

총 설

인삼(*Panax ginseng*) 항암 효과에 관한 문헌고찰 - 실험연구와 역학연구 결과를 중심으로 -

신해림, 김준연, 이덕희¹⁾, 윤택구²⁾, Gareth Morgan³⁾, Harri Vainio³⁾

동아대학교 의과대학 예방의학교실, 고신대학교 의과대학 예방의학교실¹⁾, 원자력병원 실험병리학교실²⁾,
Unit of Chemoprevention, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France³⁾

The Cancer-preventive Potential of *Panax ginseng* - A Review of Human and Experimental Evidence -

Hai Rim Shin, Joon Youn Kim, Duk Hee Lee¹⁾, Taik Koo Yun²⁾, Gareth Morgan³⁾, Harri Vainio³⁾

Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Dong-A University;
Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Kosin University¹⁾
Laboratory of Experimental Pathology, Korea Atomic Energy Research Institute, Korea Cancer Center Hospital²⁾
Unit of Chemoprevention, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France³⁾

Objective : We have reviewed the potential cancer preventive and other relevant properties of *Panax ginseng* C. A. Meyer, which has been traditionally used as a natural tonic in oriental countries.

Data identification and study selection: Publications on *Panax ginseng* and its relation to cancer were obtained from the Medline database (1983-2000) and by checking reference lists to find earlier reports. The reports cover experimental models and human studies on cancer-preventive activity, carcinogenicity and other beneficial or adverse effects. In addition, possible mechanisms of chemoprevention by ginseng were also considered.

Results : Published results from a cohort and two case-control studies in Korea suggest that the intake of ginseng may reduce the risk of several types of cancer. When ginseng was tested in animal models, a reduction in cancer incidence and multiplicity at various sites was

noted. *Panax ginseng* and its chemical constituents have been tested for their inhibiting effect on putative carcinogenesis mechanisms (e.g., cell proliferation and apoptosis, immunosurveillance, angiogenesis); in most experiments inhibitory effects were found.

Conclusion : While *Panax ginseng* C. A. Meyer has shown cancer preventive effects both in experimental models and in epidemiological studies, the evidence is currently not conclusive as to its cancer-preventive activity in humans. The available evidence warrants further research into the possible role of ginseng in the prevention of human cancer and carcinogenesis.

Korean J Prev Med 2000;33(4):383-392

Key Words: Ginseng, Cancer-preventive activity, Experimental models, Mechanisms of anti-carcinogenesis

서 론

Panax genus는 지구의 북반구, 특히 히말라야, 중국, 일본, 한국, 북미에서 발견되는 식물 중 하나로서(Tanaka et al., 1986), 동양에서는 일찍부터 *Panax*의 거의 모든 종(種)이 의약품으로 사용되어 왔다(Wen and Zimmer, 1996). *Panax*는 자생지역에 따라 *ginseng* C. A. Meyer, *japonicus* C. A. Meyer, *major* Ting, no-

toginseng (Burkil) F. H. Chen, *omeiensis* J. Wen, *pseudoginseng* Wallich, *quinquefolius* L., *sinensis* J. Wen, *stipuleanatus* H. T. Tsai & K. M. Feng, *trifolius* L., *wangianus* Sun, *zingiberensis* C. Y. Wu & K. M. Feng 등의 12가지 종으로 나눌 수 있다(Wen and Zimmer, 1996).

이 중 *Panax ginseng* C. A. Meyer는 한국, 중국의 북동지방, 극동지방에서 성

장하는 *Panax* 종을 지칭하며 흔히 고려인삼(이하 인삼)으로 불리운다(Hu, 1976). 전통적으로 이들 지역에서 인삼 뿌리의 추출물은 강장제와 만병통치약으로 사용되어 왔으며 생명연장의 효과가 있다고 믿어져 왔다(Siegel, 1979). 인삼은 크게 야생인삼(wild ginseng, 이하 산삼)과 재배인삼으로 나눌 수 있는데 상업적으로 유통되는 인삼의 대부분은 재배인삼으로 그 가공과정에 따라서 수삼, 백삼, 홍삼으로 구별된다. 수삼은 4년생 이하의 가공되지 않은 인삼을, 백삼은 4년

생에서 6년생까지의 인삼의 뿌리를 벗기고 말린 것을 말하며 홍삼은 인삼을 장기간 보관하기 위하여 6년생 이상의 인삼을 썬서 말린 것으로, 열을 가하는 과정에서 그 성분에 중요한 화학적인 변이가 발생하였을 것으로 추정된다(박종대, 1996; Yun et al., 1997).

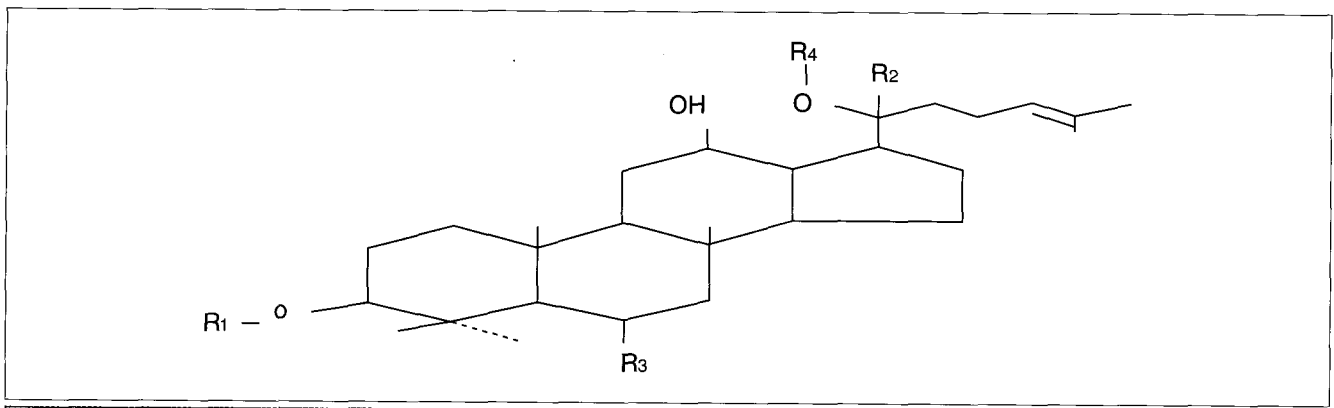
최근 서구 지역에서도 인삼소비량은 크게 증가하고 있으며(Cui et al., 1994) 세계 50개국 이상에서 인삼은 다양한 제형으로 개발, 생산되어 시판되고 있다. 뿐만 아니라 많은 독성연구와 임상연구 결

과가 인삼의 안전성과 효능을 뒷받침하고 있다. 본 문헌고찰은 인삼(*Panax ginseng* C. A. Meyer)의 여러 가지 약리 효과 중 암예방효과에 초점을 맞추어 1983년 이후 발표된 논문들을 화학적 성분, 실험연구, 역학연구의 관점에서 정리, 요약하였다.

인삼의 화학적 성분

인삼의 화학적 성분은 크게 사포닌성분과 비사포닌성분으로 나눌 수 있는데

ginsenoside라고 불리는 사포닌 글리코사이드(saponin glycosides)가 생물학적으로 활동성이 가장 큰 성분으로 dammaran계의 tri-terpenoid glycosides로 분류된다. 현재까지 약 34종의 ginsenoside가 수삼, 백삼, 홍삼에서 추출되었는데 이들을 TLC(박층크로마토그래피)에서의 극성 순서에 따라 ginsenoside-Rx라 명명하였다. 이들 중 22종은 protopanaxadiol계이고, 11종은 protopanaxatrio계, Ro만 oleanane계이다(Yun et al., 1997). Fig. 1은 ginsenoside의 화학적 구조를 보여준



Ginsenoside	R1	R2	R3	R4
Ra1	β -glc-glc	H	CH ₃	<i>O</i> - β -glc-ara-xyl
Ra2	β -glc-glc	H	CH ₃	<i>O</i> - β -glc-ara-xyl
Rb1	β -glc-glc	H	CH ₃	<i>O</i> - β -glc-glc
Rb1-COCH ₂ COOH	β -glc-glc- COCH ₂ COOH	H	CH ₃	<i>O</i> - β -glc-glc
Rb2	β -glc-glc	H	CH ₃	<i>O</i> - β -glc-ara(pyr)
Rb2-COCH ₂ COOH	β -glc-glc- COCH ₂ COOH	H	CH ₃	<i>O</i> - β -glc-ara(pyr)
Rb3	β -glc-glc	H	CH ₃	<i>O</i> - β -glc-xyl(pyr)
Rc	β -glc-glc	H	CH ₃	<i>O</i> - β -glc-ara(fur)
Rc-COCH ₂ COOH	β -glc-glc	H	CH ₃	<i>O</i> - β -glc-ara(fur)
Rd	β -glc-glc	H	CH ₃	<i>O</i> - β -glc
Rd-COCH ₂ COOH	β -glc-glc	H	CH ₃	<i>O</i> - β -glc
Re	H	<i>O</i> - β -glc-rham	CH ₃	<i>O</i> - β -glc
Rf	H	<i>O</i> - β -glc-glc	CH ₃	OH
Rg1	H	<i>O</i> - β -glc	CH ₃	<i>O</i> - β -glc
Rg2	H	<i>O</i> - β -glc-rham	CH ₃	OH
Rg3	β -glc-glc	H	OH	CH ₃
R-20-glc-Rf	H	<i>O</i> - β -glc-glc	CH ₃	<i>O</i> - β -glc
Rh1	H	<i>O</i> - β -glc	CH ₃	OH
20(S)Rg3	β -glc-glc	H	CH ₃	OH
20(S)Rg2	H	<i>O</i> - β -glc-rham	OH	CH ₃
20(S)Rh1	H	<i>O</i> - β -glc	OH	CH ₃
Rh2	β -glc	H	CH ₃	OH
F1	H	OH	CH ₃	<i>O</i> - β -glc
F2	β -glc	H	CH ₃	<i>O</i> - β -glc
F3	H	OH	CH ₃	<i>O</i> - β -glc-ara(pyr)
Rs1	β -glc-glc-Ac	H	CH ₃	<i>O</i> - β -glc-ara(pyr)
Rs2	β -glc-glc-Ac	H	CH ₃	<i>O</i> - β -glc-ara(fur)

Source: Liu, 1992

Figure 1. The chemical structures of ginsenoside.

다(Liu and Xiao, 1992). 인삼의 ginsenoside 함유량은 그 부위, 성장했수에 따라 다르다고 보고되고 있는데(Liu and Xiao, 1992), Zhang 등(1980)의 연구에 따르면 4-5년근 인삼에서 그 함유량이 가장 많고 6년 이상 자라면 그 성분이 감소한다고 한다.

인삼의 종류에 따라 포함되어 있는 ginsenoside에 차이가 있는데 일반적으로 홍삼의 ginsenoside 성분이 수삼이나 백삼에 포함된 성분보다 의학적으로 더 유용하다고 알려져 있다(Tanaka et al., 1986). 20(R)-ginsenosides Rh1, Rh2, 20(S)-ginsenoside Rh2, 20(R)-ginsenoside Rg2, 20(S)-ginsenoside Rg3, notoginsenoside R4 등이 홍삼에서만 추출되는 ginsenoside인데 수삼이나 백삼으로부터 홍삼을 만들기 위하여 열을 가하면서 쪄는 과정에서 이들 성분 중 Malonyl-ginsenoside-Rb1, -Rb2, Rc, Rd 등이 홍삼의 ginsenoside 성분으로 변형된다고 한다. ginsenoside의 화학 구조는 산성 조건에서는 불안정하므로 열을 가하면서 쪄는 과정에서 side chain의 cyclization, glycosyl의 제거, SN1 반응에 의한 탄소-20의 epimerization 등의 주된 반응이 동반되게 되고 이러한 이차 대사산물의 화학적인 변형이 발생한다고 한다(박종대, 1996). 한편 ginsenosides가 인삼의 여러 가지 약리작용에 주된 역할을 하는 것으로 알려져 있긴 하나 아직까지 그 약리학적 기전에 대한 체계적이며 종합적인 연구는 시행되지 못하고 있다.

ginsenoside 외에도 인삼의 뿌리에는 polyacetylenes, phenols, sesquiterpenes, alkaloids, polysaccharides, oligosaccharides, oligopeptides, aminoglycosides 등의 비사포닌 성분도 포함되어 있으며 최근 이 성분들이 항산화작용, 항암작용, 항당뇨작용, 면역제어작용, 항보체 작용 등을 하는 것으로 보고된 바 있다(박종대, 1996). 그 외 flavanoids, daucosterin, mucilaginous substances, amino acids, bitter substances, vitamins, choline, pectin, fatty oil, ethereal oil 등도 인삼의 다양한 부위에 포함되어 있다(Zhang et

al., 1979; Zhang et al., 1980; Xu et al., 1986).

동물실험(Animal Model)에서 나타난 인삼의 암예방효과

1. 폐암

1980년대 초 Yun 등(1980; 1983)은 mice에 화학적 발암물질인 urethane, 9,10-dimethyl-1, 2-benzanthracene (DMBA), aflatoxin B₁ 등을 투여한 후 홍삼추출물을 주입하면 폐암의 발생이 억제됨을 처음으로 보고하였다. 생후 24시간이내의 ICR mice 피하에 urethane, DMBA, aflatoxin B₁을 주사한 후 한국 홍삼추출물을 경구로 투여하였더니 28주 또는 56주에 폐선종의 발생률이 urethane 과 인삼 복합 투여군에서는 urethane 단독 투여군에 비하여 22% 감소하였으며 (p< 0.05), aflatoxin B₁과 인삼 복합 투여군에서는 aflatoxin B₁ 단독 투여군에 비하여 29% 감소하였다(p< 0.05). DMBA 과 인삼 복합 투여군에서는 DMBA 단독 투여군과 비교하여 발생률에는 유의한 차이가 없었으나 가장 큰 폐선종의 지름이 23%까지 줄었다. 이러한 결과들은 홍삼 추출물의 장기간 투여로 urethane과 aflatoxin에 의한 폐선종의 발생과 증식을 억제할 수 있음을 시사한다(Table 1).

인삼의 폐암 발생 억제 효과는 인삼의 종류와 성장했수에 따라 차이가 있는 것으로 보고되고 있다. 윤 등(1987)은 암예방물질의 효과를 보다 신속하게 평가하기 위하여 환경내 발암물질인 benzo(a)pyrene을 이용한 중기항암성 실험법 (medium term anticarcinogenic test)을 개발한 바 있는데, 위 실험법을 이용한 항암작용 평가에서 인삼 중에서도 홍삼추출물은 섭취량에 따라 약 41.5%-44%의 폐선종 발생률의 감소를 보여 주었으나 수삼은 항암효과가 없는 것으로 나타났다(Yun and Kim, 1988; Yun et al., 1995; Yun, 1996). 그 외 인삼의 형태와 성장년도를 함께 고려한 또 다른 중기항암실험에서는 수삼 6년근, 백삼 5년과 6년근, 홍삼 4, 5, 6년근에서만 항암효과가 있었다

(Yun and Lee, 1994a; Yun and Lee, 1994b).

한편 Lee 등(1997)은 최근 인삼의 뿌리를 에탄올에 녹인 후 acidic polysaccharide ginsan을 추출하였는데 이 성분에 면역활성 효과와 항신생(antineoplastic)효과가 있을 가능성이 있다고 보고하였다. 위 물질의 생체내(in vivo) 항신생효과는 B16 melanoma tumor model과 benzo(a)pyrene(BP)-induced autochthonous lung tumor model에서 연구되었다. B16 melanoma tumor model에서는 생후 6-8주 된 C57BL/6 암컷 mice에 하루에 3번씩 체중 1kg마다 200mg의 ginsan을 복강내 투여하였을 때 lung colony의 중앙값이 44% 감소하였으며 benzo(a)pyrene(BP)- induced autochthonous lung tumor model에서는 female newborn N:GP(S) mice에 음용수에 ginsane 1mg/ml을 녹여서 마시게 하였다니 폐암의 발생이 유의하게 감소하였음을 관찰하였다. 1998년 미국에서 발행한 폐암의 화학적예방이 가능한 물질 목록에 홍삼추출물이 포함되어 있다(You and Bergman, 1998).

2. 간암

Yun 등(1983)은 mice에서 aflatoxin B₁ 투여 후 발생하는 간암 발생률은 홍삼추출물을 경구로 투여하면 75% 감소된다고 보고한 바 있으며 중국의 연구팀도 diethylnitrosamine (DEN)으로 인한 간암의 발생이 인삼에 의하여 억제됨을 보고한 바 있다(Wu and Zhu, 1990; Li and Wu, 1991). 위장관내로 DEN 180-200 mg/rat을 투입 한 시간 후 중국홍삼(Jilin, China) 추출물을 투여하고 매 2일마다 인삼추출물을 추가 투여하여 총 투여량이 체중 1kg당 인삼추출물 3.8g이 되도록 한 후 161일째 병리조직학적인 검사를 시행하였다. 그 결과 DEN만을 투여한 군에서는 100%(6/6)에서 간암이 발생하였으나 중국홍삼 동시 투여군에서는 14.3%(1/7)만이 간암이 발생하였으며 간세포의 퇴행과 괴사 정도가 DEN 단독투여 군에 비해 경미하였다(Table 1).

Table 1. Inhibition by ginseng extracts of cancer incidence in experimental rodent models

Organ	Species(Strain)	Carcinogen	Ginseng	Route of administration	Incidence of cancer	Ref
Lung	Mice (ICR)	DMBA	Red GE (1 mg/ml)	oral (in drinking water)	No decrease	Yun et al, 1983
		Urethane Aflatoxin B ₁			22% decrease 29% decrease	
Lung	Mice (N:GP(S))	BP	Fresh g (13 mg/ml)	oral (in drinking water)	44% decrease	Yun et al, 1987
		0.5 mg	Red GE (1mg/ml)		21% decrease	Yun et al, 1995
			Fresh g powder		58% decrease	
			White g powder		11% decrease	Yun et al, 1984
Red g powder		120% decrease				
					15% decrease	
Liver	Mice	Aflatoxin B ₁	Red GE (1 mg/ml)	oral (in drinking water)	75% decrease	Yun et al, 1983
Liver	Rat (Wistar)	DEN	GE (3.8 g/Kg BW)	oral	85.7% decrease	Wu and Zhu, 1990 Li and Wu, 1991
Stomach & Duodenum	Rat (Wistar)	MNNG	GE (150 ug/ml)	oral (in drinking water)	27.7% decrease	Kim et al, 1985
Ovary	Female BALB/c nude mice	CDDP	Rh2	Oral /Intraperitoneal	(% of increase of life span)	Kikuchi et al, 1991
			0.4 mg/Kg		41.6%	Tode et al, 1993
			0.8 mg/Kg		38.3%	Nagata et al, 1998
1.6 mg/Kg		40.0%				
Skin (Sarcoma S180)	Kunming mice	DMBA (150 ug in 0.2ml acetone)	Red GE		inhibition	Chen et al, 1998
			A 500mg/Kg	Oral	42%	
			B 200mg/Kg	Oral	70%	

BP; benzo(a)pyrene, DMBA; 9,10-dimethyl-1,2-benzanthracene, DEN; diethylnitrosamine, FG; fresh ginseng, GE; ginseng extract, MNNG; N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanine, MNU; N-methyl-N-nitrosourea, BW; body weight; CDDP: cis-diamminedichloroplatinum

3. 위암

Kim 등(1985)은 rat에서 N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG)에 의한 위암의 발생과 각종 한국 음식의 상호 효과에 관한 연구를 시행한 바 있다. 인삼의 petroleum ether 추출물(150 micogram/ml)을 음용수에 타서 37주간 먹었을 때 MNNG만 투여한 대조군에 비하여 양성종양의 발생에는 차이가 없었으나 위암과 십이지장암 발생률은 낮아진다고 보고하였다(Table 1).

4. 난소암

일본의 연구팀은 인체난소암세포 (Human Ovarian Cancer cell: HRA)을 nude mice에 접종한 후 cis-diamminedichloroplatinum(II) (CDDP)와 함께 ginsenoside Rh2를 복강내 또는 경구로 투여하였을 때 종양의 성장이 유의하게

감소하며 생존기간도 유의하게 길어진다 고 보고하면서 Rh2가 HRA 세포들에서 세포의 증식을 방해하고 세포자멸사 (apoptosis)를 유도함을 관찰하였다 (Nagata et al., 1998). 동일 연구자들은 인삼 추출물인 난소암의 성장에 대한 ginsenoside Rh2와 CDDP의 병행효과도 시험관내 실험의 결과와 유사하다고 보고한 바 있다 (Kikuchi et al., 1991; Tode et al., 1993)(Table 1).

5. 피부암

two-stage mouse model에서 다양한 농도의 홍삼추출물을 mice에게 투여하였을 때 투여량이 많아질수록 DMBA/croton oil에 의한 피부 유두종 발생이 억제되고, 생쥐 한 마리당 종양의 수도 감소하는 용량-반응 관계가 관찰되었다(Chen et al., 1998) (Table 1).

6. 자궁경부암

Bespalov 등(1993a)은 유기게르마늄을 함유하는 배지 또는 일반적인 배지에서 인삼의 뿌리세포를 배양하여 만든 bioginseng과 2종의 게르마늄선택약제의 암예방효과에 대하여 연구하여 보고한 바 있다. 그들은 SHR mice의 질에 일주일 2회씩 6주 동안 7,12-dimethylbenz(a)anthracene을 주입하여 자궁경부와 질에 평편세포암이 생길도록 유도한 후 발암현상의 시작직후부터 장기간 bioginseng으로 만든 약을 경구로 먹이거나, 질에 도포한 결과 질도포군에서 암발생이 효과적으로 억제됨을 관찰하였다. bioginseng은 자궁경부암의 발생률을 36%, 사망률을 47% 감소시켰으며 bioginseng-5는 발생률 36%, 사망률 47%, bioginseng-13은 발생률 31%, 사망률 42% 감소시켰다. 한편 위장관 내로 약

Table 2. Inhibition by bioginseng of cancer incidence in experimental rodent models

Organ	Species(Strain)	Carcinogen	Ginseng	Route of administration	Incidence of cancer	Ref
Uterine cervix	Mice (SHR)	DMBA	Bioginseng (300 ug/mice)	Oral	no significant decrease	Bespalov et al, 1993a
			Bioginseng1 Bioginseng5 Bioginseng13	Intravaginal	25-36% decrease	
Mammary gland	Rat (Wistar)	MNU	Bioginseng (13.5 ml/rat)	Oral	42% decrease	Bespalov et al, 1993b
Kidney	Rat (Wistar)	MNU	Bioginseng (13.5 ml/rat)	Oral	19% decrease	Bespalov et al, 1993b

Bioginseng; produced by cultivating red ginseng cells
 Bioginseng1; 40% ethanol extracts
 Bioginseng5; 40% ethanol extracts in medium supplied by 1-hydroxygermanate
 Bioginseng13; 40% ethanol extracts in medium supplied by 2-carboxyethylgermesquiozane
 DMBA; 7,12-dimethylbenz(a)anthracene, MNU; N-methyl-N-nitrosourea

Table 3. Odds ratios for cancer according to ginseng intake^a

Ginseng intake	Controls No.	Cases No.	Odds ratio (95% CI)
<i>Frequency of ginseng intake</i>			
None	605	921	1.0
1-3 times/year	440	417	0.6 (0.5-0.7)
4-11 times/year	394	324	0.5 (0.4-0.6)
1 time/month or more	548	325	0.4 (0.3-0.4)
<i>Duration of ginseng intake</i>			
None	605	921	1.0
1-5 years	992	778	0.5 (0.4-0.6)
6-10 years	214	157	0.4 (0.4-0.6)
11-20 years	117	81	0.4 (0.3-0.6)
χ^2 linear trend test		$\chi^2 = 77.3$	$p < 0.001$
χ^2 homogeneity test		$\chi^2 = 106.6$	$p < 0.001$

a : adjusted for age, sex, marital status, education, smoking and alcohol consumption (modified from Table 3 and Table 4 in Ref Yun and Choi, 1995 with permission)

을 투입한 경우에는 암의 발생이 다소 감소하기는 하였으나, 통계적으로 유의하지 않았다(Table 2).

7. 유선암

Bespalov 등(1993b)은 rat을 대상으로 유선암의 발암과정에서 인삼세포를 배양해서 만든 bioginseng의 효과에 대하여서도 조사하였다. rat에게 1mg의 N-methyl-N-nitrosourea (MNU)을 주사하고 그 일주일 후부터 0.5mg의 bioginseng을 경구로 27주동안 투여한 결과 bioginseng 투여군에서 대조군에 비하여 유선암 발생률과 다중성이 각각 42%, 62% 감소하였다. 또한 radioimmune 분석을 통하여 bioginseng은 MNU만 단독

투여한 쥐의 혈액에서 비정상적으로 높게 검출되는 estradiol의 농도를 정상화시킨다는 것을 관찰하였다. 연구자들은 이 소견이 인삼의 유선암 억제효과에 관여하는 기전이 될 가능성이 있다고 해석하였다(Table 2).

8. 신장암

Bespalov 등(1996)은 유선암과 마찬가지로 MNU과 함께 bioginseng을 투여하면 신장암의 발생이 19% 감소한다고 보고한 바 있다(Table 2).

역학연구에서 나타난 인삼의 암 예방 효과

1. 관찰연구

1) 환자-대조군 연구

현재까지 발표된 환자-대조군 연구는 총 2편에 불과하다(Yun and Choi, 1990; Yun and Choi, 1995). 두 편의 연구 결과에서 모두 인삼복용은 여러 원발부위에서 암예방효과가 있으며 용량-반응관계도 보여 주었으나 이 2편 모두 동일국가의 동일연구자에 의하여 시행된 연구라는 점에서 한계가 있다.

1990년 Yun and Choi는 일개 암전문 병원에 입원한 905명의 암환자와 연령, 성, 입원일에 따라 짝짓기를 한 대조군에 대해 인삼섭취와 암의 위험에 관한 환자-대조군 연구를 수행하였다. 환자군 905명 중에서 562명(62%)이 인삼을 복용한 경험이 있다고 한 반면, 대조군 905명 중에서는 674명(75%)이 인삼을 복용한 경험이 있다고 하여 모든 암을 대상으로 하였을 때 인삼을 복용한 경우, 인삼을 복용하지 않은 경우에 비해 비차비 0.6 (95% CI: 0.5-0.7)으로 암에 걸릴 위험이 거의 절반 정도로 낮아진다고 보고하였다. 또한 인삼추출물이나 분말의 형태로 복용한 경우가 절편(slice), 주스, 차 등의 형태로 복용한 경우보다 효과가 있었으며 인삼복용량이 많을수록 예방효과가 커지는 용량-반응효과를 보였다.

동일 연구팀은 위 연구에 이어 인삼의

형태에 따라 예방효과에 차이가 있는지, 원발부위에 따라 그 효과가 다른지를 조사하기 위하여 후속 환자-대조군연구를 시행하였다. 동일 병원에서 1,987명의 암 환자와 동일수의 대조군을 대상으로 한 연구에서 역시 선행 연구와 마찬가지로 인삼복용자는 모든 암종에 암이 걸릴 위험이 인삼을 복용하지 않은 자에 비해서 적었으며(odds ratio=0.5, 95% CI=0.4-0.6) 인삼 복용량이 많으면 많을수록 그리고 복용기간이 길면 길수록 암에 걸리는 위험이 감소하는 용량-반응관계가 있음을 보여주었다(Table 3). 인삼의 종류별 비차비를 보면 수삼 추출물 0.4 (95% CI= 0.3-0.5), 백삼 분말 0.3 (95% CI= 0.2-0.4), 홍삼 0.2 (95% CI= 0.1-0.5)로 암예방효과가 있었으며 수삼 절편, 수삼 주스, 백삼차를 복용한 경우에는 암 발생 위험이 감소하지 않았다. 원발부위별로는 구순암, 구강암, 인후암, 식도암, 위암, 대장암, 간암, 췌장암에는 예방효과가 있으나 유방암, 자궁경부암, 방광암, 갑상선암 등은 효과가 없는 것으로 나타났다 (Table 4).

2) 코호트 연구

상기의 환자-대조군 연구를 발표한 연구팀은 한국의 인삼생산지역 주민들을 대상으로 한 5년 추구연구결과를 발표한 바 있는데 이 연구가 현재까지 알려진 인삼과 관련된 유일한 코호트 연구이다 (Yun et al., 1995; Yun and Choi, 1998). 저자들은 인삼생산지역의 40세 이상 성인을 대상으로 인삼의 암예방효과를 보기 위하여 1987년 해당 지역 거주 주민 4,675명을 대상으로 사회인구학적 특성, 직업, 흡연과 음주습관, 질병과거력, 인삼 복용력에 대하여 면접조사를 실시하였다. 인삼복용력에는 인삼을 처음 복용한 시기, 인삼복용 빈도, 기간 등이 포함되었다. 이 중 기초조사 시점에서 암을 가지고 있었던 41명의 암유병자는 연구대상에서 제외되었으며 5년간의 추적기간동안 새롭게 진단된 암환자는 58명이었다. 분석 결과 인삼 복용자는 비교위험도 0.4 (95% CI: 0.3-0.6)로 인삼 비복용자에 비해 암발생의 위험이 유의하게 낮았다. 인

Table 4. Odds ratios for cancers according to ginseng intake and smoking^a

Cancers	Ginseng Intake	Nonsmokers		Smokers	
		n ^b	Odds ratio (95%CI)	n ^b	Odds ratio (95%CI)
Lung	Ever	27	1.0	81	2.0 (1.3-3.2)
	Never	40	2.1 (10.8-4.2)	128	4.1 (1.9-9.0)
Lip, oral cavity, and pharynx	Ever	23	1.0	43	2.4 (1.2-4.5)
	Never	24	2.1 (1.0-4.8)	69	4.4 (1.3-15.0)
Esophagus	Ever	5	1.0	35	0.1 (0.1-0.3)
	Never	5	0.5 (0.1-2.7)	42	0.4 (0.1-1.6)
Stomach	Ever	56	1.0	62	2.9(1.8-4.7)
	Never	80	2.7 (1.6-4.6)	101	1.9 (0.8-4.3)
Colorectum	Ever	31	1.0	20	3.3 (1.3-8.4)
	Never	35	2.1 (1.0-4.3)	31	2.5 (0.6-10.1)
Liver	Ever	31	1.0	81	2.1 (1.3-3.3)
	Never	27	1.7 (0.8-3.6)	125	2.5 (1.1-5.9)

a : Adjusted for age, sex, education, and alcohol consumption

b : Number of cancer patients

(modified from table 6 in Ref Yun and Choi, 1995 with permission)

Table 5. Relative risks of cancer by ginseng intake

Ginseng intake	No. of Noncancer	No. of Cancer	Adjusted Relative risk ^a	95% CI
Not intake	1,283	62	1.0	
<i>Frequency of ginseng intake</i>				
1-3 times/year	1,439	39	0.5	0.3-0.7
4-11 times /year	924	21	0.4	0.2-0.6
1 time/month or more	804	15	0.4	0.2-0.6
<i>Duration of ginseng intake^b</i>				
1- 4 years	2,073	45	0.4	0.3-0.6
5- 9 years	656	18	0.6	0.4-1.0
10-19 years	336	7	0.4	0.2-0.9
<i>Total times of ginseng intake for life-long (times)^b</i>				
1- 50	1,589	34	0.4	0.3-0.7
51-100	511	14	0.6	0.4-1.1
101-200	346	15	0.9	0.5-1.6
201-300	202	4	0.4	0.2-1.0
301-500	253	3	0.2	0.1-0.7
301-500	266	5	0.4	0.2-1.0

a: adjusted for age, sex, education, smoking and alcohol consumption

(modified from table 4 in Ref Yun and Choi, 1998 with permission)

b: from table 5 in Ref Yun et al, 1995 with permission

Table 6. Adjusted relative risks for selected cancer by ginseng intake

Ginseng Intake	No. of subjects	Stomach		Lung		Liver	
		n	RR ^a (95% CI)	n	RR ^a (95% CI)	n	RR ^a (95% CI)
No	1,283	23	1.0	14	1.0	4	1.0
Yes	3,167	19	0.3 (0.2-0.6)	10	0.3 (0.1-0.6)	10	0.9 (0.5-3.3)

a: adjusted for age, sex, education, smoking and alcohol consumption

(modified from Table 6 in Ref Yun and Choi, 1998 with permission)

삼의 형태에 따른 비교위험도를 보면 수삼추출물 복용자와 여러 가지 인삼을 혼용한 복용자의 경우 각각 0.3 (95% CI: 0.1-0.7), 0.3 (95% CI: 0.2-0.5)이었으며 홍삼 복용자중에서는 암발생자가 없었다.

원발 부위별로는 위암과 폐암에 대한 비교위험도가 각각 0.3 (95% CI: 0.2-0.6), 0.3 (95% CI: 0.1-0.6)으로 유의하게 예방 효과가 있는 것으로 나타나 인삼이 암에 대해 예방효과가 있음을 보여주었으며

Table 7. The possible anticarcinogenic mechanisms of ginseng in experimental models

Mechanism	Experimental cells	Ginseng	Reference
<i>Effects on immunosurveillance</i>			
Enhanced antibody formation	Sheep red cells as antigen in Mice	Oral dose of aqueous Extract	Jie et al, 1984
Enhanced activity of natural killer cell	Sheep red cells as antigen in Mice	Ginsenoside	Yang et al, 1986
Enhanced activity of natural killer cell			Yang and Yu, 1988
Enhanced activity of natural killer cell	Mice	Red ginseng extract	Yun et al, 1987
Modulating humoral and cell-mediated Immune response	Sheep red cells as antigen in Mice	Ginsenoside Rg ₁	Kenarova et al, 1990
Mitogenic activity	Lymphocytes	Hot water soluble extract of wild ginseng	Mizuno et al, 1994
Immunomodulatory property associated with NKC activity	Lymphocytes in mice	Ethanol extract of white ginseng	Kim et al, 1990
<i>Cellular defense mechanism</i>			
Same effect like ATP on the elements of intracellular signaling system	Ehrlich ascitic tumor cell	Total saponin of ginseng	Abdrasilov et al, 1996
Inhibition of cancer cell proliferation	Human rectum, colon, liver, prostate cancer cell Monkey kidney cell	Petroleum-ether extracts of ginseng	Park and Hwang, 1996
Increased phagocytosis	Peritoneal exuded mouse macrophages	Ginseng component: total saponin, diol-saponin, ginsenoside Rg ₁ , ginsenoside Rg ₂	Shin et al, 1996
Induction of nitric oxide	Macrophages or macrophage cell line	Ginsenoside Rg ₁ , Rb ₁	Fan et al, 1995
Transcription of Cu, Zn-superoxide dismutase gene		Ginsenoside Rb ₂	Kim et al, 1996
<i>Antimutagenic effects</i>			
Reduced rate of chromosome rearrangements	Chinese hamster cells, tumor cells of mice (Ehrlich strain)	Bioginseng: ginseng callus cells	Umnova et al, 1991
Inhibitory effects on DNA synthesis, mutagenicity, and cellular transformation	V79 Chinese hamster lung and NIH 3T3 cells	Ginseng extract	Rhee et al, 1991
<i>Inhibition of angiogenesis</i>			
Reduction in the number of vessels oriented toward the tumor mass	B16-BL6 melanoma cell in mice	Ginsenoside Rb ₂	Sato et al, 1994
Inhibition of both neovascularization and tumor growth	Mice	Ginsenoside Rb ₂ , 20(R)- and 20(S)- ginsenoside Rg ₃	Mochizuki et al, 1995
Inhibition of pulmonary metastasis	Mouse melanoma B16FE7	Ginsenoside Rg ₃	Shinkai et al, 1996
<i>Anti-proliferation effects</i>			
Inhibition of cell growth	Human prostate carcinoma LNCaP cell Human pulmonary adenocarcinoma cells	Ginsenoside Rg ₃	Liu et al, 2000
		Metabolite of ginseng saponin (20-O-beta-D-glucopyranosyl-20(S)-protopanaxidol (IH-901)	Lee et al, 1999
Induction a G1 arrest in cell cycle progression	MCF-7 human breast carcinoma cells	Ginsenoside Rh ₂	Oh et al, 1999
Blocking cell cycle progression at G1 to S phase transition	Human renal cell carcinoma cell	Petroleum ether ex Panax ginseng	Sohn et al, 1998
<i>Induction of programmed cell death (apoptosis)</i>			
Cell death mediated by the generated reactive oxygen species and the activation of capase pathway in a Bcl-X(L)- independent manner	Rat C6 gliomal cells	Ginsenoside Rh-2	Kim HE et al, 1999
Induces apoptosis: selectively elevating protein levels of p53 and p21WAF1	HUMAN hepatoma SK-HEP-1 cell	Ginsenoside-Rs4 (acetylated analogue of ginsenoside-Rg5)	Kim SE et al, 1999

인삼을 많이 복용할수록 암의 위험도가 감소하는 용량-반응 관계도 보였다. 그러나 인삼복용기간과 전체 복용회수와 암 발생률의 관련성에서는 일관성있는 용량-반응 관계를 나타내지 않았다(Yun and Choi, 1998)(Table 5, Table 6).

2. 무작위 임상실험연구

최근 아시아 지역에서 인삼의 암예방효과에 관한 임상실험이 진행되고 있음을 보고한 논문(Kakizoe, 2000)은 있으나, 현재까지 그 결과에 대한 보고는 없다.

생체내(in vivo)와 시험관(in vitro) 실험연구에서 나타난 인삼의 암예방 효과

1980년대 초, 바이러스에 감염된 쥐에서 인삼이 면역억제 혹은 면역조절 효과가 있음이 보고된 후(Yeung et al., 1982; Singh et al., 1984) 인삼의 약리적, 면역학적 기능에 대한 연구가 광범위하게 시행되었다. 인삼의 암예방효과에는 면역감시체계 증강(Jie et al., 1984; Kenarova et al., 1990; Kim et al., 1990; Mizuno et al., 1994; Yang et al., 1986; Yang and Yu, 1988; Yang and Yu, 1990; Yun et al., 1987; Yun et al., 1993), 세포내 방어기전 증강(박민경과 황우익, 1996; 신은경 등, 1996; Abdrasilov et al., 1996; Fan et al., 1995; Kim et al., 1996), 항돌연변이(Umnova et al., 1991), 혈관생성 억제(Mochizuki et al., 1995; Sato et al., 1994; Shinkai et al., 1996), 증식 억제(Sohn et al., 1998; Lee et al., 1999; Oh, et al., 1999; Liu et al., 2000), 세포자멸사(Kim et al., 1999; Kim et al., 1999) 등의 기전이 관여하는 것으로 알려져 있다. 인삼의 암예방효과에 대한 가능한 기전은 Table 7에 요약되어 있다.

인삼의 독성과 부작용

1970년대 후반부터 인삼의 에스트로젠 효과에 관한 내용이 보고되었으나(Korich, 1978; Palmer et al., 1978;

Punnone and Lukola, 1978; Greenspan, 1983; Hopkins et al., 1988) 구체적으로 어느 인삼종(*Panax species*)인지는 분명히 제시되지 않았다. 스웨덴에서 시행된 한 연구에서는 유방암환자에서 인삼은 에스트로젠과 같은 효과가 나타나므로 유방암 환자는 인삼을 복용하지 말도록 권장한 바 있다(Albertsson and Seiving, 1996). Siegel(1979)도 인삼을 많이 복용하는 경우 고혈압과 저혈압, 신경과민증과 졸림 등의 서로 상반되는 증상들이 나타남을 보고하였는데, 이런 현상들은 인삼내에 포함된 여러 성분들의 상호작용과 관련성이 있을 것으로 추정되고 있다. 또한 뇌의 동맥염, Steven-Johnson syndrome 등도 인삼의 부작용으로 보고된 연구도 있다(Ryu and Chien, 1995; Dega et al., 1996).

고찰

몇몇 연구자들이 인삼에서 각기 다른 약리학적 작용을 나타내는 성분을 분리하는데 성공하였으나, 이들 성분자체가 임상적으로 널리 적용되지는 않고 있다. 일반적으로 인삼이 가지고 있는 광범위한 치료 효과가 어떠한 특정 성분으로 인한 것 이라기 보다는 여러 가지 성분들이 복합적으로 작용하여 발생하는 효과라고 생각된다.

인삼의 암예방효과는 동물실험뿐만 아니라 역학연구에서도 일관되게 존재하는 것으로 보고되고 있다. 역학 연구에서 인삼복용자들은 인삼비복용자에 비하여 유방암, 자궁경부암, 방광암, 갑상선암을 제외하고 거의 모든 암의 발생 위험을 감소시키는 것으로 보고되었다. 그러나 모든 역학연구(Yun and Choi, 1990; Yun and Choi, 1995; Yun and Choi, 1998)는 한 국가의 동일 연구자들에 의하여 수행되었던 것으로 보다 다양한 연구자에 의하여 그 결과가 입증되어야 할 필요성이 있을 것이다. 뿐만 아니라 역학연구에서 인삼 복용력에 대한 정확한 정보 수집은 정확도가 낮아 그 연구결과에 대한 해석에 어려움을 초래하기도 한다. 또한 역학 연

구에서 용량-반응 관계가 있음을 시사하였지만(Yun and Choi, 1995), 실제로 얼마나 많은 양의 인삼을 복용하여야 하는지, 얼마나 오랜기간 복용하여야 인삼의 암예방효과가 나타나는지에 대하여서는 정확한 보고가 없다. 코호트 연구에서 일년에 1-3회 인삼을 복용하면 암의 위험도를 약 50% 감소시키는 것으로 보고되었으나(Yun and Choi, 1998), 이 연구에서는 양-반응 관계를 정확히 보여주지는 못하였다.

인삼이 동물에게 뿐만 아니라 인간에게도 의학적으로 유용함을 확실히 증명하기 위하여서는 향후 인삼복용의 생물학적 지표에 대한 연구가 반드시 필요할 것이다. 인삼에서 암예방작용을 하는 주된 성분은 ginsenoside로 알려져 있으나, 이를 이용한 역학적인 연구가 시행된 바가 없다. *Panax ginseng* C. A. Meyer가 동물실험과 역학 연구 모두에서 암의 예방효과가 있는 것으로 나타났으나, 현재까지의 결과만으로는 인체에 있어서도 암예방효과가 있다고 단정짓기는 어렵다. 결론적으로는 인간에 있어서의 인삼의 암예방효과에 대하여 어떠한 결론을 내리기 위하여서는 향후 더 많은 연구가 수행되어야 할 필요성이 있을 것이다.

Acknowledgements

The work reported in this paper was undertaken during the tenure of a Technical Transfer Award for HR Shin from the International Agency for Research on Cancer.

본 연구는 2000년 7월 Cancer Causes and Control (11:565-576) 에 발표된 연구결과에 더하여 2000년 9월까지 발표된 인삼의 암예방효과에 관한 논문결과들을 추가 분석하여 한글로 다시 발표하는 것임.

참고문헌

박민경, 황우익. 인삼 Petroleum-ether 추출물이 종양세포의 증식 주기 진행 및 Protein Kinas

- C의 활성에 미치는 영향. *고려인삼학회지* 1996; 20(3): 219-225
- 박종대. 고려인삼의 화학성분에 관한 고찰. *고려인삼학회지* 1996; 20(4): 389-415
- 신은경, 박한우, 김세창, 정노팔. 생쥐 대식세포의 활성화 신호전달에 미치는 인삼성분들의 영향. *고려인삼학회지* 1996; 20(2): 159-167
- 윤택구, 김성호, 오영란. 마우스 폐선종을 이용한 항암 실험법. *대한암학회지* 1987; 19(1): 1-7
- Abdrasilov B, Kim Y, Nurieva R, Dedkova E, Leonteva G, et al. The effect of total saponins from *Panax ginseng* C.A. Meyer on the intracellular signaling system in Ehrlich ascites tumor cells. *Biochemistry and Molecular International* 1996; 38(3): 519-526
- Albertsson M and Seiving B. Adverse effect of ginseng: no cure in breast cancer. *Lakartidningen* 1996; 93(30-31): 2670-2672
- Bespalove V, Alexandrov V, Davydov V, Limarenko A, Molokovsky D, et al. Inhibition of mammary gland carcinogenesis using a tincture from biomass of ginseng tissue culture. *Biull Eksp Biol Med* 1993a; 115(1): 59-61
- Bespalove V, Davydov V, Limarenko A, Slenpyan L, Aleksandrov V. Inhibition of the development of experimental uterus cervix and vaginal tumors by tinctures from biomasses of cultivated cells of ginseng and its germanium-selective stocks. *Biull Eksp Biol Med* 1993b; 116(11): 534-536
- Chen X, Liu H, Lei X, Fu Z, Li Y, et al. Cancer chemopreventive and therapeutic activities of red ginseng. *J Ethno-Pharmacology* 1998; 60: 71-78
- Cui J, Garle P, Bjorkhem I. What do commercial ginseng preparations contain? *Lancet* 1994; 344: 134
- Dega H, Larte J, Frances C, Herson S, Chosidow O. Ginseng as a cause for Stevens-Johnson syndrome? *Lancet* 1996; 347: 1344
- Fan Z, Isobe L, Kiuchi K, Nakashima I. Enhancement of nitric oxide production from activated macrophages by a purified from of ginsenoside (Rg₃). *Am J Chinese Med* 1995; 23: 279-87
- Greenspan E. Ginseng and vaginal bleeding [letter]. *JAMA* 1983; 249: 2018
- Hopkins M, Androff L, Beningshoff A. Ginseng face-cream and unexplained vaginal bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 1121-1122
- Hu S. The genus *Panax* (ginseng) in Chinese medicine. *Economic Botany* 1976; 30: 11-28
- Jie Y, Cammisuli S, Baggioolini M. Immunomodulatory effects of *Panax Ginseng* C.A. Meyer in the mouse. *Agents and Actions* 1984; 15(3/4): 386-391
- Kakioe T. Asian studies of cancer chemoprevention: latest clinical results. *European J Cancer* 2000; 36: 1303-1309
- Kenarova B, Neychev H, Hadjiivanova C, Petkov V. Immunomodulating activity of ginsenoside Rg₁ from *Panax Ginseng*. *Japan J Pharmacol* 1990; 54: 447-454
- Kikuchi Y, Sasa H, Kita T, Hirata J, Tode T, et al. Inhibition of human ovarian cancer cell proliferation in vitro by ginsenoside Rh₂ and adjuvant effects to cisplatin in vivo. *Anticancer Drugs* 1991; 2(1): 63-67
- Kim HE, Oh JH, Oh YJ. Ginsenoside RH-2 induces apoptotic cell death in rat C6 glioma via reactive oxygen- and caspase- dependent but Bcl-X(L)-independent pathway. *Life Sci* 1999; 65(3): PL33-40
- Kim JH, Park JG, Lee MD, Han MD, Park ST, et al. Co-carcinogenic effects of several Korean foods on gastric cancer induced by N-Methyl-N'-Nitro-N-Nitrosoguanidine in rats. *Jpn J Surgery* 1985; 15(6): 427-437
- Kim JY, Gemolec DR, Luster MI. *Panax ginseng* as a potential immunomodulator: studies in mice. *Immunopharmacology and Immunotoxicology* 1990; 12(2): 257-276
- Kim SE, Lee YH, Park JH, Lee SK. Ginsenoside-Rs₄, a new type of ginseng saponin concurrently induces apoptosis and selectively elevates protein levels of p53 and p21WAF1 in human hepatoma SK-HEP-1 cells. *Eur J Cancer* 1999; 35(3): 507-11
- Kim YH, Park KH, Rho HM. Transcriptional activation of the Cu, Zn-superoxide dismutase gene through the AP2 site by ginsenoside Rb₂ extracted from a medicinal plant, *Panax ginseng*. *J Biological Chemistry* 1996; 271(4): 24539-24543
- Korieh O. Ginseng and mastalgia [letter]. *Br Med* 1978; 1: 1284
- Lee SJ, Sung JH, Lee SJ, Moon CK, Lee BH. Antitumor activity of a novel ginseng saponin metabolite in human pulmonary adenocarcinoma cells resistant to cisplatin. *Cancer Lett* 1999; 144(1): 39-43
- Lee Y, Chung I, Lee I, Kim K, Hong W, et al. Activation of multiple effect or pathway of immune system by the antineoplastic immunostimulator acidic polysaccharide ginsan isolated from *Panax ginseng*. *Anticancer Research* 1997; 17: 323-332
- Li X, Wu X. Effects of ginseng on hepatocellular carcinoma in rats induced by diethylnitrosamine--a further study. *J Tongji Med Univ* 1991; 11(2): 72-80
- Liu C, Xiao P. Recent advances on ginseng research in China. *J of Ethnopharmacology* 1992; 36:27-38
- Liu WK, Xu SX, Che TX. Anti-proliferative effect of ginseng saponins on human prostate cancer cell line. *Life Sci* 2000; 67(11): 1297-306
- Mizuno M, Yamada J, Terai H, Kozukue N, Lee Y, et al. Differences in immunomodulation effects between wild and cultured *Panax ginseng*. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1994; 200(3): 1672-1678
- Mochizuki M, Yoo Y, Matsuzawa K, Sato K, Saiki I, et al. Inhibitory effect of tumor metastasis in mice by saponins Ginsenoside-Rb₂, 20(R)- and 20(S)- ginsenoside Rg₃, of *Red ginseng*. *Biol Pharm Bull* 1995; 18(9): 1197-1202
- Nagata H, Kikuchi Y, Tode T, Hirata J, Kita T, et al. Inhibitory effects of ginsenoside Rh₂ on tumor growth in nude mice bearing human ovarian cancer cells. *Jpn J Cancer Res* 1998; 89: 733-740
- Oh M, Choi YH, Choi S, Chung H, Kim K, et al. Anti-proliferative effects of ginsenoside Rh₂ on MCF-7 human breast cancer cells. *Int J Oncol* 1999; 14(5): 869-75
- Palmer B, Montgomery A, Monterio J. Ginseng and mastalgia [letter]. *Br Med J* 1978; 1: 1284
- Punnone R, Lukola A. Oestrogen like effect of ginseng [Letter]. *Br Med J* 1978; 1: 1284
- Ryu S, Chien Y. Ginseng-associated cerebral arteritis. *Neurology* 1995; 45(4): 829-830
- Sato K, Mochizuki M, Saiki I, Yoo Y, Samukawa K, et al. Inhibition of tumor angiogenesis and metastasis by a saponin of *Panax ginseng*, Ginsenoside-Rb₂. *Biol Pharmacol Bull* 1994; 17: 635-639
- Shinkai K, Akedo H, Mukai M, Imamura F, Isoai A, et al. Inhibition of in vitro tumor cell invasion by ginsenoside Rg₃. *Jpn J Cancer Res* 1996; 87: 357-62
- Siegel R. Ginseng abuse syndrome Problems with the panacea. *JAMA* 1979; 241: 1614-1615
- Singh V, Agarwal S, Gupta B. Immunomodulatory activity of *Panax ginseng* extract. *Planta Med* 1984; 50: 462-465
- Sohn J, Lee CH, Chung DJ, Park, S. H., Kim I, et al. Effect of petroleum ether extract of *Panax ginseng* roots on proliferation and cell progression of human renal cell carcinoma cells. *Exp Mol Med* 1998; 30(1): 47-51
- Tanaka O, Kasai R, Norita T. Chemistry of ginseng and related plants. *Rec Adv Abstr Chinese Med* 1986; 1: 130-152
- Tode T, Kikuchi Y, Kita T, Hirata J, Imaizumi

- E, et al. Inhibitory effects by oral administration of ginsenoside Rh2 on the growth of human ovarian cancer cells in nude mice. *J Cancer Res Clin Oncol* 1993; 120(1-2): 24-26
- Umnova N, Michurina T, Smironova N, Aleksandrova I, Poroshenko G. In vitro and in vivo studies of bioginseng antimutagen properties in mammalian cells. *Biull Eksp Biol Med* 1991; 111(5): 507-509
- Wen J, Zimmer EA. Phylogeny and biogeography of Panax L. (the ginseng genus, Araliaceae): Inferences from ITS sequences of nuclear ribosomal DNA. *Molecular Phylogenetics and Evolution* 1996; 6(2): 167-177
- Wu XG, Zhu DH. Influence of ginseng upon the development of liver cancer induced by diethylnitrosamine in rats. *J Tongji Med Univ* 1990; 10(3): 141-145
- Xu SX, Wang NL, Shen M, Lu XK. Studies on the chemical constituents of saponins of the stems and leaves of Panax ginseng C. A. Meyer. *Acta Botanica Sinica* 1986; 28(1): 95-101
- Yang GZ, Bao T, Geng PL. The immunoregulatory effect of ginsenoside in vivo and in vitro. *J Traditional Chinese Med* 1986; 6(3): 191-194
- Yang GZ, Yu YL. Effects of ginsenoside on the natural killer cell-interferoninterlukin-2 regulatory network and its tumor inhibiting effect. *J Traditional Chinese Med* 1988; 8(2): 135-140
- Yang GZ, Yu YL. Immunopotentiating effect of traditional Chinese drugs-ginsenoside and glycyrrhiza polysaccharide. *Proc CAMS and PUMC* 1990; 5(4): 188-193
- Yeung HW, Cheung K, Leung KL. Immunopharmacology of chinese medicine 1, Ginseng induced immunosuppression in virus-infected mice. *Am J Chinese Med* 1982; X(1-4): 44-54
- You M, Bergman G. Preclinical and clinical models of lung cancer chemoprevention. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 1998; 12(5): 1037-1053
- Yun TK, Yun YS, Han IW. An experimental study on tumor inhibitory effect of red ginseng in mice and rats exposed to various chemical carcinogens. The 3rd International Ginseng Symposium 1980. Seoul: Korea Ginseng Research Institute Press; p.87-113.
- Yun TK, Yun YS, Han I, W. Anticarcinogenic effect of long-term oral administration of red ginseng on newborn mice exposed to various chemical carcinogens. *Cancer Detection and Prevention* 1983; 6: 515-525
- Yun TK, Kim SH. Inhibition of development of benzo(a)pyrene-induced mouse pulmonary adenoma by natural products medium-term bioassay system. *J Korean Cancer Assoc* 1988; 20: 133-142
- Yun TK, Choi SY. A case-control study of ginseng intake and cancer. *Int J Epidemiol* 1990; 19(4): 871-6
- Yun TK, Lee YS. Anticarcinogenic effect of ginseng powders depending on the types and ages using Yun's anticarcinogenicity test (I). *Korean J Ginseng Sci* 1994; 18(2): 89-94
- Yun TK, Lee YS. Anticarcinogenic effect of ginseng powders depending on the types and ages using Yun's anticarcinogenicity test (II). *Korean J Ginseng Sci* 1994; 18(3): 160-164
- Yun TK, Choi SY. Preventive effect of ginseng intake against various human cancers: a case-control study on 1987 pairs. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4(4): 401-8
- Yun TK, Choi SY, Lee YS. A Prospective study on ginseng intake and cancer for population -Preliminary report-. *Korean J Ginseng Sci* 1995; 19(2): 87-92
- Yun TK, Kim SH, Lee YS. Trial of a new medium-term model using benz(a)pyrene induced lung tumor in newborn mice. *Anticancer Research* 1995; 15: 839-846
- Yun TK. Experimental and epidemiological evidence of the cancer-preventive effects of Panax ginseng C. A. Meyer. *Nutr Rev* 1996; 54: S71-81
- Yun TK, Choi SY, Lee YS. Nontoxic and nonorgan specific cancer preventive effect of Panax ginseng C. A. Meyer. California. In Shibamoto T, Terao J, Osawa T. ACS symposium series 702 Functional foods for disease prevention II Medicinal Plants and Other foods 1997, p.162-177.
- Yun TK, Choi SY. Non-organ specific cancer prevention of ginseng: a prospective study in Korea. *Int J Epidemiol* 1998; 27(3): 359-64
- Yun YS, Jo SK, Moon HS, Kim YJ, Oh YR, et al. Effect of red ginseng on natural killer cell activity in mice with lung adenoma induced by urethane and benzo(a)pyrene. *Cancer Detection and Prevention Supplement I* 1987; 26:301-309
- Yun YS, Lee YS, Jo SK, Jung IS. Inhibition of autochthonous tumor by ethanol insoluble fraction from Panax ginseng as an immunomodulator. *Plant Med* 1993; 59:521-524
- Zhang GD, Zhou ZH, Gao FY. Analysis of ginseng I. *Acta Pharmaceutica Sinica* 1979; 14:309-314
- Zhang GD, Zhou ZH, Wang MZ, Gao FY. Analysis of ginseng II. *Acta Pharmaceutica Sinica* 1980; 15:175-181