

## 경옥고의 항피로 효능

김용안<sup>1#</sup> · 진순우<sup>1#</sup> · 김슬미<sup>1</sup> · 이기호<sup>1</sup> · 김세종<sup>1</sup> · 이왕록<sup>2</sup> · 나민균<sup>1\*</sup> · 정혜광<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>충남대학교 약학대학, <sup>2</sup>충남대학교 스포츠과학과

### Anti-fatigue Effect of Kyung-Ok-Ko

Yong An Kim<sup>1#</sup>, Sun Woo Jin<sup>1#</sup>, Soul Mi Kim<sup>1</sup>, Gi Ho Lee<sup>1</sup>, Se Jong Kim<sup>1</sup>, Wang Lok Lee<sup>2</sup>,  
MinKyun Na<sup>1\*</sup>, and Hye Gwang Jeong<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>College of Pharmacy, Chungnam National University, Daejeon 34134, Korea

<sup>2</sup>Department of Sport Science, Chungnam National University, Daejeon 34134, Korea

**Abstract** – In this study, we tested anti-fatigue effect of Kyung-Ok-Ko (KOK). We examined the exercise performance effects of KOK (600 mg/kg) at 2nd, 3rd and 4th week. The exercise performance of KOK treated group was significantly improved than that of vehicle control (VC) group on grip strength (2nd week), exhausted time of treadmill (3rd week) and exhausted time of weight loaded swimming (4th week). We also investigated the effects of KOK on the change of fatigue parameters in blood, skeletal muscle and liver after swimming exercise. KOK significantly reduced lactate level and enhanced glucose level in blood. Equally KOK significantly increased glycogen in skeletal muscle. However, the glycogen level of KOK in the liver was not significantly increased compared to VC group. These results show that supplementation of KOK may improve the anti-fatigue activity and exercise capacity.

**Key words** – Kyung-Ok-Ko, Anti-fatigue, Exercise capacity

피로는 복잡한 생리학적 현상이며, 자의적 활동의 지속가능성 또는 개시가 어려운 상태로 정의되고 있다.<sup>1,2)</sup> 피로는 일반적으로 정상 능력의 유지가 힘들게 느껴지는 감각의 결과로 인식되며 예측했던 또는 희망했던 작업량의 수행을 지속할 수 없는 상태이다. 그러나 연령의 증가, 암, 우울증, 자가면역질환, 감염, 다발성 경화증, 파킨슨 질병 등의 환자에게는 피로의 개념이 적용되지 않는다.<sup>3,5)</sup> 피로는 급속한 현대사회에서 살아가는 정상인들에게 더욱더 빈번하게 발생하는 일반적 증세가 되었다. 집단연구의 보고에 의하면 성인 인구의 반 이상이 피로에 대한 불편함을 호소하였으며,<sup>6)</sup> 장기간 피로가 축적되었거나 만성으로 노출된 피로는 삶의 질을 낮출 뿐만 아니라 만성피로증후군과 다양한 질병을 유발한다. 심지어 과로사(karoshi: 과도한 업무로 인해 급성 심혈관계질환에 의한 비정상적 사망)를 유발한다.<sup>7)</sup> 피로의 원인으로서는 actin-myosin coupling을 위해 가용할 수 있는 ATP 부족과 근형질세망에서 Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> pumping, Ca<sup>2+</sup> uptake 부족으

로 초래되는 “탈진 이론(exhaustion theory)”과 다양한 대사성 부산물의 축적이 원인이 되는 “항상성 장애 이론(homeostasis disturbance theory)”, 그리고 힘을 발생시키는 과정에 하나 또는 그 이상의 단계로 진입이 실패하여 발생하는 “파국 이론(catastrophe theory)”이 있다.<sup>8)</sup> 제시된 이론들은 힘의 동원이 필요할 때 방해요인으로 작용하여 골격근의 수축력을 감소시킬 수 있다.<sup>9-14)</sup>

최근 국내에서 피로 개선에 관한 각종 기능성 식품이 개발되어 시판되고 있으며, 일반인 뿐 만 아니라 선수들에게 운동수행능력 향상을 위해 활용되고 있는 추세이다. 우리나라의 경우 한의학 이론을 바탕으로 하는 한방요법이나 민간요법 등에 의한 생약 추출물을 피로회복 및 운동수행능력 향상을 위한 목적으로 응용해 왔으며 이러한 전래의학의 근거로 지금까지 일반인들에게 잘 알려진 생약 추출물의 인체 기능적 효능에 관심이 증대되고 있다.

경옥고는 전통의학에서 비장의 활력과 신장의 강화, 음양의 원기회복에 효능이 있는 것으로 알려져 있으며,<sup>15)</sup> 독성 물질의 효과를 상쇄시키거나 질병 치료를 위해 일반적으로 생지황, 복령, 인삼을 7:2:1의 구성비율로 적용되어 왔다. 최

<sup>#</sup>The first two authors contributed equally to this work.

\*교신저자(E-mail): hgjeong@cnu.ac.kr, mkna@cnu.ac.kr  
(Tel): +82-42-821-5936, +82-42-821-5925

근 cisplatin에 조절되는 신독성의 보호효능으로 항염증, 항세포사멸 신호 그리고 신장의 재생능력에 대한 경옥고의 효과가 보고되었고,<sup>16)</sup> 경옥고의 항산화작용 및 혈당조절작용은 경옥고에 함유된 arginine, valine, aspartic acid, phenylalanine 그리고 isoleucine에 기인할 수 있음이 보고되었다.<sup>17,18)</sup> 홍삼은 조혈기능<sup>19)</sup> 및 단백질과 핵산의 합성 촉진<sup>20)</sup> 등이 보고되었고 장시간의 운동 시 지방질 산화를 촉진하여 glycogen 이용을 억제함으로써 항피로와 운동수행능력 향상에 대한 효과가 보고된 바 있다.<sup>21-23)</sup> 그러나 경옥고를 이용한 항피로 및 운동수행능력의 효능에 대한 연구는 많이 이루어지지 않았다. 그러므로 본 연구에서는 항피로효능에 대한 경옥고와 홍삼의 생리활성을 알아보기 위해 운동수행능력 개선과 피로 물질의 경감 여부를 검증하고자 하였다.

## 재료 및 방법

**실험재료** - 경옥고 및 홍삼 추출물은 광동제약주에서 품질관리를 거쳐 인증된 시제품을 사용하였다. 경옥고의 원료약품 및 분량은 100 g 중 생지황즙 39.9 g, 인삼 6.2 g, 복령 12.4 g, 꿀 41.5 g으로 구성되어 있다. 양성대조군으로 이용한 홍삼 추출물은 국내산 6년근 홍삼 농축액으로 고형분 60% 이상, 진세노사이드 Rg1, Rb1 및 Rg3의 합 7 mg/g으로 원료삼 배합비율은 홍삼근 70%, 홍미삼 30%으로 구성되어 있다.

**시약 및 기기** - 혈액학적 지표(lactate, NH<sub>4</sub>, BUN, glucose, creatinine) 및 조직학적 지표(Glycogen) 측정용 kit 시약은 Biovision사(미국)로부터 구입하였다. 실험에 사용한 기기로는 Microplate reader (BioTek Instruments, 미국), Treadmill (자체제작, 한국), Grip strength meter (Bioseb, 프랑스) 등을 사용하였다.

**실험동물** - 7주령의 ICR 마우스 수컷을 중앙실험동물(주)로부터 구입하였다. 사육장 당 6마리를 사육하였고 실내 온도 23°C±2°C, 습도 50%±10%를 유지하였다. 1주일 동안 사육실에서 순화 시킨 후 자유 급식하였으며, 총 4주간 진행하였다. 본 연구에 사용된 실험동물은 충남대학교 동물실험윤리위원회의 승인하에 진행되었다(CNU-00684).

**실험방법** - 순화된 마우스는 무작위로 경옥고(Kyung-Ok-Ko, KOK, 600 mg/kg/day) 투여군, 홍삼 추출물(RG, red ginseng extract, 45 mg/kg/day) 투여군 그리고 대조군(vehicle control, VC, 생리식염수)으로 분류하였으며, 각 군은 17마리로 하였다. 경옥고와 홍삼 추출물의 투여량은 각각 1일 사용량을 기준으로 설정하였다. 시료 투여에 의한 운동수행능력의 변화를 측정하기 위하여 경구투여 시작 후 2주차에 악력, 3주차에 탈진 트레드밀 운동, 4주차에 탈진 수영 운동을 각각 평가하였다. 각각의 운동수행능력 평가는 시료의 경구투여 후, 1시간이 경과한 시점에서 실시하였다.

**운동수행능력평가** - ① 악력 평가: 마우스의 근육 기능 평가를 위해 grip strength meter를 사용하여 아래 방법에 준하여 악력을 측정하였다. 마우스를 grip bar 상단에 위치한 후 마우스가 앞다리를 이용하여 grip bar를 잡으면 마우스 꼬리를 잡고 grip bar를 놓칠 때까지 후방 아래로 내려주었다. 이때, 실험동물의 급작스런 움직임으로 인한 실험적 오류가 없도록 주의하였다.<sup>24)</sup> ② 탈진 트레드밀 운동 평가: 트레드밀에 의한 강압적 운동 능력을 평가하기 위해 2주차에 각 그룹별(생리식염수, 홍삼, 경옥고) 마우스를 16.67 m/min의 속도에서 3분간 적응 시킨 뒤, 3분 간격으로 1.67 m/min씩 점증적으로 속도를 증가시켜 탈진을 유도하였다. 탈진의 기준은 트레드밀 후면 안전판에 30초 이상 1분내 3회 머물러 있을 때를 기준으로 하였다.<sup>25)</sup> ③ 탈진 수영 운동 평가: 탈진 수영 능력을 평가하기 위한 장치로서 지름 17 cm 높이가 27 cm 규격의 플라스틱을 사용하였고, 물의 온도는 27°C로 유지했으며, 수면의 높이는 20 cm로 마우스의 꼬리가 물통 바닥에 닿지 않을 정도로 하였다. 강제 수영의 운동 강도를 높이기 위하여 5 g 무게의 추를 꼬리에 매달아 테스트를 실시하였다. 수영실험은 체중을 달고 체중에 5%의 구리 추를 꼬리에 매달아 테스트를 실시하였다. 종료 기준은 꼬가 수면 아래로 가라앉은 상태가 5초간 진행될 때를 종료 시점으로 적용하였다.<sup>26)</sup>

**혈액 및 조직의 채취** - 4주차 1일에 경구 투여 후 1시간이 경과한 시점에서 탈진 수영 운동 평가와 동일한 조건에서 추를 달지 않고 90분간 강제수영 운동을 실시하였다.<sup>27)</sup> 강제수영 운동 후 60분 경과된 시점에서 경추 탈골을 실시하였고, 심장으로부터 혈액을 수집하였다.

**통계 처리** - 실험군 간의 유의성 검증을 위하여 통계프로그램 SPSS 버전 22를 사용하여 일원분산분석(One-way ANOVA)을 이용하였다. 사후검증(post-hoc tests)을 실시하였으며 통계적 유의성은 p<0.05 수준으로 설정하였다.

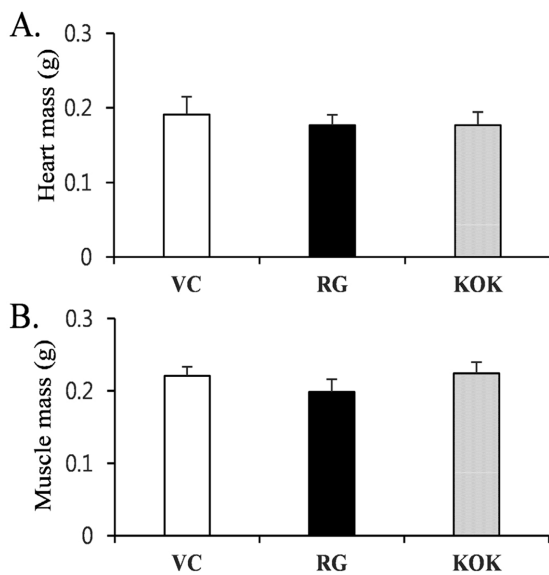
## 결과 및 고찰

**체중, 장기 및 사료 섭취에 미치는 영향** - 실험동물 적응 기간 이후부터 무게 및 사료 섭취량을 매주 1회 확인하여 4주간 살펴본 결과, 무게 및 섭취량의 변화에 대한 그룹간의 유의적인 차이는 나타나지 않았다(Table I). 이는 경옥고 및 홍삼 추출물로 인한 식욕 억제 또는 식욕 촉진이 나타나지 않았음을 보여준다. 또한 심장과 대퇴근육의 무게에서도 그룹간의 유의적인 차이가 나타나지 않았다(Fig. 1A and B).

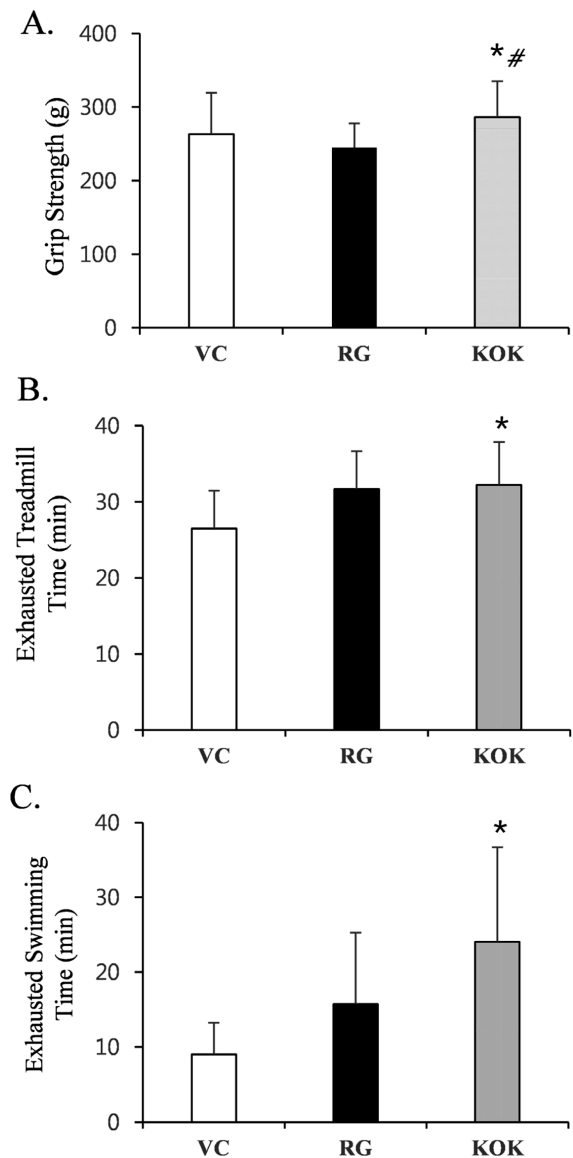
**운동수행능력에 미치는 영향** - 악력, 탈진 트레드밀, 탈진 수영을 적용하여 경옥고와 홍삼 추출물의 운동수행능력을 평가하였다. 2주차 악력 테스트에서 경옥고 시험군(286.1±49.0 g)이 생리식염수를 처리한 정상군(263.3±55.9 g)과 홍삼 추출물 투여군(244.8±33.1 g)과 비교하여 악력이 유

**Table I.** Effects of KOK or RG extract on body weight, food intake in mice group

Group	Parameter	Weeks				
		0	1	2	3	4
VC	Body weight (g)	38.4±1.4	38.2±2.2	39.3±1.6	40.5±1.9	41.3±1.7
	Food intake (g/mouse/day)	5.8±0.2	5.2±0.1	5.5±0.1	4.6±0.1	4.3±0.2
RG extract	Body weight (g)	37.5±1.3	39.1±2.0	39.2±2.6	40.8±3.5	41.9±1.9
	Food intake (g/mouse/day)	5.6±0.1	5.8±1.0	5.5±0.9	4.7±1.2	4.0±1.2
KOK	Body weight (g)	38.5±1.1	39.0±1.9	39.6±1.7	41.0±1.0	41.3±1.4
	Food intake (g/mouse/day)	5.1±0.1	5.4±0.3	4.5±0.6	3.8±0.5	3.9±0.2

**Fig. 1.** Effects of KOK or RG extract treatment for 4 weeks on the heart and quadriceps muscle weight. Each value represents the mean±SD (n=12).

의하게 증가하였다(Fig. 2A). 또한, 3주차 탈진성 트레드밀 운동 지속 시간은 생리식염수(26.4±4.9 min)와 홍삼 추출물(31.6±4.9 min) 투여군과 비교하여 경옥고 투여군(32.1±5.6 min)이 유의하게 높은 것으로 나타났다(Fig. 2B). 4주차 강제 수영운동에서는 생리식염수(9.0±4.1 min)와 홍삼 추출물(15.7±9.5 min) 투여군과 비교하여 경옥고(24.0±12.6 min) 투여군에서 운동지속시간이 유의하게 높게 나타났다(Fig. 2C). 이러한 변화는 경옥고 투여군에서 생리식염수와 비교하여 운동수행능력의 향상에 기여한 결과로 보여진다. 선행연구 결과에 의하면 ICR mouse를 이용하여 3일 동안 1일 3회 경구 투여한 다음 1시간 후 수영시간을 측정된 결과, 경옥고 투여군(100, 200, 400 mg/kg)과 경옥고 액제 투여군(0.7, 1.4, 2.1 ml/kg)은 대조군과 비교하여 경옥고 투여군(200, 400 mg/kg)과 경옥고 액제 투여군(1.4, 2.1 ml/kg) 모두 수영지속 시간이 유의하게 증가한 것을 보고하였다.<sup>17)</sup> 따라서 본 연구에서 적용한 600 mg/kg 농도의 장기 투여 효과는 앞서 기

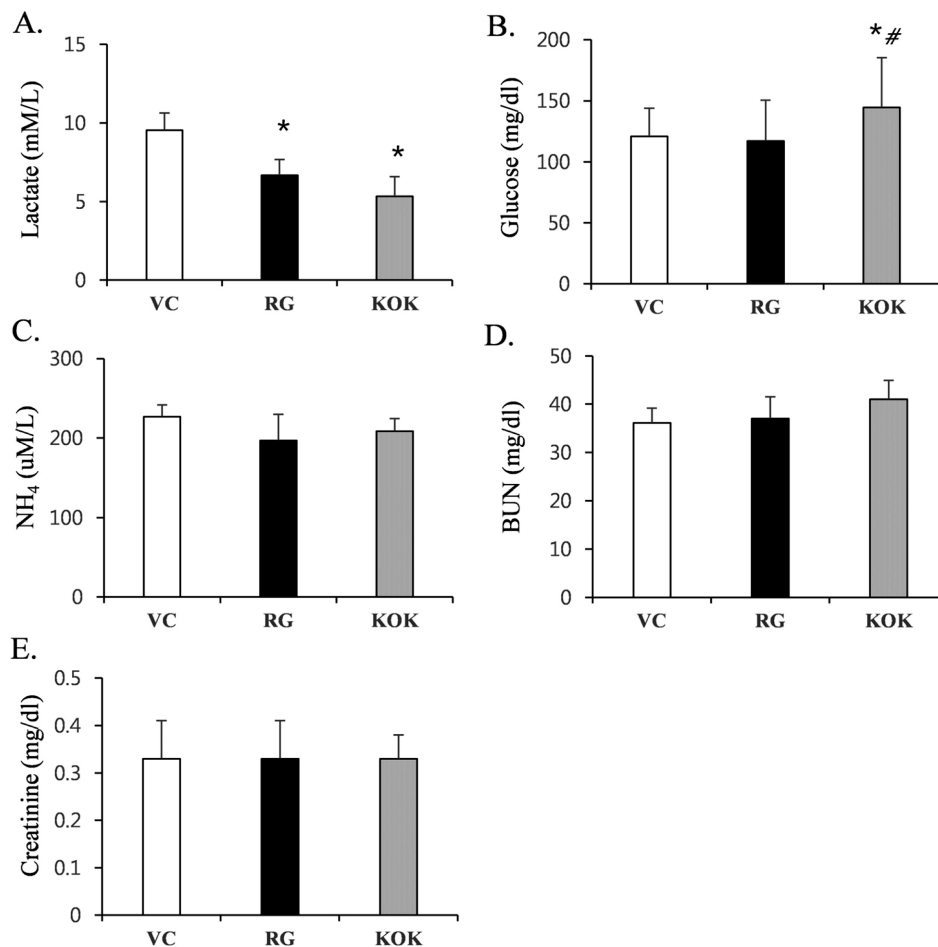
**Fig. 2.** Effects of treatment of KOK or RG extract on the grip strength at 2nd week (n=12) (A), exhausted treadmill running test at 3rd week (n=12) (B), and weight loaded swimming test at 4th week (n=5) (C). Each value represents the mean±SD. \*, p<0.05 compared with VC; #, p<0.05 compared with RG.

술한 선행연구에서 단기 투여효과로 제시한 수영의 지속 시간 뿐 만 아니라 악력, 트레드밀 운동에 의한 근력 및 전신 지구력 향상에 긍정적인 효과를 주는 것으로 사료된다.

홍삼에 대한 악력관련 선행연구에서 100 mg/kg 이상의 농도에서도 악력의 증가가 없었다는 결과 보고가 있었다.<sup>28)</sup> 움직임을 극도로 제한한 후, 홍삼 추출물을 100 mg/kg 이상 투여한 군에서는 활동량과 rotating rod의 지속시간이 대조군과 비교하여 증가하였으나, 홍삼 추출물을 50 mg/kg 투여군에서는 대조군과 차이가 없음이 보고되었다.<sup>29)</sup> 또한, 홍삼 추출물 500 mg/kg의 농도로 약 10개월 이상 투여한 후 탈진성 수영 지속 시간이 증가했다는 선행연구결과<sup>30)</sup>와 비교했을 때, 본 연구에 적용한 홍삼 추출물(45 mg/kg)은 용량이 낮았고 투여기간의 차이 때문에 홍삼 추출물 투여군에서 생리식염수를 투여한 대조군에 비교하여 일부 운동수행 능력이 증가하였으나 통계학적 유의성이 나타나지 않은 것으로 사료된다.

**피로 물질에 미치는 영향** - 4주간 투여에 따른 경옥고와 홍삼 추출물의 항피로 효능을 평가하기 위하여 혈액 및 조

직에서 피로물질을 조사하였다. 4주간 처리한 실험동물을 대상으로 90분간 강제수영을 진행하고 1시간 휴식 후 채취한 혈액을 분석하였다. 운동 수행시간에 많이 노출된 근육은 glucose 소모의 증가로 혈중 대사산물을 증대시켜 피로를 유발하게 된다. 피로 누적시 증가하는 혈중 lactate 농도는 생리식염수 투여군(9.53±1.1 mM/L)과 비교하여 경옥고(5.3±1.25 mM/L) 및 홍삼 추출물(6.6±1.02 mM/L) 투여군에서 유의적으로 감소를 하였으며, 피로 개선관련 지표인 혈중 glucose의 농도는 경옥고 투여군(144.5±40.82 mg/dl)에서 생리식염수(120.8±23.0 mg/dl)와 홍삼 추출물 투여군(117.1±33.4 mg/dl)과 비교하여 유의적으로 증가하였다(Fig. 3A and B). 또한, 경옥고의 운동수행 능력과 관련한 선행연구에서는 운동선수를 대상으로 경옥고의 주요 구성성분인 인삼분말(60 g), 생지황즙(390 g), 백복령분말(120 g), 꿀(390 g)을 이용한 제한을 매일 2환씩 4주 동안 복용한 결과, 위약군과 비교하여 경옥고 투여군이 심폐지구력 운동수행능력의 지표가 되는 최대 산소섭취량( $VO_{2max}$ )은 높았으나 혈중 피로물질인 lactate 농도는 차이가 없는 것으로 보고되었다.<sup>31)</sup>



**Fig. 3.** Effect of KOK or RG extract treatment for 4 weeks on the blood biochemical parameters. (A) lactate, (B) glucose, (C) NH<sub>4</sub>, (D) BUN, (E) creatinine. Each value represents the mean±SD. \*, p<0.05 compared with VC; #, p<0.05 compared with RG (n=5).

이는 본 연구와 비교하여 실험대상 및 피로 유도 방법, 경육고의 재료 구성 비율 등의 차이에 의한 것으로 사료된다. 반면, 다른 혈액중의 피로 지표인  $\text{NH}_4$ , BUN, creatinine에 대한 영향은 모든 투여군에서 통계적 유의성이 관찰되지 않았다(Fig. 3C-E).

또한, 90분간 강제수영을 진행한 후 1시간 경과된 시점에서 적출한 대퇴근육의 glycogen 함량을 조사 하였다. 경육고 투여군( $1.53 \pm 0.44$  mg/g)에서 근육 내의 glycogen 함량이 생리식염수군( $0.82 \pm 0.28$  mg/g)과 홍삼 추출물( $0.82 \pm 0.25$  mg/g)과 비교하여 유의하게 높게 나타났다(Fig. 4A). 그러나 홍삼 추출물 투여군은 생리식염수군과 비교하여 유의적인 차이가 없었다. 이는 홍삼 추출물(1000 mg/kg)을 7주간 투여한 선행연구에서 트레드밀 운동 전 후 골격근의 glycogen 함량은 차이가 없다는 결과<sup>32)</sup>와 유사한 결과로 본 연구에서 골격근 내 glycogen 함량의 차이가 없는 것은 적은 용량의 홍삼 추출물(45 mg/kg)을 적용했기 때문인 것으로 사료된다. 간 조직 내의 glycogen 함량은 생리식염수 투여군과 비교하여 경육고 투여군에서 높은 경향을 나타냈으나 유의성은 없었다(Fig. 4B). 이러한 결과는 4주간 600 mg/kg의 경육고 투여를 진행한 실험에서 간 glycogen 함량에 차이가 없었다는 선행연구 결과와 유사하다.<sup>33)</sup> 따라서, 경육고 투여에 따른 항피로 활성은 간보다는 골격근에 축적된 glycogen

함량 증가에 기인하는 것으로 사료된다.

결과를 종합해 보면 경육고 투여군에서 2주차 악력의 증가와 3주차 탈진 트레드밀 운동지속시간 증가, 4주차 탈진 수영 운동지속시간이 증가되었음을 확인하였다. 또한 강제수영운동 적용 후 피로와 관계된 혈액 및 조직 지표를 조사한 결과 경육고 투여군에서 피로 지표인 혈중 lactate 농도가 감소하였으며, 혈중 glucose와 골격근의 glycogen 함량이 증가한 것을 확인하였다. 이러한 결과는 운동수행능력의 향상을 초래한 경육고 투여군이 피로 유도성 수영 운동 적용 시 수행했던 운동강도는 생리식염수 투여군과 비교하여 상대적 운동 강도가 서로 다를 것으로 판단된다. 즉, 90분간 동일한 운동 수행이 경육고 투여군에서는 체력의 증가로 인해 생리식염수와 비교하여 운동의 힘들기가 낮아 glycogen 동원이 적었기 때문인 것으로 사료된다. 또한 본 연구에서 경육고와 홍삼 추출물 투여군에서의 일부 운동수행 능력과 항피로 지표의 차이는 1일 인체적용 용량을 기준으로 한 경육고(600 mg/kg)와 홍삼 추출물(45 mg/kg)의 처리 용량의 차이에 의한 것으로 사료된다. 따라서 경육고 섭취는 운동 수행능력 향상과 더불어 혈액과 근육 내의 피로 개선에 기여할 수 있을 것으로 사료된다. 그러나 경육고의 운동 수행능력 향상의 작용 기전에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 사료된다.

## 결론

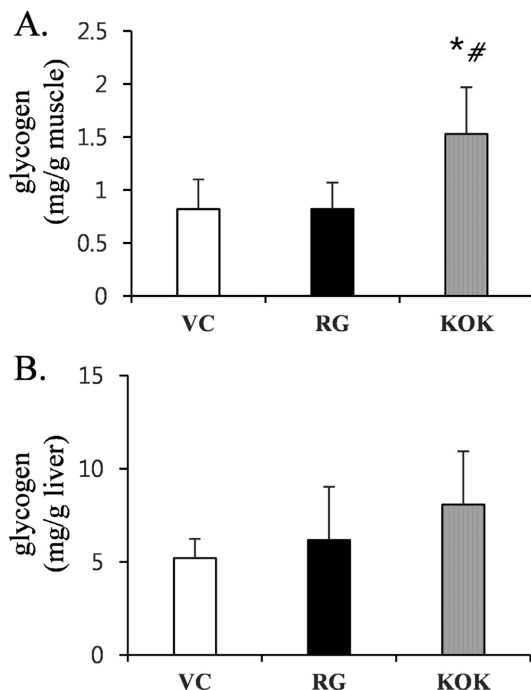
본 연구에서 경육고(600 mg/kg)를 실험동물에 4주간 처리한 결과 유의성 있는 혈중 lactate 감소와 혈중 glucose 증가 및 골격근 내 glycogen 함량 증가를 관찰할 수 있었으며, 악력 증진, 탈진 트레드밀 운동 향상, 강제수영운동 지속시간 증가를 관찰하였다. 이러한 경육고의 항피로 효능 및 운동수행능력 개선 활성은 차후 경육고가 피로 개선 및 예방을 위한 천연물 소재로 이용될 수 있는 가능성을 보여준다.

## 사사

이 논문은 2016년도 광동제약의 지원을 받아 수행된 연구임.

## 인용문헌

1. Fangbo, X., Yu, Z., Mengqiu, L., Qi, C., Yonghong, L., Xinmin, L. and Ruile, P. (2015) Antioxidant and anti-fatigue constituents of okra. *Nutrients* 7: 8846-8858.
2. Chaudhuri, A. and Behan, P. O. (2004) Fatigue in neurological disorders. *Lancet* 363: 978-988.
3. Belluardo, N., Westerblad, H., Mudo, G. and Casabona, A. (2001) Neuromuscular junction disassembly and muscle



**Fig. 4.** Effect of KOK or RG extract treatment for 4 weeks on glycogen levels in quadriceps muscle and liver. (A) glycogen in muscle, (B) glycogen in liver. Each value represents the mean $\pm$ SD. \*,  $p < 0.05$  compared with VC; #,  $p < 0.05$  compared with RG (n=5).

- fatigue in mice lacking neurotrophin-4. *Mol. Cell Neurosci.* **18**: 56-67.
4. Tharakan, B., Dhanasekaran, M., Brown-Borg, H. M. and Manyam, B. V. (2006) *Trichopus zeylanicus* combats fatigue without amphetamine-mimetic activity. *Phytother. Res.* **20**: 165-168.
  5. Huang, L. Z., Huang, B. K., Ye, Q. and Qin, L. P. (2011) Bioactivity guided fractionation for anti-fatigue property of *Acanthopanax senticosus*. *J. Ethnopharmacol.* **133**: 213-219.
  6. Palikowska, T., Chalder, T., Hirsch, S. R., Wallace, P., Wright, D. J. and Wessely, S. C. (1994) Population based study of fatigue and psychological distress. *BMJ* **308**: 763-766.
  7. Li, G. (2013) The fatigue situation of 283 healthy people to check up and its correlation with physical indicators, Beijing University of Chinese Medicine: Beijing, China.
  8. Uehata, T. K. (2005) Death by overwork. *Nippon Rinsho Jpn. J. Clin. Med.* **63**: 1249-1253.
  9. Hung, W. C., Chiu, W. C., Chuang, H. L., Tang, D. W., Lee, Z. M., Li, W., Cheu, F. A. and Huang, C. C. (2015) Effect of curcumin supplementation on physiological fatigue and physical performance in mice. *Nutrients* **7**: 905-921.
  10. Ament, W. and Verkerek, G. J. (2009) Exercise and fatigue. *Sports Med.* **39**: 389-422.
  11. Zwarts, M. J., Bleijenberg, G. and Engelen, B. G. (2008) Clinical neurophysiology of fatigue. *Clin. Neurophysiol.* **119**: 2-10.
  12. Yamamoto, T., Azechi, H. and Board, M. (2012) Essential role of excessive tryptophan and its neurometabolites in fatigue. *Can. J. Neurol. Sci.* **39**: 40-47.
  13. Steinacker, J. M., Brkic, M., Simsch, C., Nething, K., Kresz, A., Prokopchuk, O. and Lie, Y. (2005) Thyroid hormones, cytokines, physical training and metabolic control. *Horm. Metab. Res.* **37**: 538-544.
  14. Neyroud, D., Maffiuletti, N. A., Kayser, B. and Place, N. (2012) Mechanisms of fatigue and task failure induced by sustained submaximal contractions. *Med. Sci. Sports Exerc.* **44**: 1242-1251.
  15. Liu, H. L. and Qu, W. L. (2010) Advance of ancient literature research on Qiong-yu-gao. *Shaanxi J. Tradit. Chin. Med.* **9**: 1231-1232.
  16. Teng, Z. Y., Cheng, X. L., Xue, T., Yang, Y., Sun, X. Y., Xu, J. D., Lu, W. G., Chen, J., Hu, C. P., Zhou, Q., Wang, X. N., Song, L. and Peng, C. (2015) Ancient chinese formula Qiong-Yu-Gao protects against cisplatin-induced nephrotoxicity without reducing anti-tumor activity. *Sci. Rep.* **5**: 15592.
  17. Whang, W. K., Oh, I. S., Lee, S. H., Choi, S. B. and Kim, I. H. (1994) The physiological activities of kyung-ok-go(II): effects on the hyperglycemia, hypertension, anti-fatigue and decrease of body weight. *Kor. J. Pharmacogn.* **25**: 51-58
  18. Lee, S. Y., Shin, Y. J., Pakr, J. H., Kim, S. M. and Park, C. S. (2008) An analysis for the gyung-ok-go ingredients and a comparison study on anti oxidation effects according to the kinds of extract. *Kor. J. Herbology* **23**: 123-136.
  19. Iijima, M., Higashi, T., Sanadan, S. and Shoji, T. (1976) Effect of ginseng saponin on nuclear ribonucleic acid (RNA) metabolism, RNA synthesis in rats treated with ginsenosides. *Chem. Pharm. Bull.* **24**: 2400-2405.
  20. Yamamoto, M., Takeuchi, N., Kumagai, A. and Yamamura, Y. (1977). Stimulatory effect of *Panax ginseng* principles on DNA, RNA, protein and lipid synthesis in rat bone marrow. *Arzneimittelforschung* **27**: 1169-1173.
  21. Bahrake, M. S. and Morgan, W. P. (1994) Evaluation of the ergogenic properties of ginseng. *Sports Med.* **18**: 229-246.
  22. Satio, H. and Lee, Y. M. (1978) Pharmacological properties of *Panax ginseng* root. 109, Proceedings of 2nd International of ginseng symposium. Sri Lanka.
  23. Avakian, E. V. and Sugimoto, B. R. (1983) Effect of *Panax ginseng* extract on blood energy substrates during exercise. *Feder. Procee.* **42**: 287.
  24. Phelps, M., Pettan, B. C., Ladiges, W. and Yablonka, Z. (2013) Decline in muscle strength and running endurance in klotho deficient C57BL/6 mice. *Biogerontology* **14**: 729-39.
  25. Huang, Y. S., Lee, S. D., Hsu, M. F., Wang, R. Y., Kao, C. L. and Kuo, C. H. (2014) Decreased eccentric exercise-induced macrophage infiltration in skeletal muscle after supplementation with a class of ginseng-derived steroids. *PLoS One* **9**: e114649.
  26. Le, M. L., Mille, H. L., Triba, M. N., Breuneval, C., Petot, H. and Billat, V. L. (2012) NMR metabolomics for assessment of exercise effects with mouse biofluids. *Anal. Bioanal. Chem.* **404**: 593-602.
  27. Lee, J. H., Lee, H. J., Yang, M. Y., Moon, C. J., Kim, J. C., Bae, C. S., Jo, S. K., Jang, J. S., and Kim, S. H. (2013) Effect of Koeran red ginseng on radiation-induced bone loss in C3H/HeN mice. *J. Ginseng Res.* **37**: 435-441.
  28. Tang, W., Zhang, Y., Gao, J., Ding, X. and Gao, S. (2008) The anti-fatigue effect of 20(R)-ginsenoside Rg3 in mice by intranasally administration. *Biol. Pharm. Bull.* **31**: 2024-2027.
  29. Choi, J. Y., Woo, T. S., Yoon, S. Y., Ike, C. P., Choi, Y. J., Ahn, H. S., Lee, Y. S., Yu, G. Y. and Cheong, J. H. (2011) Red ginseng supplementation more effectively alleviates psychological than physical fatigue. *J. Ginseng Res.* **35**: 331-338.
  30. Hwang, H., Kim, J., Park J., Yun H., Cheon, W. K., Kim, B., Lee C. H., Suh, H. and Lim, K. (2014) Red ginseng treatment for two weeks promotes fat metabolism during exercise in mice. *Nutrients* **6**: 1874-1885.
  31. Kim, D. G., Park, W. H. and Cha, Y. H. (2011) Effect of kyung-ok-go on aerobic capacity and anti-fatigue in high school soccer players. *Kor. J. Ori. Physiol. Pathol.* **25**: 934-944.
  32. Tain, C., Kim, Y. J., Lim, H. J., Kim, Y. S., Park, H. Y. and Chung, Y. H. (2014) Red ginseng delays age-related hearing and vestibular dysfunction in C57BL/6mice. *Exp. Gerontol.* **57**: 224-232.
  33. Kim, J. H. (2011) The anti-fatigue effect of modified kyung-ok-go composition oriental medicines. PhD Thesis. Dong A University, Korea.  
(2016. 5. 27 접수; 2016. 6. 16 심사; 2016. 7. 27 게재확정)