

## 방사선 조사된 흰쥐에서 고단백식이와 레스베라트롤 첨가가 영양상태 및 면역기능 증진에 미치는 효과\*

김경옥<sup>1</sup> · 전미선<sup>2</sup> · 강승희<sup>2</sup> · 김현숙<sup>1,3§</sup>

숙명여자대학교 생명과학부 식품영양과학전공,<sup>1</sup> 아주대학교 의과대학 방사선종양학과,<sup>2</sup>  
숙명여자대학교 생활과학대학 식품영양학과<sup>3</sup>

### Effect of High Protein Diet and Resveratrol Supplementation on the Nutritional Status and Immunoreactivity in the Irradiation-induced Inflammatory Rats\*

Kim, Kyoung-Ok<sup>1</sup> · Chun, Mison<sup>2</sup> · Kang, Seunghee<sup>2</sup> · Kim, Hyun-Sook<sup>1,3§</sup>

<sup>1</sup>Division of Biological Science, College of Science, Sookmyung Women's University, Seoul 140-742, Korea

<sup>2</sup>Department of Radiation Oncology, Ajou University School of Medicine, Suwon 443-721, Korea

<sup>3</sup>Major in Food and Nutrition, College of Human Ecology, Sookmyung Women's University, Seoul 140-742, Korea

#### ABSTRACT

Most cancer patients are treated with surgery, chemotherapy or radiation as anticancer therapies. Especially in the case of radiation, these treatments produce adverse effects such as vomiting, weight loss, anorexia, normal cell damage and malabsorption. The major goal of this study was to determine the effect of irradiation on the nutritional and immune status in irradiated rats. A secondary goal was to determine the effectiveness of high protein diet (HP) and resveratrol (Res) in minimizing the adverse effects of radiation. Rats were divided into four groups: normal diet (NP), HP, NP + Res and HP + Res groups. Each group was further divided into subgroups that received radiation (RT group) and one that did not (non-RT group). Each diet was supplied from 12<sup>th</sup> day prior to irradiation treatment with irradiation dose of 17.5 Gy. The diets were continued until 10th day after radiation treatment and animals were sacrificed. The radiation treatment showed decreased body weight, serum protein and HDL levels and increased TG and LDL levels in nutritional status. HP, NP + Res and HP + Res groups reduced the level of serum LDL and TG in irradiated rats. NP + Res and HP + Res groups increased reduced albumin level of serum in RT group. In case of immune status, the radiation treatment showed decreased WBC, lymphocytes and increased neutrophil and eosinophil levels. The levels of serum IL-2 and IL-6 were significantly increased by radiation, however the cytokine levels decreased in all dietary treatment groups. These results showed that high protein diet and resveratrol supplementation seem to minimize the adverse effects of radiation on lipid nutritional status and inflammation response in the rat model. (Korean J Nutr 2009; 42(7): 605~614)

**KEY WORDS** : radiation treatment, high protein diet, resveratrol, immunoreactivity, nutrition status.

#### 서 론

대부분의 암 환자들이 수술, 화학요법 및 방사선 치료를 받는다. 방사선 치료를 포함한 항암치료는 암세포의 DNA

접수일 : 2009년 8월 27일 / 수정일 : 2009년 9월 14일

채택일 : 2009년 10월 20일

\*This study was supported by the SRC program of NRF (Research Center for Women's Diseases) and by a grant of the Oriental Medicine R&D Project, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (B050016).

§To whom correspondence should be addressed.

E-mail: hskim@sm.ac.kr

에 손상을 줌으로써 세포사멸을 유도하며 동시에 정상세포에도 손상을 미친다.<sup>1,2)</sup> 그러나 방사선 치료 중에 체중 감소, 구토, 설사, 식욕감퇴 등과 같은 부작용을 유발시켜 영양불균형을 초래한다.<sup>1,3)</sup> 특히, 대장암, 자궁암 환자의 경우 방사선 조사시 장염이 유발된다. 이에 따른 영양불균형은 환자의 체력저하와 함께 면역기능에도 손상을 주어 치료를 한층 더 어렵게 하는 악순환을 불러일으킨다.<sup>4,5)</sup>

방사선 조사에 의한 과량의 자유라디칼생성은 세포사를 일으키고 혈청내의 항산화효소 수치를 감소시킨다.<sup>6-9)</sup> 또한 방사선에 의한 점막세포 손상은 담즙산염, 지방, 탄수화물, 단백질과 비타민 B<sub>12</sub>의 대사에도 영향을 미쳐 영양불

균형의 요인이 된다.<sup>10,11)</sup> 그러나 방사선 조사가 영양상태 및 면역상태에 일으키는 상세한 변화에 대한 동물실험 연구는 많지 않다. 본 연구에서는 동물 모델에서 방사선 조사로 인해 흔히 관찰되는 체중감소와 산화스트레스 완화를 위한 고단백식이와 항산화물질로서 레스베라트롤의 보충효과를 알아보기 위한 식이를 이용하였다. 레스베라트롤은 폴리페놀화합물로 포도주스 및 와인 등에 풍부하게 함유되어 있으며, 항암 및 항산화 작용, 혈청 콜레스테롤 감소효과, 항바이러스, 신장보호작용, 항염증 작용과 항노화 효과를 가지고 있다.<sup>12-18)</sup>

따라서 본 연구에서는 대장암, 자궁암 환자등의 방사선 조사시 나타나는 장염 유발에 의해 나타나는 신체 변화를 알아보기 위하여 장염유발 동물모델을 사용하였다. 이를 통해 방사선 조사가 영양상태 및 면역상태에 어떠한 영향을 미치는지를 알아보고, 방사선 조사로 염증이 유도된 실험 동물모델에서 고단백식이, 레스베라트롤, 혹은 이들의 혼합식이를 섭취시켰을 때 방사선 조사의 부작용을 개선시키는 효과가 있는지를 확인하기위해 연구를 수행하였다.

## 연구방법

### 실험동물 식이와 군 분류

실험동물은 5~6주령, 체중 180~200 g내외의 Wistar Rat종 암컷을 샘타코사 (경기도, Korea)에서 48수를 구입하였다. 난괴법에 의해 방사선 비처리군은 5마리씩 (N = 5), 방사선 조사군은 7마리씩 (N = 7) 배치하여 표준화된 환경 (온도 22 ± 2°C, 습도 55~60%, 12시간 단위의 명암주기) 하에서 사육하였다. 일주일간의 환경 적응기를 거친 후, 정상식이군 (NP)과 고단백식이군 (HP)으로 나누

어 Table 1에 나타난 구성으로 제조한 식이와 물을 자유로이 공급하였다. 방사선 조사시 나타나는 체중 감소에 대한 완화효과를 조사하기 위하여 고단백식이군은 정상식이의 두배 수준인 30% 단백질을 공급하였으며 방사선에 의한 산화스트레스 효능을 규명하기 위하여 레스베라트롤을 경구 투여하였다. 대조군은 식염수를 경구 투여하였고 실험군에는 레스베라트롤 50 mg/kg b.w. 농도로 희생전까지 격일로 경구 투여하였다. 식이 12일 후 방사선조사 직전 xylazine chloride (23.32 mg/mL)와 ketamine hydrochloride (50 mg/mL)을 혼합하여 복강내 주사로 마취한 후 1 cm 두께의 나무판에 5마리씩 배와위 (supine position) 형태로 나란히 눕혔다. 환자치료용 선형가속기를 사용하였고 골반강 전체가 방사선조사에 포함되도록 하였다. 6 MV 에너지로 기준에 확립된 방사선직장염 유발 선량인 17.5 Gy를 골반 전면에서 일문 조사로 일회 처리하였다.<sup>19)</sup>

### 시료 수집 및 전처리

방사선 조사 10일 후 실험동물을 에테르 마취 하에서 개복하여 심장으로부터 혈액을 채혈하였다. 혈액은 헤파린 처리된 진공 채혈관과 EDTA 처리된 진공 채혈관에 각각 나누었다. 헤파린 처리된 혈액은 4°C, 3,000 × g에서 30분간 원심분리하여 혈장을 분리하여 생화학 분석을 하였다. EDTA 처리된 혈액에서는 4°C, 1,000 × g에서 10분간 원심분리 후 각각의 층에서 적혈구, 혈소판, 백혈구를 측정하였다.

### 분석방법

#### 혈구의 생화학적 및 혈액학적 분석

혈구에서 적혈구, 혈소판, 백혈구 (단핵백혈구, 림프구, 호

**Table 1.** Diet composition of each experimental group in Non-RT group<sup>1)</sup>

(%)

Groups	NP (Normal diet) <sup>2)</sup>	HP (High protein diet) <sup>3)</sup>	NP + Res	HP + Res
Casein	14	30	14	30
Dextrose	15	10.5	15	10.5
Sucrose	10	10	10	10
Corn starch	46.5692	35.2392	46.5692	35.2392
Cellulose	5	5	5	5
Soybean oil	4	4	4	4
Mineral mix	3.5	3.5	3.5	3.5
Vitamin mix	1	1	1	1
L-Cystine	0.18	0.51	0.18	0.51
Choline bitartrate	0.25	0.25	0.25	0.25
Tert-butylhydroquinone	0.0008	0.0008	0.0008	0.0008
Resveratrol <sup>4)</sup>	—	—	+	+

1) RT group has same diet composition as above, 2) Composition of the AIN-93M for maintenance of adult rodents, 3) Modified AIN-93M purified rodent diet with 30% protein by weight, 4) Oral administration of 50 mg/kg b.w resveratrol in saline every other day or not

산구, 호중구, 호염구)는 전기저항법으로 동물 전용 Hemavet 시약을 이용하여 Hemavet 850 (CDC, USA)으로 분석하였다.

## 혈장의 생화학적 및 혈액학적 분석

### 혈장의 농도 측정

혈액으로부터 분리된 혈장에서 단백질 (총단백질, 알부민), 지질 (중성지방, 총콜레스테롤, HDL 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤), 칼슘, ALP (Alkaline Phosphatase)는 혈액성 분자동분석기 (Hitachi 7600-210 & Hitachi 7180, Hitachi Japan)로 분석하였다.

### 혈액학 지수

헤모글로빈, 헤마토크리트, MCV (Mean Corpuscular Volume), MCH (Mean Corpuscular Hemoglobin), MCHC (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration)는 He-

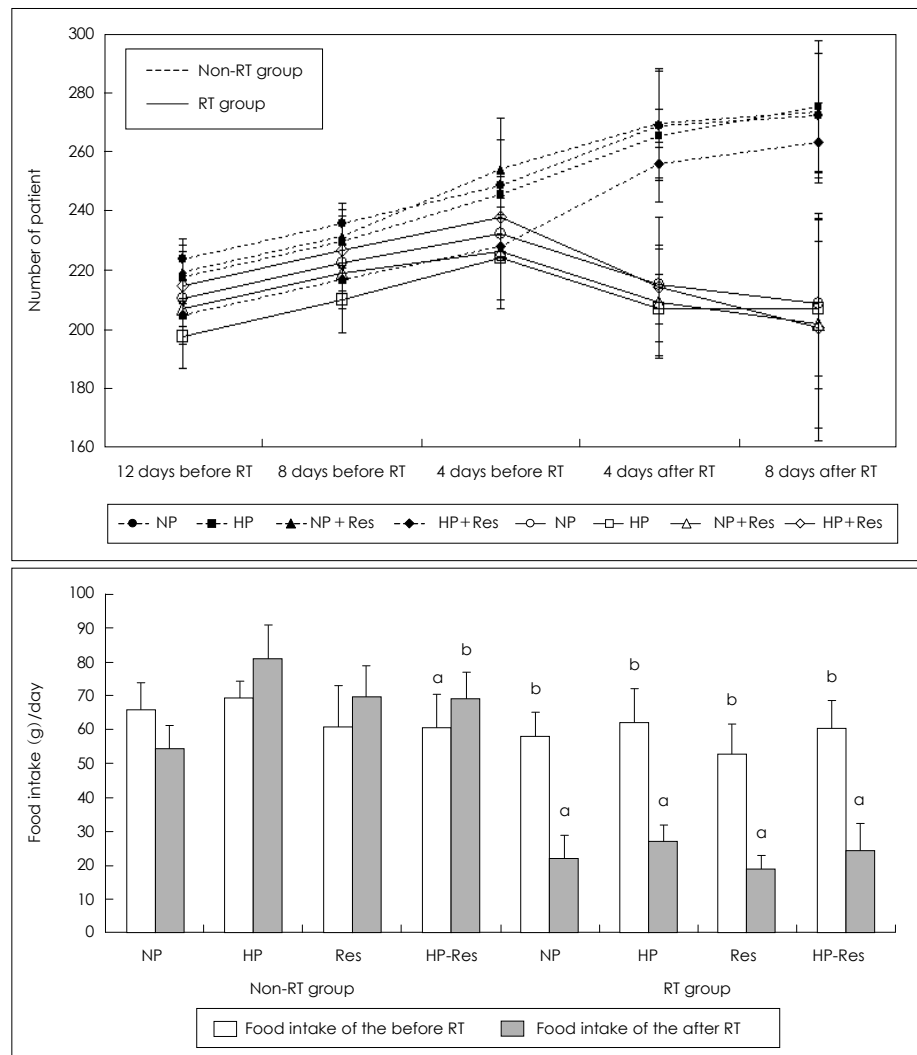
mavet 시약을 이용하여 Hemavet 850 (CDC, USA)으로 분석하였다.

### 면역 글로블린 측정

면역혼탁도 측정법으로 독일의 Roche Diagnostic Systems사 제품인 IGGT, IGA, IGM 시약을 사용하였다. 혈청에 각각의 항혈청을 섞은 후 37℃에서 10분간 항온시킨 후 Integra800 (Roche, Switzerland)로 340 nm의 파장에서 흡광도를 측정하고 표준 곡선 농도에 대입하여 Ig A, Ig G, Ig M의 농도를 구하였다.

### 혈중 사이토카인 분비량 측정

혈액에서 분리한 혈청내 사이토카인 (IL-2, IL-6, IL-10, IL-12) 분비량을 Rat 전용 ELISA 사이토카인 kit (Bio-source, USA)를 이용하여 측정하였다. 각각의 특정 항체가 코딩되어 있는 well에 혈청을 첨가하여 특정 항원만 부착시킨 후 각각의 biotinylated 항체를 첨가한다. 비부착물



**Fig. 1.** Body weight and food intakes of rats was measured before and after radiation. Each diet was supplied from 12<sup>th</sup> day prior to irradiation treatment with irradiation dose of 17.5 Gy in experimental groups, and was continued until 10<sup>th</sup> day after radiation treatment. Means with different letters are significantly different from each other at  $p < 0.05$  as determined by Duncan's multiple test.  $a < b$ .

을 제거하기 위하여 washing한 후 효소 streptavidin-peroxidase를 첨가하여 30분 배양한다. 배양이 끝나면 다시 washing후 chromogen을 첨가하고 30분동안 배양한 후 ELISA reader를 이용하여 450 nm의 파장에서 흡광도를 측정하였다.

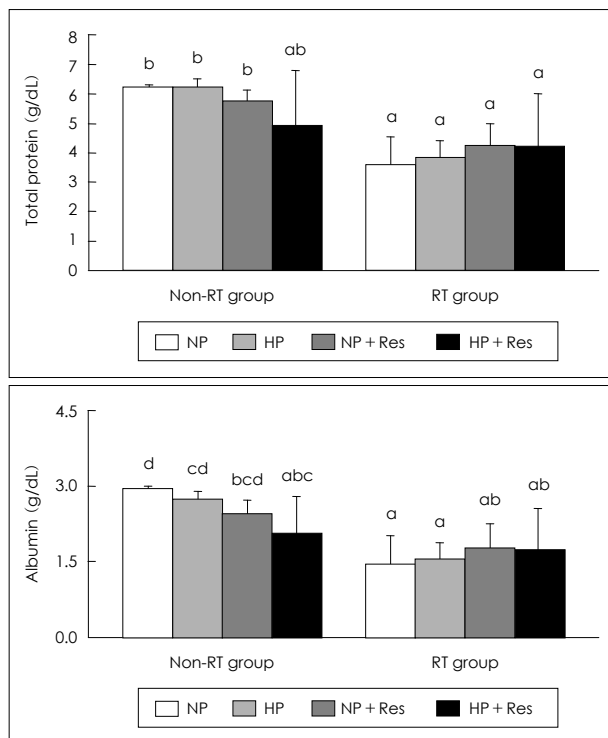
### 통계 처리

SAS Ver. 9.0을 통해 요인들 간 상호작용 (방사선 유무 × 식사요인)을 알아보기 위하여 이원변량 분석을 실시하였고, 상호작용 관계가 유의적으로 나타나지 않았을 때 각각의 요인들에 대한 주효과를 검정하였다. 사후검정은 유의 수준  $p < 0.05$ 으로 Duncan's multiple test에 의해 검정하였다.

## 결 과

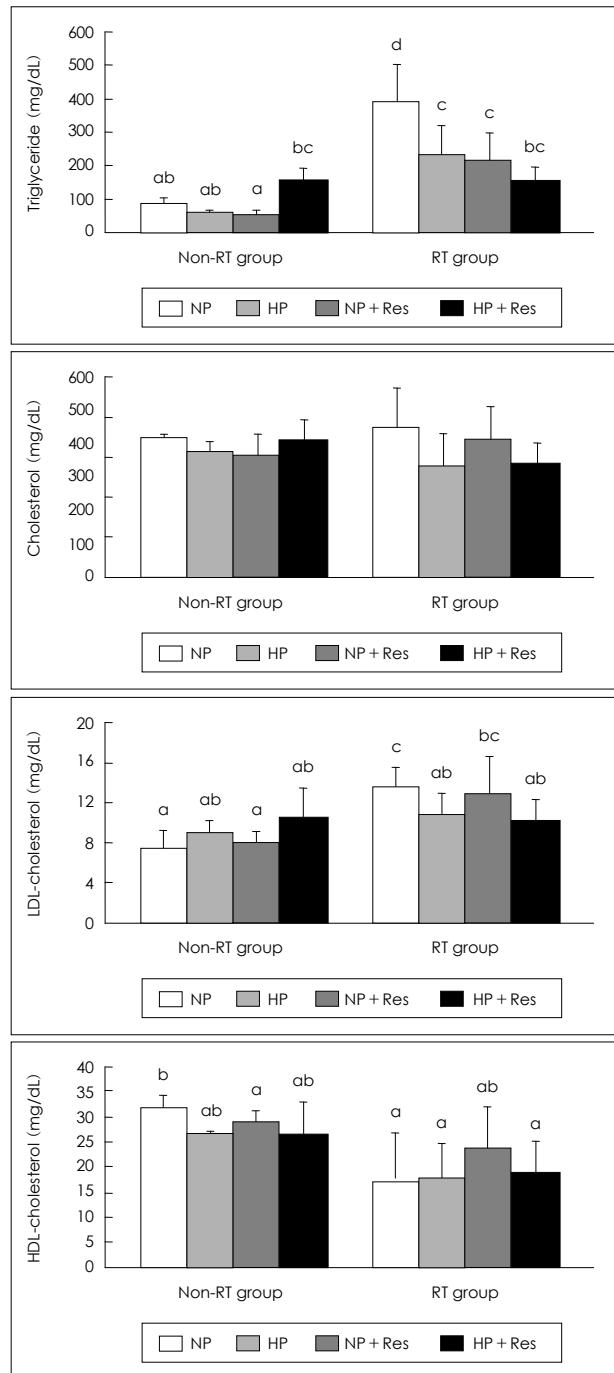
### 체중 및 식이 섭취량의 변화

실험 동물군의 체중과 식이 섭취량 변화는 Fig. 1에 나타내었다. 방사선 조사군의 체중 및 식이 섭취량의 변화는 방사선조사 전에는 없었으나, 방사선조사 후에 모든 군에서



**Fig. 2.** Total protein in serum of rats was measured 10<sup>th</sup> day after radiation. Each diet was supplied from 12<sup>th</sup> day prior to irradiation treatment with irradiation dose of 17.5 Gy in experimental groups, and was continued until 10<sup>th</sup> day after radiation treatment. Means with different letters are significantly different from each other at  $p < 0.05$  as determined by Duncan's multiple test.  $a < b < c < d$ .

유의하게 감소하는 것으로 나타났다. 방사선조사 쥐의 식이 섭취량을 감소시켜 체중변화에 영향을 미치는 것으로 판단된다.



**Fig. 3.** Lipid status in serum of rats was measured 10<sup>th</sup> day after radiation. Each diet was supplied from 12<sup>th</sup> day prior to irradiation treatment with irradiation dose of 17.5 Gy in experimental groups, and was continued until 10<sup>th</sup> day after radiation treatment. Means with different letters are significantly different from each other at  $p < 0.05$  as determined by Duncan's multiple test.  $a < b < c < d$ .

## 혈액 성분의 변화

### 혈장 단백질 농도의 변화

실험 동물군의 혈장 단백질 농도의 변화는 Fig. 2에 나타내었다. 혈중 총 단백질 및 알부민 농도는 방사선 조사군에서 방사선 비처리군보다 유의하게 감소하는 것으로 나타났다. 방사선 조사군내에서 비교해 볼 때 고단백식이 (HP), 레스베라트롤 첨가 (NP + Res) 및 혼합식이 섭취 (HP + Res)는 감소된 혈청 단백질 농도를 여전히 호전시키지 않았다. 방사선 조사군내의 알부민 농도변화에서 레스베라트롤과 혼합식이 섭취군이 정상식이 섭취군보다 증가하였으나 유의한 차이는 아니었다.

### 혈장 지질 농도의 변화

혈장 중성지방, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol 농도 측정을 통하여 방사선에 의한 지질 상태를 평가하였고 실험 동물군의 혈장 지질 농도의 결과는 Fig. 3에 나타내었다. 혈장 중성지방과 LDL-cholesterol의 농도는 방사선 조사군에서 방사선 비처리군보다 유의하게 증가하였다. 방사선 조사군에서 혈장 중성지방의 농도는 정상식이 섭취군보다 고단백식이 또는 레스베라트롤 그리고 혼합식이 섭취군에서 유의적으로 낮은 수치를 나타내었다. 방사선 조사에 의해 높아진 혈중 LDL-cholesterol 수치는 고단백식이와 혼합식이를 통하여 방사선 비처리군내 정상식이 수준으로 감소하였다. 혈중 HDL-cholesterol 농도는 방사선 조사로 유의하게 감소하였으며, 군내 레스베라트롤 첨가군의 HDL-cholesterol 농도 감소폭이 가장 낮은 수치로 나타났으나, 이는 통계적으로 방사선 비처리군과 비교하여 유의적 차이는 나타나지 않았다. 방사선 조사는 혈중 중성지방과 LDL-cholesterol 농도는 증가시키고 혈중 HDL-cho-

lesterol 농도는 감소시키는 것으로 사료된다.

### 혈액학 지수

혈중 Hb., Hct, MCV, MCH, MCHC의 농도를 통하여 실험 동물군의 혈액학 지수를 측정된 결과는 Table 2에 나타내었다. 혈중 Hb., Hct, MCV, MCH, MCHC 농도는 방사선 조사군과 방사선 비처리군간의 유의한 차이는 없었다.

### 혈액 세포의 변화

실험 동물군의 혈액 세포인 백혈구, 적혈구, 혈소판의 농도 변화 결과를 Table 3에 나타내었다. 혈중 적혈구 농도는 방사선 조사군과 방사선 비처리군간의 통계적 유의성은 나타나지 않았다. 방사선 조사로 백혈구 농도는 유의하게

**Table 3.** Measurements of blood cell counts for the conditional diets in radiation-induced injury

	WBC (K/ $\mu$ )	RBC (M/ $\mu$ )	Platelet (K/ $\mu$ L)
Non-RT group			
NP	3.0 $\pm$ 0.7 <sup>ab</sup>	6.9 $\pm$ 0.2	756.5 $\pm$ 72.2 <sup>c</sup>
HP	2.4 $\pm$ 0.1 <sup>a</sup>	7.1 $\pm$ 0.1	579.5 $\pm$ 37.5 <sup>ab</sup>
NP + Res	4.1 $\pm$ 0.4 <sup>b</sup>	6.7 $\pm$ 0.4	745.5 $\pm$ 5.2 <sup>bc</sup>
HP + Res	3.2 $\pm$ 0.9 <sup>ab</sup>	7.4 $\pm$ 0.1	610.5 $\pm$ 78.8 <sup>abc</sup>
RT group			
NP	6.1 $\pm$ 0.8 <sup>c</sup>	6.9 $\pm$ 1.4	535.0 $\pm$ 135.9 <sup>a</sup>
HP	5.4 $\pm$ 1.2 <sup>c</sup>	7.3 $\pm$ 0.9	779.2 $\pm$ 89.7 <sup>c</sup>
NP + Res	6.4 $\pm$ 1.1 <sup>c</sup>	6.6 $\pm$ 0.8	692.1 $\pm$ 169.0 <sup>abc</sup>
HP + Res	2.9 $\pm$ 1.1 <sup>ab</sup>	6.8 $\pm$ 0.7	538.2 $\pm$ 159.8 <sup>a</sup>

NP, AIN-93M Diet HP, Modified AIN-93M with 30% protein; NP + Res, oral administration of 50 mg/kg b.w. resveratrol in saline every other day; HP + Res, Modified AIN-93M with 30% protein plus oral administration of 50mg/kg b.w. resveratrol in saline every other day. Values are mean  $\pm$  SD. Means with different letters are significantly different from each other at  $p < 0.05$  as determined by Duncan's multiple test. a < b < c

**Table 2.** Anemia-related indexes for the conditional diets in radiation-induced injury

	Hb. (g/dL)	Hct. (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/dL)
Non-RT group					
NP	13.5 $\pm$ 0.3 <sup>abcd</sup>	36.7 $\pm$ 0.9	53.3 $\pm$ 0.2	19.6 $\pm$ 0.2	36.7 $\pm$ 0.2
HP	14.5 $\pm$ 0.1 <sup>cd</sup>	39.3 $\pm$ 0.4	55.8 $\pm$ 1.4	20.5 $\pm$ 0.2	36.9 $\pm$ 0.5
NP + Res	13.2 $\pm$ 0.9 <sup>abc</sup>	36.4 $\pm$ 2.1	53.9 $\pm$ 0.3	19.6 $\pm$ 0.3	36.3 $\pm$ 0.4
HP + Res	14.8 $\pm$ 0.5 <sup>d</sup>	38.7 $\pm$ 0.3	52.5 $\pm$ 0.5	20.1 $\pm$ 1.0	38.2 $\pm$ 1.6
RT group					
NP	13.3 $\pm$ 1.3 <sup>abc</sup>	37.2 $\pm$ 7.7	54.2 $\pm$ 0.9	19.7 $\pm$ 1.9	36.4 $\pm$ 3.9
HP	14.1 $\pm$ 1.0 <sup>bcd</sup>	38.5 $\pm$ 3.5	52.7 $\pm$ 2.5	19.3 $\pm$ 1.5	36.7 $\pm$ 2.5
NP + Res	12.6 $\pm$ 1.3 <sup>a</sup>	35.8 $\pm$ 3.9	54.4 $\pm$ 3.7	19.1 $\pm$ 1.2	35.2 $\pm$ 2.5
HP + Res	12.8 $\pm$ 0.9 <sup>ab</sup>	36.8 $\pm$ 4.2	54.3 $\pm$ 3.9	18.9 $\pm$ 1.3	35.0 $\pm$ 1.8

NP, AIN-93M Diet HP, Modified AIN-93M with 30% protein; NP+Res, oral administration of 50 mg/kg b.w. resveratrol in saline every other day; HP + Res, Modified AIN-93M with 30% protein plus oral administration of 50 mg/kg b.w. resveratrol in saline every other day; Hb., hemoglobin Hct., hematocrit MCV, mean corpuscular volume MCH, mean corpuscular hemoglobin MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration. Values are mean  $\pm$  SD. Means with different letters are significantly different from each other at  $p < 0.05$  as determined by Duncan's multiple test. a < b < c < d

증가하였고 혈소판 농도는 유의하게 감소하였다.

## 면역반응의 변화

### 백혈구 세포의 비율 변화

방사선조사가 면역상태에 미치는 영향을 관찰하기 위하여 실험 동물군의 백혈구세포의 비율변화를 조사한 결과를 Table 4에 나타내었다. 백혈구 세포의 비율은 림프구, 단구, 중성구, 호염구, 호산구를 통해 관찰하였다. 혈중 단구와 호염구의 비율은 방사선 조사군과 방사선 비처리군간에 유의적 차이를 나타내지 않았다. 방사선 조사군에서는 혈중 림프구 비율이 방사선 비처리군보다 유의하게 감소하였고, 혈중 중성구와 호산구는 유의하게 증가하였다.

### 혈액 면역글로불린 수치 변화

실험 동물군의 혈액 면역글로불린 수치 변화는 Table 5에 나타내었다. 혈중 Ig A, Ig G, Ig M의 농도는 방사선 조사

군과 방사선 비처리군간의 유의한 차이는 나타나지 않았다.

### 혈중 사이토카인 분비량 변화

혈청에 분비된 사이토카인 IL-2, IL-6, IL-10, IL-12 양을 통하여 방사선이 면역능에 미치는 영향을 알아본 결과 Fig. 4에 나타내었다. 방사선 조사에 의하여 유의하게 혈중 사이토카인 IL-2, IL-6는 증가하였고 IL-12는 감소하였다. 방사선 비처리군내 정상식이 섭취군에 비하여 혼합식이 섭취군에서 IL-2 분비량이 유의하게 증가하였고, 방사선 조사에 의해 증가된 혈중 IL-2 분비량은 모든 식이섭취군에서 감소하였다. 방사선에 의해 증가된 proinflammatory 사이토카인 IL-6는 식이섭취에 의하여 감소하였다. 혈중 IL-12 분비량은 방사선 조사에 의하여 감소하였고 레스베라트롤 첨가군과 혼합식이 섭취군에서 유의하게 증가하였고 이는 방사선 비조사군과 비슷한 수준이었다. 혈중 IL-10분비량은 방사선 조사군내에서 비교할 때 레스베라트롤 첨가군과

**Table 4.** Proportion of WBC for the conditional diets in radiation-induced injury

	Lymphocyte (%)	Monocyte (%)	Neutrophil (%)	Eosinophil (%)	Basophil (%)
Non-RT group					
NP	70.3 ± 1.1 <sup>c</sup>	5.6 ± 0.7	21.2 ± 1.2 <sup>a</sup>	1.8 ± 0.1 <sup>a</sup>	1.2 ± 0.4 <sup>b</sup>
HP	65.9 ± 9.2 <sup>bc</sup>	4.9 ± 0.9	28.3 ± 7.6 <sup>ab</sup>	0.5 ± 0.0 <sup>a</sup>	0.5 ± 0.1 <sup>a</sup>
NP + Res	60.9 ± 5.1 <sup>b</sup>	5.5 ± 0.8	30.9 ± 3.3 <sup>b</sup>	1.7 ± 0.4 <sup>a</sup>	1.1 ± 0.4 <sup>b</sup>
HP + Res	59.4 ± 0.1 <sup>b</sup>	4.6 ± 0.3	34.8 ± 0.6 <sup>bc</sup>	0.7 ± 0.0 <sup>a</sup>	0.6 ± 0.1 <sup>a</sup>
RT group					
NP	46.6 ± 2.9 <sup>a</sup>	4.6 ± 1.5	40.9 ± 4.0 <sup>cd</sup>	6.8 ± 1.5 <sup>c</sup>	1.1 ± 0.2 <sup>b</sup>
HP	47.9 ± 5.4 <sup>a</sup>	4.8 ± 1.2	42.4 ± 7.2 <sup>cd</sup>	4.1 ± 1.5 <sup>b</sup>	0.8 ± 0.2 <sup>ab</sup>
NP + Res	46.9 ± 4.5 <sup>a</sup>	4.0 ± 1.6	42.4 ± 7.6 <sup>cd</sup>	5.6 ± 1.2 <sup>c</sup>	1.2 ± 0.2 <sup>b</sup>
HP + Res	43.6 ± 7.6 <sup>a</sup>	4.1 ± 0.6	47.5 ± 7.9 <sup>d</sup>	4.1 ± 0.9 <sup>b</sup>	0.8 ± 0.2 <sup>ab</sup>

NP, AIN-93M Diet HP, Modified AIN-93M with 30% protein; NP+Res, oral administration of 50 mg/kg b.w. resveratrol in saline every other day; HP + Res, Modified AIN-93M with 30% protein plus oral administration of 50mg/kg b.w. resveratrol in saline every other day. Values are mean ± SD. Means with different letters are significantly different from each other at p < 0.05 as determined by Duncan's multiple test. a < b < c < d

**Table 5.** Measurements of immunoglobulin for the conditional diets in radiation-induced injury

	Ig A (mg/dL)	Ig G (mg/dL)	Ig M (mg/dL)
Non-RT group			
NP	44.9 ± 0.4	31.5 ± 0.8 <sup>ab</sup>	9.9 ± 1.8 <sup>b</sup>
HP	42.8 ± 2.8	31.5 ± 0.4 <sup>ab</sup>	7.9 ± 0.4 <sup>ab</sup>
NP + Res	45.7 ± 0.6	31.4 ± 0.1 <sup>ab</sup>	6.7 ± 1.2 <sup>a</sup>
HP + Res	43.9 ± 0.3	32.4 ± 1.6 <sup>b</sup>	7.8 ± 1.2 <sup>ab</sup>
RT group			
NP	43.1 ± 2.3	30.5 ± 2.1 <sup>a</sup>	8.5 ± 1.8 <sup>ab</sup>
HP	43.9 ± 4.4	31.4 ± 0.5 <sup>ab</sup>	6.8 ± 0.9 <sup>a</sup>
NP + Res	44.3 ± 1.6	31.2 ± 1.2 <sup>ab</sup>	7.9 ± 2.2 <sup>ab</sup>
HP + Res	45.2 ± 4.1	30.9 ± 1.2 <sup>ab</sup>	7.0 ± 2.9 <sup>a</sup>

NP, AIN-93M Diet HP, Modified AIN-93M with 30% protein; NP + Res, oral administration of 50 mg/kg b.w. resveratrol in saline every other day; HP + Res, Modified AIN-93M with 30% protein plus oral administration of 50 mg/kg b.w. resveratrol in saline every other day. Values are mean ± SD. Means with different letters are significantly different from each other at p < 0.05 as determined by Duncan's multiple test. a < b

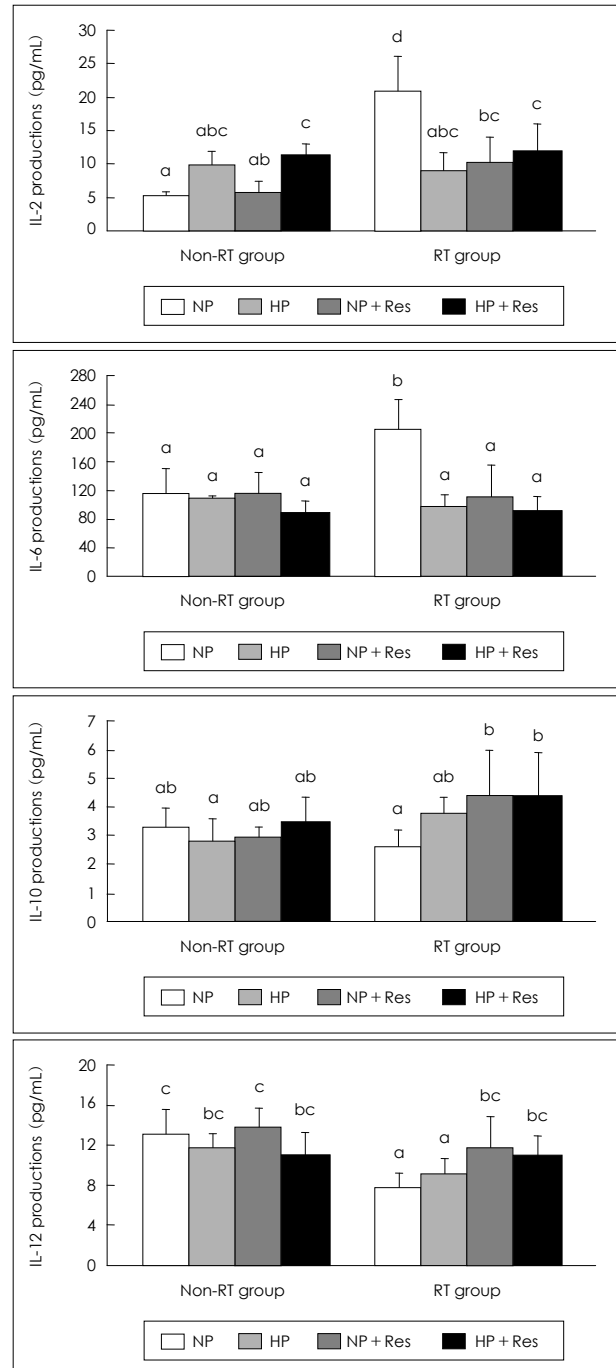
혼합식이 섭취군에서 유의하게 증가하였으나 방사선 처리 효과는 보여지지 않았다.

## 고 찰

암환자들의 항암치료의 하나인 방사선 치료는 조사부위에 과량의 자유 라디칼을 생성함으로써 암세포 및 세포의 DNA를 손상과 세포사멸을 유도하여 암치료에 기여한다. 이와 동시에 혈청 항산화수치가 감소하고<sup>(6-9)</sup> 대장암 및 자궁암 환자들의 방사선조사는 점막세포 손상을 초래하여 담즙산염을 일으킨다. 유발된 담즙산염은 지방, 탄수화물, 단백질과 비타민 B<sub>12</sub>의 대사에 영향을 미쳐 체중 감소, 구토, 설사, 식욕감퇴 등으로 영양불균형을 초래한다고 보고하고 있다.<sup>(1-5,10,11)</sup> 이와 같은 방사선 치료의 부작용은 환자에게 불편함을 줄 뿐만 아니라 치료의 순응도 및 치료기간의 연장 등에 영향을 미치며, 또한 치료 효과에도 악영향을 미치는 요인이 될 수 있다. 하지만 방사선 조사에 의한 실질적인 혈중 영양상태 및 면역기능 변화에 관한 연구는 전무하였다. 본 연구에서는 방사선 조사로 유도된 장염 동물모델에서 방사선조사에 의한 영양, 면역상태의 변화를 조사하였으며 이러한 변화가 식이섭취 형태에 따라 어떻게 영향을 받는지를 살펴보았다. 혈중 단백질, 지질, 빈혈 수치를 통하여 영양상태를 평가하였고, 혈중 백혈구의 비율과 면역글로빈의 농도 및 사이토카인 분비량을 통하여 혈중 면역기능을 평가하였다.

방사선조사에 인한 체중 변화 및 섭취량을 살펴본 결과, 방사선조사 후 체중과 섭취량이 유의하게 감소하였고 방사선 조사군내 식이섭취군에 따른 유의한 차는 보이지 않았다. 이러한 결과는 방사선의 일반적인 부작용인 식욕감퇴 및 체중 감소 결과와 일치하는 것이며<sup>(1-5,18,20,21)</sup> 이와 같은 체중의 감소는 방사선에 의한 식욕감퇴와 설사로 인한 것으로 판단된다. 구체적으로 방사선조사가 특정 영양상태를 변화시키는지 알아보기 위하여 혈중 단백질, 지질, 빈혈 수치를 측정하였다. 방사선 조사군에서는 방사선 비처리군에 비해 혈청 총 단백질과 알부민 농도가 유의하게 감소하였으며, 혈청 총 단백질 농도는 식이 섭취군에 따른 유의한 차는 보이지 않았다. 그러나 혈청 알부민 농도는 방사선 조사군에서 레스베라트롤 첨가 또는 혼합식이 섭취군에서 증가하였다. 혈중 지질 상태는 방사선 조사군에서 방사선 비처리군에 비하여 혈중 중성지방과 LDL-cholesterol 농도는 증가하였고 HDL-cholesterol 농도가 통계적으로 유의하게 감소하였다. 방사선조사에 의해 증가된 혈중 중성지방 농도는 정상식이 섭취군을 제외한 모든 섭취군에서

유의하게 감소효과가 있었으며, 특히 혼합식이 섭취군에서 가장 큰 감소 효과가 있었다. 방사선에 의해 증가된 LDL-cholesterol 농도는 방사선 조사군내 섭취군에 따른 감소



**Fig. 4.** IL-2, IL-6, IL-10 and IL-12 productions in serum of rats were measured 10<sup>th</sup> day after radiation. Each diet was supplied from 12<sup>th</sup> day prior to irradiation treatment with irradiation dose of 17.5 Gy in experimental groups, and was continued until 10<sup>th</sup> day after radiation treatment. Means with different letters are significantly different from each other at p < 0.05 as determined by Duncan's multiple test. a < b < c < d.

를 나타냈으며, 특히 방사선 비처리군에서 정상식이를 한 군과 비교하면 방사선 조사군내 고단백식이 섭취군과 혼합식이 섭취군에서 혈중 LDL-cholesterol 농도는 크게 차이 나지 않았다. 방사선에 의한 혈중 HDL-cholesterol 농도는 방사선 조사군내에서 비교해 볼 때 섭취군에 따른 유의한 효과는 보이지 않았으나 레스베라트롤 첨가군에서 혈중 HDL-cholesterol 농도가 증가하는 것을 볼 수 있었다. 따라서 방사선에 의한 자유 라디칼이 세포막 손상을 유발함으로써 혈중 지질 농도, 특히 중성지방, LDL-cholesterol 이 상승한 것으로 사료된다. 본 실험의 레스베라트롤 첨가군에서 보여진 혈중 지질농도 감소 효과는 레스베라트롤의 폴리페놀화합물에 의한 방사선 보호 효능 결과<sup>1,13,22-27</sup>)와 일치한다고 보여진다. 국소 방사선이 면역기능에 일으키는 구체적인 변화를 알아보기 위하여 혈중 백혈구 수 및 백혈구의 비율과 면역글로블린 농도와 혈중 사이토카인 IL-2, IL-6, IL-10, IL-12 분비량을 측정하였다. 이번 실험에서 방사선 조사로 혈중 백혈구 수는 유의하게 증가하였으며 방사선 조사군내 혼합식이 섭취군에서 가장 낮은 수치를 보였으나 방사선 비처리군 수치와 비교하여 유의한 차이는 보이지 않았다. 방사선 조사군은 방사선 비처리군에 비하여 백혈구세포 중 림프구수를 유의하게 감소시켰고 방사선 조사군내 식이섭취에 따른 유의한 차이는 보이지 않았다. 또한 방사선에 의한 중성구와 호산구의 수치가 유의하게 증가하였으나 방사선 조사군내 식이섭취군에 따른 변화는 없었다. 이러한 결과는 방사선에 의한 자유라디칼에 의한 손상으로 염증 매개물질인 leukotriene, thromboxane, prostaglandin을 유발하여 세포에 직접적 손상을 미치고 염증 매개물질인 leukotriene B<sub>4</sub>는 호중구와 호산구를 자극하여 염증을 유도한다는 연구 결과와 유사한 경향을 보였다.<sup>28-31</sup>) 또한 검사한 시기가 쥐에서 방사선 조사후 10일째되어 백혈구수는 이미 회복단계일 수 있으며 따라서 총 백혈구수의 증가된 것을 설명할 수 있다. IL-2는 세포매개성 면역을 담당하는 Th1 세포에서 분비되며 T, B, NK 세포의 성장, 증식, 활성화에 관여한다.<sup>32</sup>) IL-6, IL-10은 체액성 면역을 담당하는 Th2 세포에서 분비되며 IL-6는 염증을 유발하고, IL-10은 Th1 세포에서 분비하는 IFN- $\gamma$ 와 IL-2의 분비를 억제한다.<sup>33,34</sup>) IL-12는 활성화된 마크로파지와 B 세포에서 분비되며 Th1 세포의 활성을 촉진한다. 방사선 조사에 의해서 혈중 사이토카인 IL-2과 IL-6 분비량은 증가하였고 IL-12 분비량은 감소하였다. 본 연구결과는 방사선 치료시 혈중에 proinflammatory 사이토카인 IL-6 농도가 증가되고 이런 증가는 방사선 폐염을 일으킨다는 연구 결과와 방사선 치료를 받는 궤양성 대장염과 크론병 환자의

점막의 IL-2, IL-6, IL-8 농도가 증가한 연구결과와 일치하는 소견이다.<sup>32-34</sup>) 방사선 조사에 의한 증가된 혈중 사이토카인 IL-2는 Th1 세포를 활성화시키는 것으로 보이며, 또한 염증 매개 물질을 유도하는 혈중 호중구, 호산구와 IL-6 분비량 수치 증가는 방사선에 의한 염증 유발에 의한 것이다. 반면 IL-2 분비량은 감소하고 IL-10 분비량에는 변화가 없으며 이는 방사선에 의한 세포매개성 면역에 대한 영향으로 면역 불균형을 만들었음을 유추할 수 있다. 방사선 조사에 의해 증가된 혈중 IL-2, IL-6 분비량은 레스베라트롤, 고단백식이, 혼합식이 섭취로 유의하게 감소하였다. 이는 레스베라트롤의 뛰어난 항산화력, 항암제 및 항암 효과<sup>35-37</sup>)에 의한 것으로 사료된다. 백혈병 세포인 L1210에 12.5, 25, 50 mg/kg의 레스베라트롤을 처리하였을 때 IL-6의 mRNA의 발현이 농도 의존적으로 감소하는 연구결과와 일치한다.<sup>38</sup>) 이는 레스베라트롤이 방사선에 의한 염증을 감소시키는 효과에 기인한 것으로 판단된다. 또한 방사선에 의해 감소된 혈중 IL-12 농도는 레스베라트롤 식이와 혼합식이 섭취군에서 유의하게 증가하였다. 이는 비장 세포에 ConA와 50  $\mu$ M 레스베라트롤을 첨가 후 IL-2 생성량이 감소한 연구결과와 본 연구는 유사한 경향이다.<sup>39</sup>) 즉 방사선에 의한 사이토카인의 변화를 식이섭취를 통하여 염증 반응을 감소시키는 효과와 면역 불균형을 바로잡는데 영향을 줄 수 있음을 시사한다.

## 요 약

방사선 치료는 대부분의 암환자 치료에 적용되고 있다. 그러나 방사선 조사로 인한 부작용으로 환자들은 고통을 받고 있으며, 이러한 방사선치료의 부작용을 줄이고 환자의 영양상태 및 면역기능을 강화시킴으로써 암을 이겨낼 수 있는 능력을 강화시키는 것은 매우 중요한 일이다. 따라서 본 연구에서는 방사선 조사로 염증이 유도된 흰쥐를 사용하여 고단백식이와 레스베라트롤을 식이에 첨가하였을 경우 영양상태와 면역지표에 변화가 있는지를 조사하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 방사선 조사로 인한 체중 감소 현상이 모든 군에서 뚜렷하게 나타났다. 정상식이 섭취량에 있어서는 방사선 조사 전에는 모든 군에서 유사하게 나타났으나 방사선 치료 후 유의하게 식이섭취가 감소하였다. 증가된 IL-6는 leptin의 분비와 단백질 분해를 야기시키고 이로 인하여 식욕감퇴로 이어져 체중감소가 생긴다.

2) 본 연구에서는 방사선 조사로 인한 영양상태 변화를 살펴 본 결과 혈중 총 단백질과 알부민 농도가 모든 군에



서 현저하게 감소하였으며, 레스베라트롤을 식이에 첨가하였을 경우 식이단백질 수준에 상관없이 혈중 알부민 농도를 증가시켰다.

3) 방사선 조사로 인하여 혈중 중성지방 농도가 증가하였으며, LDL-cholesterol 농도의 증가와 함께 HDL-cholesterol 농도가 감소됨으로써 지질 영양상태는 매우 불량한 상태를 초래하였다. 이 경우 단백질 섭취 수준을 높이거나 식이에 레스베라트롤을 첨가한 모든 군에서 혈중 중성지방 농도를 유의하게 감소시킬 수 있었으며, 특히 레스베라트롤을 첨가함으로써 혈중 LDL-cholesterol 수준도 유의하게 낮출 수 있는 것으로 나타났다.

3) 방사선 조사에 따른 혈액세포 수의 변화에 있어서는 유의한 백혈구의 증가와 혈소판의 감소를 들 수 있는데 고단백과 레스베라트롤을 동시에 처리한 군에서 백혈구수를 정상대조군 수준으로 낮출 수 있었으며, 감소된 혈소판 농도는 식이단백질 수준을 높임으로써 정상대조군 수준으로 회복시킬 수 있었다.

4) 또한 본 실험에서는 방사선조사에 의한 백혈구 백분율 변화에 있어서도 림프구의 백분율이 현저하게 감소한 반면 중성구와 호산구의 비율은 유의하게 증가하였다. 이 경우 레스베라트롤 첨가와 무관하게 단백질 섭취 수준을 높임으로써 방사선 조사에 의한 호산구 비율의 증가를 유의하게 낮출 수 있었다.

5) 방사선조사에 의하여 혈중 사이토카인 농도에도 변화가 있었다. 가장 현저한 변화로는 방사선 조사에 의하여 혈중 IL-2와 IL-6의 농도가 유의하게 증가하였으며 두 경우 모두에서 단백질 수준을 높이거나 레스베라트롤을 첨가함으로써 사이토카인의 농도를 정상대조군 수준으로 회복시켰다. 또한 방사선 조사에 의하여 혈중 IL-12 농도가 현저히 감소하였는데 레스베라트롤을 첨가함으로써 식이단백질 수준에 상관없이 정상대조군 수준으로 증가시켰다.

본 연구의 결과를 통해 항암치료를 위하여 널리 사용되고 있는 방사선 조사는 환자의 영양상태와 면역능에 있어 다양한 변화를 초래함으로써 부작용을 야기시키는 것으로 확인되었다. 이 경우 식이의 단백질 수준을 높이거나 식이에 적정 수준의 레스베라트롤을 첨가함으로써 저하된 환자의 기능을 증진시켜 영양불균형을 개선함과 동시에 면역기능을 높여 염증반응의 부작용을 완화시킬 수 있는 것으로 나타났다.

## ■ 감사의 글

본 연구는 교육과학기술부/한국연구재단 우수연구센터육성사업의 지원 (여성질환연구센터) 과 보건복지부 한방치료

기술연구개발사업 지원 (과제고유번호 B050016)으로 수행된 것이며 이에 감사하는 바입니다.

## Literature cited

- 1) Carmia Borek. Antioxidants and radiation therapy. *J Nutr* 2004; 134(11): 3207S-3209S
- 2) Greenspan D, Xerostomia. Diagnosis and management. *Oncology (Williston Park)* 1996; 10: 7-11
- 3) Whitmyer CC, Waskowski JC, Iffland HA. Radiotherapy and oral sequelae: preventive and management protocols. *J Dent Hyg* 1997; 71(1): 23-29
- 4) Jang HJ, Yu HS, Jeon MS, Jang GH, Lee JP. Comparison of Concurrent Chemoradiotherapy Regimen Toxicities in the Treatment of Loco-Regionally Advanced Cervical Cancer. *Korean Society of Obstetrics and Gynecology* 2004; 47(5): 908-916
- 5) Hamberger AD, Unal A, Gershenson DM, Fletcher GH. Analysis of the severe complications of irradiation of carcinoma of the cervix: whole pelvis irradiation and intracavitary radium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9: 367-371
- 6) Weijl NI, Cleton FJ, Osanto S. Free radicals and antioxidants in chemotherapy-induced toxicity. *Cancer Treat Rev* 1997; 23: 209-240
- 7) Sangeetha P, Das UN, Koratkar R, Suryaprabha P. Increase in free radical generation and lipid peroxidation following chemotherapy in patients with cancer. *Free Radic Biol Med* 1990; 8: 15-19
- 8) Durken M, Agbenu J, Finckh B, Hübner C, Pichlmeier U, Eeller W, Winkler K, Zander A, Kohlschütter A. Deteriorating free radicaltrapping capacity and antioxidant status in plasma during bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15: 757-762
- 9) Lauterburg BH, Nguyen T, Hartmann B, Junker E, Kupfer A, Cerny T. Depletion of total cysteine, glutathione, and homocysteine in plasma by ifosfamide/mesna therapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994; 35: 132-136
- 10) Alfonso Vidal, Cristina de la Cuesta, Jose Luis Escat, Irene Breton, Miguel Camblor, Pilar Garcia-Peris. Chronic radiation enteritis after ovarian cancerFrom home parenteral nutrition to oral diet. *Clin Nutr* 2006; 25: 701-704
- 11) Galland BB, Spencer J. Natural history and surgical management of radiation enteritis. *Br J Surg* 1987; 74: 742-747
- 12) Leiro J, Arranz JA, Fraiz N, Sanmartín ML, Quezada E, Orallo F. Effect of cis-resveratrol on genes involved in nuclear factor kappa B signaling. *Int Immunopharmacol* 2005; 5(2): 393-406
- 13) Delmas D, Lancon A, Colin D, Jannin B, Latruffe N. Resveratrol as a chemopreventive agent: a promising molecule for fighting cancer. *Current Drug Targets* 2006 7(4): 423-442
- 14) Faber AC, Chiles TC. Resveratrol induces apoptosis in transformed follicular lymphoma OCI-LY8 cells: evidence for a novel mechanism involving inhibition of BCL6 signaling. *Intern J Oncology* 2006 29(6): 1561-1566
- 15) Riles WL, Erickson J, Nayyar S, Atten MJ, Attar BM, Holian O. Resveratrol engages selective apoptotic signals in gastric adeno-

- carcinoma cells. *World J Gastroenterology* 2006; 12(35): 5628-5634
- 16) Sareen D, van Ginkel PR, Takach JC, Mohiuddin A, Darjatmoko SR, Albert DM, Polans AS. Mitochondria as the primary target of resveratrol-induced apoptosis in human retinoblastoma cells. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2006 47(9): 3708-3716
- 17) Faith SA, Sweet TJ, Bailey E, Booth T, Docherty JJ. Resveratrol suppresses nuclear factor-kappaB in herpes simplex virus infected cells. *Antiviral Research* 2006; 72(3): 242-251
- 18) Palamara AT, Nencioni L, Aquilano K, et al. Inhibition of influenza A virus replication by resveratrol. *J Infectious Diseases* 2005; 191(10): 1719-1729
- 19) Chun MS, Kang SH, Jin YM, Oh YT, Kil HJ, Ahn BO, Oh TY. Radiation-Induced Proctitis in Rat and Role of Nitric Oxide. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 2001; 19(3): 265-274
- 20) Dunlop R. Clinical epidemiology of cancer cachexia. In: Bruera E, Higginson I, eds. Cachexia-anorexia in cancer patients. Oxford: Oxford University Press; 1996. p.76-82
- 21) MacDonald N, Easson NM, Mazurak VC, Dunn GP, Baracos VE. Understanding and managing cancer cachexia. *J Am Coll Surg* 2003; 197: 143-161
- 22) Joanne L Hutton, Lisa Martin, Catherine J Field, Wendy V Wismer, Eduardo D Bruera, Sharon M Watanabe, Vickie E Baracos. Diet patterns in patients with advanced cancer: implications for anorexia-cachexia therapy. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 1163-1170
- 23) Igura K, Ohta T, Kuroda Y, Kaji K. Resveratrol and quercetin inhibit angiogenesis in vitro. *Cancer Lett* 2001; 171: 11-16
- 24) Weiss JF, Landauer MR. Protection against ionizing radiation by antioxidant nutrients and phytochemicals. *Toxicology* 2003; 189: 1-20
- 25) Borek C. Antioxidant health effects of aged garlic extract. *J Nutr* 2001; 131: 1010S-1015S
- 26) Gridley DS, Makinde AY, Luo X, Rizvi A, Crapo JD, Dewhirst MW, Moeller BJ, Pearlstein RD, Slater JM. Radiation and a metalloporphyrin radioprotectant in a mouse prostate tumor model. *Anticancer Res* 2007; 27(5A): 3101-3109
- 27) Sagar SM, Yance D, Wong RK. Natural health products that inhibit angiogenesis: a potential source for investigational new agents to treat cancer-part 2. *Current Oncology* 2006; 13(3): 99-107
- 28) Cole AT, Slater K, Sokal M, Hawkey CJ. In vivo rectal inflammatory mediator changes with radiotherapy to the pelvis. *Gut* 1993; 34(9): 1210-1214
- 29) Kim TI, Park HJ, Moon HY, Song SY, Kim GE, Cho NH, Park IS. Clinical Investigations Chronic Radiation Proctitis. *Korean J Gastroenterol* 1996; 28: 28-35
- 30) Harding RK, Leach KE, Prud'homme-Lalonde L, Ferrarotto CL. Release of inflammatory mediators from irradiated gastrointestinal tissue. *Gastroenterology* 1990; 102: A258
- 31) Lauritsen K, Laursen LS, Bukhave K, Rask-Madsen J. Effects of topical 5-aminosalicylic acid and prednisolone on prostaglandin E2 and leukotriene B4 levels determined by equilibrium in vivo dialysis of rectum in relapsing ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1986; 91: 837-844
- 32) Chen Y, Williams J, Ding I, Hernady E, Liu W, Smudzin T, Finkelstein JN, Rubin P, Okunieff P. Radiation pneumonitis and early circulatory cytokines markers. *Semin Radiat Oncol* 2002; 12: 26-33
- 33) Chen Y, Rubin P, Williams J, Hernady E, Smudzin T, Okunieff P. Circulating IL-6 as a predictor of radiation pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49(3): 641-648
- 34) Indaram AV, Visvalingam V, Locke M, Bank S. Mucosal cytokine production in radiation-induced proctosigmoiditis compared with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(5): 1221-1225
- 35) Athar M, Back JH, Kopelovich L, Bickers DR, Kim AL. Multiple molecular targets of resveratrol: Anti-carcinogenic mechanisms. *Arch Biochem Biophys* 2009; 486(2): 95-102
- 36) Goswami SK, Das DK. Resveratrol and chemoprevention. *Cancer Lett* 2009; 284(1): 1-6
- 37) Brisdelli F, D'Andrea G, Bozzi A. Resveratrol: a natural polyphenol with multiple chemopreventive properties. *Curr Drug Metab* 2009; 10(6): 530-546
- 38) Li T, Fan GX, Wang W, Li T, Yuan YK. Resveratrol induces apoptosis, influences IL-6 and exerts immunomodulatory effect on mouse lymphocytic leukemia both in vitro and in vivo. *Int Immunopharmacol* 2007; 7(9): 1221-1231
- 39) Xiaohua Gao, Yong X. Xu, Nalini Janakiraman, Robert A. Chapman, Subhash C. Gautam. Immunomodulatory activity of resveratrol: suppression of lymphocyte proliferation, development of cell-mediated cytotoxicity, and cytokine production. *Biochemical Pharmacology* 2001; 62: 1299-1308