대한예방한의학회지 제12권 제1호(2008년 4월)
Kor. J. Oriental Preventive Medical Society 2008 ; 12(1) : 103-118

한약재-식물성천연화학물질의 항산화 효능 및 기전

김 종 봉*
대구가톨릭대학교 의생명과학과

Anti-Oxidant Efficiency and Memchanisms of Phytochemicals from Traditional Herbal Medicine

Jong-Bong Kim*
Dept. of Medicinal Life Science, Catholic University of Daegu, 330, Geumnak 1-ri, Hayang-eup, Gyeongsan-si, Gyeongbuk, 712-702, Rep. of Korea.

Abstract

Antioxidants are compounds that protect cells against the damaging effects of reactive oxygen species (ROS). Some ROS, such as superoxide and hydrogen peroxide, are normally produced in cells as by-products of biochemical reactions or as signaling molecules. When ROS-generating reactions are activated excessively, pathological quantities of ROS are released to create an imbalance between antioxidants and ROS, called as oxidative stress. Oxidative stress, which may result in cellular damage, has been linked to cardiovascular disease, diabetes, cancer, and other degenerative conditions. In humans the first line of antioxidant defence are the antioxidant enzymes, especially SOD, glutathione peroxidase (GPX), and to a lesser extent catalase, as well as the tripeptide glutathione(GSH). These enzymes will help destroy ROS(reactive oxygen species) such as hydroxyl radical, H_2O_2 and lipid peroxides, while GSH protects against oxidized protein. Many herbal medicines possess antioxidant properties. Herbal anti-oxidants may protect against these diseases by contributing to the total antioxidant defense system of the human body. Here, many herbal medicines including Ginseng, Licorice, Ligusticum Chuanxiong, Ginkgo biloba and many others was reviewed in terms of anti-oxidant efficiency related to their components.

· 접수 : 2008년 3월 18일 · 논문심사 : 2008년 3월 21일 · 채택 : 2008년 3월 29일
* Corresponding author : Jong-Bong Kim, Dept. of Medicinal Life Science, Catholic University of Daegu, 330, Geumnak 1-ri, Hayang-eup, Gyeongsan-si, Gyeongbuk, 712-702, Rep. of Korea.
Tel : 82-53-850-3775, Fax : 82-53-850-3775, E-mail : jbkim@cu.ac.kr

Key words : Herbal medicine, Pytochemicals, Oxidative stress, Antioxidant

I. 서 론

생체내 항산화(antioxidation) 작용이란 여러 요인에 의해 발생한 프리라디칼(free radical)에 의해 산화적 스트레스를 완화시키는 작용을 말한다. 프리라디칼이란 하나 또는 그 이상의 비전자쌍을 가지고 있는 원자, 분자 또는 화합물을 말한다. 특히 산소분자에 비전자쌍을 가진 것을 활성유해산소(reactive oxygen-derived species : ROS) 하는데 생체내 대표적 프리라디칼의 일종이다. 프리라디칼의 산화성 물질과 항산화적 방어 기전의 불균형에 의해 유발되는 산화적 스트레스는 생체 유해에 관련한 보고는 금세기 바로 직전에 있었다고 할 수 있다 (Muller 등, 2007). 그러나 불행하게도 60년 이상이나 프리라디칼 및 산화적 스트레스와의 생체 유해와의 관련성을 큰 주목을 받지 못했다. 특히 질환과 프리라디칼 관련성 최근 20~30전부터 연구가 본격적으로 이루어졌으며 많은 질환의 원인이 산화적 스트레스와 직간접적으로 관련되고 있다는 것이 확인되고 있다 (Yu, 1993).

산화적 스트레스와 질환의 직간접적 원인이 확인 된 후 현재 항산화적 건강보충제 및 기능성 식품이 서구를 비롯하여 우리나라에서도 상품화 되고 있다. 이러한 상품의 주원료는 단일물질도 있지만 대부분 안전성의 이유로 자연에서 생산되는 식물성추출물에 주목하고 있다. 이들 효능은 일반적으로 식물체내 2차대사물인 식물성천연화학물질(phytochemicals)에 기인한다. 최근 연구에 의하면 음식에 포함된 이러한 식물성천연화학물질이 질환의 약 90% 이상에 있어서 예방하는 효능이 있는 것으로 확인되었다(Milner, 1994 ; Goldberg, 1994). 또한 이러한 식이를 바탕으로 미국에서는 암으로 죽은 환자의 3분의 1정도가 식이를 변경함으로써 암이나 죽음을 피할 수 있다고 보고하고 있다 (Milner, 1994 ; Goldberg, 1994). 식물성천연화학물질은 크게 4가지 주요성분 즉, 질소를 가진 환상구조인 alkaloids, phenol 환상구조를 가진 phenolics, terpene구조 가진 terpenoids 그리고 aglycone에 글루코스가 붙은 glycosides 등으로 구분된다. 한약재뿐만 아니라 대부분의 식물이나 채소 등도 이러한 주요 4가지 성분을 가지고 있다.

이들 대부분이 항산화적 기능을 비롯하여 또한 약리 효능도 가지고 있다. 한약재의 주요 약리 기전도 대부분 이들 물질에 의해 규명되고 있다. 본 고찰은 주요 한약재에 대한 항산화 효능에 대해 주요 성분 측면에서 살펴보고 또한 항산화적 효능을 갖는 식물성천연화학물질의 주요 구조에 대한 확인을 함으로써 항산화 기능을 갖는 잠재적 한약재를 탐색할 수 있는 자료 제공을 목적으로 한다.

II. 본 론

프리라디칼의 산화성 물질과 항산화적 방어 기전의 불균형에 의해 유발되는 산화적 스트레스는 생체 유해에 관련한 보고는 금세기 초에 사실상 있었다(그림 1). 그러나 불행하게도 60년 이상이나 프리라디칼 및 산화적 스트레스와의 생체 유해와의 관련성을 큰 주목을 받지 못했다. 특히 질환과 프리라디칼 관련성 최근 20~30전부터 연구가 본격적으로 이루어졌으며 많은 질환의 원인이 산화적 스트레스와 직간접적으로 관련되고 있다는 것이 확인되고

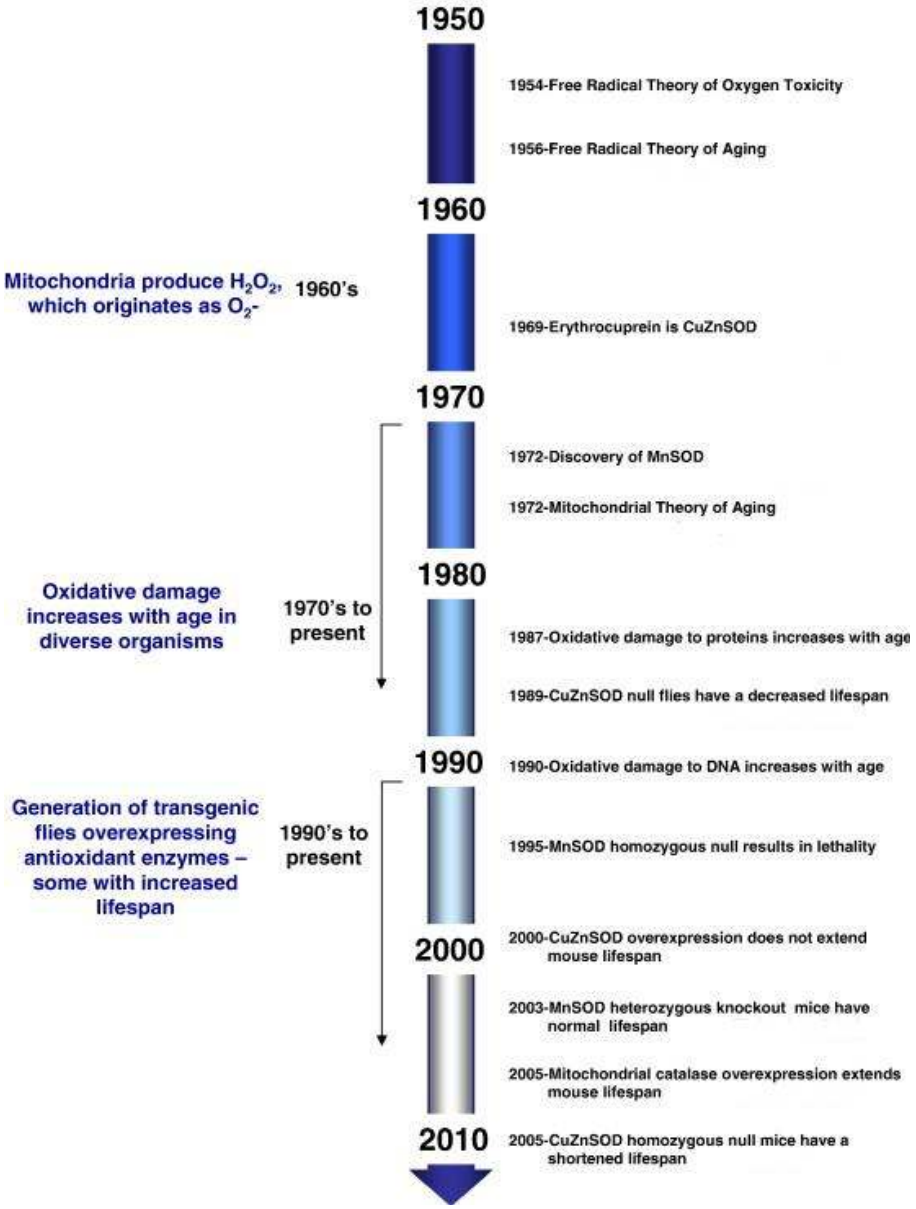

그림 1. ROS(Reactive oxygen species) 생성장소, 항산화 방어시스템과 질환 관련 도표 : 본 그림은 포유류 세포에서 확인된 것이다. 대부분의 항산화 방어시스템은 세포질에 존재하지만 ROS는 생성은 미토콘드리아가 주요 장소임을 확인할 수 있다(cited from Muller 등, 2007).

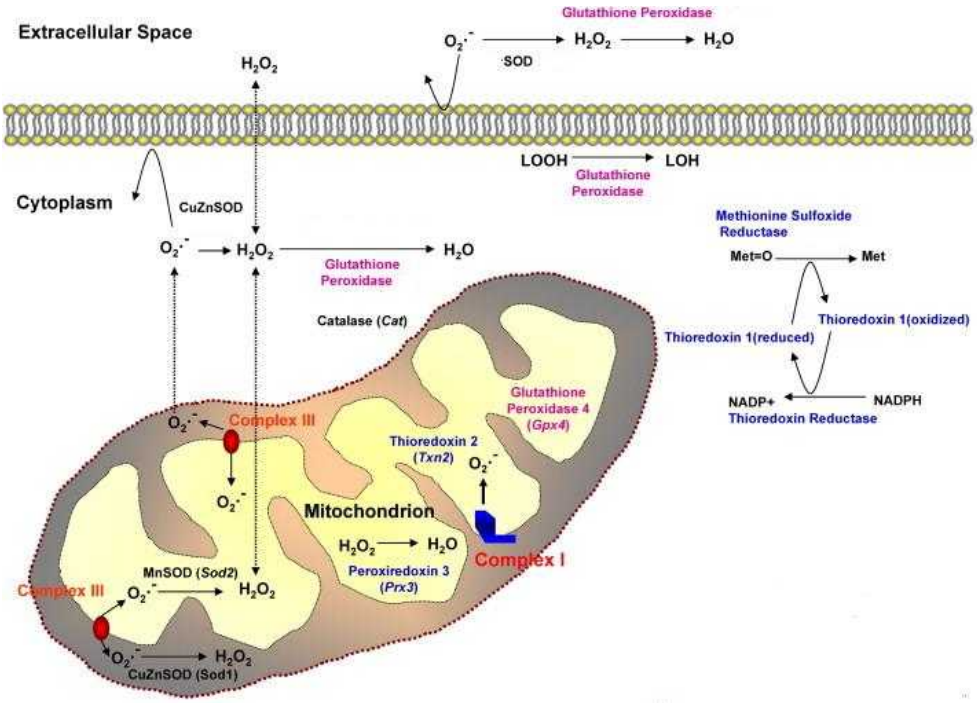

그림 2. 미토콘드리아에서의 superoxide의 생성과 항산화 방어기전 : 미토콘드리아에서의 산소는 전자전달계의 불안정으로 superoxide anion이 생성되며 세포내 가장 중용한 프리라디칼 생성 장소이다(cited from Muller 등, 2007).

있다. 이러한 산화적 스트레스는 급성적 질환의 원인보다 장기적으로 서서히 손상이 되어 그 기능이 아주 약하게 되어 발생하는 만성적 질환의 원인이 된다. 이러한 장기간에 걸친 산화적 스트레스에 인한 대표적인 현상은 노화를 대표적인 예로 들 수 있다. 일반적으로 과도한 식이는 미토콘드리아에서의 유해활성산소(reactive oxygen species : ROS)를 증가시켜 세포 노화를 촉진 시킨다(Warner 등, 1995). 연구결과에 의하면 40% 열량제한을 통해 ROS인 H_2O_2 발생이 약 40% 정도 감소되었으며 또한 개체 수준의 노화를 지연시키는 것으로 확인되었다(Gredilla 등, 2001).

이와 같이 산화적 스트레스를 제어함으로써 노화지연뿐만 아니라 질환 역시 예방이 가능한 것으로 확인되고 있다(Yu, 1993). 이러한 측면을 고려할 때 세포내에서 산화적 스트레스를 유발하는 곳에 대한 이해는 무엇보다도 중요하다고 할 수 있다.

1. 세포내의 산화적 스트레스의 생성과 항산화 시스템

생체 내에서 프리라디칼의 대표적 생성 장소는 미토콘드리아이다. 그림 2에서처럼 생체 내 흡입된 산소분자는 미토콘드리아의 전자전달계를 통해 환원되어 물로 바뀐다. 사람의 체내에서 흡수된 산소의 90%는 미토콘드리아에서 에너지 ATP를 생성하는데 사용된다. 그러나 미토콘드리아의 전자전달계를 통해서 3~

5%의 산소는 ROS로 변하게 된다. 그러나 이들 대부분은 미토콘드리아 및 세포내 항산화 방어시스템에 의해 제거된다. 그러나 전자수용체인 NADH의 과잉공급에 의해 전자전달계와의 uncoupling reaction이 발생하면 전자전달계의 complex I에서 superoxide anion을 미토콘드리아 기질로 배출하게 된다. 이는 정상적인 상태에서 3~5% 산소가 ROS로 전환되는 것보다 훨씬 많은 약 10% 이상 ROS로 전환되어 산화적 스트레스를 유발 및 질병 발생과 연관되어있다. 그림 1에서처럼 superoxide anion이 직접적으로 막을 통과할 수 없어 SOD superoxide dismutase에 의해 H_2O_2로 환원되어 세포막 밖으로 나가게 된다. 그러나 이들은 $OH^{\cdot}$ (hydroxyl radical)를 생성 또는 막의 지질과 결합하여 연쇄반응을 통해 세포를 파괴한다. 특히 이들 라디칼은 친전자성이라 세포내 단백질 및 DNA 등의 전자가 풍부한 물질과 결합하여 암을 비롯한 다양한 질환에 대한 직간접적 원인이 된다. 또한 Nitric oxide(NO)도 산화되어 활성 NO로 변하게 되어 ROS와 유사하게 독성을 유발하게 된다. 대부분은 정상적인상태에서 superoxide anion은 SOD, H_2O_2은 catalase와 glutathione peroxidase(GPX), 그리고 지질과산화에 의해 생성된 유기라디칼(organic radical)은 GSH와 GPX에 의해 라디칼 제거 또는 H_2O로 전환된다.

또 다른 산화적 스트레스의 중요한 장소는 외인성물질 대사를 담당하는 cytochrome P450 (CYP)을 중심으로 하는 효소시스템의 활성이 이루지는 간이다. 체내에 들어오는 독성물질을 비롯하여 한약재, 약물 등 우리 생체 내에서 생성되지 않으면서 정상정인 식이(diet)에 포함되지 않는 모든 물질들을 외인성물질(xenobiotics)이라 한다. 이들 외인성물질은 생체의 깨진 균형을 정상적으로 또는 질환치료를 위해서 이용되는 양약재, 한약재 등의 약물을 비롯하여 오염물질들이 이에 해당된다.

이러한 외인성물질이 간에 오면 4~6시간 후에 CYP 효소가 발현에 의해 대사되어 체외로 배출된다. 이러한 기질과 CYP 효소가 정상적인 반응 상태에서는 특별한 문제가 발생하지 않는다. 그러나 미토콘드리아의 전자전달계에서 산소의 전자 이동시 uncoupling 반응으로 인하여 ROS인 superoxide anion이 발생하는 것처럼 비정상적인 상태 즉 CYP의 기질 형태, pH, 이온력(ion strength)과 산소농도 등에 의한 uncoupling 반응으로 ROS(reactive oxygen species)가 발생하게 된다(그림 3). 특히 최근 연구에 의하면 기질이 없어도 CYP와 관련된 효소들의 작용에 의해서 ROS가 생성되며 특히 CYP의 활성이 높으면 높을수록 프리라디

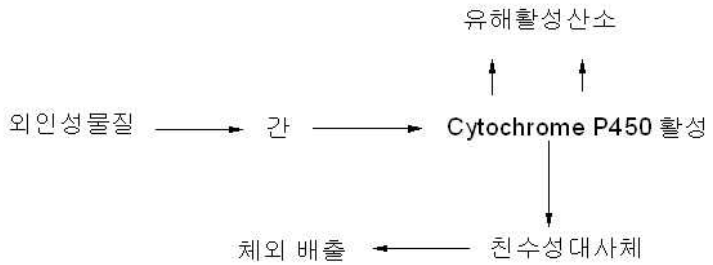

그림 3. 간에서의 **Cytochrome P450** 활성에 의한 유해활성산소 생성
외인성물질의 대사를 위해 발현된 Cytochrome P450이 활성화 되면 미토콘드리아에서 처럼 유해활성산소가 발생하는 기전과 유사하게 발생한다.

칼인 superoxide anion이 발생하여 산화적 스트레스에 의한 간세포 손상을 줄 수 있는 가능성 높다.

따라서 한약재의 항산적 스트레스에 대한 항산화 효과와 더불어 세포내 최대 산화적 스트레스의 유발원인 미토콘드리아 및 CYP 효소에 의한 산화적 스트레스와의 관련성을 규명하는 것은 한약재에 의한 주요 질환의 예방 및 치료 효능에 대한 약리 기전을 규명하는데 중요하다고 할 수 있다. 이러한 연유로 최근에 다양한 한약재의 항산화 효능이 인삼을 비롯하여 감초, 천궁 등이 많이 연구 및 고찰되어 왔다 (Park 등, 1999 ; Park 등, 2002). 특히 생물체가 아닌 in vitro에서의 한약재의 항산화 잠재력에 대한 이해는 한약재의 새로운 응용에 많은 도움이 될 것으로 사료된다.

2. 주요 한약재의 항산화 효능을 가진 식물성천연화학물질 분석

본 고찰에서 항산화 효능에 대한 한약재는 대표적인 약재인 인삼을 비롯하여 감초, 천궁 그리고 은행잎추출을 중심으로 이루어졌다. 인삼은 10여종으로 존재하는데 우리나라에서 일컫는 인삼은 Panax ginseng C. A. Meyer이다. 인삼은 아미노산, 펩티드와 미네랄 등을 함유하고 있지만 식물성천연화학물질의 주요 4가지 주요성분 중 ginsenoside이라는 glycoside가 항산화 기능을 하는 성분으로 알려졌다. Ginsenoside 또는 saponin는 triterpene dammarane 구조의 유도체이다. 지금까지 80여종의 ginsenoside가 여러 종류의 인삼에서 확인되었고 Panax ginseng인 경우는 20여종이 뿌리, 잎과 발아로부터 추출되었다. 각 종류의 ginsenoside를 가수 분해하면 여러 종의 당을 분리할 수 있는데 이들 종류와 수와 그리고 위치에 따라 ginsenoside을 명명한다. 당은 주로 glucose, maltose, fructose와 saccarose 등이 triterpene 골격 C-2, 6, 20번 위치에 붙어있다. 예를 들면 ginsenoside Rb_1인 경우 4개의 glucose를 가지고 있으며 Rb_2인 경우는 glucose와 arabinose를 가지고 있다. Panax ginseng의 뿌리에서 단위 무게당 가장 많이 들어 있는 ginsenoside는 약 0.4%로서 Rb_1과 Rg_1이다(Soldati 등, 1980 ; Shibata 등, 1985). 따라서 대부분의 인삼의 항산화 효능은 인삼뿌리에 의한 것으로 노화를 비롯한 다양한 질병과 산화적 스트레스 유도성 물질에 대한 인삼의 항산화 효능과 관련하여 많이 이루어졌다.

감초의 경우 식물성천연화학물질의 주요 4가지 주요성분 중 glycyrrhizin라는 glycoside가 주요 유효성분이다. 감초는 무게의 6~14%가 glycyrrhizic acid에 Ca^{2+} 또는 K^{+}가 붙은 glycyrrhizin으로 구성되어 있다. 감초의 단맛은 glycyrrhizin에 기인하는데 설탕보다 약 50배 정도 높다. Glycyrrhizin은 가수분해에 의해 한 분자의 glycyrrhetic acid와 두 분자의 glycuronic acid로 분리된다. 인체에서 glycyrrhzin은 장에서 체내로 흡수되기 전, 대다수는 *Eubacterium L-8*에 의해 18 β-glycyrrhetic acid로, 소수는 *Streptococcus LJ-22*에 의해 18 β-glycyrrhetic acid-3-0-β-D-glucuronide로 대사된다(Kim 등, 1999). 감초는 또한 glycyrrhizin외의 배당체로서 liquiritin, isoquiritin, neoliquiritin 등 12가지 이상을 함유하고 있다(Zeng 등, 2000). 또한 항궤양 물질로 알려진 licorione과 methanol 추출물인 FM 100, nonacid 물질인 phenylpentol, plaunotol과 teprenon, 그리고 면역억제 기능을 가진 LX라는 물질 등이 확인되었다(Takeuchi 등, 1991). 그러나 감초에 대한 연구는 이들 물질들 중 glycyrrhzin과 그 대사체인 glycyrrhetic acid와 glabridin에 대한 항산화 이다소 확인되었다.

천궁은 다년생인 Ligusticum Chuanxiang Hort (L. wallichii Franch., Umbelliferae)의 뿌리와 줄기 부분을 일컫는다. 천궁에서는 감초의 경우

식물성천연화학물질의 주요 4가지 주요성분 중 alkaloid인 tetramethylpyrazine(Lugustrazine : TMP), leucylphenylalanine anhydride와 perlolyrine 등과 oily alkaloid인 ferulic acid, cnidilide, neocnidilide을 비롯하여 ferulinolol, Butylidenephthalide 등 40여가지 성분이 분리되었다(Huang, 1993). 그러나 지금까지 천궁에 대한 연구는 주로 tetramethylpyrazine(Lugustrazine : TMP)을 중심으로 ferulinolol, butylidenephthalide 등을 통해 항산화적 효능이 이루어져 왔다.

은행잎추출물은 식물성천연화학물질의 주요 4가지 주요성분 중 폴리페놀계열인 플라보노이드배당체와 테르펜이며 특히 플라보노이드 배당체 중 quercetin, kaempferol과 isorhamnetin 등이 항산화 효과를 나타내는 것으로 알려졌다(Sestili 등, 1998). 그러나 은행잎만 함유한 특유의 성분인 bilobalid와 ginkgolide 또한 항산적 효능이 있는 것으로 확인되었다(Pietta 등, 2000).

이와 같이 인삼, 감초, 천궁을 비롯하여 은행잎추출물의 항산화적 효능은 식물체내에서 2차 대사물로 생성되는 대부분 식물성천연화학물질의 4가지 주요 성분인 alkaloids, phenolics, terpenoids 그리고 glycosides 등에 의해 이루어진다고 할 수 있다.

3. 주요 한약재의 항산화 효능 및 기전

한약재의 항산화 효능에 연구는 식물성천연화학물질의 특성 성분에 의한 유해활성산소의 직접적인 제거 또는 CYP 효소의 억제와 항산화 효소 및 물질의 증가 등에 대해 주로 연구가 이루어졌다.

인삼의 경우에는 실험쥐의 연령군을 달리한 연구에서 ginsenoside는 젊은 군보다 노화된 군에서 증가된 지질과산화 정도를 젊은 군 수준으로 감소시키는 것으로 확인되었다(Sun, 등, 1989). 일반적으로 SOD를 비롯하여 예방적인 항산화제의 효소 활성이 연령과 더불어 감소한다는 것으로 알려졌다(Cand 등, 1989). 따라서 이들 효소에 대한 활성의 증가는 간접적으로 인삼의 항산화적 기능에 의한 항노화적 역할을 기대할 수도 있다. 앞서 언급한 것처럼 세포는 정상적인 대사 과정에서도 미토콘드리아의 uncoupling reaction에 의해 산화적 스트레스를 유발한다. 그러나 이러한 uncoupling reaction외에도 약물이나 독성물질 등에 의해서도 산화적 스트레스가 유발된다. 특히 이들 물질들은 미토콘드리아에서 보다도 간에서 이들 물질들이 cytochrome P450 계열의 효소에 의한 생화학적 전환(biotransformation) 과정에 의해서도 발생한다. 이러한 과정을 통한 인삼의 항산화 효능이 paraquat(PQ)를 이용하여 확인되었다(Kim 등, 2004). 시험쥐에 PQ를 투여한 후 홍삼의 사포닌 성분을 투여한 결과 간에서 항산화 효소인 SOD, catalase와 GPX 등의 활성이 높았고 또한 지질과산화 정도가 현저히 감소한 것으로 확인되었다.

이러한 인삼의 항산화 효능은 동물에서 뿐만 아니라 사람을 대상으로 한 실험에서도 확인되었다(Choi 등, 2004). 과도한 유산소성 운동시 미토콘드리아 내에서 산소 비율이 증가함에 따라 전자전달계에서 또한 uncoupling reaction이 발생한다. 이는 결국 운동시 산소소비량의 증가에 따라 ROS에 발생에 의한 산화적 스트레스가 증가하게 된다. 유산소 운동에 참여한 노인과 젊은 연령층이 사람들 모두에서 홍삼에 의한 혈청 지질과산화가 유의하게 감소된 것으로 확인되었다(Choi 등, 2004). 이러한 결과 볼 때 인삼의 항산화적 효능은 독성물질 그리고 유산소운동 등에 의해 발생하는 산화적 스트레스가 동물뿐만 아니라 사람에게서도 확인되었다.

항산화제로서 인삼의 ginsenoside의 기전에 대

한 연구는 비교적 다소 이루어졌다. Ginsenoside를 투입한 실험 쥐의 간에서 지질과산화의 정도를 약 30%까지 감소되었고 이는 Rb_1과 Rg_1에 의해 세포내 항산화 효소인 catalase와 GPX 활성의 증가에 의해 기인한다고 확인되었다(Deng 등, 1991). 그러나 Rb_1에 의한 SOD 활성의 변화는 없었다. 이는 저산소증에 의해 증가된 뇌의 지질과산화가 Rb_1에 의한 SOD 활성 증가에 기인한다는 연구 결과(Li, 등, 1990)와 비교하면 조직이나 기관에 따라 항산화 효소의 활성을 달리 할 수 있다는 것을 의미한다. 이와 같이 프리라디칼의 생성을 차단하는 예방적인 항산화 효소의 활성을 증가시키는 것으로 ginsenoside의 항산화적 기전을 설명할 수 있다. 최근 ginsenoside에 의해 이러한 효소의 활성 증가에 대한 분자 생물학적 접근으로 그 기전이 조금씩 규명되고 있다. 최근 Rb_1과 Rb_2가 유전자 발현을 자극하는 전사 인자(transcription factor)인 AP_2를 통해 SOD의 활성을 증가시킨다고 확인되었다(Kim, 등, 1996). 이는 ginsenoside의 항산화성 기능과 관련하여 그 기전의 이해하는데 있어서 지금까지 분자 생물학적 측면에서 가장 깊게 연구된 것이다.

한편으로는 ginsenoside에 의한 NO(nitric oxide)의 생성으로 항산화적 기능을 설명할 수 있다. NO는 화학 구조적 특성으로 인하여 superoxide anion과 반응, 제거하는 scavenger 역할을 한다(Blough 등, 1985). Ginsenoside 인 경우, NO의 생성을 유도, 프리라디칼에 의한 폐혈관의 손상이 Rb_1과 Rg_1 등에 의해 감소되었다고 보고되었다(Kim 등, 1992). 그러나 Rb1보다 Rg_1이 NO synthase 활성을 유도하여 NO의 생성을 촉진시킨다고 확인되었다 (Fan 등, 1995). 또한 이들은 NO의 생성이 항산화 효소 즉, SOD와 catalase 등의 활성 유도에 의한 ginsenoside의 항산화적 기능을 추정하고 있다(Gillis 등, 1997). NO는 지난 20여년동안 세포조절 및 신호전달체계에서 제2신호물질(second massemger)로서 많은 연구가 이루어졌다(Murad, 1998). 이러한 측면에서 고려 해볼 때 ginsenoside에 의한 NO 생성은 항산화 효소 등의 발현에 대한 추정은 상당히 의미가 있다고 볼 수 있다.

Ginsenoside와 같은 사포닌 배당체뿐만 아니라 비사포닌 분획물인 인삼의 polyphenol 분획 역시 항산화 효능이 있는 것으로 확인되었다(Choi 등, 2003). Polyphenol 분획물에 대한 구체적인 성분 분석은 이루어지지 않았지만 phenolic acid, panaxylnol 그리고 polyacetylene 등으로 추정되고 있다(Choi 등, 2003). 특히 이들 연구에 의하면 이러한 polyphenol 분획물이 전자공여능이 있는 것으로 확인되었다. 이러한 측면은 인삼의 사포닌 성분이 항산화 방어시스템의 효소인 GPX, SOD와 catalse의 활성 증가를 유도할 뿐만 아니라 전자 부족에 기인한 프리라디칼을 직접적으로 포획, 제거할 수 있다는 측면에서 또 다른 항산화 효능의 기전을 설명하는 것으로 사료된다. 또한 이들 연구에 의하면 polyphenol 분획물이 phospholipase의 활성을 억제하여 지질과산화물의 축적을 억제한다고 알려졌다. Phospholipase는 Ca^{2+}-dependent 효소로 Ca^{2+}가 미토콘드리아 내막의 상해를 통해 세포질로 방출되어 활성이 증가된다. 이와 관련하여 최근 ginsenoside에 의한 Ca^{2+}의 방출을 막아 산화적 스트레스의 예방에 대한 연구가 이루어졌다. 칼슘이 방출되는 칼슘 통로(single Ca^{2+} channel)의 활성이 ginsenoside에 의한 저해에 기인한다고 보고되었다 (Wang 등, 1994 ; Jiang 등, 1992). 특히 Rg_1, Rg_2과 Rh 등이 황산화와 관련하여 Ca^{2+} 통로를 막는 것으로 알려졌다(Jiang 등, 1996).

이와 같이 인삼은 배당체인 ginsenoside 뿐만 아니라 polyphenol 분획물 역시 항산화 효능이 있는 것으로 확인되었다. 이들의 항산화 기전은 대표적인 항산화 효소인 SOD, catalase와 GPX 등의 활성을 증가시키는데 이는 이들 유전자의 황설과 밀접한 연관이 있는 것으로

추정된다. 이러한 효소활성 뿐만 아니라 인삼의 성분이 직접적으로 프리라디칼과 결합하여 제거하는 radical-scavenging 역시 주요한 인삼의 항산화 기전으로 이해된다. 또한 세포내 칼슘 등과 같이 미네랄의 이동을 제어함으로 이와 관련된 효소의 활성을 억제하여 항산화 효능의 기전을 또 다른 측면에서 이해된다.

앞서 언급하였듯이 산화적 스트레스는 체내 항산화적 물질과 산화적 물질의 불균형에 의해 지질, 단백질을 비롯하여 핵산 등의 산화로 특히 만성적 질환을 유발하는 원인이 된다. 예를 들면 동맥경화증은 초기에 대식세포에서 방출되는 유해활성산소인 superoxide에 의해 LDL (lowdensity lipoprotein) 산화가 중요한 원인인 것은 잘 알려진 사실이다(Aviram 등, 1996). 이와 관련하여 감초의 항산화 효능은 감초의 glycyrrhzin과 그 대사체인 glycyrrhetic acid와 glabridin에 대한 효능에 대한 확인이 주로 많이 이루어져왔다(Park 등, 2002). 연구에 의하면 유해활성산소의 생성에 관여하는 NADPH oxidase 효소계를 감초의 isoflavin인 glabridin이 저해하여 동맥경화증의 발생을 억제하는 것으로 확인되었다(Belinky 등, 1998a ; Belinky 등, 1998b ; Vaya 등, 1997 ; Rosenblat 등, 1999). LDL은 지질과산화(lipid peroxidation)를 유발하는 외인성물질에 의해서도 산화가 이루어지는데 glabridin에 의해 현저히 산화가 감소되었다(Belinky 등, 1998b). 또한 glabridin은 에너지 생성 장소인 미토콘드리아의 전자전달계에서 발생하는 superoxid anion에 의한 산화적 스트레스(oxidative stress)도 감소시키는 것으로 확인되었다 (Haraguchi 등, 2000). 이는 노화에 따르는 미토콘드리아의 기능 저하를 막아 노화 지연 효과에 도움이 된다고 사료된다. 이들에 의하면 glabridin의 OH group이 항산적 효과에 중요한 역할을 하는 것으로 알려졌다. 또한 감초의 glycyrrhizine은 혈장에서 항산화효소인 superoxide dismutase의 증가를 유도하여 동맥경화증 예방에 크게 기여하는 것으로 확인되었다(Guo, 1991). 또 다른 유해활성산소의 생산 효소인 xanthine oxidase 역시 licochalcone 계의 물질들에 의해 활성이 억제되는 것으로 감초의 항산화적 효과를 설명하고 있다(Haruguchi 등, 1998 ; Hatano 등, 1989). 따라서 감초의 주요 성분들이 프리라디칼 생성을 하는 효소계의 활성을 억제할 뿐만 아니라 프리라디칼을 제거하는 효소의 활성을 유도하는 하는 것으로 항산화 효과를 설명할 수 있다. 감초의 이러한 항산화적 기능에 의한 항독 효능은 실제로 CCl_4에 의해 유도된 지질과산화가 원인이 되어 간세포 괴사를 감초가 저해하는 것으로 설명이 가능하다(Wang 등, 1993). CCl_4뿐만 아니라 다른 많은 외인성물질이 간에서 대사되어 수용성 물질로 전환되어 담관을 통해 배출되지만 대사체가 장의 미생물에 의해 전환되어 재흡수를 통해 간독성을 유발하는 경우도 있다. 장에서 대사체 전환에 관련된 효소는 미생물의 β-glucuronidase로서 대사체와 glucuronide를 분해시켜 독성 물질의 재흡수를 촉진시킨다. 감초의 β-glycytrrhetic acid는 장내 미생물의 β-glucuronidase의 활성을 저해하여 결과적으로 배출된 대사체의 전환을 저해, 간독성을 억제한다고 알려졌다(Shim 등, 2000). 그러나 감초의 항독 효능에 있어서 무엇보다 중요한 기능은 외인성 물질에 대해 간에서 Phase II 기능을 증가시키는 것이다. Acetaminophen은 CYP450 계에 의한 Phase I 과정을 거쳐 Phase II의 glucuronidation을 통해 배출된다. Glycyrrhizin을 투여한 결과, UDP-glucuronic acid가 약 5배정도 증가되어 acetaminophen의 배출을 유도하는 것으로 확인되었다(Moon 등, 1997). 특히 감초의 flavonoid는 glutathione뿐만 아니라 glutathione S-transferase의 활성을 증가시키며 이는 Phase I에서 생성된 친전자성(electrophilic) 물질의 불활성을 유도한다(Shankel 등 ; 1993 ; Kuo 등, 1992). 이는

Phase II의 기능을 활성화시켜 외인성물질에 대한 간 손상을 항산화적 효능을 통해 감소시키는 감초의 중요한 기전으로 고려할 수 있다.

천궁에 대한 항산화적 효능 연구는 주로 tetramethylpyrazine(Lugustrazine : TMP)을 중심으로 ferulinolol, Butylidenephthalide 등을 통해 이루어져 왔으며 Park 등의 조사에 대한 산화적 효능을 요약하였다. TMP는 혈액순환에서 중요한 활성물질로서 작용하지만 항산화적 효능에서도 천궁의 주요 성분으로 확인되었다. 허혈성 저산소증후 reoxigenation은 xanthine oxidase의 활성을 증가시켜 superoxide anione의 생성에 의한 산화적 손상을 유발하는 것은 잘 알려진 사실이다(Saugstad, 1996). 심폐유출(cardiopulmonary bypass)을 가진 환자의 수술 동안에 TMP를 처리한 결과, 지질과산화 정도가 감소하였고 항산화적 효소인 SOD, GSH-Px 등의 활성이 현저히 증가하는 것으로 확인되었다(Lin 등, 1997). 특히 뇌경색, ischemia-reperfusion과 LDL에 의해 유도된 혈관의 내상피 세포막의 산화적 손상에 대한 TMP의 효능은 미세혈관의 손상을 감소시키는 것으로 확인되었다(Wu 등, 1994 ; Li 등, 1994 ; Zhang 등, 1994). 또한 hemorrhagic shock에 의해 감소된 SOD의 활성과 지질과산화 증가에 대해 TMP의 효능이 확인되었다(Wang 등, 1997). 이러한 항산적 효과는 항산화 효소의 증가로 설명이 가능하지만 TMP에 의한 직접적인 유해활성산소 특히 superoxide anion의 dismutation의 촉매를 유도함으로서 설명되기도 한다(Zhang 등, 1994 ; Huang 등, 1994 ; Fan 등, 1994). 초기 동맥경화증(atherogenesis)에서 LDL(low density lipoprotein)의 산화는 중요한 병인으로 잘 알려졌다(Aviram 등, 1996). LDL 산화는 대식세포에서 방출되는 유해활성산소인 superoxide에 의해 이루어진다. TMP는 이러한 LDL에 의해 유발된 산화적 스트레스에 대한 지질과산화 정도에 유의한 차이가 없다는 연구 결과 또한 보고되었다(Zhang 등, 1994). 특히 ischemia에 의한 산화적 스트레스에 의한 해마(hippocampus)의 신경세포의 괴사에도 TMP의 항산적 효능도 확인되었다(Luo 등, 1994).

은행잎추출물(Ginkgo biloba)에 의한 항산화적 효과는 superoxide anion을 제거시키는 supeoxide dismutase와 유사한 역할을 하는 것으로 확인되었다(Pincemail 등, 1989). 또한 은행잎추출물은 인삼의 항산화 기전의 일부처럼 외인성물질의 간대사를 담당하는 cytochrome P450의 활성을 저해시킴으로써 superoxide anion 생성을 유도, 산화적 스트레스 증가를 억제시킨다(White 등, 1996). 이러한 다양한 기전을 통해 은행잎추출물은 다른 어떤 물질보다 강력한 항산화적 효능을 가지는 것으로 사료된다.

4. 기타 한약재의 항산화 효능

현재 이용되고 있는 한약재 및 약용식물 118종의 메탄올 추출을 통해 항산화 효능이 DPPH (1, 1-diohenyl-2-picryl hydrazyl) 및 superoxide anion의 소거능으로 검증되었다(Jung 등, 2004). 대표적인 항산화 물질인 vitamin C가 약 DPPH 소거능이 약 97.3% 기준으로 하여 괴화(Sophora japonica)의 경우 76.9%, 작약(Paeonia lactiflora) 57.1%, 생강(Zingiber officinale) 48.3%, 회수(Camptotheca acuminata Dence) 50.9% 등이 높은 것으로 확인되었다. DPPH 소거능이 높다는 것은 전자가 부족한 프리라디칼에 대해 한약재의 특징 물질이 전자를 제공함으로서 라디칼의 활성 또는 제거한다는 것을 의미한다. 미토콘드리아에서 가장 많이 생성되는 superoxide anion의 소거능에 대해서는 박하(Metha arvensis), 비파엽(Eriobotrya japonica), 초과(Amomum costatum), 애엽(Artemisia asiatica), 괴화(Sophora japonica) 등의 70% 이상의 높은 소거율이 확인되었다(Jung 등, 2004). 이와 유사하게 95% 메탄올 추출 한약재에서도 항산

화 효능이 확인되었다(Hah 등, 2005). 배초향(Agastache rugosa), 어성초(Saururus xhinesis), 이지풀(Geranium sibiricum), 선학초(Agrimonia pilosa), 뱀무(Geum japonicum), 기린초(Sedum kamtschachaticum)와 소엽(Perilla fructescens) 등 역시 라디칼 소거능이 있으며 이중 기린초는 대표적 항산화 물질인 tocopherol보다 2배 이상이 효능이 있는 것으로 확인되었다.

한약재의 superoxide anion 제거 효능뿐만 아니라 ROS 중에서 가장 강력학 활성을 가진 hydroxyl radical에 대한 radical-scarvenging에 대한 연구도 이루어졌다(Min 등, 2007). 오가피(Astragalus membranaceus), 황정(Polygoatum stenophyllum), 당기(Angelica gigas), 오가피(Acanthopanax sessiliflorus) 등 독활(Angelica pubescens) 등이 hydroxyl radical에 대한 radical-scarvenging이 확인되었는데 vitamin C의 85% 제거율을 보인 것과 비교하여 오가피가 약 80% 제거율로 가장 항산화 효능이 높은 것으로 확인되었다.

그러나 이들 대부분의 한약재는 인삼, 감초, 천궁을 비롯하여 은행잎추출물과 같이 식물성천연화학물질의 주요 4가지 성분인 alkaloids, phenolics, terpenoids 그리고 glycosides 등의 성분 분석을 통한 항산화 효능이 이루어지지 않았다. 따라서 이러한 스크린 단계에서 확인되면 한약재의 어느 특정 성분이 항산화적 효능을 나타내는지 규명의 필요성이 있다고 할 수 있다.

3. 한약재 및 식물성천연화학물질의 전형적인 항산화 물질

이와 같이 주요 한약재의 항산화적 효능을 확인 할 수 있는데 이러한 한약재의 효능은 대부분 식물체내 2차대사물인 식물성천연화학물질(phytochemicals)에 기인한다. 식물성천연화학물질은 크게 4가지 주요성분 즉, 질소를 가진 환상구조인 alkaloids, phenol 환상구조를 가진 phenolics, terpene구조 가진 terpenoids 그리고 aglycone에 글루코스가 붙은 glycosides 등으로 구분된다. 그림 4에서처럼 이들 flavoniod 비롯하여 terpenoids의 일종인 carotenoid 그리고 alkaloids 등의 일반적 구조와 유도체를 나타냈다.

Cartenoids(커로테노이드)는 식물의 색소에 많이 들어 있으며 현재까지 500~600여종의 cartenoids가 확인되었다(Delgado-Vargas 등, 200). 카로테노이드는 지질성 peroxyl 라디칼와 유해활성산소 모두를 제거할 수 있다(Stahl 등, 1887). 그러나 여러 종류의 카로테노이드의 항산화 기전은 아직 정확하게 밝혀지지 않았다. Polyphenolics(폴리페놀)은 약 5,000여종 이상이며 이중 2,000여종의 flavonoid가 확인되었다. 폴리페놀은 환원성이 있어 유해활성산소인 singlet oxygen을 제거할 뿐만 아니라 지질과산화를 촉진시키는 메탈을 chelating할 수 있다(Kähkönen 등, 1999 ; Rice-Evans 등, 1995). 이와 같이 다양한 식물성천연화학물질이 항산화 효능을 지니고 있다. 앞서 살펴 본 것처럼 대부분의 한약재 역시 식물성천연화학물질을 포함하고 이들의 성분과 더불어 한약재의 성분과의 비교분석을 통해 다양한 한약재의 효능 및 그 가능성을 확인 할 수 있다.

V. 결 론

이상과 같이 수많은 한약재에서 대부분의 약재가 항산화적 효능의 확인되었으며 특히 이들 한약재의 성분 중 배당체가 중요한 항산화 효능을 발휘하는 것으로 추정된다. 인삼의 경우 이소프렌 단위 6개로 만들어진 탄소수 30개의 화합물인 tritepene 골격에 glucose, maltose, fructose와 saccarose 등이 결합한 ginsenoside라는 배당체 대부분이 항산화 효능이 있는 것

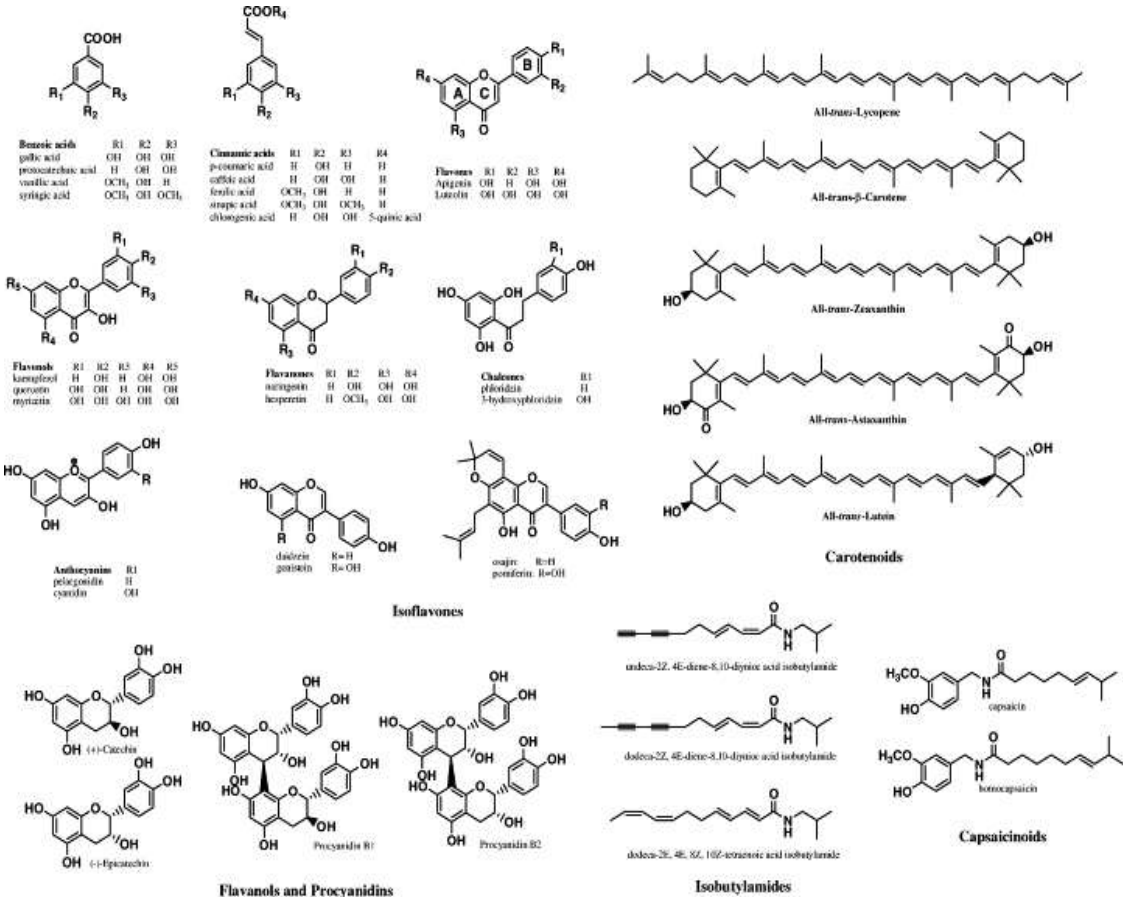

그림 4. 한약재 및 식물성천연화학물질(phytochemicals)에 함유된 주요 항산화 물질의 화학적 구조 : 전형적으로 한약재 및 식물성천연화학물질의 항산화 물질인 polyphenolics, carotenoids와 amides의 화학적 구조이다(Cited from Tsao 등, 2004).

으로 확인되었다. 감초 또한 배당체를 비롯하여 liquiritin, isoquiritin, neoliquiritin 등 12가지 이상을 함유하고 있으며 이중 glycyrrhzin과 그 대사체인 glycyrrhetic acid와 glabridin이 대표적으로 항산화 효능이 있는 것으로 확인되었다. 은행잎추출물 역시 플라보노이드배당체 특히 quercetin, kaempferol과 isorhamnetin 등이 항산화 효과를 나타내는 것으로 확인되었다. 따라서 한약재의 주요 성분 중 배당체가 주로 항산화 효능을 발휘하는 것으로 추정된다. 그러나 인삼의 polyphenol 분획물, 은행잎 추출물의 trepene과 천궁의 alkaloid 성분인 tetramethylpyrazine 등이 강력한 항산화 효능도 확인되어 한약재의 다양한 성분이 항산화 효능이 나타내는 것으로 추정된다. 생물체를 이용하지 않고 in vitro에서 프리라디칼 제거능 연구에서 괴화(Sophora japonica), 기린초를 비롯하여 독활 등이 아주 높은 항산화 효능이 확인되었다. 그러나 이러한 한약재는 프리라디칼에 대한 높은 소거능이 확인되었지만 이는 생물체에서 확인되지 않아 좀 더 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다. 특히 대부분 식물체내 2차대

사물인 식물성천연화학물질(phytochemicals) 즉 alkaloids, phenolics, terpenoids 그리고 glycosides 등의 알려진 항산화 효능과 다양한 한약재의 구성성분에 대한 비교 분석을 통해 좀 더 한방의 과학화 및 한약재 효능을 입증할 수 있는 계기가 될 수 있다. 이러한 한약재의 항산화 효능은 유해활성산소의 직접적인 제거, 산화적 스트레스의 발생원인 CYP의 효소 활성 및 억제 그리고 체내 존재하는 항산화적 효소 및 물질에 대한 활성 등의 측면에서 이루어지는 것이 바람직하다고 할 수 있다.

참고문헌

김동조, 성금수, 김동원, 고성룡, 장재철, Paraquat 유도 산화적 스트레스에 대한 홍삼 사포닌의 항산화 효과, 2004, J. Ginseng Res. 28(1) : 5-10.

민성희, 이보람, 제천산 약용식물 추출물의 항산화 특성. 한국식생활문화학회지, 2007, 22(3) : 336-341.

박영철. 감초의 효능과 독성, 한국독성학회지. 2002, 3 : 301-309.

박영철, 이선동, 정해원, 인삼의 항노화 효과와 미래의 연구 방향, 1999, 대한보건협회학술지, 25(2) : 65-76.

박영철, 이선동, 허용, 김현수, 이인선, 천궁의 혈액순환과 항산화적 효과, 한국예방한의학회지, 2002, 2 : 86-94.

정성제, 이진희, 송효남, 성낙슬, 이승은, 백남인, 약용 식물 추출물의 항산화 활성 검색, J. Korean Soc. Agric. Chem., 2004, 47(1) : 135-140.

최종환, 김영수, 이규문, 김현주, 홍삼복용이 노인들의 유산소 운동시 발생된 활성산소에 미치는 영향, J. Ginseng Res., 2004, 28(1) : 27-32.

최희진, 한호석, 박정혜, 손준호, 배종호, 성태수, 최 정, 한국산 인삼의 Poyphenol 분획물의 항산화, Phospholipase A 및 암세포증식 억제효과, J. Korean Soc. Agric. Chem. Biotechnol., 2003, 46(3). 251-256.

하대식, 김충희, 김곤섭, 김의경, 김종수, 지질과산화에 대한 전통약용 식물의 항산화 효과, 대한수의학회, 2005, 45(3) : 341-350.

Aviram M.(1996) Interaction of oxidized low density lipoprotein with macrophages in atherosclerosis, and the antiatherogenicity of antioxidants. Eur J Clin Chem Clin Biochem. 34(8) : 599-608.

Belinky, P. A., Aviram, M., Mahmood, S., Vaya, J.(1998a) Structural aspects of the inhibitory effect of glabridin on LDL oxidation. Free. Radic. Biol. Med. 24(9) : 1419-29.

Belinky, P.A., Aviram, M., Fuhrman, B., Rosenblat, M., Vaya, J.(1998b) The antioxidative effects of the isoflavan glabridin on endogenous constituents. Atherosclerosis. 137(1) : 49-61.

Blough NV, Zafiriou OC, Reaction of superoxide with nitric oxide to form peroxonitrite in alkaline aqueous solution, 1985, Inorganic. Chem, 24 : 3502-3504.

Cand F, Verdertti J, Superoxide dismutase, glutathione peroxidase, catalase, and lipid peroxidation in the major organs of the aging rats, Free Radic Biol Med, 1989, 7(1) : 59-63.

Deng HL, Zhang JT, Anti-lipid peroxidative effect of ginsenoside Rb1 and Rg1, Chin Med J(Engl), 1991, 104(5) : 395-398.

Delgado-Vargas F, Jiménez AR, Paredes-ópez O. Natural pigments : carotenoids, anthoanins, and betalains-characteristics,

iosynthesis, processing, and stability. Crit Rev Food Sci Nutr., 2000, 40(3) : 173-289.

Fan ZH, Isobe KI, Kiuchi K, Nakashima I, Enhancement of Nitric Oxide production from activated machrophages by a purified from activated macrophages by a purified form of ginsenoside(Rg1). 1995, American Journal of Chinese Medicine, Vol. XXIII, Nos. 3-4 : 279-287.

Gillis CN, Panax ginseng pharmacology : a nitric oxide link? Biochem Pharmacol, 1997, 1 : 54(1) 1 -8.

Goldberg In : I. Goldberg, Editors, Functional Foods—Designer Foods, Pharmafoods, Nutceuticals, Chapman & Hall, New York, 1994, 3-6.

Guo, N.(1991) Protective effect of glycyrrhizine in mice with systemic Candida albicans infection and its mechanism. Chung. Kuo. I. Ko. Hsueh. Pao. 13(5) : 380-383.

Haraguchi, H., Ishikawa, H., Mizutani, K., Tamura, Y., Kinoshita, T.(1998) Antioxative and superoxide scavenging activities of retrochalcones in Glycyrrhiza inflata. Bioorg. Med. Chem. 6(3) ; 339-347.

Haraguchi, H., Yoshida, N., Ishkawa, H., Tamura, Y., Mizutani, K., Kinoshita, T. (2000) Protection of mitochondrial functions against oxidative stresses by isoflavans from Glycyrrhiza glabra. J. Pharm. Pharcol. 52(2) : 219-223.

Hatano, T., Yasuhara, T., Fukuda, T., Noro, T., Okuda, T.(1989) Phenolic constituents of licorice. Chem. Pharm. Bull(Tokyo). 37 (11) : 3005-3009.

Huang, K. C.(1993) The pharmacology of Chinese Herbs. CRC press. 84.

Jiang Y, Liu W, Wang XM, Zhong GG, Zhang WJ, Chen L, Zhan S, Qi H, Zhao CY, Ma XY, Yang SJ, Li H, Calcium channel blockade and anti-free-radical actions of panaxatriol saponins in cultured myocardiocytes. Chung Kuo Yao Li Hsueh Pao, 1996, 17(2) : 138-41.

Jiang Y, GG, Chen L, Ma XY, Influences of ginsenosides Rb1, Rb2, and Rb3 on electric and contractile activities of normal and damaged cultured mycardiocytes. Chung Kuo Yao Li Hsueh Pao, 1992, 13(5) : 403-6.

Kim, D. H., Lee, S. W., Han, M. J.(1999) Biotransformation of glycyrrhzin to 18beta-glycyrrhetic acid-3-O-beta-D-glucuronide by Streptococcus LJ-22, a hman intestina bacterium. Biol. Pharm. Bull. 22(3) : 320-322.

Kim H, Chen X, Gillis CN, Ginsenosides protect pulmonary vascular endotherium against free radical-induced injury. Biochem Biophys Res Commum, 1992, 15 : 189(2) : 670-676.

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 Biol Chem, 1996, 4 : 271(40) : 24539-24543.

Kuo, S., Shankel, D. M., Telikepalli, H., Mitscher, L. A.(1992) Glycyrrhiza glabra extract as effector of interception in Escherichia coli K12+. Mutat. Res. 282(2) : 93-98.

Li X, Chen JX, Sun JJ, Protective effects of Panax notoginseng saponins on experimental myocardial injury induced by ischemia and reperfusion in rat, Chung

Kuo Yao Li Hsu도 Pao, 1990, 11(1) : 26-29.

Li YJ, Li YJ, Wu JX, Yu XJ, Yan YF, Protective effects of tetramethylpyrazine against damages of aortic endothelial cells elicited by low-density lipoproteins, 1994, 15(5) : 407-10.

Lin LN, Wang WT, Xu ZJ, Clinical study on ligustrazine in treating myocadial ischemia and reperfusio injury, Chung Kuo Chung Hsi I Chieh Ho Tsa Chieh, 1997, 17(5) : 261-3.

Luo XX, Ogata H, Xu X, Ishitobi F, Protective effect of tetramethylpyrazine on ischemic neuronal damage in the gerbil hippocampus, No To Shinkei, 1994, 46(9) : 841-846.

Milner JA. In : I. Goldberg, Editors, Functional Foods—Designer Foods, Pharmafoods, Nutraceuticals, Chapman & Hall, New York, 1994, 39-70.

Muller FL, Lustgarten MS, Jang Y, Richardson A, Van Remmen H. Trends in oxidative aging theories. Free Radic Biol Med. 2007, 43(4) : 477-503.

Murad F, Nitric oxide signaling : would you beleive that a simple free radical could be a second messenger, autacoid, paracrine substance, neurotransmitter, and hormone? Recent Prog Horm Res, 1998 : 53 : 43-59 : discussion 59-60.

Pietta P, Simonetti P, Gardana C, Mauri P. Trolox equivalent antioxidant capacity (TEAC) of Ginkgo biloba flavonol and Camellia sinensis catechin metabolites. J Pharm Biomed Anal. 2000, 1 ; 23(1) : 223-6.

Pincemail J, Dupuis M, Nasr C, Hans P, Haag-Berrurier M, Anton R, Deby C. Superoxide anion scavenging effect and superoxide dismutase activity of Ginkgo biloba extract. Experientia. 1989, 15 ; 45(8) : 708-12.

Rice-Evans CA, Miller NJ, Bolwell PG, Bramley PM, Pridham JB. The relative antioxidant activities of plant-derived polyphenolic flavonoids. Free Radic Res. 1995, 22(4) : 375-83.

Rosenblat M, Belinky P, Vaya J, Levy R, Hayek T, Coleman R, Merchav S, Aviram M.(1999) Macrophage enrichment with the isoflavan glabridin inhibits NADPH oxidase-induced cell-mediated oxidation of low density lipoprotein. A possible role for protein kinase C. J Biol Chem. 14 ; 274(20) : 13790-9.

Saugstad OD, Mechanism of tissue injury by oxygen radicals : implications for neonatal disease, Acta Paediatr., 1996, 85(1) : 1-4.

Sestili P, Guidarelli A, Dacha M, Cantoni O. Quercetin prevents DNA single strand breakage and cytotoxicity caused by tert-butylhydroperoxide : free radical scavenging versus iron chelating mechanism. Free Radic Biol Med. 15 ; 25(2) : 196-200.

Shankel, D. M., Kuo, S., Haines, C., Mitschr, L. A.(1993) Extracellular interception of mutagens. Basic. Life. Sci. 61 : 65-74.

Shibata S, Tanaka O, Shoji J, Saito H, Chemistry and pharmacology of Panax. In : Economic and Medical Plant Research (Eds. Wagner H, Hikino H and Farnsworth NR), Vol. 1, pp.217-284. Academic Press, New York. 1985.

Shim SB, Kim NJ, Kim DH.(2000) Beta-glucuronidase inhibitory activity and hepatoprotective effect of 18 beta-glycyrrhetinic

acid from the rhizomes of Glycyrrhiza uralensis. Planta Med. 66(1) : 40-3.

Soldati F, Sticher O, HPLC seperation and quantitative determination of ginsenosides from Panax ginseng, Panax quinquefolium and from ginseng drug preparations. Planta Med, 1980, 39 : 348-357.

Sun WJ, Ma N, Ma LX, Zhang YL, Feng WL, The effects of ginseng, leaf and rhizoma saponins on the formation of lipid peroxides in rats of various ages. Chung Kuo Chung Yao Tsa Chih, 1989, 14(5) : 300-2, 319-20.

Takeuchi, T., Shiratori, K., Watanabe, S., Chang, J. H., Moriyoshi, Y., Shimizu, K. (1991) Secretin as a potential mediator of antiulcer actions of mucosal protective agents. J. Clin. Gastroenterol. 13 Suppl 1 : S83-7.

Tsao, R and Zeyuan Deng, Separation procedures for naturally occurring antioxidant phytochemicals. Journal of Chromatography B, 2004, 812(1-2) : 85-99.

Vaya, J., Belinky, P. A., Aviram, M.(1997) Antioxidant constituents from licorice roots: isolation, structure elucidation and antioxidative capacity toward LDL oxidation. Free. Radic. Biol. Med. 23(2) : 302-13.

Wang, G. S., Han, Z. W.(1993) The protective action of glycyrrhiza flavonoids against carbon tetrachloride hepatotoxicity in mice. Yao. Hsueh. Hsueh. Pao. 28(8) : 572-6.

Wang XM, Qi Y, Sun CW, Zhong GG, Jiang Y, Qiu YH, Single calcium channel analysis and electron spin resonance (ESR) spectral study on the myocardial effects of ginsenoside Rb2, Chung Kuo Chung Yao Tsa Chih, 1994, 19(10) : 621-4, 640.

White HL, Scates PW, Cooper BR. Extracts of Ginkgo biloba leaves inhibit monoamine oxidase. Life Science. 1996, 58(16)1315-21.

Wu, P., Zhang, Y., Liu, Y., Wang, X., Guo, Z., Liang, X., Lai, W.(1999) Effects of glycyrrhzin on production of vascular aldosterone and corticosterone. Horm. Res. 51(4) : 189-92.

Yu BP, Free radicals in aging, CRC press, 1993, 57-87.

Zhang ZH, Yu SZ, Wang ZT, Zhao BL, Hou JW, Yang FJ, Xin WJ, Scavenging effects of tetramethypyrazine on active oxygen free radicals. Chung Kuo Yao Hsueh Pao, 1994, 15(3) : 229-31.

Zeng, L., Lou, Z. C., Zhang, R. Y.(2000) Quality evalution of Chinese licorice. Yao. Hsueh. Hsueh. Pao. 26(10) : 788-93.