

人蔘 Saponin이 家兔 및 Mouse의 Circadian Rhythm에 미치는 影響

Effect of Ginseng Saponin on the Circadian Rhythms in Rabbit and Mouse

서울대학교 醫科大學 藥理學敎室

金明石·申相久·鄭明熙

緒 論

지금까지 알려진 人蔘의 藥理作用 가운데 中樞神經系에 對한 作用과 各種 stress에 대한 防禦作用이 主된 作用의 하나로 認定되고 있다.

1929年 閔이 人蔘配合 飼料로 飼育한 흰쥐를 節食시켰을때 對照動物에서보다 餓주림에 대한 抵抗力이 增加되고 死亡率이 減少되었다는 報告를 最初로하여 朴(1962), 金(1966), 許(1967)등은 物理的 stress로서 추위, 더위, X-선조사 또는 positive radial acceleration을 加했을때 人蔘을 투여한 動物이 正常動物에서보다 抵抗力이 커졌고 睡眠持續時間이 延長된다고 하였다. 文(1964), 金(1966), 吳(1969)등은 化學的 stress로 metrazol, picrotoxin, strychnine, cocaine, amphetamine등 毒性이 강한 藥物을 役與時 마우스, 랫트등에 대한 藥物의 致死量이 增加될 뿐만아니라, 死亡에 이르는 時間도 지연된다고 하였다. 또 吳(1964), 洪(1964)등은 人蔘에타놀 추출물을 飼料에 섞어 飼育한 家鷄에서 體重增加및 產卵率의 增加를 보고하였는데 특히 夏季에 닭의 死가 감소하였고 產卵은 良好한 環境條件에서 보다는 不良한 條件에서 人蔘投與에 依하여 增加되었음을 報告하였다.

한편 Brekman(1969. a. b.), 許(1967), 李(1968) 등은 動物을 움직이지 못하게 고정해놓거나 심한 冷, 熱, 刺戟등 강한 stress를 加한 상태에서 초래되는 副腎皮質의 急性機能不全을 人蔘이 輕減시키고 動物의 死亡을 減少시킨다고 하였으며 특히 Brekman은 이러한 作用들로부터 人蔘의 adaptogenic action을 主張하였다. 即 adaptogenic action이란 非特異的으로 生體의 抵抗

力을 亢進시키는 現象으로 生體가 疾病 및 物理化學的 또는 生物學的 各種 stress등 有害한 環境條件에 處해 있을때 非特異的인 作用으로 生體의 抵抗力을 增進시키고 나아가서 이들 有害한 狀況에 대한 防禦能力을 增加시켜 正常을 維持코저하는 作用을 말하며, 이와 같은 作用을 하는 要素를 adaptogen이라 일컬으며 人蔘을 포함하여 Eleutherococcus, Senticosus등 Araliaceae family에 屬하는 植物들에서 이와같은 adaptogenic action이 현저함이 報告되었다(Brekman 1969, a, b).

本研究에서 著者는 上記한 人蔘의 stress 防禦作用 내지는 adaptogenic action을 認定할 경우 단일 正常的인 사람 및 동물에서 보이는 生物學的 活動性的 24時間을 週期로하는 日中變動(Circadian rhythm)에 있어서 rhythm을 갖게하는 外的因子(Zeitgeber)를 變化시킴으로서 人爲的으로 正常的인 circadian rhythm이 변경되도록하여 一種의 stress상황을 만들었음에 새로운 Zeitgeber에 對한 生物學的 活動性的 適應이 人蔘에 依하여 促進될 수도 있으리라 假定하여 실험을 실시하였으며 아울러 最近에 生物體의 各種藥物에 대한 反應度에 있어서는 circadian rhythm을 보임이 알려져있는 바 이에 대한 人蔘의 影響도 또한 觀察코저 하였다. Zeitgeber로서는 定해진 밝기와 時間의 人工照明을 택하였으며 人蔘은 主有效成分으로 밝혀진 saponin을 분리 추출하여 使用하였다.

實驗方法 및 材料

1. 人蔘 Saponin

人蔘根에서 常法에 따라 에타놀추출물을 만들고 이를 에틸로 처리하여 精油成分을 除去한 후에 同量의 n-butanol를 加하여 진탕하고 n-butanol 층을 減壓蒸溜하여 saponin을 얻었다.

2. 家兔의 體溫, 末梢血液 白血球의 日中變動

실험동물은 體重 1.5kg 內외의 雄性 家兔를 使用하여

** 本研究은 1975年度 서울대학교 學術財團 研究費 補助로 이루어졌음

<1976年 8月 27日 接受>

生理食鹽水投與 正常對照群과 人蔘 saponin 10mg/kg 및 100mg/kg 投與의 3群으로 나누었다. 3群의 動物은 實驗開始 一週日前부터 飼料과 水分 供給의 制限없이 25°C로 維持한 暗室에서 낮에 해당하는 06:00시부터 18:00시까지 約 200lux 밝기의 형광등조명으로 밝게 해주고 18:00시부터 다음날 06:00시까지는 조명을 꺼서 어둡게 해준 規則的인 明暗條件에 同調시켰으며 매일 14:00시에 해당 各群에 食鹽水 또는 人蔘 saponin을 筋肉注射하였다. 一週日의 同調期間이 끝남과 동시에 照明條件을 完全히 뒤바꿔서 同調期間에는 照明을 하던 06:00부터 18:00까지는 반대로 어둡게하고 18:00부터 06:00까지는 밝게 照明을 해줘 낮과 밤을 逆轉시킨 상태를 만들어 주었다. 이러한 照明條件의 逆轉期間동안 08:00시부터 每 6時間 간격으로 24시간동안에 4회에 걸쳐 直腸溫度를 Telethermometer (yellow springs, Model 46 TUC)로 測定하고 잇따라 耳殼靜脈에서 採血하여 總白血球數 및 鑑別計數를 實施하였다. 實驗期間중의 人蔘 saponin 投與는 人蔘 saponin 自體가 體溫을 下降시키는 作用을 갖고있음을 감안하여 14:00시에 먼저 直腸溫度를 測定한 후에 筋肉注射로 投與하였다.

3. Mouse Pentobarbital 睡眠時間의 日中變動

體重 20gm 內외의 거의 一定한 體重 및 年齡의 純種 雄性 DDO mouse 90마리를 各 30마리씩 生理食鹽水 對照群, 人蔘 saponin 10mg/kg 투여군, 100mg/kg 투여군의 3群으로 나누고 各 藥物群을 다시 6개의 小群으로 나누어 06:00시부터 4時間 간격으로 pentobarbital 수면시간을 測定하였다. 全群의 動物은 25°C를 維持한 暗室에서 06:00시부터 18:00시까지는 人工照明으로 밝게해 주고 18:00시 부터 다음날 06:00시까지는 어둡게해준 一定한 照明條件下에서 一週日동안 飼料과 水分의 制限없이 12시간의 規則的인 明暗의 cycle에 同調토록하였으며 이 적응기간동안 食鹽水 또는 人蔘 saponin을 各時間 小群의 해당시간에 腹腔注射하였다. 一週日의 同調期間이 끝난 24시간후 各時間 小群의 해당 時間에 短時効性 barbitol類 睡眠藥인 pentobarbital Na 50mg/kg를 腹腔注射하여 睡眠을 유도하여 正向反射(righting reflex)가 消失되기 始作하는 시각부터 다시 回復하는 시각까지를 測定하여 睡眠時間으로 하였다.

實驗結果 및 考察

1. 體溫의 日中變動에 미치는 영향

06:00시부터 18:00시까지는 人工照明으로 밝게하고

18:00시부터 06:00까지는 어둡게하여 正常的인 낮과 같은 條件에 一週日동안 同調시킨 家兎에서 08:00시부터 6時間 간격으로 直腸溫度를 測定한 바 體溫은 39.3°C~40.7°C의 범위내에서 對照群 및 人蔘 saponin 10mg/kg 투여군, 100mg/kg 투여군이 동일한 양상으로 낮부분에 해당하는 14:00시에 最高溫度를 보이는 頂點으로하여 02:00까지 밤부분에 계속 下降하여 08:00시에 最低溫度를 보이고 이후 다시 上昇하는 日中變動을 보였다. 이와같이 낮시간에는 높고 밤부분에는 낮은 體溫의 日中變動에 대하여 人蔘 saponin은 별다른 영향을 미치지않았는데 이러한 결과는 낮밤에 따른 體溫의 높낮이가 개체의 活動性 내지는 覺醒水準이 낮에는 높고 밤에는 낮아지는 生理的 現象과 부합하며 또 動物의 正常的인 一般行動의 日中變動이 人蔘에 의하여 何等的인 영향을 받지않는다는 洪등(1976)의 報告를 綜合해볼때 認定이 될 수 있는 結果였다. 한편 照明條件을 完全히 뒤바꿔 06:00시부터 18:00시까지는 어둡게하고 반대로 18:00시부터 06:00시까지는 밝게하여 낮과 밤을 逆轉시킨 狀態에서는 逆轉 제3일째부터 最高體溫을 보이는 日中變動의 頂點이 20:00시로 이동되어 逆轉된 明暗條件에 適應되기 始作하였으며 7일째에는 20:00시 이후에도 계속 상승하여 02:00시에 보다 높은 體溫을 나타내었다(Fig 1). 이러한 日中 週期性的인 照明條件變化에 따른 適應은 Sharp(1961), Mills(1967)들의 報告에서와 같은 것이었으나 이 적응은 人蔘 saponin에 의하여 촉진되거나 또는 지연되지도 않았다. 이상과같은 體溫의 日中變動에 있어서 正常的인 낮과 밤의 조건이나 또는 완전히 밤낮을 逆轉시킨 상태에서 거나간에 對照群에 비해 人蔘 saponin 10mg/kg 투여군은 全般的으로 높은 體溫을 계속 維持하고 있었으며 반대로 100mg/kg 투여군에서는 對照群에 비해 낮은 體溫을 계속 維持하였는데 이는 覺醒水準 및 活動性的인 增加가 體溫上昇을 同伴하여 人蔘이 小量에서는 中樞神經系에 對하여 興奮的으로 作用하고 大量에서는 抑制的으로 作用한다는 報告(吳 1969; 洪 1974)를 볼때 본 실험에서는 人蔘 saponin 10mg/kg 투여군은 中樞神經興奮效果에 의한 全般的인 活動性的인 增加가 높은 體溫을 維持토록 하였으리라 생각되며 反對로 100mg/kg에서는 中樞神經系에 대한 抑制的인 作用 결과로 인한 活動性的인 감소가 低體溫을 同伴하였을 것으로 思料하였다.

2. 末梢血液 白血球의 日中變動에 미치는 영향

1900年 Japha가 末梢血液 總白血球數는 午後에 最高數值에 달하였다가 저녁에 다시 下降하는 日中週期性을 갖는다고 報告한 이래 Sabin(1925)등도 이를 確認

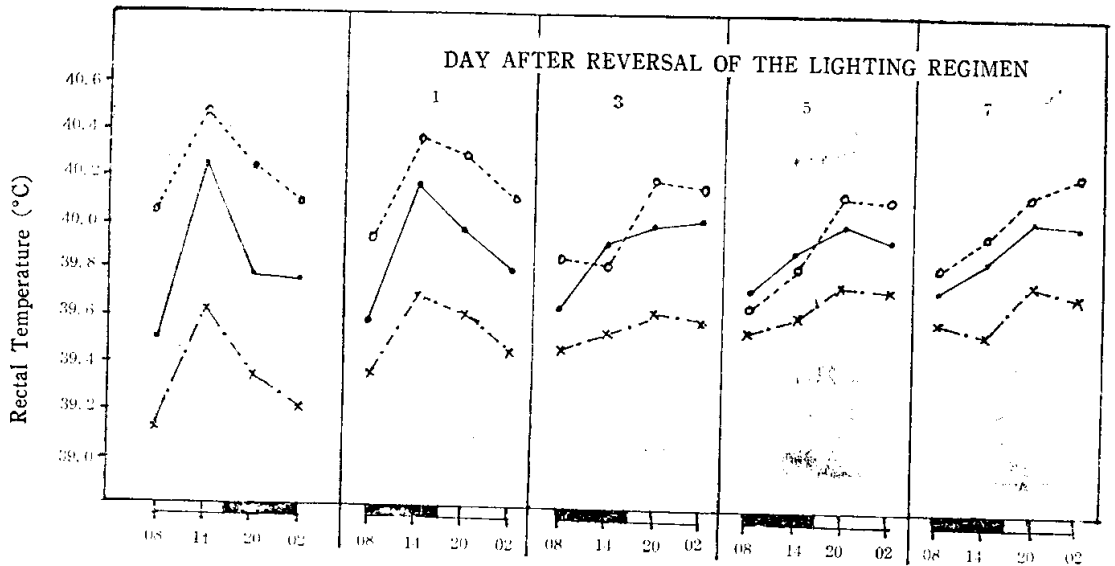


Fig. 1. Effect of ginseng saponin on the circadian changes in mean rectal temperature in male rabbit. The lighting schedule (06:00—18:00, Light. 18:00—06:00, Dark) was reversed one week after the synchronization to the schedule. ●——● Control. ○·····○ Ginseng saponin 10 mg/kg. ×——·——·× Ginseng saponin 100mg/kg.

하였으며 白血球中 中性球 淋巴球에서도 이와같은 日中變動이 있음이 알려졌다(Elmadjian 1946; Malek 1962). 또한 Sharp(1961) 등은 이러한 白血球의 日中週期性이 實驗的인 照明條件을 변화시키에 따라 이에 맞춰 낮부분에 해당하는 明狀態에서 높고 밤부분에 해당하는 暗狀態에서는 낮은 수치를 보인다고 報告하고 있는 바 本實驗의 경우 體溫測定時와 같은 明暗條件下의 家兔에서 末梢血液 白血球數의 日中變動은 처음 一週日의 同調期間동안 總白血球 및 中性球 淋巴球가 全部 동일한 양상으로 08:00시부터 상승 14:00시에 頂點을 이루고 이후 下降하는 日中變動을 보였으며 이는 對照群이거나 人蔘 saponin 10mg/kg 또는 100mg/kg 투여군에서나 차이를 보이지 않았다. 또한 明暗을 완전히 뒤바꾸어 낮밤을 逆轉시킨 實驗條件下에서 7일째까지도 逆轉 前에 비해 變化없는 동일한 양상의 日中變動을 보였고 對照 및 人蔘 saponin 투여 各群에서 차이를 나타내지 않았다(Fig. 2, 3, 4).

한편 好酸球의 日中週期性은 白血球의 日中變動現象 가운데 가장 잘 알려져있는 바 好酸球는 이른 새벽에 最高數值에 到達하였다가 아침시간에 最低值로 떨어진 후 다시 서서히 上昇하는 전형적인 sine curve의 日中變動을 보이며 이는 副腎皮質호르몬의 血中濃도와 密接

한 關係를 갖고 있음이 잘 알려져있으며(Fisher 1951; Flink 1952; Halberg 1951; 1953; Visscher 1955) 또한 日出時間 및 實驗的인 照明條件에 따라 日出이 빠를수록 好酸球數의 低下가 빨리되며 밤낮을 뒤바꾼 조건에서는 正常的인 週期性이 逆轉되고 持續的인 暗狀態 또는 明狀態에서는 日中週期性이 없어짐이 보고되었다. (Appel 1938; Landan 1954; Sharp 1960; Visscher 1955; Radnot 1964) 本 實驗結果 好酸球는 一週日동안의 同調期間(06:00~18:00明, 18:00~06:00暗)중 對照 및 人蔘 saponin 투여 各群에서 同一하게 08:00시에 제일 낮은 數值를 보이고 이후 계속 증가하여 02:00시까지도 상승하는 日中變動을 보였다. 이러한 日中週期性은 照明條件을 逆轉시킨 제2일째까지는 變함이 없었으나 逆轉 3일째부터는 最高數值를 나타내는 日中變動의 頂點이 14:00시 내지는 20:00시에 이르렀다가 6시간後인 다음 檢出時까지 下降한후 다시 增加하는 即 새로운 照明條件에 同調되어가는 양상의 日中變動을 보여 상기한 여러보고들과 유사한 결과였으나 이처럼 逆轉된 照明條件에 대한 好酸球 日中變動의 同調은 人蔘 saponin 의하여 促進 또는 遲延되지 못하였다(Fig 5).

3. Pentobarbital 睡眠時間의 日中變動에 미치는 영향

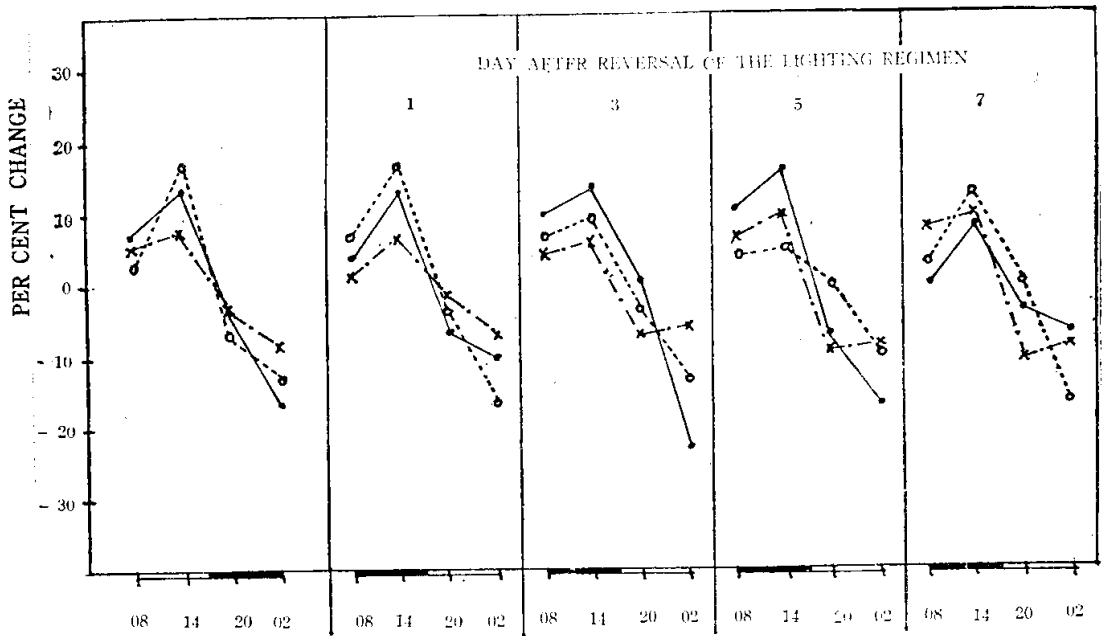


Fig. 2. Effect of ginseng saponin on the circadian changes of total circulating leucocytes in male rabbit. The value was expressed as percent changes from daily mean. The lighting regimen was same as stated in Fig. 1. ●——● Control. ○·····○ Ginseng saponin 10 mg/kg. ×—·—·× Ginseng saponin 100mg/kg.

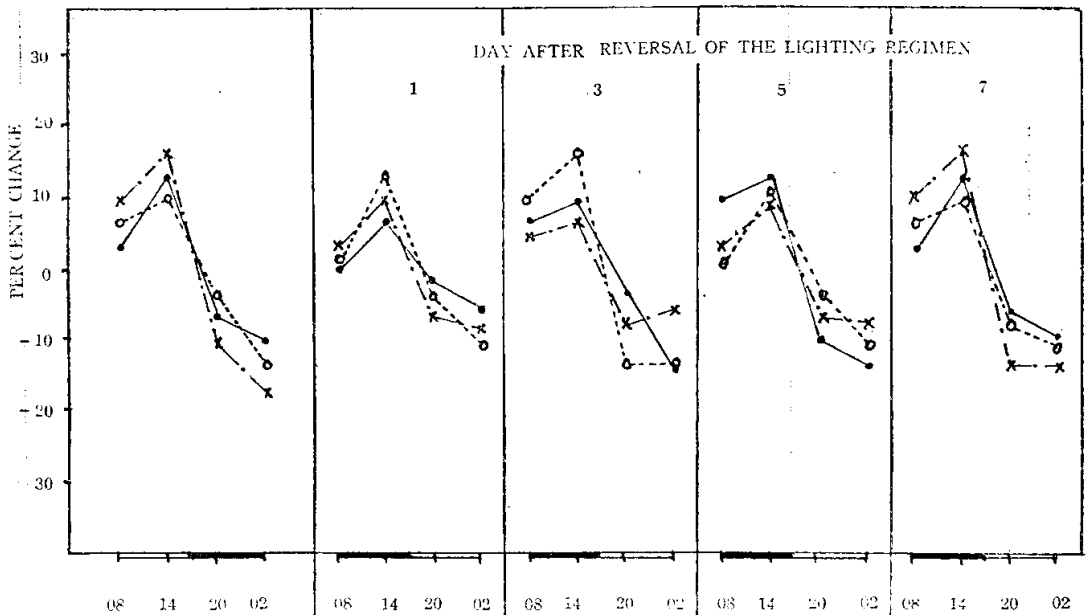


Fig. 3. Effect of ginseng saponin on the diurnal variations in mean relative neutrophile levels in male rabbit. The lighting schedule is same as stated in Fig. 1. ●——● Control. ○·····○ Ginseng saponin 10 mg/kg. ×—·—·× Ginseng saponin 100 mg/kg.

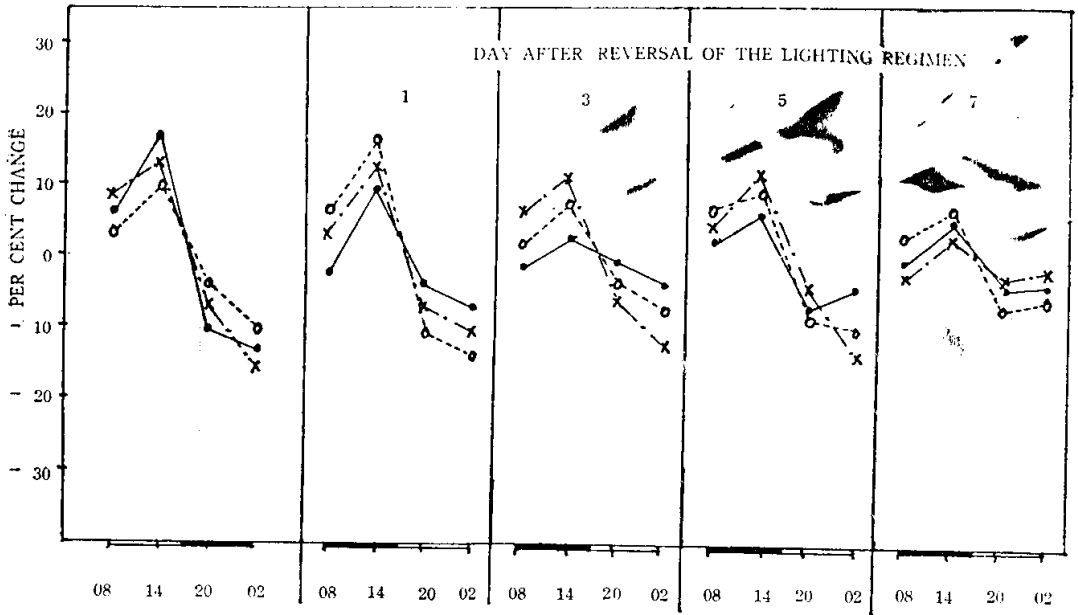


Fig. 4. Effect of ginseng saponin on the circadian changes in mean relative lymphocyte levels in male rabbit. The lighting regimen is same to Fig. 1. ●——● Control. ○·····○ Ginseng saponin 10 mg/kg. ×——·——·× Ginseng saponin 100mg/kg.

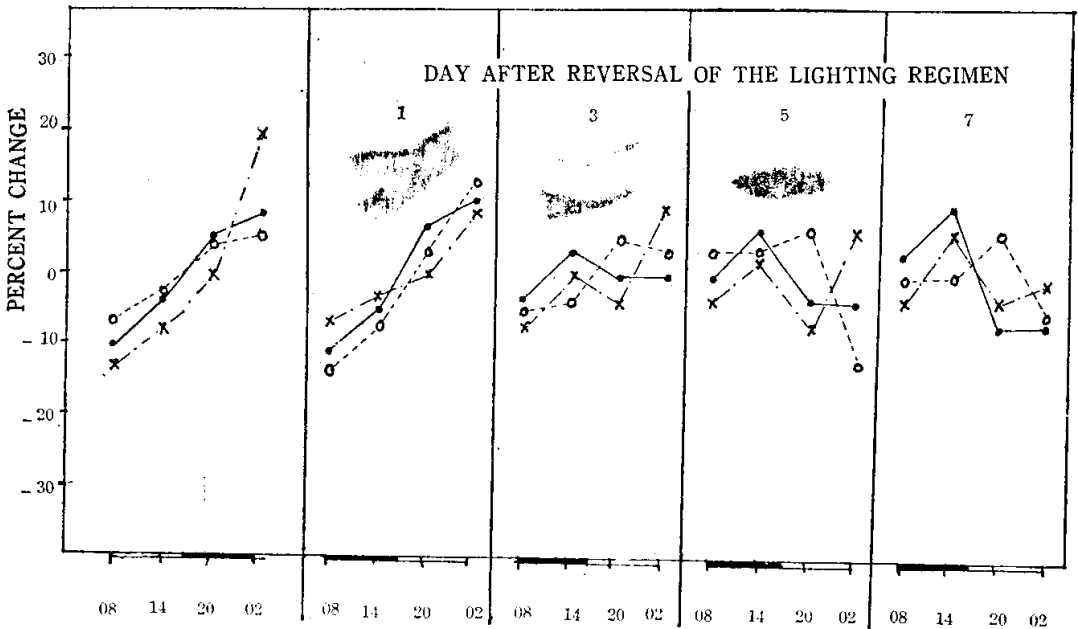


Fig. 5. Effect of ginseng saponin on the circadian rhythms in circulating eosinophile levels in male rabbit. The value expressed as relative changes from daily mean. ●——● Control. ○·····○ Ginseng saponin 10mg/kg. ×——·——·× Ginseng saponin 100 mg/kg.

Mouse, rat 등 實驗動物에 있어서 ouabain, pentobarbital, lidocaine, chlordiazepoxide 같은 藥物의 反應 및 作用持續이 投與時間에 따라 달라짐이 알려져있고 (Halberg 1959; Lutsch 1967; Marte 1961; Scheving 1968) 사람에 있어서도 amphetamine, histamine salicylate 등 기타 많은 藥物의 生體內 作用 및 代謝 排泄 등이 24시간을 週期로 하는 변동을 보이는 사실이 보고되었다(Beckett 1964; Remberg 1967). 이와같은 生體의 藥物에 對한 反應, 作用持續時間 및 吸收, 代謝, 排泄 등 藥物의 生體內變質이 日中變動을 나타낸다는 사실은 임상적인 약물용용시 投與時間에 따라 기대하는 효과가 달라질 수 있는 것이기 때문에 상당히 重要한 意味를 갖는 경우가 생기게 된다. 본 연구에서는 이와같이 약물에 대하여 生體가 보이는 反應의 日中變動現象에 있어서 人參이 어떠한 영향을 미치는가를 검토코저 人參 saponin을 長期間投與하면서 일정한 照明條件에 同調시킨 雄性的 DDO系 mouse에서 短時効性 barbital 類 睡眠藥인 pentobarbital이 일으키는 睡眠持續時間의 日中變動을 觀察하였다. 即 06:00시부터 18:00시까지는 明, 18:00시부터 06:00시까지는 暗의 規則的인 照明에 一週日間 同調시킨 雄性 DDO mouse에서 pentobarbital Na 50mg/kg(복강주사)에 의해 유도된 睡眠持續時間은 食鹽水投與對照群에서는 14:00시에 93分으로 가장 긴 睡眠時間을 보여 頂點을 이루었다가 02:00시에 54分으로 가장 짧은 睡眠時間을 갖는 뚜렷한 日中變動을 보였다. 한편 人參投與動物에 있어서는 10mg/kg 투여군의 경우 14:00시에 65分으로 가장 긴 睡眠時間을 나타냈고 22:00시에 50分으로 가장 짧은 睡眠을 보였으나 明狀態로 낮에 해당하는 06:00~18:00시 사이에는 거의 一定한 睡眠持續을 보여 이 日中變動은 統計學的으로 有意한 뚜렷한 sine curve의 rhythm은 아니었다. 그러나 人參 saponin 100mg/kg 투여군에서는 14:00시에 83分으로 가장 긴 睡眠持續을 보였고 이후 급격히 감소하여 22:00시에 46分으로 가장 짧은 시간을 나타내어 對照動物에서와 거의 같은 뚜렷한 日中變動을 보였다(Fig 6).

이상에서와 같이 DDO mouse의 pentobarbital 의한 睡眠時間의 正常的인 日中變動에 대하여 人參 saponin은 별다른 영향을 미치지 않는으나 단 對照動物과 比較할때 人參투여군에서 全般的으로 睡眠持續이 짧고 특히 明狀態에서 對照에 비해 짧은 睡眠時間을 나타내었다. 이러한 結果에 對하여 斷定的으로 뭐라 말할 수는 없으나 한가지 可能性으로 生體內에서의 pentobarbital 대사에 人參이 促進적으로 作用할지도 모른다는 생각을 하게

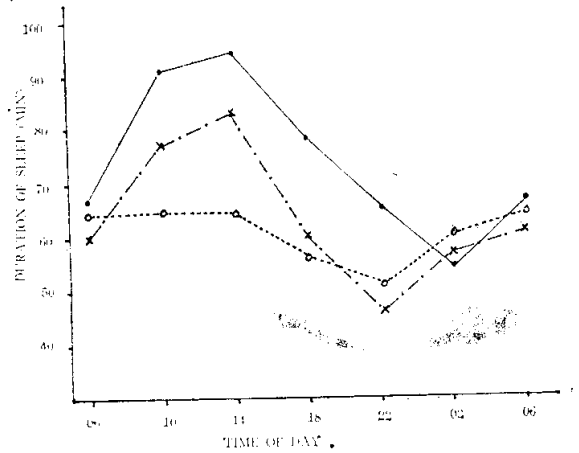


Fig. 6. Circadian variations in pentobarbital sleeping time in male DDO mouse. ●—● Control. ○····○ Ginseng saponin 10mg/kg. ×—· —·× Ginseng saponin 100mg/kg. 06—18: Light, 18—06: Dark.

한다. 即 單일에 人參이 pentobarbital 대사가 일어나는 主器官인 肝에서 藥物代謝酵素系의 活性을 增加시키거나 기타 여하한 機轉에 依해서든지 pentobarbital 대사를 促進하고 따라서 不活性化를 빨리일으킨다면 보다 짧은 睡眠時間을 보일 것으로 思料되어 追後 究明해 볼 과제로 생각되었다.

要 約

家兎 및 mouse에서 體溫, 末梢血液 白血球 및 pentobarbital Na에 對한 照明條件의 變化에 따른 日中變動(Circadian rhythm)을 觀察하고 이에 對한 人參 saponin의 영향을 檢討하였다.

06:00~18:00사이에는 明, 18:00~06:00사이에는 暗의 一定한 人工照明條件에 一週日間 同調시킨 家兎에서 體溫은 14:00시에 最高溫度를 보인후 점차 下降하는 日中變動을 나타냈으며 照明을 完全히 逆轉시킨 狀態에서는 제3일째에 最高溫度를 보이는 日中變動의 頂點이 22:00時로 바뀌었으며 이러한 日中週期性的의 새로운 照明條件에 대한 適應은 人參 saponin에 의하여 영향받지 않았다. 단 人參 saponin 10mg/kg 투여시 일반적으로 대조에 비해 높은 體溫을 維持하고 100mg/kg 투여군에서는 낮은 체온을 나타내었는 바 이는 10mg/kg 투여군에서는 中樞神經興奮效果에 의한 活動性的의 增加로 높은 體溫을 維持하고, 100mg/kg에서는 中樞神

經鎮靜效果때문에 活動性이 低下된 結果로 思料되었다.

末梢血液 總白血球 및 中性球 淋巴球은 全 實驗期間을 通하여 08:00시에서 上昇 14:00시에 頂點을 이루는 日中週期性을 보였으며 照明條件을 完全히 뒤바뀌 逆轉시킨 狀況에서도 7일까지 이러한 日中變動에는 變化가 없었고 역시 人蔘 saponin에 依하여 뚜렷한 變化가 招來되지도 않았다. 好酸球의 日中變動은 適應期間(06:00~18:00明, 18:00~06:00暗) 동안은 08:00시에 最下值를 나타내고 이후 계속 상승하는 日中變動을 보였으나 照明을 逆轉시킨 제3일째부터는 14:00~20:00時를 頂點으로 하여 6時間後 다음 採血時에는 下降했다가 다시 上昇하는 새로운 條件에 同調해가는 日中變動을 보였으며 이는 對照群이나 人蔘 saponin 투여군에서 동일한 양상이었다.

雄性 DDO mouse의 pentobarbital에 의한 睡眠時間은 14:00시에 가장 길고 02:00시에 가장 짧은 日中變動을 나타내었는데 人蔘 saponin 투여동물에서도 全般的으로 對照動物에 比해 睡眠持續時間이 짧았을 뿐 日中變動은 동일한 양상이었다. 이상의 結果에서 볼 때 人蔘이 stress 防禦因子로서 또는 adaptogen으로서 各種生物學的 活動性에 대하여 週期性을 갖게하는 外的因子(Zeitgeber)를 變化시켰을 경우 變化된 Zeitgeber에 正常的인 生理的 日中變動現象이 同調해가는 過程을 促進시킬 수도 있으리라고 가정 한 人蔘의 作用은 本研究 條件에서는 뚜렷하지 못하였다.

—ABSTRACT—

Effect of Ginseng Saponin on the Circadian Rhythms in Rabbit and Mouse

Myung Suk Kim, Sang Goo Shin & Myung Hee Chung

Department of Pharmacology, College of Medicine, Seoul National University

Changes in circadian rhythms of the body temperature, the circulating leukocytes level and the pentobarbital induced sleeping times were observed in rabbit and mouse treated with ginseng saponin. The animals had been maintained for one week under the artificial illumination extending from 06:00 to 18:00 hours alternating with 12 hours of darkness. And thereafter the lighting schedule was completely reversed.

Rabbits kept on a routine lighting regimen showed a circadian variation in temperature characterized by a highest temperature at 14:00 hours and a nocturnal fall to low level. On reversing the light regimen the routine temperature rhythm adapted to the new lighting schedule by 3 days after the reversal and it was not affected by ginseng saponin.

The highest level of the circulating total leukocytes, neutrophils and lymphocytes in rabbit were reached in the afternoon followed by a evening fall. On reversal of the lighting schedule, however, the routine circadian variations of the leukocytes were not adapted to the reversed lighting regimen until 7 days. All the circadian variations in circulating leukocytes levels were also not affected by ginseng saponin in any case.

Rabbit showed a minimum value in circulating eosinophiles at 08:00 hours and an evening rise. When the lighting schedule was reversed, the adaptation of the routine eosinophile rhythm took 3 days to occur. The occurrence of the adaptation was similar in fashion both in control and in ginseng saponin treated animals.

In male DDO mice maintained on a routine day and night lighting regimen, the longest duration of sleep induced by pentobarbital occurred at 14:00 hours and the shortest occurred between 22:00 and 02:00 hours. The circadian rhythms in pentobarbital induced sleep in DDO mice were not altered by the treatment with ginseng saponin.

參 考 文 獻

金暎洙: 人蔘의 各種藥物投與로 인한 體溫下降에 미치는 영향. 대한 약리학잡지, 2: 83, 1966.
김정진: Studies on the effect of temperature and some drugs on the tolerance and the serum protein of mice exposed to positive radial acceleration. 종합의학, 11: 51, 1966.
文榮壁: Metrazol 및 Picrotoxin 경련에 미치는 朝鮮人蔘及 Chlorpromazine의 영향. 전남의대 잡지, 1: 31, 1964.
閔丙祺: 朝鮮人蔘의 實驗的 研究. 朝鮮醫學會雜誌, 19: 68, 1929.
朴東霖: 고려인삼의 X-선 조사에 미치는 영향 및 Nitro-

- omin에 대한 길항능에 관한 실험적 연구. 가톨릭 의대 논문집, 5: 201, 1962.
- 吳鎮燮 洪思岳, 林定圭, 金洛斗, 成樂應, 韓大燮: 人蔘이 家鷄發育에 미치는 영향. 서울大學校논문집 (c) 15: 20, 1964.
- 吳鎮燮, 朴贊雄, 文東潤: 人蔘의 中樞神經系에 對한 作用. 대한 약리학 잡지, 5(1): 23, 1969
- 이종수, 김철: 더위에 폭로된 흰쥐의 스트레스반응에 미치는 고려인삼의 영향 및 스트레스기전에 있어서의 고려인삼의 작용경. 가톨릭의대 논문집, 15: 69, 1968.
- 허창용, 김철: 고려인삼이 더위 혹은 추위에 폭로된 흰쥐의 부신 아스코르빈산 함유량에 미치는 영향. 가톨릭의대 논문집, 12: 49, 1967.
- 洪思岳, 朴贊雄, 張鉉甲, 金明石: 人蔘 saponin의 動物行動에 對한 作用. 대한 약리학 잡지, 10(2): 1, 1974.
- 洪思岳, 張鉉甲, 金明石: 人蔘의 向精神作用에 關한 研究. 대한 약리학 잡지, 12(1), 1976.
- 洪思岳, 韓大燮, 李喆和: 人蔘이 家鷄產卵에 미치는 영향. 현대의학, 1: 43, 1964.
- Appel, W: *Über die Tagesschwankungen der Eosinophilen.* Z. ges. exp. Med., 104: 15, 1938. (Cited from *Human Circadian Rhythms*, Churchill, 1970)
- Beckett, A.H., M. Rowland: *Rhythmic urinary excretion of amphetamine in man.* Nature, 201: 1203, 1964.
- Brekhman, I.I., and I.V. Dardymov: *New substances of plant origin with increase nonspecific resistance.* Ann. Rev. Pharmacol., 9: 419, 1969a.
- Brekhman, I.I., and I.V. Dardymov: *Pharmacological investigation of glycosides from ginseng and Eleutherococcus.* Lloydia, 32(1): 46, 1969b.
- Elmadjian, F., and G. Pincus: *A study of the diurnal variation in circulating lymphocyte in normal and psychotic subjects.* J. Clin. Endocrinol., 6: 287, 1946.
- Fisher, B., and E.R. Fisher: *Observation on the eosinophile count in man; a proposed test of adrenal cortical function.* Am. J. Med. Sci., 221: 121, 1951.
- Flink, E.B., F. Halberg: *Clinical studies on eosinophile rhythm.* J. Clin. Endocrinol., 12: 922, 1952.
- Halberg, F., E.B. Flink and M.B. Visscher: *Alteration in diurnal rhythm in circulating eosinophil levels in adrenal insufficiency.* Am. J. Physiol., 167: 791, 1951.
- Halberg, F.: *Some physiological and clinical aspects of 24 hour periodicity.* Lancet, 73: 20, 1953.
- Halberg, F., E. Hans, A. Stephens: *Susceptibility to ouabain and physiological 24-hour periodicity.* Fed. Proc., 18: 63, 1959.
- Japha, A.: *Die Leukocyten beim gesunden und Kranken Säugling.* Jahrb. f. Kinderhkl., 52: 242, 1900. (Cited from *Human Circadian Rhythms*, Churchill, 1970)
- Landau, J., S. Feldman: *Diminished endogenous morning eosinopenia in blind subjects.* Acta Endocrinol., 15: 53, 1954.
- Lutsch, E.F., R.W. Morris: *Circadian periodicity in susceptibility to lidocaine hydrochloride.* Science, 156: 100, 1967.
- Malek, J., K. Suk, M. Brestak: *Daily rhythm of leukocytes, blood pressure, pulse rate and temperature during pregnancy.* Ann. N.Y. Acad. Sci., 98: 1018, 1962.
- Marte, E., Halberg, F.: *Circadian susceptibility rhythm of mice to Librium.* Fed. Proc., 20: 305, 1961.
- Mills, J.N.: *Temperature and potassium excretion in a class experiment in circadian rhythmicity.* J. Physiol, 194: 19, 1967.
- Radnot, M., E. Wallner: *Periodicity in eosinophil count in the adrenal cycle.* Ann. N.Y. Acad. Sci., 17: 244, 1964.
- Reinberg, A., Z.W. Zagula-Mally, J. Ghata, F. Halberg: *Circadian rhythm in duration of salicylate excretion referred to phase of excretory rhythms and routine.* Proc. Soc. Exp. Biol., 124: 826, 1967.
- Sabin, F.R., R.S. Cunningham, C.J. Doan, J.A. Kindwall: *The normal rhythm of the white blood cells.* Bull. Johns Hopk. Hosp., 37: 14, 1925.
- Scheving, L.E., D.F. Vedral, J.E. Pauly: *A circadian susceptibility rhythm in rats to pentobarbital Na.* Anat. Rec., 160: 741, 1968.
- Sharp, G.W.G.: *The effect of light on diurnal leucocyte variation.* J. Endocrinol., 21: 213, 1960.
- Sharp, G.W.G.: *Reversal of diurnal temperature rhythms in man.* Nature, 190: 146, 1961.
- Visscher, M.B., F. Halberg: *Daily rhythms in numbers of circulating eosinophils and some related phenomena.* Ann. N.Y. Acad. Sci., 59: 834, 1955.