동의신경정신과 학회지
J. of Oriental Neuropsychiatry
Vol. 15. No. 2, 2004

山蔘、長腦蔘、人蔘의 免疫增强효과 비교연구

권순주 · 정대규
대구한의대학교 한의과대학 신경정신과학교실

The Immune-Enhancing Effect of Mountain Gown ginseng, Mountain Cultivated ginseng, and Panax ginseng

Soon-Joo Kwon, Dae-Kyoo Chung,
Department of Oriental Neuropsychiatry. College of Oriental Medicine. Daeguhaany University. Daegu. Korea

Abstract

Objective : The present experiments were designed to study on the immune-enhancing effect of Mountain grown ginseng, Mountain cultivated ginseng, and Panax ginseng

Method : In order to compare the immune-enhancing effect of moutain grown ginseng, moutain cultivated ginseng and Panax ginseng, the study was done through the forced swimming test (FST), measurement of T helper Th1, Th2 cytokines and fatigue related factors.

Result : Moutain grown ginseng and panax ginseng decreased the immobility time in the FST compared to the control. Glucose, blood urea nitrogen (BUN), creatinine, lactate dehydrogenase (LDH) and Total-protein (T-protein) in serum were investigated. The serum achieved from ginseng administered mouse showed higher BUN, T-protein than the control. moutain grown ginseng administered group showed lower LDH than the control group. moutain grown ginseng administered mouse showed higher glucose than the control. Creatinine was same in either experimental or control group. Ginseng-induced cytokine production in human T-cell line, MOLT-4 cells and mouse peritoneal macrophages were compared. Moutain cultivated ginseng (10-4 dilution) and panax ginseng (10-3 dilution) were increased the interferon IFN-ɣ production compared with media control (about 1.6-fold $P<0.05$) at 48 h. Moutain grown ginseng (10-4 dilution) was increased the IFN-ɣ and interleukin IL-4 production compared with media control (about 1.4-fold for IFN-ɣ and 1.6-fold for IL-4 $P<0.05$) at 48 h. Moutain grown ginseng (10-3 dilution) and moutain cultivated ginseng (10-4 dilution) were increased the turmor necrosis factor TNF-α production compared with rIFN-ɣ treated cells (about 1.9-fold for TNF-α $P<0.05$), respectively. Moutain cultivated ginseng (10-3 dilution) was increased the IL-12 production compared with rIFN-ɣ treated cell (about 1.7-fold for IL-12 $P<0.05$).

Conclusion : These data suggest that three different three kinds of ginseng act on immune responses in different aspects.

Key words: moutain grown ginseng, moutain cultivated ginseng, Panax ginseng, cytokine, IFN-ɣ, TNF-α

교신저자 : 권순주, 경북 포항시 남구 대잠동 907-8 대구한의대학교부속 포항한방병원 신경정신과
Tel : 054-271-8008 Fax : 054-281-7464 E-mail : xmen69@kornet.net
◆ 접수: 10 / 29 수정 : 11/9 채택 : 11/13

Ⅰ. 緖 論

山蔘은 야생(특히 산)에서 자연발생적으로 발아하여 성장한 삼을 말하고, 長腦蔘은 인삼과 산삼의 삼씨나 幼蔘을 인위적으로 산에서 재배한 삼을 말하며, 人蔘은 인위적으로 밭이나 논에서 재배한 삼을 말한다[1,2].

蔘은 氣를 補하는 대표적인 한약재로, 인삼은 임상에서 빈번히 활용되고 있는데 반하여 장뇌삼과 산삼의 임상활용은 저조한 편이다. 특히 산삼은 드물고 고가인데다 믿을 만한 산삼을 구입하기가 어렵고 검증된 효과의 데이터 확보가 부재하기 때문이라고 볼 수 있다[3].

인삼은 우리나라를 비롯하여 중국, 일본을 중심으로 오랫동안 매우 좋은 약재로서 인정되어 왔고 또한 그 약효를 높이 평가받아 불로 장수의 영약으로 취급되어 왔다. 인삼의 임상적 응용은 거의 모든 질환에서 광범위하게 적용되며, 최근에는 종양의 치료에도 이용되고 있다[4].

인삼 못지 않게 산삼과 장뇌삼은 민간에서 종종 사용되고 있고, 한의 임상계에서 보다 체계적으로 활용하려면 학술적인 연구의 뒷받침이 요구된다. 인삼[5-22]과 인삼 배합의 방제[23-50]에 대한 면역조절효과는 연구보고가 많은 편이나 산삼과 장뇌삼 그리고 이들을 배합한 방제에 대한 면역조절효과의 연구는 전무한 실정이다.

본 연구에서는 산삼, 장뇌삼, 인삼에 의한 면역증강효과를 비교하여 보기 위해, 동물 모델을 이용한 운동성 향상에 미치는 영향과 피로 물질의 함량변화를 비교 및 인간 T 세포주인 MOLT-4 세포와 흰쥐 복강 대식 세포로부터 분비되는 IFN-γ, IL-4, TNF-α, IL-12의 생성 변화를 관찰한 결과 의미 있는 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

Ⅱ. 實 驗

1. 실험 재료

산삼은 충청남도 서산근처 산에서 채취한 것이며, 장뇌삼은 경상북도 상주군의 농장에서 구입하였으며, 인삼은 금산시장에서 구입한 것을 시료로 사용하였다.

산삼(20년근, 9g, Mountain grown ginseng), 장뇌삼(20년근, 14g, Mountain cultivated ginseng), 인삼(6년근, 105g, Panax ginseng)을 갈고 즙을 내어 시료로 사용하였다.

보통 임상에서 산삼과 장뇌삼은 날 것으로 복용하고 인삼은 달여서 복용한다. 동일한 실험조건을 주기 위하여 산삼, 장뇌삼, 인삼 모두를 날 것으로 실험에 사용하였다. 산삼과 장뇌삼은 동의대학교 방제학교실의 공인을 받았다.

산삼, 장뇌삼, 인삼을 갈아 즙을 낸 후 원심분리하여 불순물은 제거하고, 0.45㎛ 필터로 여과해서 4℃에 보관하면서 실험에 사용하였으며, 10^{-3}, 10^{-4} 농도로 희석하여 세포에 처리하였다.

2. 실험 시약 및 기기

1) 시약

Avidin-peroxidase, Thioglycolate, 2'-AZINO-bis(3-ethyl benzi-thiazoline-6-sulfonic acid) substrate는 Sigma(St. Louis, MO, USA)에서, RPMI 1640, ampicillin, streptomycin과 fetal bovine serum(FBS)은 Gibco BRL(Grand Island, NY, USA)에서 구입하였다.

Anti-human IL-4, IFN-γ biotinylated anti-human IL-4, IFN-γ and recombinant (r) human IL-4, IFN-γ는 R&D Systems(Minneapolis, MN, USA)에서 구입하였다.

Anti-human IL-12, TNF-α biotinylated anti-human IL-12, TNF-α와 rhuman IL-12, TNF-α는 Pharmingen(USA)에서 구입하였다

2) 기기

VERSAmaxTM Tunable Microplate Reader(Sunnyvale, California)를 사용하였다.

3. 실험동물

Wister 계 흰쥐와 ICR 계 생쥐 수컷은 대한실험동물센타(대전)에서 구입하였으며, 동물실내의 명암은 12시간으로 자동 조절하였고, 물과 사료를 자유롭게 섭취하도록 하였다.

4. 강제 수영 부하 실험(Forced swimming test, FST)

10-12g의 ICR 계 흰쥐를 실험 군별로 5 마리씩 사용하였다. 체중(kg) 당 control군은 saline을, 실험군은 약재 1g 을 흰쥐에 경구 투여하고, 2일, 7일 후 흰쥐를 높이 25㎝, 지름 10㎝, 온도 23~25℃, 물이 10㎝ 가량 들어 있는 원형 실린더에 강제로 빠뜨려서 6분 동안 관찰하였다. 흰쥐가 물 위에 머리를 내밀고 움직임이 없고, 위쪽을 향해 떠 있을 때를 부동 시간으로 하였다. 6분 중 2분이 경과 한 후, 4분 동안을 부동 시간으로 기록하였다.

5. 혈장 분리 및 혈장 성분 함량 측정

Saline, 산삼, 장뇌삼, 인삼을 7일 동안 경구 투여하고 ether로 마취시킨 다음, 심장에서 채혈한 후 3000rpm에서 15분간 냉장 원심 분리기로 원심 분리하여 혈장을 얻었다. 혈장내 피로와 관련 있는 glucose, BUN, creatinine, LDH, T-protein 등을 측정하였다.

6. MOLT-4 세포배양

인간 T 세포주인 MOLT-4 세포는 10% FBS와 1% penicillin/streptomycin이 첨가된 RPMI 1640에서 37℃, 5% CO_2 incubator에서 배양하였다.

7. 복강 대식 세포의 배양

생쥐의 복강 내에 4% thioglycolate 1ml를 주사하고 4일 후에 복강을 RPMI 1640 배양액으로 세척하여 얻은 다음, 저장액 처리를 하여 적혈구를 제거하고, 10% 우태혈청을 함유하는 RPMI 1640 배양액에 부유시켜 96 well plate의 한 well 당 1×107 세포가 되도록 분주하여 CO_2 배양기에서 배양하였다[13]. 약 3시간 후에 배양액을 교환하여 배양 용기 표면에 부착되지 않은 세포는 제거하고 부착된 대식 세포만을 실험에 사용하였다.

8. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)

IFN-γ, IL-4, TNF-α, IL-12의 측정은 Scuderi 등14)이 기술한 방법에 준하여 약간 변형된 ELISA 방법으로 실시하였다.

즉, anti-human IFN-γ, IL-4와 anti-mouse TNF-α, IL-12 capture 단클론 항체를 96-well plate에 1 ㎍/㎖로 코팅하고 4℃에서 12시간 방치하였다. 코팅 후 비 특이적 결합부위를 막기 위하여 2% bovine serum albumin(BSA)를 함유한 phosphate-buffered saline(PBS)로 구성된 blocking buffer를 첨가하여 37℃에서 2시간 동안 방치하였다.

다시, 0.05% tween 20을 함유한 PBS로 4회 세척 후, 재조합 사람 IFN-γ, IL-4와 재조합 마우스 TNF-α, IL-12 표준액과 각 검체의 배양 상등액을 각 well에 100㎕ 씩 부가하여 37℃에서 2시간 동안 방치하였다.

또 다시, 0.05% tween 20을 함유한 PBS로 4회 세척 후, biotinylated anti-human IFN-γ, IL-4와 anti-mouse TNF-α, IL-12는 1% BSA를 함유한 PBS를 이용하여 0.05 ㎍/㎖ 농도로 희석한 후, well에 처리하여 37℃에서 2시간 동안 방치하였다.

다시, washing buffer로 7회 세척한 후, avidin-conjugated enzyme을 2.5 ㎍/㎖ 농도로 각 well에 처리한 다음, 37℃에서 30분 방치한 후 7회 세척하였다. ABTS 기질액을 각 well에 100 ㎕씩 가하여 10 분간 발색을 유도한 다음, ELISA reader를 이용하여 405 ㎚ 파장에서 IFN-γ, IL-4, TNF-α, IL-12의 양을 측정하였다.

9. Western blotting

IFN-γ의 단백질 발현 수준을 분석하기 위하여 RIPA(-) lysis buffer(PBS 중 1% triton, 1% deoxycholate 및 0.1% NaN_3 함유)로 세포를 깬 다음 단백질을 얻어 BCA 용액으로 정량하였다. 50㎍의 단백질을 전기영동한 후 nitrocellulose paper에 전이하고 10% skim milk로 1시간 동안 blocking 시켰다. PBS-T(PBS에 0.1% tween 20 함유)로 씻어낸 후, IFN-γ항체를 1시간동안 처리하였다. PBS-T로 씻어낸 후, 2차 항체를 30분간 처리하고 ECL detection 용액으로 확인하였다.

10. 통계학적 처리

실험결과는 mean±S.E.M.으로 표시하였으며, 통계분석은 SPSS 9.0 (software)을 사용하였으며, 강제 수영 부하에서 산삼, 장뇌삼, 인삼의 효과는 Dunnett´s에 따른 one-way ANOVA를 사용하였고, 다른 결과는 independent-t test를 실시하여 $p<0.05$인 것을 유의하다고 판정하였다.

Ⅲ. 實驗 結果

1. 강제 수영 부하 실험에 있어서 산삼, 장뇌삼, 인삼의 효과 비교

Saline을 경구 투여한 대조군과 산삼, 장뇌삼, 인삼을 2일, 7일 동안 투여한 실험군을 비교한 결과, 2일 후의 부동시간은 대조군의 경우 138.2±13.45초, 산삼 투여군의 경우 134.0±6.45초, 장뇌삼 투여군은 132.0±18.41초, 인삼 투여군의 경우 126.4±18.47초로 나타났다. 그리고 7일 후의 부동시간은 대조군의 경우 134.4±29.75초, 산삼 투여군의 경우 128.0± 27.90초, 장뇌삼 투여군은 161.8±10.44초, 인삼 투여군의 경우 121.6±28.02초로 나타났다(Fig. 1).

산삼과 인삼 투여군이 대조군에 비해 2일과 7일에서 부동시간이 감소되었다.

Saline을 투여한 대조군과 산삼, 장뇌삼, 인삼을 7일 동안 투여한 실험군에서 혈장 내 glucose, BUN, creatinine, LDH, T-protein의 함량 변화를 비교 실험한 결과, 혈장중 glucose 함량 변화는 대조군은 366±9.4 산삼 투여군은 358±25.9, 장뇌삼은 388±28.5, 인삼은 359±18 ㎎/㎗로 장뇌삼 투여군에서만 증가되었고, BUN은 대조군은 18.17±1.0 산삼 투여군 22.67±1.5, 장뇌삼 투여군 18.65±0.5, 인삼 투여군은 22.7±0.9 ㎎/㎗로 산삼과 인삼 투여군이 대조군에 비해 증가되었다.

Creatinine은 대조군과 유의성 있는 차이가 없었고(data not shown), LDH는 대조군은 904±135.3, 산삼 투여군은 690±84.7, 장뇌삼 투여군은 997±88.8, 인삼 투여군은 1113±88.8 ㎎/㎗로 산삼 투여군에서만 감소되었다. 혈장 내 T-protein의 함량 변화는 대조군은 4.97±0.1 산삼 투여군은 5.1±0.1, 장뇌삼 투여군은 5.17±0.0, 인삼 투여군은 5.23±0.1 ㎎/㎗로 산삼, 장뇌삼, 인삼 투여군 모두 약간 증가되었다(Table 1).

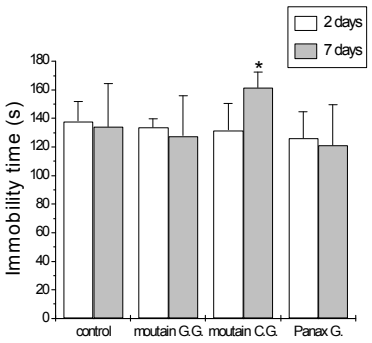


Fig. 1. Effect of Moutain Grown Ginseng Radix, Moutain Cultivated Ginseng Radix, Panax Ginseng Radix on immobility in forced swimming test. Immobility time recorded during 6 min in the FST in mouse given Saline (control group, n=5) or Moutain Grown Ginseng Radix, Moutain Cultivated Ginseng Radix, Panax Ginseng Radix (n=5). Results are shown as mean±SEM. * P<0.05; indicates significant difference from the Saline group (control).

Table 1.

Changes of Anti-fatigue Factors in Mice after 7 Days Oral Administration

Treatment	glucose (㎎/㎗)	BUN (㎎/㎗)	LDH (㎎/㎗)	T-protein (㎎/㎗)
saline	366±9.4	18.17±1.0	904±135.3	4.97±0.1
Moutain G.G.	358±25.9*	22.67±1.5	690±84.7	5.10±0.1
Moutain C.G.	388±28.5	18.65±0.5	997±88.8	5.17±0.0
Panax G.	359±18.05*	22.70±0.9	1113±88.8	5.23±0.1*

values are mean±S.E.M. of 5 animals in each group statistically significant value compared with control data (*p<0.05)

2. MOLT-4세포에서 IFN-ɣ와 IL-4의 생성에 있어서 산삼, 장뇌삼, 인삼의 효과 비교

다음은 숙주 방어와 관련이 있는 Th 1 형 세포 활성 물질인 IFN-γ와 항체 형성과 밀접한 Th 2 형 세포 활성 물질인 IL-4의 생성에 있어서 산삼, 장뇌삼, 인삼간의 효과 차이를 관찰해 보기 위해, 각각 10^{-3}, 10^{-4}dilution으로 처리하고 24, 48시간 배양한 후, 상층액에서 IFN-γ와 IL-4의 양을 ELISA 방법으로 측정하였다.

측정한 결과, IFN-γ의 경우, 10^{-3}dilution, 10^{-4}dilution으로 처리한 군 모두 대조군에 비해 24시간에서 보다 48시간에서 IFN-γ의 생성이 증가함을 보였다.

48시간에서 10^{-3}dilution, 10^{-4}dilution 처리군은 각각 산삼은 2.20±0.34 ng/㎖, 2.50±0.37 ng/㎖, 장뇌삼은 2.13±0.35 ng/㎖, 3.05±0.26 ng/㎖, 인삼은 2.75±0.09 ng/㎖, 2.40±0.23 ng/㎖이었다.

인삼이 10^{-3}dilution의 농도로 48시간 배양한 세포에서 대조군에 비해 유의성 있게 증가하였다 (Fig. 2).

IL-4는 24시간 배양한 세포에서 보다 48시간 배양한 세포에서 생성이 증가하였다. 10^{-3} dilution으로 48시간 처리한 군에서 대조군은 0.51±0.02 ng/㎖, 산삼은 1.02±0.08 ng/㎖, 장뇌삼은 0.63±0.02 ng/㎖, 인삼은 0.69±0.07 ng/㎖ 이었다. 10^{-4} dilution으로 48시간 처리한 군에서 대조군은 0.67±0.06 ng/㎖, 산삼은 1.09±0.03 ng/㎖, 장뇌삼은 0.75±0.06 ng/㎖, 인삼은 0.74±0.04 ng/㎖ 이었다. 산삼이 10^{-4}dilution과 10^{-3}dilution으로 48시간 배양한 세포 모두에서 대조군에 비해 유의성 있게 증가하였다 (Fig. 3).

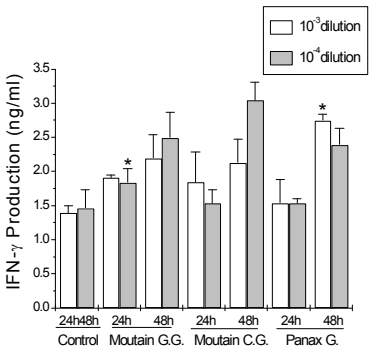


Fig. 2. Effect of Moutain Grown Ginseng Radix, Moutain Cultivated Ginseng Radix, Panax Ginseng Radix on IFN-γ production in the MOLT-4 cells. Culture supernatant was collected from None or Moutain Grown Ginseng Radix, Moutain Cultivated Ginseng Radix, Panax Ginseng Radix treated MOLT-4 cells, which were cultured for 24h, 48h. Cytokines levels in culture supernatant was measured using ELISA. *P<0.05; significantly different from the saline value.

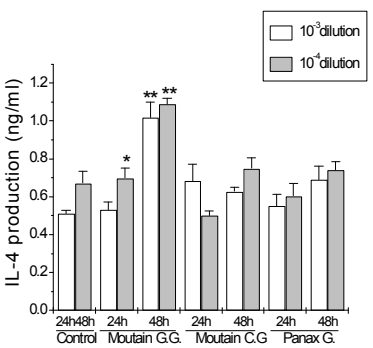


Fig. 3. Effect of Moutain Grown Ginseng Radix, Moutain Cultivated Ginseng Radix, Panax Ginseng Radix on IL-4 production in the MOLT-4 cells. Culture supernatant was collected from None or Moutain Grown Ginseng Radix, Moutain Cultivated Ginseng Radix, Panax Ginseng Radix

treated MOLT-4 cells, which were cultured for 24h, 48h. Cytokines levels in culture supernatant was measured using ELISA. *P<0.05; significantly different from the 24h saline value. **P<0.05; significantly different from the 48h saline value.

3. 흰쥐 복강 대식 세포에서 TNF-α와 IL-12의 생성에 있어서 산삼, 장뇌삼, 인삼의 효과 비교

TNF-α는 숙주 방어 작용에, IL-12는 대식 세포와 같은 항원 제공 세포에 의해 주로 생성되어, IFN-γ를 유도하고 Th1 세포를 활성화시키는 중요한 세포 활성 물질들이다[13].

저자는 산삼, 장뇌삼, 인삼이 대식 세포에서 TNF-α와 IL-12의 생성을 자극하는지 조사하였다. 분리한 마우스 복강 대식 세포에 rIFN-γ를 처리하고 6시간 동안 배양한 후, 인삼, 산삼, 장뇌삼을 각각 10^{-3}과 10^{-4}dilution의 농도로 24시간 동안 자극하였다.

TNF-α는 단독으로 처리한 군에서 대조군은 0.23±0.03 ng/mℓ, 산삼단독은 0.36±0.02 ng/mℓ ,장뇌삼 단독은 0.22±0.02 ng/mℓ, 인삼단독은 0.30±0.03 ng/mℓ로 단독으로도 TNF-α의 생성은 약간 증가하였으나, rIFN-γ와 같이 처리한 세포에서 TNF-α의 생성은 현저하게 증가하였다. 10^{-3}dilution으로 처리한 군에서, rIFN-γ처리군은 0.32±0.03 ng/mℓ, rIFN-γ와 산삼 처리군은 0.61±0.04 ng/mℓ, rIFN-γ와 장뇌삼 처리군은 0.22±0.00 ng/mℓ, rIFN-γ와 인삼 처리군은 0.44±0.12 ng/mℓ으로 rIFN-γ와 산삼 처리군과 rIFN-γ와 인삼 처리군에서 유의성 있게 증가하였다. 10^{-4}dilution에서, rIFN-γ처리군은 0.32±0.03 ng/mℓ, rIFN-γ와 산삼 처리군은 0.19±0.03 ng/mℓ, rIFN-γ와 장뇌삼 처리군은 0.60±0.04 ng/mℓ, rIFN-γ와 인삼 처리군은 0.47±0.00 ng/mℓ으로 rIFN-γ와 장뇌삼 처리군과 rIFN-γ와 인삼 처리군에서 유의성 있게 증가하였다(Fig. 4). IL-12는 10^{-3}dilution으로 처리한 군에서, rIFN-γ처리군은 0.81±0.12 ng/mℓ, rIFN-γ와 산삼 처리군은 0.65±0.09 ng/mℓ, rIFN-γ와 장뇌삼 처리군은 1.40±0.34 ng/mℓ, rIFN-γ와 인삼 처리군은 0.89±0.05 ng/mℓ으로 rIFN-γ와 장뇌삼을 처리한 군에서 유의성 있게 증가하였다(Fig. 5).

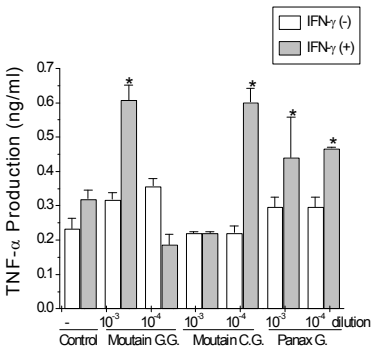


Fig. 4. Effect of Moutain Grown Ginseng Radix, Moutain Cultivated Ginseng Radix, Panax Ginseng Radix on TNF-α production in the mouse peritoneal macrophges. Peritoneal macrophages (3×105 cells/well) were stimulated with rIFN-γ, Moutain Grown Ginseng Radix, Moutain Cultivated Ginseng Radix, Panax Ginseng Radix or rIFN-γ + Moutain Grown Ginseng Radix, Moutain Cultivated Ginseng, Panax Ginseng Radix. TNF-α levels in culture supernatant was measured using ELISA. *P<0.05 is different from rIFN-γ treated value.

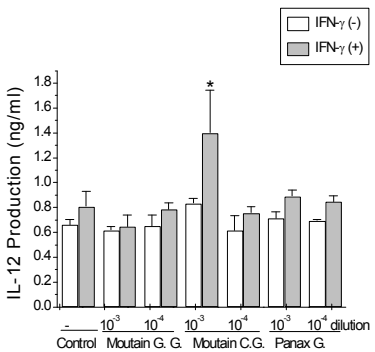


Fig. 5. Effect of Moutain Grown Ginseng Radix, Moutain Cultivated Ginseng Radix, Panax Ginseng Radix on IL-12 production in the mouse peritoneal macrophges. Peritoneal macrophages (3×105 cells/well) were stimulated with rIFN-γ, Moutain Grown Ginseng Radix, Moutain Cultivated Ginseng Radix, Panax Ginseng Radix or Moutain Grown Ginseng Radix, Moutain Cultivated Ginseng Radix, Panax Ginseng Radix + rIFN-γ. IL-12 levels in culture supernatant was measured using ELISA. *P<0.05 is different from rIFN-γ treated value.

4. INF-γ단백질 발현에 있어서 산삼, 장뇌삼, 인삼의 효과

마지막으로 산삼, 장뇌삼, 인삼이 중요한 면역 증강 지표인 IFN-γ의 발현에 미치는 영향을 T 세포에서 분석하였다. 산삼을 10^{-3}dilution, 10^{-4}dilution을 처리한 후 24시간 배양하여 western blotting을 수행한 결과, IFN-γ단백질 발현이 대조군에 비해 산삼, 장뇌삼, 인삼 처리군에서 증가하였으며, 장뇌삼이 산삼이나 인삼에 비해 단백질 발현이 약하였다. 또한 산삼 10^{-3}dilution으로 처리한 군보다 10^{-4}dilution으로 처리한 군에서 IFN-γ단백질 발현량이 더욱 증가하였고 앞서 IFN-γ 단백질 분비의 결과와 유사함을 보였다(Fig. 6).

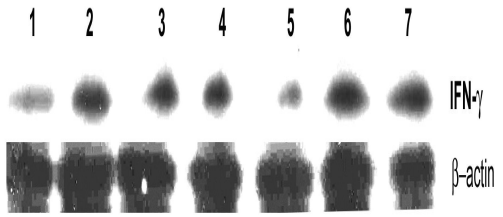


Fig. 6. Effect of IFN-γ protein expression by Moutain Grown Ginseng Radix, Moutain Cultivated Ginseng Radix, and Panax Ginseng Radix, in MOLT-4 cells. The protein extracts were prepared and samples were analyzed for IFN-γ expression by Western blotting as described in the method. Lane 1, Saline; 2, Moutain Grown Ginseng Radix 10-4dilution; 3, Moutain Grown Ginseng Radix 10-3dilution; 4, Moutain Cultivated Ginseng Radix 10-4dilution; 5, Moutain Cultivated Ginseng Radix 10-3dilution; 6, Panax Ginseng Radix 10-4dilution; 7, Panax Ginseng Radix 10-3dilution .

Ⅳ. 考 察

인삼은 다년생의 반음지성 숙근초로서 식물학적으로 보면 오가과 인삼속에 속하며, 그 학명은 Panax ginseng C. A. MEY로서 1843년 소련의 Carl Anton Von Meyer(1795~1855)가 명명한 것이다. 그 性은 微溫無毒하고, 味는 甘微苦하며, 歸經은 脾經 `肺經 `心經이며, 효능은 大補元氣 `補脾益肺 `安神益智 `生津止渴 `益氣生血 `益腎助陽 `强身延年 `扶正祛邪하고 主治는 勞傷虛損 `食少 `倦怠 `反胃吐食 `大便滑泄 `虛咳喘促 `自汗暴脫 `驚悸 `健忘 `眩暈 `頭痛 `陽痿 `頻尿 `消渴 `婦女崩漏 `小兒慢驚 `久虛不復 `一切氣血津液不足 등이다[51-55].

산삼은 북반구 중에서 온대의 냉량한 기후조건에 속하는 우리나라 한반도를 비롯한 극동지역에 분포되어 있다. 산삼이 점차 소멸되면서 약용, 무역 및 정치적 거래물로 수요가 증가하게 되자 인공으로 재배하게 된 것이다. 우리 나라에서의 인공재배는 1천여년전부터 시작되었다고 전해지고 있으나 문헌상으로는 조선 선조(1567~1608) 때 인공 재배하였다는 기록이 있다. 초기의 인공재배는 산삼의 종자나 어린 묘를 산림 속에 파종하거나 심어서 재배하는 방법에서 시작하여, 그 후 산간지역에서 점차 평탄지로 옮겨 오늘날의 밭에서 재배하는 해가림재배법으로 발달된 것이다[56]. 따라서 『神農本草經』`『證類本草』`『本草綱目』 등의 대부분의 本草書에 있는 인삼의 氣味 `主治證은 산삼의 氣味과 主治證을 말하는 것으로 인삼과 산삼간에 氣味와 主治證은 같으며 다만 효과에 있어서 강약의 차이만 있을 뿐이라고 할 수 있다.

山蔘은 야생(특히 산)에서 자연발생적으로 발아하여 성장한 삼을 말하고, 長腦蔘은 인삼과 산삼의 삼씨나 幼蔘을 인위적으로 산에서 재배한 삼을 말하며, 人蔘은 인위적으로 밭이나 논에서 재배한 삼을 말한다[1,2].

일반적으로 약효 면에서 인삼보다는 장뇌삼이 장뇌삼 보다는 산삼이 강한 것으로 알려져 있으며 민간이나 임상에서 補法으로 난치병 등 질병치료에 활용되고 있다.

한의학에서는 질병의 발생 여부가 正氣의 강약과 밀접한 관련이 있는 것으로 인식되었는데, 『素問』「刺法論」에서 "正氣存內, 邪不可干"라 하여 "正氣가 내부에서 보존되면 疫病의 邪氣가 침범할 수 없다."[57]라고 하였고, 『素問』「評熱病論」에서는 "邪之所湊, 其氣必虛"라 하여 "邪氣가 모이는 곳에

는 그 正氣가 반드시 허약하다." [58]라고 하여서 正氣는 外邪를 방어하고 제거하는 작용이 있음을 시사하고 있다. 이는 현대의학의 면역학에서 개체의 면역력의 강약이 질병의 발생 여부와 개체의 건강상태를 결정한다는 견해와 일치한다고 할 수 있다[59,60].

인삼의 주된 성분은 saponin, panxatriol, 아미노산과 펩티드, 스테로이드, 지방산, 비타민, 염기성 물질 및 maltol 등이 함유되어 있다[61,62]고 알려져 있다. 그 약리 작용을 보면 항암, 항산화 효과를 비롯한 다양한 작용을 나타내는 것을 볼 수 있다[63,64]. 인삼은 補氣劑로서 중추 신경계에 대한 흥분 및 억제 작용, 기초대사 촉진 작용, stress에 대한 방어작용, 피로회복, 혈압강하, 항당뇨작용 등의 약리 활성을 갖는 것으로 보고되었고[65], Yamamoto 등은 인삼 추출물을 경구 투여한 결과 골수 세포와 적혈구 세포 모두에서 분열하는 세포수가 증가한다고 보고하였고[66], Oura 등은 인삼 추출물의 복강주사에 의해 골수세포에서 DNA, RNA, 단백질, 지질뿐만 아니라 serum albumin과 r-globulin의 합성율을 증가시킴을 보고하였다[67]. Takeda 등은 인삼 추출물에 의해 혈소판의 수가 대조군 보다 4일 먼저 회복되었고 적혈구 수에 있어서도 회복이 가속됨을 관찰하였다[68]. 이 등은 고려인삼과 장뇌삼의 유리 아미노산 비교를 통해 특별한 차이가 없음을 관찰하였고, 또한 고려인삼과 장뇌삼의 페놀성 성분 비교 연구를 통해 장뇌삼에서 페놀성 성분이 많음을 보고하였다[69][70]. 김은 산삼, 장뇌삼, 인삼의 항암효과에 대한 비교연구를 통해 산삼이 급성 백혈병 세포주인 HL-60 세포에 apoptosis 효과가 있음을 관찰하였다[71].

본 연구에서는 산삼, 장뇌삼, 인삼에 의한 면역 증강 효과를 비교하여 보기 위해, 동물 모델을 이용한 운동성 향상에 미치는 영향과 피로물질의 함량변화를 비교하였다[72,73]. 그리고 인간 T 세포주인 MOLT-4 세포와 흰쥐 복강 대식 세포로부터 분비되는 IFN-γ, IL-4, TNF-α, IL-12의 생성 변화를 관찰하였다.

운동성에 관한 실험은 흰쥐에 7일 동안 인삼, 산삼, 장뇌삼을 경구 투여 한 후, 강제 수영 부하를 시켰을 때 2일째, 7일째 부동 시간을 측정한 결과, 대조군에 비해 인삼과 산삼은 부동 시간이 감소되었다. 장뇌삼은 2일째 대조군에 비해 부동 시간이 감소하였으나 7일째는 증가하였다. 이런 결과는 인삼과 산삼은 생쥐의 면역능력을 향상시켜 부동 시간이 감소되고, 장뇌삼의 경우는 한번의 경구 투여가 면역 능력을 향상시키는데 더 효과적인 것으로 여겨진다.

또한, 혈장내 피로 물질의 함량 비교를 통해 면역 증강 효과를 평가하였는데, glucose의 양은 장뇌삼만 대조군에 비해 증가되었다. 이는 운동 직후 일반적으로 glucose가 감소하는데, 장뇌삼을 경구 투여한 실험군에서 증가된 것으로 체내의 에너지원으로 작용하고 있는 glucose 생성 대사에 장뇌삼이 간접적으로 관여하고 있음을 의미한다.

혈장 내 BUN의 함량은 산삼, 인삼 군에서 증가되었다. 이는 산삼, 인삼이 체내의 단백질 대사에도 관여하고 있음을 의미한다.

Creatinine의 경우 대조군과 실험군 사이에 차이가 없었다. LDH는 운동 직후에 상승한다고 보고되어 있는데, 대조군에 비해 산삼은 감소되었고, 장뇌삼과 인삼은 증가되었다. 산삼이 LDH 수치 변화에 영향을 주고 있음을 간접적으로 확인할 수 있었다.

또한 각종 효소와 호르몬의 기본 물질로 인식되고 있는 T-protein의 함량 변화는 대조군에 비해 약간 증가되었다. 이는 산삼, 장뇌삼, 인삼이 운동 후에 변화하는 T-protein의 함량 변화에도 영향을 주는 것으로 판단되며, 운동 후에 문제가 되는 단백질 감소에 대한 적절한 대응 방법이 될 수 있으리라 생각된다.

면역학적 치료 접근을 이용한 암 항원 특이적인 Th, Tc 세포, 비 특이적 대식 세포, 자연 살해세포의 활성은 암 조직의 파괴를 유도한다[74]. Th1 촉진 세포 활성 물질의 유도, 특이적 보조제의 이용은 항암 면역을 강화시키고, 암의 성장을 감소시키거나 막을 수 있다[75]. IL-2, IFN-γ, IL-12, TNF-α의 생성은 Th1 세포성 면역 반응에 관여하고 있는 반면에, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10의 생성은 Th2 체액성 면역 반응에 관여한다[76-78]. 특히 면역 보조제와 조합을 이룬 많은 암 백신은 IL-2, IFN-γ, TNF-α, IL-12와 같은 Th1 type의 세포 활성 물질의

생성을 이끄는 강한 세포성 면역 반응을 이끈다[79].

IFN-γ는 미생물의 병원균의 침입에 대항해서 숙주를 방어할 수 있는 세포 활성 물질이다[80]. IFN-γ는 면역에 기여하는 다양한 생리적 반응을 유도한다.

TNF-α는 병원균에 대항해 숙주를 방어한다. TNF-α는 또한 IL-1, IL-6, IFNs, TGF와 같은 다른 많은 조절 세포 활성 물질의 생성을 유도함으로서 면역 반응을 조절한다[81].

IL-12는 활성화된 대식 세포에서 생성되고 T 세포와 자연살해 세포를 자극하며, 또한 IFN-γ를 유도하고 Th1 세포반응을 촉진하는데 중요한 역할을 한다. 따라서 IL-12에 의한 면역 조절은 세포를 매개로 하는 기전에 의해 조절되는 암, 병원균에 대항하는 세포를 매개로 하는 면역 반응에서 중요하다[82]. 한편 뇌경색, 알러지, 천식과 같은 다양한 질환에서 Th2 type 세포 활성 물질이 Th1 type 세포 활성 물질보다 그 수준이 높게 나타나고 있다[83,84].

IL-4는 prototypic 면역 조절 세포 활성 물질로, 많은 세포 활성 물질과 마찬가지로 다양한 경로로 다양한 표적 세포에 영향을 주며, 항체 생성, hematopoiesis, 염증 조절 그리고 T 세포 반응을 발달시키는데 중요한 역할을 한다[85]. 본 연구에서 산삼, 장뇌삼, 인삼으로 48시간 배양한 세포에서 IFN-γ, IL-4의 수준은 대조군에 비해 증가하였다. 산삼은 장뇌삼, 인삼에 비해 IL-4의 생성이 현저하게 증가하였다. 이러한 결과 역시 산삼의 경우 IL-4의 생성 증가에 의한 생체의 면역력 증강 반응에 기여할 것임을 예상할 수 있다. 흰쥐 복강 대식 세포에서 TNF-α와 IL-12의 생성도 증가하였다. TNF-α의 생성은 산삼과 장뇌삼에서 현저하게 증가하였고, IL-12는 산삼, 인삼에 비해 장뇌삼에서 현저하게 증가하였다. 특히 면역 증강 효과를 더욱 상세하게 알아보기 위해 시행한 IFN-γ단백질 수준의 분석에서도 산삼, 장뇌삼, 인삼은 그 발현량을 증강시키는 것을 확인하였다.

세포 활성 물질의 비교를 통해 산삼은 IL-4와 TNF-α, 장뇌삼은 IL-12와 TNF-α, 인삼은 IFN-γ의 생성을 유효하게 증가시켰다. 본 연구에서 저자는 산삼, 장뇌삼, 인삼이 모두 Th1 type 세포 활성 물질의 생성을 강하게 증가시킴을 확인하였다. 그리고 산삼은 Th2 type 세포 활성 물질의 생성도 뚜렷이 증가시킴을 확인하였다. 이로써 산삼, 장뇌삼, 인삼이 각각 특정한 세포 활성 물질의 생성을 뚜렷하게 증가시킴을 알 수 있었다. 이런 결과는 산삼, 장뇌삼, 인삼이 면역력 증강을 통한 다양한 질환의 치료에 유용한 효과를 나타냄을 의미하며, 산삼, 장뇌삼, 인삼의 면역 조절 효과에 차이가 있음을 나타낸다.

산삼, 장뇌삼, 인삼에 의한 면역 세포들로부터의 이러한 세포 활성 물질들의 생성 증가는 이들 한약재의 임상적 면역 증강 효과를 예상할 수 있는 의미 있는 결과라고 생각되며, 각각의 면역 조절 효과에 대해 추후 연구가 필요할 것으로 사료된다.

Ⅴ. 結 論

산삼, 장뇌삼, 인삼의 면역 증강 효과를 비교하기 위하여, 강제 수영 부하에서 부동시간측정과 혈장 내 피로와 관련된 glucose, BUN, creatinine, LDH, T-protein의 함량 변화를 비교하였다. 또한, T 세포주와 대식 세포로부터 rIFN-γ, IL-4, IL-12, TNF-α의 생성을 비교한 결과, 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 산삼, 장뇌삼, 인삼을 7일 동안 경구 투여한 후, 강제 수영 부하에서 부동 시간을 측정한 결과, 부동 시간이 산삼, 인삼은 감소하였으나 장뇌삼은 증가하였다.
2. 혈장내 glucose, BUN, creatinine, LDH, T-protein의 함량 변화를 대조군과 비교한 결과, 산삼, 장뇌삼, 인삼은 BUN, T-protein은 증가하였고, creatinine은 변화가 없었다. 산삼, 인삼은 glucose의 함량이 감소하였고, 장뇌삼은 증가하였다. 장뇌삼과 인삼은 LDH의 함량이 증가하였고, 산삼은 감소하였다.
3. MOLT-4 세포에 산삼, 장뇌삼, 인삼을

10^{-3}, 10^{-4}dilution의 농도로 처리하고, 24시간, 48시간 배양한 후 상층액에서 IFN-γ를 측정한 결과, 10^{-4}dilution에서 24시간 배양한 세포에서 산삼이, 10^{-3}dilution에서 48시간 배양한 세포에서 인삼이 대조군에 비해 유의성 있게 증가하였다.

4. MOLT-4 세포에 산삼, 장뇌삼, 인삼을 10^{-3}, 10^{-4}dilution의 농도로 처리하고, 24시간, 48시간 배양한 후 상층액에서 IL-4를 측정한 결과, 10^{-3}dilution과 10^{-4}dilution으로, 48시간 배양한 세포에서 산삼이 대조군에 비해 유의성 있게 증가하였다.
5. 흰쥐 복강 대식 세포에 rIFN-γ, 단독처리, rIFN-γ + 산삼, 장뇌삼, 인삼을 처리하고, 24시간 배양한 후 상층액에서 TNF-α를 측정한 결과, rIFN-γ를 처리한 군보다 rIFN-γ + 산삼(10^{-3} dilution), 장뇌삼(10^{-4} dilution), 인삼(10^{-3}, 10^{-4} dilution)을 처리한 군에서 TNF-α 생성이 유의성 있게 증가하였다.
6. 흰쥐 복강 대식 세포에 rIFN-γ, 단독처리, rIFN-γ + 산삼, 장뇌삼, 인삼을 처리하고, 24시간 배양한 후 상층액에서 IL-12를 측정한 결과, rIFN-γ + 장뇌삼을 처리한 군에서 IL-12 생성이 산삼, 인삼에 비해 증가하였다.
7. T 세포에 산삼, 장뇌삼, 인삼을 10^{-3}dilution, 10^{-4}dilution의 농도로 각각 처리한 후 24시간 배양하여 western blotting을 수행한 결과, IFN-γ단백질 발현이 산삼, 장뇌삼, 인삼처리 군에서 모두 증가하였다.

이상과 같은 실험결과로 보아 산삼, 장뇌삼, 인삼은 모두 면역증강효과를 가지고 있으며, 서로 다른 면역조절효과를 나타내고 있다고 볼 수 있다

參 考 文 獻

1. 신순식, 김경철, 최영현, 이용태, 엄현섭, 김창식. 산삼 감정 기준의 객관성. 東義韓醫研. 2001;5:109.
2. 민관식, 양재형, 최태영, 노봉래, 신동대, 박찬웅. 韓國人蔘史Ⅰ. 초판. 서울:韓國人蔘史 편찬위원회. 2002:41-7.
3. 신순식, 김경철, 김창식. 한국 山蔘의 형태학적 연구. 동의생리병리학회지. 2002;16(6):12-60.
4. 생약학 연구회. 현대생약학. 서울:학창사. 1997:251-7.
5. 林사비나. 人蔘藥鍼과 Lidocaine을 첨가한 人蔘藥鍼이 腫瘍 및 免疫機能에 미치는 影響. 東西醫學. 1995;20(3):21-39.
6. 郭國華, 魯耀邦, 蔣茂恒, 唐忠林, 婁玉芳, 武幽蘭, 陳建國. 人蔘與靈芝水煎液配伍對免疫低下小鼠免疫功能的影響. 中草藥. 1994;25(5):253.
7. 鄧文龍. 人蔘莖葉ginsenoside對網狀內皮系統吞噬功能的影響. 中草藥. 1985;16(5):28.
8. 沈玲, 張均田, 劉恣. 人蔘增强免疫研究進展. 中草藥. 1996;27(8):499.
9. 于永利. 吉林人蔘花總ginsenoside對NKC-IFN-IL-2調節網的作用及其抑瘤效應. 中國免疫學雜志. 1987;3(1):41.
10. 莊茂辛, 吳耀生, 李曼玲, 舒雨雁. 黃芪`黨參`人蔘多糖對豚鼠免疫功能的影響. 中國藥學雜志. 1992;11:653.
11. 田志剛, 楊貴貞. protopanaxatriol促進IL-1基因表達. 中國藥理學報. 1993;14(2):159.
12. 田志剛. protopanaxatriol對人淋巴結細胞IL-5基因表達的促進效應. 免疫學雜志. 1991;7(3):170.
13. 楊貴貞. ginsenoside的分子免疫學效應. 醫學研究通訊. 1993;22(7):16.
14. Scuderi P, Sterling RE, Lam KS, Finley PR, Ryan KJ, Ray CG, Slymen DJ, Salmon SE. Raised serum levels of tumor necrosis factor in parasitic infections.

Lancet. 1986;2:1364-5.
15. Oomura Y, Sasaki K, Matsumoto I, Yagi H. Immunological functions regulated by ginsenosides through neuronal and endorcrine systems. The Ginseng Review. 1993;17:15-22.
16. Oomura Y, Sasaki K, Matsumoto I, Yagi H. Action of ginsenosides on immunological functions. The Ginseng Review. 1992;14:40-3.
17. Oomura Y, Sasaki K, Yagi H. Role of ginsenoside Rb1 and Rb2 in the regulation of immunological functions. The Ginseng Review. 1991;14: 69-73.
18. Lee YS, Kim AY, Kim YR, Kim KM. Effect of Panax ginseng on morphine-induced immune suppression. The J. of Applied Pharmacol. 1995;3:177-81.
19. Kim YS, Kang KS, Kim SI. Study on antitumor and immunomodulating activities of polysaccharide fractions from Panax ginseng: Comparison of neutural and acidic polysaccharide fraction. Arch. Pharm. Res. 1990;13(4):330-7.
20. Kim YS, Kang KS, Kim SI. Effect of ginseng components on immunotoxicity of cyclophosphamide. Korean J. Ginseng Sci. 1991;15(1):13-20.
21. Kim JY, Germolec DR, Luster MI. Panax ginseng as a potential immunomodulator studies in mice. Immunopharm and Immunotoxical. 1990;12(2):257-76.
22. Kenarova B, Neychev H, Hadjiivanova C, Petkov V. D. Immunomodulating activity of ginsenosides Rg1 from Panax ginseng. Japan J. Pharmacol. 1990;54:447-54.
23. 許得盛, 沈自尹, 王文健, 陳偉華, 應健, 何瑞瑾, 魯珊姝. 右歸飮 `四君子湯 `桃紅四物湯調節腎虛 `脾虛 `血瘀證患者免疫功能的觀察. 中國中西醫結合雜志. 1999;19(12):712.
24. 魯耀邦, 郭國華, 唐忠林, 蔣茂恒, 張鶴鳴, 類玉芳. 人蔘五靈脂配伍對正常小鼠免疫功能的影響. 中藥材. 1994;17(8):34.
25. 落合宏. 漢方方劑(小柴胡湯 `補中益氣湯 `十全大補湯及人蔘湯)對小鼠免疫功能的影響. 國外醫學 中醫中藥分冊. 1991;13(4):44.
26. 陸元桴. 中藥補血劑四君子湯等對紅細胞免疫功能的影響. 中國免疫學雜志. 1991;7:98.
27. 龜井勉. 人蔘養榮湯對健康者NK細胞活性上升時的促進效果. 國外醫學 中醫中藥分冊. 1995;17(60):24.
28. 萬幸. 補中益氣湯對正常及脾虛模型小鼠NKC-IL-2-IFN-γ調節網的影響. 中國免疫學雜志. 1993;9(3):4.
29. 劉倩嫻. 補中益氣湯及其拆方的免疫調節作用. 廣州中醫藥大學學報. 1997; 14(2):108.
30. 張麗. 扶正補氣方對實驗動物NKC-IFN-IL-2調節網的作用. 北京中醫學院學報. 1991;14:30.
31. 馮培芳, 王眞. 蔘脈注射液對晩期癌腫患者免疫功能調節的實驗研究. 中國中藥雜志. 1995;20(11):696.
32. 李熙祥. 加味三苓白朮散 煎湯液이 人體 女性癌 細胞株 및 mouse 免疫細胞에 미치는 影響. 大田大學校 大學院. 1998.
33. 任哲弘. 加味三苓白朮散의 B16 黑色腫 癌모델에 대한 抗腫瘍效果와 免疫增强效果에 關한 硏究. 慶熙大學校 大學院. 2001.
34. 李俊. 加味理中湯이 BALB/C 마우스의 抗癌 및 免疫調節作用에 미치는 影響. 大韓東醫病理學會誌. 1998;12(2):73-81.
35. 高光錫. 膈下逐瘀湯과 膈下逐瘀湯合四君子湯의 抗癌 및 免疫調節作用에 關한 實驗的 硏究. 東醫病理學會誌. 1994;9(1):21-45.
36. 白泰鉉. 半夏白朮天麻湯과 半夏白朮天麻湯加味方의 抗癌效果와 免疫反應에 關한 實驗的 硏究. 大韓韓方腫瘍學會誌. 1995;1(1):141-158.
37. 韓晟圭. 補中益氣湯, 手拈散 및 補中益氣湯合手拈散의 抗癌과 免疫調節作用에 關한 實驗的 硏究. 慶熙韓醫大論文集. 1995;18(1):15-28.
38. 具滋權. 扶正益氣方의 抗癌活性과 免疫調節

作用에 關한 硏究. 大田大學校 大學院. 2000.
39. 金鍾炅. 扶正生津湯의 抗癌 및 放射線 照射 副作用에 미치는 影響. 大田大學校 大學院. 1999.
40. 林美良. 扶正抗癌湯이 抗腫瘍 免疫反應에 미치는 影響. 大韓韓方腫瘍學會誌. 1997;3(1):67-83, .
41. 朴相菜. 扶正解毒湯의 抗癌活性과 免疫調節作用에 關한 硏究. 大田大學校 大學院. 2000.
42. 全基石. 三苓白朮散加味方의 抗癌活性과 免疫調節作用에 關한 硏究. 大田大學校 大學院. 1999.
43. 田炳旭. 少陰人 補中益氣湯과 瓦松이 抗癌 및 免疫反應에 미치는 影響. 慶熙大學校 大學院. 1995.
44. 한종현, 강성용, 정현우, 오찬호, 권진, 은재순. 數種 補益劑가 免疫細胞의 調節 및 Apoptosis에 미치는 影響. 大韓本草學會誌. 1997;12(1): 85-93.
45. 黃奎東. 十全大補湯 瓦松 및 十全大補湯加瓦松의 抗癌效果와 免疫反應에 關한 硏究. 大韓韓方腫瘍學會誌. 1996;2(1):1-23.
46. 辛京兒. 十全大補湯加味方이 마우스의 貪食細胞機能 및 腫瘍 免疫反應에 미치는 影響. 圓光大學校 大學院. 1998.
47. 尹相協. 六君子湯, 小柴胡湯, 魚腥草 및 加味方의 抗腫瘍과 免疫反應에 關한 實驗的 硏究. 慶熙醫學. 1991;7(3):342-57.
48. 趙成衍. 人蔘養榮湯이 抗癌 및 免疫調節作用에 미치는 影響. 大韓東醫病理學會誌. 1998;12(1):60-71.
49. 南宇烈. 八物湯이 抗癌 및 免疫調節作用에 미치는 影響. 大韓東醫病理學會誌. 1995;9(2):295-315.
50. 朴惠畯. 八物湯이 抗癌 및 免疫調節作用에 미치는 影響. 東義大學校 大學院. 1998.
51. 全國韓醫科大學 本草學敎授編. 本草學. 제6판. 서울:永林社. 2000:531-3.
52. 雷載權, 張廷模. 中華臨床中藥學(下卷). 제1판. 北京:人民衛生出版社. 1998:1585-90.
53. 孫曉波, 張效杰. 中華保健中草藥原色圖譜. 제1판. 沈陽:遼寧科學技術出版社. 2000:146-7.
54. 李佩文. 實用臨床抗腫瘤中藥. 제1판. 沈陽:遼寧科學技術出版社. 2001:134-7.
55. 張璐 原著, 張民慶, 王興華, 劉華東 主編. 張璐醫學全書, 제1판. 北京:中國中醫藥出版社. 1999:800.
56. from:http://cri.ktng.com/Gins/fg_menu.htm
57. 金達鎬, 李鍾馨. 注解補注 黃帝內經素問(下). 서울:醫聖堂. 2001:747.
58. 金達鎬, 李鍾馨. 注解補注 黃帝內經素問(上). 서울:醫聖堂. 2001:727.
59. 賀新懷, 席孝賢. 中醫藥免疫學. 제1판. 北京:人民軍醫出版社. 2002:15-8.
60. 강연이, 김태임, 박종오, 김성훈, 박종대, 김동희. 韓醫學의 抗腫瘍 免疫治療에 관한 연구 -1990年 以後 發表된 實驗論文을 中心으로-. 동의생리병리학회지. 2003;17(1):14.
61. 남기열. 최신고려인삼(성분 및 효능편). 대전:한국인삼연초연구원. 1996: 13-43.
62. 王鐵生. 中國人參, 제1판. 沈陽:遼寧科學技術出版社. 2001:671-820.
63. Bae KC, Kim SH. antioxidentant effects of korea ginseng radix, korea ginseng radix and total saponin. Korean J. Oriental Medical Patho. 1998;12(1):72-81.
64. 전병훈, 정우열. 인삼 추출물이 Mitomycin C의 세포독성에 미치는 영향. 대한동의병리학회지. 1996;10(2):147-52.
65. Kim CM, Choi JE. Effect of radioprotective ginseng protein on UV induced sister chromatid exchanges. Arch. Pharm. Res. 1988;11(2):93-8.
66. Yamamoto M, Hayashi Y, Ohshima H, Makino E, Itaya T, Suzuki Y, Kumagai A. Effect of ginsenoside on DNA, protein and lipid synthesis in bone marrow. Symposia for WAKAN-YAKU(in Japanese). 1972;6:49-54.
67. Oura H, Nakashima S, Tsukuda K, Ohta Y. Effect of radix ginseng extract on serum protein synthesis. Chem. Pharm. Bull. 1972;20:980-6.
68. Takeda A, Katoh N, Yonezawa M.

Reatoration of radiation injury by ginseng extract. J. of radiation research. 1981;23(3):323-35.
69. 이호재, 변상요, 유병삼. 고려인삼과 장뇌삼의 유리 아미노산 비교. 한국생물공학회지. 2000;15(30):323-8.
70. 이호재, 변상요, 유병삼. 고려인삼과 장뇌삼의 페놀성 성분 비교 연구. 한국생물공학회지. 2000;15(2):120-4.
71. 김성진. 산삼, 장뇌삼, 인삼의 항암효과에 대한 비교연구. 대구한의대학교 대학원. 2003.
72. Ben-Eliyahu S, Page GG, Yirmiya R, Shakhar G. Evidence that stress and surgical interventions promote tumor development by suppressing natural killer cell activity. Int J. Cancer. 1999;80(6):880-8.
73. Connor TJ, Kelly JP, Leonard BE. Forced swim test-induced endocrine and immune changes in the rat: effect of subacute desipramine treatment. Pharmacol Biochem Behav. 1998;59(1):171-7.
74. Dredge K, Marriott JB, Todryk SM, Dalgleish AG. Adjuvants and the promotion of Th1-type cytokines in tumour immunotherapy. Cancer Immunol. Immunother. 2002;51:521-31.
75. Dredge K, Marriott JB, Todryk SM, Protective antitumor immunity induced by a costimulatory thalidomide analog in conjunction with whole tumor cell vaccination is mediated by increased Th1-type immunity. Immunol. 2002;168:4914-9.
76. Romagnani S. Human TH1 and TH2 subsets: doubt no more. Immunol. Today. 1991;12:256-7.
77. Parronchi P, Macchia D, Piccinni MP. Allergen and bacterial antigen-specific T-cell clones established from atopic donors show a different profile of cytokine production. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1991;88:4538-42.
78. Zurawski G, De Vries JE. Interleukin 13, an interleukin 4-like cytokine that acts on monocytes and B cells, but not on T cells. Immunol. Today. 1994;15:19-26.
79. Dalgleish AG. Cancer vaccines. Br. J. Cancer. 2000;82:1619-24.
80. Samuel CE. Antiviral actions of interferons. Clin. Microbiol. Rev. 2001;14:778-809.
81. Narumi S, Finke JH, Hamilton TA. Interferon gamma and interleukin 2 synergize to induce selective monokine expression in murine peritoneal macrophages. J. Biol. Chem. 1990;265:7036-41.
82. Mackensen A, Lindemann A, Mertelsmann R. Immunostimulatory cytokines in somatic cells and gene therapy of cancer. Cytokine Growth Factor Rev. 1997;8:119-28.
83. Kim HM, Shin HY, Jeong HJ. Reduced IL-2 but elevated IL-4, IL-6 and IgE serum levels in patients with cerebral infarction during the acute stage. J. Mol. Neurosci. 2000;14:191-96.
84. Jeong HJ, Kim BS, Kim KS, Kim HM. Regulatory effect of cytokine production in asthma patients by SOOJI CHIM (Koryo Hand Acupuncture Therapy). Immunopharmacol. Immunotoxicol. 2002;24:265-74.
85. Brown MA, Hural J. Functions of IL-4 and control of its expression. Crit. Rev. Immunol. 1997;17:1-32.