급성 폐손상에 대한 사포닌의 동물실험 효과

1. **Ginsenoside Rh2 Ameliorates Lipopolysaccharide-Induced Acute Lung Injury by Regulating the TLR4/PI3K/Akt/mTOR, Raf-1/MEK/ERK, and Keap1/Nrf2/HO-1 Signaling Pathways in Mice (Nutrients. 2018 Sep; 10(9): 1208)**
An in vivo experimental study suggested that GRh2 has anti-inflammatory effects, and has potential therapeutic efficacy in major anterior segment lung diseases.
동물실험에서 특이사포닌 Rh2는 항염증효과와 폐질환에 대한 치료효과를 갖고 있음을 보여줬다.

2. **Ginsenoside Rg5 Ameliorates Lung Inflammation in Mice by Inhibiting the Binding of LPS to Toll-Like receptor-4 on Macrophages (Int Immunopharmacol Actions, 12 (1), 110-6 Jan 2012)**
The inhibitory effect of Rg5 (10 mg/kg) was comparable to that of dexamethasone (5 mg/kg). Based on these findings, Rg5 can ameliorate lung inflammation possibly by inhibiting the binding of LPS to toll-like receptor (TLR)-4 on macrophages.
동물실험에서 특이사포닌 Rg5는 자가면역질환 치료제인 덱사메사손과 비교해 폐렴을 완화하는 효과가 반정도 되는 것이 확인 되었다.
의약품의 부작용과 천연물의 안전성을 고려하면 반정도의 효과는 매우 큰 가치이다.

3. **Ginsenoside Rg3 Attenuated Omethoate-Induced Lung Injury in Rats (Hum Exp Toxicol. Jun 2016, 35 (6), 677-84)**
The present study demonstrated that ginsenoside Rg3 had a protective effect against omethoate-induced lung injury in rats, and the mechanisms were related to its antioxidant potential and anti-inflammatory effect.
동물실험에서 특이사포닌 Rg3는 폐손상에 좋은 효과를 보여줬으며 그 효과는 항산화와 항염증효과 때문이다.

4. **Ginsenoside Rg3 Ameliorates Lipopolysaccharide-Induced Acute Lung Injury in Mice through Inactivating the Nuclear factor-κB (NF-κB) Signaling Pathway (Int Immunopharmacol. May 2016)**
Taken together, these findings in present study suggested that GRg3 provided protective effects against LPS-induced ALI in animal model and might harbor the potential to be considered as drug for the treatment of ALI in clinic.
동물실험에서 특이사포닌 Rg3는 급성폐손상으로 인한 폐부종, 심부전을 위한 치료 의약품으로의 개발 가능성을 보여주는 좋은 천연물질임을 알 수 있었다.

APPENDIX Ⅰ

면역체계에 대한 사포닌을 포함한 인삼효과의 정리

Ginseng, the 'Immunity Boost': The Effects of Panax ginseng on Immune System

(인삼, 면역력 강화: 면역력에 대한 고려인삼의 효능)

(J Ginseng Res. 2012 Oct; 36(4): 354–368.)

Review Article
J Ginseng Res Vol. 36, No. 4, 354-368 (2012)
http://dx.doi.org/10.5142/jgr.2012.36.4.354

Journal of Ginseng Research

Ginseng, the 'Immunity Boost': The Effects of *Panax ginseng* on Immune System

Soowon Kang and Hyeyoung Min*
College of Pharmacy, Chung-Ang University, Seoul 156-756, Korea

Thousands of literatures have described the diverse role of ginseng in physiological processes such as cancer, neurodegenerative disorders, insulin resistance, and hypertension. In particular, ginseng has been extensively reported to maintain homeostasis of the immune system and to enhance resistance to illness or microbial attacks through the regulation of immune system. Immune system comprises of different types of cells fulfilling their own specialized functions, and each type of the immune cells is differentially influenced and may be simultaneously controlled by ginseng treatment. This review summarizes the current knowledge on the effects of ginseng on immune system. We discuss how ginseng regulates each type of immune cells including macrophages, natural killer cells, dendritic cells, T cells, and B cells. We also describe how ginseng exhibits beneficial effects on controlling inflammatory diseases and microbial infections.

Keywords: *Panax ginseng*, Innate immunity, Acquired immunity, Immunomodulation, Cytokine

INTRODUCTION

Ginseng (the root of *Panax ginseng* Meyer, Family Araliaceae), one of the most well-known oriental medicinal herbs, has been widely used as an herbal remedy for various disorders [1]. Natural-dried ginseng is known as white ginseng, and red ginseng is prepared by steaming fresh ginseng root prior to drying on the purpose of enhancing efficacy, safety, and preservation [2].

Ginseng contains various pharmacological components including a series of tetracyclic triterpenoid saponins (ginsenosides), polyacetylenes, polyphenolic compounds, and acidic polysaccharides [3]. Ginsenosides can be classified into three groups based on the chemical structure of aglycones: the protopanaxadiol group (e.g., Rb1, Rb2, Rb3, Rc, and Rd); the protopanaxatriol group (e.g., Re, Rf, Rg1, and Rg2); and the oleanane group (e.g., Ro) (Fig. 1) [2,4]. Among these components, ginsenosides Rh2, Rs4, and Rg3 are found only in red ginseng and are derived from the hydrolysis of saponins by heat-processing [5]. Fermentation of red ginseng by intestinal microorganisms transforms saponins into readily absorbable forms such as compound K (20-O-D-glucopyranosyl-20[S]-protopanaxadiol) [6].

Ginseng has been well known as an immune modulator [7-10]. Roots (mostly), stems, leaves of ginseng, and their extracts have been used for maintaining immune homeostasis and enhancing resistance to illness or microbial attacks through effects on immune system. Immune system is composed of diverse types of cells with their own specialized functions, and each type of the immune cells differentially responds to ginseng treatment. This review summarizes the current knowledge on the effects of ginseng on immune system. Among the hundreds of literatures on immune responses, we only embraced the reports which used mice, rats, or humans as *in vivo*

Received 14 Jun. 2012, **Revised** 19 Jul. 2012, **Accepted** 19 Jul. 2012

*Corresponding author
E-mail: hymin@cau.ac.kr
Tel: +82-2-820-5618, Fax: +82-2-2-816-7338

[내용 요약]

위의 논문에는 고려인삼을 면역력 강화제(Immunity Boost)로 표현하고 있다. 그에 걸맞게 논문의 내용 중 면역체계에 대한 고려인삼의 효과를 총 6개의 대분류, 13개의 중분류, 41개의 소분류 나눠 소개하고 있는데 이 자료는 약 40여년 동안의 한국, 중국, 일본, 유럽 등 세계 유수의 학자들이 관심을 갖고 연구해온 매우 중요한 결실들을 정리하여 보고하고있다.

[면역체계에 있어서 고려인삼의 효과 정리]

선천적 면역 관련
- 면역력을 담당하는 세포인 대식세포의 식균작용 강화
- 산화질소(NO) 생성 촉진
- 염증성 반응 감소
- NK세포 및 T세포 활성화 촉진

후천적 면역 관련
면역 억제를 조절하는 T세포 증식을 자극

기타
- 박테리아 패혈증 반응으로 부터 숙주를 보호
- 염증성 사이토카인을 감소시켜 아토피성 피부염 완화
- 향균활성
- 로타바이러스, MNV, FCV 등의 바이러스 성장 억제
- 항체생산 및 반응성 개선

APPENDIX Ⅰ

면역체계에 대한 사포닌을 포함한 인삼효과의 정리

1. 선천적 면역

A. 대식세포

식균작용강화 (Drugs Exp Clin Res. 1990;16:537-542., J Infect 2002;45:32-38.)

산화 질소 생성 촉진 (Biosci Biotechnol Biochem 2008;72:1817-1825.)

IL-1β 와 TNF-α 에 의한 염증반응 유도 (J Infect 2002;45:32-38., Biosci Biotechnol Biochem 2008;72:1817-1825.)

IL-12로 NK 세포 및 T 세포 자극 (Clin Chim Acta 2003;327:123-128.)

B. DCs

DC maturation markers 증가 (MHC class II, CD80, CD83, CD86)

IL-1 와 TNF-α 생성 증가

DC maturation markers 감소 (CD40, CD86, CD1a, HLA-DR)

TNF-α, IL-12 와 IL-12의 분비 감소 p40

C. NK 세포

자연살해활동 개선 (Agents Actions 1984;15:386-391., Drugs Exp Clin Res. 1990;16:537-542., Jpn J Pharmacol 1990;54:447-454., Immunopharmacol Immunotoxicol 1990;12:257-276., Immunopharmacology 1997;35:229-235.)

2. 후천적 면역

A. 채액성 면역

IgA, IgM, IgG 및 IgG 서브 유닛의 반응 및 생산 유도

소장에서 IgA 레벨에 있어서 OVA에 민감한 감소를 억제

APPENDIX Ⅰ

면역체계에 대한 사포닌을 포함한 인삼효과의 정리

B. 세포 매개 면역

항체 의존적 세포 독성 향상 (Agents Actions 1984;15:386-391., Immunopharmacol Immunotoxicol 1990;12:257-276., Immunopharmacology 1997;35:229-235.)

T 세포 증식 촉진 (Jpn J Pharmacol 1990;54:447-454.)

면역 억제 조절 T 세포 (Treg) 생성 촉진

3. 사이토카인(Cytokine) 방출

A. 선천적 면역의 사이토카인 방출과 관련

대식세포에 의한 TNF-α, IL-1β, IL-6, IFN-γ 생성

IL-2, IFN-γ, IL-1α, GM-CSF 생성 증가

TLR 감소에의한 TNF-α, IL-1β, IL-6, IFN-γ, IL-12, IL-18 감소

산화 질소 합성 및 TNF-α 및 IL-1β 생성 감소

IL-1β, IL-17 및 IFN-γ의 분비 억제

B. 후천적 면역의 사이토카인 방출과 관련

IFN-γ 및 IL-2 생산 강화

IL-1, IL-6, IFN-γ 및 IL-12 생성 증가

Th2 사이토 카인 (예 : IL-4)을 증가시키고 Th1 사이토 카인 (예 : IFN-γ)을 억제

Th1과 Th2 사이토 카인을 동일하게 자극 (IFN-γ, IL-2, IL-4, IL-10, TNF-α)

APPENDIX Ⅰ

면역체계에 대한 사포닌을 포함한 인삼효과의 정리

4. 염증성 질병 관련

기도 과민성을 억제하는 천식 증상 완화

박테리아 패혈증 반응으로부터 숙주를 보호 (J Infect 2002;45:32-38.)

CNS 염증을 조절하고 뇌 허혈 개선

염증성 세포 침투, 사이토 카인 생성 및 연골 파괴를 줄임으로써 관절염 개선

염증성 사이토 카인을 줄임으로써 아토피 성 피부염 완화

5. 항미생물 효과 관련

A. Bacteria(세균 관련)

숙주 세포에 대한 미생물 부착 방해

그람 양성균과 그람 음성균을 직접 처치

특정 병원체의 생존 또는 병원성 메커니즘 억제

세균 제거율 향상 및 병리 감소

Quorum sensing system 방해

APPENDIX Ⅰ

면역체계에 대한 사포닌을 포함한 인삼효과의 정리

B. 인플루엔자 바이러스 관련

인플루엔자 바이러스 A / PR8 감염으로 항체 생산 및 반응 증가 (Vaccine 2007;25:272-282.)

H9N2 감염에서 ROS 스트레스, IP-10, 인플루엔자 유발 DNA 손상 및 Apoptosis 감소 (J Ethnopharmacol 2011;137:1542-1546.)

인플루엔자 바이러스 A (H1N1)의 증식 억제 (J Ginseng Res 2011;35:104-110.)

C. HIV-1(에이즈 관련)

nef 유전자의 총 결실 빈도 증가

HIV-1 5 'LTR / gag 부분에서 총 결실 빈도 증가

D. 기타

로타 바이러스, MNV 및 FCV의 바이러스 성장 억제 (J Ginseng Res 2011;35:429-435., J Microbiol Biotechnol 2004;14:202-204.)

6. 면역 보조 관련

항체 생산 및 반응성 향상 (IgM, IgG, IgG subunits) (Agents Actions 1984;15:386-391., Int Immunopharmacol 2010;10:351-356., Vaccine 2009;27:2306-2311.)

Th1 및 Th2가 혼합된 면역 반응 활성화 [41,66,118-121] (Int Immunopharmacol 2010;10:351-356., Vaccine 2009;27:2306-2311.)

APPENDIX Ⅰ

면역체계에 대한 사포닌을 포함한 인삼효과의 정리

위 면역증강에 대한 사포닌의 효과에서 제시된 논문에는 인삼을 면역증강제(Immunity Boost)로 표현하고 있다.
그에 걸맞게 논문의 내용 중 면역체계에 대한 인삼의 효과를 총 6개의 대분류, 13개의 중분류, 41개의 소분류 나눠 소개하고 있는데 이 자료는 약 40여년 동안 한국, 중국, 일본, 유럽 등 세계 유수의 학자들이 관심을 갖고 연구해온 매우 중요한 결실이다.

위에서 파란색 글씨로 구분된 분류는 우선 인플루엔자와 에이즈를 포함하는 바이러스에 대한 사포닌의 효과를 보여주고 있는 논문들과 NK CELL과 관련된 논문만을 다른 면역체계들과 구분하여 표시하고 있으며, 관련 참고논문이 아래에 소개되고 있다.

물론 추가적으로 세부적인 연구가 더 필요하지만 면역체계에 관련된 수많은 질환에 대해 인삼, 홍삼 등의 사포닌은 이미 그 효능적 가치를 인정 받고 있다.

다만 특정 질환에 대해 어떤 사포닌 조성물이 더 효과적일지 그리고 그 조성물의 상업화를 위한 대량생산은 가능한 것이며 항상 성분규격에 맞게 생산될 수 있는가가 관건이다.

그 열쇠는 바로 비티진에 있다. 이 것이 매우 중요한 사실이다.

APPENDIX Ⅰ

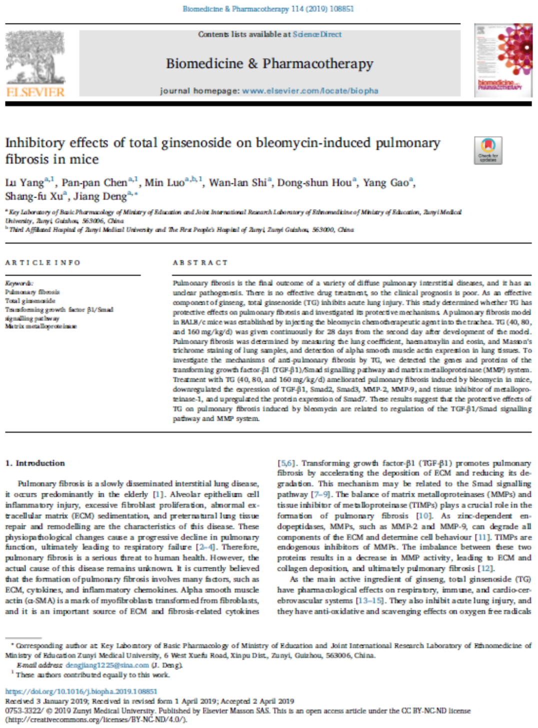
폐섬유증에 대한 사포닌의 동물실험 효과

폐 보호에 대한 동물실험자료 (폐섬유증 억제)

Inhibitory effects of total ginsenoside on bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice

(실험쥐에 유발 된 폐 섬유증에 대한 총 진세노사이드의 억제 효과)

(Biomedicine & Pharmacotherapy 114 (2019) 108851)


Biomedicine & Pharmacotherapy 114 (2019) 108851

Contents lists available at ScienceDirect

Biomedicine & Pharmacotherapy

journal homepage: www.elsevier.com/locate/biopha

Inhibitory effects of total ginsenoside on bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice

Lu Yang[a,1], Pan-pan Chen[a,1], Min Luo[a,b,1], Wan-lan Shi[a], Dong-shun Hou[a], Yang Gao[a], Shang-fu Xu[a], Jiang Deng[a,*]

[a] Key Laboratory of Basic Pharmacology of Ministry of Education and Joint International Research Laboratory of Ethnomedicine of Ministry of Education, Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou, 563006, China

[b] Third Affiliated Hospital of Zunyi Medical University and The First People's Hospital of Zunyi, Zunyi Guizhou, 563000, China

ARTICLE INFO

Keywords:
Pulmonary fibrosis
Total ginsenoside
Transforming growth factor β1/Smad signalling pathway
Matrix metalloproteinase

ABSTRACT

Pulmonary fibrosis is the final outcome of a variety of diffuse pulmonary interstitial diseases, and it has an unclear pathogenesis. There is no effective drug treatment, so the clinical prognosis is poor. As an effective component of ginseng, total ginsenoside (TG) inhibits acute lung injury. This study determined whether TG has protective effects on pulmonary fibrosis and investigated its protective mechanisms. A pulmonary fibrosis model in BALB/c mice was established by injecting the bleomycin chemotherapeutic agent into the trachea. TG (40, 80, and 160 mg/kg/d) was given continuously for 28 days from the second day after development of the model. Pulmonary fibrosis was determined by measuring the lung coefficient, haematoxylin and eosin, and Masson's trichrome staining of lung samples, and detection of alpha smooth muscle actin expression in lung tissues. To investigate the mechanisms of anti-pulmonary fibrosis by TG, we detected the genes and proteins of the transforming growth factor-β1 (TGF-β1)/Smad signalling pathway and matrix metalloproteinase (MMP) system. Treatment with TG (40, 80, and 160 mg/kg/d) ameliorated pulmonary fibrosis induced by bleomycin in mice, downregulated the expression of TGF-β1, Smad2, Smad3, MMP-2, MMP-9, and tissue inhibitor of metalloproteinase-1, and upregulated the protein expression of Smad7. These results suggest that the protective effects of TG on pulmonary fibrosis induced by bleomycin are related to regulation of the TGF-β1/Smad signalling pathway and MMP system.

1. Introduction

Pulmonary fibrosis is a slowly disseminated interstitial lung disease, it occurs predominantly in the elderly [1]. Alveolar epithelium cell inflammatory injury, excessive fibroblast proliferation, abnormal extracellular matrix (ECM) sedimentation, and preternatural lung tissue repair and remodelling are the characteristics of this disease. These physiopathological changes cause a progressive decline in pulmonary function, ultimately leading to respiratory failure [2–4]. Therefore, pulmonary fibrosis is a serious threat to human health. However, the actual cause of this disease remains unknown. It is currently believed that the formation of pulmonary fibrosis involves many factors, such as ECM, cytokines, and inflammatory chemokines. Alpha smooth muscle actin (α-SMA) is a mark of myofibroblasts transformed from fibroblasts, and it is an important source of ECM and fibrosis-related cytokines [5,6]. Transforming growth factor-β1 (TGF-β1) promotes pulmonary fibrosis by accelerating the deposition of ECM and reducing its degradation. This mechanism may be related to the Smad signalling pathway [7–9]. The balance of matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMPs) plays a crucial role in the formation of pulmonary fibrosis [10]. As zinc-dependent endopeptidases, MMPs, such as MMP-2 and MMP-9, can degrade all components of the ECM and determine cell behaviour [11]. TIMPs are endogenous inhibitors of MMPs. The imbalance between these two proteins results in a decrease in MMP activity, leading to ECM and collagen deposition, and ultimately pulmonary fibrosis [12].

As the main active ingredient of ginseng, total ginsenoside (TG) have pharmacological effects on respiratory, immune, and cardio-cerebrovascular systems [13–15]. They also inhibit acute lung injury, and they have anti-oxidative and scavenging effects on oxygen free radicals

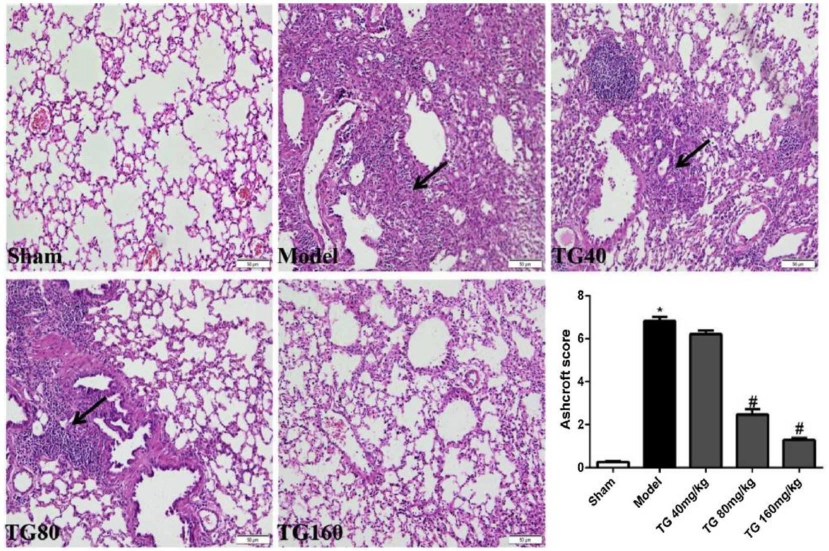
* Corresponding author at: Key Laboratory of Basic Pharmacology of Ministry of Education and Joint International Research Laboratory of Ethnomedicine of Ministry of Education Zunyi Medical University, 6 West Xuefu Road, Xinpu Dist., Zunyi, Guizhou, 563006, China.

E-mail address: dengjiang1225@sina.com (J. Deng).

[1] These authors contributed equally to this work.

https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108851

Received 3 January 2019; Received in revised form 1 April 2019; Accepted 2 April 2019



*Sham: 정상 *Model: 폐섬유증 무처리 *TG: 총진세노사이드

[결과]

폐섬유증 개선효과가 총진세노사이드의 투여 함량에 비례하여 나타나는 것을 확인할 수 있었다.

기저질환 관련 : 고혈압

특이 진세노사이드 (Rg3, Compound K) 의 항 고혈압 관련 논문들

1. Effect of Rg3-enriched Korean red ginseng (Panax ginseng) on arterial stiffness and blood pressure in healthy individuals: a randomized controlled trial.

(건강한 일반인들에 있어서 Rg3가 강화된 고려홍삼의 동맥경화 및 혈압에 대한 영향: 무작위 대조시험)

(J Am Soc Hypertens. 2014 Aug;8(8):537-41.)

[결과]
본 논문은 비티진 소유의 논문으로서 인체실험을 통해 특이사포닌 Rg3의 항고혈압 효과를 증명한 세계 최초의 논문이다. 인삼 특이사포닌Rg3는 오래 전부터 혈관 기능을 도와주는 성분으로서 알려져 왔다. 본 임상실험의 목적은 건강한 피험자로부터 혈관의 경직도와 말초혈압과 중심혈압에 대해Rg3-KRG(사포닌 Rg3를 많이 함유하고 있는 추출물)의 개선효과를 확인하는 것이다. 결과적으로Rg3-KRG은 건강한 어른에서 중심동맥과 말초동맥의 혈압을 효과적으로 낮춰 주는 것이 확인 되었다.

2. Rg3-enriched Korean Red Ginseng improves vascular function in spontaneously hypertensive rats

(Rg3가 강화된 고려홍삼이 고혈압 쥐의 혈관기능을 향상 시키다)

(Journal of Ginseng Research Volume 38, Issue 4, 15 October 2014, Pages 244-250)

[결과]
홍삼이 혈압 및 면역기능과 같은 건강에 도움을 주는 효능들이 이미 알려져 왔다. 동물실험과 세포실험을 통해 Rg3가 많이 함유된 홍삼추출물(REKRG)이 eNOS의 포스포릴화와 산화질소(NO)의 생성을 농도 의존적으로 증강시키는 것을 확인하였으며, 결과적으로 REKRG는 다양한 심혈관질환의 개선과 보호에 매우 유용한 성분임을 알 수 있었다.

APPENDIX Ⅱ

기저질환 관련 : 고혈압

특이 진세노사이드 (Rg3, Compound K) 의 항 고혈압 관련 논문들

3. Rg3-enriched Korean Red Ginseng enhances blood pressure stability in spontaneously hypertensive rats.

(Rg3가 강화된 고려홍삼이 고혈압 쥐들에게 있어서 혈압 조절능력을 향상 시키다)

(Integr Med Res. 2016 Sep;5(3):223-229.)

[결과]
홍삼의 항고혈압 효과는 이미 알려져 있다. 특히 특이사포닌 Rg3는 혈관기능을 조절해 주는 성분으로서 인정 받고 있다. REKRG (Rg3를 많이 함유하는 홍삼추출물)과 KRG(단순 홍삼추출물) 모두 체내에서 산화질소(NO)의 양을 증가시키는 것으로 확인 되었으며, Rg3를 많이 함유하는 홍삼추출물이 단순 홍삼추출물 보다 혈압조절에 더 효과적이라는 것이 확인되었다.

4. Ginsenoside Rg3 inhibits phenylephrine-induced vascular contraction through induction of nitric oxide synthase

(Ginsenoside Rg3가 산화 질소 합성 효소의 유도를 통해 페닐에프린 유도에 의한 혈관 수축을 억제하다)

(Br J Pharmacol. 2003 Oct; 140(4): 661–670.)

[결과]
세포실험에서 특이사포닌 Rg3는 iNOS(NO 합성효소)의 생성을 유도하여 NO(산화질소)가 혈관 안에 만들어 짐으로써 혈관의 이완을 돕는다. 혈관의 이완은 혈압을 낮추는 기본 조건으로 매우 중요한 작용이다.

APPENDIX Ⅱ

기저질환 관련 : 고혈압

특이 진세노사이드 (Rg3, Compound K) 의 항 고혈압 관련 논문들

5. Ginsenoside Rg3-enriched red ginseng extract inhibits platelet activation and in vivo thrombus formation

(진세노사이드 Rg3가 강화된 홍삼 추출물이 혈소판 활성화와 생체내 혈전 형성을 억제하다)

(Ginseng Res. 2017 Oct; 41(4): 548–555.)

[결과]
동물실험을 통해Rg3가 많이 함유된 홍삼추출물(Rg3-RGE)은 혈소판응집으로 인해 악화된 혈관 질환을 투여량에 비래하여 혈소판응집을 억제함으로써 개선할 수 있는 좋은 처방제로서의 가능성을 보여주고 있다.

6. Inhibitory Effect of 20(S)-Ginsenoside Rg3 on Human Platelet Aggregation and Intracellular Ca^{2+}Levels via Cyclic Adenosine Monophosphate Dependent Manner

(Cyclic Adenosine Monophosphate Dependent Manner를 통한 인간의 혈소판 응집 및 세포 내 Ca^{2+} 레벨에 대한 Ginsenoside Rg3-S의 억제 효과)

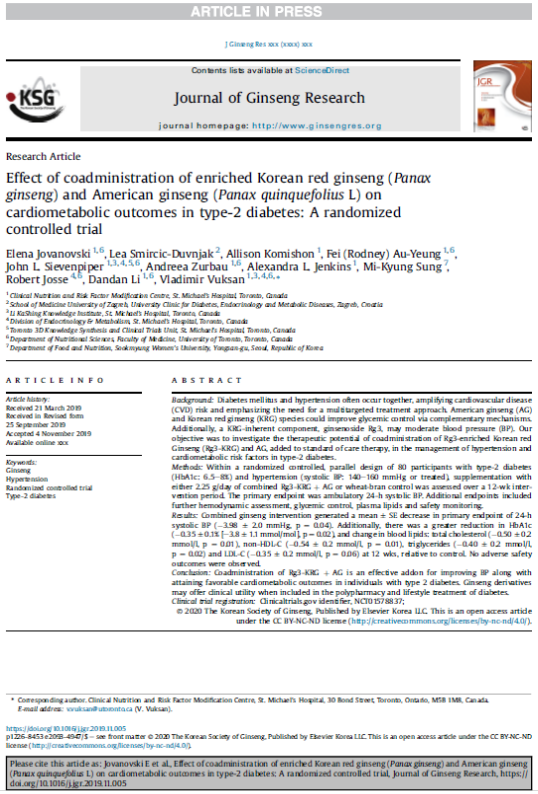
(Prev Nutr Food Sci. 2018 Dec; 23(4): 317–325.)

[결과]
세포실험을 통해 특이사포닌 Rg3는 [Ca2+] mobilization의 억제, cAMP레벨의 증강, inositol 1,4,5-triphosphate receptor I 의 포스포릴화의 증강 등의 효과에 긍정적인 영향을 줌으로써 혈관 내 혈소판응집억제를 통해 혈관을 개선할 수 있음이 확인되었다. 이는 혈압을 내릴 수 있는 좋은 개선제로서의 가능성을 보여주고 있다.

APPENDIX Ⅱ

기저질환 관련 : 당뇨

특이 진세노사이드 (Rg3, Compound K) 의 항 당뇨 관련 논문들



ARTICLE IN PRESS

J Ginseng Res xxx (xxxx) xxx

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Ginseng Research

journal homepage: http://www.ginsengres.org

Research Article

Effect of coadministration of enriched Korean red ginseng (*Panax ginseng*) and American ginseng (*Panax quinquefolius* L) on cardiometabolic outcomes in type-2 diabetes: A randomized controlled trial

Elena Jovanovski [1,6], Lea Smircic-Duvnjak [2], Allison Komishon [1], Fei (Rodney) Au-Yeung [1,6], John L. Sievenpiper [1,3,4,5,6], Andreea Zurbau [1,6], Alexandra L. Jenkins [1], Mi-Kyung Sung [7], Robert Josse [4,6], Dandan Li [1,6], Vladimir Vuksan [1,3,4,6,*]

[1] Clinical Nutrition and Risk Factor Modification Centre, St. Michael's Hospital, Toronto, Canada
[2] School of Medicine University of Zagreb, University Clinic for Diabetes, Endocrinology and Metabolic Diseases, Zagreb, Croatia
[3] Li KaShing Knowledge Institute, St. Michael's Hospital, Toronto, Canada
[4] Division of Endocrinology & Metabolism, St. Michael's Hospital, Toronto, Canada
[5] Toronto 3D Knowledge Synthesis and Clinical Trials Unit, St. Michael's Hospital, Toronto, Canada
[6] Department of Nutritional Sciences, Faculty of Medicine, University of Toronto, Toronto, Canada
[7] Department of Food and Nutrition, Sookmyung Women's University, Yongsan-gu, Seoul, Republic of Korea

ARTICLE INFO

Article history:
Received 21 March 2019
Received in Revised form
25 September 2019
Accepted 4 November 2019
Available online xxx

Keywords:
Ginseng
Hypertension
Randomized controlled trial
Type-2 diabetes

ABSTRACT

Background: Diabetes mellitus and hypertension often occur together, amplifying cardiovascular disease (CVD) risk and emphasizing the need for a multitargeted treatment approach. American ginseng (AG) and Korean red ginseng (KRG) species could improve glycemic control via complementary mechanisms. Additionally, a KRG-inherent component, ginsenoside Rg3, may moderate blood pressure (BP). Our objective was to investigate the therapeutic potential of coadministration of Rg3-enriched Korean red Ginseng (Rg3-KRG) and AG, added to standard of care therapy, in the management of hypertension and cardiometabolic risk factors in type-2 diabetes.
Methods: Within a randomized controlled, parallel design of 80 participants with type-2 diabetes (HbA1c: 6.5–8%) and hypertension (systolic BP: 140–160 mmHg or treated), supplementation with either 2.25 g/day of combined Rg3-KRG + AG or wheat-bran control was assessed over a 12-wk intervention period. The primary endpoint was ambulatory 24-h systolic BP. Additional endpoints included further hemodynamic assessment, glycemic control, plasma lipids and safety monitoring.
Results: Combined ginseng intervention generated a mean ± SE decrease in primary endpoint of 24-h systolic BP (−3.98 ± 2.0 mmHg, $p = 0.04$). Additionally, there was a greater reduction in HbA1c (−0.35 ± 0.1% [−3.8 ± 1.1 mmol/mol], $p = 0.02$), and change in blood lipids: total cholesterol (−0.50 ± 0.2 mmol/l, $p = 0.01$), non-HDL-C (−0.54 ± 0.2 mmol/l, $p = 0.01$), triglycerides (−0.40 ± 0.2 mmol/l, $p = 0.02$) and LDL-C (−0.35 ± 0.2 mmol/l, $p = 0.06$) at 12 wks, relative to control. No adverse safety outcomes were observed.
Conclusion: Coadministration of Rg3-KRG + AG is an effective addon for improving BP along with attaining favorable cardiometabolic outcomes in individuals with type 2 diabetes. Ginseng derivatives may offer clinical utility when included in the polypharmacy and lifestyle treatment of diabetes.
Clinical trial registration: Clinicaltrials.gov identifier, NCT01578837;

* Corresponding author. Clinical Nutrition and Risk Factor Modification Centre, St. Michael's Hospital, 30 Bond Street, Toronto, Ontario, M5B 1M8, Canada.
E-mail address: vvuksan@utoronto.ca (V. Vuksan).

https://doi.org/10.1016/j.jgr.2019.11.005
p1226-8453 e2093-4947/$ – see front matter © 2020 The Korean Society of Ginseng, Published by Elsevier Korea LLC. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Please cite this article as: Jovanovski E et al., Effect of coadministration of enriched Korean red ginseng (*Panax ginseng*) and American ginseng (*Panax quinquefolius* L) on cardiometabolic outcomes in type-2 diabetes: A randomized controlled trial, Journal of Ginseng Research, https://doi.org/10.1016/j.jgr.2019.11.005

Effect of coadministration of enriched Korean red ginseng (Panax ginseng) and American ginseng (Panax quinquefolius L) on cardiometabolic outcomes in type-2 diabetes: A randomized controlled trial

(고려 홍삼과 미국 인삼의 제 2형 당뇨병에 있어서 심근대사 결과에 대한 영향: 무작위 대조 실험)

(Journal of Ginseng Research, 2019)

[결과]

본 논문은 비티진의 특허 받은 물질을 사용하여 연구되었으며, 사포닌의 항당뇨성고혈압 효과와 관련된 세계 최초의 정식임상 논문으로 세계적으로 인용도가 매우 높은 고려인삼학회지에 기재되었다.

당뇨병과 고혈압은 종종 함께 일어나 심혈관 질환의 위험을 증폭시키고 복합적인 처방을 요구하게 된다. 미국삼과 고려홍삼은 복잡한 과정을 거쳐 당조절을 향상시킬 수 있다. 또한, 고려홍삼의 성분인 Rg3는 혈압을 조절할 수 있다. 우리의 목적은 Rg3가 많이 함유된 추출물과 미국삼건조분말을 함께 처방을 함으로써 2형 당뇨병을 갖는 환자가 어떻게 고혈압과 심혈관계대사질환의 위험요소들을 관리할 수 있을지에 대한 그 관리법의 표준을 마련하는 것이다.

2형 당뇨병을 갖고 있는 환자들이 Rg3가 많이 함유된 홍삼추출물과 미국삼건조분말을 함께 복용하는 것은 심혈관계대사질환에 긍정적일 뿐 아니라 혈압을 낮추기 위해서도 효과적이다. Rg3와 같은 특이사포닌들은 당뇨환자에 대해 약물복합처방과 적절한 생활방식이 따라 줄 때 임상적 유용성을 갖는다.

APPENDIX Ⅱ

기저질환 관련 : 당뇨

특이 진세노사이드 (Rg3, Compound K) 의 항 당뇨 관련 논문들

1. **The aglycone of ginsenoside Rg3 enables glucagon-like peptide-1 secretion in enteroendocrine cells and alleviates hyperglycemia in type 2 diabetic mice.** (Sci Rep. 2015; 5: 18325.)

   동물실험과 세포실험을 통해 특이사포닌 Rg3가 2형 당뇨병을 갖고 있는 쥐와 세포(enteroendocrine NCL-H716)에서 가장 강한 GLP-1 생성 효과를 갖고 있음을 보여줬다. 이는 Rg3가 2형 당뇨병의 개선효과를 줄 수 있는 후보물질이라는 것을 보여주고 있다.

2. **Bifidus fermentation increases hypolipidemic and hypoglycemic effects of red ginseng.** (J Microbiol Biotechnol. 2007 Jul;17(7):1127-33.)

   동물실험을 통해 홍삼추출물과 홍삼의 발효추출물은 고혈당과 고지방을 갖고 있는 쥐에서 혈관 내 고혈당과 고지방 수치를 낮추는 효과를 보여줬다. 또한 홍삼추출물에 비해 홍삼의 발효추출물에서 더 좋은 결과가 확인됐으며, 이는 특이사포닌 Rg3와 Rh2에 기인하는 것임을 알 수 있었다.

3. **20(S)-ginsenoside Rg3 enhances glucose-stimulated insulin secretion and activates AMPK.** (Biol Pharm Bull. 2008 Apr;31(4):748-51.)

   당뇨병은 보통 인슐린 결핍으로 인한 인슐린 의존성인1형과 인슐린 내성(insulin耐性)인 2형으로 나뉜다. 동물실험과 세포실험을 통해 특이사포닌Rg3(S)는 경구포도당부하검사 (Oral glucose tolerance test)에서 인슐린 생성을 촉진함으로써 혈당수치를 억제했으며, HIT-T15 세포에서는 농도 의존적으로 인슐린 분비를 촉진하는 것을 확인할 수 있었다. Rg3는 구조적으로 2가지로 존재하는데 하나는 Rg3(S)이고 다른 하나는 Rg3(R)이다. 본 연구 결과 Rg3(S)가 Rg3(R)에 비해 항당뇨 효과가 더 크다는 것이 확인되었다. 이 것은 Rg3(S)가 Rg3(R)에 비해 물에 잘 녹기 때문으로 판단 된다.

4. **Compound K attenuates glucose intolerance and hepatic steatosis through AMPK-dependent pathways in type 2 diabetic OLETF rats.** (Korean J Intern Med. 2018 Mar;33(2):347-355.)

   12주 동안의 동물실험을 통해 Compound-K는 공복혈당수치를 효과적으로 낮춘다는 것을 확인할 수 있었다. 이 효과는 Compound-K가 지방산의 생성을 억제하고 지방산의 산화를 촉진하는 두 가지 방식의 기능을 갖는AMPK의 포스포릴 활성화를 통해 포도당과민증(glucose intolerance)과 지방간(hepatosteatosis)을 개선할 수 있었기 때문이다.

APPENDIX Ⅱ

기저질환 관련 : 당뇨

특이 진세노사이드 (Rg3, Compound K) 의 항 당뇨 관련 논문들

5. **Protective effect of ginsenoside metabolite compound K against diabetic nephropathy by inhibiting NLRP3 inflammasome activation and NF-κB/p38 signaling pathway in high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic mice.**
(Int Immunopharmacol. 2018 Oct;63:227-238. Aug 11.)
당뇨성 신장병은 당뇨병의 가장 흔하고 심각한 만성 합병증 중 하나로 나중에 신장 섬유화와 사구체 경화증으로 발전한다. 본 연구는Compound-K의 당뇨성 신장병에 대한 효과를 여러 관점에서 확인하였다. 그 결과는 Compound-K가 DN의 신장에서 ROS의 생성 및 Nox1과 Nox4의 과발현을 효과적으로 감소시킬 수 있음을 보여 주었으며, 또한, Compound-K는 MDA수준을 낮추고 SOD 및 GSH-Px의 활성을 증가시킴으로써Compound-K 마우스가 DN마우스에서 NADPH산화 효소 발현을 하향 조정함으로써 신장 산화 스트레스를 억제 할 수 있음을 보여준다. 그 외에도 본 연구의 다양한 결과는 Compound-K가 당뇨성 신장병의 개선에 긍정적인 효과를 갖고 있음을 얘기해 주고 있다.

6. **Compound K protects pancreatic islet cells against apoptosis through inhibition of the AMPK/JNK pathway in type 2 diabetic mice and in MIN6 β-cells.** (Life Sci. 2014 Jun 27;107(1-2):42-9.)
(AMPK mediated JNK pathway) 작용을 통해 특이사포닌 Compound-K가 islet 세포(島細胞)의 사멸에 대해 보호하는 효과가 있다는 것을 확인할 수 있었다. 이 결과는 특이사포닌 Compound-K의 처방이 유용한 항당뇨 효과를 줄 수 있으며, 그 효과는 (AMPK mediated JNK pathway)의 억제 과정을 거쳐 베타세포의 사멸을 보호함으로써 얻어지는 결과이다.

7. **Hypoglycemic effect of protopanaxadiol-type ginsenosides and compound K on Type 2 diabetes mice induced by high-fat diet combining with streptozotocin via suppression of hepatic gluconeogenesis.** (Fitoterapia. 2012 Jan;83(1):192-8.)
동물실험을 통해 특이사포닌 Compound-K는 2형 당뇨병에 매우 효과적이라는 것이 확인되었다. 본 연구의 결과는 간에서 PEPCK와 G6Pase의 발현을 하향 조정하는 과정을 거친 HFD/STZ에 의해 유도된 2형 당뇨병에 대해 Compound-K의 인슐린 감응 능력(insulin-sensitizing capabilities)과 저혈당화 능력을 증명해 주고 있다.

8. **Compound K enhances insulin secretion with beneficial metabolic effects in db/db mice.** (J Agric Food Chem. 2007 Dec 26;55(26):10641-8.)
HIT-T15 세포와 islets세포(島細胞)를 사용해 세포실험을 한 결과 Compound-K가 농도 의존적으로 인슐린 분비를 증강시켰으며, ICR 쥐를 이용해 동물실험을 한 결과 경구포도당부하검사(OGTT)에서 Compound-K의 인슐린분비 촉진 작용에 의해 혈액 내 포도당의 수치가 낮아지는 것을 확인하였다. 이 결과는 (ATP-sensitive K+ channel)와 관련이 있을 것으로 본다. 본 연구를 통해 우리는 Compound-K가 인슐린분비와 인슐린저항 능력을 갖지 못하는 2형 당뇨병 환자에 대해 치료제나 개선제로서 개발 될 가능성이 있다고 판단하고 있다.

APPENDIX Ⅲ

결론

Rg3, Rh1, Rh2, Compound-K, Rg5 등의 인삼, 홍삼 사포닌들은 매우 많은 나라의 연구자들에 의해 그 효능이 보고되어 왔습니다.

특히, 면역기능을 향상시킴으로써 혈관질환, 염증질환, 감염질환, 각종 암 등에 뛰어난 효과가 있다는 것이 확인되었습니다. 하지만 천연물로서의 사포닌은 의약품, 건강기능식품 개별인증(한국), 보건식품(중국) 등으로의 발전이 쉽지 않았던 것이 사실입니다.

사포닌의 흡수력 상승과 특정 사포닌함량의 증대, 함량의 표준화 등을 생산기술을 통해 현실화 하지 못했기 때문입니다.
현재 중국에서는 Rg3(R)가 항암제로 개발되어 사용되고 있지만 Rg3(R) 보다 더 뛰어난 면역증강과 폐건강, 항virus 등에 도움을 주는 특이사포닌들(Rg3, Rh1, Rh2, Compound-K, Rg5 등)이 속속 밝혀지면서 이 특이사포닌들은 개별인증(한국), 보건식품(중국) 등으로 인증을 받아 한국과 중국 등에서 제품으로 개발될 수 있을 것으로 기대됩니다.
다양한 특이사포닌을 대량생산할 수 있는 회사는 비티진을 제외하면 전세계에 전무한 상황입니다. 비티진은 항고혈압, 항당뇨성고혈압, 성기능개선에 대해 정식임상을 진행한 경험을 갖고 있으며 국제학술지에 기재된 다수의 논문과 20여개의 국내외 특허를 보유하고 있습니다.

비티진은 특이사포닌을 통해 의약품에 준하는 건강기능식품(한국), 보건식품(중국) 개발을 목표로 중국, 한국, 이탈리아, 일본의 파트너들과 협력하고 있습니다.