

특집: 우리나라 전통식품류의 면역 기능성 재조명

전통식품으로서 고려인삼(홍삼)의 면역기능성

이 영 덕

한국인삼공사 R&D본부

Immune Functional Properties of Korean (Red) Ginseng as a Traditional Food

Yeong-Deuk Yi

R&D Headquarters, Korea Ginseng Corporation, Daejeon 34128, Korea

서 론

2019년 중국 후베이성 우한시에서 시작된 코로나바이러스감염증-19(COVID-19)는 세계적인 유행을 보이고 있으며, 한국에서의 대유행을 넘어 순차적으로 중동(이란)을 지나 미주 및 유럽으로 확산되며 많은 감염자와 사망자가 발생하였다. 상대적으로 한국의 치사율은 다른 나라에 비하여 상당히 낮은 경향을 보이는 반면, 미주나 유럽지역의 치사율은 상당히 높게 나타났다. 방역 당국 및 보건의료진의 헌신적인 노력과 국민들의 자발적 협조도 있었으나, 확실한 치료제도 없는 상태에서의 낮은 치사율을 나타내는 데에는 고려인삼(홍삼)을 포함한 한국의 전통식품이 가지고 있는 항바이러스 및 면역력 증진 기능성이 매우 큰 역할을 하였을 것으로 추정한다.

예전대 한국인이 즐겨 먹는 청국장 및 된장의 우점종으로서 고초균(*Bacillus subtilis*)이 분비하는 surfactin은 코로나바이러스를 비롯하여 인플루엔자, 에볼라 등 지질막을 가진 바이러스의 껍질을 녹여 사멸시키는 작용(Johnson 등, 2019)이 있으며, 원료가 되는 콩에는 일종의 serine protease inhibitor인 BBI(Bowman-Birk Inhibitor)가 있다. BBI는 인플루엔자바이러스가 세포 내 포획된 lysosome 내로 분비되는 trypsin 등 단백질을 분해효소를 이용하여 바이러스의 hemagglutinin 활성을 유발하여 바이러스 세포막과 lysosome막을 갈고리처럼 결합하여 구멍을 뚫으로써, 바이러스 RNA를 세포질 내로 유입시키는 것을 억제(Kennedy, 1998)한다. 아마도 동지선달에 창호지에 뿌리거나 끓여 먹은 붉은 팔죽에도 BBI가 특별히 많아 겨울철 독감을 예방하였을 것으로 보며, 단지 비과학적인 민간의 주술행위로 치부될 일이 아니다. 마찬가지로 밀이나 보리 등에도 역시 일종의 serine protease inhibitor인 serpin이 있어(Yamasaki 등, 2008), 특히 HBV 등 간염바이러스(De Falco 등, 2001)나 이와 유사한 작용기전을 활용하는 HCV, HIV-1, HSV 등의

바이러스 감염을 억제(Whitney 등, 2011)한다. 또한, 건강기능식품 소재이기도 한 보리의 베타글루칸은 곰팡이에 반응하는 면역세포의 Dectin-1 수용체에 작용하여 전반적으로 면역력을 증진시킨다(Herre 등, 2004). 따라서 보리나 밀을 포함하여 환절기인 대보름에 먹는 오곡밥에도 이와 같은 과학적인 근거가 있을 것으로 본다.

WHO에서는 한국인이 즐겨 먹는 마늘이 항생작용을 가지더라도 COVID-19의 예방에 도움이 되는 증거가 없다고 유언비어로 단정하였으나(WHO, 2020), 마늘의 주성분인 allicin과 그 유도체는 cysteine protease inhibitor(Waag 등, 2010)로서 코로나바이러스(Shojai 등, 2016)나 HPV(Zhang과 Yang, 2019), HSV(Weber 등, 1992) 등의 감염억제에도 효과가 있다는 실험적 증거가 있으며, 말라리아 감염억제에도 효과(Coppi 등, 2006)가 있고, 이는 말라리아 치료제인 클로로퀸이 가지는 적혈구 감염억제의 작용기전(Herraz 등, 2019)과 같다. COVID-19에 대한 클로로퀸의 임상에서는 항생제인 아지트로마이신(azithromycin)과의 병용투여가 효과가 더 높았는데, 이는 세균성 인자가 COVID-19 감염에 주요 인자로서 작용하기 때문일 것이다. WHO도 인정하였듯이 마늘의 allicin은 광범위한 항생작용(Leontiev 등, 2018)을 더 불러 가진다.

그 외에도 한국인이 즐겨 섭취하는 여타의 전통식품이 가지는 유용한 항바이러스, 항균기능성의 예는 많이 나열할 수 있으나 WHO의 권고 사례에서와 같이 직접적으로 그 효능이 임상연구 등을 통하여 과학적으로 검증되지 않은 것은 아쉬운 일이다. 본고에서는 이들 전통적인 식품류에 비해서 상대적으로 항바이러스 및 항균, 항염증 등 전반적인 의미에서 면역력 증진 효능이 검증된 고려인삼(홍삼) 성분을 중심으로 작용기전을 고찰하고, 의약품 및 여타의 건강기능식품과 다른 장점으로서 광범위한 위해요인에 대하여 비특이적으로 신체의 항상성을 유지하는 '아답토젠(Adaptogen)'이라는 특성이 가지는, 부작용이 매우 적은 면역력 증진의 대안 식품이 고려인삼(홍삼)임을 제시하고자 한다. 즉 고려인삼(홍삼)은 질병의 종류

와 무관하게 예방, 치유, 후유증의 억제에 이르기까지 전반적으로 도움이 되는 건강기능식품이다. 현재 유럽의약품청인 EMEA에서 인정한 아답토젠 후보생약은 고려인삼(홍삼), 홍경천, 오미자, 가시오가피가 있다(EMEA, 2008). 이 중에서 한국 식약처에서 다양한 과학적 근거를 바탕으로 면역력 증진의 기능성을 공식 인정하고 있는 건강기능식품 원료는 고려인삼(홍삼)뿐이다.

고려인삼(홍삼)의 면역활성(항바이러스 및 항균작용)

홍삼 역시 광범위한 바이러스성 질환에 대하여 항바이러스 효능(Im 등, 2016)이 있는데, 현재까지 각종 임상 및 동물실험, 생체 외 연구 등을 통하여 확인된 경우는 호흡기 세포융합 바이러스(respiratory syncytial virus), 리노바이러스(rhinovirus), 인플루엔자(influenza virus), 인간 면역 결핍 바이러스(human immunodeficiency virus, HIV), 헤르페스 바이러스(herpes simplex virus, HSV), 노로바이러스(norovirus), 로타바이러스(rotavirus), 엔테로바이러스(enterovirus), 콕사키바이러스(coxsackievirus), 그리고 A형 및 B형 간염바이러스(HAV, HBV, hepatitis virus)가 있으며, C형 간염바이러스(HCV)로 인한 간경화증(Abdel-Wahhab 등, 2011)에도 효과가 있다.

코로나바이러스에 대한 직접적인 연구는 아직 없으나, 코로나바이러스 및 리노바이러스가 원인의 주종인 50~70%를 차지하며, 인플루엔자바이러스(20~25%), 아테노바이러스(5~10%)가 나머지 원인을 차지하는 계절성 감기에 대하여, 무작위-이중맹검법에 의한 홍삼의 임상 시험 결과(Lee 등, 2012)에 의하면, 발병률을 절반 가까이 떨어뜨림이 확인되었으며(홍삼군 24.5%, 대조군 44.9%, $P=0.034$), 이환기간, 증상의 심각도도 유의하지는 않으나 경미한 경향을 보였다. 이 연구 이전에도 일본 가네코 심장병원의 Kaneko 박사 등은 1998~1999년 사이의 전국적 독감유행이 있고 난 뒤, 일반적 감기 증세의 진단 기준(발열, 쇠약증세, 호흡기염증)을 정하고 후향적(retrospective)인 연구를 수행한 결과, 홍삼을 먹은 그룹이 그렇지 않은 그룹에 대하여 유의한 감소($P=0.018$)가 있으며 모집단과 비교 시에도 유의한 감소($P=0.032$)가 있음을 확인하였다. 그런 후 2000~2001년 동안 전향적(prospective) 조사연구를 수행하였는데, Seikansho(정관장) 브랜드의 홍삼을 처방한 그룹은 모집단이나 그렇지 않은 그룹에 대하여 매우 적은 발병률($P<0.0001$)을 보임을 재확인(Kaneko와 Nakanishi, 2004)하였다.

서론에서 언급한, 콩 또는 팥의 BBI가 특히 독감에, 보리 또는 밀의 serpin이 특히 간염바이러스에, 그리고 마늘의 allicin과 그 유도체가 주로 cysteine protease를 감염 기전으로 활용하는 바이러스에 효과가 있다면 홍삼은 종류를 불문하고 거의 모든 바이러스감염증에 효과를 보이

는 것이다. 또한, 고초균의 surfactin은 지질막의 껍질을 가지는 바이러스를 사멸시키지만, 노로바이러스 등 지질막 없이 단백질로만 이루어진 캡시드(capsid) 유형의 바이러스 감염에도 홍삼은 효과가 있다. 이는 홍삼의 항바이러스 효과가 이들 전통식품 또는 이와 유사한 작용기전을 활용한 의약품과는 다른 기전에 의한 것임을 짐작케 한다.

북한에서는 2015년 메르스 유행 당시, ‘금당-2 주사약’을 개발하였으며, 메르스 및 사스, 에볼라, 악성독감, 신형 독감(신종인플루엔자)뿐 아니라 에이즈(AIDS) 치료에도 기여한다고 선전(진, 2015)하였다. 그 내용을 보면, 인삼 발에 회토류로 된 미량원소의 비료를 주는 방법으로 인삼 안에 다당체와 회토류가 착화합물을 형성하게 한 후, 해당 착화합물을 추출하여 가공한 주사약이라고 한다. 중동 호흡기중후군(MERS)과 급성호흡기중후군(SARS) 등 코로나바이러스 질환에 효과가 높다고 선전하는 것을 보면, 최근 유행하는 원인 바이러스를 SARS-CoV-2라고 부르기도 하는 COVID-19에도 효과가 높을 수 있으며, 북한의 이러한 주장은 허위 선전이 아니라고 본다.

홍삼과 다당체 추출물 분획, 그리고 사포닌 분획을 마우스에 경구 투여하여 A형 인플루엔자(H1N1) 감염에 대한 효과를 연구한 동물시험(Yin 등, 2013)에 의하면, 양성대조군인 타미플루(oseltamivir) 투여군이 100% 생존하였고, 다당체 추출물 분획 투여군이 78%의 생존율을 보였으며, 이어 홍삼(67%), 사포닌분획(56%), 음성대조군인 PBS(17%) 순서로 나타나, 홍삼의 주요 항바이러스 효능 성분이 다당체 분획에 있으며, 이는 홍삼다당체(Red Ginseng Acidic Polysaccharides, RGAP)를 포함하는 것이다. 여기서 양성대조군인 타미플루는 인플루엔자 감염 전 14일부터 감염 후 7일까지 경구 투여하여 생존율을 유지시킨 반면, 홍삼 및 각 분획은 감염 전 14일부터 감염 후 3일까지만 경구 투여한 것이다. 금당-2 주사약의 경우는 인삼의 다당체가 혈액 속에 충분히 흡수되지 않을 것으로 가정된 고분자 화합물이기에 주사제로 개발한 것이지만, 홍삼다당체는 베타글루칸과 마찬가지로 소장내 분포하는 파이어판(Payer's patch)의 M 세포(Microfold cells)에 의하여 대식작용으로 흡수되어, 장관 내부의 혈액이나 림프액을 통하여 전신 순환하며 면역 활성화(Ganda Mall 등, 2017)를 나타내며, 흡수되지 않은 홍삼다당체도 장관면역을 담당하는 수지상세포에 의해 면역력 증진의 효능을 나타낼 수 있다(그림 1). 이와 같은 경로로 natto-kinase(Ero 등, 2013), BBI(Park 등, 2007), serpin 등 고분자 단백질이나 다당체 등의 항균, 항바이러스물질 역시 흡수되어 약리작용을 하는 것이다.

서론에서 언급한 바 있듯이 보리의 베타글루칸이 면역세포의 진균류에 대한 Dectin-1 수용체를 자극하여 면역력을 증진시킨다면, 고려인삼(홍삼)의 홍삼다당체는 면역세포의 그람양성균 수용체인 TLR-2(Toll Like Receptor-2)에 작용하여 면역력을 증진(Byeon 등, 2012)

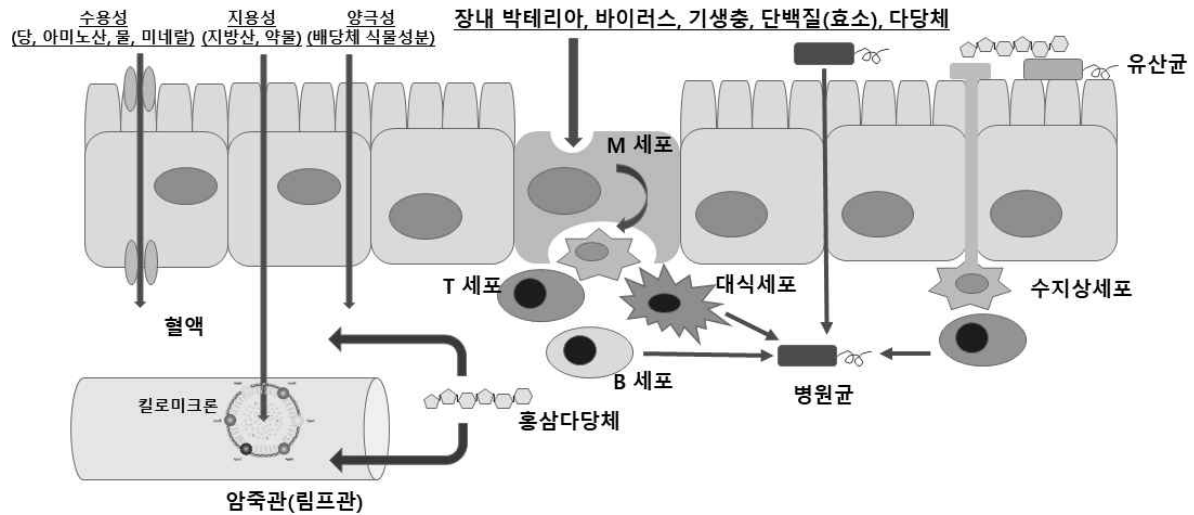


그림 1. 영양물질흡수, 파이어판(Payer's patch)의 M 세포(Microfold cell)의 작용 및 장관면역.

시킨다. 반면에 도라지다당체는 면역세포의 그람음성균 수용체인 TLR-4에 작용하여 면역력을 증진(Park 등, 2014)시킨다. 가상의 적병을 상대로 하는 사격훈련처럼 일종의 가짜 세균으로서, 백신과 유사한 역할로 면역세포를 훈련시키는 것이다. 다만 백신이 특정 세균이나 바이러스에 특이적이라면, 이들 식물성분은 작용 수용체의 종류가 달라도 광범위한 비특이적 저항력을 증진시킨다. 또한 과도한 체액성면역을 억제하는 항보체활성(Gao 등, 1989)이 있는데, 이는 표적유도물인 보체와 결합하여 항체를 자신에게 유도함으로써 조직세포를 보호하여 불필요한 염증을 억제하는 작용이다. 서로 다른 작용 수용체는 식물체의 서식환경에 따른 영향이다. 식생의 고도로 본다면, 인삼은 활엽수가 제공하는 당 및 낙엽을 분해하여 아미노산이나 당의 공급을 도와주는 고초균과 미네랄을 유기화하여 공급하는 그람양성의 유산균이 많은 산악지역에, 보리는 곰팡이에 의한 연작장해가 심한 중산간지역에, 그리고 도라지는 광합성으로 아미노산 생성을 위한 질소흡수를 위하여 탈질세균인 그람음성의 녹농균 등이 많은 벌판에 자라기 때문에 이와 같은 차이를 가지는 것으로 보인다. 이들 식물성 다당체는 반복된 구조로 되어 있어, 소화효소에 의하여 분해되더라도, 기능성이 크게 떨어지지 않는다. 다른 식물성 다당체와 달리 TLR-2에 작용하는 홍삼다당체의 추가적인 이점은 자주 섭취할 경우에, 기나긴 소화과정 중 파이어판으로 흡수되지 않더라도 소장 에 밀접하게 접촉 분포하는 유산균을 대체함으로써, 작물에 오염된 체초제 성분으로서의 글리포세이트나 축산물에 함유되어 오염된 항생제 등으로 마이크로바이옴의 균형이 깨져 발생한 각종 대사성질환을 예방할 수가 있다는 점이다. 홍삼다당체가 COVID-19 감염의 기저질환인 대사성 질환을 예방하는 이유는 위에서 소화작용의 조절을 위하여 분비된 serotonin이 장상피세포에서 재흡수가 될 수 있는데, 장상피세포의 TLR-2의 발현과 se-

rotonin transporter의 발현이 상호 반비례관계를 보이는 것이 밝혀졌기 때문(Latorre 등, 2016)이다. 이는 그람양성균으로서 유산균 및 이를 모방한 홍삼다당체에 의한 TLR-2의 감작이 serotonin의 혈류로의 재흡수를 억제하는 역할을 하는 것을 뜻한다.

서론에서 언급하였듯이 클로로퀸을 이용한 COVID-19 치료에 항생제인 아지트로마이신을 처방했을 때 효과가 더욱 좋았음은 세균성 합병증에도 유의해야 함을 의미한다. 홍삼은 생체 외 실험에서 용량 의존적으로 유익균은 증가시키고 유해균은 억제하는 높은 프리바이오틱스(Prebiotics) 효과를 가지고 있으며, 동물실험에서 실험적으로 약물로 유발한 대장 내 궤양을 효과적으로 완화시켰다(Guo 등, 2015). 즉 *Bifidobacterium animalis*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus rhamnosus*는 증식시키고, *Escherichia coli*(대장균), *Staphylococcus aureus*(포도상구균), *Salmonella* spp.(장티푸스 등 살모넬라류)에 대하여 억제하였다. 이외에도 고려인삼(홍삼) 역시 광범위한 세균감염에 대한 저항성을 가짐(Kim과 Yang, 2018)이 연구되었다. 인삼 및 홍삼을 사용하여 연구된 대상 세균은 위암을 일으킬 수 있는 *Helicobacter pylori*, 녹농균인 *Pseudomonas aeruginosa*, 포도상구균인 *Staphylococcus aureus*, 치주질환을 일으키는 *Porphyromonas gingivalis*, 리스테리아균인 *Listeria monocytogenes*, 식중독균인 *Bacillus cereus*, 그리고 폐렴구균인 *Streptococcus pneumoniae*에 대한 각종 인체 및 동물시험 등으로 항균작용이 확인되었다. 따라서 COVID-19의 감염을 촉진하거나 합병증의 원인이 되는 미생물감염에 대하여도 고려인삼(홍삼)은 효능이 있다.

고려인삼(홍삼)의 아답토젠 효과

앞서 소개한 홍삼 성분의 인플루엔자(H1N1) 감염에

대한 효과를 연구한 동물시험(Yin 등, 2013)에 의하면, 비록 홍삼이나 다당체 추출물보다 효능은 떨어지지만, 사포닌 분획 역시 항인플루엔자 효능을 보였다. 에스트로겐 β 수용체의 작용은 효소의 열변성을 억제하는 HSPs (Heat Shock Proteins, 열충격 단백질)를 발현하여 심근 경색 등을 예방(Yu 등, 2006)하는데, 이는 Ginsenoside Rb1, Rd, Rg3 등 PPD(Protopanaxadiol) 유형의 Ginsenosides가 가지는 에스트로겐 β 수용체 작용에 의한 면역세포의 HSPs의 발현에 의한 작용이다. HSPs는 선천 면역반응뿐 아니라 후천 면역반응에서도 매우 중요한 역할을 한다(Colaco 등, 2013). 실제로 인삼이 동물시험을 통하여 알코올성 위장 장애의 방어기전으로서 HSP27, HSP70의 발현을 촉진(Yeo 등, 2008)한다는 사실이 밝혀졌으며, Ginsenoside Rb1이 쥐의 움직이지 못하는 스트레스에 대한 저항으로서 해마에서 유용한 신경영양인자(Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF)는 증가시키면서 HSP70의 생산을 더욱 증가시켰음이 보고(Kim 등, 2014)되었고, Rb1보다 20배 위치의 당이 하나 모자란 PPD 유형의 Ginsenoside Rd도 HSP70 mRNA의 발현을 증가시켜, 동물시험모델의 알츠하이머를 개선함이 확인되었다(Liu 등, 2012). 열충격 등 통상의 스트레스에 의하여도 HSP70은 증가하지만, 스트레스는 BDNF를 감소시킴에 반하여, Ginsenoside Rb1은 BDNF를 회복시키기 때문에 스트레스와 무관하게 HSP70을 발현함을 입증한 것이다. 또한, PPD 유형의 Ginsenosides가 에스트로겐 α 수용체 발현에 대한 억제(Zhang 등, 2018), β 수용체 발현 촉진 및 β 수용체에 대한 효능제(agonist; Lü 등, 2019)로 작용하므로, 에스트로겐 β 수용체의 작용에 의하여 결국은 HSPs를 발현시키는 메커니즘도 확인

가능하다. 작용기전은 달라도 인삼의 유리아미노산 중 60~70%를 차지하는 arginine도 암을 억제하는 p-53 단백질과 더불어 HSP70을 발현시킨다(Pedrycz와 Siermontowski, 2013). 면역세포의 TLR-2에 작용하는 홍삼다당체가 HSPs를 발현시키지는 아직 확인되지 않았으나, Dectin-1 수용체에 작용하여 면역활성을 가지는 베타글루칸이 HSP70을 발현시키는 것이 확인(Tanaka 등, 2011)되었으며, 일반적으로 TLR-2, TLR-4 등의 면역세포의 수용체 작용은 HSPs 발현 및 분비(HSP70)와 함께 밀접하게 상호작용한다는 사실이 많이 알려져 있으므로 홍삼다당체 역시 HSPs를 발현시키는 물질임을 짐작할 수가 있다.

필자는 KOSIS(국가통계포털)를 통하여 2007년 이후 누락된 해(2013년 예방접종률)를 제외하고 2017년까지 매년 5,000명 이상의 국민건강영양조사를 통하여 파악한 65세 이상에 대한 인플루엔자 예방접종률(KOSIS, 2020b)과 바로 그다음 해 인플루엔자에 의한 2008~2018년까지의 사망률(KOSIS, 2020a)과의 관계가 일부 인플루엔자가 대유행한 해(2009~2010년 신종인플루엔자, 2015년 홍콩독감, 2018년 독감유행)를 제외할 경우, 상관계수 0.9836에 이르는 매우 높은 지수함수적 연관성을 가짐을 확인하였다(그림 2). 사실 대한민국만 이러한 경향성을 가지는 것이 아니다. 미국의 경우에도 65세 이상의 노인들의 예방접종률이 1980년대 이전에는 15~20%에 머물렀으나, 65%를 넘어간 2001년 이후의 해당 연령대의 인플루엔자 관련 사망률 역시 비례하여 증가하는 것이 확인되었으며, 여러 가지 변수를 통제하여도 마찬가지로 결과여서, 그동안의 관찰연구가 백신의 효과에 대하여 과장되었음을 결론지은 자료(Simonsen 등, 2005)가 있다. 그러나

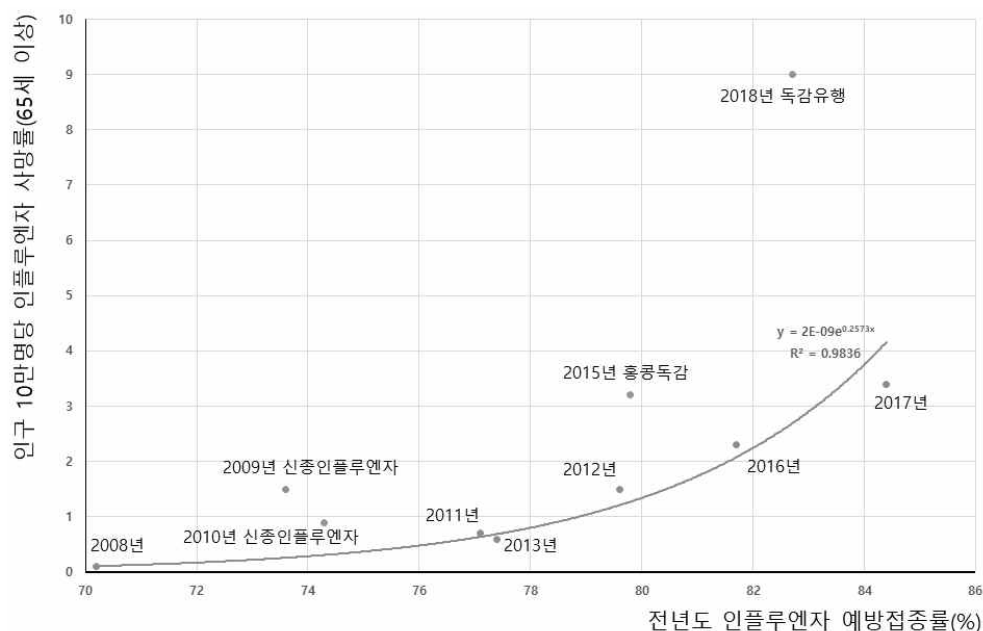


그림 2. 65세 이상 인플루엔자 예방접종률과 다음 해(사망연도) 인플루엔자 사망률과의 관계.

독감백신주사와 홍삼을 병용 경구 투여한 연구(Yoo 등, 2012)에 의하면, 2009년에 대유행한 신종인플루엔자(H1N1)의 감염 15일 전에 백신접종과 홍삼을 투여한 경우에 대조군이 20%의 생존율을 보인 반면, 백신을 접종한 마우스는 60%의 생존율을 보였고, 백신접종과 홍삼을 투여한 마우스는 100% 생존율을 보였다. 또한 필리핀 A형(H3N2) 독감의 경우에도 백신을 접종한 마우스는 대조군보다 생존기간이 오래갔으나 모두 사망한 반면, 백신접종과 홍삼을 경구 투여한 마우스는 이 경우에도 80%의 생존율을 보였다. 이 사례와 같이 홍삼은 물론이지만, 인플루엔자 백신은 일정 정도 효과가 있음이 분명하다.

그러나 백신이 면역력이 취약한 65세 이상 노인집단에 인플루엔자에 의한 사망률을 증가시키는데 기여한 이유는 그림 3에서 보는 바와 같이 스트레스에 대한 자체 HSPs 생산이 부족하여, 수지상세포가 HSP 특이적 항원을 Treg 세포에 제시하지 못하여 염증을 효과적으로 억제하지 못하였기 때문(Borges 등, 2012)으로 추정된다. 즉, 백신으로 인한 HSPs 소모가 실제 인플루엔자 감염 시에 HSPs 생산 능력이 떨어지는 노인들을 더욱 위험에 빠지게 만든 것이다. 상기 동물실험 연구에서 홍삼이 백신의 보조효과로서 높은 효과를 보인 것은 전적으로 홍삼의 HSPs 생산능력에 따른다. 백신과 홍삼다당체는 가짜 세균으로서 면역력을 증진시키는 작용기전을 가지고 있다. 반면에 PPD 유형의 Ginsenosides는 에스트로젠 β 수용체 효능제로서 별도의 훈련이 필요 없이 HSPs를 생산하는 작용기전을 가진 점을 유의한다면, 비록 동물시험에서 다당체 분획보다 동량 투여의 홍삼이나 Ginsenosides 분획의 면역력을 증진시키는 점이 다소 떨어졌다고 하더라도, 실제로는 자체 HSPs 분비능력이 취약한 노인들의 면역력을 유지시키는데 Ginsenosides 성분이 더 크게 기여할 수 있을 것으로 보인다.

COVID-19의 감염이 국내에서는 젊은 층을 주 포교대상으로 삼은 특정 교단을 중심으로 확산되었기 때문에 젊은 층의 감염사례가 높고, 특히 면역반응이 활발한 젊고 건강한 사람은 정상조직까지 공격하는 역설적인 상황이 발생할 가능성이 높아 위중한 상태에 이르게 되는데 이를 '사이토카인 폭풍'이라 부른다(진, 2020). 사례연구이지만, 홍삼의 복용이 치사율이 거의 100%에 이르는 치명적인 자가면역질환의 하나인 이식편대숙주병(Graft-Versus-Host Disease, GVHD)을 치유한 경우도 있다(Xu 등, 2011). 이식편대숙주병이란, 타인의 조직을 이식한 환자의 면역력 저하로 인하여 이식된 조직의 면역세포가 증식하여 환자를 공격하여 결국 사망에 이르게 하는 매우 무서운 질환이다. 이 경우에는 면역반응 억제약물인 tacrolimus나 mycophenolate 투여에도 효과가 없었던 간이식 환자가 홍삼을 투여하자 백혈구와 림프구가 정상 수치로 개선되어 극적으로 생명을 구한 사례이다. 따라서 홍삼복용은 이와 유사한 사이토카인 폭풍과 같은 이상반응을 억제할 수 있음은 물론이다.

COVID-19의 예상되는 후유증으로서 폐 섬유화 증상이 있는데, 실제로 2013년 SARS 유행 당시 완치된 환자 중 항체양성자의 21.5%의 환자에서 일 년 후 비가역적인 폐 섬유화 증상(Xie 등, 2005)이 나타났으며, 실제로도 SARS의 후유증으로 많이 관찰되어 EGFR(Epidermal Growth Factor Receptor) 신호의 억제가 도움이 될 것이라는 메커니즘 분석에 대한 연구(Venkataraman과 Frieman, 2017)도 수행되었다. 한편 바이러스 감염으로 인한 염증에는 활성산소가 매우 위험한데, 세균성 감염에는 라이소좀 내에서 세균을 죽이기 위하여, 단백질을 분해 효소, NO와 더불어 활성산소가 필요하나, 바이러스는 이를 역이용하여 감염을 촉진하기에, 염증치료의 목적 달보다 바이러스 감염 확산의 위험성이 더 커질 수 있기

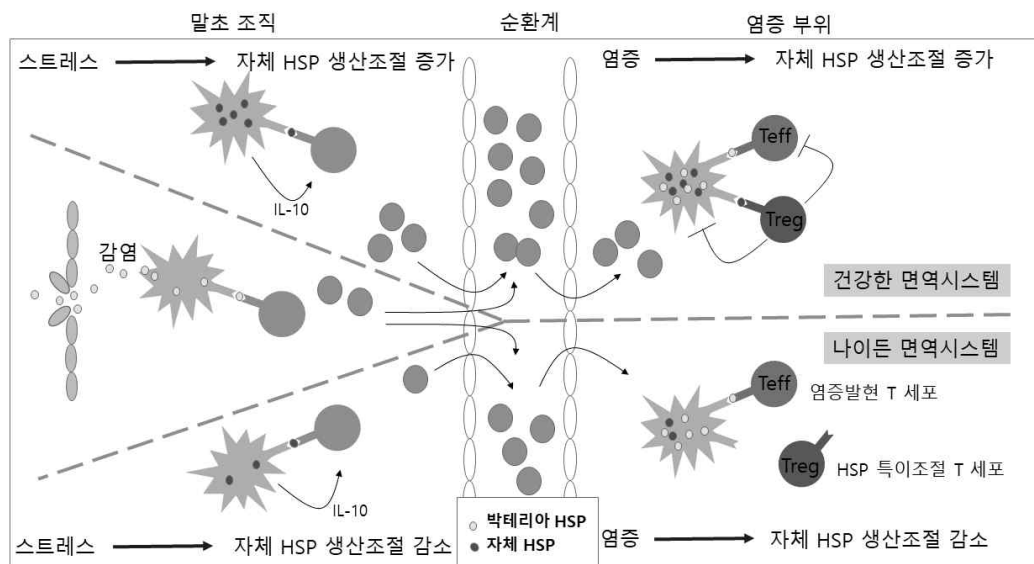


그림 3. 면역 및 항염증반응에서의 HSP(Heat Shock Protein)의 역할.

때문이다. 실제로 RNA 바이러스의 감염 및 확산에 조직 세포를 붕괴시키는 데는 활성산소가 매개체(Reshi 등, 2014)가 된다.

COVID-19 감염에 항산화제인 고용량의 비타민 C 요법이 사용되어 일부 효과를 보았다는 중국 및 미국 의사들의 증언이 있으며, 상하이 주 정부에서는 공식적으로 고용량 비타민 C 주사요법을 추천(Saul, 2020)하였고 현재 중국에서는 임상시험이 진행 중이다. 그러나 일반 감기에 대한 비타민 C의 효과를 분석한 메타분석 논문(Hemila와 Chalker, 2013)에 의하면, 감기의 발생률을 감소시키지 못하였다. 하지만 비타민 C의 효과논문은 예방적 관점의 기준으로 본 것이며, 이보다는 바이러스 감염으로 인하여, 위험 수준에 이르는 활성산소 발생에 대하여 생명을 구할 수 있는 항산화제로서 치료적 관점에서 바라보아야 한다. 고함량의 비타민 C 주사에 의하여 급성호흡곤란증후군과 폐혈증에 걸린 환자의 사망률을 극적으로 떨어뜨렸다는 논문(Fowler 등, 2019)도 최근 발표되었고, 앞서의 효과가 없다는 메타분석 논문의 저자는 중증환자의 기계적 호흡장치를 써야 하는 기간도 감축시킬 수 있었음(Hemila와 Chalker, 2020)을 밝혔다. 비록 제초제 paraquat 모델이었지만, 비타민 C는 COVID-19 감염의 후유증으로 발생할 수 있는 비가역적인 폐 섬유화 증상도 억제(da Silva 등, 2018)할 수 있다. 비타민 C가 괴혈병을 예방하는 콜라겐 특이 아미노산(Hyp, Hyl)을 만드는 조효소라는 점에서 세포의 기질(extracellular matrix)의 상처 난 콜라겐을 복구하지만, 과산화수소 및 활성산소의 발생으로 인한 과도한 콜라겐 축적이 섬유화를 일으키며 그것 또한 항산화 작용으로 억제하는 것이다.

그러나 고용량 비타민 C 요법은 역으로 혈전형성에 주의하여야 한다. 앞서 폐혈증의 사망률을 감소시킨 고용량 비타민 C는 50 mg/kg을 6일 연속 주사한 수준이었지만, 소위 메가도스 용법으로 암환자에게 고용량(0.5~5 mM)을 투여 시 혈전이 발생한 사실이 있으며, 동물실험에서도 0.5~1 g/kg을 투여하자 유의하게 혈전증(Kim 등, 2015)이 일어났다. 이러한 이유는 비타민 C의 항산화 과정에서 발생하는 과산화수소의 생성 문제 때문이다. 비록 과산화수소는 catalase에 의하여 물이 되고, 비타민 C는 NAD(P)H quinone oxidoreductase에 의하여 원래 상태로 돌아오지만, 만일 효소작용이 과도한 항산화제의 작용을 따라가지 못한다면, 오히려 산화적 손상을 유발할 수 있다. 무엇보다 항산화제는 HSPs의 생성수준을 감소시킨다. 양계장에서 도축장까지 닭의 운반 수송 전에 비타민 C를 먹였더니 스트레스를 감소시켰으며 고기의 질을 유지시켰다는 연구(Tamzil 등, 2016)는 HSP70 발현의 억제를 스트레스의 감소지표로 삼았으며, 역시 콩의 이소플라본이 실험적인 동맥경화를 억제한다는 논문(Pereira와 Abdalla, 2006)도 HSPs 감소를 그 기전으로 삼았다. 몸에 이로우면, 굳이 HSPs를 발현할 이유가 없어지기 때문일 것이다. 이것을 항산화제의 역설(Halliwell, 2000)

이라고 부른다. 많은 연구 결과 비타민 보충제 등의 항산화제 복용이 수명을 연장시키기는커녕 오히려 암과 심장병의 위험, 그리고 사망률을 증가시킨다는 사실이 밝혀졌으며, 이것이 전반적으로 건강기능식품에 대한 부정적 평가로 이어진 것이다. 예컨대 신체는 에스트로젠, 항산화제와 같은 항산화물질이 없어도, SOD와 같은 효소작용에 의하여 활성산소의 과산화수소로의 전환이 일어나고, 다시 catalase에 의하여 과산화수소를 제거함으로써 그 부작용을 감소시킨다. 이들 효소의 발현력과 안정성이 높으면 별도의 항산화제가 필요 없다. 오히려 높은 에스트로젠 의존성 때문에 발생하는 것이 갱년기 장애이며, 신체가 가지는 기본적인 항산화 기능을 회복하는 기간을 갱년기라고 부른다. 갱년기를 슬기롭게 극복하기 위해서는 이 역시 예방이 필요한데, 그것은 항산화제보다도 항산화물질의 부작용을 감소시킬 수 있는 효소의 안정적 작용을 돕는 HSPs를 발현시키는 물질로 가능한 일이다. 에스트로젠도 항산화제와 같은 역할을 하며, 실제로 HSPs의 발현 수준을 떨어뜨린다(Paroo 등, 2002). 갱년기 여성에게 필요한 것은 에스트로젠이나 식물성 에스트로젠이 아니라, 고려인삼(홍삼)이다.

고려인삼(홍삼)의 혈행 개선의 주요 성분(Wee 등, 2010)의 하나인 신남산 및 그 유도체는 높은 항산화 활성을 가지고 있으며(Sova, 2012), 홍삼의 Ginsenosides는 그 자체로는 항산화물질이 아니지만, 항산화 효소의 발현을 증가시키는 Nrf2/ARE 활성화기전에 의한 항산화 활성(Saw 등, 2012)을 가지고 있다. 더욱 중요한 것은 고함량 또는 반복된 항산화제 복용 상황에도 그 부작용을 상쇄시킬 수 있는 항산화효소의 발현을 안정적으로 유지시켜주는 PPD 유형의 ginsenosides, arginine, 홍삼다당체의 HSP70의 발현능력이다. 또한 항산화 기능의 페놀링을 가지고 있음에도, 홍삼의 혈행 개선의 주요 페놀성분인 신남산 유도체의 종류인 ferulic acid(Liao 등 2017), caffeic acid(Yilmaz, 2019)도 HSP70을 발현시키는 것이 확인되었다. 고려인삼(홍삼)이 COVID-19 감염의 후유증으로 EGFR의 과도한 신호로 발생하는 비가역적인 폐 섬유화 증상을 예방할 수 있을까? 물론이다. 신남산 등 페놀성분의 항산화 능력으로도 추론이 가능하며 실제로도 그러하지만(Shaik 등, 2017), 지금까지 언급하지 않은 PPT 유형의 Ginsenoside Rg1은 TGF- β 1/Smad 경로의 억제를 통하여, 흡연으로 인한 폐 섬유화를 억제함이 생체 외 및 동물 시험으로 확인(Guan 등, 2017)이 되었으며, 이 경로의 억제가 바로 EGFR의 발현을 억제하는 경로(Zhou 등, 2012)이기 때문에 COVID-19 감염의 후유증인 비가역적 폐 섬유화를 억제할 수 있다고 충분히 예상할 수 있다. PPT 유형의 Ginsenosides는 세포분열에 도움을 주는 성장인자인 IGF-1의 발현을 촉진(Chen 등, 2006)하고, IGF-1은 염증회복과 상처 난 세포의 정상적 복구에 도움(Tonkin 등, 2015)을 준다. 이것이 고려인삼(홍삼)이 가지는 다른 어떤 건강기능식품 소재와도 비교

할 수 없는 차별성의 작은 일부분이다.

결 론

각종 세균과 바이러스의 종류와 관계없이 면역력을 증진시켜 항균, 항바이러스 작용을 보이는 특징과 세포성면역과 체액성면역의 균형으로 자가면역반응에도 홍삼이 도움을 주는 특징은 고려인삼(홍삼)의 아답토젠 효과이며, 이는 PPD 유형의 ginsenosides, arginine, 홍삼다당체, 페놀화합물에 의한 HSPs 생산촉진 효과와 밀접한 관련이 있다. 실제로 아답토젠의 EMEA 후보 생약 중에 가시오가피와 홍경천을 이용한 작은 꼬마선충에 대한 실험(Wiegant 등, 2009)에 의하면 HSP16이 증가되었으며 이 효과에 의하여 스트레스 저항성과 수명이 연장되었음을 밝히고 있다. 필자는 HSPs 발현 능력이 아답토젠의 과학적 효능을 설명할 수 있는 증거이며 고려인삼(홍삼)이 바로 전설적인 불로장생약의 실체(이, 2020)인 이유라고 본다. 홍삼과 같은 아답토젠(Adaptogen)과 호메오스타시스(Homeostasis) 개념에 근거한 의약품이나 항산화제와 같은 일반 건강기능식품 원료와의 차이점은 고장난 저울에 대한 대응의 차이(그림 4)에서 비롯한다. 저울추로는 저울을 고칠 수 없다. 예컨대 백신은 특정한 원인균이나 바이러스에 의한 질환에 대하여 예방이 가능하지만, 앞서 설명한 바와 같이 노인들에 대하여 사망률을 증가시키는 등 여러 가지 부작용을 가진다.

OECD 35개 국가를 대상으로 여러 변수를 검토 분석한 결과 2030년에 태어나는 한국 여성의 기대수명은 90.82세로 인류 역사상 최초로 평균수명 90세라는 마의 장벽을 돌파할 것이며, 한국 남성은 84.7세에 달하여 남녀 모두 세계 1위를 차지할 것으로 예상한 연구(Kontis 등, 2017)가 있다. 통상은 최첨단 보건의료기술의 덕분으로 평가하는 경우가 많았고, 최근에는 금융산업의 발전으로 건강보험제도의 덕으로 돌리는 일이 일반적이다. 일제 강점기 시절의 평균수명 증가에 대한 기록을 보여주는 기사(신, 2001)에서 의학사를 전공한 전문가는 산업화에 따른 영양 상태 개선, 상수도와 주거환경의 개선을 원인으로 꼽

았으나, 이러한 요인들로는 세계 1위의 평균수명 증가율을 설명할 수가 없다. 필자는 해당 기사의 1933년부터 1957년까지의 연대별 평균수명자료와 1965년부터 2015년까지 10년 단위로 측정된 KOSIS 기대수명자료(KOSIS, 2019)를 기준으로, 1930년대부터 역시 10년 단위로 2010년대까지 각종 요리책, 잡지 등을 분석한 김치 속의 고추 평균 사용량(Seo와 Jeng, 2015)을 회귀 분석한 결과 그림 5와 같은 결과를 얻었다. 고추소비량이 이상적으로 폭증한 1980년대를 제외할 경우, 역시 지수함수적으로 상관계수가 0.9906에 이르는 높은 용량-반응 관계의 곡선을 구할 수 있었다. 1980년대는 고추 사용량의 증가도 사망률을 증가시키는 최루탄의 독성을 억제하지 못하였다고 본다. 즉 필자의 판단은 한국인의 수명연장에 기여한 여러 가지 요인 중에서 고추, 마늘을 비롯한 전통적인 음식의 섭취가 다른 어떤 요인보다 급격한 평균수명 증가율의 더 큰 기여요인으로 생각하는 것이다.

풋고추 100 g에는 72 mg의 비타민 C가 있으며, 이는 사과 18배, 감귤의 2배에 달하는 양(중앙일보, 2017)이라고 한다. 그러나 앞서 설명하였듯이 항산화제의 역할을 생각한다면 비타민 C가 수명연장에 기여한 것이라고 보기는 힘들다. 고추는 이열치열의 요법으로 강한 자극에 의한 HSPs의 발현이 수명연장에 기여한 것이다. 주성분인 캡사이신(capsaicin)은 vanilloid 수용체(TRPV)를 자극하여 HSP70, HSP90, HSP27의 발현을 증가시키고, 열충격단백질의 발현을 자극하는 HSF-1(Heat Shock Factor 1)의 활성을 증가(Bromberg 등, 2013)시킨다. 강한 자극이 있는 마늘의 알리신(allicin)도 역시 HSP70의 발현을 유발하는 것(Wang과 Ren, 2016)은 마찬가지여서, 그 결과 동물실험에서 외상성 척추 손상을 방어하였다. 무, 배추, 겨자 등 십자화과 식물의 매운맛을 표현하는 이소시아네이트(isothiocyanate)의 일종인 설포라판(sulforaphane) 역시 그리하여, 동물시험 모델에서 HSP70과 보조 단백질(CHIP)을 증가시켜 알츠하이머 치매에 좋은 효과(Lee 등, 2018)를 보였다. 홍삼도 알츠하이머

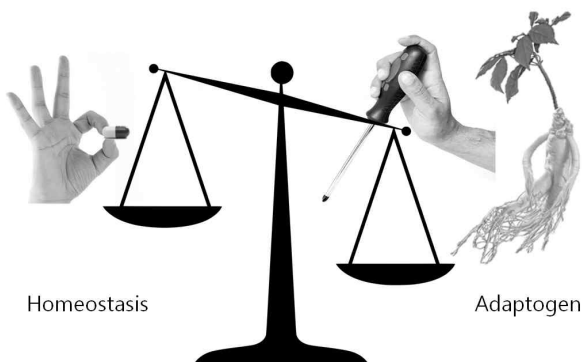


그림 4. Homeostasis의 개념과 Adaptogen의 개념.

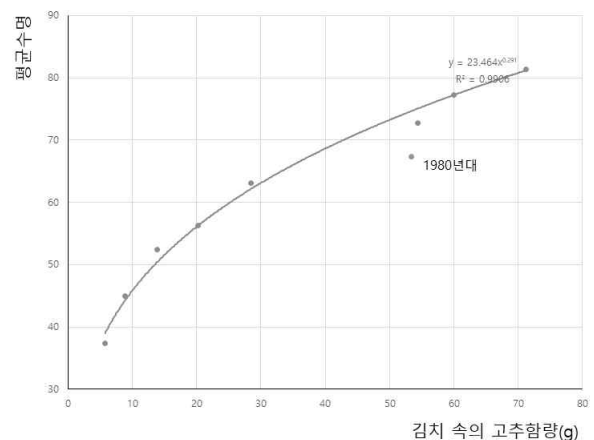


그림 5. 김치 속의 고추함량과 평균수명과의 관계.

에 인지능력의 큰 감퇴 없이 기억력을 유지시켰다는 임상 시험(Heo 등, 2011)이 있다. BACE(β -secretase)의 인식 잘못으로 발생하며, 정상적 아밀로이드 베타 단백질인 A β 40과 치매를 유발하는 아미노산 2개 차이의 A β 42는, 제약회사 머크(Merk)가 임상시험에서 최종 실패하였듯이 BACE를 억제함으로 해결되는 것이 아니라, BACE를 제대로 접는 것이 해결책이며, 그 역할은 HSPs가 하는 것이다. 이 역시 저울추 개발만을 고민하는 의약품의 본질적 한계이며, 또한 고추, 마늘, 배추(무, 겨자) 등에 의한 매운맛 자극 등 별도의 스트레스 유발이 없어도 저울추를 고칠 수 있는 아답토젠인 홍삼이 HSPs 생산능력이 떨어져 있는 노인성 치매 해결의 실마리를 줄 것이다.

마지막으로 필자가 추천하는 COVID-19 감염 등 바이러스성 질환의 유행 시기에 필요한 식단은 청국장과 보리밥, 도라지나물에 돼지고기 보쌈을 고추와 마늘에 된장을 찍어 곁들여 먹는 것이다. 돼지고기는 비타민 B1(thiamine)이 풍부하여 역시 HSPs의 발현을 강화(Shin 등, 2004)하기 때문이다. 다만 고려인삼(홍삼)은 최적복용시간이 식사하기 40분 이전에 먹는 것이 좋다는, 미국삼을 이용한 혈당강화효과에 대한 연구결과(Vuksan 등, 2000)가 있으므로, 식사와 무관하게 공복에 섭취하시는 것을 추천한다.

참고문헌

- Abdel-Wahhab MA, Gamil K, El-Kady AA, El-Nekeety AA, Naguib KM. Therapeutic effects of Korean red ginseng extract in Egyptian patients with chronic liver diseases. *J Ginseng Res.* 2011. 35:69-79.
- Borges TJ, Wieten L, van Herwijnen MJC, Broere F, van der Zee R, Bonorino C, et al. The anti-inflammatory mechanisms of Hsp70. *Front Immunol.* 2012. 3:95. doi: 10.3389/fimmu.2012.00095.
- Bromberg Z, Goloubinoff P, Saidi Y, Weiss YG. The membrane-associated transient receptor potential vanilloid channel is the central heat shock receptor controlling the cellular heat shock response in epithelial cells. *PLoS One.* 2013. 8:e57149. doi: 10.1371/journal.pone.0057149.
- Byeon SE, Lee J, Kim JH, Yang WS, Kwak YS, Kim SY, et al. Molecular mechanism of macrophage activation by red ginseng acidic polysaccharide from Korean red ginseng. *Mediators Inflammation.* 2012. Article ID: 732860. doi: 10.1155/2012/732860.
- Chen WF, Lau WS, Cheung PY, Guo DA, Wong MS. Activation of insulin-like growth factor I receptor-mediated pathway by ginsenoside Rg1. *Br J Pharmacol.* 2006. 147:542-551.
- Colaco CA, Bailey CR, Walker KB, Keeble J. Heat shock proteins: stimulators of innate and acquired immunity. *Biomed Res Int.* 2013. Article ID: 461230. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/461230>
- Coppi A, Cabinian M, Mirelman D, Sinnis P. Antimalarial activity of allicin, a biologically active compound from garlic cloves. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006. 50:1731-1737.
- da Silva MR, Schapochnik A, Leal MP, Esteves J, Hebeda CB, Sandri S, et al. Beneficial effects of ascorbic acid to treat lung fibrosis induced by paraquat. *PLoS ONE.* 2018. 13:e0205535. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205535>
- De Falco S, Ruvoletto MG, Verdoliva A, Ruvo M, Raucci A, Marino M, et al. Cloning and expression of a novel hepatitis B virus-binding protein from HepG2 cells. *J Biol Chem.* 2001. 276:36613-36623.
- Ero MP, Ng CM, Mihailovski T, Harvey NR, Lewis BH. A pilot study on the serum pharmacokinetics of nattokinase in humans following a single, oral, daily dose. *Altern Ther Health Med.* 2013. 19(3):16-19.
- European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on the adaptogenic concept. 2008 [cited 2020 Apr 17]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/adaptogenic-concept#current-version-section>
- Fowler AA, Truitt JD, Hite RD, Morris PE, DeWilde C, Priday A, et al. Effect of vitamin C infusion on organ failure and biomarkers of inflammation and vascular injury in patients with sepsis and severe acute respiratory failure: The CITRIS-ALI randomized clinical trial. *JAMA.* 2019. 322:1261-1270.
- Ganda Mall JP, Casado-Bedmar M, Winberg ME, Brummer RJ, Schoultz I, Keita AV. A β -glucan-based dietary fiber reduces mast cell-induced hyperpermeability in ileum from patients with Crohn's disease and control subjects. *Inflamm Bowel Dis.* 2017. 24:166-178.
- Gao QP, Kiyohara H, Cyong JC, Yamada H. Chemical properties and anti-complementary activities of polysaccharide fractions from roots and leaves of *Panax ginseng*. *Planta Med.* 1989. 55:9-12.
- Guan S, Liu Q, Han F, Gu W, Song L, Zhang Y, et al. Ginsenoside Rg1 ameliorates cigarette smoke-induced airway fibrosis by suppressing the TGF- β 1/Smad pathway in vivo and in vitro. *Biomed Res Int.* 2017. Article ID: 6510198. doi: 10.1155/2017/6510198.
- Guo M, Ding S, Zhao C, Gu X, He X, Huang K, et al. *Red Ginseng* and *Semen Coicis* can improve the structure of gut microbiota and relieve the symptoms of ulcerative colitis. *J Ethnopharmacol.* 2015. 162:7-13.
- Halliwell B. The antioxidant paradox. *Lancet.* 2000. 355:1179-1180.
- Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013. Article ID: CD000980. doi: 10.1002/14651858.CD000980.pub4.
- Hemilä H, Chalker E. Vitamin C may reduce the duration of mechanical ventilation in critically ill patients: a meta-regression analysis. *J Intensive Care.* 2020. 8:15. <https://doi.org/10.1186/s40560-020-0432-y>
- Heo JH, Lee ST, Oh MJ, Park HJ, Shim JY, Chu K, et al. Improvement of cognitive deficit in Alzheimer's disease patients by long term treatment with Korean red ginseng. *J Ginseng Res.* 2011. 35:457-461.
- Herraz T, Guillén H, González-Peña D, Arán VJ. Antimalarial quinoline drugs inhibit β -hematin and increase free heme catalyzing peroxidative reactions and inhibition of cysteine proteases. *Sci Rep.* 2019. 9:15398. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51604-z>
- Herre J, Gordon S, Brown GD. Dectin-1 and its role in the recognition of β -glucans by macrophages. *Mol Immunol.* 2004. 40:869-876.
- Im K, Kim J, Min H. Ginseng, the natural effectual antiviral: Protective effects of Korean Red Ginseng against viral infection. *J Ginseng Res.* 2016. 40:309-314.

- Johnson BA, Hage A, Kalveram B, Mears M, Plante JA, Rodriguez SE, et al. Peptidoglycan-associated cyclic lipopeptide disrupts viral infectivity. *J Virol*. 2019. 93:e01282-19. <https://doi.org/10.1128/JVI.01282-19>
- Kaneko H, Nakanishi K. Proof of the mysterious efficacy of ginseng: basic and clinical trials: clinical effects of medical ginseng, Korean red ginseng: specifically, its anti-stress action for prevention of disease. *J Pharmacol Sci*. 2004. 95: 158-162.
- Kennedy AR. The Bowman-Birk inhibitor from soybeans as an anticarcinogenic agent. *Am J Clin Nutr*. 1998. 68:1406S-1412S.
- Kim K, Bae ON, Koh SH, Kang S, Lim KM, Noh JY, et al. High-dose vitamin C injection to cancer patients may promote thrombosis through procoagulant activation of erythrocytes. *Toxicol Sci*. 2015. 147:350-359.
- Kim M, Kim SO, Lee M, Park Y, Kim D, Cho KH, et al. Effects of ginsenoside Rb1 on the stress-induced changes of BDNF and HSP70 expression in rat hippocampus. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2014. 38:257-262.
- Kim YR, Yang CS. Protective roles of ginseng against bacterial infection. *Microb Cell*. 2018. 5:472-481.
- Kontis V, Bennett JE, Mathers CD, Li G, Foreman K, Ezzati M. Future life expectancy in 35 industrialised countries: projections with a Bayesian model ensemble. *Lancet*. 2017. 389:1323-1335.
- KOSIS. 기대수명(OECD). 2019 [cited 2020 Apr 17]. Available from: http://kosis.kr/statHtml/statHtml.do?orgId=101&tblId=DT_2KAA209_OECD&vw_cd=MT_RTITLE&list_id=UTIT_OECD_B&seqNo=&lang_mode=ko&language=kor&obj_var_id=&itm_id=&conn_path=A4
- KOSIS. 사망원인(103항목)/성/연령(5세)별 사망자수, 사망률. 2020a [cited 2020 Apr 17]. Available from: http://kosis.kr/statHtml/statHtml.do?orgId=101&tblId=DT_1B34E01&vw_cd=MT_ZTITLE&list_id=D11&seqNo=&lang_mode=ko&language=kor&obj_var_id=&itm_id=&conn_path=MT_ZTITLE
- KOSIS. 인플루엔자예방접종률 추이. 2020b [cited 2020 Apr 17]. Available from: http://kosis.kr/statHtml/statHtml.do?orgId=117&tblId=DT_11702_N083&vw_cd=MT_ZTITLE&list_id=117_11702_A01_077&seqNo=&lang_mode=ko&language=kor&obj_var_id=&itm_id=&conn_path=MT_ZTITLE
- Latorre E, Layunta E, Grasa L, Castro M, Pardo J, Gomollón F, et al. Intestinal serotonin transporter inhibition by Toll-like receptor 2 activation. A feedback modulation. *PLoS ONE*. 2016. 11:e0169303. doi: 10.1371/journal.pone.0169303.
- Lee CS, Lee JH, Oh M, Choi KM, Jeong MR, Park JD, et al. Preventive effect of Korean Red Ginseng for acute respiratory illness: A randomized and double-blind clinical trial. *J Korean Med Sci*. 2012. 27:1472-1478.
- Lee S, Choi BR, Kim J, LaFerla FM, Park JHY, Han JS, et al. Sulforaphane upregulates the heat shock protein co-chaperone CHIP and clears amyloid- β and tau in a mouse model of Alzheimer's disease. *Mol Nutr Food Res*. 2018. 62:e1800240. doi: 10.1002/mnfr.201800240.
- Leontiev R, Hohaus N, Jacob C, Gruhlke MCH, Slusarenko AJ. A comparison of the antibacterial and antifungal activities of thiosulfinate analogues of allicin. *Sci Rep*. 2018. 8:6763. doi: 10.1038/s41598-018-25154-9.
- Liao Z, He H, Zeng G, Liu D, Tang L, Yin D, et al. Delayed protection of Ferulic acid in isolated hearts and cardiomyocytes: Upregulation of heat-shock protein 70 via NO-ERK1/2 pathway. *J Funct Foods*. 2017. 34:18-27.
- Liu J, Yan X, Li L, Zhu Y, Qin K, Zhou L, et al. Ginsenoside Rd attenuates cognitive dysfunction in a rat model of Alzheimer's disease. *Neurochem Res*. 2012. 37:2738-2747.
- Lü JM, Jiang J, Jamaluddin MS, Liang Z, Yao Q, Chen C. Ginsenoside Rb1 blocks ritonavir-induced oxidative stress and eNOS downregulation through activation of estrogen receptor-Beta and upregulation of SOD in human endothelial cells. *Int J Mol Sci*. 2019. 20:294. doi: 10.3390/ijms20020294.
- Park JH, Jeong HJ, de Lumen BO. *In vitro* digestibility of the cancer-preventive soy peptides lunasin and BBI. *J Agric Food Chem*. 2007. 55:10703-10706.
- Park MJ, Ryu HS, Kim JS, Lee HK, Kang JS, Yun J, et al. *Platycodon grandiflorum* polysaccharide induces dendritic cell maturation via TLR4 signaling. *Food Chem Toxicol*. 2014. 72:212-220.
- Paroo Z, Dipchand ES, Noble EG. Estrogen attenuates postexercise HSP70 expression in skeletal muscle. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2002. 282:C245-C251.
- Pedrycz A, Siermuntowski P. Influence of L-arginine on expression of HSP70 and p-53 proteins—early biomarkers of cellular danger in renal tubular cells. *Immunohistochemical assessment*. *Arch Med Sci*. 2013. 9:719-723.
- Pereira IRO, Abdalla DSP. Soy isoflavones reduce heat shock proteins in experimental atherosclerosis. *Eur J Nutr*. 2006. 45:178-186.
- Reshi ML, Su YC, Hong JR. RNA viruses: ROS-mediated cell death. *Int J Cell Biol*. 2014. Article ID: 467452. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/467452>
- Saul AW. Shanghai government officially recommends vitamin C for COVID-19. *Orthomolecular Medicine News Service*. 2020 Mar 3 [cited 2020 Apr 17]. Available from: <http://orthomolecular.org/resources/omns/v16n16.shtml>
- Saw CLL, Yang AY, Cheng DC, Boyanapalli SSS, Su ZY, Khor TO, et al. Pharmacodynamics of ginsenosides: antioxidant activities, activation of Nrf2 and potential synergistic effects of combinations. *Chem Res Toxicol*. 2012. 25:1574-1580.
- Seo MR, Jeng HS. A literature study on the amount of red pepper in cabbage Kimchi between the decades from 1920 to 2010 in cookbooks, newspapers and magazines. *J Korean Soc Food Cult*. 2015. 30:576-586.
- Shaik B, Deeb O, Agrawal VK, Gupta SP. QSAR and molecular docking studies on a series of cinnamic acid analogues as Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) inhibitors. *Lett Drug Des Discovery*. 2017. 14:83-95.
- Shin BH, Choi SH, Cho EY, Shin MJ, Hwang KC, Cho HK, et al. Thiamine attenuates hypoxia-induced cell death in cultured neonatal rat cardiomyocytes. *Mol Cells*. 2004. 18:133-140.
- Shojai TM, Langeroudi AG, Karimi V, Barin A, Sadri N. The effect of *Allium sativum* (Garlic) extract on infectious bronchitis virus in specific pathogen free embryonic egg. *Avicenna J Phytomed*. 2016. 6:458-467.
- Simonsen L, Reichert TA, Viboud C, Blackwelder WC, Taylor RJ, Miller MA. Impact of influenza vaccination on seasonal mortality in the US elderly population. *Arch Intern Med*. 2005. 165:265-272.
- Sova M. Antioxidant and antimicrobial activities of cinnamic acid derivatives. *Mini Rev Med Chem*. 2012. 12:749-767.
- Tamzil MH, Haryani NKD, Indarsih B. Reduced expression of

- Heat Shock Protein (HSP) 70 gene by ascorbic acid supplementation in broiler chickens exposed to transportation stress to maintain the quality of meat and hematological parameters. *Int J Poult Sci*. 2016. 15:432-441.
- Tanaka KI, Tanaka Y, Suzuki T, Mizushima T. Protective effect of β -(1,3 \rightarrow 1,6)-D-glucan against irritant-induced gastric lesions. *Br J Nutr*. 2011. 106:475-485.
- Tonkin J, Temmerman L, Sampson RD, Gallego-Colon E, Barberi L, Bilbao D, et al. Monocyte/macrophage-derived IGF-1 orchestrates murine skeletal muscle regeneration and modulates autocrine polarization. *Mol Ther*. 2015. 23:1189-1200.
- Venkataraman T, Frieman MB. The role of epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in SARS coronavirus-induced pulmonary fibrosis. *Antiviral Res*. 2017. 143:142-150.
- Vuksan V, Stavro MP, Sievenpiper JL, Beljan-Zdravkovic U, Leiter LA, Josse RG, et al. Similar postprandial glycemic reductions with escalation of dose and administration time of American ginseng in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000. 23:1221-1226.
- Waag T, Gelhaus C, Rath J, Stich A, Leippe M, Schirmeister T. Allicin and derivatives are cysteine protease inhibitors with antiparasitic activity. *Bioorg Med Chem Lett*. 2010. 20:5541-5543.
- Wang S, Ren D. Allicin protects traumatic spinal cord injury through regulating the HSP70/Akt/iNOS pathway in mice. *Mol Med Rep*. 2016. 14:3086-3092.
- Weber ND, Andersen DO, North JA, Murray BK, Lawson LD, Hughes BG. *In vitro* virucidal effects of *Allium sativum* (garlic) extract and compounds. *Planta Med*. 1992. 58:417-423.
- Wee JJ, Kim YS, Kyung JS, Song YB, Do JH, Kim DC, et al. Identification of anticoagulant components in Korean red ginseng. *J Ginseng Res*. 2010. 34:355-362.
- Whitney JB, Asmal M, Geiben-Lynn R. Serpin induced antiviral activity of prostaglandin synthetase-2 against HIV-1 replication. *PLoS ONE*. 2011. 6:e18589. doi: 10.1371/journal.pone.0018589.
- Wiegant FAC, Surinova S, Ytsma E, Langelaar-Makkinje M, Wikman G, Post JA. Plant adaptogens increase lifespan and stress resistance in *C. elegans*. *Biogerontology*. 2009. 10:27-42.
- World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) advice for the public: Myth busters. 2020 [cited 2020 Apr 17]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/myth-busters>
- Xie L, Liu Y, Fan B, Xiao Y, Tian Q, Chen L, et al. Dynamic changes of serum SARS-Coronavirus IgG, pulmonary function and radiography in patients recovering from SARS after hospital discharge. *Respir Res*. 2005. 6:5. doi: 10.1186/1465-9921-6-5.
- Xu X, Ling Q, Wei Q, Wang K, Zhou B, Zhuang L, et al. Korean Red Ginseng: A new approach for the treatment of graft-versus-host disease after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2011. 43:2651-2655.
- Yamasaki Y, Konno H, Noda K. Polyphenol oxidase from wheat bran is a serpin. *Acta Biochim Pol*. 2008. 55:325-328.
- Yeo M, Kim DK, Cho SW, Hong HD. Ginseng, the root of *Panax ginseng* C.A. Meyer, protects ethanol-induced gastric damages in rat through the induction of cytoprotective heat-shock protein 27. *Dig Dis Sci*. 2008. 53:606-613.
- Yilmaz S. Effects of dietary caffeic acid supplement on antioxidant, immunological and liver gene expression responses, and resistance of Nile tilapia, *Oreochromis niloticus* to *Aeromonas veronii*. *Fish Shellfish Immunol*. 2019. 86:384-392.
- Yin SY, Kim HJ, Kim HJ. A comparative study of the effects of whole red ginseng extract and polysaccharide and saponin fractions on influenza A (H1N1) virus infection. *Biol Pharm Bull*. 2013. 36:1002-1007.
- Yoo DG, Kim MC, Park MK, Song JM, Quan FS, Park KM, et al. Protective effect of Korean red ginseng extract on the infections by H1N1 and H3N2 influenza viruses in mice. *J Med Food*. 2012. 15:855-862.
- Yu HP, Shimizu T, Choudhry MA, Hsieh YC, Suzuki T, Bland KI, et al. Mechanism of cardioprotection following trauma-hemorrhagic shock by a selective estrogen receptor- β agonist: up-regulation of cardiac heat shock factor-1 and heat shock proteins. *J Mol Cell Cardiol*. 2006. 40:185-194.
- Zhang B, Zhou WJ, Gu CJ, Wu K, Yang HL, Mei J, et al. The ginsenoside PPD exerts anti-endometriosis effects by suppressing estrogen receptor-mediated inhibition of endometrial stromal cell autophagy and NK cell cytotoxicity. *Cell Death Dis*. 2018. 9:574. doi: 10.1038/s41419-018-0581-2.
- Zhang Q, Yang D. Allicin suppresses the migration and invasion in cervical cancer cells mainly by inhibiting NRF2. *Exp Ther Med*. 2019. 17:1523-1528.
- Zhou Y, Lee JY, Lee CM, Cho WK, Kang MJ, Koff JL, et al. Amphiregulin, an epidermal growth factor receptor ligand, plays an essential role in the pathogenesis of transforming growth factor- β -induced pulmonary fibrosis. *J Biol Chem*. 2012. 287:41991-42000.
- 신동호. 한국인 평균수명 70년새 42년 늘었다. 동아일보. 2001 Sep 10 [cited 2020 Apr 17]. Available from: <http://www.donga.com/news/article/all/20010910/7736035/1>
- 이영득. 전설적 불로장생약과 고려홍삼의 현대 과학적 효과와 의 연관성. 인삼문화. 2020. 2:39-70.
- 전수진. 북한, 메르스 특효약 ‘금당-2주사약’, 에이즈까지 치료한다고 선전. 중앙일보. 2015 Jun 19 [cited 2020 Apr 17]. Available from: <https://news.joins.com/article/18060390>
- 중앙일보. 꽃고추의 비타민C, 사과와 18배...피로 회복에 효과. 2017 Aug 30 [cited 2020 Apr 17]. Available from: <https://news.joins.com/article/21890857>
- 진주영. 코로나19 20대 발병 최다...사이토카인 폭풍 ‘관심’. 의학신문. 2020 Mar 20 [cited 2020 Apr 17]. Available from: <http://www.bosa.co.kr/news/articleView.html?idxno=2123806>