

## 인삼과 도라지의 약리적 효과와 약동학적 특성

정솔<sup>1</sup> · 안상준<sup>1,2</sup> · 김영인<sup>1,3</sup> · 주효진<sup>1,4</sup> · 이상엽<sup>1,5</sup> · 김두영<sup>1,6,†</sup>

### Pharmacological Effects and Pharmacokinetic Properties of *Panax ginseng* and *Platycodon grandiflorum*

Sol Jung<sup>1</sup>, Sang Joon An<sup>1,2</sup>, Yeong In Kim<sup>1,3</sup>, Hyo Jin Ju<sup>1,4</sup>, Sang-yeop Yi<sup>1,5</sup>, and Doo Young Kim<sup>1,6,†</sup>

**ABSTRACT** To minimize the effects of aging-related comorbidities and to maintain a good quality of life and physical independence for a longer period, the improvement of lifestyle and dietary habits is essential, and healthy foods can be helpful. Among them, medicinal plant such as ginseng (*Panax ginseng*) and bellflower (*Platycodon grandiflorum*) contain natural functional substances and have been used for disease treatment and prevention since ancient times. This review summarizes the scientific of these treatments basis by investigating the pharmacological and pharmacokinetic effects of major functional substances on the aging-related health effects of *Panax ginseng* and *Platycodon grandiflorum*. The main functional substances of *Panax ginseng* and *Platycodon grandiflorum* are saponins, which have a similar molecular structure and confirmed anti-inflammatory, antioxidant, neuroprotective, anticancer, and anti-metabolic syndrome effects (improvement of hypertension, dyslipidemia, diabetes, and obesity). Both types of saponins in *Panax ginseng* (Ginseoside) and *Platycodon grandiflorum* (Platycoside) have very low absorption profiles in their purified state, but methods to increase absorption in the body through extraction or fermentation have been studied.

**Keywords** : Ginsenoside, *Panax ginseng*, *Platycodon grandiflorum*, Platycoside

**의학**의 발전과 현대인들의 생활방식의 변화로 인하여, 전 세계는 고령화 사회, 혹은 고령사회로의 진입이 가속되고 있다. 65세 이상 노인의 수 증가하는 속도는 다른 연령대 보다 가장 빠르며, 2004년에 5억명 정도였던 전 세계 65세 이상의 노인의 수는, 2050년에는 20억명까지 증가 할 것으로 예상된다(Zamudio-Rodríguez *et al.*, 2021). 노화 과정은 대사 장애, 심혈관 질환, 신경퇴행성 질환과 암 등과 같은

수많은 건강관련 퇴행을 수반하는 피할 수 없는 과정으로, 건강한 노화를 유지하기 위한 전략을 마련하는 것이 필요 하다(Hsu *et al.*, 2018). 이와 같은 맥락으로, 최근 현대인들의 건강관리행태에 대한 주된 관심은 질병치료 중심에서 질병예방 중심으로 전환되어 건강유지를 위한 관심이 매우 증가 된 상태이다(Madaeva *et al.*, 2021). 노화와 관련된 동반 질환의 영향을 최소화하고 더 오랜 기간동안 양질의 삶

<sup>1</sup>가톨릭관동대학교 의과대학 보건의료융합연구소 연구교수 (Research Professor, The Convergence Institute of Healthcare and Medical Science, Catholic Kwandong University College of Medicine, Incheon 22711, Korea)

<sup>2</sup>가톨릭관동대학교 의과대학 국제성모병원 신경과 조교수 (Assistant Professor, Department of Neurology, International St. Mary's Hospital, Catholic Kwandong University College of Medicine, Incheon 22711, Korea)

<sup>3</sup>가톨릭관동대학교 의과대학 국제성모병원 신경과 교수 (Professor, Department of Neurology, International St. Mary's Hospital, Catholic Kwandong University College of Medicine, Incheon 22711, Korea)

<sup>4</sup>가톨릭관동대학교 의과대학 의료인문학교실 교수 (Professor, Department of Medical Humanities, Catholic Kwandong University College of Medicine, Gangwon 25601, Korea)

<sup>5</sup>가톨릭관동대학교 의과대학 국제성모병원 병리과 교수 (Professor, Department of Pathology, International St. Mary's Hospital, Catholic Kwandong University College of Medicine, Incheon 22711, Korea)

<sup>6</sup>가톨릭관동대학교 의과대학 국제성모병원 재활의학과 조교수 (Assistant Professor, Department of Rehabilitation Medicine, International St. Mary's Hospital, Catholic Kwandong University College of Medicine, Incheon 22711, Korea)

†Corresponding author: Doo Young Kim; (Phone) +82-32-290-3097; (E-mail) [kdygeno@cku.ac.kr](mailto:kdygeno@cku.ac.kr), [kdygeno@gmail.com](mailto:kdygeno@gmail.com)

<Received 17 August, 2022; Revised 6 October, 2022; Accepted 31 October, 2022>

의 질과 신체적 독립성을 유지하기 위해서는 생활 습관과 식이 습관의 개선은 필수적이며, 건강기능식품이나, 기능성 물질을 포함한 식품을 섭취하는 것이 도움이 될 수 있다 (Wang *et al.*, 2021; Yi, 2021).

기능성물질을 포함한 식품 중에서 자연에서 얻을 수 있는 천연물로 가장 대표적인 것은 바로 약용작물(medicinal plant)이다(de Oliveira Zanuso *et al.*, 2022). 약용작물이라는 약으로 쓰이거나 약의 원료가 되거나 하는 식물을 뜻하며, 이 중 인삼과 도라지는 인공적으로 합성된 것이 아닌 천연 기능성물질을 포함하고 있어 예로부터 질병의 치료와 예방에 사용되어 왔다(de Oliveira Zanuso *et al.*, 2022; Ji *et al.*, 2020; Zhang *et al.*, 2020). 두릅나무과(Araliaceae)에 속하는 인삼은 자연인삼(산삼, 야생삼)과, 산삼의 씨를 받아 산삼의 생육환경에 가깝도록 인위적으로 재배한 재배인삼으로 나뉘고, 재배인삼은 재배방식의 차이에 따라 인삼(가삼)과 산양삼으로 나뉜다. 천연 기능성물질인 사포닌 중에서도 인삼 사포닌인 Ginsenoside를 함유하고 있어, 혈압 및 혈당의 강하와 같은 항대사증후군 효과와 항염증, 항암, 항산화 작용 등과 관련한 다양한 건강기능이 입증되어 널리 사용되고 있다(de Oliveira Zanuso *et al.*, 2022; Yi, 2021). 초롱꽃과(Campamilaceae)에 속하는 도라지는 여러해살이 풀로 산이나 들에서 흔히 자란다. 도라지는 천연 기능성물질인 사포닌 중에서도 Platycodin과 Platycodigenin을 함유하고 있어, 진해 거담 효과와 같은 기관지보호 효과가 탁월하고, 항비만, 항염증, 항암 효과 등에 대해서도 건강 효과가 입증 되어 있다(Ji *et al.*, 2020; Zhang *et al.*, 2020).

본 총설은 인삼과 도라지의 노화와 관련된 건강효과에 대하여 주요 기능성물질의 약리적, 약동학적 효과에 대한 연구들을 조사하여 과학적 근거를 정리하고 이해하고자 한다.

### 도라지(*Platycodon grandiflorum*)

도라지는 한국과 중국, 일본과 같은 동아시아국가에서 수천년 동안 약용작물로 널리 사용되어온 초롱꽃과(Campamilaceae)에 속하는 여러해살이풀이다. 도라지에는 8가지 필수 아미노산을 포함한 16가지 이상의 아미노산과, 식이 섬유, 비타민, 칼슘, 아연, 칼륨, 철 등의 무기질이 풍부하다(Ji *et al.*, 2020). 그 외에도 많은 연구를 통하여 화학성분의 분석을 통하여, Triterpenoid 사포닌과 플라보노이드(flavonoids), 페놀산(Phenolic acid), 스테로이드(steroids), 폴리아세틸렌(polyacetylene) 등으로 구성되어 있음이 밝혀졌다(Deng *et al.*, 2020). 그 중 주요 기능성물질로 여겨지는 물질은 Triterpenoid 사포닌으로 도라지에 풍부하게 포함

되어 있다(Nikaido *et al.*, 1998; Tsuyoshi & Tamotsu, 2003).

도라지에 대한 기능성물질과 건강효과에 대한 임상연구의 조사를 위하여 MEDLINE과 PubMed Central에서 검색을 하였다. 검색어는 도라지에 대한 MeSH 용어인 [Platycodon]과 주요 기능성물질인 [Platycodin]을 이용하여 검색하였고, 총 650건의 의학연구가 검색이 되었다. 그 중 사람에게 적용한 임상연구(clinical trial)은 5건이 검색이 되었다.

### 도라지의 주요 기능성물질

사포닌은 비당체(aglycone)가 Triterpenoid나 Sterol 형태를 나타내는 화합물을 일컫으며, 도라지의 사포닌은 Triterpenoid 사포닌으로 비당체는 Oleanone 군의 유도체이다(Nikaido *et al.*, 1998). 도라지의 사포닌은 배당체(glycoside)의 형태에 의해 Platycodin 사포닌이라고 분류되며, 이 물질이 도라지의 주요 기능성물질로 확인되었다. Platycodin 사포닌은 배당체의 종류에 따라 크게 Platycodic acid, Platycogenic acid, Polygalacic acid로 나뉘어진다. 세부적으로는 현재까지 76종류의 Platycodin 사포닌이 발견되었다(Zhang *et al.*, 2020).

### 도라지 주요 약리적 효과 (Pharmacological activities) 진해 거담 작용(anti-tussive activities)

도라지는 오래전부터 한약재 혹은 약용작물로서 진해 거담 작용을 포함한 호흡기 증상의 개선의 목적으로 널리 사용되어 왔다(Zhang *et al.*, 2015). 도라지의 진해 거담 작용의 잠재적 메커니즘은 기도 뮤신(Mucin)의 과잉 분비의 억제, 염증성 Cytokine 매개 염증반응의 완화 등으로 추정되며, 오래전부터 임상의학에 사용되어왔던 경험적 치료의 메커니즘에 대하여 과학적 검증을 위한 실험실 연구 및 동물 실험들이 다수 수행되었다.

뮤신은 기관지의 점막 분비물로서, 기도질환에서 중요한 지표로 여겨진다(Shen *et al.*, 2018). 뮤신이 부족하거나 혹은 너무 과도하게 분비될 경우 기침반응이 유발된다. 도라지의 주요 기능성물질인 Platycodin을 이산화황으로 유발시킨 기관지염 쥐모델에 적용하였을 때, 10 uM 이상농도의 Platycodin D3와 deapi-platycodin이 폐 점막 표피세포(NCI-H292)에서 뮤신 유전자 발현을 억제하여 과분비된 기도의 뮤신을 제거하는 것이 확인되었다(Ryu *et al.*, 2014). 에탄올로 도라지를 추출할 경우, 주로 Platycodin E와

Platycodin D3가 열수 추출에 비해 더 잘 추출되는데, 집먼지 진드기에 의해 유발된 천식 쥐모델에 이 추출물 100 mg/kg 이상의 용량으로 사용하였을 경우 염증세포의 침윤을 막고, Nuclear factor Kappa B (NF-κB) 신호경로의 억

제를 통하여 염증성 Cytokine 분비를 억제시킴으로써 진해 작용을 일으킨다는 것이 확인되었다(Lee *et al.*, 2019). 물을 이용하여 도라지를 추출한 추출액을 이용한 실험도 있었다. Ovalbumin (OVA) 유도 천식 쥐모델에 물을 이용한 도라지 추출액을 Platycodin D의 농도가 40 mg/kg 이상이 되도록 실험 쥐에게 주입하였을 때, 폐의 중량 감소, Metalloproteinases 활성 감소, OVA 특이 면역글로블린 E의 감소, 염증관련 Cytokine (IL-4, IL-5, IL-13)의 감소가 확인되었다(Choi *et al.*, 2009; Zhang *et al.*, 2015). 이러한 결과를 바탕으로 도라지는 주로 Platycodin에 의해 기도의 뮤신을 제거하고 염증반응을 완화함으로써 진해 거담작용을 하는 것이라는 것을 알 수 있다.

#### 항염증 작용(Anti-inflammatory activities)

도라지 추출물과 Platycodin 사포닌은 여러 연구에서 Cytokine 유발 염증모델에서 항염증 효과를 보였고, 폐렴과 알레르기성 피부염, 비염을 포함한 일부 염증 관련 질병의 치료가능성을 보였다. 폐의 상피 세포를 대상으로 시행한 실험실 연구에서, 물을 이용한 도라지 추출물은 폐의 상피세포에 지질 다당류에 의해 과유도된 Tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )와 산화질소(Nitric Oxide) 합성효소의 활성 감소, Cyclooxygenases-2 (COX-2) 억제 효과를 보였다(Lee *et al.*, 2004). 그 외 여러 실험실 연구 및 동물 실험에서 다양한 Platycodin이 NF- $\kappa$ B와 mitogen-activated protein kinase (MAPK) 신호경로 억제를 통한 염증 전구 물질들과 Cytokine의 형성을 막음으로써 강력한 항염증 작용을 한다고 보고하였다(Ahn *et al.*, 2005; Buchwald *et al.*, 2020; Chung *et al.*, 2008; Kim *et al.*, 2001; Wang *et al.*, 2004; Yoon *et al.*, 2004).

#### 신경보호 작용(Neuroprotective activities)

도라지에서 분리된 사포닌의 항염증 효과가 신경에 미치는 영향에 대한 동물 연구가 있다. 쥐의 미세아교세포 (microglial cell)에 지질 다당류로 자극을 주게 될 경우, 산화질소, Prostaglandin E (PGE), 염증 전구 물질들과 Cytokine이 상승함으로써 신경손상을 초래하게 된다. 해당 쥐의 미세아교세포 모델에 Platycodin을 투여하였을 때 산화질소, PGE 및 IL-1B와 TNF- $\alpha$ 를 포함한 Cytokine의 감소가 확인되었고 이러한 발견은 Platycodin이 염증반응을 억제함으로써 신경퇴행성 질환의 치료에 역할을 할 수 있음을 시사한다(Ahn *et al.*, 2005; Jang *et al.*, 2013; Ji *et al.*, 2021; Kim *et al.*, 2001; Nam *et al.*, 2021).

#### 항암 작용(Anti-cancer activities)

도라지 사포닌 중 하나인 Platycodin D의 항암효과에 대한 연구는 최근 활발히 이뤄지고 있다. Platycodin D는 폐암, 간암, 난소암, 유방암, 혈액암, 위암 등의 다양한 암에서 세포의 자연사(apoptosis)의 촉진, 암세포 주변 혈관생성과정 억제, 세포의 이동이나 침윤의 억제, 세포증식억제, 면역감시체계 활성 기전을 보이며 항암효과가 있다고 하였다(Khan *et al.*, 2016). 가장 주된 기전으로 여겨지는 것은 암세포의 자연사를 촉진시키고 세포증식을 억제하는 기전이다(Kim *et al.*, 2008). Platycodin D는 p38 MAPK, ERK, JNK의 항진효과와, c-MYC, PI3K/AKT의 억제효과를 통하여, 암세포의 내인성 및 외인성 자연사과정을 촉진하고, cdc2/cyclinB-1 과정의 억제와, wee1 발현의 촉진을 통하여 세포분열 주기를 억제하여 암의 증식을 억제 시킨다(Chun *et al.*, 2013; Khan *et al.*, 2016; Kim *et al.*, 2008; Zhang *et al.*, 2017).

#### 항비만 작용 및 항이상지질혈증 작용(Anti-obesity activities/ Anti-dyslipidemia activities)

고지방 식이 쥐 모델 실험에서, 도라지 추출액은 소장에서의 지방흡수를 막고, 간에서의 지질의 수준을 낮춰 비만을 예방할 수 있음이 확인되었다(Ahn *et al.*, 2012; Han *et al.*, 2000). 또다른 실험에서는 Platycodin을 쥐에게 투여하였을 때, 췌장에서 분비되는 Lipase의 활성이 억제되는 것을 확인하였고, 이러한 결과는 소장에서의 지방의 흡수를 저하시킬 수 있다는 것을 시사한다(Xu *et al.*, 2005). 지방의 흡수뿐 아니라 지방의 합성과정에서도 Platycodin은 Adenosine monophosphate kinase (AMPK) - Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) 경로를 통한 3T3-L1 세포의 지방합성 과정을 억제시키는 항비만 효과가 있음도 알려져 있다(Lee *et al.*, 2012a). 그 외에도 다양한 지방합성 경로와 관련된 효과에 대한 연구가 활발히 진행중이다(Kim *et al.*, 2019a; Lee *et al.*, 2011a). 이상지질혈증에 대한 다수의 동물 실험에서 도라지 추출물은 혈액 내 중성지방과 총 콜레스테롤 수치는 감소시키고, 고밀도 콜레스테롤은 증가시키는 것이 확인되었다(Kim *et al.*, 2000; Zhao *et al.*, 2008). 2019년에는 도라지 추출액과 Platycodin D의 항비만 효과를 보기 위한 인간을 대상으로 한 임상연구가 있었다. 5명의 건강한 자원자를 대상으로 도라지 추출액과 Platycodin D를 경구 섭취하게 한 연구에서는, 혈액검사를 통하여 지방세포의 혈관생성억제정도를 비교하였는데, 실험군에서의 항비만 효과가 대조군과 비교하였을 때 유의하게 높았다(Twimer *et al.*, 2011). 성인 비만인 72명을 대상

으로 한 무작위 대조군 실험에서는, 대상자들을 4군으로 나누어 다음과 같은 용량을 12주간 투여하였다; 도라지 추출액 571 mg (19명; 남 6명, 여 13명), 도라지 추출액 1142 mg (19명; 남 5명, 여 14명), 도라지 추출액 2855 mg (18명; 남 6명, 여 12명), 위약(16명; 남 9명, 여 7명). 연구에서는 생체 임피던스 측정(Bioelectrical Impedance Analysis) 이용하여 대상자들의 체지방량과 체지방률의 전후 변화량을 측정하여 비교하였고, 복부 전산화 단층촬영(Computed tomography)을 통하여 요추 4번 주변의 복부 지방면적을 전후로 측정하여 비교하였다. 체지방량의 변화량의 경우, 도라지 추출물 571 mg을 투여군에서는  $-0.64 \pm 0.38$  kg으로 감소하였으나, 위약군에서는  $0.44 \pm 0.30$  kg으로 증가하여 통계적으로 유의미한 차이(ANCOVA,  $p=0.028$ )를 보였고, 체지방률의 변화량의 경우 도라지 추출물 571 mg을 투여군에서는  $-0.85 \pm 0.41\%$ 로 감소하였으나, 위약군에서는  $0.79 \pm 0.30\%$ 로 증가하여 통계적으로 유의미한 차이(ANCOVA,  $p<0.001$ )를 보였다. 도라지 추출물을 1142 mg 투여한 군에서는, 위약군과 유의미한 차이를 보이진 않았으나, 2855 mg 투여한 군에서는 체지방량의 변화량이  $-0.57 \pm 0.20$  kg로 감소하여 위약군에 비교하여 유의미한 차이(ANCOVA,  $p=0.036$ )를 보였고, 체지방률의 변화량도  $-0.24 \pm 0.17\%$ 로 감소하여 위약군에 비교하여 유의미한 차이(ANCOVA,  $p=0.035$ )를 보였다. 복부 지방면적의 경우, 위약군에서는 변화량이  $11.12 \pm 12.81$  cm<sup>2</sup>로 증가한 반면, 도라지 추출물 571 mg 투여한 군에서는  $-1.13 \pm 8.54$  cm<sup>2</sup>로 감소(ANCOVA,  $p=0.959$ ), 1142 mg 투여한 군에서는  $-0.44 \pm 8.50$  cm<sup>2</sup>로 감소(ANCOVA,  $p=0.651$ ), 2855 mg 투여한 군에서는  $-18.95 \pm 7.91$  cm<sup>2</sup> (ANCOVA,  $p=0.029$ )로 감소하였다. 위약군과 통계적으로 유의한 차이는 2855 mg을 투여한 군에서만 유의한 차이(ANCOVA,  $p=0.029$ )가 있었다(Kim *et al.*, 2019b).

#### 항당뇨 작용 (Anti-diabetic activities)

Streptozotocin 유도 당뇨 쥐 모델에 도라지 추출물 300 mg/kg를 투여한 실험에서, 3시간 휴와 4주 후의 혈당이 실험군에서 유의하게 감소하는 결과를 보였다(Zheng *et al.*, 2007). 또한 다른 동물 실험에서는 인슐린 저항성의 개선에 Platycodin이 긍정적인 영향이 있음이 밝혀졌다(Ahn *et al.*, 2012). 인슐린 저항성은 항당뇨효과 뿐 아니라 항비만 효과와도 연관이 있는 지표로, 비만 쥐 모델 연구에서 장기간 도라지 추출물을 섭취할 시, AMPK/acetyl coenzyme A 경로가 활성화되며 인슐린 저항성이 개선되는 결과를 보였다(Kwon *et al.*, 2008).

#### 간 보호 작용(Hepatoprotective activities)

도라지 추출물의 간보호작용에 대한 여러 동물 실험들이 있었다(Fu *et al.*, 2018; Khanal *et al.*, 2009; Kim *et al.*, 2012). 알코올 간 손상 쥐 모델에서는 간이 손상되어 혈청의 간세포 효소 수치(aminotransferase)와 간세포내의 TNF- $\alpha$ 가 상승하여 있다. 이 쥐 모델에 도라지 추출물을 투여한 실험에서 투여량에 비례하여 간손상의 수치가 개선되는 것이 확인되었다. 연구자들은 이에 대한 기전으로 CYP2E1 매개 알코올 활성 억제 기전을 근거로 제시하고 있다(Khanal *et al.*, 2009). Acetaminophen 약제에 의한 간 손상 쥐 모델에서는 Platycodin D가 MAPK 신호경로 조절을 통해 산화 스트레스와 염증을 개선시킴으로써 간 보호 작용을 하는 것이 확인되었다(Fu *et al.*, 2018).

#### 면역조절 작용(Immunomodulatory activities)

도라지 추출액은 림프구 세포 분열을 촉진하여 CD4+과 CD8+ T 세포의 수를 증가시키면서 면역력향상 효과를 보인다(Zhao *et al.*, 2017). 또한 Platycodin을 이용한 다수의 동물 실험 연구에서, 다양한 Cytokine과 세포성 면역의 조절에 대한 근거가 확인되었다(Xie *et al.*, 2010; Xie *et al.*, 2008; Yoon *et al.*, 2003). 2021년에는 건강한 성인 100명을 대상으로 도라지 추출액을 정제하여 하루 1500 mg씩 8주간 섭취한 군과 위약군을 비교한 무작위 대조군 비교 임상연구가 있었다. 해당 연구에서는 면역향상 능력을 조사하기 위하여 NK cell 활성도와 각종 염증성 Cytokine 수치를 비교하였다. NK cell의 활성도 변화량은 도라지 추출물을 복용한 군에서  $30.34 \pm 29.79\%$ , 위약군에서  $14.58 \pm 21.01\%$ 가 증가하였고, 두 군간 유의한 차이( $p=0.005$ )를 보였다. Cytokine은 IL-6, IL-12, Interferon- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ 의 변화량을 비교하였고, Interferon- $\gamma$ 의 변화량이 도라지 추출물 복용군에서는  $1.58 \pm 2.80$  pg/ml, 위약군에서는  $0.11 \pm 1.23$  pg/ml으로 두 군 간에 유의한 차이( $p=0.003$ )가 관찰되었다. 반면 IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$ 의 경우 두 군 간에 유의한 차이는 관찰되지 않았다(Park *et al.*, 2021a).

#### 도라지의 주요 기능성물질의 약동학(Pharmacokinetics)

Platycodin은 Oleanane 형태의 Triterpenoid 사포닌으로, 다양한 배당체 부분을 가지고, 이 배당체 부분의 가수분해 정도에 따라서 체내 흡수율에 차이가 난다는 여러 연구들이 있다(Kim *et al.*, 2014; Pei *et al.*, 2012; Zhan *et al.*, 2014). 쥐를 대상으로 한 Platycodin에 대한 약동학 연구들에 의하면 순수한 Platycodin의 생체이용율은 0.08%~0.48%로 매우 낮다고 알려져 있다(Pei *et al.*, 2012; Zhan *et al.*,

2014). 2014년 Zhan 등은 순수한 Platycodin과 도라지 추출액의 생체이용률을 액체크로마토그래피와 질량분석법을 결합하여 비교하였고, 순수한 Platycodin의 경구 투여 시 생체이용률은  $0.48 \pm 0.19\%$ 였으나, 도라지 추출물을 경구 투여 시 생체 이용률이  $1.81 \pm 0.89\%$ 에 달했다고 보고하였다(Zhan *et al.*, 2014). Shan 등은 순수한 Platycodin과 도라지 추출물의 약동학을 비교하는 연구에서 혈장내 농도-시간의 곡선에서 AUC (area under curve)가 도라지 추출액에서 유의하게 증가하였음을 확인하였다(Shan *et al.*, 2015b). 같은 연구에서 쥐의 분변을 이용하여 장내 미생물에 의한 Platycodin의 분해와 관련한 약동학분석을 시행하였고, 순수한 Platycodin을 쥐의 분변에 섞은 군과 도라지 추출물을 통해 Platycodin을 분변에 섞은 군을 비교를 하였다. Platycodin의 30분 이내의 초기 가수분해 정도는 두 군에서 비슷하였으나, 1~4시간이 지나면서 추출물을 통해 Platycodin을 분변에 섞은 군에서 가수분해의 정도가 줄어들면서, 농도가 더 높게 유지되는 것이 확인되었다. 저자들은 이러한 결과를 도라지 추출액 내의 다른 성분이 Platycodin의 안정성을 향상시킴으로써 배당체의 가수분해를 막음으로써 체내흡수율을 향상시키는 것이라고 설명하였다(Shan *et al.*, 2015b). 최근에는 도라지의 발효나 숙성과 같은 후숙 과정이나 추출법에 따라서 도라지 사포닌의 구성이 달라진다는 연구들도 활발히 이뤄지고 있다. 도라지의 기능성물질 중에서도 Platycoside E 및 Platycodin D이 주요한 기능성물질로써 추출법이나 발효방법의 유효성에 대한 지표로 사용된다(Choi *et al.*, 2020b). 도라지를 추출할 때 추출용매를 물로 할 경우 Platycodin D과 Platyconic acid A이 주로 추출되며, 에탄올로 할 경우 Platycoside E과 Polygalacin D2, Polygalacin D 이 주로 추출된다(Yoo *et al.*, 2010). 팽화방법을 사용할 경우, 도라지의 추출물에서 조사포닌 함량은 다소 증가하지만, Platycodin 복합체의 농도는 감소하였다(Park *et al.*, 2012). 체내흡수율과 관련된 약동학 연구로는 도라지 추출물을 감초와 혼합할 경우 생체기능성을 더 높인다는 보고가 있었다(Shan *et al.*, 2015a). 이런 연구 결과들을 종합해 보면 정제된 Platycodin을 복용하는 것은 체내흡수율이 낮으며, 발효나 추출 등의 다양한 방법을 통하여 체내흡수율을 올리는 것이 필요하다는 것을 알 수 있다.

### 인삼(*Panax ginseng*)

인삼은 두릅나무과(*Araliaceae*) 여러살이해 풀로써, 오래 전부터 약용으로 사용해 오던 경험적 효능 뿐 아니라 과학적 방법에 의한 효능과 약효 성분에 대해서 검증이 된 약용

작물이다(de Oliveira Zanuso *et al.*, 2022). 인삼에는 주요 기능성물질로 잘 알려진 사포닌을 비롯해서 아미노산, 지방산, 다당류, 효소, 수용성 비타민, 미네랄 등이 포함되어 있다. 이처럼 인삼에는 여러 가지 성분들이 함유되어 있는데, 그 중 사포닌 성분이 기능성물질로 가장 주목을 받고 있으며 인삼에서만 발견되는 특징적인 사포닌을 인삼 사포닌, Ginsenoside 라고 한다(Ratan *et al.*, 2021). 인삼은 가공 상태에 따라 몇가지로 분류가 될 수 있는데, 채집 한 자연상태의 인삼을 수삼이라고 하고, 수삼의 수분을 자연건조 시킨 것을 백삼이라고 한다. 백삼의 껍질을 벗기지 않은 채로 열처리를 하여 건조시킨 것을 홍삼(red ginseng, Heat-processed ginseng)이라고 한다. 홍삼은 이러한 가공 과정을 통하여 열 생성물인 Ginsenoside-Rg3 등이 정제되는 등 백삼과는 Ginsenoside의 조성이 달라지게 된다고 알려져 있다(Ko *et al.*, 1995). 다만, 백삼이라고 하더라도 추출물 등의 가공품은 추출과 농축과정을 거치기 때문에 열에 의한 많은 이차 산물이 생성될 수 있어, 백삼이라 하더라도 가공품은 가공조건에 따라 홍삼과 유사한 Ginsenoside 조성을 띠 수 있다고 한다(Ko *et al.*, 2003).

인삼에 대한 기능성물질과 건강효과에 대한 임상연구의 조사를 위하여 국제저널데이터베이스로는 MEDLINE과 PubMed Central에서 검색을 하였다. 인삼에 대한 MeSH 용어인 [Panax]로 검색을 하였을 때 총 8870건의 의학연구가 검색이 되었고, 그 중 사람에게 적용한 임상연구(clinical trial)는 363건이 검색되었다. 인삼의 주요 기능성물질인 [Ginsenoside]을 이용하여 검색한 결과, 총 6584건의 의학연구가 검색이 되었고, 그 중 사람에게 적용한 임상연구(clinical trial)은 89건이 검색이 되었다. 국내 저널 데이터베이스에서는 DBpia를 통해서 백삼과 홍삼에 대한 연구들을 추가 조사하였다.

#### 인삼의 주요 기능성물질

인삼의 사포닌은 Triterpenoid 계열 사포닌으로 비당체는 화학구조에 따라 4환성의 Dammarane 사포닌과 5환성의 Oleanone 사포닌의 2종류로 크게 구분되는데, 인삼에만 들어있는 사포닌은 Ginsenoside로 불리는데, 대부분 Dammarane 사포닌이다(Kim, 2018). Ginsenoside 사포닌 중 Dammarane 사포닌은, 배당체의 종류에 따라 Type A Ginsenoside (Protopanaxtriol 사포닌 (Rb1, Rb2, Rb3, Rc, Rd, Rg3, Rh2 등)) 과 Type B Ginsenoside (Protopanaxtriol 사포닌 (Re, Rf, Rg1, Rg2, Rh1 등))로 분류한다. 그리고 Ginsenoside 중에서 비당체가 5환성의 Oleanone 사포닌은 type C (Ro)로 분류한다. 세부적으로는 현재까지 약 200종류의 Ginsenoside

사포닌이 발견되었다(de Oliveira Zanuso *et al.*, 2022).

### 인삼의 주요 약리적 효과(Pharmacological activities) 항염증 작용(Anti-inflammatory activities)과 항산화 작용 (Anti-oxidative activities)

항염증 작용과 항산화 작용에 대한 연구들은 동물 실험을 통하여 증명되었으며, 인삼의 종류에 따른 연구보다는 Ginsenoside의 직접적인 효과를 확인한 연구들이 대부분이었다. 최근 연구들에 따르면 Ginsenoside는 대식세포와 미세아교세포의 조절과 Cytokine 분비의 조절을 통하여 다양한 염증성 질환으로부터 예방적 효과를 나타낸다. 도라지 사포닌과 유사하게 염증성 Cytokine인 TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6과 산화질소 합성과정, COX-2에 의해 조절되는 NF- $\kappa$ B 신호 경로와 연관이 있다고 알려져 있다(Kim *et al.*, 2017b; Liu *et al.*, 2021). Protopanaxtriol 사포닌 (Rb1, Rb2, Rc, Rd)와 Protopanaxtriol 사포닌 (Rg1, Re, Rf)의 경우에 항산화효과에 의한 항노화 효과도 보고되고 있다(Zhang *et al.*, 2021). 동물 실험에서, Ginsenoside를 쥐에게 주입을 하였더니, 산화스트레스와 연관이 있는 지질의 과산화수가 줄어들고, 활성산소가 제거되는 것이 확인되었다. 세포의 산화스트레스에 의한 손상을 방지하는 효소인 glutathione peroxidase, glutathione reductase, catalase의 활성 증가도 동시에 관찰되어 항산화 효과에 대한 가능성이 확인되었다(Park *et al.*, 2021c).

### 신경보호 작용(Neuroprotective activities)

앞선 항염증, 항산화 작용은 신경보호작용에 대한 분명한 증거가 되고, 이와 관련한 여러 논문들에서 퇴행성 뇌질환에 대한 인삼의 보호작용을 설명하고 있다(Choi *et al.*, 2018a; Ong Lai Teik *et al.*, 2016). 퇴행성 뇌질환 모델 동물 실험이나 인간을 대상으로 한 임상연구들은 인삼(백삼) 추출물에 대한 전반적인 효과를 확인하거나, 인삼에 열처리 가공을 한 홍삼(red ginseng, heat-processed ginseng)에 대한 전반적인 효과를 보기도 하였고, 일부 연구는 인삼과 홍삼의 공통 기능성물질인 Ginsenoside 종류별 효과를 확인한 연구들도 있었다.

인삼(백삼)을 이용한 신경보호작용에 대한 실험실 연구에서는 인간 신경모세포종 인 SH-SY5Y 세포에서 과산화수소의 산화적 손상에 대하여 인삼추출물 및 페놀성분(cinnamic acid와 maltol)의 신경보호 효과를 확인하였고, 쥐의 대식세포(RAW 264.7)에서의 Lipopolysaccharide로 유도된 nitric oxide (NO) 생성 억제에 대해서는 인삼의 phenolic 성분 중 ascorbic acid, cinnamic acid, maltol, esculetin이 25 ppm에

서 각각 32.9%, 26%, 23.3%, 18.1%의 NO 생성을 억제하는 것을 확인하였다(Kong *et al.*, 2009). 또다른 실험실 연구에서는 쥐의 대뇌피질의 교세포에 대하여 백삼의 사포닌을 투여하였을 때 TNF- $\alpha$ , IL1b의 cytokine과 신경교세포에서의 NO의 생성이 증가하는 것을 확인하였다(Sung *et al.*, 2004). 인삼(백삼)을 이용한 동물 실험 모델 연구로는 Trimethyltin으로 유도된 기억장애 쥐 모델 실험이 있었다. 해당 연구는 기억장애 동물모델에서의 백삼 투여군이 대조군에 비해서 기억장애행동을 감소시키는 것을 확인하였고, 뇌조직분석을 통하여 기억과 학습을 통한 신경가소성(neural plasticity)에 핵심적인 역할을 하는 brain derived neurotrophicfactor (BDNF)의 발현이 유의하게 증가한 것을 확인하였다(Lee *et al.*, 2011b). 경도인지장애 환자 83명을 대상으로 한 인삼(백삼)에 대한 무작위 대조군 비교 임상연구에서는 3 g의 인삼을 24주간 경구 투여한 군에서 대조군에 비해서 시각적 기억력을 평가하는 Rey Complex Figure Test (RCFT)에서 뚜렷한 향상효과가 확인되었다. RCFT의 단기 기억검사 항목의 변화량은 인삼(백삼)을 투여한 군(4.93 $\pm$ 5.84)에서 대조군(2.37 $\pm$ 4.96)에 비하여 통계적으로 유의한(p=0.0405) 개선이 확인되었고, RCFT의 지연기억검사 항목에서도 인삼(백삼)을 투여한 군(3.88 $\pm$ 5.10)에서 대조군(1.49 $\pm$ 5.25)에 비하여 통계적으로 유의한(p=0.0396) 개선이 확인되었다(Park *et al.*, 2019).

홍삼을 이용한 동물 실험 모델 연구로는 파킨슨 병 모델 쥐 실험이 있었다. 홍삼을 투여한 실험 쥐 들로부터 신경독성 유도자로부터 도파민 계통 신경을 보호하는 효과를 확인할 수 있었고, 저자들은 이런 기전을 Nrf2 경로를 통한 항산화 작용과 MAPK와 NF- $\kappa$ B 경로를 통한 항염증 효과, 혈관-뇌 장벽 유지효과에 의한 것이라고 기술하였다(Choi *et al.*, 2018a). 허혈성 뇌졸중 쥐 모델 실험에서 홍삼의 추출물을 이용하여 Ginsenoside를 전처리하고 있던 군에서 Nrf2 경로 연관 염증성 반응을 줄임으로써 뇌경색의 크기가 감소한 것을 확인할 수 있었다(Liu *et al.*, 2019). 알츠하이머 환자를 대상으로 홍삼을 투여하여 신경보호작용을 알아본 임상연구에서는 24주간 하루 4.5 g의 홍삼을 경구 투여한 군이 대조군에 비하여 알츠하이머 환자의 인지기능을 나타내는 Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS)-cognition에 유의한 향상이 관찰되었다. ADAS 검사는 현재 치매 치료제의 효과를 검증하기 위해서 가장 흔히 사용되는 인지기능 평가 도구로, 수행에 실패할 때 점수를 부가하므로 점수가 높을수록 수행이 저조함을 의미한다. 홍삼을 복용한 군에서는 ADAS-cognition 점수가 초기 41.3 $\pm$ 17.0점에서 24주 뒤 28.5 $\pm$ 23.3점이 되었고, 대조군에서는

초기 30.2±10.1점에서 24주 뒤 26.1±11.6점이 되어 홍삼을 복용한 군에서 인지기능의 유의한(p<0.05) 개선이 확인되었다(Heo *et al.*, 2012).

Ginsenoside 종류별 신경보호 작용을 확인한 연구에는 실험실 연구들과 동물 실험, 임상연구들이 있었다. 먼저 실험실 연구로는, 배양된 뇌신경 세포에 Ginsenoside-Rd를 주입하였을 때, oxygen-glucose deprivation와 glutamate-induced excitotoxicity에 의한 손상에 대한 보호작용을 확인한 연구들이 있었고(Li *et al.*, 2010; Ye *et al.*, 2009), 열에 의해 손상된 신경(HT22)세포에 대하여 Ginsenoside-Rg5가 세포주기(cell cycle)에서 p21와 poly ADP-ribose polymerase cleavage를 활성화 시키면서, 동시에 neurotrophic factor인 BDNF와, 신경분화와 시냅스 가소성에 관여하는 cAMP response element binding protein (CREB)의 활성도를 증가시키는 것을 확인한 연구가 있었다(Choi *et al.*, 2018b). 동물 실험으로는, Ginsenoside-Rg5와 대사물질인 Rh3를 기억손실 쥐모델에 주입하였을 때, 미로 행동 검사를 통해 기억능력이 개선되는 것을 확인하였고, 뇌조직검사를 통해서 실험군의 Acetylcholinesterase의 활성도가 억제되고, BDNF의 발현과 CREB의 활성화가 되는 것을 확인하였다(Kim *et al.*, 2013). Streptozotocin으로 알츠하이머를 유발시킨 쥐 모델 실험에서는 Ginsenoside-Rg5이 콜린성 신경전달 시스템을 조절함으로써, neurotrophic factor인 BDNF와 insulin-like growth factor 1 (IGF-1)을 증가시키는 것을 확인하였다(Chu *et al.*, 2014). 뇌졸중 쥐 모델 동물 실험에서는 Ginsenoside-Rd가 허혈성 뇌졸중 후의 세포사멸과 신경의 염증반응을 감소시킴으로써 기능적 개선에 도움이 되는 것을 확인하였다(Ye *et al.*, 2011a; Ye *et al.*, 2011b). 동물 실험 뿐 아니라 뇌경색 환자 386명을 대상으로 한 대규모 무작위 대조군 임상연구에서도 Ginsenoside-Rd를 정맥주사한 군에서 뇌졸중의 심각도를 나타내는 임상지표들의 개선이 확인되었다. Ginsenoside-Rd를 투여한 허혈성 뇌졸중 군에서 발병 15일째의 National Institutes of Health Stroke Scale의 향상(p<0.01; least squares mean, -0.80; 95% CI, -1.40 to -0.20) 과 90일 경과시의 Modified Rankin Scale의 유의한 개선효과가 확인되었고(p=0.03; OR, 2.47; 95% CI, 1.32-4.62), 이런 결과들을 종합하면 Ginsenoside가 허혈성 뇌졸중 이후 신경학적, 기능적 회복에 긍정적인 효과가 있음을 알 수 있다(Liu *et al.*, 2012).

#### 항암 작용(Anti-cancer activities)

암은 암 자체뿐 아니라 항암치료와 관련하여 피로감과 같은 신체적 문제를 야기하고, 전체적인 삶의 질을 떨어뜨

리는 등의 건강문제를 야기한다. 인삼은 암과 관련한 인간의 건강에 있어 직간접적인 작용효과를 가진다.

암과 관련된 효과에 대한 연구 초기에는 홍삼/인삼의 추출물을 투여한 효과를 확인한 연구가 있었지만, 최근 연구들은 Ginsenoside 종류별로 효과를 확인하는 연구들이 주를 이루었다.

백삼과 홍삼 모두가 정도의 차이는 있지만 암세포의 세포의 분열주기를 G2/M 단계에서 억제하는 것을 확인한 실험실 연구가 있었고(Jung *et al.*, 2000), 또다른 실험실 연구에서는 인간의 대장암과 직장암 세포인 HRT-18, HT-29, HCT-48에서 백삼의 추출물이 단백질합성을 저해시키는 것을 확인한 연구가 있었다(Hwang, 1993).

Ginsenoside 종류별 항암효과에 대해서는 다양한 실험실 연구 및 동물 실험이 진행되어 있었다. 그 중 Rg3의 항암효과에 대한 연구가 가장 많았는데, 실험실 연구를 통해 단백질 합성과 세포분화 과정에 영향을 미치고, NF-κB 신호 경로 억제를 통하여 대장암(Tang *et al.*, 2018; Yang *et al.*, 2017), 유방암(Zou *et al.*, 2018), 폐암(Wang *et al.*, 2018)의 증식을 억제하는 효과가 있음이 확인되었다. 그 외에도 Rg3는 ARHGAP9 단백질의 발현을 증가시킴으로써 간암 세포의 전이를 억제하고(Sun *et al.*, 2019), O<sup>6</sup>-methylguanine DNA-methyltransferase를 조절함으로써 뇌종양에서의 항암제인 Temozolomide의 효과를 증가시킬 수 있음이 밝혀졌다(Chen *et al.*, 2019). 그 외에도 Rg1은, Haspin kinase에 의한 histone H3 Thr3 (H3T3ph)의 인산화를 막아, 유사분열을 정지시킴으로써 일부 암세포의 증식을 억제하는 효과를 확인한 연구(Hong *et al.*, 2022)도 있었고, Rh2, Rk1, Rg5에 대한 암세포의 전이와 증식에 대한 억제 작용에 대한 실험실 연구들도 있었다(Kim *et al.*, 2021; Park *et al.*, 2021b).

암과 관련되어 인삼을 인간에게 적용한 임상연구들은, 암의 치료적 목적보다는 삶의 질이나 암이나 암 치료과정에서 생기는 증상(피로도)의 개선정도를 확인한 연구가 주로 진행되었다. 항암치료를 하는 대장암과, 난소암, 폐암환자들에게 인삼이나 홍삼을 복용시킨 다수의 임상연구에서 복용한 군에서 대조군에 비하여 유의하게 암과 관련된 피로가 감소시키고 삶의 질의 개선시키는 것이 확인되었다(de Oliveira Zanuso *et al.*, 2022; Jiang *et al.*, 2017; Kim *et al.*, 2017a; Kim *et al.*, 2020).

#### 항대사증후군 작용과 심혈관계 보호 작용(Anti-metabolic syndrome activities and cardiovascular system protection activities)

성인병으로 잘 알려진 대사증후군은 1988 미국의 G. 리

본 박사가 심혈관질환을 유발하는 위험인자가 함께 존재하는 것을 발견해 X-증후군으로 명명하였고, 이후 세계보건기구(WHO)가 이를 대사증후군 변경하여 발표하였다. 고혈압, 고혈당, 이상지질혈증, 비만이 포함되며 인삼은 대사증후군에 속하는 질환 모두에 효과가 있다고 알려져 있다. 이와 관련한 최근 연구들은 Ginsenoside 별로 진행한 임상연구들이 많았다.

고혈압과 관련한 23명을 대상으로 한 무작위 대조군 교차(Cross-over) 임상 연구에 따르면 혈관 내피세포의 이완작용을 일으킬 수 있는 Ginsenoside-Rg3은 투여 3시간 뒤, 실험군에서 중추 수축기 혈압( $-5.0 \pm 7.9$  mmHg,  $p=0.01$ ), 중추 이완기 혈압( $-3.9 \pm 6.6$  mmHg,  $p=0.01$ ), 말초 수축기 혈압( $-4.4 \pm 10.0$  mmHg,  $p=0.048$ ), 말초 이완기 혈압( $-3.6 \pm 6.4$  mmHg,  $p=0.01$ )을 대조군에 비하여 유의하게 감소시켰다(Jovanovski *et al.*, 2014).

Ginsenoside의 혈당과 비만에 대한 작용의 주된 기전은 인슐린 저항성 감소를 통한 혈당의 감소와 다양한 호르몬의 조절이다. Rb1을 쥐에 투여하였을 때, Leptin의 감수성이 증가하고, 칼로리 섭취가 줄어들며 에너지 소비율이 올라가며 체중과 지방이 줄어들었고, 염증성 수치와 공복 혈당이 감소하였으며 인슐린 저항성이 줄어들었다(Zhou *et al.*, 2019). Rg1과 Re를 사용한 연구에서는 AMPK 경로의 활성화를 통해 Glucose transporters 4의 발현이 증가하여 혈당 강화효과를 나타내었다(Lee *et al.*, 2012b). AMPK 경로의 활성화는 간과 골격근에서의 에너지 소비율도 증가시키고 식욕을 줄여줄게 하여 체중 감소효과를 나타내기도 하였다(Yoon *et al.*, 2021). 다른 연구들에서는 Rg3가 PPAR 경로와 연관하여 지방세포의 증식을 막음으로써 비만을 억제하고 인슐린 저항성을 개선하면서 Glucagon-like peptide-1의 분비를 증가시켜 인슐린 분비를 증가시키는 것이 확인되었다(Yoon *et al.*, 2021).

Ginsenoside의 사용은 지질의 항상성을 조절하는데 긍정적인 역할을 한다. 지질의 흡수의 저하와 인슐린 저항성의 개선을 통하여 고밀도 콜레스테롤을 상승시키고 저밀도 콜레스테롤과 중성지방수치를 낮춘다(de Oliveira Zanuso *et al.*, 2022). 실험실 연구들을 통하여, Ginsenoside-Rh1, Rb1은 에스트로겐과 유사한 효과가 확인(Cho *et al.*, 2004; Lee *et al.*, 2003)되었고, 이는 체내 콜레스테롤 조절 과정에 영향을 미칠 수 있다. 폐경기 여성 84명을 대상으로 한 무작위 대조군 임상연구에서, 홍삼 추출물을 매일 2 g씩 4주간 복용한 군은, 대조군에 비하여 총 콜레스테롤의 변화량이 통계적으로 유의하게 더 감소되었다(실험군,  $-148.3 \pm 261.1$  nmol/mL vs 대조군,  $-23.0 \pm 220.5$  nmol/mL;  $p=0.039$ ) (Kwon

*et al.*, 2020). 해당 연구진에 따르면 Rb1의 경우 에스트로겐 수용체에 작용을 하여 에스트로겐에 의해 유도되는 유전자 발현을 조절하여 체내 지질농도를 조절하고, Rg3의 경우 AMPK 경로를 통하여 인간의 간세포에서의 지질 축적을 줄인다고 한다.

고혈압, 고혈당, 이상지질혈증, 인슐린 저항성과 관련된 앞선 효과 외에도 인삼 추출액은 혈액의 항혈전작용을 나타내며 심혈관계 보호작용을 보인다. Rg2, Rg3와 Protopanaxtriol Ginsenoside는 factor Xa와 관련하여 thrombin의 감수성을 높이고 응고시간을 연장시킨다는 연구결과가 있다(Xiong *et al.*, 2017). 또 다른 연구에서는 Rg1과 Rg2가 항혈전작용을 통하여 혈전성 사건을 예방할 수 있다고 하였다(Li *et al.*, 2013). Rb1의 경우 내피세포의 염증을 줄임으로써 동맥의 플라그 형성을 억제하면서, 동시에 Growth inhibitor specific gene 6의 활성을 변화시킴으로써 혈관의 석회화를 억제함으로써 심혈관계 질환을 예방하는데 도움이 된다(Xue *et al.*, 2021).

#### 인삼의 주요 기능성물질의 약동학(Pharmacokinetics)

인삼의 사포닌인 Ginsenoside는 도라지 사포닌인 Platycodin과 마찬가지로, 그 자체로는 체내흡수율이 높지 않다고 알려져 있다. Rb1의 체내 흡수율은 연구에 따라 0.1%에서 4.3%로 보고되고 있다(Choi *et al.*, 2020a; Xu *et al.*, 2003).

인간에게 인삼 추출물을 먹은 뒤 체내에 흡수되는 Ginsenoside를 분석해보면, Rb1과 Compound K가 혈장에서 주로 발견된다. 최대 혈장내 농도는 Rb1보다 Compound K가 더 높게 나타나는 경우도 있다(Kim, 2013). 또 다른 실험에서는 인간의 장내에서 대사성 변화를 통하여 Ginsenoside-Rb1, Rb2, Rc가 Rd로 변화하고, 그 뒤 Compound K로 변화하여 체내로 흡수가 된다는 사실을 밝혔다(Choi *et al.*, 2020a). 다만 여러 연구를 통하여 이러한 과정은 매우 천천히 일어나는 과정이므로 경구로 투여 전에 추출이나 발효 등의 과정을 통해서 Compound K의 함량을 미리 높여 놓으면 체내 흡수율을 더 높일 수 있을 것이라 하였다(Park *et al.*, 2017; Choi *et al.*, 2016). Compound K는 추출액의 상태에 따라 함량이 매우 다양하게 나타나는데, 한 연구에서는 발효시킨 인삼 추출액에서는 Compound K가 비발효 추출액에서보다 10배다 더 높은 농도를 보인다고 보고하였다(Choi *et al.*, 2016).

이처럼 발효나 다양한 추출법을 활용하면 Ginsenoside의 농도를 높이거나 Compound K의 변환을 극대화 하여, 체내흡수율을 올릴 수 가 있다. 인삼을 열처리를 할 경우, 온



도와 추출시간의 조건에 따라서 조사포닌 농도가 2배가 넘게 증가한다고 한다(Lee *et al.*, 2012c). 조사포닌 뿐 아니라 Ginsenoside의 구성도 발효나 추출방법에 따라서 달라진다. 에탄올로 인삼을 추출하면 Ginsenoside-Rg1, Rb1 이 주로 추출되며(Kim, 2011), 인삼을 *Lactobacillus plantarum*로 발효할 시 Rb1과 Re를 각각 Rg1과 Rg5으로 변화시키며 농도가 증가한다(Kwon *et al.*, 2017). 인삼을 산처리를 통하여 pH를 낮출 경우 Rg2, Rg1, Rg3의 성분함량이 증가한다(Kim *et al.*, 2009).

추출법에 의한 Ginsenoside을 Compound K으로 전환시키는 적정 조건에 대한 연구에 따르면 *Trichoderma reesei* 유래 복합 효소를 사용한 경우 효소 농도 2% 혹은 9%의 조건과 pH 5.0 조건에서 가장 전환률이 높다고 한다. 추출 48시간까지 Compound K의 전환이 급격히 증가하고 이후 완만하게 증가하다가 96시간에 최대 수치에 도달한다고 한다(Han *et al.*, 2012).

## 적 요

본 총설은 인삼과 도라지의 노화와 관련된 건강효과에 대하여 주요 기능성물질의 약리적, 약동학적 효과에 대한 연구들을 조사하여 과학적 근거를 정리하였다. 도라지와 인삼의 주요 기능성물질은 사포닌이므로 유사한 분자구조로 공통적으로 항염증 및 항산화 효과, 신경 보호효과와 항암작용, 항대사증후군 효과(고혈압, 이상지질혈증, 당뇨, 비만의 개선)가 확인되었다. 도라지의 사포닌은 Platycodin으로 기관지에 관련한 효능이 추가 되었지만 그 외에도 사포닌이 가진 공통적인 건강에 긍정적인 효과에 대해서 검증이 되어 있었다. 도라지의 효능에 대한 연구는 주로 실험실 연구나 동물 실험이 많았고 사람에게 적용한 임상연구는 적은 편이었다. 한편 인삼의 사포닌은 Ginsenoside로 사포닌의 효능으로 잘 알려진 항염증, 항산화, 항암, 항대사증후군에 대한 효능에 대하여 많은 임상연구를 통하여 그 효능이 검증되어 있었다. 인삼과 도라지의 두 종류의 사포닌 모두 정제된 자체로는 체내 흡수율이 매우 낮았지만 추출이나 발효 등의 방법을 통하여 체내흡수율을 높이는 방법들이 연구되어 있었다.

## 사 사

본 연구는 산림청(한국임업진흥원) 산림과학기술 실용화 지원사업(2022435C10-2222-0102)의 지원에 의하여 이루어진 것입니다.

## 인용문헌(REFERENCES)

- Ahn, K. S., E. J. Noh, H. L. Zhao, S. H. Jung, S. S. Kang, and Y. S. Kim. 2005. Inhibition of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase II by Platycodon grandiflorum saponins via suppression of nuclear factor- $\kappa$ B activation in RAW 264.7 cells. *Life Sciences* 76(20) : 2315-2328.
- Ahn, Y.-M., S. K. Kim, J.-S. Kang, and B.-C. Lee. 2012. Platycodon grandiflorum modifies adipokines and the glucose uptake in high-fat diet in mice and L6 muscle cells. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 64(5) : 697-704.
- Buchwald, W., M. Szulc, J. Baraniak, N. Derebecka, M. Kania-Dobrowolska, A. Piasecka, A. Bogacz, M. Karasiewicz, J. Bartkowiak-Wieczorek, and R. Kujawski. 2020. The effect of different water extracts from Platycodon grandiflorum on selected factors associated with pathogenesis of chronic bronchitis in rats. *Molecules* 25(21) : 5020.
- Chen, Z., X. Wei, L. Shen, H. Zhu, and X. Zheng. 2019. 20(S)-ginsenoside-Rg3 reverses temozolomide resistance and restrains epithelial-mesenchymal transition progression in glioblastoma. *Cancer Science* 110(1) : 389-400.
- Cho, J., W. Park, S. Lee, W. Ahn, and Y. Lee. 2004. Ginsenoside-Rb1 from Panax ginseng CA Meyer activates estrogen receptor- $\alpha$  and- $\beta$ , independent of ligand binding. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 89(7) : 3510-3515.
- Choi, I. D., J. H. Ryu, D. E. Lee, M. H. Lee, J. J. Shim, Y. T. Ahn, J. H. Sim, C. S. Huh, W. S. Shim, S. V. Yim, E. K. Chung, and K. T. Lee. 2016. Enhanced Absorption Study of Ginsenoside Compound K (20-O- $\beta$ -(D-Glucopyranosyl)-20(S)-protopanaxadiol) after Oral Administration of Fermented Red Ginseng Extract (HYFRG<sup>TM</sup>) in Healthy Korean Volunteers and Rats. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2016 : 3908142. doi: 10.1155/2016/3908142
- Choi, J. H., Y. P. Hwang, H. S. Lee, and H. G. Jeong. 2009. Inhibitory effect of Platycodi Radix on ovalbumin-induced airway inflammation in a murine model of asthma. *Food and Chemical Toxicology* 47(6) : 1272-1279.
- Choi, J. H., M. Jang, S. Y. Nah, S. Oh, and I. H. Cho. 2018a. Multitarget effects of Korean Red Ginseng in animal model of Parkinson's disease: antiapoptosis, antioxidant, antiinflammation, and maintenance of blood-brain barrier integrity. *J Ginseng Res.* 42(3) : 379-388. doi:10.1016/j.jgr.2018.01.002
- Choi, M. K., S. Jin, J. H. Jeon, W. Y. Kang, S. J. Seong, Y. R. Yoon, Y. H. Han, and I. S. Song. 2020a. Tolerability and pharmacokinetics of ginsenosides Rb1, Rb2, Rc, Rd, and compound K after single or multiple administration of red ginseng extract in human beings. *J Ginseng Res.* 44(2) : 229-237. doi:10.1016/j.jgr.2018.10.006
- Choi, S.-Y., K.-J. Kim, J.-H. Song, and B.-Y. Lee. 2018b. Ginsenoside Rg5 prevents apoptosis by modulating heme-oxygenase-1/nuclear factor E2-related factor 2 signaling and

- alters the expression of cognitive impairment-associated genes in thermal stress-exposed HT22 cells. *Journal of Ginseng Research* 42(2) : 225-228.
- Choi, Y.-E., S.-I. Choi, X. Han, X. Men, G.-W. Jang, H.-Y. Kwon, B.-W. Park, J.-J. Kim, and O. H. Lee. 2020b. Validation of Analytical Method for Platycoside E and Platycodin D in Fermented *Platycodon grandiflorum* Root Extract. *Journal of Agricultural, Life and Environmental Sciences* 32(2) : 116-126.
- Chu, S., J. Gu, L. Feng, J. Liu, M. Zhang, X. Jia, M. Liu, and D. Yao. 2014. Ginsenoside Rg5 improves cognitive dysfunction and beta-amyloid deposition in STZ-induced memory impaired rats via attenuating neuroinflammatory responses. *International Immunopharmacology* 19(2) : 317-326.
- Chun, J., E. J. Joo, M. Kang, and Y. S. Kim. 2013. Platycodin D induces anoikis and caspase-mediated apoptosis via p38 MAPK in AGS human gastric cancer cells. *Journal of Cellular Biochemistry* 114(2) : 456-470.
- Chung, J. W., E. J. Noh, H. L. Zhao, J.-S. Sim, Y. W. Ha, E. M. Shin, E. B. Lee, C. S. Cheong, and Y. S. Kim. 2008. Anti-inflammatory activity of prosapogenin methyl ester of platycodin D via nuclear factor-kappaB pathway inhibition. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 31(11) : 2114-2120.
- de Oliveira Zanuso, B., A. R. d. O. Dos Santos, V. F. B. Miola, L. M. G. Campos, C. S. G. Spilla, and S. M. Barbalho. 2022. *Panax ginseng* and aging related disorders: A systematic review. *Experimental Gerontology* 161 : 111731.
- Deng, Y.-l., H.-m. Ren, X.-w. Ye, L.-t. Xia, J. Zhu, H. Yu, P.-z. Zhang, M. Yang, J.-l. Zhang, and S.-b. Xu. 2020. Progress of Historical Evolution of Processing, Chemical Composition and Pharmacological Effect of *Platycodonis Radix*. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae* 24 : 190-202.
- Fu, C.-l., Y. Liu, J. Leng, J. Zhang, Y.-f. He, C. Chen, Z. Wang, and W. Li. 2018. Platycodin D protects acetaminophen-induced hepatotoxicity by inhibiting hepatocyte MAPK pathway and apoptosis in C57BL/6J mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 107 : 867-877.
- Han, G., N. K. Lee, Y. R. Lee, E.-J. Jeong, and Y.-s. Jeong. 2012. Optimization of Compound K Production from Ginseng Extract by Enzymatic Bioconversion of *Trichoderma reesei*. *The Korean Journal of Food And Nutrition* 25(3) : 570-578.
- Han, L.-K., B.-J. Xu, Y. Kimura, Y.-n. Zheng, and H. Okuda. 2000. Platycodi radix affects lipid metabolism in mice with high fat diet-induced obesity. *The Journal of Nutrition* 130(11) : 2760-2764.
- Heo, J. H., S. T. Lee, K. Chu, M. J. Oh, H. J. Park, J. Y. Shim, and M. Kim. 2012. Heat-processed ginseng enhances the cognitive function in patients with moderately severe Alzheimer's disease. *Nutr Neurosci* 15(6) : 278-282. doi:10.1179/1476830512y.0000000027
- Hong, J., D. Gwon, and C.-Y. Jang. 2022. Ginsenoside Rg1 suppresses cancer cell proliferation through perturbing mitotic progression. *Journal of Ginseng Research* 46(3) : 481-488.
- Hsu, H.-C., T. Kuo, J.-P. Lin, W.-C. Hsu, C.-W. Yu, Y.-C. Chen, W.-Z. Xie, W.-C. Hsu, Y.-L. Hsu, and M.-T. Yu. 2018. A cross-disciplinary successful aging intervention and evaluation: Comparison of person-to-person and digital-assisted approaches. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 15(5) : 913.
- Hwang, W.-l. 1993. A study on the antitumor activity of *Panax ginseng*. *Journal of Ginseng Research* 17(1) : 52-60.
- Jang, K.-J., H. K. Kim, M. H. Han, Y. N. Oh, H.-M. Yoon, Y. H. Chung, G. Y. Kim, H. J. Hwang, B. W. Kim, and Y. H. Choi. 2013. Anti-inflammatory effects of saponins derived from the roots of *Platycodon grandiflorum* in lipopolysaccharide-stimulated BV2 microglial cells. *International Journal of Molecular Medicine* 31(6) : 1357-1366.
- Ji, M.-Y., A. Bo, M. Yang, J.-F. Xu, L.-L. Jiang, B.-C. Zhou, and M.-H. Li. 2020. The pharmacological effects and health benefits of *Platycodon grandiflorum*—a medicine food homology species. *Foods* 9(2) : 142.
- Ji, Y.-J., S. Kim, J.-J. Kim, G. Y. Jang, M. Moon, and H. D. Kim. 2021. Crude Saponin from *Platycodon grandiflorum* Attenuates A $\beta$ -Induced Neurotoxicity via Antioxidant, Anti-Inflammatory and Anti-Apoptotic Signaling Pathways. *Antioxidants* 10(12) : 1968.
- Jiang, S. L., H. J. Liu, Z. C. Liu, N. Liu, R. Liu, Y. R. Kang, J. G. Ji, C. Zhang, B. J. Hua, and S. J. Kang. 2017. Adjuvant effects of fermented red ginseng extract on advanced non-small cell lung cancer patients treated with chemotherapy. *Chin J Integr Med*. 23(5) : 331-337. doi:10.1007/s11655-015-2146-x
- Jovanovski, E., E. A. Bateman, J. Bhardwaj, C. Fairgrieve, I. Mucalo, A. L. Jenkins, and V. Vuksan. 2014. Effect of Rg3-enriched Korean red ginseng (*Panax ginseng*) on arterial stiffness and blood pressure in healthy individuals: a randomized controlled trial. *J Am Soc Hypertens* 8(8) : 537-541. doi:10.1016/j.jash.2014.04.004
- Jung, N.-P., S.-O. Song, and S.-U. Choi. 2000. Cytotoxicity of White and Red Ginseng against Cancer Cells and Their Effects on the Cell Cycle. *Journal of Ginseng Research* 24(4) : 183-187.
- Khan, M., A. Maryam, H. Zhang, T. Mehmood, and T. Ma. 2016. Killing cancer with platycodin D through multiple mechanisms. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 20(3) : 389-402.
- Khanal, T., J. H. Choi, Y. P. Hwang, Y. C. Chung, and H. G. Jeong. 2009. Saponins isolated from the root of *Platycodon grandiflorum* protect against acute ethanol-induced hepatotoxicity in mice. *Food and Chemical Toxicology* 47(3) : 530-535.
- Kim, E.-J., I.-H. Jung, T. K. Van Le, J.-J. Jeong, N.-J. Kim, and D.-H. Kim. 2013. Ginsenosides Rg5 and Rh3 protect scopolamine-induced memory deficits in mice. *Journal of Ethnopharmacology* 146(1) : 294-299.

- Kim, H.-L., J. Park, Y. Jung, K. S. Ahn, and J.-Y. Um. 2019a. Platycodin D, a novel activator of AMP-activated protein kinase, attenuates obesity in db/db mice via regulation of adipogenesis and thermogenesis. *Phytomedicine*, 52 : 254-263.
- Kim, H., P. Choi, T. Kim, Y. Kim, B. G. Song, Y.-T. Park, S.-J. Choi, C. H. Yoon, W.-C. Lim, and H. Ko. 2021. Ginsenosides Rk1 and Rg5 inhibit transforming growth factor- $\beta$ 1-induced epithelial-mesenchymal transition and suppress migration, invasion, anoikis resistance, and development of stem-like features in lung cancer. *Journal of Ginseng Research* 45(1) : 134-148.
- Kim, H. K. 2013. Pharmacokinetics of ginsenoside Rb1 and its metabolite compound K after oral administration of Korean Red Ginseng extract. *J Ginseng Res.* 37(4) : 451-456. doi:10.5142/jgr.2013.37.451
- Kim, H. S., M. K. Kim, M. Lee, B. S. Kwon, D. H. Suh, and Song, Y. S. 2017a. Effect of Red Ginseng on Genotoxicity and Health-Related Quality of Life after Adjuvant Chemotherapy in Patients with Epithelial Ovarian Cancer: A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients* 9(7). doi: 10.3390/nu9070772
- Kim, J. H. 2018. Pharmacological and medical applications of Panax ginseng and ginsenosides: a review for use in cardiovascular diseases. *J Ginseng Res.* 42(3) : 264-269. doi:10.1016/j.jgr.2017.10.004
- Kim, J. H., Y. S. Yi, M. Y. Kim, and J. Y. Cho. 2017b. Role of ginsenosides, the main active components of Panax ginseng, in inflammatory responses and diseases. *J Ginseng Res.* 41(4) : 435-443. doi:10.1016/j.jgr.2016.08.004
- Kim, J. W., S. W. Han, J. Y. Cho, I. J. Chung, J. G. Kim, K. H. Lee, K. U. Park, S. K. Baek, S. C. Oh, M. A. Lee, D. Oh, B. Shim, J. B. Ahn, D. Shin, J. W. Lee, and Y. H. Kim. 2020. Korean red ginseng for cancer-related fatigue in colorectal cancer patients with chemotherapy: A randomised phase III trial. *Eur J Cancer.* 130 : 51-62. doi:10.1016/j.ejca.2020.02.018
- Kim, K.-S., E.-K. Seo, Y.-C. Lee, T.-K. Lee, Y.-W. Cho, O. Ezaki, and C.-H. Kim. 2000. Effect of dietary Platycodon grandiflorum on the improvement of insulin resistance in obese Zucker rats. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 11(9) : 420-424.
- Kim, M.-H., Y.-C. Lee, S.-Y. Choi, C.-W. Cho, and J.-H. Rho. 2009. Characteristics of Acid Pre-treated Red Ginseng and Its Decoction. *Journal of Ginseng Research* 33(4) : 343-348.
- Kim, M.-O., D.-O. Moon, Y. H. Choi, D. Y. Shin, H. S. Kang, B. T. Choi, J.-D. Lee, W. Li, and G.-Y. Kim. 2008. Platycodin D induces apoptosis and decreases telomerase activity in human leukemia cells. *Cancer Letters* 261(1) : 98-107.
- Kim, S.-H. 2011. A Study on the Saponin Contents and Antioxidant Activity of the Ginseng and Extruded Ginseng by Using Different Solvents for Extraction. *The Korean Journal of Food And Nutrition* 24(4) : 528-534.
- Kim, T.-W., H.-K. Lee, I.-B. Song, M.-S. Kim, Y.-H. Hwang, J.-H. Lim, S.-J. Park, S.-W. Lee, J.-W. Kim, and H.-I. Yun. 2012. Protective effect of the aqueous extract from the root of Platycodon grandiflorum on cholestasis-induced hepatic injury in mice. *Pharmaceutical Biology* 50(12) : 1473-1478.
- Kim, T. H., B. E. Lee, E. J. Kim, Y. S. Choi, K. S. Lee, H. R. Kim, and H. G. Kim. 2014. Determination of platycodin D and platycodin D3 in rat plasma using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Scientific World Journal* 2014 : 231293. doi:10.1155/2014/231293
- Kim, Y. J., E.-Y. Kwon, J.-W. Kim, Y. Lee, R. Ryu, J. Yun, M. Kim, and M.-S. Choi. 2019b. Intervention study on the efficacy and safety of platycodon grandiflorus ethanol extract in overweight or moderately obese adults: A single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrients* 11(10) : 2445.
- Kim, Y. P., E. B. Lee, S. Y. Kim, D. Li, H. S. Ban, S. S. Lim, K. H. Shin, and K. Ohuchi. 2001. Inhibition of prostaglandin E2 production by platycodin D isolated from the root of Platycodon grandiflorum. *Planta Medica.* 67(4) : 362-364.
- Ko, S.-K., C.-R. Lee, Y.-E. Choi, B.-O. Im, J.-H. Sung, and K.-R. Yoon. 2003. Analysis of ginsenosides of white and red ginseng concentrates. *Korean Journal of Food Science and Technology* 35(3) : 536-539.
- Ko, S.-R., K.-J. Choi, S.-C. Kim, and K.-W. Han. 1995. Content and composition of saponin compounds of Panax species. *Korean Journal of Ginseng Science* 19 : 254-259.
- Kong, Y. H., Y. C. Lee, and S. Y. Choi. 2009. Neuroprotective and Anti-inflammatory Effects of Phenolic Compounds in Panax ginseng C.A. Meyer. *Journal of Ginseng Research* 33(2) : 111-114.
- Kwon, D. Y., Y. S. Kim, S. M. Hong, and S. Park. 2008. Long-term consumption of saponins derived from Platycodon radix (22 years old) enhances hepatic insulin sensitivity and glucose-stimulated insulin secretion in 90% pancreatectomized diabetic rats fed a high-fat diet. *British Journal of Nutrition* 101(3) : 358-366.
- Kwon, H.-J., Y.-j. Cho, and M.-D. Kim. 2017. Enhancement of Ginsenoside Rg1 and Rg5 Contents in an Extract of Wood-cultivated Ginseng by Lactobacillus plantarum. *Microbiology and Biotechnology Letters* 45(4) : 305-310.
- Kwon, Y. J., S. N. Jang, K. H. Liu, and D. H. Jung. 2020. Effect of Korean Red Ginseng on Cholesterol Metabolites in Postmenopausal Women with Hypercholesterolemia: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Nutrients* 12(11). doi:10.3390/nu12113423
- Lee, E. J., M. Kang, and Y. S. Kim. 2012a. Platycodin D inhibits lipogenesis through AMPK $\alpha$ -PPAR $\gamma$ 2 in 3T3-L1 cells and modulates fat accumulation in obese mice. *Planta Medica* 78(14) : 1536-1542.
- Lee, H.-Y., G.-H. Lee, H.-K. Kim, and H.-J. Chae. 2019. Platycodon Radix and its active compounds ameliorate against house dust mite-induced allergic airway inflammation and ER stress and

- ROS by enhancing anti-oxidation. *Food and Chemical Toxicology* 123 : 412-423.
- Lee, H., S. Bae, Y. S. Kim, and Y. Yoon. 2011a. WNT/ $\beta$ -catenin pathway mediates the anti-adipogenic effect of platycodin D, a natural compound found in *Platycodon grandiflorum*. *Life Sciences* 89(11-12) : 388-394.
- Lee, H. M., O. H. Lee, K. J. Kim, and B. Y. Lee. 2012b. Ginsenoside Rg1 promotes glucose uptake through activated AMPK pathway in insulin-resistant muscle cells. *Phytother Res.* 26(7) : 1017-1022. doi:10.1002/ptr.3686
- Lee, J.-H., Y.-H. Choi, H.-S. Kang, and B.-T. Choi. 2004. An aqueous extract of *Platycodi radix* inhibits LPS-induced NF- $\kappa$ B nuclear translocation in human cultured airway epithelial cells. *International Journal of Molecular Medicine* 13(6) : 843-847.
- Lee, S. A., H. K. Jo, M. C. Sung, S. H. Cho, Y. C. Song, B. O. Im, and S. K. Ko. 2012c. Changes in the Contents of Prosapogenin in Ginseng Radix Palva (*Panax ginseng*) Depending on the Extracting Conditions. *Korean Journal of Pharmacognosy* 43(2) : 152-156.
- Lee, S. E., I. Shim, G. S. Kim, S. V. Yim, H. J. Park, H. S. Shim, M. S. Ye, and S. Y. Kim. 2011b. The Neuroprotective Effect of White Ginseng (*Panax ginseng* C. A. Meyer) on the Trimethyltin (TMT)-Induced Memory Deficit Rats. *Korean Journal of Medicinal Crop Science* 19(6) : 456-463.
- Lee, Y., Y. Jin, W. Lim, S. Ji, S. Choi, S. Jang, and S. Lee. 2003. A ginsenoside-Rh1, a component of ginseng saponin, activates estrogen receptor in human breast carcinoma MCF-7 cells. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 84(4) : 463-468.
- Li, C. T., H. B. Wang, and B. J. Xu. 2013. A comparative study on anticoagulant activities of three Chinese herbal medicines from the genus *Panax* and anticoagulant activities of ginsenosides Rg1 and Rg2. *Pharm Biol.* 51(8) : 1077-1080. doi:10.3109/13880209.2013.775164
- Li, X. Y., J. Liang, Y. B. Tang, J. G. Zhou, and Y. Y. Guan. 2010. Ginsenoside Rd prevents glutamate-induced apoptosis in rat cortical neurons. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 37(2) : 199-204.
- Liu, L., M. K. Vollmer, A. S. Ahmad, V. M. Fernandez, H. Kim, and S. Doré. 2019. Pretreatment with Korean red ginseng or dimethyl fumarate attenuates reactive gliosis and confers sustained neuroprotection against cerebral hypoxic-ischemic damage by an Nrf2-dependent mechanism. *Free Radic Biol Med.* 131 : 98-114. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2018.11.017
- Liu, M. Y., F. Liu, Y. L. Gao, J. N. Yin, W. Q. Yan, J. G. Liu, and H. J. Li. 2021. Pharmacological activities of ginsenoside Rg5 (Review). *Exp Ther Med.* 22(2) : 840. doi:10.3892/etm.2021.10272
- Liu, X., L. Wang, A. Wen, J. Yang, Y. Yan, Y. Song, X. Liu, H. Ren, Y. Wu, Z. Li, W. Chen, Y. Xu, L. Li, J. Xia, and G. Zhao. 2012. Ginsenoside-Rd improves outcome of acute ischaemic stroke - a randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center trial. *Eur J Neurol.* 19(6) : 855-863. doi:10.1111/j.1468-1331.2011.03634.x
- Madaeva, I., N. Semenova, L. Kolesnikova, and S. Kolesnikov. 2021. Aging and cognitive disorders from the somnology's viewpoint. *Advances in Gerontology = Uspekhi Gerontologii,* 34(2) : 195-201.
- Nam, Y., S. J. Shin, Y. H. Park, M.-J. Kim, S. G. Jeon, H. Lee, Y. Choi, T.-J. Kim, S. M. Shin, and J.-J. Kim. 2021. *Platycodon grandiflorum* Root Protects against A $\beta$ -Induced Cognitive Dysfunction and Pathology in Female Models of Alzheimer's Disease. *Antioxidants* 10(2) : 207.
- Nikaido, T., K. Koike, K. Mitsunaga, and T. SAEKI. 1998. Triterpenoid saponins from root of *Platycodon grandiflorum*. *Natural medicines* 52(1) : 54-59.
- Ong Lai Teik, D., X. S. Lee, C. J. Lim, C. M. Low, M. Muslima, and L. Aquili. 2016. Ginseng and Ginkgo Biloba Effects on Cognition as Modulated by Cardiovascular Reactivity: A Randomised Trial. *PLoS One* 11(3) : e0150447. doi:10.1371/journal.pone.0150447
- Park, E.-J., A. J. Jung, S.-H. Lee, S.-K. Kang, and H.-J. Lee. 2021a. An 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of red *Platycodon grandiflorus* root extract on enhancement of immune function. *Phytomedicine* 93 : 153811.
- Park, J. E., H. W. Kim, S. H. Yun, and S. J. Kim. 2021b. Ginsenoside Rh2 upregulates long noncoding RNA STXBP5-AS1 to sponge microRNA-4425 in suppressing breast cancer cell proliferation. *Journal of Ginseng Research* 45(6) : 754-762.
- Park, K. C., H. Jin, R. Zheng, S. Kim, S. E. Lee, B. H. Kim, and S. V. Yim. 2019. Cognition enhancing effect of panax ginseng in Korean volunteers with mild cognitive impairment: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Transl Clin Pharmacol.* 27(3) : 92-97. doi:10.12793/tcp.2019.27.3.92
- Park, S.-J., A.-Y. Kim, H.-S. Lee, B.-Y. Kim, and M.-Y. Baik. 2012. Effects of Puffing Process on the Saponin Components in *Platycodon grandiflorus*(jacqin) A.De Candle. *Food Engineering Progress* 16(2) : 164-171.
- Park, S. E., C. S. Na, S. A. Yoo, S. H. Seo, and H. S. Son. 2017. Biotransformation of major ginsenosides in ginsenoside model culture by lactic acid bacteria. *J Ginseng Res.* 41(1) : 36-42. doi:10.1016/j.jgr.2015.12.008
- Park, S. K., S. H. Hyun, G. In, C. K. Park, Y. S. Kwak, Y. J. Jang, B. Kim, J. H. Kim, and C. K. Han. 2021c. The antioxidant activities of Korean Red Ginseng (*Panax ginseng*) and ginsenosides: A systemic review through in vivo and clinical trials. *J Ginseng Res.* 45(1) : 41-47. doi:10.1016/j.jgr.2020.09.006
- Pei, L., Y. Bao, L. Ma, Q. Wang, Y. Ye, X. Han, S. Liu, and X. Chen. 2012. A sensitive method for determination of platycodin D in rat plasma using liquid chromatography/tandem mass spectrometry and its application to a pharmacokinetic

- study. *Planta Medica* 78(03) : 244-251.
- Ratan, Z. A., M. F. Haidere, Y. H. Hong, S. H. Park, J. O. Lee, J. Lee, and J. Y. Cho. 2021. Pharmacological potential of ginseng and its major component ginsenosides. *J Ginseng Res.* 45(2) : 199-210. doi:10.1016/j.jgr.2020.02.004
- Ryu, J., H. J. Lee, S. H. Park, J. Kim, D. Lee, S. K. Lee, Y. S. Kim, J.-H. Hong, J. H. Seok, and C. J. Lee. 2014. Effects of the root of *Platycodon grandiflorum* on airway mucin hypersecretion in vivo and platycodin D3 and deapi-platycodin on production and secretion of airway mucin in vitro. *Phytomedicine* 21(4) : 529-533.
- Shan, J.-J., J.-S. Zou, T. Xie, A. Kang, W. Zhou, J.-y. Xu, C.-S. Shen, L.-N. Du, S.-C. Wang, and L.-Q. Di. 2015a. Effects of Gancao on pharmacokinetic profiles of platycodin D and deapio-platycodin D in Jiegeng. *Journal of Ethnopharmacology* 170 : 50-56.
- Shan, J., J. Zou, T. Xie, A. Kang, W. Zhou, H. Deng, Y. Mao, L. Di, and S. Wang. 2015b. Pharmacokinetics, intestinal absorption and microbial metabolism of single platycodin D in comparison to *Platycodi radix* extract. *Pharmacogn Mag.* 11(44) : 750-755. doi:10.4103/0973-1296.165576
- Shen, Y., S. Huang, J. Kang, J. Lin, K. Lai, Y. Sun, W. Xiao, L. Yang, W. Yao, and S. Cai. 2018. Management of airway mucus hypersecretion in chronic airway inflammatory disease: Chinese expert consensus (English edition). *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 13 : 399.
- Sun, M. Y., Y. N. Song, M. Zhang, C. Y. Zhang, L. J. Zhang, and H. Zhang. 2019. Ginsenoside Rg3 inhibits the migration and invasion of liver cancer cells by increasing the protein expression of ARHGAP9. *Oncology Letters* 17(1) : 965-973.
- Sung, J.-H., D.-H. Choi, D.-H. Kim, B.-G. Chun, and S.-H. Cho. 2004. White Ginseng Saponin Upregulated the Production of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and NO in primary Cultures of Mixed Glial cells. *Journal of Ginseng Research* 28(2) : 120-128.
- Tang, Y. C., Y. Zhang, J. Zhou, Q. Zhi, M. Y. Wu, F. R. Gong, M. Shen, L. Liu, M. Tao, B. Shen, D. M. Gu, J. Yu, M. D. Xu, Y. Gao, and W. Li. 2018. Ginsenoside Rg3 targets cancer stem cells and tumor angiogenesis to inhibit colorectal cancer progression in vivo. *Int J Oncol.* 52(1) : 127-138. doi:10.3892/ijco.2017.4183
- Tsuyoshi, S. and N. Tamotsu. 2003. Evaluation of saponin properties of HPLC analysis of *Platycodon grandiflorum* A. DC. *Yakugakuzasshi* 123 : 431-441.
- Twiner, E. M., Z. Liu, J. Gimble, Y. Yu, and F. Greenway. 2011. Pharmacokinetic pilot study of the antiangiogenic activity of standardized *platycodi radix*. *Advances in Therapy* 28(10) : 857-865.
- Wang, C., G. B. S. Levis, E. B. Lee, W. R. Levis, D. W. Lee, B. S. Kim, S. Y. Park, and E. Park. 2004. Platycodin D and D3 isolated from the root of *Platycodon grandiflorum* modulate the production of nitric oxide and secretion of TNF- $\alpha$  in activated RAW 264.7 cells. *International Immunopharmacology* 4(8) : 1039-1049.
- Wang, J., L. Tian, M. N. Khan, L. Zhang, Q. Chen, Y. Zhao, Q. Yan, L. Fu, and J. Liu. 2018. Ginsenoside Rg3 sensitizes hypoxic lung cancer cells to cisplatin via blocking of NF- $\kappa$ B mediated epithelial-mesenchymal transition and stemness. *Cancer Letters* 415 : 73-85.
- Wang, Z.-Y., J. Liu, Z. Zhu, C.-F. Su, S. G. Sreenivasmurthy, A. Iyaswamy, J.-H. Lu, G. Chen, J.-X. Song, and M. Li. 2021. Traditional Chinese medicine compounds regulate autophagy for treating neurodegenerative disease: a mechanism review. *Biomedicine and Pharmacotherapy* 133 : 110968.
- Xie, Y., S. W. He, H. X. Sun, and D. Li. 2010. Platycodin D2 improves specific cellular and humoral responses to hepatitis B surface antigen in mice. *Chemistry & Biodiversity* 7(1) : 178-185.
- Xie, Y., H. Pan, H. Sun, and D. Li. 2008. A promising balanced Th1 and Th2 directing immunological adjuvant, saponins from the root of *Platycodon grandiflorum*. *Vaccine* 26(31) : 3937-3945.
- Xiong, L., Z. Qi, B. Zheng, Z. Li, F. Wang, J. Liu, and P. Li. 2017. Inhibitory Effect of Triterpenoids from *Panax ginseng* on Coagulation Factor X. *Molecules* 22(4). doi:10.3390/molecules22040649
- Xu, B. J., L. K. Han, Y. N. Zheng, J. H. Lee, and C. K. Sung. 2005. In vitro inhibitory effect of triterpenoidal saponins from *Platycodi Radix* on pancreatic lipase. *Archives of Pharmacal Research* 28(2) : 180-185.
- Xu, Q. F., X. L. Fang, and D. F. Chen. 2003. Pharmacokinetics and bioavailability of ginsenoside Rb1 and Rg1 from *Panax notoginseng* in rats. *J Ethnopharmacol.* 84(2-3) : 187-192. doi: 10.1016/s0378-8741(02)00317-3
- Xue, Q., N. He, Z. Wang, X. Fu, L. H. H. Aung, Y. Liu, M. Li, J. Y. Cho, Y. Yang, and T. Yu. 2021. Functional roles and mechanisms of ginsenosides from *Panax ginseng* in atherosclerosis. *J Ginseng Res.* 45(1) : 22-31. doi:10.1016/j.jgr.2020.07.002
- Yang, X., J. Zou, H. Cai, X. Huang, X. Yang, D. Guo, and Y. Cao. 2017. Ginsenoside Rg3 inhibits colorectal tumor growth via down-regulation of C/EBP $\beta$ /NF- $\kappa$ B signaling. *Biomed Pharmacother.* 96 : 1240-1245. doi:10.1016/j.biopha.2017.11.092
- Ye, R., X. Kong, Q. Yang, Y. Zhang, J. Han, P. Li, L. Xiong, and G. Zhao. 2011a. Ginsenoside rd in experimental stroke: superior neuroprotective efficacy with a wide therapeutic window. *Neurotherapeutics* 8(3) : 515-525.
- Ye, R., X. Kong, Q. Yang, Y. Zhang, J. Han, and G. Zhao. 2011b. Ginsenoside Rd attenuates redox imbalance and improves stroke outcome after focal cerebral ischemia in aged mice. *Neuropharmacology* 61(4) : 815-824.
- Ye, R., N. Li, J. Han, X. Kong, R. Cao, Z. Rao, and G. Zhao. 2009. Neuroprotective effects of ginsenoside Rd against oxygen-glucose deprivation in cultured hippocampal neurons. *Neuroscience Research* 64(3) : 306-310.

- Yi, Y.-S. 2021. New mechanisms of ginseng saponin-mediated anti-inflammatory action via targeting canonical inflammasome signaling pathways. *Journal of Ethnopharmacology* 278 : 114292.
- Yoo, D. S., Y. H. Choi, M.-R. Cha, C. W. Choi, M. R. Kim, G. H. Yon, K. S. Hong, B. H. Lee, E. J. Kim, S. W. Cho, Y. S. Kim, S. Y. Ryu, and J. S. Kang. 2010. Variation of Saponin Content in the Decoctions of *Platycodi Radix* (II). *Korean Journal of Pharmacognosy* 41(2) : 147-152.
- Yoon, S. J., S. K. Kim, N. Y. Lee, Y. R. Choi, H. S. Kim, H. Gupta, G. S. Youn, H. Sung, M. J. Shin, and K. T. Suk. 2021. Effect of Korean Red Ginseng on metabolic syndrome. *J Ginseng Res.* 45(3) : 380-389. doi:10.1016/j.jgr.2020.11.002
- Yoon, Y. D., S. B. Han, J. S. Kang, C. W. Lee, S.-K. Park, H. S. Lee, J. S. Kang, and H. M. Kim. 2003. Toll-like receptor 4-dependent activation of macrophages by polysaccharide isolated from the radix of *Platycodon grandiflorum*. *International Immunopharmacology* 3(13-14) : 1873-1882.
- Yoon, Y. D., J. S. Kang, S. B. Han, S.-K. Park, H. S. Lee, J. S. Kang, and H. M. Kim. 2004. Activation of mitogen-activated protein kinases and AP-1 by polysaccharide isolated from the radix of *Platycodon grandiflorum* in RAW 264.7 cells. *International Immunopharmacology* 4(12) : 1477-1487.
- Zamudio-Rodríguez, A., J.-F. Dartigues, H. Amieva, and K. Peres. 2021. A Literature Review of Healthy Aging Trajectories Through Quantitative and Qualitative Studies: A Psycho-Epidemiological Approach on Community-Dwelling Older Adults. *The Journal of Frailty & Aging* 10(3) : 259-271.
- Zhan, Q., F. Zhang, S. H. Gao, F. Cai, B. Jiang, L. N. Sun, and W. S. Chen. 2014. An HPLC-MS/MS method for the quantitative determination of platycodin D in rat plasma and its application to the pharmacokinetics of *Platycodi Radix* extract. *Chin J Nat Med.* 12(2) : 154-160. doi:10.1016/s1875-5364(14)60026-1
- Zhang, L. L., M. Y. Huang, Y. Yang, M. Q. Huang, J. J. Shi, L. Zou, and J.-J. Lu. 2020. Bioactive platycodins from *Platycodonis Radix*: Phytochemistry, pharmacological activities, toxicology and pharmacokinetics. *Food Chemistry* 327 : 127029.
- Zhang, Q., C. Yang, M. Zhang, X. Lu, W. Cao, C. Xie, X. Li, J. Wu, C. Zhong, and S. Geng. 2021. Protective effects of ginseng stem-leaf saponins on D-galactose-induced reproductive injury in male mice. *Aging (Albany NY)* 13(6) : 8916-8928. doi:10.18632/aging.202709
- Zhang, T., S. Yang, J. Du, Y. Jinfu, and W. Shumin. 2015. Platycodin D attenuates airway inflammation in a mouse model of allergic asthma by regulation NF- $\kappa$ B pathway. *Inflammation* 38(3) : 1221-1228.
- Zhang, Z., M. Zhao, W. Zheng, and Y. Liu. 2017. Platycodin D, a triterpenoid saponin from *Platycodon grandiflorum*, suppresses the growth and invasion of human oral squamous cell carcinoma cells via the NF- $\kappa$ B pathway. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology* 31(9) : e21934.
- Zhao, H., S. Harding, C. Marinangeli, Y. Kim, and P. Jones. 2008. Hypocholesterolemic and anti-obesity effects of saponins from *Platycodon grandiflorum* in hamsters fed atherogenic diets. *Journal of Food Science* 73(8) : H195-H200.
- Zhao, X., Y. Wang, P. Yan, G. Cheng, C. Wang, N. Geng, X. Wang, and J. Liu. 2017. Effects of polysaccharides from *Platycodon grandiflorum* on immunity-enhancing activity in vitro. *Molecules* 22(11) : 1918.
- Zheng, J., J. He, B. Ji, Y. Li, and X. Zhang. 2007. Antihyperglycemic effects of *Platycodon grandiflorum* (Jacq.) A. DC. extract on streptozotocin-induced diabetic mice. *Plant Foods for Human Nutrition* 62(1) : 7-11.
- Zhou, P., W. Xie, S. He, Y. Sun, X. Meng, G. Sun, and X. Sun. 2019. Ginsenoside Rb1 as an Anti-Diabetic Agent and Its Underlying Mechanism Analysis. *Cells* 8(3). doi:10.3390/cells8030204
- Zou, M., J. Wang, J. Gao, H. Han, and Y. Fang. 2018. Phosphoproteomic analysis of the antitumor effects of ginsenoside Rg3 in human breast cancer cells. *Oncology Letters* 15(3) : 2889-2898.