

고려인삼(*Panax ginseng*)과 미국삼(*Panax quinquefolium*)의 승열작용에 대한 비교 고찰

남기열¹ · 양병욱² · 신왕수³ · 박종대^{3*}

¹충남농업마이스터대학, ²세명대학교 링크플러스 육성사업단, ³고려인삼연구(주) 중앙연구소

A comprehensive review of the comparative studies of Korean(*Panax ginseng*) and American(*Panax quinquefolium*) Ginsengs on the Thermogenic Response

Ki Yeul Nam¹, Byung Wook Yang², Wang Soo Shin³, and Jong Dae Park^{3*}

¹Dept. of medicinal crop/ginseng, Chungnam Agriculture Meister College, Daejeon 34134, Korea

²Leaders in INdustry-university Cooperation+ (LINC+), Semyung University, Jecheon 27136, Korea

³Central Research Institute, Korean Ginseng Research Co., Ltd., Yangpyeong 12513, Korea

Abstract – It has been extensively known in the high temperature regions such as southern China and south east Asia that Korean ginseng(*Panax ginseng*) intake raises body heat, while American ginseng(*Panax quinquefolium*) lowers it, based upon oriental medicine. This is likely due to the misunderstanding of the conception that Korean ginseng shows a warm property, resulting in enhanced blood circulation and stimulation of metabolism. It's further supported by the fact that current scientific studies have shown no notable side effects. Moreover, it has been demonstrated in animal experimental test that Korean ginseng shows a complementary effect in a high temperature environment, together with scientific evidence of a preventive effect of ginseng saponin against cold conditions, suggesting it to exhibit an adaptogenic effect normalizing the body under abnormal body conditions. However, there is a shortage of studies published concerning comparative clinical and animal studies of Korean and American ginsengs, and also, on natives of high temperature countries. Therefore, a further placebo-controlled clinical study has to be considered to elucidate scientifically clinical evaluation of Korean and American ginsengs on the body heat. In this article, we summarize the scientific publications reporting the clinical comparative study of Korean and American ginsengs on body heat response.

Keywords – Korean ginseng, *Panax ginseng*, American ginseng, *Panax quinquefolium*, Thermogenic effect, Comparative clinical study

동양의 가장 고귀한 전통약물로 최고의 품질을 자랑하여 온 고려인삼도 타국산 인삼의 심각한 도전에 직면하고 있다. 특히 세계인삼의 집산지인 홍콩지역에서 인삼(*Panax ginseng*) 유사종인 미국삼(서양삼 또는 화기삼, *Panax quinquefolium*)의 지난 7년간 연평균 성장률은 30%이상 급속 신장하여 최근 시장 점유율은 80% 이상(한국 10.5%)을 차지하게 되었다.¹⁾ 이는 그 동안 타국삼의 생산량 증가와 함께 대량 덩핑 수출로 인한 고려인삼의 가격경쟁력의 저하에도 기인된다 할 수 있지만, 보다 더 큰 요인 중의 하나

는 고려인삼에 대한 부정적 인식의 확산에 있다고 본다. 중의학적 개념으로 인삼의 약성은 온(溫:warming), 서양삼은 량(涼: cooling), 또는 인삼은 양(陽), 미국삼은 음(陰)으로 구분 된다.^{2,3)} 이에 근거하여 인삼은 보양, 미국삼은 보음 작용을 한다는 것이다.⁴⁾ 그러나 일찍이 서양삼 판매업체들은 이러한 중의학적 이론을 근거로 인삼은 열을 올리고,⁵⁾ 미국삼은 열을 내리는 작용이 있다는 점을 강조하면서 대중요법식으로 더운 동남아 지역인에게는 미국삼이 더 효과적이라는 판촉활동을 강화하여 온 것이다.^{6,9)} 더욱이 미국삼의 수입에 의존하여 온 중국에서도 미국삼의 대량생산이 가능하게 됨에 따라 중국의 서양삼 판매업체들도 이에 가세하여 특히 인삼의 체열상승, 혈압 상승, 비출혈¹⁰⁾ 등과 같은

*교신저자(E-mail): jdpark@samnako.com
(Tel): +82-31-589-0602

이러한 부정적 인식의 부각은 고려인삼의 동남아 및 대중국 판촉의 가장 큰 장애요인으로 되고 있다. 그러나 이러한 두 인삼종 간의 체열반응과 관련한 임상적응증에 대해서는 대부분 경험적인 고찰이며 실험적 증거는 매우 미흡한 실정이다.¹¹⁾ 더욱이 그 동안 실시한 인체실험 결과에서는 고려인삼과 미국삼의 체열 반응과 관련된 유의한 임상증상의 차이점은 발견되지 않았다. 아울러 인삼은 미국삼에 비해 오랜 약용 역사와 훨씬 광범위한 연구가 추진되어¹²⁻¹⁵⁾ 다양한 효능과 특히 좋은 안전성 프로파일을 가지고 있는 것으로 보고되었다.¹⁶⁻¹⁸⁾ 한편 국내에서도 체질에 따라 체열반응이 다르다는, 즉 “사상체질 의학(Sasang constitutional medicine)”에서 인삼의 발열 효과는 태양, 소양, 태음, 소음의 4 가지 다른 체질에 따라 달라질 수 있다고 알려지고 있다.^{19,20)} 그런데 일반대중이 각자의 체질을 정확히 판단하기란 어려운 입장에서 인삼의 부작용 우려의 확산은 고려인삼의 건강식품으로서 활용에 상당한 제한적 요인이 될 수도 있다. 따라서 본 논문은 NCBI Pubmed, Science Direct, Google Scholar 등의 문헌검색을 통해 지금까지의 고려인삼과 미국삼의 응용과 인삼의 체열반응 관련된 실험적 연구와 임상적 효능 연구결과를 종합 고찰하여 고려인삼에 대한 올바른 이해와 그 활용에 도움을 주고자 하였다.

인삼의 한방 체질론적 응용과 부작용

인삼은 중의학 및 한방의학에서 보기구탈(補氣救脫), 익혈복맥(益血復脈), 양심안신(養心安神), 생진지갈(生津止渴), 보폐정천(補肺定喘), 건비지사(健脾止瀉) 등의 효능이 있는 것으로 보고되고 있으며, 신체 각 기관의 조절기능을 향진시키는 가장 대표적인 보기약으로 적용되어 왔다.^{21,22)} 보기약으로 인삼의 주요 적응증을 보면 1) 심한 기력 부족으로 인한 축지불능의 맥박, 2) 폐의 기(氣) 부족으로 인한 약한 맥박, 숨가쁨, 약한 목소리, 자한증, 3) 비장의 기 부족으로 인한 설사, 피로, 식욕부진, 4) 기력 부족으로 인한 열갈과 심한 갈증, 5) 기(氣)와 혈(血)의 부족으로 인한 심계항진, 불면증, 건망증 등이다.⁴⁾ 한방적 전통의료에 인삼의 활용은 체력의 정도면에서 보면, 실증보다는 허증에, 증후면에서는 열증보다는 한증에 인삼 단독 또는 배합처방의 구성 한약으로 사용되고 있다. 당뇨병, 고지혈증, 동맥경화, 고혈압 등은 한방의학에서는 혈(血)의 실증(實證) 병리(血瘀, 血熱)로 인식되어 인삼의 적용은 부적합한 것으로 상정되고 있으나 그동안 서양의학적 임상실험을 통해 이러한 질환에도 유용성이 있다는 연구결과들이 제시되고 있다. 한편 기성(氣盛), 신열(身熱), 대소변 불통 등의 실열증에는 인삼의 사용을 신중히 하는 것으로 되고 있다.²¹⁾ 특히 우리나라의 사상의학적으로 인삼은 소음인에 가장 적합한 약물로 인식되고 있다. 아울러 소음인 이외의 사상인의 경우 인삼의 복용은 부

작용을 초래할 우려가 있다는 주장이 있다.²³⁻²⁵⁾ 현재 인삼은 약용뿐만 아니라 건강식품으로 널리 활용되나, 알려지지 않은 특이체질의 소수에서는 피부발진, 홍조 등의 부작용이 초래되는 것으로 알려지고 있는데, 이러한 부작용은 주로 소음인을 제외한 열성체질에서 다발한다는 것이 한의학계(사상의학적 측면)의 일반적 인식이다. 한의학적 체질의학적 입장에서 고려홍삼의 임상적용시험은 매우 미흡한 실정이다. Lee 등(1998)은 건강한 사상인을 대상으로 홍삼군(130명)과 위약군(58명)을 설정하여 고려홍삼(3 g/일, 1개월 복용)과 위약 복용에 따른 임상증상과 임상화학검사의 이상 유무를 검토하였다. 그 결과 자각적 증상(두통, 현훈, 상열감, 상복부 불쾌감, 발진 등)으로 인한 부작용 발생으로 인한 복용 중단 대상자는 188명 중 11명(5.9%)이었으며 이중 홍삼군은 130명 중 8명(6.1%), 위약군 58명 중 3명(5.2%)으로 양군 간에는 뚜렷한 차이를 보이지 않았고, 사상체질별(소음, 소양, 태음)로는 유의한 차이를 보이지 않았다. 특히 체질별 인삼이 권장되는 소음인에서도 부작용 증상이 관찰되어 사상의학적 체질 이론과 일치하지는 않았다. 한편 홍삼은 흉부에서 체열 상승효과를 보였으나 전신적 체열 상승효과는 유의하지는 않았다. 일반적 효능으로 고려홍삼은 정신적 피로도, 우울도를 개선하였고, 수면장애, 식욕감퇴, 피로, 상복부 불쾌감, 정신집중 등에 좋은 반응을 보였다.²⁴⁾ 성인여성 대상(30-45세)(n=24), 이중맹검위약대조 교차시험법(홍삼군, 위약군, 각 n=12)으로 홍삼농축액 투여(1회 3 g씩 1일 2회 6 g, 6주간) 시험에서 온감척도(face pain scale) 및 체열진단측정기(DITI)로 체열 상승반응을 조사한 결과, 위약 및 홍삼군간 유의한 차이가 없었다. 사상체질별로 홍삼의 순응도는 96% 이상으로 음인(태음, 소음인)이 양인(소양인)에 비해 좋은 경향을 보였으나 유의성은 없었다.²⁶⁾ 그러나, 최근 사상체질로 진단된 소양인에서 인삼복용(홍삼농축액 3-4 g/일, 또는 인삼절편 3-4편/일, 60 g 상당량의 지속 섭취) 후 비출혈 및 심계항진을 주 증상으로 한 부작용 사례도 보고되었다.²⁵⁾ 이에 환자의 상태에 따라 인삼의 남용 및 오용과 체질과 관련된 환자 위험의 사례에 대해서는 더 많은 조사가 필요하다고 본다. 중국의 중일우호 병원(북경소재)에서 중국인 피험자를 대상으로 연령층 별로 구분하여 추진된 고려홍삼(3 g/일, 4주간 투여)의 임상실험에서, 홍삼군(두 연령층 별 각각 55명)과 위약군(두 연령층 별 각각 20명)간에 혈압과 혈액화학적 검사치의 유의한 변화가 없었다. 자각증상의 개선효과(숨가쁨, 건망증, 이명, 불면증 등)가 관찰되었으며 그 효과는 젊은 층(30세 전후)보다는 노령층(58세 전후)에서 더 효과적이었다. 또한 부작용과 관련된 자각증상 조사에서 건조변, 구강점막의 적색반점, 이명, 가슴 두근거림, 발진 등이 위약군에 비해 다소 특징적이었으나 통계적으로 유의한 정도는 아니었고, 경미하였다. 또한 비출혈, 다한증, 현기증, 불면, 갈증 등은 위약군에 비해 홍삼투여군

에서 오히려 발현이 적었다. 특히 노년층에서는 이러한 부작용은 거의 발견되지 않았다. 이로써 고려삼은 유의한 부작용 없이 예방 및 치료목적으로 장기간 복용이 가능한 것으로 평가되었다.^{27,28)}

전임상 및 임상실험을 통한 인삼의 안전성 평가

인삼의 안전성과 관련된 여러 가지 독성시험에서 유의한 독성 증상이 관찰되지 않았다.²⁹⁾ 인삼 추출물(G115)의 독성 실험에서 쥐와 생쥐에 대해 LD₅₀ 값이 5000 mg/kg(*p.o.*) 및 1000 mg/kg(*i.p.*) 이상인 것으로 밝혀졌다.³⁰⁾ 쥐에게 4000 mg/kg의 용량으로 20일 동안 투여한 경우에도, 혈액학적 및 조직학적 생체 표지 물질 모두는 연구 종료 시 정상으로 평가되었다. 또한 인삼추출물을 최대 15 mg/kg의 용량으로 비글 개(*beagle dogs*)에 투여 한 결과, 아만성 독성은 발생하지 않았다.³¹⁾ 또한 홍삼추출물(2 g/kg/day, 4 weeks, *p.o.*)의 아급성 독성 실험결과에서도 유의한 독성이나 부작용도 관찰되지 않았다.³²⁾ 랫드와 개 실험에서 홍삼의 주요 성분인 G-Rg3 (4.2 mg/kg/day, *i.m.*) 및 G-Re(375 mg/kg, *p.o.*)의 26주간 만성투여에서 독성이 발견되지 않았다.³³⁻³⁵⁾ 특히 최근 미국 NIH 국가독성프로그램(NTP)에 의해 추진된 수컷과 암컷 F344/N 쥐와 B6C3F1 생쥐에서 2년 동안 5000 mg/kg까지 인삼을 투여한 만성독성실험에서 독성은 나타나지 않았고, 발암 활성에 대한 어떤 증거도 발견되지 않았다.³⁶⁾ 사람을 대상으로 한 임상적 관찰에서도 표준화된 인삼추출물의 장기투여(3개월)투여에 의한 역작용(*adverse effects*)은 관찰되지 않은 것으로 보고되었다.³⁰⁾ 중국의 고대 한방의학의 원전인 *신농본초경*에는 인삼은 장기복용이 가능하고 무독한 상약(上藥)으로 분류하고 있다. 그 동안 우리나라와 일본 등에서 수행된 고려홍삼의 임상실험결과 전반적으로 특이할 만한 부작용은 없는 것으로 평가되었다.^{27,37-42)} 그러나 극히 소수 증례에서는 설사, 피부발진, 가벼운 위장 증상, 혈압상승 등의 부작용 사례가 보고되고 있으나 대부분 일시적 불편감으로 유의하지는 않았다.^{43,44)} 또한 중의학적으로 인삼은 사람에 따라 드물게 발열, 코피, 호흡이 거칠어지는 등의 부작용사례에 대한 언급이 있고,¹⁰⁾ 미국에서도 인삼의 장기복용과 오남용에 의한 고혈압, 불면, 피부발진, 신경질 등에 대한 부작용 발생 보고가 되었다.⁴⁵⁾ 그런데 이러한 부작용이 과량복용이거나 또는 인삼이외의 다른 약물이거나 카페인 등과 함께 복용되었기 때문에 그러한 부작용이 인삼에 의해 나타나는지, 또한 어떤 종류의 인삼인지에 대해서도 확실치 않아 Sigel의 인삼남용증상에 대한보고는 많은 논란의 대상이 되었다.⁴⁶⁾ 더욱이 인삼의 부작용과 관련하여 독일 등 EU국가에서는 인삼을 일반의약품(강장제) 분류하여, 추천복용량(1~2 g/일)에서는 독성이나 유의한 부작용

에 대한 보고는 거의 없다.⁴⁷⁾ 인삼의 추천 복용량의 예를 보면 독일(The German Commission E Monographs, 1996)¹¹²⁾에서는 건조인삼으로 1-2 g/일, WHO Monograph (1999)¹¹³⁾에서는 0.5-2 g/일, 그러나 아시아 중국 약전(PPRC, 2015)¹¹⁴⁾에는 백삼과 홍삼 모두 3-9 g/일로 되어 있다. 우리나라 홍삼도 1일 섭취량은 3-6 g 정도이다.⁴⁸⁾ 총 227명(인삼추출물 투여군 114명, 위약군 113명)을 대상으로 한 GCP기준에 의한 이중맹검 시험에서 인삼투여(12주간) 전후 비교에서 24개 항목 혈액생화학적 안전성평가 지표의 유의한 변화는 보이지 않았다.⁴⁹⁾ 또한 건강한 한국인 지원자를 대상으로 무작위, 이중맹검, 위약대조시험에서 인삼추출물(1 g/day 투여군, n=56 또는 2 g/day 투여군, n=57) 또는 위약투여군(n=57) 모두에서 소화 불량, 안면홍조, 불면증, 변비와 같은 경미한 부작용이 관찰되었지만 인삼 투여 후 심각한 부작용은 나타나지 않았다. 혈액학적 및 생화학적 검사에서도 의미 있는 변화가 관찰되지 않았다.¹⁷⁾ 서양학자들에 의해 평가된 인삼의 안전성 평가에서도 인삼의 단일제품은 안전성에 대해 부작용이나 약물상호작용과 거의 관련이 없었다. 보고된 부작용도 일반적으로 경미하고 일시적이었다. 또한 인삼 복합제품은 부작용과 관련이 있지만 인과관계는 일반적으로 불가능하였다.⁵⁰⁾ 최근 10년간 PubMed(n=26), Korean DB(n=19)로부터 검색된 인삼의 RCT 임상연구 논문(n=45)에 대한 안전성 평가에서 단일제품으로서 인삼은 위약과 인삼 그룹 사이에 유의한 차이가 없는 안전한 프로파일을 보여 주었고, 부작용의 빈도와 증상은 각 환자마다 다양한 조건을 가진 소수의 환자에서 나타났다.¹⁸⁾ 또한, 57건 RCT 연구논문에 대한 인삼의 안전성 검토에서 인삼은 일반적으로 안전성이 좋고 부작용 발생률이 낮다고 보고되었다.¹⁷⁾ 이처럼 임상시험에서 인삼의 독성이나 부작용 또는 처방약과의 상호 작용은 드물게 나타나는 것으로 제시되었다.^{17,50,51)} 그러나 그 동안 소수이지만(10여건) 사례보고를 통해 인삼의 오남용에 의한 부작용 증상(알레르기, 심장 혈관 및 신장 독성, 생식기 출혈, 여성형 유방, 간독성, 고혈압 증상 등)이 보고되었다.⁵²⁾ 따라서 환자의 상태에 따라 인삼의 남용 및 오용과 체질과 관련된 환자 위험의 사례에 대해서는 더 많은 조사와 주의가 필요하다고 본다.

중의학적 약성과 인삼과 미국삼의 약리학적 특성

인삼은 AD 200년경에 발간된 *신농본초경*(神農本草經)에 이미 그 효능이 자세히 기술되어 있다. 그러나 미국삼은 1694년 청나라 Wang Ang에 의해 저술된 *본초서*(Essential of Materia Medica)에서 처음 소개되었고, 그 후 다시 1757년 Wu Yi Luo에 의한 “New Compilation of Materia Medica”에 의해 소개되었다. 중의학적으로 인삼은 양(陽),

미국삼은 음(陰)으로,⁴⁾ 약성은 인삼은 온성(溫性), 미국삼은 양성(涼性)으로 구분된다.^{3,53)} 이와 관련하여 인삼은 주로 원기부족, 피로, 식욕저하, 설사, 건망증, 불면, 당뇨, 발기부전 등에 사용된다. 특히 홍삼은 원기 보충, 체액증진, 갈증해소, 정신안정, 사고력 개선 등의 목적으로 사용된다. 미국삼은 원기 보충, 체열(體熱) 배출, 체액 생성, 그리고 호흡곤란, 혈담(血痰)을 가진 기침, 정신불안, 피로, 갈증 등에 사용된다. 또한 홍삼은 자극적(stimulating)이고 보양(補陽), 미국삼은 진정적(calming)이고 보음(補陰) 작용을 한다고 본다. 한편 인삼의 특성에 대해, 미국삼 생산국인 캐나다에서 발간된 책자에는 다음과 같이 기술되어 있다. 인삼은 몸을 덥게 하여 에너지 레벨을 증가시키고 신경안정과 순환기계를 정상화시키며, 이와 대조적으로 서양삼은 몸을 차게 하는 효과(cooling effects)를 가지고 있어 더운 지역인이나 여름철, 어린이나 여성, 노인이나 젊은층, 그리고 당뇨병이나 고혈압증을 가진 사람들에게 많이 사용된다.^{7,8)} 이러한 효과의 차별성은 고려인삼의 주요 약리활성 성분인 ginsenosides의 함량조성 차이에 기인될 수 있다는 것이다. 그 예로서 중추신경계에 자극적 효과를 나타내는 G-Rg1 함량이 고려인삼에 많고, 반면 중추신경계에 억제적 효과를 나타내는 G-Rb1 함량이 서양삼에 상대적으로 많기 때문이라고 한다.⁵⁴⁾ 또한 전통 중의학적 미국삼의 사용은 기(氣) 부족 (내장 기능의 저하 및 신체 저항 감소); 음의 부족 (체액 부족, 원기 및 혈액, 종종 내생 열을 일으킴); 내부 열 (일반적으로 발열, 밤 발한, 갈증 및 변비로 나타나는 열 증후군); 기침과 천식; 혈액이 섞인 가래; 불쾌감과 피곤함; 당뇨병; 입과 목구멍의 건조함 등에 사용한다고 되어 있다.⁵⁵⁾ 더욱이 중의학적 미국삼의 청혈작용이나 인삼의 중추자극적 효과에 초점을 맞추어 인삼과 차이점을 부각시켜 미국삼이 광고되었다. 양(陽)의 에너지를 증강시키는 것으로 알려진 인삼과 달리 미국삼은 음양 에너지를 증진 시키므로 더운 기후 또는 고혈압 환자에게 소비가 권장되고 있다고 하였다. 또한 고려인삼은 의약품으로, 미국삼은 의약품보다는 범용성인 건강식품으로 인식시키는 차별화 전략을 구사하고 있다. 그러나 미국삼이 전반적으로 우수한 인삼종이라고 주장하지만⁵⁶⁾ 미국삼의 비교 우위적 효능차이점에 대한 구체적 실험적 증거는 제시하지 못하고 있다. 인삼과 미국삼 간에는 성분⁵⁷⁾과 약리효능면에서 다소 차이가 있다.⁵⁸⁻⁶¹⁾ 성분 면에서 ginsenoside가 공통적 주요 활성 성분으로 간주되지만 함량과 조성면에서 차이가 있다. 진세노사이드 총 함량은 인삼(2~4%)보다 미국삼(4~6%)이 많다.⁵⁷⁾ 최근 인삼의 약효나 품질면에서 진세노사이드 총 함량 이외에 그 조성비율도 중요함이 제시되었다.⁵⁹⁾ 예를 들면 혈당조절 및 인슐린 민감성 효과⁶²⁾와 고혈압 환자 대상 혈압저하 효과⁶³⁾에 대한 임상실험에서 사포닌 함량이 현저히 높은 미삼이 아닌 오히려 적은 주근 부위가 더 효과적인 것으로 나타났다. 그런데

고려인삼 미삼의 진세노사이드 profile(G-Rb1/Rg1비와 PPD; protopanaxadiol/PPT; protopanaxatriol 비율이 높음)은 미국삼과 유사하다.²¹⁾ 미국삼의 주요 진세노사이드는 G-Rb1과 Re가 전체 진세노사이드의 75%를 차지하고 있는 반면 인삼은 G-Rb1, Rg1, Re, Rb2, Rc 등으로 이들 각각의 진세노사이드의 조성비율(11~23%)이 미국삼에 비해 상대적으로 균등 분포함이 특징이다.²¹⁾ 더욱이 인삼은 미국삼 보다 다양한 약리활성을 가진 많은 종류의 진세노사이드를 함유하고 있다.^{21,64)} 약효의 차별성에 대해서는 연구자에 따라 견해가 다르지만, 아시아 인삼은 중추신경계(CNS)에 자극 효과가 있다고 생각되는 G-Rg1/Rb1의 비율이 높으며, 미국 인삼은 G-Rg1/Rb1의 비율이 낮으며, CNS에 진정작용을 한다고 본다.^{57,58,65,66)} 또한 PPD/PPT와 G-Rb1/Rg1 비율은 미국삼이 각각 >2.0, >5.0인데 비해 인삼은 각각 그 이하로 진세노사이드 조성에 차이가 있다.⁶⁷⁾ 한편 효능면에서 고려인삼은 혈압을 높이고 이와 대조적으로 미국삼은 혈압을 낮춘다는 주장도 있다. 그러나 최근의 임상실험결과들은 오히려, 인삼은 혈압 강하, 미국삼은 혈압에 영향을 미치지 않은 중성적 효과(neutral effect)를 나타낸다고 보고되어 그 효능면에서 차별성을 보였다.^{43,68-70)} 한편 중의학적 음양이론(Yin-Yang theory)에 근거한 중약의 응용면에서 溫性의 陽(Yang: stimulatory)으로 구분되는 인삼(PG)과 涼性의 陰(Yin: sedative)으로 구분되는 미국삼(PQ)의 혈관반응에 대한 양과 음의 효능을 비교 검토하였다.⁷¹⁻⁷³⁾ 인삼의 추출물과 총사포닌은 혈관 수축물질인 phenylephrine(PE)에 의해 유도되는 혈관 수축을 억제하여 혈관을 확장시키고, 혈과 내피 의존적 혈관이완을 유도하는 효과를 보였다. 그러나 미국삼의 총사포닌은 PE에 의해 유도되는 혈관수축을 오히려 촉진시키는 효과를 보였다. 이러한 연구 결과는 인삼종별 약리활성에 차이가 있고, 중의학적 음양이론에 근거한 인삼 종별 응용면에서 인삼(PG)의 혈액순환 촉진효과를 지지해주는 실험적 결과임을 시사해 주고 있다.⁷¹⁾ 또한 인삼 사포닌 성분의 혈관 대동맥 이완반응은 PPD계 사포닌보다는 PPT계 사포닌 분획물에서 강하게 나타나고, 혈관 내피 유래 이완물질인 NO의 생성과 분비촉진도 PPT계 사포닌인 G-Rg1이 PPD계의 G-Rb1보다 강한 활성을 보였다.⁷⁴⁾ 또한 G-Rg1은 in vivo 및 in vitro 실험을 통해 혈관신생(angiogenesis)을 촉진하고 G-Rb1은 이와는 상반된 억제효과를 나타내어 양과 음의 작용을 보였다.⁷⁵⁾ 인삼과 미국삼의 사포닌 조성비율을 보면 미국삼에 비해 고려인삼은 상대적으로 G-Rg1을 포함한 PPT계 사포닌의 조성비율이 높다.^{21,57)} 더욱이 최근 PPT계 진세노사이드 함량이 풍부한 인삼추출물이 eNOS 활성을 촉진하여 혈관이완물질인 NO 생성을 증가시켜 고혈압 쥐의 혈압을 저하시키는 효과를 보였다.⁷⁶⁾ 이로서 인삼은 온성의 陽의 작용으로 심혈관기능에 유용한 효과를 발현하는 것으로 이해된다. 이로서 인삼의 온한 약성은 혈관이완반응

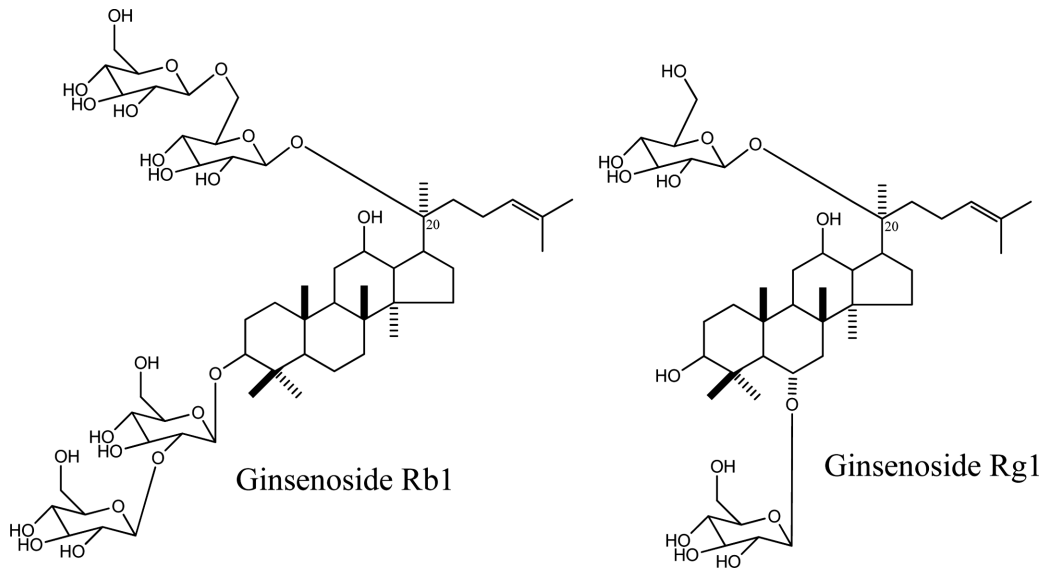


Fig. 1. Chemical structures of ginsenosides Rb1 and Rg1

을 촉진하므로서 혈액순환을 촉진하고 이로서 몸을 따뜻하게 해준다는 양의 개념으로 이해해야 할 것이다.⁷¹⁾

체열반응과 관련된 인삼과 미국삼의 실험적 연구

체온/체열반응과 온열/한냉 스트레스에 미치는 영향 - 실험동물의 체온 반응에 미치는 영향 조사에서 인삼은 유의적 체열 상승(체온 증가 등)을 유도하지 않았고,^{11,77,78)} 인삼 사포닌^{79,80)} 또는 추출물⁸¹⁾의 고용량 복용투여(*ip*)는 오히려 체온 저하 효과를 보였다. 또한 고려인삼과 미국삼의 비교 연구에서 인삼 추출물의 급성 대량투여(1000 mg/kg, *po*)시 미국삼은 체온저하 효과를 보였으나, 고려인삼(백삼, 홍삼)은 체온 변화가 없었고, 만성투여(200 mg/kg, *po*, 4주)는 미국삼이나 고려삼 모두 체온 변화에 영향을 미치지 않았다.¹¹⁾ 아울러 지방조직에서 열 생성 관련 유전자(thermogenesis-related genes) 발현에도 변화를 보이지 않았다.^{11,78)} 또한 진세노사이드 성분 조성의 차이가 다른 인삼추출물이 체온반응에 어떤 영향을 주는지를 조사하였다. 랫드 실험을 통해 증삼시간을 달리하여 제조된 PPD/PPT 비율(1.5~20.0)이 다른 인삼추출물(200 mg/kg/일)을 4주간 투여(*po*)하면서 1주마다 체온, 혈압, 열 생성 관련 인자(PPAR-gamma coactivator-1 α 및 UCP-1의 mRNA 발현 및 IL-6, iNOS)에 대한 변화를 조사한 결과, 대조군 대비 유의한 변화는 없었다.⁷⁸⁾ 아울러 중의학적으로 홍삼은 증삼 과정에서 온성이 크게 강화되는 것으로 보고 있는데,⁸²⁾ 이러한 경향은 보이지 않았고, ginsenoside 조성의 차이가 체온 반응에 영향을 미치지 않는 것으로 보여졌다.

한편 한의학에서 추운 지역인들은 한증(寒證), 더운 지역인들은 열증(熱證)이 유발되기 쉽다는 견해가 있는데, 이와 관련하여 환경의 변화로 야기되는 스트레스에 대한 인삼과 미국삼의 효과를 비교하였다. 인삼은 온열스트레스(heat stress)에 대한 방어효능을 보였으며,^{80,83-85)} 온열 스트레스로 유도되는 체중감소, 장기무게 감소, 그리고 산화적 스트레스(ROS 관련 유전자의 과대 발현 등)와 지질과산화를 억제하는 효과를 보였다.^{84,86)} 저체온증, 정상체온, 고체온증 유도동물 마우스 모델에 의한 고려인삼과 미국삼 비교에서 체온반응에 대한 유의한 차이는 보이지 않았다.⁷⁷⁾ 또한 고온 환경노출(45°C)에 따른 사망시간(LT50) 비교시 인삼사포닌이 미국삼 사포닌보다 유의적으로 우수한 방어효과를 보였다.⁸³⁾ 특히 한랭 스트레스 방어 효과는 고려인삼이 우수하였다.^{77,85,87)} 실제 위약대조 임상시험(n=90)을 통해 고려홍삼 투여(4.5 g)는 한랭 스트레스에 대한 방어적 효과가 있을 보 여주었다.⁸⁸⁾ 이러한 효과는 홍삼의 말초혈관 확장작용으로 혈액순환을 촉진하여^{71,74,89,90)} 한랭스트레스에 방어적 효과를 나타내는 것으로 여겨졌다. 한편 ginsenoside 수준에서 인삼의 발열 반응에 미치는 영향 조사에서 고려인삼의 주요 진세노사이드인 G-Rg1은 고온환경이나 내인성 발열물질로 유도되는 열 생성과 섭식행동 장애(식욕감퇴)를 개선시키는 효과를 보였다.^{74,91)} 또한 한랭자극 시 미국삼의 사포닌혼합물과 G-Rg1이 아닌 G-Rb1이 열 생산량을 유의적으로 증가시키는 효과를 보였다.⁵⁾ 이러한 결과는 G-Rg1보다 G-Rb1의 함량이 현저히 많은 미국삼⁵⁷⁾의 중의학 체열저하작용과의 관련성이 있다는 보고⁵⁸⁾와는 다소 상반된 견해로 보인다. 주요 연구결과들은 Table 1에 요약하였다.

Table I. Effects of *Panax ginseng* and *Panax quinquefolium* on heat response (*in vivo*)

Ginseng types	Animal model(dosage)	Results	Reference
GS(PG)	Mice 100 mg/kg, 200 mg (ip)	O rectal temp.(↓)	Nabata, H. et al., 1973 ⁷⁹⁾ ; Yuan, W.X. et al. (1989) ⁸⁰⁾
PG: extract	Rats 50, 100, 200 mg/kg(ip)	O rectal temp. 50, 100 mg/kg(↔) 200 mg/kg(↓)	Bhargava, H. N. and Ramarao, P. (1991) ⁸¹⁾
G-Rg1(PG)	Rats infusion of third cerebroventricle (ICV)	O rectal temp. induced by IL-Ibeta(↓)	Kang M et al. (1995) ⁷⁴⁾
GS(PG and PQ)	Rats(Heat stress exposure) 100 mg/kg, i.p.	O rectal temp. - normal condition(↔) -high temp.condition(45°C) (↓) O LT ₅₀ (Exposure to high temp. condition)(vs control) -GS(PG):survival time(↑) -GS(PQ):survival time(↔)	Cheng, X. J. et al. (1986) ⁸³⁾
GS, Rg1 and Rb1 (PQ)	Rats(Cold stress exposure(-10°C) GS(10-20 mg/kg,ip) Rg1 or Rb1(2.5, 5.0 mg /kg, ip)	O total or max. heat production GS:(↑) Rb1(not Rg1)(↑)	Wang, L. C. and Lee, T. F. (2000) ⁵⁾
Red and white ginseng Extract(PG)	Rat(High temp. environmental exposure; 7 days exposure at 38°C for 5 hours a day 180 mg/kg ginseng powder base) (po)	O Body Weight loss(↓), MDA content, lipid peroxidation(↓)	Hong H. D. et al. (2006) ⁸⁴⁾
Red ginseng Extract(PG)	Rats(Environmental Heat Stress: exposure at 38°C for 2weeks) 300 mg/kg/day for 6 week(po)	O malondialdehyde (MDA) contents(↓) O Overexpression of ROS associated genes(HSPA1, DEAF1, HMGR, FMO1)induced by heat stress(↓)	Kim K. J. et al. (2015) ⁸⁶⁾
Ginseng extract(PG and PQ)	O hyperthermic(40°C), normothermic(37°C, and hypothermic mice model(34.5°C) - exposed to high(38°C), normal(25°C), and low room temperature(10°C) O 300 mg/kg, PG and PQ extract, po	O body temp. change after administration of PG or PQ in the each mouse model - No significant difference between PG and PQ - Effect of maintaining body temperature in the PG-administered group was superior in a hypothermia-prone low temperature environment	Hong B. N. et al. (2015) ⁷⁷⁾
PG(Red and white ginseng extract) and PQ extract	mice 1000 mg/kg(single dose, po) 200 mg/kg/day, 4 weeks, po	O core body temp. - acute treatment: PQ (↓), PG (↔) - 4 weeks of treatment: no significant effect of PG and PQ O metabolic parameters(VO ₂ , VCO ₂ , food intake, activity and energy expenditure) - unchanged after both acute and chronic ginseng's treatment O Expression level of thermogenesis- related genes(C/EBPβ, PPAR, UCP1) in brown adipose tissue - No change after acute and chronic administration of PG and PQ	Park E. Y. et al. (2014) ¹¹⁾
Ginseng Extract(PG)*	rats 200mg/kg/kg, 4 weeks, po	O body temperature(skin, tail, and rectum), blood pressure, and thermo -genesis-related factors (IL-6, PGC-1α and UCP1) - not observe any significant differences.	Cho, H. T. et al. (2017) ⁷⁸⁾

Table I. Effects of *Panax ginseng* and *Panax quinquefolium* on heat response (*in vivo*)

Ginseng types	Animal model(dosage)	Results	Reference
Red ginseng (PG) and PQ extract	rats: cold stress(0-5°C), heat stress(36°C) induction 250 mg/kg, 5 days, po	O rectal temp, pulse rates - heat stimuli: PG (↓), PQ(↓) - cold stimuli: PG(↑), PQ(↑) O The effect of maintaining body temperature and pulse rates in the PG-administered group was superior in heat and cold temperature environment.	Kim, D. H. et al. (1995) ⁸⁵⁾
PG (Red and white, ginseng leaf), PQ	mice PG extract (4.5 g/kg/day), AG extract (3 g/kg/day), 31 days, po	O rectal temp - PG(Red/white ginseng)(↑); ginseng leaf and PQ (↔) O saliva secretion: PQ(↑; at 10th day of administration), PG (↓: at 28th day) O urine: PG(red/white ginseng (↓), ginseng leaf (↔)) O VCO ₂ , Heat production, energy expenditure: PG(white ginseng) (↑), PQ and ginseng leaf (↔) O Na(+)-K(+)-ATPase: initially increased(during 11 days) by red ginseng, then decreased(at 31th day) O succinate dehydrogenase : PQ and ginseng leaf (↓); PG (↔)	Xu, X. et al. (2016) ⁹⁸⁾
PG(red ginseng), PQ extract	mice O **Test groups: NM, WM, SM, WM+ RG), WM+PQ, SM+ RG, SM + PQ O 35mg/g, body, 1 week, ig	O WM group: Observation of deficient and cold symptoms O SM group: Observation of heat symptoms O The percentage of time that the mouse remained on pad(40°C) - WM> SM, WM + PG< WM + PQ , SM +PG <SM + PQ O Na(+)-K(+)-ATPase and SOD activity - WM+PG or PQ group >WM group - SM+PQ(not PG) > SM	Zhang, X. R. et al. (2009) ⁹⁹⁾
Red ginseng ang ginseng leaf extract(PG)	Rats -hypothyroidism mouse model by Propylthiouracil (ip) - 1.66 g/kg, 20 days, ig	O O ₂ consumption, CO ₂ production, heat production, and energy expenditure: red ginseng(↑), ginseng leaf (↔) O Na+-K+-ATPase activity: Red ginseng(↑), ginseng leaf(↔) O The level of cAMP/cGMP: Red ginseng(↑), ginseng leaf(↓)	Xiao, H. et al. (2017) ⁸²⁾

PG: *panax ginseng*; PQ: *Panax quinquefolius*, GS: ginseng saponin mixture, RG: red ginseng; WG: white ginseng; GL: ginseng leaf; (↑); up-regulation, (↓); down-regulation, (↔): unaffected; LT50: 50% mortality time; *Ginseng extracts prepared with different steam times(0 h, 3 h, 6 h, and 9 h), The PPD / PPT ratios were 1.52, 2.15, 7.27, and 20.06, respectively. **Test group: NM: normal mice group; WM: weak mice model group, SM: strong mice model group.

동물모델을 통한 중의학적 인삼의 약성 검증 - 중의학적 으로 약물의 약성 즉 四氣 (寒, 涼, 熱, 溫)는 신체의 에너지 및 물질대사와 관련이 있는 것으로 알려지고 있다.⁹²⁻⁹⁴⁾ 이와 관련하여 최근 중국학자들은 중의학적 인삼의 약성, 즉 인삼은 溫(warming), 미국삼은 涼(cooling)의 특성을 동물실험 모델을 통해 검증하였다. 인삼 부작용 증상(일명 인삼의 火: fireness)은 인삼의 고용량 만성투여 시 발생한다는 임상적 사례보고 등^{45,95)}을 근거로 인삼의 고용량 만성 투여에 의한 실험적 연구를 실시하였다. 마우스 실험에서 인삼(홍

삼, 백삼, 인삼 잎)과 미국삼의 각각 4.5 g/kg 및 3.0 g/kg(po) 31일 간 투여 시 인삼(홍삼, 백삼) 투여 시 체온 상승효과를 보였으나, 미국삼 투여 시는 변화가 없었다. 특히 인삼투여로 체온 증가와 침 분비량 감소, 소변 량의 감소, 열 생성, 에너지 소비의 현저한 증가 등 열성 증상을 보였다. 또한 미국삼과 다르게 인삼투여 후 초기(11일 째)에 Na⁺-K⁺-ATPase의 유의한 활성 증가가 관찰되었고, 후기에는 현저히 감소되었다. 이 효소 활성이 증가함에 따라 에너지 소비와 열 생산이 증가하는데,⁹⁶⁾ 후기에 이 효소의 활성 감소는 과도한

에너지 소비의 감소와 신체 에너지 대사 밸런스 유지를 위한 에너지 대사의 억제에 기인되는 것으로 해석되었다. 한편 양성/한성 약성을 가진 미국삼과 인삼잎 투여는 TCA cycle 과 ATP 증가의 주요 지표 대사효소인 succinate dehydrogenase(SDH)활성의 감소를 유도하였다. 이들 결과로부터 인삼의 화(火)는 에너지 대사와 밀접하게 관련이 있고, 따뜻한 약성을 가진 홍삼과 인삼⁹⁷⁾은 신체 에너지 대사의 향진을 통한 열 생산량을 증가시켜 dryness (燥性)으로 되게 한다고 제시하였다. 이에 동 연구자들은 인삼, 특히 홍삼은 장기간에 걸쳐 고농도로 사용하기에는 적합하지 않음을 주장하였다.⁹⁸⁾ 그런데 이들 인삼투여량은 중국 약전의 인체 적용 최대 복용량(9 g/일)의 3배에 상당한 고용량이었다. 아울러 이들 결과는 최근 미국 NIH 국가독성프로그램(NTP)에 의해 추진된 만성독성 실험에서 2년 동안 5 g/kg/일 (5일/주) 인삼을 투여에서도 독성을 나타내지 않았다는 보고(National Toxicology Program, 2011)¹¹⁵⁾와는 상충되는 견해로 이해된다. 중의학적 虛實補瀉의 요법⁴⁾에 근거하여 체력의 정도면에서 허증과 실증으로 여겨지는 마우스모델을 제작하여 온도반응에 기초한 홍삼과 미국삼의 약성을 비교 검토하였다.⁹⁹⁾ 허증실험군에서는 피로, 체중 정체, 수분 섭취 감소, 찬 팔다리 및 꼬리 등 허한증(虛寒證)의 특징이 관찰되었고, 실증실험군 체중 및 수분 섭취량의 증가, 과잉 활동과 같은 열증(熱證) 증상이 관찰되었다. 마우스의 40°C 패드(pad) 상에 머물러 있는 시간의 비율을 지표로 효과를 비교한 결과 허증 및 실증 실험군에서는 모두 미국삼의 효과가 우수하였다. 주요 대사 지표 효소인 Na⁺-K⁺-ATPase 및 SOD 활성은 홍삼 또는 미국삼을 투여한 허증실험군에서 유의하게 상향 조절되었다. 그러나 실증 실험군에서는 미국삼만이 Na⁺/K⁺-ATPase와 SOD의 상향 조절 효과를 보였다.⁹⁹⁾ 그런데 이러한 결과는 중의학적으로 허한증에 온성약물인 홍삼이 효과적이라는 것과는 상반되었고, 아울러 양성(涼性)인 미국삼에서 열생성에 관여하는 Na⁺-K⁺-ATPase의 활성 증가는 다소 상충되는 결과로 해석되며, 상기 Xu X 등(2016)⁹⁸⁾의 결과와도 일치되지 않았다. 그러나 최근 Xiao H 등⁸²⁾의 보고한 에너지 대사가 약하고 한성질환으로 분류되는 질환 모델 동물인 갑상선 기능 저하증(hypothyroidism)^{100,101)} 유도동물(rat)에서 홍삼 투여(1.66 g/kg/day, 20일간, po)은 에너지 대사를 촉진하고, Na⁺-K⁺-ATPase의 활성 증가 및 cAMP/cGMP 레벨 증가 등을 통해 유효성이 확인되었다. 그러나 寒性 약물로 알려진 인삼 잎은 효과가 없었다.⁸²⁾

혈압과 승열 증상에 미치는 고려인삼과 미국삼의 임상비교연구

임상시험은 중의학적으로 인삼과 서양삼의 약성에 기인한 부작용 발생과 특히 인삼 복용의 주요 기피요인으로 간

주되는 혈압상승에 대한 영향 중심으로 비교 검토가 이루어졌다. 주요 시험결과들은 Table 2에 요약하였다.

젊은 건강한 피험자를 대상으로 위약군(n=20), 고려홍삼(Korean red ginseng: KRG, n=24), 서양삼(American ginseng: AG, n=24)으로 구분하여 인삼과 위약을 각각 10일간 투여(3.75 g/일)하고 체온, 맥박 수, 임상증상과 혈액학적 변화를 조사하였다.¹¹⁶⁾ KRG 투여군은 정상범위 내에서 체온 상승을 유도하였지만 AG 투여군은 체온 상승과 강하를 초래하여 체온의 항상성유지 면에서 고려홍삼이 더 효과적이었다. 혈압에 대한 영향은 두 인삼종 간에 유의한 차이는 없었고, 사상체질별로 KRG는 소음인과 저체온증에 효과적이었고, 태음인과 소양인에서는 심계항진 증상이 나타났다. AG는 급격한 체온 하강 경향을 보였고, KRG 보다 맥박수의 편차가 심하였다. KRG와 AG에서 두통이나 위장관 장애와 같은 경미한 부작용이 발생할 수 있었다. 그러나 부작용 발생에 대한 객관적 척도(score)로 평가되지 않았다. KRG와 AG 투여군에서 요 및 혈액학적 이상소견은 발견되지 않았다.¹¹⁶⁾ 24명의 건강한 피험자를 대상으로 인삼의 급성 대량 투여(1회 인삼농축액 15 g)한 후 체열진단기로 체표 온도의 변화를 조사하였다. 인삼투여군(n=18)은 비투여군(n=6)에 비해 심부체온, 체표온도, 복부 및 흉부의 체표 온도치는 유의한 차이는 없었지만 안면의 체표온도는 유의하게 증가하였다.¹⁰²⁾ 이처럼 홍삼을 비교적 대량 급성투여하면 얼굴이 화끈거리거나 수족의 온감 등을 호소하는 경우가 있는데, 이러한 증상은 혈관확장제 투여시와 유사한 반응으로 홍삼의 혈관확장작용과 관련이 있는 것으로 여겨진다.^{21,103)} 한편 중국학자에 의해 홍삼 15 g을 1회 복용 한 후 현기증, 심계항진, 시력 장애, 건열 및 신체 소진 증상이 나타났다는 사례가 보고되었다.⁹⁵⁾ 건강한 피험자 한국인(n=160)과 중국인(n=160)을 대상으로 이중맹검 무작위배정 임상시험 통한 고려인삼과 미국삼의 영향을 조사하였다. 고려인삼(홍삼, 백삼) 및 미국삼을 1일 3 g 씩 4주간 복용하였다. 적외선 온도계로 측정된 얼굴, 가슴, 복부 등의 체표온도를 비롯하여 혈압 및 맥박에 있어 고려인삼과 미국삼 사이에 유의차는 발견되지 않았다. 또한 고려인삼의 체열 상승과 관련된 유의할만한 부작용 증상도 관찰되지 않았다.¹⁰⁴⁾ 또한 체온에 있어서도 한국인과 중국인 모두 고려인삼과 미국삼간에 유의한 차이가 없었다.¹⁰⁵⁾ 그러나 전신증상에 미치는 부작용은 한국인에서는 유의하게 관찰되지 않았으나, 중국인에서 구순건조가 위약군에서, 가슴 답답함은 위약군과 서양삼군에서 유의하게 나타났다. 이러한 연구결과는 한국인에게 인삼 복용이 어떠한 부작용도 관찰되지 않아 고려인삼에 대한 본초학의 기미의 개념을 상업적으로 왜곡시킨 것임을 시사하고 있다.¹⁰⁵⁾ Lee JH 등은 건강인을 대상으로 체온(BT), 심박도수(HR), 수축기혈압(SBP) 및 이완기 혈압(DBP), 혈류속도(BV), 혈류량(BF) 등의 혈액동역적 지표들에 미치는

Table II. Comparative clinical studies of Korean and American ginsengs on body heat response

Clinical study	Investigator	Clinical design	Results	Remarks
Open trial	Kim et al. (1995) ⁽⁸⁵⁾	-n=68 (korean male and female) -KRG and AG powder : 3.75 g/day(for 10 days, tid) - BP of SOYANGIN, TAEUMIN and SOEUMIN except for TAEYANGIN, in Sasang constitution	-Korean red ginseng: Elevated body temperature within normal range (36.54- 36.74-36.65°C) -American ginseng: a slight rise in body temperature/a slight fall(36.52-36.75-36.43°C)	-KRG>American ginseng : Keeping homeostasis in the modulation of body temperature and pulse rate. -KRG and AG : no significant effect on blood pressure and a slight side effect depending upon Sasang constitution
Double-blind randomized controlled trials	Seo et al. (2003) ⁽⁹⁴⁾	- 160 Korean and 160 Chinese healthy men (Total 320 healthy men) - Test group: KRG, CG and placebo(corn starch) ginseng podwer, 3 g/day, 4 weeks, - Measurement of Infra red application of body heat-10 areas such as face, chest, abdomen	- Body surface temperature of Korean and Chinese men:No significant differences between KG and AG when compared with placebo	-Systolic and diastolic blood pressure : No significant differences between KG and AG -Pulse-multiple comparison shows no significant differences in both Korean and Chinese individuals
Open trial	Choi et al. (2003) ⁽⁹²⁾	- 24 Korean men - Ginseng extract 15g(n=18) and positive control(n=6) : water - Measurement of body temperature by DITI and thermometer before and after 30 minutes of taking ginseng extract	- Axillary temperature :no significant difference between test and control groups -Face temperature :significant difference between test and control groups (before : -0.8, after : -1.43°C)	- Temperature of chest and upper abdomen: no significant difference between before and after taking - No significant difference among superficial body temperatures
Double-blind randomized controlled trials	Seo et al. (2005) ⁽⁹⁵⁾	- 320 healthy volunteers (160 Korean men, 160 Chinese men, mean age : 20~29 years) -Test group: KRG, KG, AG, placebo(corn sarch) -Ginseng powder: 3g/day, 4 weeks, - Questionnaire: general subjective symptoms such as flushing, epistaxis and dizziness, and feces, urine of digestive system	- No significant accident or improvement in Koreans - Dried mouth was significantly observed in both placebo and AG groups in Chinese - Chest discomfort was significantly observed in AG group in Chinese	- KG has not been found to show any flushing and epistaxis - Flushing and epistaxis : no significant difference (flushing ; p=0.156, epistaxis ; p=0.993)
Double-blind randomized controlled trials	Seo et al. (2003) ⁽⁹⁴⁾	- 320 healthy volunteers (160 Korean men, 160 Chinese men with 20-29 years old) - Test group: KRG, KG, AG, placebo(corn sarch) - ginseng powder: 3g/day, 4 weeks -Measurement of body temperature by Electronic thermometer (Braun) application	- No significant differences between KG and AG at 10 body areas in both Koreans and Chinesees	
Open trial	Lee et al. (2003) ⁽⁹⁶⁾	- 88 healthy Korean men with 20-21 years old who had no history of previous smoking and drinking -Korean and American ginseng : 2.25 g, 4.5 g, 9 g/day - Physical examination for one to six hours after ginseng taking -Measurement of blood flow, blood flow velocity, heart rate, systolic and diastolic BP and body temperature	- Hemodynamic evaluation : No significant differences between KG and AG, Homeostasis : KG >AG -Body temperature: no significant difference	- Stability of body temperature : KG >AG

Table II. Continued

Clinical study	Investigator	Clinical design	Results	Remarks
Open trial	Choi et al. (2006) ¹⁰²⁾	- Subjects with prehypertension and stage 1 hypertension(Koreans:n=123, Chineses:n=96) - Test group: KG(n=64), KRG(n=33), CG(n=58), AG(n=64), 4.5g/day, 4 weeks. - Monitoring BP by 24hr ABPM, before/after ginseng medication, - Analysis of blood chemistry and observation of adverse effects.	- KG, CG and AG reduced BP and headache symptoms. However, there was no significance in the between-group analysis. - In safety assessment, there were no adverse effects or abnormal laboratory findings in any of the constitutional types of SCM or type of ginseng.	- KG and CG showed more anti-hypertensive effect than AG - BP lowering effect of all types of ginseng appeared in Chinese than Koreans.
Double-blind Randomized Controlled Trials	Seo et al. (2005) ¹⁰⁷⁾	- 160 Koreans (age: 22.4±2.01) and 160 Chinese(21.1±1.53) (Total 320 healthy men) - test group: KG, KRG, CG, AG, placebo(corn starch) (n=32 in each group, Chinese and Korean people respectively) - ginseng pdwder 4.5g/day, 4 weeks. - Monitoring BP and pulse rate before ginseng intake, 2 an 4 weeks after intake.	No significant difference on BP and pulse rate between KG and AG in both Koreans and Chinesees	- Maybe the concept that KG increases BP is concerned with commercial interests dealing with AG
Open trial	Lee et al. (2005) ¹⁰⁹⁾	- Korean Subjects with prehypertension and stage 1 hypertension(n=96) - Test group:KG(n=22), KRG(n=25), CG(n=24), AG(n=25), -ginseng pdwder 4.5g/day, 4 weeks - Monitoring BP by 24hr ABPM, before/after ginseng medication, - Analysis of blood chemistry and observation of adverse effects.	- Significant decrease of systolic blood pressure (sBP) in the CG-group (p<0.05) and diastolic blood pressure (dBP) in the KRG-group (p<0.05). - No significant changes of BP after treatment in the other groups and no significant difference in changes of BP between before and after treatment among the 4 groups.	- CG and KRG seem to have anti-hypertensive effects, - All patients had no adverse effect after treatment and there was no liver or kidney
Randomised, double blinded, placebo controlled trial	Kim et al. (2015) ¹¹⁰⁾	- Chinese healthy young adult(age 18-30, n= 45) - Test group: KG group, AG group, placebo group. - ginseng capsules(3g, 6×0.5g, 10 days) for each group - Measurements of FSS scores and TESS scores	- No significant difference in the FSS score as well as TESS score between the three groups. - Even if there are some small adverse reactions, the difference between KG and AG was not obvious.	- Ginseng powder in oral dose commonly used in healthy young adults was safe, and did not lead to fire-heat symptoms significantly
Randomised, placebo controlled trial	Choi et al. (2014) ¹⁰⁸⁾	- Korean, Chinese, Taiwanese and Vietnamese healthy adult(age 20-60, n=128-145) - Test group: KRG group, AG group, KG group, placebo group(2 g, 5×0.4 g, 12 weeks) for each group - Measurements of vital signs	- No significant difference on thermal effect between KG and AG groups. - No remarkably difference between all groups in vital signs(body temperature, pulse rate, respiration) except for blood pressure.	- It has not been identified that Korean ginseng induces heat, whereas American ginseng reduces one.

*KG: Korean white ginseng, KRG: Korean red ginseng, CG: Chinese ginseng, AG: American ginseng, BP: blood pressure, FSS: Fire-heat Symptoms Scale, TESS: Treatment Emergent Symptoms Scale

인삼과 서양삼의 투여효과를 조사하였다. 각 시료의 투여량은 2.25, 4.5, 9.0 g이었다. 고려인삼과 서양삼 투여군 간에는 BF, BV, HR는 유의한 차이가 없었다. 그러나 서양삼은 혈류량(BF)과 혈류속도(BV) 그리고 수축기 및 이완기 혈압 등을 갑자기 떨어뜨리거나 돌연이 증가시키는 경향을 보였다. 그러나 혈액역학적 지수에 있어 고려인삼은 미국삼보다 더욱 좋은 균형을 유지하였다. 또한 체온에 미치는 영향 조사에서 고려인삼 4.5, 9.0 g 투여군과 미국삼 9.0 g 투여군에서 체온의 유의한 저하가 관찰되었다. 그러나 고려인삼과 미국삼의 2.25 g 투여군에서는 유의성은 없었으나 체온의 증가경향을 보였다. 결론적으로 고려인삼은 미국삼보다 혈액역학적지수의 변화에 있어 항상성 유지에 더 효과적임을 보여주었고, 체온에 미치는 영향은 서로 유사한 경향을 보였다.¹⁰⁶⁾ 한국 및 중국인을 대상으로 혈압과 맥박에 미치는 고려삼과 화기삼의 영향을 비교하였다.¹⁰⁷⁾ 건강한 남성으로 한국인 160명(22.4±2.01세)과 중국인 160명(21.1±1.53세)을 피험자로 하여 이중맹검 무작위 대조 시험으로 실시하였다. 한국인(n=160)과 중국인(n=160)을 각각 5개군(한국산 홍삼:6년근, 한국산 백삼:6년근, 중국산 화기삼:4년근), 미국산 화기삼:6년근 투여군)으로 구분하여 각군(n=32)으로 무작위 배정하고, 각각의 인삼(3 g/일) 및 위약(옥수수 분말)을 각각 4주간 투여하였다. 투여전, 투여 후 2주 및 4주째에 혈압과 맥박을 측정하여 비교한 결과, 한국인과 중국인 모두에서 인삼과 화기삼간에 유의한 차이는 발견되지 않았다. 한편 Choi DJ 등은 경증고혈압 환자 대상으로 고려인삼(백삼, 홍삼), 중국산 인삼, 그리고 서양삼이 혈압에 미치는 효과를 조사하였다.²³⁾ 혈압이 120/80 mmHg에서 159/99 mmHg인 전고혈압 및 1기 고혈압 환자로 한국인(n=123)과 중국인(n=96)을 대상으로 하였다. 시험군은 고려인삼 투여군(n=64), 고려홍삼투여군(n=33), 중국인삼투여군(n=58), 서양삼투여군(n=64)으로 무작위 각군 배정하여, 인삼분말(375 mg/캡슐), 1일 4.5 g(12 캡슐)을 4주간 섭취토록 하였다. 혈압은 인삼 투여전과 투여 후 24시간 혈압모니터링기(24 hr ABPM)로 측정하였고 혈액 검사 및 부작용 검사를 통한 안전성을 평가하였다. 한국인삼, 중국인삼, 미국삼 투여군 모두 피험자의 혈압을 낮추었으며, 한국과 중국 인삼이 서양삼보다 더욱 효과적이었다. 두통 감소 효과도 보였으나 인삼군 간에는 유의한 차이가 없었다. 또한 인삼의 혈압저하효과는 한국인보다 중국인에서 좋게 나타났다. 한편 사상의학(SCM)의 체질분류 유형별 인삼의 유효성과 안전성에 유의한 차이는 발견되지 않았다.²³⁾ 최근 한국인을 비롯한 중국인, 특히 더욱 지역인 타이완 및 베트남인을 대상으로 인삼의 종류별 신체 생리적 반응을 비교하였다. 20세부터 60세의 건강한 한국인, 중국인, 타이완 및 베트남의 피험자를 대상(각각 피험자 n=128~145)으로 각각 고려홍삼, 고려백삼, 미국삼 및 위약투여군으로 분류하여 인삼분말(4 g/일) 및 위약을

각각 12주 동안 복용하였다. 체표온도, 체온, 혈압, 맥박 체온 등의 변화를 측정된 결과, 체표온도의 경우 고려인삼과 미국삼 사이에 유의성 있는 차이는 보여주지 않았고, 혈압을 제외한 체온, 맥박 및 호흡에 있어서도 차이는 보여주지 않았다. 그러나, 고려인삼군은 수축기혈압을 저하시켰지만 미국삼군은 오히려 상승시켰다. 이로써 미국삼은 열을 내리고, 고려인삼은 열을 올리고 혈압을 상승시킨다는 속설과는 상반된 임상적 증거가 제시되었다.¹⁰⁸⁾ 한국산(인삼,홍삼) 및 중국산 인삼 및 캐나다산 서양삼이 고혈압환자의 혈압에 미치는 영향을 조사하였다.¹⁰⁹⁾ 경희의료원에 내원한 평균혈압이 120-139/80-99 mmHg 및 140-150/90-99 mmHg인 전고혈압 및 1기 고혈압환자를 피험자(평균연령 50~52세)로 하였다. 시험군은 한국산 홍삼(n=25), 한국산백삼(n=22), 중국산백삼(n=24), 캐나다산 서양삼(n=25) 투여군으로 무작위 배정으로 구분하였다. 인삼투여는 맹검시험법에 준하여 인삼분말(4.5 g/일), 4주간 복용하고, 인삼투여 전과 투여 2주 후, 4주 후에 24시간혈압(ABPM) 변화와 부작용 등을 조사하였다. 혈압의 전후 비교 시 한국산 홍삼군은 이완기 혈압이, 중국산 백삼은 수축기 혈압이 각각 유의한 저하를 보였으나, 서양삼 및 한국산백삼군은 유의한 변화가 없었다. 또한 4군 간 비교 시 유의한 차이가 없었다. 두통, 항강(頰強) 및 상열감을 전후 비교한 결과, 통증 정도를 나타내는 VAS(visual analogue scale)상 전체 환자에서 유의한 호전을 보였으며, 각군 별 비교 시 한국 홍삼군만이 유의한 호전을 보였다. 탈락한 환자를 포함한 모든 환자에서 유의한 부작용은 유의한 나타나지 않았다.¹⁰⁹⁾ 중국 광주중의학원에서 젊은 성인(18-30세) 중국인을 대상(n=45)으로 2중맹검 위약대조시험(pilot study)으로 고려인삼과 미국삼의 영향을 비교하였다. 고려인삼, 미국삼, 위약 섭취군으로 구분하여, 인삼(3 g/day) 및 위약(전분 분말 캡슐)을 각각 2주간 10회에 걸쳐 투여하고 체온, 혈압, 승열 증상 및 중의학 체질 설문지(Constitution in Chinese Medicine Questionnaire:CCMQ) 등을 통해 투여 전후를 비교하였다. 체온과 열이 오를 때 나타나는 증상(FSS, Fire-heat symptoms scale)과 부작용 평가 척도인 TESS(Treatment Emergent Symptoms Scale)의 평가에 있어 고려인삼과 서양삼 처리군 간에 유의적인 차이가 없었으며, 졸림, 목마름, 변비, 설사, 저혈압 등의 심각한 만한 부작용은 발견되지 않았다. 이로써 젊은 건강한 대상 일 반적 복용량(3 g)의 경구섭취는 안전하며 체열상승 증상을 일으키지 않았다. 경미한 부작용은 있었으나, 고려인삼과 미국삼간 유의한 차이는 없었다.¹¹⁰⁾ 이상의 결과들을 요약하면 고려인삼은 일반적 추천용량에서는 체온증가나 유의할 만한 승열 증상은 보이지 않았고, 혈압을 올리지도 않았다. 미국삼과 고려인삼 모두 유의할만한 부작용은 나타내지 않았으며, 두 인삼종간 유의한 차이도 보이지 않았다. 그러나 혈압 반응에 대해서 미국삼보다 고려인삼에서 혈압저하 등

혈압조절에 긍정적 효과를 보였다. 더욱이 최근 10개 Data base를 검색하여 인삼의 고혈압과 관련된 무작위 대조 임상 시험(RCT)에 대한 메타분석을 실시한 결과, 한국 홍삼(KRG)은 수축기/이완기 혈압의 감소 효과를 보였고, 미국삼은 혈압저하 효과를 보이지 않았다.¹¹⁾

결 론

중의학적/한의학적으로 고려인삼(*Panax ginseng*)의 약성, 즉 온(溫)과 양(陽)의 성질과 관련된 지금까지의 임상적·실험적 결과들을 종합하면 인삼은 일반적으로 발열이나 부작용으로 인식할 만큼의 체열증상을 발현하지 않는다는 것이다. 또한 일부 동물실험에서 체온 저하효과나 고온환경 스트레스에 완충적 효과를 나타내는 실험적 증거들도 제시되고 있다. 아울러 중국인을 대상으로 한 일부 임상실험에서 고려인삼의 복용으로 유의할 만한 부작용이 발견되지 않는다는 긍정적 결과가 도출되고 있다. 중의학적으로 고려인삼의 온한 약성은 일반적으로 열을 올리는 것이 아니라 몸을 따뜻하게 하여 혈액순환을 촉진시켜 신진대사를 촉진해 기력을 증강시키는 이른바 “溫和補氣”의 효능으로 이해해야 할 것이다. 그러나 이러한 효능을 보다 과학적으로 뒷받침하기 위한 임상연구의 확충 요망되고 있다. 특히 지금까지의 직접 인삼종 효능비교연구, 특히 미국삼과의 비교는 매우 미흡한 실정이고, 임상실험에 있어 수출대상국의 현지인을 대상으로 한 연구도 pilot study 수준에 머무르고 있다. 아울러 국내에서 일부 수행된 임상 실험의 경우 임상실험의 체계성과 관찰결과의 임상통계학적 평가면에서 객관적 검토가 미흡한 것으로 여겨졌다. 따라서 보다 객관적 임상 시험 평가를 위한 double blind placebo-controlled study를 통해 고려인삼(홍삼/백삼)과 미국삼의 임상적 평가는 매우 시의성 있는 연구과제라고 사료된다.

사 사

본 논문은 2018년도 농림축산식품부의 재원으로 농림수산식품기술기획평가원의 수출전략기술개발사업의 지원을 받아 연구되었음(316014-3 고려인삼의 수출국 대상 승열작용 및 안전성 임상 등에 관한 연구).

인용문헌

1. Korea Agro-Fisheries & Food Trade Corporation (2016) Customized survey on agricultural product market. Product: Ginseng, Country: Hong Kong. (<http://www.kati.net/board/report>)
2. Chan, T. W., Cheng, S. W., Kwok, I. M., Lau, F. W. and Xu H. X. (2000) Differentiation and authentication of *Panax ginseng*, *Panax quinquefolius*, and ginseng products by using HPLC/MS. *Anal. Chem.* **72**: 1281-1287.
3. Jia, L., Zhao, Y. and Liang, X. J. (2009) Current evaluation of the millennium phytomedicine- ginseng (II): Collected chemical entities, modern pharmacology, and clinical applications emanated from traditional Chinese medicine. *Curr. Med. Chem.* **16**: 2924-2942.
4. Yan, J., Engle, V. F., He, Y., Jiao, Y. and Gu, W. (2009) Study designs of randomized controlled trials not based on Chinese medicine theory are improper. *Chinese Medicine* **4**: 3.
5. Wang, L. C. and Lee, T. F. (2000) Effect of ginseng saponins on cold tolerance in young and elderly rats. *Planta. Med.* **66**: 144-147.
6. Hsu, P. (1979) Why Chinese prefer American ginseng and how they use it. *Proceeding of the first National Ginseng Conference.* 104-106.
7. Mora Marco, J. (1998) The Complete Ginseng Handbook: A Practical Guide for Energy, Health, and Longevity. *Contemporary Books.* 1st edition.
8. Conkling, W. (1999) Secrets of Ginseng: Learn about Nature's Amazing Energy Herb!, St. Martin's Paperbacks, 1st edition.
9. Lee, D. P. (2006) A study on the cooling effect claim & development procedure of American ginseng. *J. Ginseng Res.* **30**: 158-164.
10. Zhang, S. C. (1991) Chinese Ginseng. *Shanghai Science & Education Press Co, Chinese.* 373-384.
11. Park, E. Y., Kim, M. H., Kim, E. H., Lee, E. K., Park, I. S., Yang, D. C. and Jun, H. S. (2014) Efficacy comparison of Korean ginseng and American ginseng on body temperature and metabolic parameters. *Am. J. Chin. Med.* **42**: 173-187.
12. Ang-Lee, M. K., Moss, J. and Yuan, C. S. (2001) Herbal medicines and perioperative care. *JAMA* **286**: 208-216.
13. Yun, T. K. (2001) Brief introduction of *Panax ginseng* C.A. Meyer. *J. Korean Med. Sci.* **16**: Suppl: S3-5.
14. Yuan, C. S., Wei, G., Dey, L., Karrison, T., Nahlik, L., Mallick, S., Kasza, K., Ang-Lee, M. and Moss, J. (2004) Brief communication: American ginseng reduces warfarin's effect in healthy patients: a randomized, controlled Trial. *Ann. Intern. Med.* **141**: 23-27.
15. Yuan, C. S., Wang, C. Z., Wicks, S. M. and Qi, L. W. (2010) Chemical and pharmacological studies of saponins with a focus on American ginseng. *J. Ginseng Res.* **34**: 160-167.
16. Choi, J., Kim, T. H., Choi, T. Y. and Lee, M. S. (2013) Ginseng for health care: a systematic review of randomized controlled trials in Korean literature. *PLoS One* **8**: e59978.
17. Lee, N. H. and Son, C. G. (2011) Systematic review of randomized controlled trials evaluating the efficacy and safety of ginseng. *J. Acupunct. Meridian. Stud.* **4**: 85-97.
18. Kim, Y. S., Woo, J. Y., Han, C. K. and Chang, I. M. (2015) Safety analysis of *Panax ginseng* in randomized clinical trials: A Systematic Review. *Medicines (Basel).* **2**: 106-126.

19. Kim J. Y. (2009) Sasang constitutional medicine as a holistic tailored medicine. *Evid. Based Complement Alternat. Med.* **6**: 11-19.
20. Shim, E. B., Lee, S., Kim, J. Y. and Earm, Y. E. (2008) Physiome and Sasang constitutional medicine. *J. Physiol. Sci.* **58**: 433-440.
21. Nam, K. Y. (1996) Contemporary Korean Ginseng(chemical constituents and pharmacological activity). *Korean Ginseng & Tobacco Research Institute.* 158-199.
22. Lee, F. C, Nam, K. Y. and Kim, S. K. (1983) An Introduction to Korean Ginseng (The Elixirof Life). *Korean Ginseng & Tobacco Research Institute Daejon, Korea* 17-24.
23. Choi, D. J., Cho, K. H., Jung, W. S, Park, S. U., Han, C. H, and Lee, W. C. (2006) Clinical effects of Korean ginseng, Korean red ginseng, Chinese ginseng, and American ginseng on blood pressure in mild hypertensive Subjects. *Journal of Oriental Medicine* **27**: 198-208.
24. Lee, E. J., Koh, B. H., Nam, K. Y. and Song, I. B. (1998) Clinical study on effects of Korean red ginseng from Sasang constitution in healthy adults. *Proceeding of 2nd Oriental Medicine Hospital Symposium* 213-244.
25. Lee, S. Y. and Hang, M. W. (2013) A case study of a soy-angin patient with palpitation and epistaxis that occurred after taking *Panax ginseng*. *J. Sasang Constitut. Med.* **25**: 406-413.
26. Choi, M. S, Jeong, J. C., Park, J. K., Ahn, H. Y. and Kim, D. I. (2009) A study on thermal effect and medication compliance of red ginseng extract. *Journal of Korean Obstetrics and Gynecology* **22**: 223-235.
27. Jin, E., Shi, Z. X., Ke, Y. N., Huang, L. H., Yan, X. P., Wei, Y. L., Liu, P., Lee, K. S., Nam, K. Y. and Kumagai, A. (1997) Effects of Korean red ginseng in the treatment of hyperlipidemic patients. *Proc. of '97 Korea-Japan Ginseng Symp, Korea Ginseng & Tobacco Research Institute, Korea.* 82-90.
28. Jin, E. Y., Li, Y. J., Yang, L. X., Jin, M., Wei, Y. L. and Nam, K. Y. (2002) Effect of Korea red ginseng on the symptoms and hemodynamics in healthy elders. *Proceedings of the International Symposium on Ginseng. The Society of Ginseng.* 27-34.
29. Soldati, F. (1984) Toxicological studies on ginseng. *Proc. of the 4th Int'l Ginseng Symp.* 119-126.
30. Carabin, I. G., Burdock, G. A. and Chatzidakis, C. (2000) Safety assessment of *Panax ginseng*. *Int. J. Toxicol.* **19**: 293-301.
31. Hess, J. R., Parent, R. A., Stevens, K. R., Cox, G. E. and Becci, P. J. (1983) Effects of subchronic feeding of ginseng extract G115 in beagle dogs. *Food Chem. Toxicol.* **21**: 95-97.
32. Park, S. J., Lee, J. R., Jo, M. J., Park, S. M., Ku, S. K. and Kim, S. C. (2013) Protective effects of Korean red ginseng extract on cadmium-induced hepatic toxicity in rats. *J. Ginseng Res.* **37**: 37-44.
33. Liu, J. P., Lu, D., Nicholson, R. C., Li, P. Y. and Wang, F. (2011) Toxicity of a novel anti-tumor agent 20(S)-ginsenoside Rg3: a 26-week intramuscular repeated administration study in Beagle dogs. *Food Chem. Toxicol.* **49**: 1718-1727.
34. Liu, J. P., Lu, D., Nicholson, R. C., Zhao, W. J., Li, P. Y. and Wang, F. (2012) Toxicity of a novel anti-tumor agent 20(S)-ginsenoside Rg3: a 26-week intramuscular repeated administration study in rats. *Food Chem. Toxicol.* **50**: 3388-3396.
35. Lu, D., Liu, J., Zhao, W. and Li, P. (2012) Chronic toxicity of ginsenoside Re on Sprague-Dawley rats. *J. Ethnopharmacol.* **144**: 656-663.
36. Program, N. T. (2011) Toxicology and carcinogenesis studies of ginseng (CAS No. 50647-08-0) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). *Natl. Toxicol. Program Tech.* 1-149.
37. Chang, Y. S., Lee, J. Y. and Kim, C. W. (1978) The effect of ginsenoside triol on the postoperative recovery in gynecological patients. *Obstetrics & Gynecology Science* **21**: 253-257.
38. Kaneko, H. (1979) Clinical effects of Korean red ginseng powder: double blind clinical trial. *Linshiou & Kenkyu* **56**: 188-195.
39. Kaneko, H., Matsuhara, H. and Uchida, M. (1983) Effects of Korean red ginseng powder on the treatment of cerebellar arteriosclerotic patients. *Linshiou & Kenkyu* **60**: 170-176.
40. Yamamoto, M, Uemura, Y. and Uemiya, M. (1983) Cincinal effects of Korean red ginseng capsule on the treatment of diabetic patients. *Kisho & Linshiou* **17**: 169-177.
41. Yoshita, Y., Kamiyama, T. and Izumi, R. (1982) Cincinal effects of Korean Red Ginseng capsule on the treatment of diabetic patients. *Kisho & Linshiou* **16**: 302-308.
42. Imamura, Y. and Kuwashima, K. (1988) The effects of red ginseng on blood pressure and the quality of life in essential hypertensives. *The 5th Int'l Ginseng Symp, Korea Ginseng & Tobacco Research Institute, Korea.* 87-91.
43. Han, K. H., Choe, S. C., Kim, H. S., Sohn, D. W., Nam, K. Y., Oh, B. H., Lee, M. M., Park, Y. B., Choi, Y. S. and Seo, J. D. (1998) Effect of red ginseng on blood pressure in patients with essential hypertension and white coat hypertension. *Am. J. Chin. Med.* **26**: 199-209.
44. Yamamoto, M. (1990) Effect of Korean red ginseng on blood pressure (multicentric study). *The Ginseng Review* **9**: 15-20.
45. Siegel, R. K. (1979) Ginseng abuse syndrome. Problems with the panacea. *JAMA* **241**: 1614-1615.
46. Nam, K. Y., Yang, B. W., Shin, W. S. and Park, J. D. (2017) Toward a more complete understanding of the effects of Korean ginseng (*Panax ginseng*) on blood pressure. *Kor. J. Pharmacogn.* **48**: 97-107.
47. Gillis, C. N.(1997) *Panax ginseng* Pharmacology: A nitric oxide link? *Biochemical Pharmacology* **54**: 1-8.
48. Nam, K. Y. and Park, J. D.(2000). Usage and dosage of ginseng radix(*Panax ginseng* C. A. Meyer) Based upon traditional and recent scientific clinical applications. *Journal of Ginseng Research* **26**: 99-105.

49. Scaglione, F., Cattaneo, G., Alessandria, M. and Cogo, R. (1996) Efficacy and safety of the standardized ginseng extract G115 for potentiating vaccination against common cold and /or influenza syndrome. *Drugs Exptl. Clin. Res.* **22**: 65-72.
50. Coon, J. T. and Ernst, E. (2002) *Panax ginseng*: a systematic review of adverse effects and drug interactions. *Drug Saf.* **25**: 323-344.
51. Ernst, E. (2010) *Panax ginseng*: an overview of the clinical evidence. *Journal of Ginseng Research* **34**: 259-263.
52. Paik, D. J. and Lee, C. H. (2015) Review of cases of patient risk associated with ginseng abuse and misuse. *J. Ginseng Res.* **39**: 89-93.
53. Xiang, Y. Z., Shang, H. C., Gao, X. M. and Zhang, B. L. (2008) A comparison of the ancient use of ginseng in traditional Chinese medicine with modern pharmacological experiments and clinical trials. *Phytother. Res.* **22**: 851-858.
54. Associated Ginseng Growers of British Columbia (1988), Assessment of the market potential for ginseng cultivated in B.C. 12-17
55. American Botanical Council (ABC) (2003) The ABC clinical guide to herbs (Ginseng, American): 203-209.
56. Province of British Columbia, Ministry of Agricultural and Fisheries(1990), American Ginseng Culture in the Arid Climates of B.C.: 1.
57. Qi, L. W., Wang, C. Z. and Yuan, C. S. (2011) Ginsenosides from American ginseng: chemical and pharmacological diversity. *Phytochemistry* **72**: 689-699.
58. Chen, C. F., Chiou, W. F. and Zhang, J. T. (2008) Comparison of the pharmacological effects of *Panax ginseng* and *Panax quinquefolium*. *Acta Pharmacol. Sin.* **29**: 1103-1108.
59. Sievenpiper, J. L., Armason, J. T., Leiter, L. A. and Vuksan, V. (2003) Variable effects of American ginseng: a batch of American ginseng (*Panax quinquefolius* L.) with a depressed ginsenoside profile does not affect postprandial glycemia. *Eur. J. Clin. Nutr.* **57**: 243-248.
60. Wan, J. Z. and Luo, S. W. (1998) The differences of *Panax ginseng* and *Panax quinquefolium* in chemical components, pharmacological actions and clinical application. *Chin. Herb Med.* **29**: 57-58.
61. Luo, J. Z. and Luo, L. (2009) Ginseng on hyperglycemia: effects and mechanisms. *Evid. Based Complement Alternat. Med.* **6**: 423-427.
62. De Souza, L. R., Jenkins, A. L., Sievenpiper, J. L., Jovanovski, E., Rahelic, D. and Vuksan, V. (2011) Korean red ginseng (*Panax ginseng* C. A. Meyer) root fractions: differential effects on postprandial glycemia in healthy individuals. *J. Ethnopharmacol.* **137**: 245-250.
63. Stavro, P. M., W. M. and Vuksan, V. (2004) Korean red ginseng lowers blood pressure in individuals with hypertension. *Am. J. Hypertens.* **17**: S33.
64. Lu, J. M., Yao, Q. and Chen, C. (2009) Ginseng compounds: an update on their molecular mechanisms and medical applications. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 293-302.
65. Shibata, S. (2001) Chemistry and cancer preventing activities of ginseng saponins and some related triterpenoid compounds. *J. Korean Med. Sci.* **16**: Suppl: S28-S37.
66. Chu, S. F. and Zhang, J. T. (2009) New achievements in ginseng research and its future prospects. *Chin. J. Integr. Med.* **15**: 403-408.
67. Chen, Y., Zhao, Z., Chen, H., Yi, T., Qin, M. and Liang, Z. (2015) Chemical differentiation and quality evaluation of commercial Asian and American ginsengs based on a UHPLC-QTOF/MS/MS metabolomics approach. *Phytochem. Anal.* **26**: 145-160.
68. Cha, T. W., Kim, M., Kim, M., Chae, J. S. and Lee, J. H. (2016) Blood pressure-lowering effect of Korean red ginseng associated with decreased circulating Lp-PLA activity and lysophosphatidylcholines and increased dihydrobiopterin level in prehypertensive subjects. *Hypertens. Res.* **39**: 449-456.
69. Stavro, P. M., Woo, M., Heim, T. F., Leiter, L. A. and Vuksan, V. (2005) North American ginseng exerts a neutral effect on blood pressure in individuals with hypertension. *Hypertension* **46**: 406-411.
70. Stavro, P. M. (2006) Long-term intake of North American ginseng has no effect on 24-hour blood pressure and renal function. *Hypertension* **47**.
71. Kwan, C. Y. (1998) Differential vascular effects of *Panax ginseng* and *Panax quinquefolius* extract. *Proceedings of the 1st European Ginseng Congress, Marburg, Germany* 45-53.
72. Kwan, C. Y. (1999) The Yin and Yang of vascular effects of ginseng: New evidence for and old concept. *Abstracts of International '99 Ginseng conference.* 1999 Jul 9-11, Hong Kong 45(A29).
73. Kwan, C. Y. and Kwan, T. K. (2000) Effects of *Panax notoginseng* saponins on vascular endothelial cells in vitro. *Acta Pharmacol. Sin.* **21**: 1101-1105.
74. Kang, M., Yoshimatsu, H., Oohara, A., Kurokawa, M., Ogawa, R. and Sakata, T. (1995) Ginsenoside Rg1 modulates ingestive behavior and thermal response induced by interleukin-1 beta in rats. *Physiol. Behav.* **57**: 393-396.
75. Sengupta, S., Toh, S. A., Sellers, L. A., Skepper, J. N., Koolwijk, P., Leung, H. W., Yeung, H. W., Wong, R. N., Sasisekharan, R. and Fan, T. P. (2004) Modulating angiogenesis: the yin and the yang in ginseng. *Circulation* **110**: 1219-1225.
76. Ahn, H. Y., Hong, S. Y., Kim, J. Y. and Kwon, O. (2013) *Panax ginseng* extract rich in ginsenoside protopanaxatriol offers combinatorial effects in nitric oxide production via multiple signaling pathways. *Springerplus* **2**: 96.
77. Hong, B. N., Do, M. H., Her, Y. R., Lee, Y. R. and Kang, T. H. (2015) The effects of *Panax ginseng* and *Panax quinquefolius* on thermoregulation in animal models. *Evid. Based Complement Alternat. Med.*: 748041.

78. Cho, H. T., Kim, J. H., Lee, J. H. and Kim, Y. J. (2017) Effects of *Panax ginseng* extracts prepared at different steaming times on thermogenesis in rats. *Journal of Ginseng Research* **41**: 347-352.
79. Nabata H., Sato, H. and Takagi, K. (1973) Pharmacological studies of natural saponins (GNS) of *Panax ginseng* root. *Japan J. Pharmacol.* **23**: 29-41.
80. Yuan, W. X., Wu, X. J., Yang, F. X., Shang, X. H. and Zhang, L. L. (1989) Effects of ginseng root saponins on brain monoamines and serum corticosterone in heat-stressed mice. *Zhongguo Yao Li Xue Bao* **10**: 492-496.
81. Bhargava, H. N. and Ramarao, P. (1991) The effect of *Panax ginseng* on the development of tolerance to the pharmacological actions of morphine in the rat. *Gen. Pharmacol.* **22**: 521-525.
82. Xiao, H., Tan, C., Yang, G. and Dou, D. (2017) The effect of red ginseng and ginseng leaves on the substance and energy metabolism in hypothyroidism rats. *J. Ginseng Res.* **41**: 556-565.
83. Cheng, X. J., Yin, C. J., Qui J. and Zou, S. Q. (1986) Comparison of action of *Panax ginsenoside* and Quinoquenoside on antiwarm stress in mice. *J. of Shenyang College of Pharmacy* **3**: 170-172.
84. Hong, H. D., Kim, Y. C., Choi, S. Y., Rho, J., Lee, Y. C. and Seo, J. Y. (2006) Effects of Korean ginseng (*Panax ginseng*, C. A. Meyer) extracts on rat exposed to heat environment. *Journal of Ginseng Research* **30**: 119-205.
85. Kim, D. H., Lee, S. R. and Kim, S. H. (1995) Effect of body & head of Korean red ginseng and western ginseng on body temperature, pulse rate, and the hematological changes in rat treated with heat & cold stimuli. *J. of Oriental Medical Pathology* **10**: 197-215.
86. Kim, K. J., Yoon, K. Y., Hong, H. D. and Lee, B. Y. (2015) Role of the red ginseng in defense against the environmental heat stress in Sprague Dawley rats. *Molecules* **20**: 20240-20253.
87. Cheng, X. J., Liu, Y. L., Deng, Y. S., Lin, G. F. and Luo, X. T. (1987) Effects of ginseng root saponins on central transmitters and plasma corticosterone in cold stress mice and rats. *Zhongguo Yao Li Xue Bao* **8**: 486-489.
88. 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. *J. Pharmacol. Sci.* **95**: 158-162.
89. Kaneko, H. (1980) Studies on clinical effects of ginseng: 2nd report; effects of ginseng at acute massive dosage on circulatory function. *Proceedings of the 3rd International Ginseng Symposium, Seoul, Korea.* 193-196.
90. Kaneko, H., Nakanishi, K. and Murakami, A. (1984) Vasodilator action of ginsenosides. *Clinic and Study (Rinsho to Kenkyu)* **61**: 2657-2662.
91. Yoshimatsu, H., Sakata, T., Machidori, H., Fujimoto, K., Yamatodani, A. and Wada, H. (1993) Ginsenoside Rg1 prevents histaminergic modulation of rat adaptive behavior from elevation of ambient temperature. *Physiol. Behav.* **53**: 1-4.
92. Wang, J. B., Jin, C., Xiao, X. H. and Zhao, Y. L. (2008). (2008) Review and thinking of study of nature of Chinese material medica. *Chin. J. Tradit. Chin. Med.* **7**: 572-576.
93. Kuang, H. and Cheng, W. (2009) Studies on the capability of properties and flavors of Chinese Medicine to be split and combined-A new assumption on the theory of properties and flavors of Chinese Medicine and the research method. *World Sci. Technol./Moderniz Trad. Chin. Med. Mater. Med.* **11**: 768-771.
94. Huang, L., Yu, R. Y., Wang, T. M., Chen, W., Peng, S. H. and Liu, H. N. (2011) Status and prospect on studies of four properties for traditional Chinese Materia Medica. *Chin. J. Exp. Tradit. Med. Formulae* **17**: 270-274.
95. Wu, Y. F. (1981) A case report of ginseng abuse induced side effects. *Chin. J. Clin.* **4**: 21.
96. Sudar, E., Velebit, J., Gluovic, Z., Zakula, Z., Lazic, E., Vuk-sanovic-Topic, L., Putnikovic, B., Neskovic, A. and Ise-novic, E. R. (2008) Hypothetical mechanism of sodium pump regulation by estradiol under primary hypertension. *J. Theor. Biol.* **251**: 584-592.
97. Su, X. and Sun, D. Z. (2015) Theoretical analysis of internal heat caused by taking ginseng. *China J. Tradit. Chin. Med. Pharm.* **2**: 494-495.
98. Xu, X. and Dou, D. (2016) The ginseng's fireness is associated with the lowering activity of liver Na⁽⁺⁾-K⁽⁺⁾-ATPase. *J. Ethnopharmacol.* **190**: 241-250.
99. Zhang, X. R., Zhao, Y. L., Wang, J. B., Zhou, C. P., Liu, T. S., Zhao, H. P., Ren, Y. S., Yan, D. and Xiao, X. H. (2009) Differences between cold and hot natures of processed *Radix ginseng rubra* and *Panax quinquefolius* L. based upon mice temperature tropism. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* **89**: 1994-1998.
100. Xu, C., Xu, D. and Qu, Z. (2005) Advances in research of the mechanism of hypothyroidism on the method of warmly invigorating kidney yang. *Chin. J. Information on Trad. Chin. Med.* **12**: 107-108.
101. Jia, X. (2007) The study on the therapeutic mechanisms of the prescription warming the kidney and invigorating the spleen on rat's experimental hypothyroidism. *Tianjin: Tianjin University of Traditional Chinese Medicine.*
102. Choi, G. Y., Cho, J. H., Jang, J. B. and Lee K. S. (2003) A clinical study on the effect of ginseng to control superficial body temperature. *Journal of Oriental Medical Thermology* **2**: 49-55.
103. Kaneko, H. (1995) 紅蔘の末梢循環改善作用とその証明. 薬用人蔘. '95(熊谷朗編), 共立出版. 112-113.
104. Seo, J. C., Lee, K. L., Byun, J. S., Kim, M. S., Ha, I. D.,

- Heo, Z. J. and Leem, K. H. (2003) Double-blind randomized controlled trials on superficial body temperature of Korean ginseng and American ginseng in Koreans and Chinese. *Korean J. Herbology* **18**: 71-86.
105. Seo, J. C., Han, S. W., Byun, J. S., An, H. D., Cho, G. H., Leem, K., Heo, Z. J., Yi, J. and Jin, M. (2005) The effects of ginseng and American Ginseng on general symptom in Koreans and Chinese- double-blind randomized controlled trials. *J. Ginseng Res.* **29**: 27-36.
106. Lee, J. H., Cho, J. A., Ki, C. Y., Son, Y. K., Park, J. H., Park, M. K. and Han, Y. N. (2003) The effects of ginseng on hemodynamics and body temperature in healthy young man, Proceedings of the Ginseng society Conference. *The Korean Society of Ginseng* 36-37.
107. Seo, J. C., Lee, S. Y., Lee, K. M., Lee, S. C., Jeong, T. Y., An, H. D., Han S. W., Ha, I. D., Heo, Z. J., Lee, K. L. and Kim, M. S. (2004) double-blind randomized controlled trials on blood pressure and pulse rate of Korean Ginseng and American Ginseng in Koreans and Chinese. *Korean J. Oriental Physiology & Pathology* **18**: 606-611.
108. Choi, K. T., Choi, K. M., Sun, C., Zhou, Y., Kao, S. T., Binh, T. Q., Thuy T. H., Kwak, M. A., Kim, D. J., Byun, J. S., Hoang, V. A., Kim, Y. J., Min, J. W. and Yang, D. C (2014) *The 11th International Symposium on Ginseng* 429-444.
109. Lee, C. R., Cho. K. H., Rhee, J. W., Na, B. J., Kim, T. H., Jung, W. S., Moon, S. K., Bae, H. S. and Kim, Y. S. (2005) The effect of Korean, Chinese and American Ginseng on blood pressure of hypertensive patients. *J. Korean Oriental. Med.* **26**: 228-238.
110. Kim, D. H., Jun, X., Zhang, L. X., Xu, Y. H., Kim, Y. C., Bang, K. H., Kim, J. U., Cha, S. W., Chang, I. B. and Li, L. (2015) Study on truth of fire-heat symptoms and adverse reation of *Panax ginseng*. Proceedings of the Medicinal Crop Society Conference. *The Korean Society of Medicinal Crop. Science* **201**: 3-14.
111. Lee, H. W., Lim, H. J., Jun, J. H., Choi, J. and Lee, M. S. (2017) Ginseng for treating hypertension: A systematic review and meta-analysis of double blind, randomized, placebo-controlled trials. *Curr. Vasc. Pharmacol.* **15**: 549-556.
112. Blumenthal, M., Hall, T., Rister, R. and Steinhoff, B. (1996) The German commission E Monographs. Klein, S, and Rister, R. eds, *American Botanical Council*, Austin, TX, U.S.A.
113. World Health Organization (1999) *WHO monographs on selected medicinal plants* **1**: 168-182.
114. PPRC(Pharmacopoeia of the People' Republic of China). Vol.1: 8-9 and 131-132, *Chinese medical science and technology press*, 2015.
115. National Toxicology Program (2011) Toxicology and carcinogenesis studies of ginseng (CAS No. 50647-08-0) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). *Natl. Toxicol. Program Tech. Rep. Ser.* **567**: 1-149.
116. Kim, S. H., Lee, S. R., Do, J. H., Lee, S. K. and Lee, K. S. (1995) Effects of Korean red ginseng and western ginseng on body temperature, pulse rate, clinical symptoms and the hematological changes in Human. *Korean J. Ginseng Sci.* **19**: 1-16.

(2018. 9. 3 접수; 2018. 9. 19 심사; 2018. 9. 26 게재확정)