麻子仁丸的系列研究

Serial researches on *Ma-Zi-Ren* Pill

趙晨[1,2]　鄭頌華[1]　鐘麗丹[1]　黃韜[1]　寧子琬[1]　林成源[1]
趙玲[1]　商洪才[3]　呂愛平[1]　胡志遠[4]　卞兆祥[1]
ZHAO Chen, ZHENG Songhua, ZHONG Lidan, et al.
（1. 香港浸會大學中醫藥學院；2. 天津中醫藥大學；3. 北京中醫藥大學東直門醫院；4. 香港中文大學醫學院）

[摘要]　麻子仁丸是古代名方，對便秘有效。自2005年始，我們相繼從文獻、臨床、機制等方面開展了對麻子仁丸的系列研究。較為全面的對麻子仁丸的療效和機制進行了研究闡釋，為麻子仁丸的現代應用提供科學基礎。

[關鍵詞]　麻子仁丸；功能性便秘；系統研究；臨床試驗；機制研究

麻子仁丸，出自漢代張仲景《傷寒論》，治療「胃強脾弱」之「脾約證」。自漢以後，一直被用來治療以便秘為主的臨床病證。臨床應用，除以成藥形式外，臨床使用中以此方為基礎的加減應用亦很常見。但是，尚缺少科學證據說明其療效及其療效機理。我們團隊歷經十餘年時間，對麻子仁丸治療功能性便秘進行了文獻、臨床和機制相結合的系統性研究，基本探明了麻子仁丸的療效及其作用機制，為經典中醫古方的現代研究提供可供參考的個案。現將主要內容整理如下，供同道學者批評指正。

1　中藥複方治療便秘基線調查

我們系統檢索至2008年已出版的期刊雜誌上共485篇治療便秘的中藥複方研究文獻，並對研究結果進行了系統評價和Meta分析[1,2,3]。經統計，得到臨床常用的經典中藥古方依次為：麻子仁丸、補中益氣湯、濟川煎、增液湯、八珍湯等，並初步確定了便秘常用藥的概況；進一步的關聯分析發現，麻子仁、大黃、厚樸、枳實、杏仁、芍藥和芒硝等在諸多複方中為常用的藥物群，說明麻子仁丸是這些便秘處方的基礎方；同時，結果也表明：1）與其他西藥療法相比，中草藥在治療便秘方面顯現優勢；2）納入的研究證據級別較低，難以將研究結果直接推薦到臨床應用。

基於文獻研究結果及我們的臨床應用，基於功能性便秘的臨床高發病率及現時尚無有效的治療方案，我們將麻子仁丸作為治療便秘的中藥經典複方，對實證的功能型便秘患者開展系列研究。

2　臨床療效評價

中藥的有效性和安全性是臨床評價的主要內容。我們先後進行了4項臨床研究，分別在香港和天津進行，從確定優化劑量，到安慰劑對照、一線藥物對照、證候學探索，不斷深入地解讀麻子仁丸治療實證型功能型便秘的臨床療效與安全性，形成了全面、系統的臨床證據。

常言道：中藥的不傳之秘在於用量。傳統中藥的劑量確定常根據臨床經驗而定。麻子仁丸治療功能性便秘，劑量是我們進行臨床試驗的第一個問題。經查閱原著《傷寒論》，結合《中國藥典》麻子仁丸的劑量，確定每日5克、10克（藥典的推薦劑量）和15克三個劑量組（配方顆粒劑量），同時根據符合國際權威羅馬III功能型便秘診斷標準[4]，確定了臨床研究的納入與排除標準，在此基礎上，邀請97名受試者，並按照循證醫學的嚴格要求，將病人隨機分配入3個劑量組，採用受試者單盲以排除來自受試者的主觀因素影響，比較3組患者服藥8周後與停藥隨訪8周後的療效。結果表明，15克每天劑量組的療效在排便次數和便秘相關症狀上優於其他兩組，同時無明顯的副作用。因此，確定了麻子仁丸的研究最優劑量為每日15克，相當於每日攝入火麻仁21.7g、大黃10.9g、

香港浸會中醫學會版權所有 Copyright HBPCM All Rights Reserved

杏仁10.9g、芍藥5.4g、厚樸6.5g、枳實5.4g。

在確定最優劑量後，我們需要回答的另一個問題是：麻子仁丸的療效是不是一種安慰劑效應？這也是中藥臨床治療最常受到的質疑之一。於是，我們隨後進行了一項麻子仁丸治療實證功能型便秘的安慰劑對照研究，採用8周服藥、8周停藥隨防觀察的方法，將120名實證（實熱證或氣滯證）的功能型便秘受試者隨機分入麻子仁丸組（15克每天）或安慰劑組。結果顯示，服用麻子仁丸的治療組，每週完全自主排便次數、排便頻率的改善效果均明顯優於安慰劑組，兩組反應率分別為43.3%和8.3%，差異具有有統計學意義，此外還能在改善排便費力、腹痛症狀方面有治療優勢。由此說明，麻子仁丸並不是一種安慰劑。

比安慰劑好，只是療效驗證的第一步。此後，我們又開展了一項麻子仁丸與新來福通便丸（香港醫院管理局治療便秘之一線藥）以及安慰劑的雙盲雙模拟隨機對照試驗，以更大的樣本量觀察丸 特異性效應差異。研究沿用了之前的觀察週期，將291例實熱證功能型便秘患者隨機分入3組，分別是麻子仁丸真藥加新來福安慰劑組、麻子仁丸安慰劑加新來福真藥組、麻子仁丸安慰劑加新來福安慰劑組。結果發現在治療期麻子仁丸與新來福的療效相當，且均優於安慰劑組；在隨訪期，麻子仁丸仍有延續作用，麻子仁丸、新來福及安慰劑組每週完全自主排便反應率分別為47.7%，20.6%和17.5%。

在以上兩項驗證療效的臨床研究中，我們不僅要求受試者滿足羅馬III有關功能性便秘的診斷標準，同時還需滿足中醫實證的相關標準。在臨床研究中，證候一直是中醫治療的核心內容，辨證論治即成為中醫臨證之準繩，隨證加減是臨床治療的要素之一。但是在臨床研究的層面，我們尚缺少證候與療效相關的臨床證據。為此，我們與天津中醫藥大學團隊合作，在天津市開展了麻子仁丸雙盲隨機對照實驗，以同樣的觀察週期，對比麻子仁丸固定處方組、麻子仁丸隨證增減組（只限於兩種中藥）和西藥樂可舒組（比沙可啶）之間的療效比較。結果顯示，在功能性便秘的療效指標方面，麻子仁丸固定處方、隨證加減組間並無差異，且兩中藥組與樂可舒組療效相當；而在隨訪期，麻子仁丸固定處方組有療效延續作用，並且優於樂可舒組。在證候方面，三組在治療後實熱證候積分均有顯著下降，具有統計學意義，但兩中藥組更加明顯，反應了證候與疾病進程的內在關聯；停藥後西藥組的實熱證候積分較兩中藥組明顯反彈，說明對證治療的重要性。

四項臨床試驗均在實施之前進行了設計優化，並完成了倫理審核、臨床試驗註冊登記[5,6,7,8]，又以國際通用的報告規範發表了實驗方案[9,10,11]、報告了研究結果。劑量優化與安慰對照實驗結果發表於《美國胃腸病雜誌》[12]，與新來福對比的實驗結果發表於《臨床胃腸與肝膽病學雜誌》[13]。這一系列臨床研究，說明麻子仁丸是治療功能性便秘的有效藥物，並且優於現時臨床使用的一線治療藥物。

3 作用機制研究

麻子仁丸治療功能性便秘有效，為甚麼有效？其物質基礎是甚麼？為甚麼麻子仁丸治療組在停藥後對患者仍然有效？為此，我們在臨床療效研究的基礎上，對麻子仁丸的藥理機制進行了探討。我們通過藥學實驗研究其有效活性成份、並建立活性成分的作用靶點預測工具（MOST）[14]，通過聚焦網路藥理學方法成功確立麻子仁丸中藥複方活性成分的作用靶點及其信號通路（包括乙醯膽鹼、雌激素、前列腺素、大麻素和嘌呤信號通），闡明了麻子仁丸調整腸道功能的作用機制[15]；再者，通過藥物代謝組學的方法，首次發現麻子仁丸對油酸醯胺信號通路的調節作用是解釋麻子仁丸停藥後續效應的獨特作用機制，明顯區別於對照藥物番瀉苷的臨床效應。

4 小結

麻子仁丸的系列研究，為麻子仁丸治療功能性便秘提供了臨床療效的循證醫學證據，同時說明了其療效的物質基礎。這一研究提示我們：源於經典的中藥複方，經過歷代的臨床應用實踐（包括直接應用及其加減應用），為當代中醫藥人的臨床應用提供了大量的實證基礎，而且應當是中醫藥人的臨床實踐指南。與此同時，對於麻子仁丸的療效及其物質基礎的系列探索，亦為將其推薦進入現代醫學的臨床實踐指南提供了證據基礎，以此而拓展中醫藥的臨床應用。

香港註冊中醫學會版權所有 Copyright HKRCM All Rights Reserved

參考文獻

[1] Cheng C W, Bian Z X, Wu T X. Systematic review of Chinese herbal medicine for functional constipation.[J]. World Journal of Gastroenterology, 2009, 15(39):4886-4895.

[2] Zhong L L D, Zheng G, Da G L, 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):28.

[3] 鐘麗丹, 卞兆祥. 中醫藥治療慢性便秘療效評價方法述評[J]. 中醫雜誌, 2015, 56(23):2010-2012.

[4] Drossman DA, Corazziari E, Delvaux M, et al. (eds). Rome III: The Functional Gastrointestinal Disorders, 3rd edn. Degnon: McLean, VA , 2006: 516.

[5] A Dose Determination Study of Chinese Herbal Medicine for Functional Constipation [EB/OL]. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00299975, 07-03-2006/13-12-2018.

[6] An Effectiveness and Safety Study of Chinese Herbal Medicine for Functional Constipation. [EB/OL]. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00741936, 26-08-2008/13-12-2018.

[7] A Double-blinded,Double-dummy Clinical Trial of Chinese Herbal Medicine (MaZiRenWan) for Functional Constipation [EB/OL]. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01695850, 28-09-2012/13-12-2018.

[8] The significance of syndrome differentiation on outcome assessment in a randomized controlled trial of traditional Chinese medicine [EB/OL]. http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=5818, 23-10-2013/13-12-2018.

[9] Moher D, Schulz KF, Altman DG: CONSORT. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel group randomized trials. BMC Med Res Methodol, 2001, 1:2.

[10] Zhong L L, Cheng C W, 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.

[11] Cheng C W, 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]. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2018:1-7.

[12] Cheng C W, Bian Z X, Zhu L X, et al. Efficacy of a Chinese Herbal Proprietary Medicine (Hemp Seed Pill) for Functional Constipation[J]. American Journal of Gastroenterology, 2011, 106(1):120-129.

[13] Zhong L L, Cheng C W, Kun W, et al. Efficacy of MaZiRenWan, a Chinese Herbal Medicine, in Patients With Functional Constipation in a Randomized Controlled Trial[J]. Clinical Gastroenterology & Hepatology, 2018.

[14] Huang T, Mi H, Lin C, et al. MOST: most-similar ligand based approach to target prediction[J]. Bmc Bioinformatics, 2017, 18(1):165.

[15] 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]. Frontiers in Pharmacology, 2018, 9:270.

（編委：徐敏審校2018.12.28）

香港註冊中醫學會 版權所有 Copyright HKRCMP All Rights Reserved