

炮製에 의한半夏와天南星의 침상결정 유발 독성 감소 기전 고찰

김정훈^{1#}, 이금산^{2,3#}, 최고야⁴, 김영식⁵, 이승호⁶, 김홍준^{7*}

1 : 부산대학교 한의학전문대학원 약물의학교실, 2 : 원광대학교 한국전통의학연구소, 3 : 원광대학교 한의과대학 본초학교실
4 : 한국한의학연구원 한약자원연구센터, 5 : 우석대학교 한의과대학 본초학교실, 6 : 우석대학교 한의과대학 병리학교실
7 : 우석대학교 한의과대학 방제학교실

Review on the mechanism for the reduction of raphide-induced toxicity via processing of Pinelliae Tuber and Arisaematis Rhizoma

Jung-Hoon Kim^{1#}, Guemsan Lee^{2,3#}, Goya Choi⁴, Young-Sik Kim⁵
Seungho Lee⁶, Hongjun Kim^{7*}

1 : Division of Pharmacology, School of Korean Medicine, Pusan National Univ.
2 : Research Center of Traditional Korean Medicine, Wonkwang Univ.
3 : Department of Herbology, College of Korean Medicine, Wonkwang Univ.
4 : Herbal Medicine Resources Research Center, Korea Institute of Oriental Medicine
5 : Department of Herbology, College of Korean Medicine, Woosuk Univ.
6 : Department of Pathology, College of Korean Medicine, Woosuk Univ.
7 : Department of Formula Science, College of Korean Medicine, Woosuk Univ.

ABSTRACT

Objectives : The processing of Pinelliae Tuber and Arisaematis Rhizoma is a crucial step to reduce the severe acrid irritation mainly due to the needle-like crystals (raphides). Ginger, alum and bile juice have been used as adjuvant materials for the processing.

Methods : Bibliographic research on ancient processing and experimental processing was performed to investigate the toxicity reduction mechanisms of the processing with ginger, alum and bile juice.

Results : Ginger has been a major adjuvant for the processing of Pinelliae Tuber, followed by alum and bile juice since Song (宋) and Myeong (明) dynasties, and Arisaematis Rhizoma has been mainly used as Damnamseong (膽南星). The raphides consisting of calcium oxalate, lectin, agglutinin and polysaccharides can induce acrid irritation and the inflammatory reactions. The lipophilic components in the ginger denatured the structure of raphides and 6-gingerol-contained ginger extract attenuated the inflammatory reaction. The calcium ion (Ca²⁺) of calcium oxalate was substituted to the aluminium ion (Al³⁺) of the alum, which damaged the calcium oxalate structure. Lectin attached to the surface of raphides was dissolved in alum solution and consequently its structure was denatured. The cholate in the bile juice formed the complex with the oxalate anion or the calcium cation. Moreover, the enzymes activated by *Lactobacillus* or *Bifidobacterium* during the fermentation promoted the fragmentation of oxalate.

*Corresponding author : Hongjun Kim, Department of Formulae Pharmacology, College of Korean Medicine, Woosuk University, 443, Samnye-ro, Samnye-eup, Wanju-gun, Jeollabuk-do, 55338, Republic of Korea.

· Tel : +82-63-290-9028 · E-mail : kimboncho@woosuk.ac.kr

#Co-first authors : Jung-Hoon Kim, Division of Pharmacology, School of Korean Medicine, Pusan National University, 49, Busandaehak-ro, Mulgeum-eup, Yangsan-si, Gyeongnam, 50612, Republic of Korea.

· Tel : +82-51-510-8456 · Fax : +82-51-510-8456 · E-mail : kmsct@pusan.ac.kr

Guemsan Lee, Department of Herbology, College of Korean Medicine, Wonkwang University, 460 Iksandae-ro, Iksan-si, Jeonbuk, 54538, Republic of Korea.

· Tel : +82-63-850-6985 · Fax : +82-63-850-6985 · E-mail : rasfin@wku.ac.kr

· Received : 21 July 2021 · Revised : 26 August 2021 · Accepted : 25 September 2021

Conclusion : The adjuvant materials damaged the raphides by denaturing or degrading the calcium oxalate, resulting in the reduction of acrid irritation. Further experimental studies would support the toxicity reduction mechanism of the processing.

Key words : Pinelliae Tuber, Arisaematis Rhizoma, processing, calcium oxalate, toxicity reduction

I. 서 론

半夏는 천남성과(Araceae)에 딸린 반하 *Pinellia ternata* (Thunb.) Makino의 덩이줄기로서 주피를 완전히 제거한 것이고, 天南星은 역시 천남성과(Araceae)에 속한 둥근잎천남성 *Arisaema amurense* Maxim., 天南星 *A. erubescens* (Wall.) Schott 또는 두루미천남성 *A. heterophyllum* Blume의 덩이 줄기로서 주피를 완전히 제거한 것이다¹⁾. 半夏는 化痰止嘔, 燥濕降逆, 消痞散結의 효능으로 痰多咳嗽, 痰飲眩悸, 風痰眩暈, 痰厥頭痛, 嘔吐反胃 등의 증상을 치료하고, 天南星은 燥濕化痰, 祛風止癢, 散結消腫의 효능으로 頑痰咳嗽, 風痰眩暈, 中風痰壅, 口眼喎斜 등의 증상을 치료하여, 두 약재 모두 溫燥한 성질로 燥濕化痰하는 작용이 있지만 生用하면 독성을 유발하기 때문에 生薑, 白礬, 膽汁 등을 이용하여 薑半夏, 淸半夏, 製天南星, 牛膽南星 등으로 제조하여 독성을 감소시키고 특정 효능을 증대하여 사용하고 있다^{1,2)}.

半夏와 天南星은 生用 시 위장관, 인후, 결막 등 점막에 직접 접촉하여 구강 내 자극성 통증, 부종, 실음, 구토, 타액증가, 언어곤란, 연하곤란, 현훈, 설사 등 강한 자극을 일으키고, 염증성 반응을 수반하는데, 증상이 심한 경우 경련이나 호흡곤란 등으로 사망에 이를 수 있다^{3,4)}. 이러한 독성을 유발하는 물질에 대한 탐색 과정의 초기에는 3,4-dihydroxybenzaldehyde, homogentisic acid 등이 독성을 유발하는 것으로 인식되어 왔으나, 이후 주로 옥살산칼슘(calcium oxalate)으로 구성된 침상결정(針狀結晶, raphides)이 점막 자극을 유발하는 주요 원인으로 밝혀졌고,半夏와 天南星을 비롯한 天南星과 식물에서 강한 독성을 유발하는 물질로 확인되었다⁵⁻⁸⁾.

옥살산(oxalic acid)은 양이온(cation)과 강한 착화합물(chelate) 형태로 결합하는데, 특히 칼슘이온(Ca²⁺)과 강하게 결합하여 불용성 염(salt)인 옥살산칼슘을 형성한다⁹⁾. 옥살산칼슘은 다양한 형태로 많은 식물들에 함유되어 있는데, 일부 식물에서는 가시모양(acicular) 또는 바늘모양(needle-shaped)의 침상결정(針狀結晶)을 생산하여 초식동물로부터 자신을 방어한다. 예를 들어, 천남성과에 딸린 물상추 *Pistia stratiotes* L.는 식물체 내에서 각각 옥살산칼슘으로 구성된 침상결정과 작은 구형 결정(globular-shaped crystal; druse)을 형성함으로써 식물체 내에서 칼슘을 조절하는데, 특히 침상결정은 외부 공격으로부터 식물체를 방어하는데 도움을 준다¹⁰⁾. 사막에서 자생하는 수선화과(Amaryllidaceae)에 딸린 *Pancreatium sickenbergeri* Asch. & Schweinf.은 초식동물의 영향을 많이 받을수록 침상결정을 구성하는 옥살산칼슘 생산을 증가시키는 것으로 나타났다¹¹⁾.

이러한 침상결정은 독성 단백질과 같은 자극 유발물질(irritant)과 함께 생체 내에서 강한 통증성 자극(acridity)을 유발한다^{12,13)}. 특히, 천남성과(Araceae) 식물에서 발견되는

침상결정은 주로 옥살산칼슘으로 구성되어 있고, 과다 복용 시 구강과 인후통, 연하통(odynophagia), 구강 주위 부종, 발성의 변화, 침분비 과다, 구역, 구토, 설사 등을 유발하고, 심한 경우 기도 부종과 폐색으로 인해 사망에 이르게 할 수 있다¹⁴⁻¹⁷⁾. 또한 옥살산칼슘 뿐만 아니라 kinin계 물질 및 histamine을 분비하도록 촉발하여 부종 등의 염증성 반응도 동반하게 된다^{14,15)}.

이처럼 침상결정으로 인해 발생하는 인체자극은半夏와 天南星의 활용을 저해하는 요인이 되므로 生薑, 白礬, 膽汁 등의 다양한 輔料를 이용하여 독성을 감소시키는 방법이 개발되어 현재에 이르고 있다.半夏 중 옥살산칼슘의 함량이 0.5% 이하인 경우 강한 자극성을 나타내지 않기 때문에 炮製를 통해 옥살산칼슘의 함량을 낮추고, 침상결정으로 인한 독성도 감소시킬 수 있다⁹⁾. 다양한 炮製방법이半夏와 天南星의 독성 감소에 미치는 영향에 대해 많은 연구가 이루어지고 있고, 실험적인 방법을 통해 구체적인 독성 감소 기전을 탐색하고자 하는 노력도 이어지고 있다.

이에 본 연구에서는半夏와 天南星의 독성 유발물질로 알려진 옥살산칼슘 기반 침상결정의 물리화학적 특성 및 생물학적 영향을 파악하고, 침상결정이 유발할 수 있는 독성 및 자극성이 炮製를 통해 감소되는 기전을 파악하기 위해 각 輔料에 의한 독성 감소 기전을 고찰하였다.

II. 연구방법

1.半夏와 天南星의 炮製에 관한 고문헌 검색

역대 본초서²⁾ 중半夏와 天南星의 炮製에 대한 기록이 있는 문헌을 선별하여 검색하였고, 대상 문헌은 다음과 같다.

- 秦漢代~五代 : 《雷公炮炙論》¹⁸⁾, 《名醫別錄》¹⁹⁾, 《本草經集註》²⁰⁾, 《日華子本草》²¹⁾
- 唐宋代 : 《嘉祐本草》²²⁾, 《本草圖經》²³⁾, 《證類本草》²⁴⁾, 《太平惠民和劑局方》²⁵⁾, 《聖濟總錄》²⁶⁾
- 金元代 : 《珍珠囊補遺藥性賦》²⁷⁾, 《湯液本草》²⁸⁾, 《本草衍義補遺》²⁹⁾
- 明代 : 《本草品彙精要》³⁰⁾, 《本草約言》³¹⁾, 《本草蒙筌》³²⁾, 《醫學入門》³³⁾, 《本草綱目》³⁴⁾, 《雷公炮製藥性解》³⁵⁾, 《炮炙大法》³⁶⁾, 《本草徵要》³⁷⁾
- 清代~中華民國 : 《本草易讀》³⁸⁾, 《本草備要》³⁹⁾, 《本經逢原》⁴⁰⁾, 《得配本草》⁴¹⁾, 《本草求真》⁴²⁾, 《神農本草經讀》⁴³⁾, 《本草分經》⁴⁴⁾, 《本草害利》⁴⁵⁾, 《醫學衷中參西錄》⁴⁶⁾, 《增訂偽藥條辨》⁴⁷⁾, 《本草正義》⁴⁸⁾
- 朝鮮 : 《鄉藥集成方》⁴⁹⁾, 《東醫寶鑑》⁵⁰⁾

2. 문헌 검색사이트 및 검색어

한국교육학술정보원(www.riss4u.net), 한국학술정보(kiss, kstudy.com), 구글학술검색(scholar.google.co.kr), Pubmed(www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed), 中國知識基礎設施工程(www.cnki.net) 등의 학술검색 사이트에서 ‘半夏, 製半夏, 天南星, 南星, 牛膽南星, 膽南星, 炮製, Pinelliae Tuber, Arisaematis Rhizoma, processing, calcium oxalate’ 등의 검색어를 사용하여 검색하였다.

3. 문헌 선정 기준

검색된 문헌 중 침상결정의 구성 성분에 관한 연구,半夏·天南星 및 침상결정의 자극성에 관한 연구,生薑·白礬에 의한 독성 감소 및 기전에 관한 연구 등과 관련된 문헌을 선정하여 정리하였다. 이중牛膽南星에서 독성이 감소되는 기전에 관한 실험연구는 미비하였기 때문에, 膽汁 혼합 및 발효균주가 인체 내 옥살산의 구조적 변형에 미치는 영향에 관한 연구를 정리하여牛膽南星에서 발생하는 독성감소 기전을 추정하였다.

그 외 천남성과에 속한虎掌南星 *Pinellia pedatisecta* Schott, 水半夏 *Typhonium flagelliforme* (Lodd.) Blume, 禹白附(獨角蓮) *Typhonium giganteum* Engl.[= *Sauromatum giganteum* (Engl.) Cusimano & Hett.]에서 침상결정의 특성과 자극성에 대한 연구 중 본 연구와 부합하는 일부 내용도 포함하여 고찰하였다.

Ⅲ. 결과 및 고찰

1. 輔料를 사용한半夏와天南星의 독성 감소에 관한 본초문헌 분석

1)半夏의炮製

《雷公炮炙論》에서 ‘白芥子와 頭醋 혼합액에半夏를 첨가하여 끈끈한 것(또는 거품 같은 것, 涎)을 충분히 씻어내야(洗) 한다’고 기술¹⁸⁾되어 있고, 《名醫別錄》에서 ‘湯洗(세차게 씻음)하여 점액 같은 것(滑)이 없어지도록 한다(生令人吐 熟令人下 用之湯洗 令滑盡)’고 기술¹⁹⁾하여 輔料를 사용하지 않고半夏의 독성을 감소시키는 1차 가공 과정을 제시하고 있다. 이후《本草經集註》에서는《名醫別錄》에 기술된 내용에 더하여 ‘滑한 것이 다 없어지지 않으면 사람의 인후를 자극한다. 처방 중半夏를 사용할 때는生薑을 같이 쓰도록 되어 있는데 이로써半夏의 독을 제어한다(用之皆湯洗十許過 令滑盡 不爾戟人咽喉. 方中有半夏 必須生薑者 亦以制其毒故也)’라고 기술²⁰⁾하여,半夏의 독성을 제거하기 위해生薑을 輔料로 사용하는 것을 제시하였다.

宋代의《嘉祐本草》에 인용된《藥性論》에서도 ‘충분히 湯淋(세차게 씻음)하여 涎이 다하게 하고, 다음 생강 등으로 그 독을 억제하여 사용한다(湯淋十遍去涎盡 其毒以生薑等分制而用之)’라고 하여²²⁾,《本草經集註》의 내용과 유사하게生薑을 통해半夏의 독성을 제어하는 것으로 기술하였고,《證類本草》에 인용된『經驗後方』,『斗門方』,『深師方』 등에서도 마찬가지로 각각 ‘生薑 세 조각과 같이 달이거나(薑三片同煎)’, ‘生薑

汁과 혼합하여 떡모양으로 만들거나(以生薑自然汁和爲餅子)’, 또는 ‘生薑 달인 물(生薑湯)과 같이 복용하는 것’ 등으로 기술되어 있다²⁴⁾. 또한宋代《聖濟總錄》에서脾胃虛冷, 飲食不化, 嘔逆多痰에 사용하는半夏湯方 중 ‘半夏 白礬水煮焙’, 款冬花湯方 중 ‘半夏 白礬水浸七日焙乾’으로 기재되어 있고²⁵⁾,《太平惠民和劑局方》에서八風丹과牛黃生犀丸 중 ‘半夏 白礬製’로 기재되어 있는 등白礬을 이용하여半夏와天南星을炮製하는 방법도 제시되어 있다²⁶⁾.

生薑을 통해半夏의 독성을 제어하는 방법은金元代的《珍珠囊補遺藥性賦》에서 ‘熟令人下 生令人吐 合生薑和煎 方制其毒’²⁷⁾,《湯液本草》에서 ‘《本草》云 … 生令人吐 熟令人下 用之湯洗去滑令盡 用生薑等分制用’²⁸⁾ 등으로 이어졌다. 특히,《本草衍義補遺》에서 ‘임산부에게半夏를 사용할 때 薑으로炒하여 사용한다(妊婦薑炒用之)’라고 기술하였는데²⁹⁾, 이는 임산부에게 사용할 수 있을 정도로生薑을 통해半夏의 독성을 감소시키는 것으로 이해할 수 있다.

明代 초기의《本草品彙精要》에서도 ‘이것을 잘못 먹어 중독된 자는生薑汁으로 해소한다(誤食此中毒者 以生薑汁解之)’고 기술³⁰⁾하여生薑으로半夏의 독성을 감소시키는 내용이 이어졌다. 이후《本草約言》에서 ‘半夏를生薑, 白礬, 甘草와 같이 삶는다(常用亦以薑礬甘草煮之)’³¹⁾,《本草蒙筌》에서 ‘半夏를 枯礬(白礬)과 함께 갈아서生薑汁을 섞어 작은 떡처럼 만든다(若研末攙少枯礬 每泡過半夏四兩 入枯礬一兩共研 拌薑汁捏作小餅)’³²⁾, 또는《醫學入門》에서 ‘묵은 생강(老薑)을 달여서 농축한 즙액에白礬을 가한다(用老薑煎濃汁 少加白礬三分之一)’³³⁾ 등으로 기술된 내용에서 알 수 있듯이,白礬이生薑과 함께半夏의 독성을 제어하는데 사용된 것을 확인할 수 있었다.《本草綱目》은生薑과白礬을 이용하여半夏麴을 만드는 방법(研末以薑汁白礬湯和作餅 楮葉包置籠中 待生黃衣 日乾用 謂之半夏麴)을 정리하였고, 더 나아가白飛霞의『醫通』을 인용하여 ‘濕痰에는 薑汁과 白礬湯을 같이 사용한다(治濕痰以薑汁白礬湯和之)’와 같이痰病의 원인에 따라半夏麴에 사용하는 輔料를 다양하게 제시하였다³⁴⁾. 이후《雷公炮製藥性解》에 ‘須湯淋十遍 薑礬甘草制用’³⁵⁾,《炮炙大法》에 ‘若入治痰飲藥 用白礬湯入薑汁浸透洗淨 用無白星爲度’³⁶⁾,《本草徵要》에 ‘水浸五日 每日換水 去涎 薑礬同煮 汁乾爲度’³⁷⁾으로 기재되는 등明代 후기에도半夏의 독성을 제어하는데生薑과白礬이 함께 사용되었다.

清代에도明代와 마찬가지로 대부분의 문헌에서生薑과白礬을 함께 사용하거나半夏麴을 만들어半夏의 독성을 제어하였다. 이에 더하여《本草備要》에서 ‘一用臘月黃牛膽汁 略加熱蜜和造 名牛膽麴 治癲癇風痰’³⁹⁾,《本經逢原》에서 ‘小兒驚痰發搐及膽虛不得眠 豬膽汁炒’⁴⁰⁾,《得配本草》에서 ‘如驚痰 膽汁拌炒用’⁴¹⁾,《本草求真》에서 ‘同黃牛膽與蜜造 名牛膽麴’⁴²⁾ 등으로 기술된 바와 같이癲癇, 小兒驚痰 등의 증상을 치료하기 위한 목적으로 누런 소의 담즙(牛膽汁)으로 발효하여牛膽麴을 제조하거나, 돼지 담즙(豬膽汁)을 이용하여半夏와 함께炒하는 등 膽汁이半夏 독성을 제어하는 輔料로 사용되었다.

한편, 朝鮮에서는《鄉藥集成方》에서 ‘尙戟人咽喉 可木白爲末 以生薑等分 搗研和爲劑 淹一宿 捏作餅子 焙乾’⁴⁹⁾,《東醫寶鑑》에서 ‘湯浸切片 淋洗七遍 去涎盡 以生薑汁浸一宿 焙乾用’⁵⁰⁾ 등으로 기술하여生薑을 사용하는 것을 기술하였다.

이와는 별도로 清代《神農本草經讀》에서 ‘…白礬을 사용하는 경우 왕왕 嘔吐를 일으킨다. …옛사람들은 湯으로 7차례 씻어서 涎을 없애는 것만으로 사용하였는데 지금 사람들은 입이 마비되는 것이 두려워 감히 좇아 쓰지 못한다(…概用白礬煮之 服者往往致吐… 古人只用湯洗七次 去涎 今人畏其麻口 不敢從之)’⁴³⁾, 《醫學衷中參西錄》에서 ‘모두 白礬水로 삶는데, 서로 制함이 크게 지나쳐 조금이라도 辛味가 없고 백반의 맛(礬味)로 많이 변하니, 사람으로 하여금 嘔吐를 하게 한다(…皆用白礬水煮之 相制太過 毫無辛味 轉多礬味 令人嘔吐)’⁴⁶⁾, 中華民國 시대《本草正義》에서 ‘(약재를) 浸泡하고 또 浸泡하고, 갈고 또 갈아서 약물의 본질(本眞)은 오래전에 이미 소멸되었는데 심지어 白礬을 거둬 사용하여 덮어버림이 오래되어 辛開滑降의 實함이 마침내 조금이라도 남지 않게 되어…(於是 浸之又浸 搗之又搗 藥物本眞 久已消滅 甚至重用白礬 罨之悠久 而辛開滑降之實 竟無絲毫留存…)’⁴⁸⁾라고 기술하는 등 清代 후기 이후의 일부 문헌에서는 白礬 사용이 지나침으로 인해 발생하는 문제점도 제시하고 있다.

2) 天南星의 炮製

이 등의 선형 연구⁵¹⁾에서 확인한 바와 같이 《日華子本草》에 ‘약으로 쓸 때는 炮하여 사용하라(入藥炮用)’라고 기재²¹⁾된 이래, 宋代에서부터 明代를 거쳐 清代에 이르기까지 天南星을 약용하기 위해 牛膽과 天南星을 혼합하여 발효하는 과정을 통해 天南星의 독성을 감소시켜 膽星(牛膽南星)으로 사용하였다. 특히 宋代《聖濟總錄》에서 玉粉散方 중 ‘天南星 白礬水煮 軟切焙半兩’으로 기재되어 있고²⁵⁾, 明代《本草品彙精要》에서 ‘白礬, 皂莢으로 같이 삶아서 독을 제거한다(用白礬皂莢 煮去其毒)’³⁰⁾, 《醫學入門》에서 ‘生薑汁과 白礬으로 함께 삶아서 (天南星의) 중심부에 하얀부분(白點)이 없도록 하면 역시 좋다(用薑汁白礬煮至中心無白點亦好)’³³⁾, 《炮炙大法》에서 ‘흐르는 물로 달인 明礬(白礬) 혹은 生薑汁과 섞어서 함께 浸泡하여 사용한다(滾湯明礬或薑汁拌 和泡用)’³⁶⁾라고 하는 등 白礬을 이용하여 炮製하는 방법도 추가적으로 제시하였다. 아울러 《本草綱目》에서는 生薑汁과 白礬 달인 물(礬湯)을 이용하여 南星麩를 만드는 방법(造膽星麩法 以薑汁礬湯 和南星末作小餅子 安籃內 楮葉包蓋 待上黃衣 乃取晒收之)³⁴⁾.

清代《本草易讀》³⁸⁾, 《本草備要》³⁹⁾, 《本經逢原》⁴⁰⁾, 《得配本草》⁴¹⁾, 《本草分經》⁴⁴⁾, 《本草害利》⁴⁵⁾, 등과 이후 中華民國 시대《增訂偽藥條辨》⁴⁷⁾ 등 대부분 본초서적에서도 明代와 같이 膽星을 제조하는 방법을 기술하였다. 이에 더하여 《本草求真》에서 ‘白礬 달인 물(礬湯) 또는 皂莢汁에 사흘정도 浸泡한다(以礬湯或皂莢汁浸三晝夜)’라고 기술⁴²⁾하여 白礬을 이용한 炮製 방법을 제시하였고, 《得配本草》에서 ‘造南星麩法 以薑汁礬湯 和南星末作小餅子 安籃內 楮葉包蓋 待上黃衣 乃取晒收之’⁴¹⁾, 《本草求真》에서 ‘造麩法 以薑汁礬湯 和南星末 作小餅子’⁴²⁾라고 하는 등 《本草綱目》에서와 마찬가지로 生薑汁과 白礬을 이용하여 南星麩(南星麩)를 제조하는 방법을 언급하였다.

朝鮮의 《鄉藥集成方》과 《東醫寶鑑》에서도 牛膽南星을 제조하는 방법을 제시한 것 이외에, ‘天南星을 白礬水에 하루이틀 정도 담귀두거나(以白礬水浸一二宿)’⁴⁹⁾, ‘天南星을 生薑汁과 白礬과 같이 삶는 방법(薑汁白礬煮 至中心無白點)’⁵⁰⁾ 등 白礬을

이용하여 天南星을 炮製하는 방법도 제시하였다.

정리하면, 半夏는 秦漢代부터 金元代까지 生薑을 이용하여 독성을 제거하는 방법이 주를 이루었는데, 明代에 들어서 白礬이 生薑과 함께 사용되기 시작하였고, 더 나아가 半夏麩이라고 하는 발효과정을 통해 독성을 감소하는 방법이 清代까지 널리 활용되었다. 이와는 별도로 소나 돼지의 膽汁도 輔料로 활용되었음을 확인할 수 있었다. 天南星은 五代에 문헌에 등장한 이후 줄곧 소나 돼지의 膽汁을 이용하여 膽南星을 만드는 방법을 통해 독성을 감소시켜왔는데, 明代 이후부터 白礬 단독으로 또는 白礬과 生薑을 같이 이용하거나, 발효를 통해 南星麩를 제조함으로써 독성을 감소시키는 방법이 활용되었음을 알 수 있었다. 이러한 炮製 방법은 한국과 중국의 공정에 半夏生薑白礬製, 薑半夏, 淸半夏, 半夏麩, 製天南星, 牛膽南星(膽南星) 등으로 기재되어 현재까지 활용되고 있다^{1,52,53)}.

2. 침상결정의 물리화학적 특성 및 자극성

1) 침상결정의 물리화학적 특성

半夏와 天南星에 존재하는 침상결정은 유연하고 단단하며, 양 끝부분이 뾰족한 가늘고 긴 형태로 표면에 작은 가시(barb)와 홈(groove)이 존재한다^{54,55)}. 주로 옥살산칼슘으로 구성되어 있고, 날카로운 양쪽 끝부분이 기계적으로 점막을 자극하여 통증을 유발한다⁵⁶⁾. 이와 더불어 두 약물에는 염증을 유발하는 독성 단백질인 lectin이 옥살산칼슘과 같이 함유되어 있다⁵⁷⁾.半夏 및 虎掌南星에서 분리한 침상결정 표면에 분자량 13kDa의 응집소(agglutinin) 단백질이 결합되어 있다^{58,59)}.半夏, 虎掌南星, 東北天南星(둥근잎천남성), 禹白附에서 각각 분리한 침상결정을 EDTA 적정법, 단백질 분석법 및 안트론-황산(anthrone-sulfuric acid) 기반 색측정법을 이용하여 측정된 결과, 옥살산칼슘은 84.58 ~ 90.26%, 단백질은 2.16 ~ 9.26%, 당류는 0.28 ~ 0.54%로 함유되어 있었고⁶⁰⁾, 침상결정을 가수분해 및 아세틸화(acetylation)한 후 구성 다당류를 분석한 결과 L-arabitol, L-mannitol, D-glucose, D-galactose 등이 유래 약제별로 다른 조성으로 함유되어 있었다⁶¹⁾. X선 회절분석기(X-ray diffractometer)를 이용하여 위 4종 약제의 침상결정 구성 원소를 분석한 결과, 대조군으로

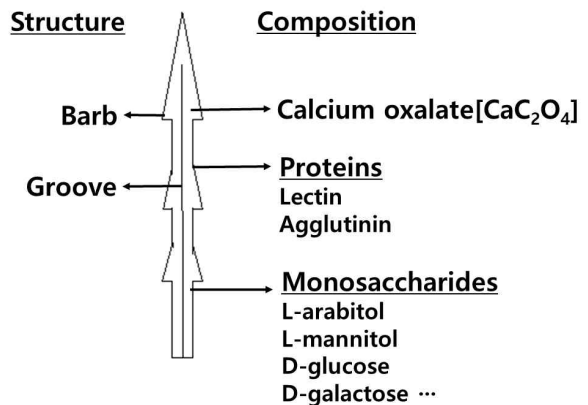


Figure 1. Structure and composition of raphides containing calcium oxalate, proteins, and monosaccharides. 사용된 옥살산칼슘 제1수화물(calcium oxalate monohydrate)

의 구성 원소인 Ca, C, O 원소에 N, S가 추가된 총 5종 원소가 검출되었고, 적외선분광법을 통해 카르복실기(-COOH)와 아민기(-NH₂)의 존재를 확인하였다(Figure 1)⁶²⁾. 그리고 침상결정은 염산(HCl, pH 1)과 수산화나트륨(NaOH, pH 11) 내에서 결정의 형태가 소실되었다⁶³⁾.

2) 침상결정 및 결정 구성 물질의 자극성

半夏 분말현탁액을 마우스에 복강주사 시 대조군에 비해 복강 모세혈관 투과도와 복강삼출액 내 prostaglandin E₂(PGE₂) 함량이 유의하게 증가하였고, 복강삼출액 내 histamine 함량은 유의하게 감소하였으며, 족부종을 유발한 모델에서 부종 정도 및 족부 조직 내 PGE₂ 함량이 유의하게 증가하여 염증성 반응이 유발되었다⁶⁴⁾.半夏의 침상결정과 분말현탁액은 토끼의 각막, 홍채, 결막에 강한 자극을 일으키는데, 특히 침상결정의 농도와 안구 자극성은 높은 상관성 ($r^2=0.9835$)을 보였으나,半夏 열수추출물(침포 후 30분 가열)과 유기용매 추출물(95% 에탄올, 아세톤, 에틸아세테이트, 클로로포름, 에테르, 석유 에테르; 24시간 침포 후 80℃ 1시간 환류추출)에서는 침상결정이 검출되지 않았고, 토끼 안구에 대한 자극도 없거나 현저히 적었다⁶⁵⁾.半夏에서 분리한 침상결정 현탁액을 마우스 꼬리정맥에 주사하면 모세혈관 투과성이 증가하고, 복강주사하면 복강삼출액 내 PGE₂, nitric oxide(NO), malondialdehyde(MDA) 함량 등이 증가하며, 랫드의 다리에 침상결정 현탁액을 주입하면 족부 조직 내 cyclooxygenase-2(COX-2), PGE₂ 함량이 증가하였다⁶⁶⁾.水半夏, 天南星, 禹白附에서 분리한 침상결정 현탁액을 이용하여 토끼 안구에 자극하면 침상결정의 함량이 증가할수록 토끼 각막의 혼탁도, 홍채 충혈 및 부종, 결막 충혈 및 부종, 안구 분비물 등이 증가하였다⁶⁷⁾.虎掌南星에서 분리한 침상결정을 마우스에 복강주사 후 복강삼출액 내 PGE₂, NO 함량이 대조군에 비해 증가하였고,虎掌南星에서 분리한 응집소는 대식세포 TNF- α 와 IL-1 β 분비량을 증가시켰다⁶⁸⁾.

半夏, 虎掌南星, 禹白附에서 분리한 응집소를 랫드에 복강주사하면 복강삼출액 내 NO와 PGE₂ 함량이 대조군에 비해 유의하게 증가하였다⁶⁹⁾.응집소와 침상결정을 단독 및 복합으로 토끼 결막에 자극하면 응집소 자극 군에 비해 침상결정 자극군에서 결막의 충혈, 부종, 분비물 등이 유의하게 증가하고, 응집소와 침상결정 복합 자극군에서 침상결정 단일군에 비해 결막자극이 유의하게 증가하는 것을 통해 침상결정의 기계적 자극과 응집소에 의해 통증성 자극이 가중되는 것을 확인하였다⁶⁹⁾.응집소는 랫드 복강 내 호중구 이동하게 하고, 침상결정과 더불어 랫드 복강 내 PGE₂ 함량을 증가시켜 염증을 일으킨다⁷⁰⁾.특히 응집소 단독보다는 침상결정과 함께 투여되었을 때 토끼의 안구 결막에 충혈, 부종, 분비물 등의 현저한 증가를 야기하는데, 이는 침상결정이 결막조직으로 침투함으로써 응집소의 염증유발이 증가하는 것으로 나타났다⁵⁸⁾.

天南星의 기원식물 중 하나인 一把傘南星 *Arisaema erubescens*의 根莖에서 분리한 lectin(분자량 약 12kDa)은 랫드 뒷다리에 부종을 유발하고, 복강주사에 의해 복강 삼출액 내 호중구 이동 증가, NO, PGE₂, TNF- α 생산 증가 등의 염증성 반응을 유발하였다⁷¹⁾.虎掌南星에서 분리한 침상결정

과 lectin을 랫드의 복강에서 분리한 대식세포에 처리하면 침상결정과 lectin의 처리농도가 증가할수록 대식세포의 TNF- α 와 IL-1 β 분비량이 증가하는 경향을 보였고, 두 물질의 처리시간이 증가할수록 대식세포의 pseudopodium 증가, 세포 구조 변형 및 세포막 파괴, 그리고 호중구 이동(migration)이 증가하여 염증반응을 유발하였다⁷²⁾.

3. 炮製에 의한 침상결정과 결정 구성 물질의 물성 및 자극성 변화

半夏에서 옥살산갈슘은 다당(polysaccharide)으로 구성된 점액세포 내에 함유되어 있고,半夏가 熱水를 접촉하면 조직 내 점액세포가 용해되어 일종의 콜로이드를 형성하며, 옥살산갈슘은 이 콜로이드에 많이 달려가기 때문에 열수로 계속해서半夏를 세척하면 콜로이드의 형성 및 제거가 지속적으로 발생하여 옥살산갈슘이 제거된다는 것을 통해 '湯洗數十度 令水清滑盡'을 설명하였다⁷³⁾.

法半夏, 淸半夏, 薑半夏 등의 炮製 방법에 의해半夏에 함유된 옥살산갈슘의 함량이 生半夏 대비 15.9% ~ 64.6%로 감소하거나⁷⁴⁾, 薑半夏의 옥살산갈슘 함량이 生半夏 대비 16.2%로 감소하였다⁷⁵⁾.虎掌南星 분말, 8% 白礬 용액으로 炮製한 분말, 침상결정, 2% 白礬 용액에 침지한 침상결정을 각각 마우스에 복강주사하면 분말과 결정에 각각 白礬으로 처리한 군에서 백반으로 처리하지 않은 군에 비해 복강삼출액 내 PGE₂ 및 NO 함량이 유의하게 감소하였고, 응집소를 白礬으로 처리한 군에서도 白礬으로 처리하지 않은 군에 비해 PGE₂ 함량이 낮게 나타났다⁶⁸⁾.Oxalate는 가공 과정에서 함량이 감소하는데, 罂粟科(Moraceae)에 속한 *Treculia africana*의 種子를 각각 1.0%, 1.5%, 2.0% 白礬 용액에 浸漬하고 살짝 데치면 oxalate의 함량이 원 재료 함량 대비 76.2%, 71.4%, 66.7%로 감소하였다⁷⁶⁾.이를 통해 炮製과정, 특히 白礬이 첨가된 재료를 이용하여 炮製과정을 거치는 경우 옥살산갈슘의 옥살레이트(oxalate) 함량이 감소함으로써 인해 옥살산갈슘 또한 감소하고, 이와 연관된 자극성 또한 감소하는 것으로 판단할 수 있다.

Lectin은 포제하지 않은半夏, 虎掌, 天南星, 禹白附에 2.3 ~ 7.3% 정도 함유되어 있는데 반해, 淸半夏에는 0.27% 함유되어 있고, 薑半夏와 製天南星, 製白附에는 함유되지 않았으며, 白礬 단독으로 또는 生薑과 함께 炮製하면 lectin의 함량이 현저히 감소하였다⁷⁷⁾.또한 위 네 약재를 모두 생강즙에만 7일 동안 침지하면 lectin 함량이 큰 변화가 없었으나, 같은 기간 동안 白礬 용액에 침지하면 5일째부터 lectin 함량이 유의하게 감소하였고, 熱水 조건 하에서는 가열 시간(1~3시간)이 증가함에 따라 lectin의 함량이 현저히 감소하거나(lectin 단독 가열의 경우), 2시간 이후부터 함량이 거의 확인되지 않았다⁷⁷⁾.이는 白礬 용액 또는 熱水에 의해 lectin의 구조에 변화가 발생하여 난용성 침전을 형성하여 lectin의 특성이 변화하는 것으로 볼 수 있었다⁷⁷⁾.

그 외, 生半夏 분말 현탁액을 랫드에 경구투여하면 대조군에 비해 유의한 체중 감소, 혈청 내 creatine kinase, creatine kinase-MB, LDH 등의 함량 증가, 심근조직의 파괴 및 괴사,

염증세포 침윤 등이 관찰되지만, 薑半夏 분말 현탁액 투여군에서는 生半夏 투여군에 비해 체중 감소 억제, 혈청 내 creatine kinase, creatine kinase-MB 등의 함량 감소, 심근 조직의 경미한 손상 등이 관찰되고, 또한 生半夏 투여군에서 증가된 TGF-β1 발현이 薑半夏 투여군에서는 유의성 있게 감소하여 薑半夏가 生半夏에 비해 심장독성을 감소시키는 것으로 나타났다⁷⁸⁾.

이를 통해 炮製 과정과 사용된 輔料의 영향에 의해 半夏 및 南星의 침상결정과 결정 구성 물질에 물리화학적 변화가 발생하고, 이로 인한 생물학적 자극성이나 독성을 감소시키는 것을 확인할 수 있었다.

1) 生薑에 의한 침상결정과 결정 구성물질의 물성 및 자극성 변화

半夏에서 분리한 침상결정을 물에 현탁한 후 100℃에서 30분 동안 가열하면 침상결정이 변성(denaturation)되어 바늘형태로 관찰되지 않았고, 침상결정 현탁액을 각각 상온 및 -20℃에서 60일 동안 보관 시 상온 보관한 현탁액에서 침상결정의 변성이 더 많이 관찰되었다⁷⁹⁾. 半夏 분말을 각각 乾薑 전탕액 및 乾薑 분말과 혼합 후 40℃에서 2시간 동안 보관하면 甘草, 川芎, 白朮 등과 혼합했을 때보다 침상결정 함량이 감소하였고, 半夏 분말과 乾薑 전탕액을 혼합하여 40℃에서 15분 ~ 90분 동안 보관한 결과 보관시간이 증가할수록 침전결정물의 변성정도가 증가하였다⁷⁹⁾. 半夏 분말을 가열하지 않은 生薑汁과 가열한 生薑汁에 각각 혼합하여 40℃에서 30분 ~ 60분 동안 보관하면 가열한 生薑汁에 혼합한 半夏에서 침상결정의 변성이 더 많이 관찰되었고, 乾薑 및 白朮에서 친지성 성분(lipophilic components)을 추출한 후 각각 半夏 분말 및 침상결정 현탁액과 혼합하여 40℃에서 2시간 동안 보관하면 乾薑의 친지성 성분과 혼합한 半夏 및 침상결정 현탁액에서 침상결정의 변성이 관찰되어, 乾薑(또는 生薑)의 친지성 성분이 침상결정의 변성에 직접적인 역할을 하는 것으로 판단하였다⁷⁹⁾. 침상결정 표면에 부착되어 있는 친지성 성분이 열에 의해 변성되고, 침상결정이 변성되면 친지적 특성이 감소하는 것으로 볼 수 있었다⁷⁹⁾.

生薑 에틸아세테이트(ethyl acetate, EA) 추출물(6-gingerol 89.28% 함유)을 虎掌南星 유래 침상결정을 투여한 마우스에 경구투여하면 복강 염증성 삼출물 내 PGE₂ 함량, 대식세포의 TNF-α 및 IL-1β 분비 등이 감소하였고, 대식세포의 포식작용, 세포막 손상, 세포변형 등 대식세포의 형태변화를 억제하였다⁸⁰⁾. 마우스 복강에서 분리한 대식세포에 半夏에서 분리한 lectin으로 염증반응을 유발한 후 生薑 EA 추출물(6-gingerol 85.21% 함유)을 처리하면 대식세포로부터 TNF-α 및 ROS 분비 및 세포 내 receptor-interacting protein kinase 3(RIP3) 발현 등이 감소되었고, 대식세포의 변형 및 세포막 파괴가 억제되었다⁸¹⁾.

마우스에 生薑汁을 경구투여한 후 半夏 침상결정을 복강주사하면 生薑 비투여군에 비해 침상결정으로 인한 모세혈관 투과도, 백혈구, 단백질, PGE₂ 함량 등이 유의하게 감소되었고, 生薑汁을 경구 투여한 랫드의 우측 뒷다리에 침상결정으로 유발하면 生薑汁 고농도 투여군 (8g/kg)에서 족부종이 유의하

게 감소되었다⁸²⁾. 이를 통해 半夏로 인해 발생하는 생체의 염증성 반응을 生薑, 특히 生薑에 함유되어 있는 gingerol이 감소시키는 것으로 확인되었다^{82,83)}.

2) 白礬에 의한 침상결정과 결정 구성물질의 물성 및 자극성 변화

半夏를 각각 0 ~ 5℃/1주일 또는 35℃/2일 동안 맑은 물에 침지하면 半夏 내 옥살산칼슘 함량이 약 1.7%로 확인되는데 반해, 8% 백반용액(KAl(SO)₄)₂·12H₂O solution)에 침지하면 옥살산칼슘이 0.79%(0 ~ 5℃/1주일), 0.23%(35℃/2일)로 감소하였고, 토끼의 각막 및 홍채에 대한 자극, 결막의 충혈, 부종, 분비물 등이 白礬 비처리군에 비해 현저히 감소하였다⁷³⁾. 또한 半夏와 虎掌南星에서 각각 분리한 침상결정을 8% 백반용액에 2일 동안 침지 후 원심분리한 침전물에는 침상결정이 일부 용해되거나 부식되어 구조에 손상이 발생하였고, 이를 토끼의 각막에 자극 시 白礬에 침지하지 않은 군에 비해 결막 부종이 감소되었다⁸⁴⁾.

半夏를 백반 용액에 침지하면 半夏 침상결정의 끝부분이 부식되거나, 구조가 깨지거나 용해되어 독성이 감소되는 것으로 나타났다⁷³⁾. HPLC를 이용하여 半夏와 虎掌에서 유래한 침상결정의 주된 구성 성분은 옥살산(oxalic acid)에서 유래한 옥살레이트(oxalate, C₂O₄²⁻)임을 확인하였고, 침상결정물을 각각 8% 白礬용액, 삼염화알루미늄(AlCl₃) 용액, 황산나트륨(Na₂SO₄) 용액에 24시간 동안 침지하면 白礬 용액 및 삼염화알루미늄 용액 침지군에서는 옥살레이트 피크의 크기가 감소하였으나, 황산나트륨 용액 침지군에서는 옥살레이트 피크의 크기가 원결정물에서와 큰 차이가 없었다⁸⁴⁾. 이는 白礬 및 삼염화알루미늄에 공통적으로 함유된 알루미늄 이온(Al³⁺)이 침상결정의 용해 및 구조 변형에 영향을 미치는 것으로 볼 수 있었다⁸⁴⁾. 특히 침상결정은 물에 비해 산이나 알칼리에 잘 용해되는 특성이 있는데, 침상결정을 산성(acidity)을 띠는 白礬 용액에 침지하면 옥살산과 알루미늄 이온이 결합된 [Al³⁺+C₂O₄²⁻]의 복합체가 형성되어 옥살산칼슘의 용해도를 증가시키고, 상층액 내 복합체 농도가 증가하며, 침상결정의 구조에 손상을 일으켜 결정의 구조 안정성을 떨어뜨리는 것으로 나타났다(Figure 2)^{84,85)}.

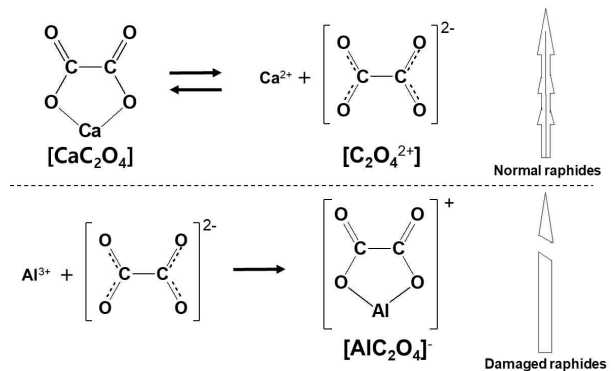


Figure 2. Structure of calcium oxalate (upper) and formation of the complex of aluminium ion and oxalate under alum solution (lower) (modified from ref. 31).

또한 침상결정을 白礬 용액에 침지한 후 상등액에 침상결정 표면에 부착되어 있는 단백질(12kDa)이 용해되어 있는 것을 확인하여 白礬 처리를 통해 결정 표면의 단백질, 특히 lectin 구조에 손상이 발생한 것으로 나타났다⁸⁴⁾. 이를 통해 白礬 처리로 인해 구조가 손상된 침상결정은 점막에 기계적인 자극을 발생시키지 않을 정도로 크기가 감소하고, 침상결정에 부착된 lectin 단백질이 분해됨으로써 염증이 감소하는 것으로 확인되었다^{84,85)}.

한편, 白礬으로 炮製하는 경우 일정 정도의 白礬이 炮製된 약재에 잔류하는데, Na₂EDTA 적정법을 이용하여 중국에서 유통되는 淸半夏의 백반 잔류량을 측정한 결과, 각 유통 회사별 淸半夏에서 6.26 ~ 10.59% 정도의 백반 잔류량이 확인되었고⁸⁶⁾, 백반 용액에 浸泡하거나 또는 白礬에 용액 浸泡 후 가열하여 제조한 淸半夏에서 백반 잔류량이 각각 0.407 ~ 0.443%와 0.712~0.736%로 확인되었다⁸⁷⁾. 흑연로/원자흡수분광분석기(graphite furnace-atomic absorption spectroscopy)를 이용하여 淸半夏의 열수 추출액과 초음파 물 추출액 내 알루미늄 함량을 측정한 결과, 두 경우 모두 추출액 내 알루미늄 함량(각 55.98%, 64.03%)이 약재 찌꺼기에서의 함량(각 44.02%, 35.97%)에 비해 높게 나타났는데, 그중 과립형태(particulate aluminium; 각 12.05%, 10.42%)에 비해 용해된 형태(각 43.93%, 53.61%), 안정형(liable; 각 3.23%, 3.04%)에 비해 불안정형(non-liable; 각 40.70%, 50.57%), 중합체 및 유기물과 결합된 형태(polymeric & alumino-organic complex; 각 1.97%, 2.18%)에 비해 단일체(monomeric; 41.96%, 51.43%)에서 각각 더 높은 알루미늄 함량을 보였다⁸⁸⁾. 그러나 위액과 장액의 환경에 맞게 각각 pH 1.3과 pH 7.6에서 淸半夏, 薑半夏, 製淸南星 등의 열수 추출물을 37℃에서 1시간 동안 처리하면, 용해된 형태의 알루미늄(10.24%~18.83%)에 비해 독성이 더 적은 과립형태의 알루미늄(81.17%~89.76%)이 높은 함량으로 검출되어 위장관 내에서 알루미늄의 형태가 변화될 가능성을 시사하였다⁸⁹⁾. 또한 白礬수에 함유된 알루미늄 함량과 淸半夏 및 製天南星 전탕액 내 알루미늄 함량이 비슷하도록 약재의 무게를 조절하여 전탕한 후 이를 마우스에 경구투여하면 혈액과 뇌에서 白礬수를 투여한 군과 비슷한 함량의 알루미늄이 검출되었다⁹⁰⁾. 이처럼 白礬을 이용한 布製하는 경우 白礬에 함유된 알루미늄이 약재에 잔류할 수 있고, 또한 체내에 흡수될 가능성이 있기 때문에 중국약전에서는 薑半夏와 淸半夏 내 白礬 잔류량 기준을 각각 8.5%, 10.0% 미만으로 정하여 과량의 白礬이 잔류하지 않도록 규정하고 있다⁵³⁾. 향후 국내에서도 白礬으로 炮製한 약재의 안전성을 확보하고 炮製 시 허용 가능한 白礬의 용량을 설정할 수 있도록 製半夏 또는 製天南星 내 白礬 잔류량에 대한 기준을 제시할 필요성이 있을 것으로 판단된다.

3) 膽汁 혼합 발효에 의한 침상결정과 결정 구성물질의 물성 및 자극성 변화

牛膽南星(또는 膽南星)은 膽汁 혼합과 발효과정을 통해 天南星의 자극성을 감소시키는 것으로 알려져 있는데, 이에 대한 구체적인 실험 연구결과가 미비하기 때문에 膽汁에 함유된 담즙산과 발효균이 각각 옥살산칼슘이나 옥살산에 미치는 영향을

연구한 결과를 토대로 膽南星에서 발생하는 독성 감소 기전을 추론하였다.

(1) 膽汁에 의한 옥살산칼슘의 변화

膽南星에는 다양한 종류의 담즙산이 검출되는데 이는 모두 炮製 과정에서 첨가된 담즙에서 유래한 것으로 볼 수 있다. 猪膽, 牛膽, 羊膽에는 공통적으로 glycochenodeoxycholic acid, taurochenodeoxycholic acid, taurocholic acid가 함유되어 있고, 이에 더하여 猪膽에는 taurohyodeoxycholic acid, tauroursodeoxycholic acid, glycohyodeoxycholic acid, chenodeoxycholic acid 등, 牛膽에는 taurodeoxycholic acid, glycocholic acid, chenodeoxycholic acid 등, 羊膽에는 glycocholic acid, glycodeoxycholic acid 등이 함유되어 있다^{91,92)}. 이 중 taurocholic acid와 chenodeoxycholic acid는 猪膽보다 牛膽에서 높은 함량을 보이는 반면, taurochenodeoxycholic acid, glycochenodeoxycholic acid는 猪膽이 牛膽보다 높은 함량을 보였다⁹²⁾. 등근잎천남성을 猪膽汁과 혼합한 후 발효를 거치지 않고 蒸製한 경우 glycohyodeoxycholic acid, glycochenodeoxycholic acid 등 결합형 담즙산(conjugated bile acids)이 특징적으로 검출된 데 반해, 항온항습 조건에서 7 ~ 15일 또는 온도 30~35℃/습도 70 ~ 80%에서 15 ~ 20일 동안 발효를 거친 후에는 hyocholic acid, hyodeoxycholic acid, chenodeoxycholic acid 등의 유리형 담즙산(free bile acids)이 높은 함량으로 검출되었다^{93,94)}. 온도 37℃, 습도 80% 조건에서 발효시간이 0, 1, 3, 5, 7, 10, 15, 30일로 증가됨에 따라 膽南星 내 hyocholic acid, hyodeoxycholic acid, cholic acid, chenodeoxycholic acid 등 유리형 담즙산의 함량은 증가하고, glycocholic acid, glycochenodeoxycholic acid, glycohyodeoxycholic acid, taurocholic acid, taurochenodeoxycholic acid, taurohyodeoxycholic acid, glycohyocholic acid, taurohyocholic acid 등의 결합형 담즙산 함량은 감소하여 발효과정에서 결합형 담즙산이 유리형 담즙산으로 변환되는 것으로 확인되었다⁹⁵⁾.

담즙산염(bile salt)의 주요 구성물질인 cholate, deoxycholate, chenodeoxycholate, lithocholate 등은 칼슘이온과 결합함으로써 옥살산칼슘의 침착(precipitation)을 억제하는 것으로 알려져 있다⁹⁶⁾. 담즙산은 스테로이드 골격 및 결합하는 아미노산에 따라 칼슘과의 결합 친화도에 차이를 보이는데, 2개의 수산화기(dihydroxy)가 결합된 chenodeoxycholic acid, deoxycholic acid, ursodeoxycholic acid와 1개의 수산화기가 결합된 lithocholic acid는 3개의 수산화기가 결합된 ursocholic acid, cholic acid에 비해 각각 2 ~ 3배 및 8배 정도 높은 칼슘 결합력을 보였고, glycine이 결합된 담즙산이 taurine이 결합된 담즙산에 비해 2 ~ 3배 정도 높은 칼슘 결합력을 나타냈다⁹⁷⁾.

Cholic acid나 methyl hyocholate와 같은 담즙산은 스테로이드 골격의 α면(α-face)에 결합되어 있는 수산화기(OH)가 F⁻, Cl⁻, Br⁻, CH₃CO₂⁻와 같은 음이온들과 수소결합을 형성하는 것으로 알려져 있다^{98,99)}. 생리적인 음이온 계면활성제인 sodium cholate 역시 α면의 수산화기(OH)와 옥살산칼슘의 카르복실기(COO⁻)와 수소결합을 형성하여 옥살산칼슘

결정의 성장과 응집을 저해하는 것으로 알려져 있다(Figure 3)¹⁰⁰.

특히 taurine이 결합된 taurocholate 음이온은 단독 (monomer)으로 또는 이합체(dimer)의 형태로 담즙 내 존재하는 칼슘이온과 결합하여 유리 담즙산염(free bile acid salt)을 형성함으로써 담즙 내 칼슘 이온의 농도를 감소시켜 색소성 담석(pigment gallstone)의 발생 가능성을 낮출 수 있다 (Figure 4)¹⁰¹.

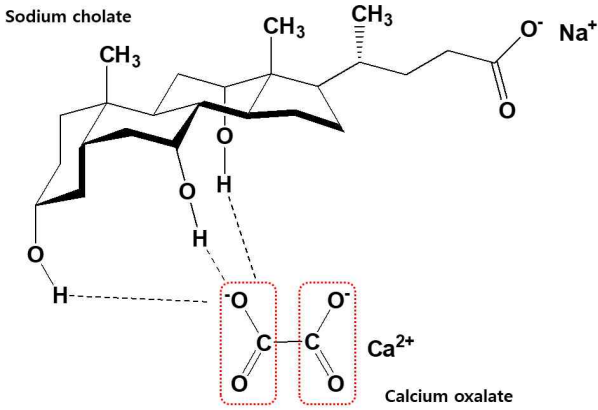


Figure 3. Hydrogen bond between sodium cholate and calcium oxalate anion (modified from ref. 41).

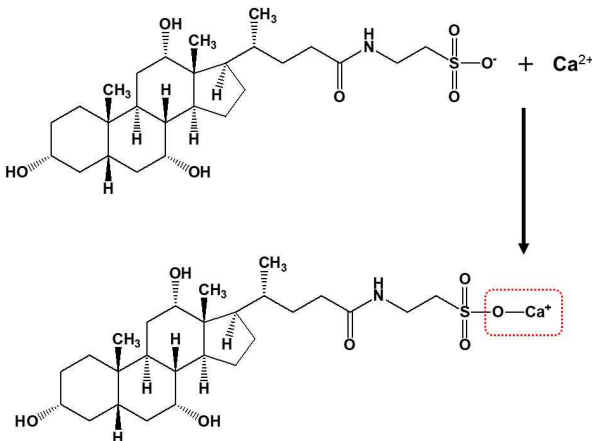


Figure 4. The formation of taurocholate-calcium ion complex (modified from ref 43).

(2) 발효에 의한 옥살산칼슘의 변화

식품의 발효에 주로 관여하는 *Lactobacillus* 속 균주 (*L. rhamnosus*, *L. fermentum*, *L. brevis*, *L. casei*, *L. helveticus* 등) 및 *Bifidobacterium* 속 균주 (*B. animalis*) 마우스 소장 내에서 oxalate를 분해하여 소변 내 oxalate 함량을 감소시키는 것으로 알려져 있다^{102,103}. 특히 *Lactobacillus*속 균주 (*Lactobacillus acidophilus* 등)가 포함된 젖산균 (lactic acid bacteria)과 *Bifidobacterium lactis*는 formyl-CoA transferase (formyl-CoA: oxalate CoA transferase)를 통해 oxalate에 CoA를 결합하여 Oxalyl-CoA를 생성하고, Oxalyl-CoA decarboxylase를 통해 CO₂를

제거하여 다시 Formyl-CoA로 변환함으로써 체내 oxalate를 분해한다(Figure 5)¹⁰⁴⁻¹⁰⁶. 이는 인체의 장관에서 oxalate의 대사에 관여하는 *Oxalobacter formigenes*가 formyl-CoA transferase와 oxalyl-CoA decarboxylase를 이용하여 oxalate를 분해하는 과정과 동일하다^{107,108}. Tang의 연구¹⁰⁹에서 膽南星(牛膽南星)에는 다양한 종류의 발효균들이 함유되어 있고, 이 중 형태적으로 간균(bacillus)으로 추정되는 균종이 확인되었다. 따라서 膽南星의 발효과정 중 간균의 작용에 의해 南星에 함유된 침상결정 내 옥살레이트의 분해가 촉진되는 것으로 추정할 수 있으나, 보다 구체적인 독성 감소기전에 대해선 추가적인 실험연구가 필요할 것으로 사료된다.

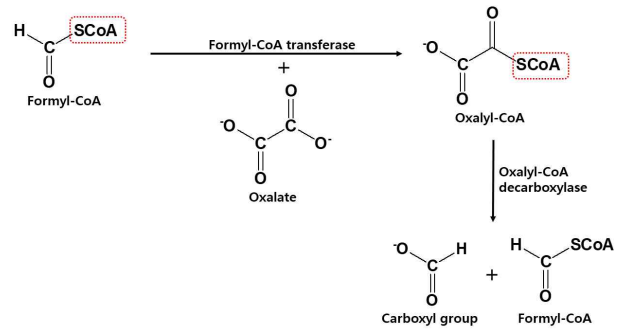


Figure 5. Transformation of formyl-CoA to oxalyl-CoA by the formyl-CoA transferase and degeneration of oxalyl-CoA by the oxalyl-CoA decarboxylase (modified from ref. 46, 49 and 50).

IV. 결 론

半夏와 天南星의 炮製에 사용되는 輔料 중 生薑, 白礬, 膽汁이半夏와 天南星의 독성을 감소시키는 기전을 파악하기 위해 본초 고문헌과 이전 실험연구 등을 분석한 결과는 다음과 같다.

- 1.半夏의 독성을 제어하기 위해 주로 生薑이 활용되었고, 明代부터 白礬이 生薑과 함께 사용되었으며, 膽汁도 輔料로 활용되었다. 天南星은 주로 膽南星의 형태로 활용되었는데, 明代 이후부터 白礬 및 生薑이 炮製에 활용되었다.
2. 주로 옥살산칼슘, lectin, 응집소(agglutinin), 다당(polysaccharides) 등으로 구성된半夏와 天南星의 침상결정(raphides)이 점막을 기계적으로 자극하고 염증을 유발하여 독성을 유발하지만, 다양한 炮製에 의해 독성이 감소하였다.
3. 生薑에 함유되어 있는 친지성 성분(lipophilic components)이 침상결정의 구조적 변성을 유발하고, 6-gingerol이 다량 함유된 生薑 추출물은 침상결정으로 인한 염증성 반응을 감소시켰다.
4. 白礬에 함유된 알루미늄 이온(Al³⁺)이 옥살산칼슘의 칼슘이온(Ca²⁺)과 치환되어 알루미늄과 옥살레이트가 복합체를 구성하여 옥살산칼슘의 구조를 변경시킴으로써

침상결정의 구조적 안정성이 저해되고, 白礬에 의해 침상결정 표면의 lectin 단백질 구조에 손상이 발생하여 결과적으로 자극성과 염증 유발이 감소하였다.

5. 膽汁에 함유된 담즙산은 옥살레이트와 수소결합을 하거나 칼슘이온과 복합체를 형성하여 옥살산칼슘의 응집을 방해하고, 발효 과정 중 발효균의 효소 활성에 의해 옥살레이트의 분해가 촉진되었다.

이를 통해 輔料로 사용되는 生薑, 白礬, 膽汁 등이 半夏와 天南星 내 침상결정의 주요 구성 성분인 옥살산칼슘의 구조를 변형시키거나 분해를 촉진함으로써 침상결정의 구조적 손상을 야기하고, 생체에 대한 자극성을 감소시키는 것으로 확인되었다. 한편, 藥性의 손실뿐만 아니라 인체에 잔류되는 알루미늄에 대한 우려가 있으므로 白礬의 사용량에 대한 규정을 정비할 필요가 있다.

감사의 글

耘谷 朱榮丞 교수님의 영예로운 은퇴를 축하드립니다. 더 불어 그동안 미숙한 제자들을 너그러운 지도해주심에 깊이 감사드립니다. 앞으로도 저희 제자들은 교수님의 뜻을 받들어 연구와 교육에 매진하겠습니다.

References

1. Ministry of Korean Food and Drug Safety. The Korean Pharmacopoeia, KFDA Notification No. 2019-102.
2. Herbology editorial committee of Korean medicine schools, Herbology. Seoul : Yeonglimsa, 2017 : 485-8.
3. Zhong LY, Wu H, Zhang L, Zhu T, Overview of toxic components and processing mechanism of rhizoma Pinelliae. Shanghai J Tradit Chin Med, 2007 ; 41 : 72-4.
4. Sin SM, Cha JH, Kim GT, Byun SH, Ko H, Leem KH, Case of allergic angioedema caused by Arisaematis Rhizoma ingestion. Korean J Orient Physiol Pathol, 2009 ; 23 : 259-62.
5. Suzuki M, Study on the irritating substance of Pinellia ternata Breitenbach (Araceae). Arzneimittelforschung, 1969 ; 19 : 1307-9.
6. Zhong LY, Wu H, Current researching situation of mucosal irritant components in Acaciae family plants. Chin J Chin Mat Med, 2006 ; 31 : 1561-3.
7. Zhong LY, Wu H, Zhang L, Zhu T, Overview of toxic components and processing mechanism of Rhizoma Pinelliae. Shanghai J Tradit Chin Med, 2007 ; 41 : 72-4.
8. Liu X, Wang Q, Song G, Zhang G, Ye Z, Williamson EM. The classification and application of toxic Chinese

- Materia Medica. Phytother Res, 2014 ; 28: 334-7.
9. Chen S, Li Y, Jin W, Chen Y, Liu X, Lu F. Selective breeding of oxygen-tolerant and oxalate-degrading lactic acid bacteria by protoplast fusion. Adv Mat Res, 2013 ; 750-752 : 1489-94.
10. Volk GM, Lynch-Holm VJ, Kostman TA, Goss LJ, Franceschi VR, The role of druse and raphide calcium oxalate crystals in tissue calcium regulation in Pistia stratiotes Leaves. Plant Biol, 2002 ; 4 : 34-45.
11. Ward D, Spiegel M, Saltz D. Gazelle herbivory and interpopulation differences in calcium oxalate content of leaves of a desert lily. J Chem Ecol, 1997 ; 23 : 333-46.
12. Bradbury JH, Nixon RW. The acidity of raphides from the edible aroids. J Sci Food Agric, 1998 ; 76 : 608-16.
13. Arnott HJ, Webb MA. Twinned raphides of calcium oxalate in grape (Vitis): Implications for crystal stability and function. Int J Plant Sci, 2000 ; 161: 133-42.
14. Beasley V. Plants of the Araceae Family (Plants Containing Oxalate Crystals and Histamine Releasers). Vet Hum Toxicol, 1999 ; 899 : A2639.
15. Jadhav DR, Gugloth R. Poisoning due to Arisaema triphyllum Ingestion. Indian J Crit Care Med, 2019 ; 23 : 242-43.
16. Ryoo SM, Sohn CH, Oh B, Kim WY, Lim KS, Lee CC. Oropharyngeal airway obstruction after the accidental ingestion of Arisaema amurense. J Emerg Med, 2013 ; 45 : 352-4.
17. Park S, Yeom S, Han S, Lee S, Ju S. A case of Arisaematis Rhizoma poisoning. J Korean Soc Emerg Med, 2014 ; 25 : 788-90.
18. Lei X[雷敷]. Leigongpaozhilun[雷公炮炙論]. North and South dynasty period. In Wang XF, ed. Leigongpaozhilun(Jiyiben)[雷公炮炙論(輯佚本)]. Shanghai: Shanghai University of TCM Publishing House, 1986: 97.
19. Tao HJ[陶弘景]. Mingyibielu[名醫別錄]. Liang period, 456-536. In: Shang ZJ, ed. Mingyibielu(Jijiaoben)[名醫別錄(輯校本)]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1986: 242.
20. Tao HJ[陶弘景]. Bencaojingjizhu[本草經集注]. Liang period, 456-536. In: Shang ZJ, Shang YS, ed. Bencaojingjizhu(Jijiaoben)[本草經集注(輯校本)]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1994: 354.
21. Unknown, Rihuazibencao[日華子本草]. (Five Dynasties period, 907-960). In :Shang ZJ ed. Rihuazibencao [日華子本草] and Shukboncho[蜀本草]. Hefei: Anhui Science & Technology Press, 2005: 109.
22. Zhang YX[掌禹錫] et al, Jiayoubencao[嘉祐本草]. Song

- period, 1060. In :Shang ZJ ed. Jiayoubencao(Jifuben) 嘉祐本草(輯複本). Beijing: Chinese Ancient Literature Press, 2009: 237—8.
23. Su S[蘇頌], et al. Bencaotujing[本草圖經]. Song period, 1061. In :Shang ZJ, ed. Bencaotujing[本草圖經]. Hefei: Anhui Science & Technology Press, 1994: 265—6.
24. Dang SM[唐慎微]. Jingshizhengleidaguanbencao[經史證類大觀本草, 大觀本草]. Song period, 1108. In :Shang ZJ ed. daguanbencao[大觀本草]. Hefei: Anhui Science and Technology Press, 2002: 341—3.
25. Chen SW[陳師文] et al. Taipinghuiminhejijufang[太平惠民和劑局方]. Song period, 1107. Taipinghuiminhejijufang[太平惠民和劑局方]. Taipei: Xuanfeng Press, 1975: 6.
26. Zhao J[趙佶]. Shengjizonglu[聖濟總錄] Song period, 1118. Shengjizonglu[聖濟總錄]. Seoul: Euseongdang, 1993: 857, 1187.
27. Lee G[李杲]. Zhenzhunangbuyiyaoxingfu[珍珠囊補遺藥性賦]. Yuan period. Zhenzhunangbuyiyaoxingfu [珍珠囊補遺藥性賦] and Leigongpaozhixingjie[雷公炮製藥性解]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Press, 1986: 56.
28. Wang HG[王好古]. Tangyebencnao[湯液本草]. Yuan period, 1289. In: Zhang YP, ed. Tangyebencnao[湯液本草]. Beijing: China Medical Science & Technology Press, 2012: 62—3.
29. Zhu ZH[朱震亨]. Bencaoyanyibuyi[本草衍義補遺]. Yuan period, 1347. In: Jin JP ed. Geumwonsadaegauhakjeonseo · Ha[金元四大家醫學全書 · 下]. Seoul: Bubin Publisher, 2007: 72.
30. Liu WQ[劉文泰], et al. Bencaopinhuijingyao[本草品彙精要]. Ming period, 1505. In: Lu Z, Li ZY, eds. Bencaopinhuijingyao[本草品彙精要]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2013: 285—7, 316—7.
31. Xue J[薛己]. Bencaoyueyan[本草約言]. Ming period. In: Zang SH, Yang TZ, Du FJ, eds. Bencaoyueyan [本草約言]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2015: 17—8.
32. Chen JM[陳嘉謨]. Bencaomengquan[本草蒙筌]. Ming period, 1565. In: Zhang YS, Han XJ, Zhao HL, eds. Bencaomengquan[本草蒙筌]. Beijing: Chinese Ancient Literature Press, 2008: 137—8.
33. Li C[李梴]. Yixuerumen[醫學入門]. Ming period, 1575. Pyeonjueuihakipmum[編註醫學入門]. Seoul: Bubin Publisher, 2006: 190, 216.
34. Li SZ[李時珍]. Bencaogangmu[本草綱目]. Ming period, 1578. In: Z Q, ed. Bencaogangmu(jiaodianben) 本草綱目(校點本). Beijing: People's Health Publishing House, 1982: 1185—90, 1192—1200.
35. Li ZZ[李中梓]. Leigongpaozhixingjie[雷公炮製藥性解]. Published in 1622. (Myeong period). Zhenzhunangbuyiyaoxingfu[珍珠囊補遺藥性賦] and Leigongpaozhixingjie[雷公炮製藥性解]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Press, 1986: 124—5.
36. Miao XY[繆希雍]. Paozhidafa[炮炙大法]. Ming period, 1622. In: Cheng L, ed. Paozhidafa[炮炙大法]. Beijing: China Medical Science & Technology Press, 2012: 21—3.
37. Li ZZ[李中梓]. Bencaozhengyao[本草徵要]. Ming period, 1637. In: Bao LF, ed. Lizhongzi Yixuequanshu 李中梓醫學全書. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 1999: 126.
38. Wang A[汪昂]. Bencaoyidu[本草易讀]. Ching period. Bencaoyidu[本草易讀]. Taiyuan: Shanxi Science Technology Publishing House, 2015: 241—4.
39. Wang A[汪昂]. Bencaobeiyao[本草備要]. Ching period, 1694. In: Zheng JS ed. Bencaobeiyao[本草備要]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2005: 28—31.
40. Zhang L[張璐]. Benjingfengyuan[本經逢原]. Ching period, 1695. In: Gu M, Yang YZ, ed. Benjingfengyuan[本經逢原]. Beijing: China Medical Science & Technology Press, 2011: 101—2.
41. Yan J[嚴潔] et al. Depeibencao[得配本草]. Ching period, 1761. Depeibencao[得配本草]. Taiyuan: Shanxi Science and Technology Press, 2014: 104—6.
42. Huang GX[黃宮繡]. Bencaoqiuzhen[本草求真]. Ching period, 1769. In: Wang SM, ed. Bencaoqiuzhen[本草求真]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 1997: 118—9, 164—6.
43. Chen NZ[陳念祖]. Shennongbencaojingdu[神農本草經讀]. Ching period, 1803. In: Lin HG et al, eds. Chenxiuyuanxixuequanshu[陳修園醫學全書]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 1999: 802.
44. Yao L[姚瀾]. Bencaofenjing[本草分經]. Ching period, 1840. In: Fan L, ed. Bencaofenjing[本草分經]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2015: 57, 89—90.
45. Ling H[凌奭]. Bencaohaili[本草害利]. Ching period, 1862. Bencaohaili[本草害利]. Beijing: Traditional Chinese Medicine Classics Press, 1982: 94—5.
46. Zhang XC[張錫純]. Yixuezhongzhongcanxiluzhongce 醫學衷中參西錄(中冊). Ching period, 1909. In: Wang YK, Yang YY, Li BZ, eds. Shijiazhuang: Hebei Science & Technology Press, 1985: 90—1.
47. Cao BZ[曹炳章]. Zengdingweiyao[增訂偽藥條辨]. Republic of China, 1927. In: Liu DR, ed. Fuzhou: Fujian Science & Technology Press, 2004: 113—4.
48. Zhang SY[張壽頤]. Bencaozhengyi[本草正義]. Republic of China, 1932. In: An SY, Kim SI, eds. Bencaozhengyi

- [本草正義]. Seoul: Jisangsa, 2011: 556—60.
49. Yu HT[俞孝通] et al. Hyangyakjipyeongbang[鄉藥集成方]. Joseon period, 1433. Seoul: Dongyang Medicinal Books, 1973: 626.
 50. Heo J[許浚]. Dongeuibogam[東醫寶鑑]. Joseon period, 1613. Seoul: Bubin Publisher, 2005: 1311, 1314.
 51. Lee G, Doh EJ, Lee SH, Kim JH. Herbological review of *Arisaematis Rhizoma Preparata cum Bovis Fel*. Korean Herb Med Inf. 2020 ; 8 : 159—66.
 52. Ministry of Korean Food and Drug Safety. The Korean Herbal Pharmacopoeia, KFDA Notification No. 2020-73.
 53. Commission of Chinese Pharmacopoeia. Pharmacopoeia of the Peoples Republic of China. Beijing: China Medical Science Press, 2015: 57—8, 119—21, 261, 420.
 54. Zhao TF, Zhang Q, Zhang W, Wu H, Yu HL, Wang HZ. Study on inflammatory effect of toxic raphides from *Pinellia ternate* and its correlation with macrophages. China J Chin Mater Med. 2013 ; 38 : 1041—45.
 55. Tang LY, Wu HW, Wang ZJ, He Y, Fu MH, Fang J. Investigation of attenuating toxicity mechanism of processing for *Arisaema erubescens* (II). Chin J Exp Tradit Med Formulae. 2013 ; 19 : 1—4.
 56. Liang Z, Zhang J, Wong L, Yi T, Chen H, Zhao Z. Characterization of secondary metabolites from the raphides of calcium oxalate contained in three Araceae family plants using laser microdissection and ultra-high performance liquid chromatography-quadrupole/time of flight-mass spectrometry. Eur J Mass Spectrom. 2013 ; 19 : 195—210.
 57. Yu H, Pan Y, Wu H, Ge X, Zhang Q, Zhu F, Cai B. The alum-processing mechanism attenuating toxicity of Araceae *Pinellia ternata* and *Pinellia pedatisecta*. Arch Pharm Res. 2015 ; 38 : 1810—21.
 58. Zhu F, Yu H, Wu H, Shi R, Tao W, Qiu Y. Correlation of *Pinellia ternata* agglutinin and *Pinellia ternata* raphides' toxicity. China J Chin Mater Med. 2012 ; 37 : 1007—11.
 59. Yu HL, Zhu FG, Wu H. Study of toxic proteins on raphides from *Pinellia ternata* and *Pinellia pedatisecta* Schott. Chin J Tradit Chin Med Pharm. 2011 ; 26 : 1037—42.
 60. Ge XY, Wu H. Analysis of the composition of poisonous raphides in Araceae plant. Chin J Pharm Anal. 2010 ; 30 : 190—3.
 61. Yu HL, Wu H, Zhu FG. Monosaccharides in the saccharides of toxic raphide of four toxic Araceae medicinal herbs. J Nanjing Univ Tradit Chin Med. 2010 ; 26 : 193—5.
 62. Wu H, Ge X, Yu H, Chen L. Comparisons of crystal form of raphides to toxicity raphide in four poisonous herbs of Araceae family. China J Chin Mater Med. 2010 ; 35 : 1152—5.
 63. Wu H, Le W, Hong T, Ji R, Ye DJ. Studies on stimulating components of raw *Pinellia ternata* (Thunb.) (Banxia). China J Chin Mater Med. 1999 ; 24 : 725—63.
 64. Wu H, Ji R, Qiu LY, Ye DJ. Studies on quantification indexes in stimulation of raw *Rhizoma Pinellia*. Chin Tradit Pat Med. 2000 ; 22 : 419—21.
 65. Zhong LY, Wu H, Zhang KW, Wang QR. Study on irritation of calcium oxalate crystal in raw *Pinellia ternata*. China J Chin Mater Med. 2006 ; 31 : 1707—10.
 66. Zhu FG, Shi RJ, Yu HL, Wu H, Tao WT, Gong L. Inflammation-induced effect of toxic raphides from *Pinellia ternata*. Chin Tradit Herb Drug. 2012 ; 43 : 739—42.
 67. Wu H, Zhong LY. Study on irritation of calcium oxalate crystal in Araceae plant. China J Chin Mater Med. 2008 ; 33 : 380—4.
 68. Yu HL, Zhang Q, Wu H, Shao C, Zhao TF, Li Z. Comparative study on pro-inflammatory toxicity of *Pinellia pedatisecta* before and after being processed with alum. China J Chin Mater Med. 2013 ; 38 : 3893—7.
 69. Liu XQ, Wu H, Yu HL, Pan YZ. Irritability of Agglutinin from *Pinellia ternata* Breit, *Pinellia pedatisecta* Schott and *Typhonium giganteum* Engl. Chin J Exp Tradit Med Form. 2011 ; 17 : 244—7.
 70. Yu HL, Zhu FG, Wu H. Study of toxic proteins on raphides from *Pinellia ternata* and *Pinellia pedatisecta* Schott. Chin J Tradit Chin Med Pharm. 2011 ; 26 : 1037—42.
 71. Liu XQ, Wu H, Yu HL, Zhao TF, Pan YZ, Shi RJ. Purification of a lectin from *Arisaema erubescens* (Wall.) Schott and its pro-inflammatory effects. Molecules. 2011 ; 16 : 9480—94.
 72. Pan YZ, Yu HL, Wu H, Chen YQ, Wang KL. Research on the relationship between raphides and lectin from *Pinellia pedatisecta* induce inflammatory and macrophage. Chin J Tradit Chin Med Pharm. 2014 ; 29 : 1397—401.
 73. Wu H, Zhong LY, Li W, Ye DJ. Study on processing mechanism of *Pinellia ternate*. China J Chin Mater Med. 2007 ; 32 : 1402—6.
 74. Liang J, Liu XM, Zhang ZL. The content of calcium oxalate crystal in different processed products of *Pinellia ternata* in comparison with the RP-HPLC method. Lishizhen Med Mater Med Res. 2015 ; 26

- : 1121—3.
75. Liang J, Liu XM, Zhang ZL, Shen SS, Wu RH. Study on processing of origin integration method and technology of Pinelliae Rhizoma Praeparatum cum Zingibere et Alumine. *Chin Tradit Herb Drug*. 2015 ; 46 : 1302—6.
 76. Olapade AA, Umeonuorah UC. Mineral, vitamin and antinutritional content of African breadfruit (*Treculia africana*) seeds processed with alum and trona. *IOSR J Environ Sci Toxicol Food Technol*. 2013 ; 5 : 71—8.
 77. Yu HL, Wang W, Wu H, Shen M, Zhang YB, Li SH. Effect of processing on toxic components lectin from four kinds of Araceae toxic medicines. *Chin J Chin Mat Med*. 2019 ; 44: 5398—404.
 78. Su T, Tan Y, Tsui MS, Yi H, Fu XQ, Li T, Chan CL, Guo H, Li YX, Zhu PL, Tse AKW, Cao H, Lu AP, Yu ZL. Metabolomics reveals the mechanisms for the cardiotoxicity of Pinelliae Rhizoma and the toxicity-reducing effect of processing. *Sci Rep*. 2016 ; 6 : 34692.
 79. Fueki T, Tanaka K, Obara K, Kawahara R, Namiki T, Makino T. The acrid raphides in tuberous root of *Pinellia ternata* have lipophilic character and are specifically denatured by ginger extract. *J Nat Med*. 2020 ; 74 : 722—31.
 80. Jin YP, Wu H, Yu HL, Pan YZ, Chen YQ, Wang KL, Zhang CC, Wang W. Antagonism mechanism of gingerols against inflammatory effect of toxic raphides from *Pinella pedatisecta*. *China J Chin Mater Med*. 2016 ; 41 : 1087—92.
 81. Yu HL, MAO SH, Zhao TF, Wu H, Pan YZ, Shu CY. Antagonistic effect of gingerols against TNF- α release, ROS overproduction and RIP3 expression increase induced by lectin from *Pinellia ternata*. *China J Chin Mater Med*. 2015 ; 40 : 3630—5.
 82. Shi R, Wu H, Yu H, Chen L. The research of ginger detoxification to *Pinellia ternate*-anti-inflammatory effect of ginger on inflammation induced by raphides in *pinellia ternate*. *Pharmacol Clin Chin Mater Medica*. 2010 ; 26 : 42—4.
 83. Wu X, Wang S, Lu J, Jing Y, Li M, Cao J, Bian B, Hu C. Seeing the unseen of Chinese herbal medicine processing (Paozhi): advances in new perspectives. *Chin Med* 2018 ; 13 : 4.
 84. Yu H, Pan Y, Wu H, Ge X, Zhang Q, Zhu F, Cai B. The alum-processing mechanism attenuating toxicity of Araceae *Pinellia ternata* and *Pinellia pedatisecta*. *Arch Pharm Res*. 2015 ; 38 : 1810—21.
 85. Xu XL, Shang Y, Jiang JG. Plant species forbidden in health food and their toxic constituents, toxicology and detoxification. *Food Funct*. 2016 ; 7 : 643.
 86. Xiong Y, Wu H, Liu FY. Determination of alum residual amount in *Rhizoma Pinelliae Preparata*. *Chin J Inform TCM*. 2010 ; 17 : 36—7.
 87. Meng QL, Gu J, Zhang YM, Zhu M, He MR. Effects on the quality of rhizome *pinelliae preparata* with different processing methods. *World J Integr Tradit West Med*. 2018 ; 13 : 941—4.
 88. Ma S, Yang XM, Zhao RH. Speciation Analysis of aluminum in *Rhizoma Pinelliae* before and after alum processing. *Chin J Spectroscopy Laboratory*. 2011 ; 28 : 2983—6.
 89. Ma S, Yang XM, Xue YM, Zhou MY, Wang CM. Effects of simulative gastrointestinal system on transformations of aluminum species in alum processing Chinese medicines. *Chin J Spectroscopy Lab*. 2012 ; 29 : 3103—5.
 90. Wu Y, Zhou Z, Xiong Y, Wang Y, Sun J. Assay of aluminum content in alum and alum-processed medicinal herbs and its distribution in blood and brain in mice. *China J Chin Mater Med*. 1999 ; 24 : 84—6.
 91. Li Y, Yu HL, Wang W, Mao SH, Wang KL, Wu H. HPLC fingerprints of pig, cattle and sheep biles. *China J Chin Mater Med*. 2018 ; 43 : 2580—5.
 92. Seo MJ, Lee YS, Lee JW, An HJ, Ryu HK, Kim HK, Hong SH. Comparative analysis of the physicochemical characteristics of bear, pig, and cow biles. *Food Eng Prog*. 2016 ; 20 : 349—56.
 93. Liu XF, Cui YC, Shan GS, Xu N, Gao H. Study on contents change of bile acids before and after fermentation of *Arisaema cum Bile*. *Mod Chin Med*. 2019 ; 21 : 375—9.
 94. Chen Y, Yu H, Wu H, Chen J, Wang W, Cheng Z, Shan X, Cai B. Study on identification of fermentation products and mixed steamed products of *Arisaema Cum Bile*. *World Chin Med*. 2019 ; 14 : 283—6.
 95. Zhao Q, Shan G, Xu D, Gao H, Shi J, Ju C, Lin G, Zhang F, Jia T. Simultaneous analysis of twelve bile acids by UPLC-MS and exploration of the processing mechanism of bile *Arisaema* by fermentation. *J Anal Methods Chem*. 2019 ; 2019 : 2980596.
 96. Saso L, Grippa E, Gatto MT, Silvestrini B. Original article inhibition of calcium oxalate precipitation by bile salts. *Int J Urol*. 2001 ; 8 : 124—7.
 97. Gleeson D, Murphy GM, Dowling RH. Calcium binding by bile acids: in vitro studies using a calcium ion electrode. *J Lipid Res*. 1990 ; 31 : 781—91.
 98. Fantin G, Fogagnolo M, Delso I, Merino P.

- Exploratory spectroscopic and computational studies of the anion binding properties of methyl hyocholate in organic solvent, *Tetrahedron*, 2017 ; 73 : 1698—704.
99. Davis AP, Perry JJ, Warham RS. Anion recognition by alkyl cholates: Neutral anionophores closely related to a natural product, *Tetrahedron Lett*, 1998 ; 39 : 4569—72.
 100. Škrtić D, Filipović-Vinceković N, Babić-Ivančić V, Tušek-Božić Lj. Influence of sodium cholate on the crystallization of calcium oxalate, *J Cryst Growth*, 1993 ; 3—4 : 189—95.
 101. Moor EW, Celic L, Ostrow JD. Interactions between ionized calcium and sodium taurocholate: Bile salts are important buffers for prevention of calcium-containing gallstones, *Gastroenterology*, 1982 ; 83 : 1079—89.
 102. Sönmez Ş, Darilmaz DÖ, Beyatli Y. Determination of the relationship between oxalate degradation and exopolysaccharide production by different *Lactobacillus* probiotic strains, *Int J Dairy Technol*, 2018 ; 71 : 741—52.
 103. Hatch M. Gut microbiota and oxalate homeostasis, *Ann Transl Med*, 2017 ; 5 : 36.
 104. Sadaf H, Raza SI, Hassan SW. Role of gut microbiota against calcium oxalate, *Microb Pathog*, 2017 ; 109 : 287—91.
 105. Turrone S, Vitali B, Bendazzoli C, Candela M, Gotti R, Federici F, Pirovano F, Brigidi P. Oxalate consumption by lactobacilli: evaluation of oxalyl-CoA decarboxylase and formyl-CoA transferase activity in *Lactobacillus acidophilus*, *J Appl Microbiol*, 2007 ; 103 : 1600—9.
 106. Federici F, Vitali B, Gotti R, Pasca MR, Gobbi S, Peck AB, Brigidi P. Characterization and heterologous expression of the oxalyl coenzyme A decarboxylase gene from *Bifidobacterium lactis*, *Appl Environ Microbiol*, 2004 ; 70 : 5066—73.
 107. Jonsson S, Ricagno S, Lindqvist Y, Richards NGJ. Kinetic and mechanistic characterization of the formyl-CoA transferase from *Oxalobacter formigenes*, *J Biol Chem*, 2004 ; 279 : 36003—12.
 108. Berthold CL, Moussatche P, Richards NGJ, Lindqvist Y. Structural basis for activation of the thiamin diphosphate-dependent enzyme oxalyl-CoA decarboxylase by adenosine diphosphate, *J Biol Chem*, 2005 ; 280 : 41645—54.
 109. Tang SY. Study on optimum fermentation conditions of fermented Dan nanxing(膽南星). A Masters Dissertation, Beijing University of Chinese Medicine, 2012.