

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2020.22.011

基于麻子仁丸治疗功能性便秘复方研究的整合医学模式探讨

卞兆祥^{1,2,3*}, 郑颂华^{1,2,3}, 赵晨⁴, 张轩^{1,2,3}, 黄韬¹, 林成源¹, 商洪才⁵, 钟丽丹^{1,2}

1. 香港浸会大学中医药学院, 中国香港特别行政区九龙城区九龙塘浸会大学道 7 号, 999077; 2. 香港中医药临床研究中心; 3. 中国 EQUATOR (Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research) 中心; 4. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所; 5. 北京中医药大学东直门医院

摘要 基于循证证据是中医药融入整合医学体系中且被广泛使用的前提, 以麻子仁丸研究为例, 从文献、临床、临床基础等方面对麻子仁丸治疗功能性便秘进行研究, 阐述了麻子仁丸治疗功能性便秘的疗效和作用机制, 为麻子仁丸作为功能性便秘的临床治疗推荐药物之一奠定基础, 并依此提出“文献-临床-临床基础”相结合的中药复方整合医学研究探索模式。

关键词 功能性便秘; 麻子仁丸; 整合医学

整合医学 (holistic integrative medicine, HIM) 的概念最早在 2001 年由王永炎院士基于中西医结合的发展史而提出, 认为在东西方科学差异与交融的大背景下, 中医与西医的整合将是历史的必然^[1]。2012 年, 樊代明院士对整合医学的理念进行了全面、深入的阐述与剖析^[2], 认为整合医学是一种关于医学模式的认知体系, 旨在通过整合医学各领域最先进的知识理论和临床各专科最有效的实践经验, 并根据社会、环境、心理的现实进行调整, 使之成为更加符合人体健康和疾病治疗的新的医学体系^[3]。在近 10 年的发展中, 整合医学引起了中西医学界的共鸣, 在理论研究和实践探索方面均取得了一定的进展, 将成为未来医学发展的必由之路^[4]。

我们在过去近 20 年的麻子仁丸治疗功能性便秘的研究中, 积极探索如何进行中医药整合医学的研究模式, 并逐步建立起“文献-临床-临床基础”这一切实可行的研究范式。现将研究过程作一概述, 并据此对复方研究的整合医学模式进行探讨。

1 麻子仁丸治疗功能性便秘的文献研究

1.1 厘清脾约证与功能性便秘

麻子仁丸出自汉代张仲景《伤寒论》第 247 条“趺阳脉浮而涩, 浮则胃气强, 涩则小便数,

浮涩相搏, 大便则硬, 其脾为约, 麻子仁丸主之”。从其所述的临床症状可知, 麻子仁丸可用于治疗以大便硬为主症之“脾约”。其病机为胃热亢盛而制约脾正常转输津液, 故此乃实证而非虚证。因此, 该方后来一直被用于治疗以便秘为主的临床病证, 并在原方基础上进行加减应用。《中华人民共和国药典 (2010 版)》^[5] 明确注明该方具有润肠通便功效, 用于治疗肠热津亏所致的便秘, 症见大便干结难下、腹部胀满不舒; 习惯性便秘见上述证候者。

1.2 基于文献探讨中药复方治疗便秘存在的问题

采用循证系统评价的方法, 全面检索了 1994 年 1 月至 2014 年 4 月在国内期刊上公开发表的中药复方治疗便秘的临床研究, 对纳入的 485 项研究进行了系统评价和 Meta 分析^[6-7]。结果发现: 1) 大多数试验对研究疾病的定义以便秘或慢性便秘为主, 功能性便秘或含其中, 而很少明确提出功能性便秘的纳入标准; 2) 无论方剂还是药物, 麻子仁丸及其组成都是临床研究中常用的; 3) 与其他西医疗法比较, 中药复方在治疗便秘方面具有优势, 主要表现在副作用少、药物依赖性低等方面; 4) 纳入的临床试验本身证据级别较低, 难以将研究结果直接推荐到临床应用。

2 开展高级别循证证据的临床研究

麻子仁丸的有效性和安全性是临床评价的首要

* 通讯作者: bianzxiang@gmail.com, (852) 34112905

内容, 因此, 先后开展了多项临床随机对照研究, 针对中药复方中的关键问题, 如剂量、安慰剂等进行研究, 分别在香港浸会大学、香港中文大学和天津中医药大学、天津中医药大学第一附属医院实施, 主要包括剂量优化的试验、安慰剂对照的疗效与安全性试验、与临床常用药物的对照试验、麻子仁丸对证候影响的试验等。

2.1 优效剂量确定试验

依据《伤寒论》, 结合《中华人民共和国药典(2010 版)》^[583] 麻子仁丸的剂量, 确定每日 5 g、10 g、15 g 3 个剂量组, 以配方颗粒入药。根据国际权威罗马Ⅲ功能型便秘诊断标准^[8], 纳入 96 例受试者, 排除器质性胃肠病。按照循证医学临床设计的严格要求, 将患者随机分配入 3 个剂量组, 受试者单盲, 比较 3 组患者服药 8 周后与停药随访 8 周后的疗效与安全性。评估方法包括每次就诊时中医师根据症状记录表及不良反应记录表等所进行的测评, 以及患者自行记录的排便日志。结果表明, 每日 15 g 剂量组的患者在排便次数和便秘相关症状方面的改善优于其他两组, 且无明显的副作用。由此确定麻子仁丸治疗功能性便秘的最优剂量为每日 15 g^[8]。

2.2 安慰剂对照试验

麻子仁丸对功能性便秘的疗效是否为安慰剂效应, 这也是中药临床治疗中最常受到的质疑之一^[14]。于是, 我们进行了麻子仁丸治疗实证功能性便秘的随机双盲安慰剂对照的单中心试验, 采用 8 周服药、8 周停药随访观察的方法, 将 120 例实证(如实热证)的功能型便秘受试者随机分入麻子仁丸治疗组(每日 15 g)或麻子仁丸安慰剂对照组。结果显示, 麻子仁丸治疗组患者每周完全自主排便次数、排便频率的改善均明显优于安慰剂对照组, 两组自主排便的反应率分别为 43.3% 和 8.3%, 差异具有统计学意义^[8]。

2.3 与临床常用药物的对照试验

在安慰剂对照试验的基础上, 继续开展了麻子仁丸与新来福通便丸(香港医院管理局治疗便秘的常用药物^[11]以及安慰剂治疗功能性便秘的双盲双模拟随机对照试验, 观察麻子仁丸治疗功能性便秘的疗效。该研究将 291 例实热证功能性便秘患者随机分为麻子仁丸加新来福安慰剂组、麻子仁丸安慰剂加新来福组、麻子仁丸安慰剂加新来福安慰剂组 3 组。3 组服药 8 周, 随访 8 周。结果表明, 麻

子仁丸加新来福安慰剂组与麻子仁丸安慰剂加新来福组的疗效相当, 且均优于麻子仁丸安慰剂加新来福安慰剂组; 随访期间, 麻子仁丸疗效仍有延续作用, 各组每周完全自主排便反应率差异具有统计学意义^[12-13]。

2.4 病证结合的临床研究试验

我们又开展了麻子仁丸辨证治疗功能性便秘的双盲随机对照实验^[14], 以同样的观察周期(8 周治疗+8 周随访), 比较麻子仁丸固定处方组、麻子仁丸随证加减组(只限于两种中药)和乐可舒组(比沙可啶)对功能性便秘的疗效。结果表明, 麻子仁丸固定处方组与随证加减组间疗效差异无统计学意义, 且两中药组与乐可舒组疗效相当; 而在随访期, 麻子仁丸固定处方组有疗效延续作用, 并且优于乐可舒组。3 组在治疗后实热证候积分均有明显下降, 差异具有统计学意义, 但两中药组更明显, 反映了证候与疾病进程的内在关联; 停药后乐或舒组的实热证候积分较两中药组明显升高, 说明辨证治疗的重要性。

以上 4 项临床试验均在实施之前进行了设计优化, 并完成了伦理审核以及临床试验注册登记。这一系列临床研究均按照国际标准^[15]进行报告并发表论文^[8,13], 为证明麻子仁丸是治疗功能性便秘的有效药物提供了高质量临床研究证据。为了进一步提高中药复方临床试验的质量, 还与国际方法学团队合作, 制订了中药复方临床试验报告的统一标准(CONSORT-中药复方 2017)^[14]。

3 麻子仁丸治疗功能性便秘的基础研究

基于临床研究的结果, 对麻子仁丸治疗功能性便秘的作用机制及药理分析等开展了系列基础研究。通过对麻子仁丸的原药材、炮制品、制剂、及其制成品在患者肠道、血清中吸收成分的分析, 采用血清药理学、肠道菌群药理学等手段, 确定了麻子仁丸主要被吸收的活性成分群, 并且建立了活性成分作用靶点预测工具(MOST)^[17]; 在此基础上, 通过聚焦网络药理学方法成功确立了麻子仁丸中药复方活性成分的作用靶点及其信号通路, 这些通路包括乙酰胆碱信号通路、雌激素信号通路、前列腺素信号通路、大麻素信号通路和嘌呤信号通路, 部分阐明了麻子仁丸调整肠道功能的作用机制^[18], 其中部分通路对于治疗功能性便秘的药物开发有重要意义。另外, 通过药物代谢组学的方法, 发现麻

子仁丸对油酸酰胺信号通路的调节作用是解释麻子仁丸停药后续效应的独特作用机制, 明显区别于对照药物番泻苷的临床效应^[19]。

4 讨论

整合医学的研究可以将一种药的多数适应症进行比较和挖掘, 从而获得具有优效性的适应症, 再进一步研究其有效性的作用机理。因此, 对于中药或者复方而言, 整合医学研究无疑是既有现代科技及医学特色又能保持中医药传统文化底蕴的一种优化模式^[20]。本研究展示了在麻子仁丸系列研究中所探索出的从文献挖掘—临床试验—临床基础研究的研究路径。其中, 文献研究提供了麻子仁丸治疗功能性便秘的基础知识及应用现状, 同时也说明了临床研究的质量是影响临床证据级别这一重要问题。在临床研究中, 应首先确定药物的剂量, 严格设计系列的临床试验以说明其安全性与疗效, 此外, 亦与临床常用药物比较以观察其疗效优劣。最后, 在临床疗效引导下, 开展作用机制及药理学研究。这或许可以作为中药复方整合研究的一种参考, 当然, 除此之外, 亦不排除其他的研究路径, 如机制研究引导, 再开展临床研究等模式。

参考文献

- [1] 王永炎. 整合医学理念的形成与提出 [J]. 北京中医药大学学报, 2016, 39(7): 533-535.
- [2] 樊代明. 整合医学初探 [J]. 医学争鸣, 2012, 3(2): 3-12.
- [3] 樊星, 杨志平, 樊代明. 整合医学再探 [J]. 医学与哲学(A), 2013, 36(3): 6-11, 27.
- [4] 樊代明. 医学不是科学, 整合医学才是未来 [J]. 重庆中草药研究, 2018, (1): 1-18.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(2010 版) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010.
- [6] CHENG CW, BIAN ZX, WU TX. Systematic review of Chinese herbal medicine for functional constipation [J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(39): 4886-4895.
- [7] ZHONG LLD, ZHENG G, DA GL, et al. Chinese herbal medicine for constipation: zheng-based associations among herbs, formulae, proprietary medicines, and herb-drug interactions [J]. Chin Med, 2016, 11(1): 1-11.
- [8] DROSSMAN DA, DUMITRASCU DL. Rome III: new standard for functional gastrointestinal disorders [J]. J Gastrointest Liver Dis, 2006, 15(3): 237-241.
- [9] CHENG CW, BIAN ZX, ZHU LX, et al. Efficacy of a Chinese herbal proprietary medicine (Hemp Seed Pill) for

- functional constipation [J]. Am J Gastroenterol, 2011, 106(1): 120-129.
- [10] BIAN ZX, MOHER D, DAGENAIS S, et al. Improving the quality of randomized controlled trials in Chinese herbal medicine, part II: control group design [J]. J Chin Integr Med, 2006, 4(2): 130-136.
- [11] Central Co-ordinating Committee (Medicine). Handbook of internal medicine [M]. Hong Kong: Hong Kong Hospital Authority, 2008: 17.
- [12] ZHONG LL, CHENG CW, CHAN Y, et al. Chinese herbal medicine (Ma Zi Ren Wan) for functional constipation: study protocol for a prospective, double-blinded, double-dummy, randomized controlled trial [J]. Trials, 2013, 14(1): 1-9.
- [13] ZHONG LL, CHENG CW, KUN W, et al. Efficacy of MaZiRenWan, a Chinese herbal medicine, in patients with functional constipation in a randomized controlled trial [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2019, 17(7): 1303-1310.
- [14] CHENG CW, ZHANG L, ZHAO C, et al. Whether syndrome differentiation affects treatment result: study protocol of MaZiRenWan (麻子仁丸) for functional constipation in a randomized controlled Trial [J]. Chin J Integr Med, 2018, 25(3): 1-7.
- [15] MOHER D, SCHULZ KF, ALTMAN DG, et al. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel group randomized trials [J]. Lancet, 2001, 357(9263): 1191-1194.
- [16] CHENG CW, WU TX, SHANG HC, et al. CONSORT Extension for Chinese herbal medicine formulas 2017: recommendations, explanation, and elaboration [J]. Ann Intern Med, 2017, 167(2): 112-121.
- [17] HUANG T, MI H, LIN C, et al. MOST: most-similar ligand based approach to target prediction [J]. Bmc Bioinformatics, 2017, 18(1): 165-176.
- [18] HUANG T, NING Z, HU D, et al. Uncovering the mechanisms of Chinese herbal medicine (MaZiRenWan) for functional constipation by focused network pharmacology approach [J]. Front Pharmacol, 2018, 9(270): 1-11.
- [19] HUANG T, ZHAO L, LIN CY, et al. Chinese herbal medicine (MaZiRenWan) improves bowel movement in functional constipation through down-regulating oleamide [J]. Front Pharmacol, 2020, 10(1570): 1-10.
- [20] 杨志平, 刘运芳, 樊代明. 从屠呦呦获得诺贝尔生理学或医学奖谈整合医学 [J]. 中医杂志, 2016, 57(14): 1171-1176.

Exploration on the Integrated Medicine Model Based on the Research of *Maziren Pills* (麻子仁丸) in The Treatment of Functional Constipation

BIAN Zhaoxiang^{1,2,3}, ZHENG Songhua^{1,2,3}, ZHAO Chen⁴, ZHANG Xuan^{1,2,3}, HUANG Tao¹, LIN Chengyuan¹, SHANG Hongcai⁵, ZHONG Lidan^{1,2}

1. School of Chinese Medicine of Hong Kong Baptist University, Kowloon, 999077; 2. Hong Kong Chinese Medicine Clinical Research Center, 3. China Enhancing the Quality and Transparency of Health Research Center, 4. Institute Of Basic Research In Clinical Medicine, China Academy Of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100700; 5. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100700

ABSTRACT Based on the evidence-based evidence that traditional Chinese medicine is integrated into the integrated medical system and is widely used, taking the research of *Maziren Pills* as an example, a series of studies on the treatment of functional constipation by *Maziren Pills* have been started from the literature, clinical, and clinical basis. The curative effect and mechanism of *Maziren Pills* in the treatment of functional constipation are described, which lays the foundation for *Maziren Pills* as one of the recommended drugs for the clinical treatment of functional constipation, and based on this, the integration of traditional Chinese medicine combining “document-clinical-clinical basis” is proposed. Medical research exploration mode.

Keywords *Maziren Pills* (麻子仁丸); functional constipation; integrated medicine

(收稿日期: 2020-06-01; 修回日期: 2020-11-07)

编辑: 叶晨

珍贵文献 临床科研必备《中医杂志》光盘合订本

《中医杂志》光盘检索系统收录了 1951 年~2013 年出版发行的《中医杂志》所有期刊(繁体字已转为简体字)。您可借助计算机阅读收录的任意一篇文章,而且可对光盘进行任意词或多组合条件检索,检索结果可以打印或下载保存。您可以在几秒钟内就能检索到某种疾病、某种疗法或某种药的相关文章,本光盘可按自然年、期排序,方便阅读与保存。1951 年~1986 年光盘还收录了扫描的原文版面图像。

邮购地址: 北京东直门内南小街 16 号中医杂志社, 邮政编码: 100700

电话: (010) 64035632 联系人: 杨秋雷(请在汇款单附言栏写明购买者的电话)

1951 年~1986 年光盘合订本每套(4 张光盘) 480 元

1987 年~1994 年光盘合订本每套(1 张光盘) 260 元

1995 年~2004 年光盘合订本每套(1 张光盘) 280 元

2005 年~2013 年光盘合订本每套(1 张光盘) 300 元



欢迎关注《中医杂志》公众号

科技精品光盘全文检索管理系统 3.5-《中医杂志》(1987-1994)

系统工具 检索结果 检索设置 桌面设置 帮助

