

팽화발효홍삼이 Streptozotocin 유발 당뇨쥐의 혈당관련 지표에 미치는 영향

박주현¹ · 성기승¹ · 김성수¹ · 심건섭² · 한찬규^{1*}

¹한국식품연구원

²(주)그린바이오

Effects of Puffed and Fermented Red Ginseng on Blood Glucose-related Biomarkers in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats

Ju-Hun Park¹, Ki-Seung Sung¹, Sung-Soo Kim¹, Gun-Sub Shim², and Chan-Kyu Han^{1*}

¹Korea Food Research Institute, Gyeonggi 463-746, Korea

²Green Bio Co., Ltd., Gyeonggi 467-863, Korea

Abstract

This study was performed to investigate the effects of puffed and fermented red ginseng on blood glucose-related biomarkers in streptozotocin-induced diabetic rats. Male Sprague-Dawley diabetic rats were orally injected with 0.85% NaCl as a diabetic control (DC), 300 mg/kg general red ginseng (RG), 300 mg/kg puffing red ginseng fermented by mixed strain culture of *Bifidobacterium breve* and *Lactobacillus delbrueckii* (BL), and 300 mg/kg puffing red ginseng fermented by *Enterococcus faecalis* (EF) for 5 weeks. The blood glucose level of group BL was significantly lower maintained than in groups DC and RG for the experimental period ($p < 0.05$). It was also significantly lower than in groups DC, RG, and EF at the 5th week ($p < 0.05$). In the oral glucose tolerance test, the blood glucose of group BL was maintained the lowest level ($p < 0.05$), and the area under the blood glucose curve (AUC) was also significantly lower in group BL than in group DC ($p < 0.05$). The fasting blood glucose and insulin levels after the experiment were significantly low in group BL ($p < 0.05$), and the HOMA-IR was more significantly low in groups BL and EF than in group DC ($p < 0.05$). Also, the HbA1c content of group BL was significantly low than in groups DC and RG ($p < 0.05$). The serum TC level was significantly decreased in groups RG, BL, and EF than in group DC ($p < 0.05$), and the LDL-C content was significantly low in group BL than in group DC ($p < 0.05$). From the findings, it was shown that the puffed and fermented red ginseng made using a mixed strain culture of *B. breve* and *L. delbrueckii* could improve blood glucose-related biomarkers.

Key words: puffed and fermented red ginseng, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus delbrueckii*, blood glucose, diabetic rats

서 론

최근 경제성장과 더불어 국민소득이 증대됨에 따라 사람들의 식생활 패턴이 서구화되면서 당뇨병의 유병률이 증가되는 추세에 있다. 당뇨병은 인슐린의 절대적 또는 상대적 결핍으로 인하여 야기되며 여러 조직에서 인슐린 작용 저하에 의한 탄수화물, 지방, 단백질 등의 대사 장애를 비롯하여 각종 병리학적 증세를 초래한다(1,2). 일반적으로 당뇨병에 의한 질병 및 대사증후군으로는 뇌졸중, 실명, 심근경색증, 만성신부전증 및 혈중 중성지방과 LDL-콜레스테롤의 증가, HDL-콜레스테롤의 감소 등의 지질대사 이상을 들 수 있다(3-5).

홍삼은 대표적인 기능성식품으로 여러 분야에서 그 효능을 인정받고 있다. 특히 식후혈당 개선효과(6-9)는 당뇨병 환자에게 있어 주목할 만하며 최근에는 발효홍삼이 개발됨

으로써 연구의 필요성이 높아지고 있다. 홍삼은 수삼을 찌서 말린 것으로, 인삼사포닌, 페놀계화합물, 폴리아세틸렌, 산성다당체, 산성펩티드, 인삼단백질, sesquiterpene계 화합물, 리그난계 화합물인 고미신(gomisin-N, -A), 미량 알칼로이드 등의 생리활성 물질들이 함유되어 있다(10-17). 이중 홍삼에 존재하는 자연상태의 사포닌 성분인 진세노사이드 Rb1, Rb2, Rc 등은 체내로 직접 흡수되지 않고, Rh2, Compound-K 등과 같은 최종대사물로 전환되어 흡수되는데, 발효홍삼은 이러한 생물학적 전환을 사람의 장내 유익균인 유산균을 이용해 장에서 신속하게 흡수되어지도록 한 것이다(18). 이러한 발효홍삼은 식후 혈당증가를 저하시키는 효과 및 당뇨병 세포모델에서의 산화스트레스 개선효과 등이 입증된 바 있다(19). 한편, 최근 연구에 의하면 가열처리 온도와 압력 및 시간에 따른 인삼의 폴리페놀, 플라보노이드, 진세노사이드 등의 성분 변화양상에 관한 연구들이 수행되었는데, 증속

*Corresponding author. E-mail: ckhan@kfri.re.kr
Phone: 82-31-780-9236, Fax: 82-31-709-9876

과 같은 습식 가열처리가 아닌 팽화처리 한 인삼의 조사포닌 함량 및 소화율이 유의적으로 높았음이 보고된 바 있다(20-22). 그러나 이러한 홍삼의 기능성을 증진시키고자 발효 및 팽화 가공기법을 접목한 것으로써, 팽화처리 한 홍삼의 추출액을 유산균 발효시켜 제조한 팽화발효홍삼의 효능에 관한 연구는 미비한 실정이다.

이에 본 연구는 팽화발효홍삼이 당뇨쥐의 혈당관련 지표 개선에 미치는 영향을 평가하기 위하여 streptozotocin으로 유도한 당뇨쥐에게 발효 유산균의 종류를 달리하여 제조한 팽화발효홍삼농축액을 각각 5주간 경구투여하고 혈당변화 및 관련 지표성분 함량, 경구당부하 검사, 혈청 지질농도 등을 조사하고 일반홍삼과 비교 검토하여 기능성 팽화발효홍삼으로서의 활용을 위한 기초자료를 얻고자 수행하였다.

재료 및 방법

팽화발효홍삼의 제조

본 실험에서 사용한 팽화발효홍삼농축액 및 일반홍삼농축액은 그린바이오(주)에서 제공받은 것으로 국내산 4년근 수삼을 이용하여 증삼 및 건조 과정을 거쳐 제조된 홍삼을 회전식(rotary type) 팽화기로 온도 150°C, 최대압력 15 kg/cm², 20 rpm, 팽화시간 30분을 적용하여 팽화하였고, 이를 주정 추출 후 여과 및 진공감압 농축하여 15°Bx로 조정하였으며, 균주배양을 위하여 유산균 중 *Bifidobacterium breve* ATCC 15700과 *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *delbrueckii* ATCC 9649를 각각 MRS 배지(Difco, Detroit, MI, USA)에 접종하여 37°C에서 24시간 배양 후 두 균주를 혼합하여 다시 37°C에서 24시간 배양한 균주와 *Enterococcus faecalis* ATCC 29212를 동일 배지에서 37°C에서 24시간 배양한 균주를 위의 팽화홍삼액에 각각 5% 접종하여 37°C에서 8일간 발효하였다. 발효가 완료된 후 각 시료를 90°C에서 30분간 살균하고 2차 여과 및 진공감압 농축하여 60°Bx로 조정된 팽화발효홍삼농축액을 제조하였으며, 일반홍삼농축액은 팽화 및 발효과정을 생략하고 홍삼의 추출, 여과, 농축 및 살균 등의 과정을 거쳐 고형분량 60°Bx로 제조하였다.

Ginsenoside 함량 분석

실험에 사용한 각 시료의 주요 ginsenoside 함량을 조사하기 위하여 Shin(23)의 방법에 준하여 각 홍삼농축액 시료 1 g을 증류수 100 mL에 용해하여 0.45 µm membrane filter로 여과한 후 HPLC(Jasco, Tokyo, Japan)로 분석하였다. 분석용 column으로는 SunFire™-C18(4.6×250 mm)을 사용하였고, Jasco MD-2010 Plus detector(Jasco)를 이용하여 UV 302 nm에서 분석하였다. 이동상으로는 물(A)과 acetonitrile(B)의 gradient system을 사용하였으며 A를 기준으로 80%(0분), 80%(20분), 70%(40분), 55%(60분), 20%(80분), 0%(90분), 20%(100분)이었다. Oven의 온도는 30°C였으며 injection volume 10 µL, flow rate는 1.8 mL/min이었다.

실험동물의 사육

실험동물은 3주령 된 Sprague-Dawley(SD)계 수컷 흰쥐를 (주)한림실험동물(Hwaseong, Gyeonggi, Korea)에서 구입하였으며, 실험기간 중 식이는 흰쥐용 일반 고형사료(AIN-93G)(24)를 기본식이(basal diet)로 하였고, 실험 전 1주일 동안 고형사료로 적응기를 거친 후 본 실험에 사용하였다. 사육실의 환경은 항온(23±1°C) 및 항습(50±5%) 조건을 유지하였고, 조명은 12시간 light/dark cycle(08:00~20:00)로 일정하게 조절하였다. 실험기간 동안 식이와 식수는 자유섭취(*ad libitum*)하도록 하였고, 체중은 1주일에 한 번씩 일정한 시간에 실험동물저울(GF-2000, AND, Anyang, Gyeonggi, Korea)을 이용하여 측정하였으며, 식이섭취량은 매일 일정한 시간에 공급하고 남은 식이를 4°C에서 냉장보관 한 후 1주일에 한 번 측정하였다. 식이효율(feed efficiency ratio, FER)은 체중증가량을 동일 기간 동안의 식이섭취량으로 나누어 계산하였다.

당뇨유도

인슐린의존성 당뇨병과 유사한 실험모델을 만들기 위해서 streptozotocin(STZ, Sigma Chemical Co. Ltd., St. Louis, MO, USA)을 주사하여 당뇨를 유발시켰다. 평균체중 320 g 내외의 SD계 수컷흰쥐를 공시하여 실험개시 전 STZ를 체중 kg당 47.5 mg 농도로 0.1 M citrate buffer(pH 4.0)에 녹여서 0.2 mL씩 복강주사 하였다. STZ 주사 후 7일에 혈당치가 350 mg/dL 내외되는 쥐를 선별하여, 난괴법(randomized block design)으로 실험군당 10마리씩 임의배치 하여 총 5주간 사육하였다. 실험군은 당뇨유발 쥐들에 0.85% NaCl 1 mL를 경구투여한 당뇨대조군(DC), 일반홍삼농축액을 고형분량 300 mg/kg이 되도록 희석하여 1 mL를 경구투여한 일반홍삼군(RG), 팽화홍삼추출액을 *Bifidobacterium breve*와 *Lactobacillus delbrueckii*의 혼합균주로 발효하여 제조한 팽화발효홍삼농축액을 고형분량 300 mg/kg 용량으로 희석하여 1 mL를 경구투여한 팽화발효홍삼군-1(BL) 및 *Enterococcus faecalis* 균주를 이용하여 제조한 팽화발효홍삼농축액을 고형분 300 mg/kg 용량으로 희석하여 1 mL 경구투여한 팽화발효홍삼군-2(EF) 등 4처리군으로 설정하였으며, NaCl을 비롯한 각 시료의 경구투여는 매일 1회 5주 동안 수행하였다.

혈당측정 및 경구당부하 검사

혈당농도는 실험기간 동안 매주 혈당측정기(Accu-Chek® Active 601, Roche, Mannheim, Germany)를 이용하여 측정하였고, 경구내당능 검사는 실험시료 투여 5주째 실험동물을 12시간 절식시켜 꼬리정맥에서 채혈하여 공복 시 혈당농도를 측정 후 포도당용액(1 g/kg BW)을 경구투여하고 30, 60, 120, 180분 후 혈당을 측정하였다. 경구내당능 검사결과 혈당 곡선하면적(area under the curve, AUC)은 Sigma Plot 8.0 program(Jandel Scientific, San Rafael, CA, USA)

을 사용하여 계산하였다.

실험동물의 처리 및 시료수집

실험이 종료된 실험동물은 12시간 절식시킨 후 안와정맥총(orbital plexus)으로부터 혈액을 채취하고 원심분리관에 넣어 1시간 정도 실온에 방치한 다음 2,500 rpm에서 10분간 원심분리시킨 후 혈청을 분리하였다. 분리한 혈청은 -70°C 에서 냉동보관하면서 분석에 이용하였다. 채혈이 끝난 후 각 장기조직(간, 신장, 비장, 정소, 췌장)을 적출하여 0.9% 생리식염수에 세척한 다음 여과지로 물기를 제거하고 무게를 측정하였다.

혈청성분 분석 및 인슐린저항성 측정

실험종료 후 분리한 공복 시 혈청의 생화학치는 Han 등 (25)의 연구에 준하여 혈당, 총콜레스테롤(total cholesterol, TC) 및 고밀도지단백-콜레스테롤(high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C) 농도는 각각 enzymatic colorimetry 검사법을 이용하였고, 저밀도지단백-콜레스테롤(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C) 농도는 enzyme immunoassay(EIA) 검사법을 이용하였으며, 중성지방(triglyceride, TG) 농도는 lipase, glycerokinase(GK), L- α -glycerol phosphate oxidase(GPO) colorimetry 검사법을 이용하여 자동혈액분석기(ADVIA 1650, Bayer, Shiga, Japan)로 각각 측정하였다. 인슐린 및 C-peptide 농도는 electrochemiluminescence immunoassay(ECLIA) 검사법을 이용하여 각각 Modular analytics E170(Roche, Mannheim, Germany)으로 측정하였으며, 인슐린저항성은 Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance(HOMA_{IR})를 이용하여 계산하였다(26). 당화혈색소(HbA1c)는 turbidimetric immunoassay(TIA) 검사법을 이용하여 Integra 400(Roche, Basel, Switzerland)으로 측정하였다.

통계처리

본 연구에서 얻어진 결과는 SPSS(statistical package for social sciences, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) software package(version 17.0)를 이용하여 통계분석 하였으며, 분석 결과는 $\text{mean} \pm \text{SE}$ (standard error)로 나타내었다. 각 군의 결과값에 대해 one-way ANOVA(analysis of variance) 분

석 후 Tukey's multiple range test를 이용하여 $p < 0.05$ 수준에서 유의성 검정을 실시하였다.

결과 및 고찰

팽화발효홍삼의 주요 ginsenoside 함량

본 실험에 사용한 3종의 홍삼농축액의 주요 ginsenoside 함량은 Table 1에 제시하였다. 일반홍삼농축액에 비해 팽화홍삼농축액 시료들에서 Rg1, Rh1, Rb1, Rb2, Rc 등과 같은 고분자의 사포닌들은 유의적으로 감소하고, Rg3, Compound-K 등 저분자의 대사체 사포닌은 유의하게 증가함을 확인하였다. 최근 연구된 보고들에 의하면 ginsenoside가 체내에서 장내의 미생물에 의해서 전환되어지고, 이 과정에서 저분자화 된 구조들이 흡수되어 그 효능을 나타내는 것으로 알려져 있다(27,28). 본 연구에서 팽화홍삼을 발효한 결과 ginsenoside가 저분자로 전환되는 것을 확인하였으며, 특히 *Bifidobacterium breve*와 *Lactobacillus delbrueckii*의 혼합균주를 사용할 경우 *Enterococcus faecalis* 균주를 사용할 때보다 발효능이 더욱 높아지는 것을 확인할 수 있었다. 따라서 이들 유산균주를 이용한 팽화발효홍삼은 체내에 흡수되기 쉬운 형태로써 홍삼의 효능을 증진시킬 수 있을 것으로 판단된다.

체중, 식이섭취량 및 식이효율

팽화발효홍삼이 STZ로 유도한 당뇨쥐의 체중, 증체량, 식이섭취량 및 식이효율에 미치는 영향은 Table 2와 같다. 실험종료 시 체중(356.2~402.7 g), 일당 증체량(0.91~1.73 g), 일당 식이섭취량(16.15~18.11 g) 및 식이효율(0.05~0.10)은 실험군 간에 유의적인 차이를 보이지 않았다. 이 중 증체량은 당뇨대조군(DC)이 홍삼 및 팽화발효홍삼 투여군(RG, BL, EF)에 비해 평균 37% 가량 낮았는데 이는 STZ가 췌장 내 β -세포를 선택적으로 파괴함으로써 인슐린의 합성이 저하되며 이로 인해 초래되는 당 대사의 불균형, 체지방의 과잉분해 및 체단백의 지속적인 소실로 인해 다소간의 체중감소 현상이 나타난 것으로 보인다(29). 본 연구의 결과로 볼 때 팽화발효홍삼은 체중증가 억제와 관련하여 뚜렷한 효능을 나타내지는 않는 것으로 사료된다.

Table 1. The ginsenoside contents of the red ginseng and the puffed and fermented red ginseng

Sample ¹⁾	Ginsenoside (mg/g)						
	Rg1	Rh1	Rb1	Rb2	Rc	Rg3	C-K ²⁾
GRG	1.06±0.05 ^{3)a4)}	0.43±0.11 ^a	3.86±0.21 ^a	6.16±0.14 ^a	4.81±0.12 ^a	0.90±0.08 ^c	0.03±0.01 ^c
PFRG-1	0.12±0.05 ^c	0.25±0.06 ^b	1.05±0.09 ^c	1.61±0.15 ^b	0.89±0.14 ^b	3.16±0.08 ^a	0.13±0.02 ^a
PFRG-2	0.19±0.03 ^b	0.29±0.05 ^b	1.23±0.10 ^b	1.75±0.22 ^b	0.99±0.11 ^b	2.67±0.13 ^b	0.08±0.02 ^b

¹⁾GRG: general red ginseng concentrate, PFRG-1: puffed and fermented red ginseng concentrate (using the mixed strain culture of *Bifidobacterium breve* and *Lactobacillus delbrueckii*), PFRG-2: puffed and fermented red ginseng concentrate (using the *Enterococcus faecalis*).

²⁾Compound-K.

³⁾All values are $\text{mean} \pm \text{SE}$.

⁴⁾Values within a column with different superscript letters are significantly different at $p < 0.05$ by Tukey's multiple range test.

Table 2. Effects of puffed and fermented red ginseng on weight gain, diet intake and FER in STZ-induced diabetic rats

Group ¹⁾	Initial wt. (g)	Final wt. (g)	Gain (g/day)	Diet intake (g/day)	FER ²⁾
DC	324.7±15.5 ^{3)NS4)}	356.2±39.2 ^{NS}	0.91±0.51 ^{NS}	18.11±4.88 ^{NS}	0.05±0.03 ^{NS}
RG	342.2±13.2	402.7±20.6	1.73±0.92	17.39±2.05	0.10±0.06
BL	331.8±19.4	377.6±45.7	1.31±0.78	16.15±2.34	0.08±0.03
EF	327.3±9.1	374.4±92.0	1.35±0.41	18.00±2.94	0.08±0.04

¹⁾DC: diabetic control, RG: injection of general red ginseng (300 mg/kg), BL: injection of puffing red ginseng fermented by mixed strain culture of *Bifidobacterium breve* and *Lactobacillus delbrueckii* (300 mg/kg), EF: injection of puffing red ginseng fermented by *Enterococcus faecalis* (300 mg/kg).

²⁾FER (feed efficiency ratio)=weight gain/diet intake.

³⁾All values are mean±SE (n=10).

⁴⁾Not significant.

장기무게

팽화발효홍삼이 STZ로 유도한 당뇨쥐의 장기무게에 미치는 영향은 Table 3과 같다. 간장무게는 단위체중당 3.34~3.65 g의 범위로 유의적인 차이가 없었으며, 신장무게는 EF군(1.07 g)과 BL군(0.92 g) 간에 유의한 차이가 있었다(p<0.05). 비장무게(0.19~0.25 g) 및 정소무게(0.81~0.95 g)는 실험군간 유의적인 차이가 없었고, 췌장무게는 EF군(0.22 g)이 BL군(0.16 g)보다 유의하게 높았다(p<0.05). STZ에 의한 당뇨쥐에서는 인슐린의 분비가 감소되면서 당 대사의 불균형을 초래하며 간장, 신장 및 심장이 비대하는데(30,31), 본 연구에서 팽화발효홍삼 및 일반홍삼의 투여는 대조군과 유의적인 차이를 보이지 않아 장기무게에 큰 영향을 주지 않은 것으로 드러났으며, 이에 따라 시료 투여에 의한 독성이 거의 나타나지 않는 것으로 사료되었다.

혈당변화

홍삼 및 팽화발효홍삼을 STZ로 유발한 당뇨쥐에게 5주간 투여하는 동안의 혈당농도 변화는 Table 4에 제시하였다.

STZ에 의한 DC군의 혈당농도는 실험개시 시 343.6 mg/dL에서 5주째 403.8 mg/dL로 다른 실험군에 비해 전반적으로 높은 수준을 유지하였다. 홍삼 및 팽화발효홍삼 투여군 중 BL군은 실험 1~5주 동안 280.9~329.6 mg/dL의 범위로 DC군(363.3~419.7 mg/dL) 및 RG군(359.4~417.9 mg/dL)의 혈당치보다 2주째를 제외하고 통계적으로 유의하게 낮았으며(p<0.05), 실험 5주째의 BL군의 혈당은 295.2 mg/dL로 DC군(403.8 mg/dL) 및 RG군(401.4 mg/dL)뿐만 아니라 EF군(379.2 mg/dL)보다도 유의하게 낮은 결과를 보였다(p<0.05). 또한 기준혈당(reference blood glucose) 대비 실험 5주 후 혈당상승률은 DC, RG, EF군이 각각 18, 18, 10%로 다소 증가한 반면, BL군은 -12%로 다소 감소한 것으로 나타났다.

실험동물에서 당뇨를 유발시킨 후 혈당이 증가하는 것은 STZ 투여로 체내에 생성된 nitric oxide가 superoxide anion과 반응하여 peroxinitrite를 생성하였기 때문으로 보고되어 있는데(32), peroxinitrite는 췌장 Langerhans 섬의 β-세포를 파괴하여 인슐린 결핍을 초래하고 포도당에 대한 β-세포

Table 3. Effects of puffed and fermented red ginseng on organ weight in STZ-induced diabetic rats

Group ¹⁾	Organ weight (g/100 g bw)				
	Liver	Kidney	Spleen	Testis	Pancreas
DC	3.47±0.36 ^{2)NS3)}	0.93±0.18 ^{ab4)}	0.21±0.02 ^{NS}	0.90±0.18 ^{NS}	0.20±0.04 ^{ab}
RG	3.36±0.43	0.99±0.14 ^{ab}	0.19±0.02	0.95±0.17	0.19±0.03 ^{ab}
BL	3.34±0.34	0.92±0.06 ^b	0.20±0.02	0.81±0.07	0.16±0.03 ^b
EF	3.65±0.29	1.07±0.13 ^a	0.25±0.12	0.93±0.18	0.22±0.06 ^a

¹⁾See the annotation of Table 2.

²⁾All values are mean±SE (n=10).

³⁾Not significant.

⁴⁾Values within a column with different superscript letters are significantly different at p<0.05 by Tukey's multiple range test.

Table 4. Effects of puffed and fermented red ginseng on blood glucose level in STZ-induced diabetic rats

Group ¹⁾	Blood glucose (mg/dL)					
	0th week	1st week	2nd week	3rd week	4th week	5th week
DC	343.6±95.2 ^{2)NS3)}	409.0±64.4 ^{a4)}	390.2±44.5 ^{NS}	363.3±28.1 ^a	419.7±45.7 ^a	403.8±36.9 ^a
RG	339.3±70.4	394.7±51.4 ^a	363.7±98.4	359.4±62.5 ^a	417.9±64.3 ^a	401.4±61.7 ^a
BL	337.0±47.3	292.7±29.0 ^b	329.6±65.4	280.9±41.5 ^b	313.7±54.6 ^b	295.2±28.6 ^b
EF	344.9±37.1	318.6±69.1 ^{ab}	317.0±77.5	360.6±29.2 ^a	384.4±79.0 ^{ab}	379.2±63.2 ^a

¹⁾See the annotation of Table 2.

²⁾All values are mean±SE (n=10).

³⁾Not significant.

⁴⁾Values within a column with different superscript letters are significantly different at p<0.05 by Tukey's multiple range test.

의 예민도를 저하시키는 역할을 한다. Peroxynitrite에 의한 인슐린 기능 저하는 세포내 포도당 이용률을 저하시키고, 당신생을 촉진시켜 고혈당을 초래하게 되고 결국 고혈당은 vascular oxidation 대사에 이상을 초래하여 유리기를 생성하게 된다고 하였다(33). 한편, 고혈당에 대한 인삼 사포닌의 억제작용에 관한 연구(34)에서 인삼 사포닌은 간과 근육에서 glycogen 산화에 관여하는 효소계에 작용하는 것으로 추정하였고, 부분 정제된 사포닌이 정상 쥐에서의 지방대사 및 당류대사와 연관된 여러 가지 대사반응을 촉진한다는 보고(35)와 같이 팽화발효홍삼의 사포닌 성분이 당뇨쥐의 혈당강하에 관여한 것으로 사료된다. 이와 관련하여 Lee 등(36)은 STZ 당뇨쥐에게 배양인삼분말 첨가식이 혈당저하 효과를 나타낸다고 하였으며, Kim 등(37)은 홍삼이 STZ 투여에 의한 고혈당 유발 시 혈당강하작용이 있음을 보고한 바 있다. 본 연구결과 일반홍삼군(RG)은 대조군(DC)에 비해 혈당강하 정도가 미미하였는데, 유의한 효과의 확인을 위해 시료 투여량을 증가시킬 필요가 있을 것으로 판단되며, 선행연구에서 혈당강하효과가 확인된 유산균 3종(38) 중 간균 형태인 *Bifidobacterium*과 *Lactobacillus*의 혼합배양균주 및 구균 형태인 *Enterococcus* 균주를 각각 이용하여 발효 제조한 팽화발효홍삼의 경우, 대조군보다 혈당감소 정도가 비교적 적은 EF군에 비해 유의한 혈당감소 효과가 나타난 BL군의 결과를 통하여 팽화홍삼의 발효 시 *Bifidobacterium breve*와 *Lactobacillus delbrueckii*의 혼합균주 사용은 혈당강하능을 증진시키는데 큰 도움을 줄 수 있을 것으로 사료되었다.

경구당부하 검사

팽화발효홍삼이 STZ로 유도한 당뇨쥐의 내당능에 미치는 영향을 알아보기 위하여 포도당을 경구투여한 후 시간별로 채혈하여 혈당을 측정된 결과 및 혈당 곡선하면적(area under the curve, AUC)은 Fig. 1에 나타내었다. 포도당 투여 후 30분까지는 실험군간 유의한 차이를 보이지 않았고, 포도당 투여 60분 후에는 모든 실험군에서 최고 혈당치를 보였으며, DC군(385.3 mg/dL)과 RG군(369.4 mg/dL)에 비해 BL군(332.5 mg/dL)의 혈당이 유의적으로 낮게 나타났다($p < 0.05$). 120분 후의 혈당수준은 DC군(258.6 mg/dL)보다 RG 및 EF군(223.6, 213.7 mg/dL)이 유의한 감소경향을 보였고($p < 0.05$), BL군(185.4 mg/dL)은 실험군 중 통계적으로 가장 낮은 농도를 나타내었다($p < 0.05$). 포도당 투여 180분 후에는 DC군(174.3 mg/dL)과 BL군(131.1 mg/dL) 간에 유의적인 차이가 있었다($p < 0.05$). 한편, 180분간 혈당 곡선하면적(AUC)도 DC군(49097)에 비해 BL군(40125)이 통계적으로 유의하게 낮은 것으로 나타났다($p < 0.05$). 경구당부하 검사 결과는 실험기간 중의 시료투여가 얼마나 체내에 내당능이 조성되었는가를 알아볼 수 있는 지표로서(39) 이상의 결과 *Bifidobacterium breve*와 *Lactobacillus delbrueckii*의 혼합균주를 사용한 팽화발효홍삼의 지속적인 투여는 당뇨유도쥐에

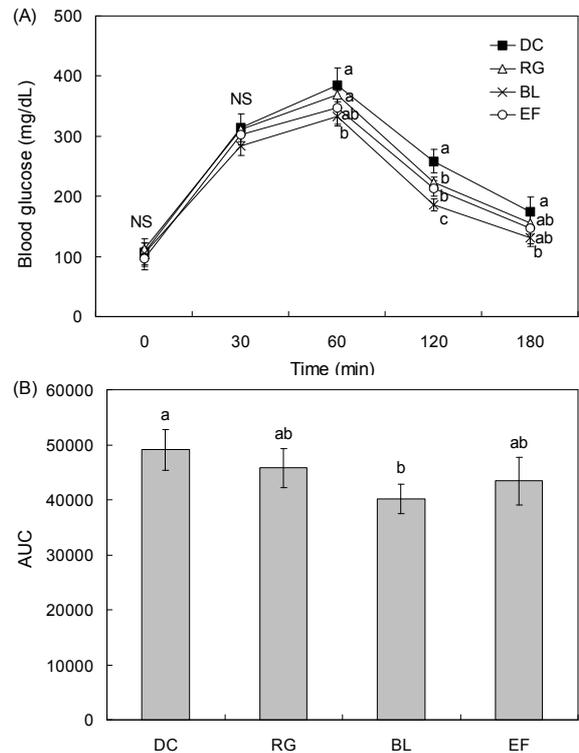


Fig. 1. Effects of puffed and fermented red ginseng on blood glucose level and area under the blood glucose curve after oral glucose tolerance test in STZ-induced diabetic rats. Experimental conditions are same as the annotation of Table 2. All values are mean \pm SE (n=10). NS: Not significant. Values with different letters are significantly different at $p < 0.05$ by Tukey's multiple range test. AUC: area under the curve.

게 상당한 정도의 내당능 조성에 기여한 것으로 확인되었다.

혈당관련 지표성분 및 인슐린저항성

팽화발효홍삼이 STZ로 유도한 당뇨쥐의 혈당관련 지표성분에 미치는 영향은 Table 5와 같다. 실험종료 후 공복혈당치는 BL군이 7.10 mmol/L로 DC군(14.59 mmol/L) 및 RG군(12.56 mmol/L)보다 유의하게 낮았으며($p < 0.05$), 혈청 인슐린 농도는 DC군(14.94 μ U/mL)과 BL군(10.12 μ U/mL) 간에 유의적인 차이가 있었다($p < 0.05$). 인슐린저항성(HOMA-IR)을 살펴보면 DC군(9.69)에 비해 팽화발효홍삼 투여군(BL, EF)이 유의하게 낮았으며($p < 0.05$), 이 중 BL군(3.19)은 EF군(5.64)보다도 유의적으로 낮은 것으로 나타났다($p < 0.05$). 공복혈당치는 실험기간 중 혈당변화 및 경구당부하 검사 결과와 유사한 경향으로 BL군의 혈당강하 효과를 확인할 수 있었으며, 인슐린 분비도 감소시킨 것으로 드러났다. 이는 BL군에 투여한 팽화발효홍삼의 ginsenoside가 유산균 발효에 의해 체내 흡수율이 높은 상태로 전환되어 혈당저하 및 인슐린 분비 감소에 유의한 작용을 한 것으로 사료된다. 한편, 인슐린은 혈액속의 포도당을 근육, 간, 지방조직 등에서 효과적으로 이용하도록 하는데 가장 중요한 역할을 한다. 같은 혈당이라도 혈중 인슐린이 높다는 것은 동일한 상태를 유지하는데 많은 인슐린이 필요하다는 것이다. 바꾸어 말하

Table 5. Effects of puffed and fermented red ginseng on blood glucose-related biomarkers in STZ-induced diabetic rats

Group ¹⁾	Glucose ²⁾ (mmol/L)	Insulin (μU/mL)	HOMA-IR ³⁾	C-peptide (pmol/L)	HbA1c ⁴⁾ (%)
DC	14.59±2.72 ^{5)ab6)}	14.94±3.05 ^a	9.69±1.71 ^a	132.12±76.02 ^{NS7)}	7.13±1.26 ^a
RG	12.56±3.10 ^a	13.06±4.12 ^{ab}	7.29±1.78 ^{ab}	140.93±86.07	6.68±1.04 ^a
BL	7.10±2.01 ^b	10.12±2.06 ^b	3.19±0.68 ^c	189.65±71.68	5.37±0.80 ^b
EF	11.40±4.88 ^{ab}	11.14±3.77 ^{ab}	5.64±1.75 ^b	168.16±63.21	6.02±0.94 ^{ab}

¹⁾See the annotation of Table 2.

²⁾Fasting blood glucose after the experiment.

³⁾HOMA-IR (homeostasis model assessment for insulin resistance)=[fasting insulin (μU/mL)×fasting glucose (mmol/L)]/22.5.

⁴⁾HbA1c: Hemoglobin A1c.

⁵⁾All values are mean±SE (n=10).

⁶⁾Values within a column with different superscript letters are significantly different at p<0.05 by Tukey's multiple range test.

⁷⁾Not significant.

Table 6. Effects of puffed and fermented red ginseng on serum lipid levels in STZ-induced diabetic rats

Group ¹⁾	Lipid profiles ²⁾ (mg/dL)			
	TC	HDL-C	LDL-C	TG
DC	89.25±12.14 ^{3)ab4)}	63.15±19.20 ^{NS5)}	14.05±5.13 ^a	159.70±35.89 ^{NS}
RG	73.17±8.23 ^b	68.00±11.61	12.55±3.92 ^{ab}	127.24±37.52
BL	68.53±9.39 ^b	67.25±10.02	8.96±4.41 ^b	123.58±45.68
EF	70.02±10.98 ^b	64.25±11.35	10.50±5.26 ^{ab}	119.85±41.20

¹⁾See the annotation of Table 2.

²⁾TC: total cholesterol, HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol, LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol, TG: triglyceride.

³⁾All values are mean±SE (n=10).

⁴⁾Values within a column with different superscript letters are significantly different at p<0.05 by Tukey's multiple range test.

⁵⁾Not significant.

면 그만큼 인슐린의 작용이 떨어지는 것을 의미하고, 이러한 상태를 인슐린저항성이라 한다(40). 인슐린저항성은 비만, 운동부족, 스트레스, 유전적 감수성이 있는 사람에게서 잘 발생하며 복부비만, 고혈압, 이상지질혈증, 내당능 장애 등이 동반되는 상태로(41) 인슐린저항성이 높을 경우 제2형 당뇨병에서는 근육과 지방조직에서 인슐린의 증가를 알아채지 못하여 인슐린의 작용이 일어나지 않는다. 인슐린저항성이 있는 사람에서는 심혈관질환 및 당뇨병에 의한 사망률이 증가한다(42). 즉 혈당조절과 합병증 관리를 위해서는 인슐린 분비능뿐만 아니라 인슐린저항성을 고려한 치료법의 선택이 매우 중요하므로(43) 본 연구의 결과와 같이 팽화발효홍삼에 의한 인슐린저항성의 개선이 당뇨병 치료에 도움이 될 것으로 판단된다.

인슐린을 분비하는 췌장 β-세포의 기능을 알 수 있는 C-peptide 함량은 팽화발효홍삼 투여군(BL, EF)이 각각 189.65, 168.16 pmol/L로 당뇨대조군(132.12 pmol/L)에 비해 평균 47 pmol/L 가량 높았으나 실험군간 유의적인 차이는 나타나지 않았다. 한편, 당뇨병에서 나타나는 고혈당의 조절 정도는 혈액 내 당화혈색소(HbA1c)의 함량 변화를 관찰함으로써 판단할 수 있다(44). 장기간 평균 혈당 관리의 지표인 당화혈색소 함량은 BL군(5.37%)이 DC 및 RG군(7.13, 6.68%)보다 유의하게 낮아(p<0.05) 팽화발효홍삼의 혈당조절 효과를 확인할 수 있었다.

혈청 지질농도

팽화발효홍삼이 STZ로 유발한 당뇨쥐의 혈청 지질농도

에 미치는 영향은 Table 6에 제시하였다. 혈중 총콜레스테롤 (TC) 농도는 DC군(89.25 mg/dL)에 비해 홍삼 및 팽화발효홍삼 투여군(RG, BL, EF)이 각각 73.17, 68.53, 70.02 mg/dL로 통계적으로 유의하게 낮았으며(p<0.05), HDL-콜레스테롤 농도는 실험군간 유의한 차이가 없었다. LDL-콜레스테롤 농도는 BL군(8.96 mg/dL)이 DC군(14.05 mg/dL)보다 유의적인 감소 결과를 보였으며(p<0.05), 중성지방(TG) 농도는 실험시료 투여군이 대조군보다 낮은 경향을 보였으나 군별 유의적인 차이는 나타나지 않았다. 고농도의 혈중 콜레스테롤과 중성지방 함량에 의한 고지혈증은 당뇨병에 수반되는 합병증으로 이로 인한 동맥경화증은 당뇨병자 사망의 가장 큰 원인이 되고 있다. 특히 고콜레스테롤혈증은 허혈성심질환 및 동맥경화증의 주원인으로 인슐린비 의존형 당뇨병자에게 많이 나타나는 것으로 알려지고 있다(45). 이와 관련하여 Lee 등(36)의 연구에서는 배양인삼분말 5% 및 10%를 식이에 첨가 시 당뇨쥐의 지질대사의 개선을 보고하였고, Yamamoto(46)는 인삼 사포닌 성분이 혈중 콜레스테롤의 저하 및 배설을 촉진한다고 보고한 바 있다. 본 연구에서 사용된 팽화발효홍삼도 혈중 TC 및 LDL-콜레스테롤 농도를 유의적으로 낮추어, 이의 지속적인 투여는 혈청 지질 조성을 개선하여 당뇨에 의한 여러 합병증을 예방하는데 매우 효과적일 것으로 사료된다.

이상에서 STZ로 유도한 당뇨쥐에게 유산균 *Bifidobacterium breve*와 *Lactobacillus delbrueckii*의 혼합배양군주를 사용하여 제조한 팽화발효홍삼을 투여했을 때 뚜렷한 혈당강하 효과 및 혈당관련 지표성분과 혈청 지질농도 개선 효과

를 확인할 수 있었다. 일반홍삼과 팽화발효홍삼의 더욱 명확한 효능 비교를 위해서 시료 투여수준 및 발효 균주의 다각화 등의 보완연구가 필요할 것으로 생각되며, 향후 이들 기능성 소재를 이용하여 당뇨 개선을 위한 다양한 활용제품의 개발이 가능할 것으로 기대된다.

요 약

팽화발효홍삼이 당뇨쥐의 혈당관련 지표에 미치는 영향을 조사하고자 SD계 수컷 흰쥐에게 STZ로 당뇨를 유발시킨 후 당뇨대조군(DC), 일반홍삼군(300 mg/kg, RG), 팽화 후 유산균 *Bifidobacterium breve*와 *Lactobacillus delbrueckii*의 혼합균주로 발효한 팽화발효홍삼군-1(300 mg/kg, BL) 및 *Enterococcus faecalis*로 발효한 팽화발효홍삼군-2(300 mg/kg, EF)로 나누어 각 실험시료를 5주간 경구투여한 결과, 실험기간 동안 BL군의 혈당은 DC, RG군보다 유의적으로 낮은 수준을 유지하였으며($p < 0.05$), 실험 5주째의 경우 DC, RG군뿐만 아니라 EF군보다도 유의하게 낮았다($p < 0.05$). 경구당부하 검사 결과에서도 BL군이 통계적으로 가장 낮은 혈당수준을 유지하였고($p < 0.05$), 혈당 곡선하면적(AUC)은 DC군에 비해 BL군이 유의하게 낮았다($p < 0.05$). 실험종료 후 공복혈당은 BL군이 DC, RG군보다 유의하게 낮았고($p < 0.05$), 혈청 인슐린 농도 역시 BL군이 DC군과 유의적 차이를 보이며 낮게 나타났으며($p < 0.05$), 인슐린저항성은 DC군에 비해 BL, EF군이 유의하게 낮았고($p < 0.05$), 그중 BL군은 더욱 낮은 것으로 나타났다($p < 0.05$). 당화혈색소(HbA1c) 함량은 BL군이 DC, RG군보다 유의하게 낮았다($p < 0.05$). 혈청 총콜레스테롤(TC) 농도는 DC군에 비해 RG, BL, EF군이 통계적으로 낮았고($p < 0.05$), LDL-콜레스테롤 농도는 BL군이 DC군보다 유의한 감소를 나타내었다($p < 0.05$). 이상에서 *B. breve*와 *L. delbrueckii*의 혼합균주를 사용하여 제조한 팽화발효홍삼은 혈당농도를 낮추고 혈당관련 지표성분 및 혈청 지질농도 개선에도 다소간의 효과를 확인할 수 있었다.

문 헌

- Abrams JJ, Ginsberg H, Grundy SM. 1982. Metabolism of cholesterol and plasma triglycerides in non-ketotic diabetes mellitus. *Diabetes* 31: 903-910.
- Kannel WB, Megee DL. 1979. Diabetes and cardiovascular disease. *JAMA* 241: 2035-2038.
- Treadway JL, Mendys P, Hoover DJ. 2001. Glycogen phosphorylase inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Investig Drugs* 10: 439-454.
- Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. 1996. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 97: 2601-2610.
- Hayden JM, Reaven PD. 2000. Cardiovascular disease in diabetes mellitus type 2: a potential role for novel cardiovascular risk factors. *Curr Opin Lipidol* 11: 519-528.
- Vuksan V, Stavro MP, Sievenpiper JL, Koo VY, Wong E, Beljan-Zdravkovic U, Francis T, Jenkins AL, Leiter LA, Josse RG, Xu Z. 2000. American ginseng improves glycemia in individuals with normal glucose tolerance: effect of dose and time escalation. *J Am Coll Nutr* 19: 738-744.
- Vuksan V, Sung MK, Sievenpiper JL, Stavro PM, Jenkins AL, Di Buono M, Lee KS, Leiter LA, Nam KY, Arnason JT, Choi M, Naeem A. 2006. Korean red ginseng (*Panax ginseng*) improves glucose and insulin regulation in well-controlled, type 2 diabetes: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 18: 46-56.
- Vuksan V, Sievenpiper JL, Koo VY, Francis T, Beljan-Zdravkovic U, Xu Z, Vidgen E. 2000. American ginseng (*Panax quinquefolius* L.) reduces postprandial glycemia in nondiabetic subjects and subjects with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 160: 1009-1013.
- Sievenpiper JL, Sung MK, Buono MD, Lee KS, Nam KY, Arnason JT, Leiter LA, Vuksan V. 2006. Korean red ginseng rootlets decrease acute postprandial glycemia: results from sequential preparation and dose-finding studies. *J Am Coll Nutr* 25: 100-107.
- Sanata S, Kondo N, Shoji J, Tanaka O, Shibata S. 1974. Studies on the saponins of ginseng. I. Structure of ginsenoside-R₀, Rb₁, Rb₂, Rc and Rd. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 22: 421-428.
- Kimura M, Waki L, Chujo T, Kikuchi T, Hiyama C, Yamazaki K, Tanaka O. 1981. Effects of hypoglycemic components in ginseng radix on blood insulin level in alloxan diabetic mice and on insulin release from perfused rat pancreas. *J Pharm Dyn* 4: 410-417.
- Yokozawa T, Kobayashi T, Oura H, Kawashima Y. 1985. Studies on the mechanism of the hypoglycemic activity of ginsenoside-Rb₂ in streptozotocin-diabetic rats. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 33: 869-872.
- Kim CM, Han GS. 1985. Radioprotective effects of ginseng proteins. *Yakhak Hoeji* 29: 246-252.
- Kim DJ, Seong KS, Kim DW, Ko SR, Chang CC. 2004. Antioxidative effects of red ginseng saponins on paraquat-induced oxidative stress. *J Ginseng Res* 28: 5-10.
- Kitagawa I, Taniyama T, Shibuya H, Nota T, Yoshikawa M. 1987. Chemical studies on crude drug processing. V. On the constituents of ginseng radix rubra (2): Comparison of the constituents of white ginseng and red ginseng prepared from the same *Panax ginseng* root. *Yakugaku Zasshi* 107: 495-505.
- Choi JE, Han JS, Kang SJ, Kim KH, Kim KH, Yook HS. 2010. Saponin contents and physicochemical properties of red ginseng extract pouch products collected from ginseng markets in Korea. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 39: 1660-1665.
- Shin YS. 2010. Comparisons of ginsenosides and anti-inflammatory effects of white ginseng and puffed red ginseng. *Korean J Food Sci* 26: 475-480.
- Park SJ, Kim DH, Kim SS. 2006. Preparation and quality characteristics of the fermentation product of ginseng by lactic acid bacteria (FGL). *J Ginseng Res* 30: 88-94.
- Je JH. 2007. Antidiabetic and oxidative stress relieving effects of fermented red ginseng. *MS Thesis*. Pusan National University, Busan, Korea.
- Yang SJ, Woo KS, Yoo JS, Kang TS, Noh YH, Lee JS, Jeong HS. 2006. Changes of Korean ginseng components with high temperature and pressure treatment. *Korean J Food Sci Technol* 38: 521-525.

21. Yoon SR, Lee MH, Park JH, Lee IS, Kwon JH, Lee GD. 2005. Changes in physicochemical compounds with heating treatment of ginseng. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 34: 1572-1578.
22. Han CK, Hong HD, Kim YC, Kim SS, Sim GS. 2007. Effect of puffing on quality characteristics of red ginseng tail root. *J Ginseng Res* 31: 147-153.
23. Shin YS. 2010. Fermentation of red ginseng using CKDHC 0801 and CKDHC 0802. *Korean J Food Cookery Sci* 26: 469-474.
24. Reeves PG, Nielsen FH, Fahey GC. 1993. AIN-93 purified diets for laboratory rodent: final report of the American Institute Nutrition ad hoc writing committee on the re-formulation of the AIN-76A rodent diets. *J Nutr* 123: 1939-1951.
25. Han CK, Kim SS, Choi SY, Park JH, Lee BH. 2009. Effects of rice added with mulberry leaves and fruit on blood glucose, body fat and serum lipid levels in rats. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 38: 1336-1341.
26. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Tuner RC. 1985. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28: 412-419.
27. Hasegawa H, Sung JH, Matsumiya S, Uchiyama M. 1996. Main ginseng metabolites formed by intestinal bacteria. *Planta Med* 62: 453-455.
28. Akao T, Kanaoka M, Kobashi K. 1998. Appearance of compound K, a major metabolite of ginsenoside Rb1 by intestinal bacteria, in rat plasma after oral administration-measurement of compound K by enzyme immunoassay. *Biol Pharm Bull* 21: 245-249.
29. Odaka H, Matsuo T. 1992. Ameliorating effects of an intestinal disaccharidase inhibitor, AO-128, in streptozotocin-diabetic rats. *Jpn Food Sci Nutr* 45: 33-38.
30. Mogensen CE, Anderson MJF. 1973. Increased kidney size and glomerular filtration rate early juvenile diabetes. *Diabetes* 22: 706-712.
31. Heaton KW. 1973. Food fiber as an obstacle to energy intake. *Lancet* 2: 1418-1421.
32. Matkovics B, Kotorman M, Varga IS, Hai DQ, Varga C. 1998. Oxidative stress in experimental diabetes induced by streptozotocin. *Acta Physiol Hung* 85: 29-38.
33. Kahn CR. 1985. The molecular mechanism of insulin action. *Ann Rev Med* 36: 249-251.
34. Ng TB, Yeung HW, Lee HB. 1985. Hypoglycemic constituents of *Panax ginseng*. *Gen Pharmacol* 16: 549-552.
35. Lee HA, Kwon SO. 1997. Hypoglycemic action of components from red ginseng: (I) Investigation of the effect of ginsenosides from red ginseng on enzymes related to glucose metabolism in cultured rat hepatocytes. *Korean J Ginseng Sci* 21: 174-186.
36. Lee IS, Lee SO, Lee IZ. 2003. Effects of tissue cultured ginseng on blood glucose and lipids in streptozotocin-induced diabetic rats. *Korean J Food Sci* 35: 280-285.
37. Kim HS, Seong YH, Yang JW, Jeon BS, Park UY, Park WK, Oh KW, Choi KJ. 1997. Hypoglycemic effects of extract mixture of red ginseng and steamed *Rehmaniae radix* on streptozotocin-induced diabetic rats. *Korean J Ginseng Sci* 21: 169-173.
38. Cho YH, Shin HJ, Chang CH, Nam MS. 2006. Studies on the development of the yogurt decreasing blood glucose. *Korean J Food Sci Ani Resour* 26: 257-262.
39. Hwang KY, Kim YH, Cho YS, Park YS, Lee JY, Kang KD, Kim K, Joo DK, Ahn DK, Seong SI. 2008. Hypoglycemic effect of fermented soybean culture mixed with mulberry leaves on neonatal streptozotocin-induced diabetic rats. *J Korean Soc Food Sci Nutr* 37: 452-458.
40. Remsberg KE, Talbott EO, Zborowski JV, Evans RW, McHugh-Pemu K. 2002. Evidence for competing effects of body mass, hyperinsulinemia, insulin resistance, and obese woman with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 78: 479-486.
41. Isomaa B. 2003. A major health hazard: the metabolic syndrome. *Life Sci* 73: 2395-2411.
42. Beck-Nielsen H. 1999. General characteristics of the insulin resistance syndrome: prevalence and heritability. European Group for the study of Insulin Resistance (EGIR). *Drugs* 58 (Suppl 1: 7-10); discussion 75-82.
43. Rhee SY, Chon S, Oh S, Kim SW, Kim JW, Kim YS, Woo JT. 2007. Insulin secretion and insulin resistance in newly diagnosed, drug naive prediabetes and type 2 diabetes patients with/without metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 76: 397-403.
44. Pinnell AE, Northam BE. 1978. New automated dye-binding method for serum albumin determination with bromocresol purple. *Clin Chem* 24: 80-86.
45. Levy RI. 1991. Cholesterol, lipoproteins, apolipoproteins and heart disease: present status and future prospects. *Clin Chem* 27: 653-662.
46. Yamamoto M. 1984. Long term ginseng effects on hyperlipidemia in man with further study of its action on atherogenesis and fatty liver in rats. 4th Int'l Ginseng Symp. Ginseng Research Institute, Seoul, Korea. p 13-20.

(2012년 3월 30일 접수; 2012년 4월 23일 채택)