

숙지황 포제법의 표준화 및 현대화 필요성에 관한 소고

정유성 박사후연구원¹, 김태양 한약사², 강영민 교수·책임연구원^{3*}

1. 한국한의학연구원 한약자원연구센터
2. 우석대학교 약학대학 한약학과
3. 과학기술연합대학원대학교 한의융합의학전공 / 한국한의학연구원

New insight of perspective requirements in standardization and modernization for Prepared Rehmannia Root (*Rehmannia glutinosa* Liboschitz ex Steudel)

Chung Yuseong¹, Kim Tae Yang², Kang Youngmin^{3*}

1. Herbal Medicine Resources Research Center, Korea Institute of Oriental Medicine
2. Oriental Pharmacy, College of Pharmacy, Woosuk Univ.
3. University of Science & Technology, Korean Convergence Medicine Major / Korea Institute of Oriental Medicine

Abstract

Rehmannia, belonging to the family of Scrophulariaceae, is a perennial herb, classified into prepared, dried, and fresh *Rehmannia* roots according to processing and wrapping methods, and uses different medicinal effects. The concentration of monosaccharides increases due to the decomposition of iridoids and polysaccharides through heat treatment and drying, resulting in a new monosaccharide, 5-hydroxymethyl-furfural (5-HMF). In modern society, the excellence and interest in herbal medicine are increasing. It is considered that the standardization of processing methods is essential based on academic grounds and research in order to achieve sufficient medicinal effects. This study is an insightful review of the first step toward standardization of prepared *Rehmannia*. Therefore, the analysis of the old literature related to *Rehmannia* studies, the recent research results of prepared *Rehmannia*, and the pharmacopeia of each country were analyzed. There are many regrets in recent years as the final quality knowledge, which ignores temperature, time, and additives are being distributed. It is believed that various studies

Correspondence: Prof. Youngmin Kang Ph.D

UST KIOM Campus, 1672 Yuseong-daero, Yuseong-gu, Daejeon, 34054, Republic of Korea

Tel: +82-42-868-9348, E-mail: ymkang@ust.ac.kr, ymkang@kiom.re.kr

Received 2020-12-03, revised 2021-01-05, accepted 2021-01-08, available online 2021-01-14

doi:10.22674/KHMI-9-1-2



are needed to identify the exact mechanism by proving the excellence of oriental medicine and standardizing the original products and preparation methods.

Keywords: *Rehmannia glutinosa* Liboschitz ex Steudel, *Rehmanniae Radix Preparata*, Standardization, Processing of herbal medicines, Processing techniques

서론

현삼과(Scrophulariaceae)에 속한 지황(地黃, *Rehmannia glutinosa* Liboschitz)은 다년생 초본으로 가공 및 포제 방법에 따라 생지황(生地黃, *Rehmanniae Radix Crudus*), 건지황(乾地黃, *Rehmanniae Radix*) 및 숙지황(熟地黃, *Rehmanniae Radix Preparata*)으로 구분되며, 약효를 달리 사용한다^{1,2)}. 생지황과 건지황은 《신농본초경(神農本草經)》에 처음 기재되었으며, 《뇌공포자론(雷公炮炙論)》에서 숙지황은 최초로 수록되었다³⁾. 역사적 가치를 인정받아 2009년 7월 의학서적 최초 유네스코 세계기록유산으로 등재된 《동의보감(東醫寶鑑)》에서는 “생지황즙에 담궈다가 황주, 백주 같은 술을 뿌려 가며 아홉 번 찌고 아홉 번 양건(陽乾)한 것”을 숙지황이라 정의한다⁴⁾.

생지황은 한(寒)한 약성이 있으며 청열양혈(淸熱涼血), 생진지갈(生津止渴)의 효능이 있고, 건지황은 양(凉)한 약성이 있으며 청열(淸熱)과 자음(滋陰)의 효능을 가지고 있으며 숙지황은 미온(微溫)한 약성이 있으며 자음보혈(滋陰補血)과 익정전수(益精填髓)하는 효능이 있다^{3,5)}. 지황은 이뇨, 당뇨병 및 고혈압 치료 등의 효과가 있으며, 특히 고문헌 《동의보감》에 따르면 보혈(補血) 작용이 있어 빈혈 등 조혈계 기능에 좋은 것으로 수록되어 있다⁶⁾.

지황의 뿌리는 한의학에서 오래전부터 십전대보탕(十全大補湯), 경옥고(瓊玉膏), 쌍화탕(雙和湯) 등에 사용되는 숙지황의 원료이다⁷⁾. 숙지황의 효능으로 《동의보감》 및 《본초강목(本草綱目)》에는 청력이 좋아지게 한다는 기록이 있으며, 보혈(補血) 작용, 월경부조(月經不調), 빈혈, 두통 및 복통 등의 치료에도 사용된다⁸⁾. 특히, 육미지황탕(六味地黃湯)은 《금궤요략(金匱要略)》에서 기원한 팔미신기환(八味腎氣丸)을 변형한 것으로, 《소아약증직방(小兒藥證直方)》에서 부자와 육계를 처방에서 제외하고 숙지황, 산수유, 목단피 등 6종의 약재로 한 것을 육미지황원(六味地黃元) 명명하였고, 이를 탕제로 복용할 수 있도록 용량을 조절한 것이다⁹⁾. 육미지황탕은 보정(補精), 요혈(尿血), 신병(腎病), 전포증(轉脬證), 소변불금(小便不禁), 신허요통(腎虛腰痛), 이명(耳鳴), 이롱(耳聾), 수발황락(鬚髮黃落) 등의 증상에 치료약으로 쓰인다고 《동의보감》에 기록되어 있다¹⁰⁾.

본 논문에서는 고문헌, 《한약재표준제조공정지침》, 식품의약품안전처 고시, 각 나라별 약전 등 지황과 숙지황의 기준을 만족하는 정의와 지침을 분석하여 표준화의 필요성과 중요성을 강조하고자 한다.

본론

1. 지황과 숙지황의 주요물질

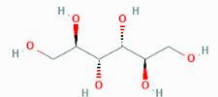
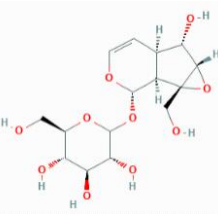
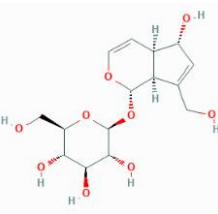
현재까지 보고된 지황에 함유된 성분을 중심으로 전통의학정보포털(OASIS, <https://oasis.kiom.re.kr>)에 기재된 성분들을 참고하였고, 그 참고문헌과 관련된 자료(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound> & <http://www.chemspider.com>)를 비교하여 본 논문의 자료로 재정리하였다. 지황에

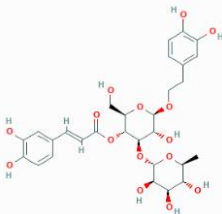
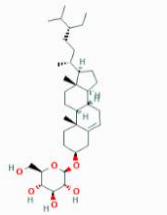
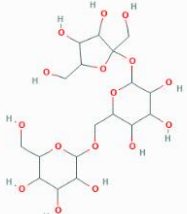
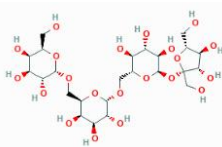
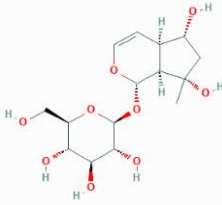
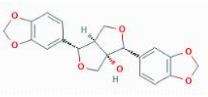
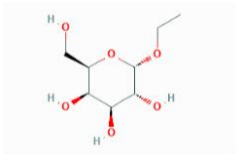


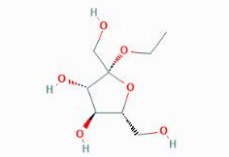
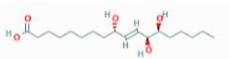
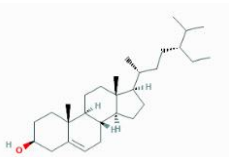
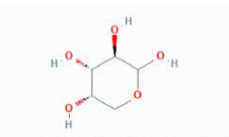
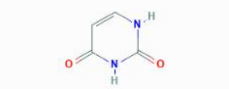
는 saccharides 계열(polysaccharide, oligosaccharides, stachyose, monosaccharide)이 많이 존재하며 단당류는 약 70 종류 이상 밝혀졌다¹¹⁾(Table 1). 지황의 대표 지표물질로는 catalpol 이 있으며, iridoid glycoside 를 포함하여 phenol glycoside ionone, flavonoid, amino acid 등이 약효를 가진 성분으로 보고되었다¹²⁾. 이 외에도 triterpenoid 계 성분들과 지방산 등이 존재하는 것으로 연구되었다^{12,15)}. 지황의 뿌리는 약 16-52% 정도 이리도이드-배당체를 함유하는 것으로 추정된다¹⁶⁾. 지황에 존재하는 이리도이드-배당체 종류로는 rehmaglutin A, B, C, D 와 rehmapicroside, ajugoside, cerebroside, purpureaside C, glutinoside 그리고 rehmannioside A, B, C, D 등이 확인되었다¹⁶⁻¹⁸⁾. 또한 지황에는 다량의 단당 및 다당류 들이 함유되어 있다. 단당류로는 galactose, glucose, fructose, mannitol, 2 당류는 sucrose, 3 당류는 raffinose, manninotriose, 4 당류는 stachyose, 5 당류는 verbacose 그리고 당류는 rehmannan, *Rehmannia glutinosa* polysaccharide a, b 등이 보고되었다¹⁹⁾. 지황의 뿌리에는 약 20 종류의 아미노산 중 arginine 이 가장 풍부하며, 뿌리줄기에는 약 15 종류의 아미노산이 있고 alanine 이 가장 많다. 유기산으로는 caprylic acid, decanoic acid, 3-methoxy-4-hydroxybenzoic acid, pentadecanoic acid, heptadecanoic acid, oleic acid, palmitic acid, eicosanic acid 그리고 docosanoic acid 등이 밝혀졌다^{20,21)}.

숙지황은 열처리 및 건조를 통해 지황에 포함된 iridoids 및 다당류의 분해로 단당류의 농도가 증가하고 기존에 존재하지 않은 새로운 단당류 5-hydroxymethyl-furfural (5-HMF) 등이 만들어진다^{3,13)}. 그리고 catalpol 함량도 포제 과정 중 1/20 혹은 1/30 내외로 감소한다¹⁴⁾.

Table 1. 지황의 주요 물질

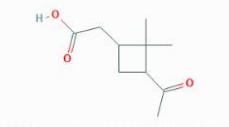
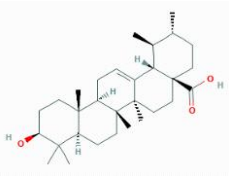
No	Compounds	Molecular Formula	Compound Structure	Ref
1	Mannitol	C ₆ H ₁₄ O ₆		24)
2	Catalpol	C ₁₅ H ₂₂ O ₁₀		
3	Aucubin	C ₁₅ H ₂₂ O ₉		

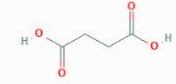

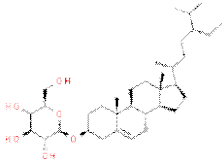
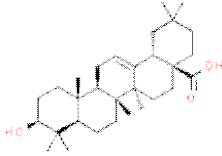
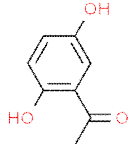
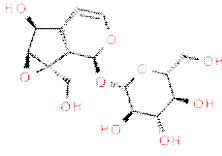
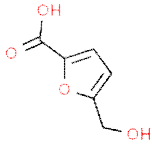
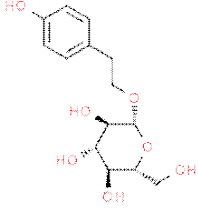

No	Compounds	Molecular Formula	Compound Structure	Ref
4	Acteoside	$C_{29}H_{36}O_{15}$		
5	Daucosterol	$C_{35}H_{60}O_6$		
6	Raffinose	$C_{18}H_{32}O_{16}$		
7	Stachyose	$C_{24}H_{42}O_{21}$		
8	Ajugol (leonuride)	$C_{15}H_{24}O_9$		
9	Paulownin	$C_{20}H_{18}O_7$		
10	ethyl α -D-galactopyranoside (eleutheroside C)	$C_8H_{16}O_6$		

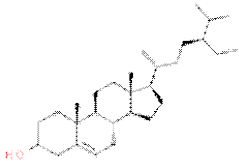
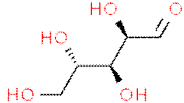
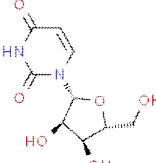
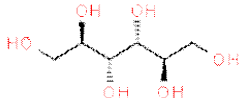
No	Compounds	Molecular Formula	Compound Structure	Ref
11	ethyl β-D-fructofuranoside	C ₈ H ₁₆ O ₆		
12	Pinellic acid	C ₁₈ H ₃₄ O ₅		
13	β-sitosterol	C ₂₉ H ₅₀ O		
14	L-Arabinose	C ₅ H ₁₀ O ₅		
15	Uracil	C ₄ H ₄ N ₂ O ₂		

숙지황의 지표물질로 catalpol, rehmannioside, mannitol 등이 고려되었지만 포제 과정으로 분해되어 지표물질로 문제가 있었다. 숙지황에만 존재하는 5-HMF는 표준화를 위한 지표물질로 고려되고 있으며, 그 외에 배당체(glycoside), 당류(saccharide), 아미노산류, 무기염류 등이 존재한다²²⁾. 숙지황의 약리적 효능이 높은 대표적인 배당체 성분으로 catalpol, rehmannioside D, A, onuride 등이 있다²³⁾(Table 2).

Table 2. 숙지황의 주요물질

No	Compounds	Molecular Formula	Compound Structure	Ref
1	pononic acid	C ₁₀ H ₁₆ O ₃		
2	ursolic acid	C ₃₀ H ₄₈ O ₃		24)

No	Compounds	Molecular Formula	Compound Structure	Ref
3	succinic acid	C ₄ H ₆ O ₄		
4	h-hydroxymethyl furfural	C ₆ H ₆ O ₃		
5	daucosterol	C ₃₅ H ₆₀ O ₆		
6	oleanoic acid	C ₃₀ H ₄₈ O ₃		
7	2,5-Dihydroxyacetophenone	C ₈ H ₈ O ₃		
8	Catalpol	C ₁₅ H ₂₂ O ₁₀		25)
9	5-Hydroxymethyl-2-furoric acid	C ₆ H ₆ O ₄		
10	Salidroside	C ₁₄ H ₂₀ O ₇		
11	palmitic acid	C ₁₆ H ₃₂ O ₂		

No	Compounds	Molecular Formula	Compound Structure	Ref
12	β -Sitosterol	$C_{29}H_{50}O$		
13	L-Arabinose	$C_5H_{10}O_5$		
14	Uridine	$C_9H_{12}N_2O_6$		
15	D-mannitol	$C_6H_{14}O_6$		

한의학은 역사적으로 쌓여 온 임상 경험과 지식을 토대로 현대 의학의 한계점을 극복하고 보완하는 큰 역할을 할 수 있다²⁶⁾. 이를 위해 과학적 근거를 확립하여 국민들의 신뢰도를 높이기 위한 여러 가지 방법들과 분야가 표준화되고 있으며, 대표적으로 포제(炮製)에 그 관심이 집중되고 있다²⁷⁾. 포제란 한약에 이용되는 약재를 가공하는 기술을 통칭하며, 수많은 임상 경험과 오랜 역사를 바탕으로 한약재의 독성 및 부작용의 제거나 감소, 유효 물질의 추출률 증가, 약리적 효과 증진 등을 목적으로 사용하며 비약용 부위 제거, 초(炒), 증(蒸), 보료(輔料)의 첨가 등의 여러 방식으로 분화하고 발전하였다^{28,29)}. 그러나 전통 포제법에 대한 문헌적 자료 및 과학적 근거의 부족으로 여러 문제점이 야기되고, 특히 벤조피렌 등의 발암물질 및 유해물질 증가는 국민들의 신뢰가 저하되는 요인으로 작용할 수 있어 포제의 중요성은 더욱 커져가고 있다³⁰⁾. 다행히 이러한 포제법의 표준화에 대한 인식이 점점 증가되고 개선되어, 표준화를 위한 다양한 연구들이 과학적으로 증명되고 있다²⁷⁾.

2. 지황과 숙지황의 약리학적 효능

숙지황은 포제 과정으로 성분들의 함량과 성상이 변화되어 생지황과 약리적인 효능이 달라지며 한의 학에서 처방 역시 달리 하여 쓰이고 있으며³¹⁾, 그와 관련된 내용을 추가 조사하여 Table 3에 정리 하였다. 지황의 성분으로 catalpol, aucubin, rehmanin, vitamin A, β -sitosterol, GABA (γ -aminobutyric acid) 등이 알려졌다³²⁾. 또한 phenol glycoside ionone, amino acid, flavonoid, 무기염 류 역시 지황에 존재한다. 이리도이드 배당체(iridoid monosaccharide glycoside)에 속하는 지황의

약리 작용에 가장 큰 효능을 보이는 catalpol 은 혈관계, 면역계, 내분비계, 심혈관계, 신경계, 소염, 간보호, 혈당저하, 이뇨완화 등 다양한 약리작용을 하는 것으로 보고되었다¹²⁾. 이리도이드 배당체의 aucubin 은 항산화, 항염증, 간 보호에 효과가 있다고 밝혀졌다³²⁾. 그러나 acubin 은 β -glycosidase 를 통해 활성 중간대사체가 되며 이는 체내의 효소 및 단백질과 결합하여 독성을 나타낸다. 그러나 마우스 를 대상으로 한 실험에서 60 g/kg 용량으로 3일간 지황 탕제를 투여한 결과, 부작용이 나타나거나 사망한 개체가 없는 것으로 보아 그 독성은 매우 약한 것으로 보이며 이에 따라 적정 용량 복용이 중요한 것으로 사료된다¹²⁾.

Table 3. 지황의 약리 작용

분류	샘플	실험	결과	인용
항면역 과 항산화	생지황 열수추출 (20,50,100 ug/mL)	Raw 264.7 cell (<i>in vitro</i>)	항염, 항산화 (NO 생성 저해, DPPH 라디칼 소거)	33,34)
	생지황 99% 메탄올 추출 (0.10 mg/mL)	자가면역질환 Pristine 유도 lupus mice (<i>in vitro</i> and <i>in vivo</i>)	T cell 의존적 싸이토카인 들의 down-regulation	33,35)
	생지황 에탄올 추출	RBL-2H3 cell(비만세포) (<i>in vitro</i>)	싸이토카인 down-regulation 항알러지효과	33,36)
	생지황 열수 추출액 (3.3 ml/kg)	Dinitrochlorobenzene 유도 알러지성 접촉피부염 유도 발(<i>in vivo</i>)	IL-2 receptor 양성 반응 감소 등 항염증작용 우수	33,37)
	숙지황 물과 에탄올 추출	생리활성효과측정	항산화, 고혈압억제, 항균활성, 미백 주름 개선, 항염효과	33,38)
	지황 ethylacetate 추출	LPS 유도 Raw 264.7 cell (<i>in vitro</i>)	항염효과	33,39)
	생지황	항산화 물질 측정 (흡광도)	항산화 효과	33,40)
	지황약침	RBL-2H3 cell(비만세포) (<i>in vitro</i>)	항알러지효과 비만세포 탈과립 억제 IL-1 β , IL-6, and GM-CSF (감소), mRNA; HDC2, COX-1, COX-2, 5LO 감소	33,41)
	생지황 메탄올 추출 (1 mg/mL)	C57BL/6 mice 비장세포 적출후 LPS 유도 싸이토카인 분석	TNF-a 감소 IL-10, IL-2 and IFN-r 증가	33,42)
생지황 에탄올 추출	각질형성세포(HaCaT) cell, 간암세포(HepG2) (<i>in vitro</i>)	HIF-1a, PI3K-Akt, COX-2 발현 감소	33,43)	
혈당 저하	숙지황 열수 추출	Streptozotocin(70 mg/kg) 유도 당뇨유발 (<i>in vivo</i>)	혈당 저하 및 신장 보호	33,44)
자율	생지황 열수 추출 약침	성인 남성 120명	자율신경계 활성화	33,45)



분류	샘플	실험	결과	인용
신경계		심장박동수 측정		
	생지황 열수 추출 약침	성인 남성 58명 심장박동수 측정	자율신경계중 특히 부교감신경 활성화	33,46)
	황기, 산삼, 생지황 약침	성인남성 120명 대상 안전성 실험	대사 저하 등의 부작용 없음을 증명. 안전성 입증	33,47)
그 외 효과	숙지황 (50, 100 and 200 mg/kg) 14일 투여	Scopolamine hydrobromide(2 mg/kg) 유도 인지장애 유발(<i>in vivo</i>)	알츠하이머의 콜린성 장애 보호 효과와 항면역 효과	33,48)
	생지황 열수 추출	강제수영부하시험 (Forced Swimming Test) 및 면역조직화학법	항우울증 효과	33,49)
	생지황 열수 추출	HeLA cell apoptosis	Fas와 FasL의 발현증가 Bcl-2와 Bax 변화 무	33,50)
	지황, 당귀, 백작약, 하수오	Raw 264.7 세포주의 면역 조절 작용 마우스 비장 세포의 cytokine 생성	세포증식 싸이토카인 유도 면역억제제(Methotrexate) 처리에 대한 회복능 S-180 복수암 세포진행 억제	33,51)
	감마선 조사 생지황 메탄올 추출	Ames test 소핵세포 실험	유효성분 변화 거의 없음	33,52)

숙지황은 조혈기능, 항산화, 항노화, 면역조절, 항암 효과 등의 효능이 있다. 임상 실험에서 숙지황은 혈액과 원기를 회복시켜주며 비장을 강화시키는 효과를 나타내었다. 최근 숙지황은 종양, 면역조절, 항산화뿐만 아니라 신경계, 면역계, 심혈관계 부분까지 연구되고 있지만 아직까지 약리적인 메커니즘은 추가 연구가 필요하다²³⁾. 지황과 숙지황의 최신 연구 방향과 흐름을 고찰하기 위하여 Kim³³⁾과 Zhao et al.²³⁾의 연구결과를 인용하였다(Table 4).

Table 4. 숙지황의 약리 작용²³⁾

분류	샘플	실험	지표	결과
조혈 (Hematopoiesis)	숙지황 다당류 경구투여 18, 36 g/kg	혈액 부족 마우스	WBC, RBC, HB, PLT	혈구 세포들 증가
	숙지황 다당류 경구투여 1.73, 3.46 g/kg		CFUs, BNC	조혈줄기세포의 분화 증가
항산화 (Antioxidant)	숙지황 다당류 150, 30, 550 mg/kg	체혈 12 시간전 운동 시킨 마우스	SOD, GSH-Px	SOD, GSH-Px 감소
	숙지황 열수추출 4 g/kg	D-galactose 노화 mice	MDA, SOD	SOD 증가 MDA 감소
	숙지황 2.5, 5 g/kg	약간의 스트레스	SOD, MDA, GSH-Px, GS H, Pr, CAT	SOD 감소 MDA 증가 (유의한 결과 없음)

분류	샘플	실험	지표	결과
항노화 (Anti-aging)	숙지황 열수 추출 1.2 g/kg	D-galactose 노화 Rats	SOD MDA, LPO	SOD 증가 MDA, LPO 감소
	숙지황 열수 추출 4 g/kg	D-galactose 노화 Rats	SOD, MDA, EPO, EPO 수용체	SOD 증가 MDA 감소 뇌의 EPO 및 EPO 수용체 증가
신경계 (Nervous system)	숙지황 2 ml/day	파킨슨병(Parkinson's disease) 과 이상운동증(dyskinesia)	NMD 수용체의 하위 5 개 유전자, Brain-derived neurotrophic factor, tyrosine protein kinase receptor B 와 neuroregulatory protein-3	GABA 발현증가, Brain-derived neurotrophic factor, tyrosine protein kinase receptor B 와 neuroregulatory protein-3 이 유의하게 감소
	숙지황 2.4 g/kg	ADHD 인한 고혈압 유도 Rats		
면역조절 (Immune Regulation)	숙지황 다당류 250, 500, 1000 mg/kg	고형종양 마우스	STAT3, Survivin	STAT3 단백질 발현 down-regulate Survivin 유전자 발현 저해로 tumor cell의 apoptosis를 유도
	숙지황 다당류 1, 0.5, 0.25 g/kg	Tumor bearing 마우스	Caspase-3 , Cytochrome C	암세포에서 Caspase-3, Cytochrome C 발현증가
항암 (Anti-cancer)	숙지황 다당류 120 mg/kg	TC-1 마우스 자궁경부암	CD4+ , CD8+	암성장 억제효과 증가
	숙지황 다당류 50, 100, 400, 800 ug/mL	Nasopharyngeal carcinoma CEN1 cells	JAK, TNF- α , STAT3	Cell 증식 저해
	숙지황 다당류 5 g	비인두암 환자	CNE cell 성장 저해 비율, Bcl-2, Bax, Caspase-3, CD80, CD86	CNE cell 성장 저해 비율, Bax, Caspase-3 증가, CD80 과 CD86 감소
기타	숙지황 열수추출 1, 2, 4 g/kg	급성 Blood Stasis Rats	Fib, APTT, PT, TT, 적혈구 sedimentation , hematocrit, 혈액 및 혈장 점성, 혈소판 응집	Hemorheology 및 응집반응 증가
	숙지황 열수 추출 1.6, 3.2, 6.4 g/kg	몸무게 20g 내외의 수컷 mice	수영 실험 Climbing 실험	항노화 및 근골강화 효과
	숙지황 열수 추출 3.6 g/kg	수컷 SD rat	Estradiol, Progesterone, Estrous Cycle, Osteoblast 증식 비율, ALP, CBFA-3	골아세포(Osteoblast) 증식 증가
	숙지황, 거북등껍질 열수 추출 3.250, 1.625 g/kg			
	숙지황 열수 추출 1, 2, 4 g/kg	난소절제 Rat	ALP, BGP, Urine, DPD/Cr, Ca/Cr	골다공증 치료 효과

3. 각 나라별 약전에서 정의하는 지황과 숙지황의 소고

《대한민국약전》은 식품의약품안전처에서 고시하며, 영문은 ‘The Korean Pharmacopoeia’로 약칭은



'KP'로 표기한다. 《대한민국약전》은 의약품의 성질, 상태, 품질 그리고 저장방법 등과 그 밖에 필요한 기준을 정한다는 것이 「약사법」 제 51 조 제 1 항에 고시되어 있었으며 (KP 12)⁵³, 현행 약사법 해당 조항에는 “그 밖에 필요한 기준”이라는 문구가 삭제되었다. 《중화인민공화국약전》에는 catalpol 함량이 0.2% 이상이며, verbacoside 는 0.02% 이상이어야 한다는 기준이 있지만 아쉽게 KP 에는 명확한 제시 기준은 없어³²⁾ 추후 개정안에 정확한 지표물질 가이드라인이 설정될 필요가 있다. 숙지황의 품질을 위한 지표 물질로 과거에는 catalpol, rehmannioside A-D 그리고 D-mannitol 등이 사용되었지만 이는 건지황과 생지황에도 존재하며 산지 혹은 계절별로 그 함량이 달라 표준화되지 못한다^{13,15,20)}. 또한, 이 물질들은 주로 숙지황 포제 시 열에 의해 분해되는 등의 여러 문제점이 있다. 이에 생지황 및 건지황에 존재하지 않으며, 숙지황 포제 시 환원당의 카보닐기와 아미노산의 아미노기가 축합하는 마이야르 반응(Maillard reaction)의 중간 산물인 5-HMF 를 건조물 기준 0.1% 이상 함유해야 숙지황이라고 KP 에서 규정되어 있으며^{53,54)}. 최근 개정된 KP 및 KHP 에서 확인할 수 있다(<https://www.mfds.go.kr>, 2020 년 고시). 지황과 숙지황은 아시아 여러 국가에서 많이 사용하는 약재이며 오랫동안 복용해왔다. 하지만 각 나라별 약전에서 규정하는 지황과 숙지황은 많은 차이가 있어 약전들의 규정을 고찰할 필요성을 느꼈으며, 한국한의약연구원의 OASIS 전통의학정보포털(<https://oasis.kiom.re.kr>)과 한약기원사전(<https://oasis.kiom.re.kr/herblib/hminfo/hbmcod/>)을 인용하였다 (Table 5 & 6).

Table 5. 한국, 중국, 대만, 홍콩, 북한, 일본의 나라별 지황에 대한 약전 정리

한국 [KP 12, 의약품각조 제2부]	생약명	Rehmanniae Radix
	영문명	Rehmannia Root
비 고	기 원	이 약은 지황 <i>Rehmannia glutinosa</i> Liboschitz ex Steudel (현삼과 Scrophulariaceae)의 뿌리이다
		<p>[성상] (생략) [확인시험] 이 약의 가루 및 지황표준생약 ... (중략) ... 박충크로마토 그래프법에 따라 시험한다. ... (하략) [순도시험] 1) 중금속 : 가) 납 5 ppm 이하. 나) 비소 3 ppm 이하. 다) 수은 0.2 ppm 이하. 라) 카드뮴 0.3 ppm 이하. 2) 잔류농약 : 가) 총 디디티(p,p'-DDD, p,p'-DDE, o,p'-DDT 및 p,p'-DDT의 합) 0.1 ppm 이하. 나) 디엘드린 0.01 ppm 이하. 다) 총 비에이치씨(α,β,γ 및 δ-BHC의 합) 0.2 ppm 이하. 라) 알드린 0.01 ppm 이하. 마) 엔드린 0.01 ppm 이하. 바) 디페노코나졸 0.3 ppm 이하. 사) 이민옥타딘 0.1 ppm 이하. 아) 크레속심메틸 0.1 ppm 이하. 자) 티람 0.5 ppm 이하. 차) 피리메타닐 0.2 ppm 이하. 3) 이산화황 : 30 ppm 이하. 4) 벤조피렌 : 5 ppb 이하. [회분] 6.0 % 이하. [산불용성회분] 2.0 % 이하. [저장법] 밀폐용기.</p>
중국 (Dihuang, 地黄, 띠후앙) [출전 : ChP 2015:124-5.]	생약명	Rehmanniae Radix
	기 원	현삼과(玄參科) 식물 지황(地黄. <i>Rehmannia glutinosa</i> Libosch.)의 신선한 덩이뿌리 또는 그것을 말린 것. 가을철에 채취하여, 노두와 수염뿌리 및 흙모래를 제거하고 신선한 채로 쓴다. 또는 서서히 불에 쪄 8할 정도 말린다. 신선한 것을 흔히 '선지황(鮮地黄)'이라고 부르며, 말린 것을 흔히 '생지황(生地黄)'이라고 부른다
	정 량	건조품으로 계산하여, catalpol(梓醇. C ₁₅ H ₂₂ O ₁₀)을 0.20% 이상,

		verbascoside(毛蕊花糖苷. C ₂₉ H ₃₆ O ₁₅)를 0.020% 이상 함유한다.
	비 고	<p>선지황 [성미] 감(甘)·고(苦), 한(寒). [귀경] 심(心)·간(肝)·신경(腎經). [효능] 청열생진(淸熱生津), 양혈(涼血), 지혈(止血). [주치] 열병상음(熱病傷陰), 설강번갈(舌絳煩渴), 온독발반(溫毒發斑), 토혈(吐血), 육혈(衄血), 인후종통(咽喉腫痛). [용법·용량] 12~30g. [저장] 모래흙에 묻어두고, 얼지 않도록 한다.</p> <p>생지황 [성미] 감(甘), 한(寒). [귀경] 심(心)·간(肝)·신경(腎經). [효능] 청열양혈(淸熱涼血), 양음생진(養陰生津). [주치] 열입영혈(熱入營血), 온독발반(溫毒發斑), 토혈육혈(吐血衄血), 열병상음(熱病傷陰), 설강번갈(舌絳煩渴), 진상변비(津傷便秘), 음허발열(陰虛發熱), 골증노열(骨蒸勞熱), 내열소갈(內熱消渴). [용법·용량] 10~15g. [저장] 통풍이 되는 건조한 곳에 두고, 곰팡이와 썩을 방지한다</p>
대만 [출전 : THP II:91-2.]	생약명	Rehmanniae Radix
	영문명	Rehmannia Root
	기 원	현삼과(玄參科, Scrophulariaceae) 식물 지황(地黃, <i>Rehmannia glutinosa</i> Libosch.)의 신선한 덩이뿌리 또는 그것을 말린 것. 가을철에 캐어 노두와 수염뿌리 및 흙모래를 제거하고 신선한 채로 쓰거나, 불에 서서히 말려서 8할 정도 마르게 한다. 전자를 흔히 '선지황(鮮地黃)'이라고 부르며, 후자를 흔히 '생지황(生地黃)'이라고 부른다.
	정 량	catalpol 0.20% 이상, verbascoside 0.02% 이상을 함유한다.
	비 고	[용도] 청열약(淸熱藥)-청열양혈(淸熱涼血). [용량] 9~30g. [주의사항] 비허설사(脾虛泄瀉)의 경우에는 복용을 삼간다.
홍콩 [출전 : HKCMMS 3:235-44.]	생약명	Radix Rehmanniae
	기 원	본품은 현삼과(玄參科) 식물 지황(地黃) <i>Rehmannia glutinosa</i> Libosch.의 덩이뿌리를 말린 것이다. 가을철에 캐어 땅속줄기, 수염뿌리 및 흙모래를 제거하고, 불에 쪄서 천천히 말리거나 햇볕에 말려 내부가 검은색으로 변하게 하여 거의 말리며, 때로는 덩어리로 멩치기도 한다. 흔히 "생지황(生地黃)"이라고 부른다.
	정 량	건조품으로 계산하여, 본품은 catalpol(제순粹醇. C ₁₅ H ₂₂ O ₁₀)을 0.20% 이상 함유한다.
북한 [출전 : DPRKP 8:511.]	생약명	Rhizoma Rehmanniae
	이 명	마른지황, 생지황
	기 원	이 약재는 지황 <i>Rehmannia glutinosa</i> Liboschitz(현삼과 Scrophulariaceae)의 뿌리줄기이다. 가을에 뿌리줄기를 캐어 흙을 털어 버리거나(생지황) 물에 씻은 다음 그대로 또는 약간 썰서 햇볕에 말린다(마른지황).
비 고	[성미와 귀경] 생지황: 쓰고 달며 차다. 심경, 신경, 간경, 소장경, 비경, 심포경. 마른지황: 달고 쓰며 평하다. 심경, 신경, 간경, 소장경, 비경, 심포경. [용도] 생지황: 청열양혈약으로서 열을 내리우고 혈열을 없애며 진액을 불궤주고 어혈을 흡여지게 한다. 열이 나고 가슴이 답답하며 갈증이	



		<p>나는 데, 혈열로 출혈하는 데, 발반, 타박상. 마른지황: 청열량혈약으로서 음혈을 보하고 혈열을 없앤다. 음혈이 부족하여 열이 나는 데, 혈허증, 당뇨병, 피계우기, 코피, 자궁출혈, 월경장애, 변비, 일반허약에 쓴다.</p> <p>[용량] 생지황: 하루 2030g, 마른지황: 하루 820g</p> <p>[주의] 배합금기: 패모(상오약)</p> <p>[보관] 바람이 잘 통하는 마른 곳(마른지황)이나 음에 넣어 마르거나 썩지 않게 둔다(생지황).</p>
일본 (ジオウ 지오오, 地黄) [출전 : JP 17:1814.]	생약명	Rehmanniae Radix
	영문명	Rehmannia Root
	기원	<p>본품은 지황(아카야지오오アカヤジオウ) <i>Rehmannia glutinosa</i> Liboschitz var. <i>purpurea</i> Makino 또는 지황 <i>Rehmannia glutinosa</i> Liboschitz (현삼과 Scrophulariaceae)의 뿌리(건지황乾ジオウ) 또는 그것을 썬 것(숙지황熟ジオウ)이다.</p>

Table 6. 한국, 중국, 대만, 홍콩, 북한, 일본의 나라별 숙지황에 대한 약전 정리

한국 [출전 : KP 12, 식품의약품 안전처 고시 제2019-102호 (2019.11.6), 의약품각조 제2부]	생약명	Rehmanniae Radix Preparata
	영문명	Prepared Rehmannia Root
	기원	이 약은 지황 <i>Rehmannia glutinosa</i> Liboschitz ex Steudel (현삼과 Scrophulariaceae)의 뿌리를 포제가공한 것이다.
	정량	이 약은 정량할 때 환산한 건조물에 대하여 5-히드록시메틸-2-푸르알데히드 (C ₆ H ₆ O ₃ : 126.11) 0.1 % 이상을 함유한다.
비고		<p>[제법] 잘 정제된 지황을 보통 술, 사인, 진피를 보료로 하여 속과 같이 겹게 되고 윤기가 흐르며 질이 부드러워지고 연하며 점조하게 될 때까지 찌고 햇볕에 말리는 것을 반복한다.</p> <p>[성상] (생약)</p> <p>[확인시험] (상략) ... 페링시액을 넣어 잠시 가열할 때 적자 ~ 적갈색 침전이 생긴다.</p> <p>[순도시험] 1) 중금속 : 가) 납 5 ppm 이하. 나) 비소 3 ppm 이하. 다) 수은 0.2 ppm 이하. 라) 카드뮴 0.3 ppm 이하.</p> <p>2) 잔류농약 : 가) 총 디디티(p,p'-DDD, p,p'-DDE, o,p'-DDT 및 p,p'-DDT의 합) 0.1 ppm 이하. 나) 디엘드린 0.01 ppm 이하. 다) 총 비에이치씨(α,β,γ 및 δ-BHC의 합) 0.2 ppm 이하. 라) 알드린 0.01 ppm 이하. 마) 엔드린 0.01 ppm 이하.</p> <p>3) 이산화황 : 30 ppm 이하.</p> <p>4) 벤조피렌 5 ppb 이하.</p> <p>[건조감량] 17.0 % 이하.</p> <p>[회분] 6.0 % 이하.</p> <p>[산불용성회분] 2.5 % 이하.</p> <p>[저장법] 밀폐용기.</p>
	생약명	Rehmanniae Radix Praeparata
중국(Shudihuang, 熟地黄, 수디후양) [출전 : ChP 2015:125-6.]	기원	<p>'생지황(生地黄)'을 포제가공한 것.</p> <p>[제법] (1) 생지황을 가지고 주돈법(酒炖法)에 따라 술이 모두 흡수될 때까지 한 뒤 꺼내어, 겉껍질의 점액이 조금 마를 때까지 그늘이나 햇볕에 말린 다음, 두텁게 썰거나 덩어리로 잘라서 말려 얻는다. 생지황 100kg당 황주(黄酒) 30~50kg을 쓴다.</p> <p>(2) 생지황을 가지고 증법(蒸法)에 따라 쪄고 윤기가 날 때까지 썬 뒤 꺼내어, 8할 정도 마를 때까지 햇볕에 말린 다음, 두텁게 썰거나 덩어리로 잘라서 말려 얻는다.</p>
	정량	건조품으로 계산하여, verbascoside(毛蕊花糖苷. C ₂₉ H ₃₆ O ₁₅)를



		0.020% 이상 함유한다.
	비 고	<p>[성미] 감(甘), 미온(微溫).</p> <p>[귀경] 간(肝)·신경(腎經).</p> <p>[효능] 보혈자음(補血滋陰), 익정전수(益精填髓).</p> <p>[주치] 혈허위황(血虛萎黃), 심계정충(心悸怔忡), 월경부조(月經不調), 붕루하혈(崩漏下血), 간신음허(肝腎陰虛), 요슬산연(腰膝酸軟), 골증조열(骨蒸潮熱), 도한유정(盜汗遺精), 내열소갈(內熱消渴), 현훈(眩暈), 이명(耳鳴), 수발조백(鬚髮早白).</p> <p>[용법·용량] 9~15g.</p> <p>[저장] 통풍이 되는 건조한 곳에 둔다.</p>
<p>북한(찐지황) [출전 : DPRKP 8:569.]</p>	생약명	Rhizoma Rehmanniae
	이 명	숙지황
	기 원	이 약재는 지황 <i>Rehmannia glutinosa</i> Liboschtz(현삼과 Scrophulariaceae)의 뿌리줄기를 쥌 것이다. 가을에 뿌리줄기를 캐어 물에 씻은 다음 술에 담그었다 찌거나 그대로 찌서(속까지 검은 밤색으로 될 때까지) 말린다. 찌는 온도와 찌수는 겉면에 윤기가 나고 속까지 거뭇게 되고 단맛이 뚜렷하게 될 때까지로 한다
	정 량	이 약재에는 물에 풀리는 엑스분이 50.0% 이상 들어있다.
	비 고	<p>[성미와 귀경] 달고 약간 쓰고 따뜻하다. 신경, 간경, 심경, 비경, 심포경</p> <p>[용도] 보혈약으로서 혈을 보하고 정과 수를 보하며 머리칼을 검게 한다. 혈허증, 혈허로 월경이 고르지 않은 데, 신음허로 인한 골증열, 식은땀나기, 허리와 무릎이 약한 데, 당뇨병, 머리칼이 일찍 희어지는 데 쓴다.</p> <p>[용량] 하루 9~18g</p> <p>[주의] 금기: 소화가 잘 안 되고 설사하는 데는 쓰지 않는다.</p> <p>[보관] 바람이 잘 통하는 마른 곳에 둔다.</p>

4. 《동의보감》에서 숙지황의 본초학적 방법

유네스코에 등재된 《동의보감》은 2015년 6월 보물에서 국보 제 319-1 호, 제 319-2 호, 제 319-3 호로 승격되었고, 대한민국은 《동의보감》을 통해 한의학의 역사와 전통을 이어 오고 있다^{55,56)}. 숙지황은 본초·방제학에서 중요하게 쓰이는 약물이므로 그 제조방법이 학문적 근거를 바탕으로 포제되어 유통되고 있는지 다시 한번 고려해볼 필요성이 있다. 《동의보감》에서는 지황을 세 분류로 나누어 숙지황을 제조하였다. 생지황을 물에 담귀 물 위에 뜨는 지황을 천황(天黃), 절반 정도 위치에 뜨는 것을 인황(人黃), 바닥에 가라앉는 것을 지황(地黃)이라 표현하며 분류에 따라 그 쓰임이 달라진다. 이 중 지황을 상품으로, 인황은 중품, 천황은 하품으로 취급하며 바닥에 가라앉는 지황을 주원료로 숙지황을 만든다. 인황과 천황은 즙을 내어 지황을 담궈다가 빼내어 질그릇 또는 버드나무 시루에 증기로 열처리(蒸)하고 햇볕에 건조한다. 건조된 지황을 다시 즙에 하룻밤 침지(沈漬)하여 다시 똑같은 방법으로 구증구포(九蒸九曝)하며, 이때 열처리마다 찹쌀로 만든 청주를 충분히 뿌려주고 푹 익혀준다⁵⁶⁾. 하지만 《동의보감》의 숙지황 제조법엔 명확한 온도, 적정 보료의 용량, 계절별 또는 산지별 달라지는 햇볕의 건조 온도 등의 명확한 명시가 없어 고문헌의 한계점을 극복하기는 어려워 보인다. 현대적 숙지황의 경우 학문적 근거 및 전통적 방법을 무시한 채 KP에 명시된 5-HMF 함량만을 고려하여 제각각의 방법으로 유통되고 있다^{55,56)}. 그러므로 국민들의 안정성을 위한 현대적 과학 기술과 학문적 근거 및 전통적



방법을 표준화하여 최적화 방법으로 집대성할 필요가 있다고 사료된다.

5. 한약재의 안전성과 현대화 방법의 필요성

현대사회에서는 건강에 관한 국민들의 관심과 천연물 및 한의학에 대한 선호도 증가로 화장품, 식품, 의약품에 대한 수요가 늘고 있다. 그 중 탕약뿐만 아니라 한약제제, 신약 개발 자원의 후보물질, 건강기능식품 등 사용범위가 점차 확대되고 있다⁵⁷⁾. 한의학에서는 다양한 동물성, 식물성, 광물성 재료를 활용하여, 일정한 가공·포제를 통해 원재료의 천연 상태로 사용하기 때문에 충분한 학문적 근거가 뒷받침되지 않으면 환경오염으로 인한 중금속, 건조 시 발생하는 벤조피렌 같은 발암물질이 생성되어 기능식품 및 한약재의 안전성에 문제가 야기될 수 있다^{58,59)}. 벤조피렌은 식품에서 튀기기, 굽기, 볶는 조리 과정에 의한 단백질, 탄수화물, 지방의 탄화에 의해 생성되며, 다환 방향족 탄화수소(polycyclic aromatic hydrocarbons)로 1급 발암물질로 분류되고 대표적으로 일으키는 질환으로 내분비계 장애가 있다⁶⁰⁾. 최근 생약의 사용 부위에 따른 8분류, 매질에 따른 3분류로 모든 생약에 적용할 수 있는 특성화된 시험법이 개발되어, 생약과 식품 등에 벤조피렌의 저감화 방안이 제시되고 있다⁶⁰⁾. 그리하여 식품의약품안전처에서 광물성 생약을 제외한 생약의 벤조피렌 “5 µg/kg” 이하의 규정을 고시(식품의약품안전청 공고 제 2009-302 호)에 예정하였지만 아직 행정조치는 시행되지 않았으며 생약재 중 지황과 숙지황만 벤조피렌 “5 µg/kg” 이하로 관리 감독되고 있다⁶⁰⁾.

한약재의 품질이란 한약재의 모양, 보존상태, 효능, 안정성 등의 한약재의 우수한 정도를 나타내는 정도이며, 더 나아가 한의사 및 한약사 그리고 환자들의 처방 목적에 따른 적합성 및 요구사항까지 모두 충족시키는 개념이다. 한약의 품질은 기본적인 요구의 기본품질, 한의사의 치료 기대효과 증가에 따른 기대품질, 현대적 과학화 기술 근거를 바탕으로 한 확대품질 이렇게 세 가지로 구분된다⁶¹⁾. 한약재의 안전성 확보 및 품질 효과를 증가시키기 위한 방안으로 기본품질 관리의 관능검사(진·위품 감별), 정밀검사(이화학적 검사), 위해물질 검사(안전성 검사)의 현행 규격화제 정착을 통한 더욱더 세분화된 체계화가 필요하다. 기대품질 관리는 문헌에 기록된 생산지 약재를 개발 및 재현하고 생산하여 우수 한약재의 자원 확보를 해야 한다. 확대품질 관리는 한방 치료 기술의 연구 개발을 통하여 대체 한약재, 새로운 효능, 새로운 약재 발굴을 통해 한약재 효용가치를 확대해야 한다⁶¹⁾.

결론

현삼과(Scrophulariaceae)에 속하는 지황(地黃, *Rehmannia glutinosa* Liboschitz)은 가공 및 포제 방법에 따라 생지황(生地黃, *Rehmanniae Radix Crudus*), 건지황(乾地黃, *Rehmanniae Radix*) 및 숙지황(熟地黃, *Rehmanniae Radix Preparata*)으로 구분된다^{1,17)}. 지황은 이뇨, 당뇨병 및 고혈압 치료 등의 효과가 있으며, 특히 고문헌 《동의보감》에 따르면 보혈(補血) 작용이 있어 빈혈 등 조혈계 기능에 좋은 것으로 수록되어있다⁶⁾. 지황에는 saccharides 계열(polysaccharide, oligosaccharides, stachyose, monosaccharide)이 많이 존재하며 단당류는 약 70 종류 이상 밝혀졌다¹¹⁾. 지황의 대표 지표물질로는 catalpol 이 있으며, iridoid glycoside 를 포함하여 phenol glycoside ionone, flavonoid 등이 약효를 가진 성분으로 보고 되었다¹²⁾. 지황은 혈액계, 내분비계, 면역계, 심혈관계, 신경계뿐만 아니라 항암, 항당뇨 등 다양한 약리적인 효과가 밝혀졌으며 계속 연구되고 있다¹⁷⁾. 숙지황의 효능으로 《동의보감》 및 《본초강목》에는 청력이 좋아지게 한다는 기록이 있으며, 보혈 작용, 월경부조(月經不

調), 빈혈, 두통 및 복통 등의 치료에도 사용된다⁸⁾. 그리고 조혈, 항산화, 항노화, 면역조절, 항암 효과도 가지고 있다고 알려져 있다. 이에 최근의 연구들은 숙지황의 항암, 면역조절, 항산화, 신경계, 심혈관계를 중심으로 연구에 집중을 하고 있다. 하지만 아직은 약리적인 메커니즘이 정확하게 밝혀지지 않아 추가적인 연구가 필요하다²³⁾.

현대사회에서 한의학의 우수성과 관심은 점점 증가하고 있으며 약효를 충분히 내기 위해 학문적 근거 및 연구를 바탕으로 포제의 표준화는 꼭 필요하다고 고려된다⁶²⁾. 예를 들어, 포자(炮炙)에서 ‘조(炒)’법은 한약재에 열을 가해 고르게 볶는 과정이며, 무화(武火), 중화(中火) 그리고 문화(文火)로 불의 세기에 따라 분류는 하지만 정확한 기준이 없어 정확한 온도와 시간을 알 수가 없다²⁷⁾. 숙지황은 구증구포(九蒸九曝) 시 햇볕에 말리는 것을 권장하지만 산지별, 계절별에 따른 햇볕의 세기가 다르며 보료로 사용되는 액체(술), 고체(사인, 진피) 보료에 필요한 양에 대한 언급이 없어 표준화하기에 어려움이 있다¹⁵⁾. 또한, 《한약재표준제조공정지침》에 생지황을 건조 후, 술에 담가 찌고 말리는 것을 수 회 반복하러 되어 있지만 제조 공정에 대한 시간 및 온도에 대한 정확한 수치화는 되어 있지 않으며 최종 품질에 대해서만 약전 기준을 규정하고 있어 표준화된 품질을 기대하는 것 역시 어려움이 따른다¹³⁾. 그러나 한약재의 포제 및 포자법은 지황, 인삼 등 임상에 주로 쓰이는 약재로 집중되고, 포제 시 변화하는 약리 성분의 변화와 효과에만 국한되어 있어 아직 기술적 측면 및 과학적 근거에 대한 연구는 부족한 실정이다⁶⁴⁾. 다만, 이러한 어려움을 해결하기 위한 연구들이 조금씩 진행되고 있고, 특히 강영민 et al. 연구팀은 최적의 조직배양 조건을 연구하여 한국한의학연구원(KIOM) 하수오로 특히 등록하였으며, 표준화된 원물을 확보 후 감두즙, 흑두즙, 로즈마리 추출물, 쌀뜨물, 참깨 추출물을 보료로 이용해 동일한 포제 공정을 성립하여 높고 균일한 품질의 KIOM 하수오를 생산해 내었고 emodin 함량 또한 유통품 하수오보다 더 우수함을 증명하였다⁶³⁾. 이와 같은 연구가 앞으로 많이 진행되어 한약의 발전에 이바지한다면 머지않아 과학화되고 표준화된 한의학을 기대해 볼 수 있을 것이라 사료된다.

본 논문은 지황과 숙지황의 표준화에 대한 고찰이다. 각각의 온도, 시간, 보료 등을 무시하고 최종 품질에 대해서만 고려한 숙지황이 유통되고 있는 것이 현실이다^{3,12,13,15,31,35)}. 한의학의 우수성을 증명하고 원물 및 포제법 등을 표준화하여 정확한 메커니즘 규명으로 다양한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

감사의 글

이 논문은 지속가능한 한약표준자원활용기술개발(KSN2012320)의 지원을 받아 연구되었고, 오아시스 전통의학정보포털(<https://oasis.kiom.re.kr/>)의 지식정보를 활용하였고, 한국한의학연구원 한약자원연구센터 한약표준표본관(표본관 코드 KIOM)의 표본정보공유 시스템의 문헌 및 본초 자료를 활용하였기에, 관련 연구자들에게 감사를 표합니다.

참고문헌

1. 민아영 et al. 숙지황 분말을 첨가한 국수의 품질 특성 및 항산화성. 한국식품영양과학회지. 2015;44(3):386-92.
2. 조수인. 흰쥐 신장 조직 손상에 대한 숙지황의 항산화 효과. 대한본초학회지. 2003;18(4):119-26.
3. 권승로 et al. 포제(炮製)에 따른 숙지황(熟地黃)의 당(糖) 성분 변화 연구. 대한본초학회지. 2007;2



- 2(4):261-70.
4. 노종성, 윤미정, 신순식. 『東醫寶鑑』의 熟地黃 제조방법. 대한한의학방제학회지. 2016;24(1):17-30.
 5. 전국한과의과대학본초학공동교재편찬위원회. 본초학. 서울:영림사. 1995:264-5.
 6. 조란, 민정란, 정상희. 3T3-L1 지방세포 및 제 2 형 당뇨 마우스 모델에서 건지황 열수 추출물의 항당뇨 효능 연구. 한국식품영양과학회지. 2018;47(10):957-65.
 7. Ma J, Ha C, Sung H, Zee O. Hemopoietic effects of Rhizoma Rehmanniae Preparata on cyclophosphamide-induced pernicious anemia in rats. Korean Journal of Pharmacognosy. 2000;31(3):325-34.
 8. Yu H-H et al. Effect of the ethanol extract from steamed roots of *Rehmannia glutinosa* on the antioxidant enzyme activities in HEI-OC1 auditory cells. Journal of Physiology & Pathology in Korean Medicine. 2005;19(6):1557-62.
 9. 이준경, et al. EBM 구축을 위한 육미지황탕 문헌 분석 연구. 동의생리병리학회지, 2009;23(1):15-26.
 10. 한유창, 김명동, 이선동. 육미지황탕 효능의 동의보감과 실험연구결과의 비교고찰-한의학과 중의학을 중심으로. 대한한의학방제학회지. 2017;25(2):223-51.
 11. Tomoda M, Kato S, Onuma M. Water-soluble constituents of rehmanniae radix. I. Carbohydrates and acids of *Rehmannia glutinosa* f. *hueichingensis*. Chemical and Pharmaceutical Bulletin. 1971;19(7):1455-60.
 12. 박영철 et al. 숙지황 (*Rehmannia glutinosa*) 의 약리작용과 독성. 대한한의학방제학회지. 2011;19(1):145-60.
 13. 김예진 et al. 국내 육성 품종별 숙지황의 품질 특성. Korean Journal of Breeding Science. 2019;51(4):386-394.
 14. Wang H, Bian B, Yang J, Wang T. Catalpol content changes in *Rehmannia glutinosa* (Gaertn.) Libosch. under certain conditions. China journal of Chinese materia medica. 1997;22(7):408-9,47.
 15. 이주영 et al. 숙지황 (熟地黃) 의 성분연구. 생약학회지. 2011;42(2):117-26.
 16. Morota T et al. Two non-glycosidic iridoids from *Rehmannia glutinosa*. Phytochemistry. 1990;29(2):523-6.
 17. Zhang R-X, Li M-X, Jia Z-P. *Rehmannia glutinosa*: review of botany, chemistry and pharmacology. Journal of ethnopharmacology. 2008;117(2):199-214.
 18. Morota T et al. Two iridoid glycosides from *Rehmannia glutinosa*. Phytochemistry. 1989;28(8):2149-53.
 19. Liu Z et al. Global characterization of neutral saccharides in crude and processed Radix Rehmanniae by hydrophilic interaction liquid chromatography tandem electrospray ionization time-of-flight mass spectrometry. Food chemistry. 2013;141(3):2833-40.
 20. Liu G, Du H, Liang L. Determination of catalpol in *Rehmannia glutinosa* by HPLC. Chinese Traditional and Herbal Drugs. 1992;23:71-3.
 21. Toshiko H, Katsuya K, Shuhichi T, Utako A. Constituents of Leaves and Roots of Kaikei Jio : *Rehmannia glutinosa* LIBOSCH. forma hueichingensis HSIAO. Shoyakugaku Zasshi. 198

- 2;36(1):1-5.
22. 이제현, 고정아, 황은영, 홍선표. 숙지황의 포제에 따른 5-hydroxymethyl-2-furaldehyde 함량 연구. 대한본초학회지. 2002;17(2):145-9.
 23. Luo C et al., editors. Advances in modern research on pharmacological effects of Radix Rehmanniae. AIP Publishing LLC. AIP Conference Proceedings. 2020;doi.org/10.1063/5.0020348.
 24. National Library of Medicine. Pubchem. Published on the Internet; <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/> (accessed 2020-11-02)
 25. Published on the Internet; <http://www.chemspider.com/> (accessed 2020-11-02)
 26. 이주연 et al. 한의약 표준화 발전방안 연구: 한-중 전통의학 표준화 정책비교를 바탕으로. 대한한의학회지. 2016;37(3):97-111.
 27. 김태양, 김대욱, 강영민. 한약재 포제법(炮製法) 표준화의 필요성: 용어 표준 중심으로. 한약정보연구회지. 2019;7(1):41-69.
 28. 성경아, 김미혜, 박수남. 포제방법에 따른 흰점박이꽃무지 (*Protoetia brevitaris Seulensis*) 추출물의 항염 및 미백활성에 관한 연구. 대한화장품학회지. 2016;42(4):421-32.
 29. 고원일 et al. 염수초 포제법에 따른 두종의 항산화 및 항염증 활성 변화비교연구. Journal of Korean Rehabilitation. 2017;27(2):29-38.
 30. 오주희 et al. 한약재 포제 가공의 현대적 연구 현황. 약제학회지. 2009;39(4):275-97.
 31. 김효진 et al. 생지황을 이용하여 전통방법으로 제조한 숙지황의 항산화 활성. 한국약용작물학회지. 2011;19(5):341-6.
 32. 이상훈 et al. 지황 품종별 뿌리에서 Iridoid 배당체와 GABA 분석. 한국약용작물학회지. 2017;25(3):146-51.
 33. Kim SH, Yook TH, Kim JU. Rehmanniae Radix, an effective treatment for patients with various inflammatory and metabolic diseases: results from a review of Korean publications. Journal of Pharmacopuncture. 2017;20(2):81.
 34. Seo HS. The experimental study on anti-inflammation and anti-oxidation of Indigo Naturalis and Rehmanniae Radix. The Journal of Korean Medicine Ophthalmology and Otolaryngology and Dermatology. 2008;21(3):104-10.
 35. Chae BS, Yang JH. Regulatory effect of fresh rehmanniae radix extract on the *in vitro* production of proinflammatory cytokines in pristane-induced lupus mice. Natural Product Sciences. 2007;13(4):322-7.
 36. Kang KH, Kim CH. Inhibitory effect of *rehmannia glutinosa* pharmacopuncture solution on β -hexosaminidase release and cytokine production via Fc ϵ RI signaling in RBL-2H3 Cells. Journal of Pharmacopuncture. 2011;14(2):15-24.
 37. Shin GS et al. The effect of Rehmanniae radix extract on allergic contact dermatitis on Mice induced by DNCB. Herbal Formula Science. 2000;8(1):257-79.
 38. Cho YJ. Characterization of biological activities of *Rehmannia glutinosa* extracts. 생명과학회지. 2012;22(7):943-9.
 39. Jin CH et al. Anti-inflammatory Activities of Ethylacetate Extract of *Rehmannia glutinosa* in LPS-induced RAW 264.7 Cells. Food Science and Biotechnology. 2009;18(4):923-7.
 40. Yang DC, Yun SJ. Antioxidant enzyme responses against abiotic and biotic stresses in *rehma*



- nnia glutinosa* L. and *glycine max* L. Korean Journal of Medicinal Crop Science. 2004;2(5):360-5.
41. Kang KH, Lee KH, Yoon HM, Jang KJ. *Rehmannia glutinosa* pharmacopuncture solution regulates functional activation, FcεRI expression, and signaling events in mast cells. Journal of Pharmacopuncture. 2012;15(4):32.
 42. Chae BS, Shin TY. Effect of fresh *Rehmanniae radix* methanol extracts on the production of cytokines. Yakhak Hoeji. 2006;50(3):184-90.
 43. Kim SB, Kim KJ. The effects of *rehmannia glutinosa* on the protein expression related to the angiogenesis, cell survival and Inflammation. The Journal of Korean Medicine Ophthalmology and Otolaryngology and Dermatology. 2006;19(3):22-33.
 44. Kim HJ, Yoon IS, Kim YC. Antidiabetic, antioxidative and renoprotective effects of *rehmanniae radix preparata* extract in streptozotocin-induced diabetic rats. 대한의생명과학회지. 2008;14(1):19-26.
 45. Taehan Y et al. Comparing the effects of distilled *Rehmannia glutinosa*, Wild Ginseng and Astragali Radix pharmacopuncture with heart rate variability (HRV): a randomized, sham-controlled and double-blind clinical trial. Journal of acupuncture and meridian studies. 2009;2(3):239-47.
 46. Shin JC, Kim LH, Song BY, Yook TH. The effects of distilled *Rehmannia glutinosa* herbal acupuncture on the Heart Rate Variability (HRV). Journal of Pharmacopuncture. 2008;11(1):83-97.
 47. Lee HY, You JS, Yook TH, Hong KE. The effects of distilled Astragali Radix herbal acupuncture, wild ginseng herbal acupuncture and *Rehmannia Glutinosa* herbal acupuncture on vital sign; a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. Journal of Acupuncture Research. 2007;24(5):207-17.
 48. Lee B, Shim I, Lee H, Hahm DH. *Rehmannia glutinosa* ameliorates scopolamine-induced learning and memory impairment in rats. J Microbiol Biotechnol. 2011;21(8):874-83.
 49. Park JB, Lee TH. Effects of *Rehmanniae Radix* on HPA axis system and catecholaminergic system in FST. Herbal Formula Science. 2010;18(1):133-44.
 50. Kim JY, Jo OH, Choe CM, Cho HB. Rhizoma *Rehmanniae* induced apoptosis in human cervical carcinoma HeLa cells. The Journal of Korean Obstetrics and Gynecology. 2006;19(1):69-80.
 51. Lee GH et al. Comparison of immune promotion effects of water-extracted *Angelicae gigantis*, *Rehmanniae Radix*, *Paeoniae japonica* and *Polygoni multiflori Radix*. Journal of Physiology & Pathology in Korean Medicine. 2006;20(6):1507-15.
 52. Choi HY et al. Studies on the Stability of Catapol Components, and Genotoxic Safety of γ -Irradiated *Rehmanniae Radix* crude. Korean Journal of Pharmacognosy. 2005;36(2):75-80.
 53. 박종철, 최고야. 대한민국약전 및 대한민국약전외한약(생약)규격집 수재 한약재 현황 검토. 한약정보연구회지. 2016;4(2):9-35.
 54. 송대식 et al. 열처리조건에 따른 숙지황의 품질변화. 한국식품영양과학회지. 2007;36(6):773-8.
 55. 이은림. [동의보감] 편성의 분류체계에 관한 연구. 서지학연구. 2019;79:59-88.
 56. 노종성, 윤미정, 신순식. [東醫寶鑑]의 熟地黃 제조방법. 대한한의학방제학회지. 2016;24(1):17-

- 30.
57. Park HM, Choi KH, Jung JY, Lee SD. Metal exposure through consumption of herbal medicine, and estimation of health risk among Korean population. *Journal of Environmental Health Sciences*. 2006;32(2):186-91.
58. Park MK, Kim SY, Hwang HU. A study on the heavy metal contents in herbal medicines-cultivated herbal medicines at North Gyeongbuk Area. *Journal of Environmental Science International*. 2004;13(12):1117-22.
59. Mumtaz MM et al. ATSDR evaluation of health effects of chemicals. IV. Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs): understanding a complex problem. *Toxicology and industrial health*. 1996;12(6):742-971.
60. 윤혜민, 이은주, 임광희. 한약재의 벤조피렌 함량 및 추출물에서의 이행률에 대한 연구. *화학공학*. 2018;56(6):832-40.
61. 최선미 et al. 한약재 품질 관리에 관한 연구. *Journal of Korean Medicine*. 2000;21(3):99-112.
62. 이영종, 최호영, 안덕균, 김호철. (약초 및 한약재) 법제임상대전: 약재별 법제 (포제) 에서 다양한 임상응용까지. 경기 부천시: 학술편수관. 2016:1-780.
63. 김용구 et al. 다양한 보료를 이용한 KIOM 하수오의 포제 (炮製) 후 각 보료별 유효성분 함량 비교. *농업생명과학연구*. 2020;54(5):37-44.
64. Oh JH et al. A Literature Survey of the Modern Techniques Used for the Processing of Herbal Medicines. *Journal of Pharmaceutical Investigation*. 2009;39(4):275-97.

