubo M.** (2003). Promotion of hair growth by ginseng radix on cultured mouse vibrissal hair follicles. *Phytotherapy Research*. 17:797-800.
- McBride WH, Chiang CS, Olson JL, Wang CC, Hong JH and Pajonk F.** (2004). A sense of danger from radiation. *Radiation Research*. 162:1-9.
- Moller P and Loft S.** (2004). Interventions with antioxidants and nutrients in relation to oxidative DNA damage and repair. *Radiation Research*. 551:79-89
- Moulder JE.** (2004). Post-irradiation approaches to treatment of radiation injuries in the context of radiological terrorism and radiation accidents: a review. *International Journal of Radiation Biology*. 80:3-10.
- Nair CKK, Parida DK and Nomura T.** (2001). Radioprotectors in radiotherapy. *Journal of Radiation Research*. 42:21-37.
- Nam KY.** (1996). Recent trend In Korean Ginseng(Component and Efficacy). Chonil Press, Daejeon, Korea. p.4-79.
- Nam KY.** (2002). Clinical applications and efficacy of Korean ginseng (*Panax ginseng* C. A. Meyer). *Journal of Ginseng Research*. 26:111-131.
- Ohnishi Y, Yasumizu R, Fan H, Liu J, Takao-Liu F, Komatsu Y, Hosoya E, Good RA and Ikehara S.** (1990). Juzen-Taiho-To, a traditional oriental medicine, on hematopoietic recovery from radiation injury in mice, *Experimental Hematology*. 118:18-22.
- Pande S, Kumar M and Kumar A.** (1998). Evaluation of radiomodifying effects of root extract of *Panax ginseng*. *Phytotherapy Research*. 12:13-17.
- Park H, Lee MK and Cho BG.** (1988). Shape and Compound Relationship in ginseng quality. In *Proceeding of 5th International Ginseng Symposium*. Korea Ginseng & Tobacco Research Institute Press, Seoul, Korea. p. 133-138.
- Park UJ, Hwang IS, Song JY and Jee Yh.** (2011). Acidic polysaccharide of *Panax ginseng* as a defense against small intestinal damage by whole-body gamma irradiation of mice. *Acta Histochemica*. 113:19-23.
- Pecaut M.J, Nelson, GA and Gridley, DS** (2001). Dose and dose rate effects of whole-body gamma-irradiation: I. Lymphocytes and lymphoid organs. *In Vivo*. 15:195-208.
- Prasad KN.** (1995). *Handbook of Radiobiology*, CRC Press. (Florida, USA).
- Qi F, Li A, Inagaki Y, Gao J, Li J, Kokudo N, Li XK and Tang W.** (2010). Chinese herbal medicines as adjuvant treatment during chemo- or radio-therapy for cancer. *Bioscience Trends*. 4:297-307.
- Rades D, Fehlauer F, Bajrovic A, Mahlmann B, Richter E and Alberti W.** (2004). Serious adverse effects of amifostine during radiotherapy in head and neck cancer patients. *Radiotherapy and Oncology*. 70:261-264.
- Rivera E, Ekholm Pettersson F, Inganas M, Paulie S and Gronvik KO.** (2005). The Rb<sub>1</sub> fraction of ginseng elicits a balanced Th1 and Th2 immune response. *Vaccine*. 23:5411-5419.
- Santini V and Giles FJ.** (1999). The potential of amifostine: from cytoprotectant to therapeutic agent. *Haematologica*. 84:1035-1042.
- Scaglione F, Cattaneo G, Alessandria M and Cogo R.** (1996). Efficacy and safety of the standardised Ginseng extract G115 for potentiating vaccination against the influenza syndrome and

- protection against the common cold. *Drugs under Experimental and Clinical Research*. 22:65-72.
- Shim JY, Han Y, Ahn JY, Yun YS and Song JY.** (2007). Chemoprotective and adjuvant effects of immunomodulator ginsan in cyclophosphamide-treated normal and tumor bearing mice. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 20:487-497.
- Sin JS, Park JH, Kim SH, Kim HJ and Kim YC.** (2007). Effects of sun ginseng on the crypt cell survival in mice irradiated with high-energy X-ray. *Journal of Environmental Toxicology*. 21:73-82.
- Somosi Z, Horváth G, Telbisz A, Réz G and Pálfia Z.** (2002). Morphological aspects of ionizing radiation response of small intestine. *Micron*. 33:167-78.
- Song JY, Han SK, Bae KG, Lim DS, Son SJ, Jung IS, Yi SY and Yun YS.** (2003). Radioprotective effects of ginsan, an immunomodulator. *Radiation Research*. 159:768-774.
- Takeda A, Katoh N and Yonezawa M.** (1982). Restoration of radiation injury by ginseng. III. Radioprotective effect of thermostable fraction ginseng extract on mice, rats and guinea pigs. *Journal of Radiation Research*. 23:150-167.
- Takeda A, Ynezawa M and Katoh N.**(1981). Restoration of radiation injury by ginseng. I. Responses of X-irradiated mice to ginseng extract. *Journal of Radiation Research*. 22:323-335.
- Takeda A.** (1983). Rescue of radiation injury by ginseng extract. *The Ginseng Review* 1:17-26.
- Takei M, Tachikawa E, Hasegawa H and Lee JJ.** (2004). Dendritic cells maturation promoted by M1 and M4, end products of steroidal ginseng saponins metabolized in digestive tracts, drive a potent Th1 polarization. *Biochemical Pharmacology*. 68:441-452.
- Tamura T, Cui X, Sakaguchi N and Akashi M.** (2008). Ginsenoside Rd prevents and rescues rat intestinal epithelial cells from irradiation-induced apoptosis. *Food and Chemical Toxicology*. 46:3080-3089.
- Tanaka T.** (1989). Protective effects of ginseng against radiation-induced damages. *In Kumakai et al., (ed.) Medicinal Ginseng '89*. Kyoritz Publishing Co. Press. Tokyo, Japan. p. 207-218.
- Verma P, Sharma P, Parmar J, Sharma P, Agrawal A and Goyal PK.** (2010). Amelioration of radiation-induced hematological and biochemical alterations in Swiss albino mice by *Panax ginseng* extract. *Integrative Cancer Therapies*. 10:77-84.
- Wang BJ.** (1991). The research on radioprotective agents in chinese materia medica. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz. Rio De Janeiro*. 86:165-167.
- Weiss JF and Landauer MR.** (2003). Protection against ionizing radiation by antioxidant nutrients and phytochemicals. *Toxicology*. 189:1-20.
- Whitnall MH, Elliott TB, Harding RA, Inal CE, Landauer MR, Wilhelmsen CL, McKinney L, Miner VL, Jackson WE3rd, Loria RM, Ledney GD and Seed TM.** (2000). Androstenediol stimulates myelopoiesis and enhances resistance to infection in gamma-irradiated mice. *International Journal of Immunopharmacology*. 22:1-14.
- Xie FY, Zeng ZF and Huang HY.** (2001). Clinical observation on nasopharyngeal carcinoma treated with combined therapy of radiotherapy and ginseng polysaccharide injection. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 21:332-334.
- Yamini K and Gopal K.** (2010). Natural radioprotective agents against ionizing radiation- An overview. *International Journal of PharmTech Research*. 2:1421-1426.
- Yonezawa M, Katoh N and Takeda A.** (1981). Restoration of radiation injury by ginseng. 2. Some properties of the radioprotective substance. *Journal of Radiation Research*. 22:336-343.
- Yonezawa M, Katoh M and Takeda A.** (1985). Restoration of radiation injury by ginseng. . stimulation of recoveries in CFUs and Megakaroyocyte counts related to the prevention of occult blood appearance in X-irradiated mice. *Journal of Radiation Research*. 26:436-442.
- Yonezawa S.** (1985). Radiation and Ginseng. *In Kumakai et al., (ed.) Medicinal Ginseng '85(basic and clinical research)*, Kyoritz Publishing Co., Ltd, Press. Tokyo, Japan. p. 71-83.
- Yu JL, Dou DQ, Chen XH, Yang HZ, Hu XY and Cheng GF.** (2005). Ginsenoside-Ro enhances cell proliferation and modulates Th1/Th2 cytokines production in murine splenocytes. *Yao Xue Xue Bao*. 40:332-336.
- Yun YS.** (2002). Development of myeloid protector by using ginsan. *Korea Institute of Radiological and Medical Sciences Press. Seoul, Korea*. p.45-49.
- Zhang D, Yasuda T, Yu Y, Zheng P, Kawabata T, Ma Y and Okada S.** (1996). Ginseng extract scavenges hydroxyl radical and protects unsaturated fatty acids from decomposition caused by iron-mediated lipid peroxidation. *Free Radical Biology and Medicine*. 20:145-150.
- Zhang JS, Sigdestad CP, Gemmell MA and Grdina DJ.** (1987). Modification of radiation response in mice by fractionated extracts of *Panax ginseng*. *Radiation Research*. 112:156-163.
- Zhou Y and Mi MT.** (2005). Genistein stimulates hematopoiesis and increases survival in irradiated mice. *Journal of Radiation Research*. 46:425-433.