

麻仁软胶囊药理和临床研究进展

吴 怡, 宋风武, 张志奇, 李 宏*
(天津市中央药业有限公司, 天津 300400)

摘 要: 麻仁软胶囊具有润肠通便的功效, 疗效确切。最新的临床研究证实麻仁软胶囊不仅能够改善功能性便秘患者肠道动力障碍, 还能够软化粪便并促进结肠蠕动。肛肠科术后应用麻仁软胶囊可减少病人术后并发症的发生以及麻仁软胶囊与其他通便药联合应用还能治疗老年顽固性便秘, 扩大了临床应用范围。现代药理学研究也证实火麻仁油具有抗氧化和延缓衰老的作用, 研究麻仁软胶囊润肠通便是否对促进老年人新陈代谢、延缓衰老有积极作用将有助于实现通便药在抗衰老领域新突破。

关键词: 麻仁软胶囊; 火麻仁; 大黄; 便秘; 抗衰老; 抗氧化

中图分类号: R285 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2010)09-1575-03

Advances in studies on pharmacology and clinical of Maren Soft Gelatin Capsule

WU Yi, SONG Feng-wu, ZHANG Zhi-qi, LI Hong
(Tianjin Central Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300400, China)

Key words: Maren Soft Gelatin Capsule; *Cannabis Semen*; *Rhei Radix et Rhizoma*; constipation; antiaging; antioxidation

麻仁软胶囊为天津药物研究院和天津市中央药业有限公司共同研制的四类新药, 在麻仁丸原方基础上, 中药材经提取和乳化等多道工序制成的高浓度无糖型软胶囊制剂, 于1997年上市。麻仁软胶囊含生药量和有效成分等方面相当于传统的麻仁丸, 但比丸剂容易吸收, 主要用于治疗中老年便秘、习惯性便秘、久病术后便秘、痔疮便秘等。近年来, 通过对该组方临床和药理研究又有新发现。本文对麻仁软胶囊药理和临床研究进行了总结, 以期更有效地指导临床用药。

1 处方及方解

麻子仁丸出自汉代张仲景《伤寒论》, 原为“脾约证”而设, 故又名脾约丸。由火麻仁、大黄、白芍、苦杏仁、厚朴、枳实6味中药组成, 具有润肠泻热、行气通便之功。本方开“润下法”之先河, 对后世影响至深。《伤寒论》认为本方主治“脾约证”, 此后, 《伤寒明理药方论》、《医方考》等古籍及现行教科书中均将“脾约证”诠释为“胃强脾弱”的便秘证, 为治疗虚人便秘的方剂。“胃强脾弱”为脾约证之病机, 临床见大便秘结、小便频数而有阴虚内热者, 皆可以麻子仁丸法论治。本方意在缓下, 大便通则津液恢复, 于是脾得以胃行其津液^[1-2]。

方中火麻仁润肠通便为主药, 辅以白芍养阴濡坚, 杏仁降气润肠; 佐以枳实破结, 厚朴除满, 大黄通下。综观全方, 润肠药与泻下药同用, 具有润而不膩、泻而不峻、下不伤正的配伍特点, 具有润肠、通便、缓下之功^[3]。

2 药理学研究

2.1 药效学研究: 麻仁软胶囊与麻子仁丸均可明显增加动物离体、在体肠平滑肌活动, 使肠平滑肌收缩振幅增高、收缩

强度加大、频率加快, 从而使小肠、大肠推进速度加快。同时表明两剂型对正常和燥结模型动物均可产生一定的致泻作用, 但作用缓和, 均非强烈致泻剂^[4]。

麻仁丸能增加离体豚鼠回肠低温下的收缩频率、最大振幅和平均振幅, 提高肠平滑肌的收缩性能; 增大在体肠平滑肌的收缩强度, 使频率加大, 从而使小肠、大肠推进速度加快。麻仁丸可软化大便, 增加排便次数与粪便质量。这可能与其所含有的刺激致泻的成分对胃肠功能起调节作用有关。麻仁丸可使功能低下的肠肌运动增强, 提示对老年习惯性便秘是很适宜的^[5]。此外, 麻仁胶囊能促进燥结型便秘小鼠的排便功能, 增加胃肠推进率, 提高血清SOD活性, 有利于清除体内脂质过氧化物, 保护肠黏膜^[6]。

2.2 药理作用研究: 哺乳动物消化道结肠段主要负责体内水分和电解质的吸收和分泌, 这是因为结肠段上皮细胞膜上存在着各种控制离子转运的泵和离子通道, 其中, 氯离子通道对胃肠道正常生理功能的维持起着非常重要的作用。在体内, 吸收和分泌平衡的维持对生物体的健康起着重要的作用, 很多胃肠道的疾病都伴随有肠段运输过程的失调, 在临床上表现为肠功能的紊乱^[7]。如氯离子通道功能调节的异常会引起腹泻便秘^[8], 而刺激氯离子的分泌能在一定程度上减缓便秘模型的病状。杨孜欢等^[9]通过实验证实, 麻仁软胶囊提取物在大鼠远端结肠中能够诱导出一个阴离子分泌过程, 这种作用可能是通过提高胞内cAMP浓度, 进而激活细胞黏膜上的Cl⁻离子通道和浆膜上的K⁺离子通道而产生的。

据临床观察, 有很多老年人随着年龄增长而出现不同程

* 收稿日期: 2010-03-10

* 通讯作者 李 宏 Tel: (022) 86868665 E-mail: lih1963@yahoo.com.cn

度的便秘,便秘又可导致多种疾病的发生而促进机体的衰老。广西巴马地区长寿老人有常年食用火麻仁油的生活习惯^[10],提示了长寿与火麻仁之间的某种内在关系。因此,研究润肠通便是否对促进老年人新陈代谢、延缓衰老有积极作用,便秘是否会加速人体衰老的进程,火麻仁以及麻仁软胶囊中的其他成分与现代抗衰老作用之间是否存在内在联系等具有重要意义。任汉阳^[11]对火麻仁油降血脂和抗动脉硬化的实验研究表明,便秘和衰老呈现一定的相关性,小鼠便秘导致或促进了小鼠衰老。

曹俊岭^[12]用火麻仁油对复方地芬诺酯致便秘模型小鼠进行试验,结果发现火麻仁油能显著降低模型小鼠血清及脑组织升高的 NO 水平,显著增加胸腺厚度和皮质淋巴细胞数 ($P < 0.01$)。通过实验可以看出,火麻仁油通过对 NO、机体的免疫系统及抗氧化作用而起到延缓衰老的目的。实验还证实火麻仁油能显著升高复方地芬诺酯致便秘模型小鼠脑组织中 SOD、GSH-Px 的水平,以及显著降低脑组织中脂质代谢产物 MDA 的水平 ($P < 0.01$)^[13]。由此证实便秘模型小鼠的抗氧化能力显著下降,便秘可促进机体的衰老。火麻仁油可通过增强机体的抗氧化作用及对免疫系统的影响而延缓衰老。任汉阳^[14]通过火麻仁油对便秘模型小鼠抗氧化作用实验结果显示,火麻仁油可能是通过缓解小鼠便秘而提高 SOD、GSH-Px 等老化相关酶活力,诱导酶活性防御系统,消除 LPO 等老化代谢产物,保护细胞和机体免受自由基损伤,进而发挥其抗氧化、延缓衰老的作用。

大黄发挥泻下的活性物质为大黄蒽醌衍生物,其中大黄素、大黄酸为主要的游离型大黄蒽醌衍生物。李世英^[15]研究了大黄素对大鼠近端结肠电压依赖性钾离子通道的影响,探讨其增强结肠运动的机制。结果大黄素 ($1 \sim 30 \mu\text{mol/L}$) 可浓度依赖性地阻断延迟整流性钾通道,加快电流失活,其阻断作用不需要钾通道的开放。

慢传输型便秘大鼠结肠慢波存在节律紊乱,慢波频率与振幅异常可能是导致结肠传输减慢的重要因素。汪兴伟^[16-17]研究表明,大黄可使便秘大鼠结肠异常的慢波频率和振幅恢复,这可能是大黄治疗便秘的主要机制之一。大黄组大鼠首粒黑便时间为 (400 ± 15) min,便秘大鼠首粒黑便时间为 (600 ± 24) min,两组之间差异显著 ($P < 0.05$),表明大黄组大鼠肠道传输速度明显加快。便秘频率减慢组大鼠经大黄治疗后结肠慢波频率明显加快,平均频率为 (8.62 ± 1.20) 次/min,振幅降低,平均振幅 (0.33 ± 0.05) mV,频率变异系数为 16.05%,振幅变异系数为 10.58%;便秘频率加快组大鼠经大黄治疗后,结肠慢波频率明显减慢,平均频率为 (23.21 ± 3.86) 次/min,振幅强弱不等,平均振幅 (0.19 ± 0.03) mV,波形较不稳定且出现基线位移,频率变异系数为 10.38%,振幅变异系数为 12.48%。

大黄还可通过抑制结肠肠黏膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶,从而抑制肠道对水、 Na^+ 的重吸收,增加肠腔内容积,间接增加肠蠕动而致泻^[18]。水通道蛋白 (aquaporins, AQP) 是近年来发现的主要负责水分子转运的一类膜蛋白质家族,其中已确

定水通道蛋白 2 (AQP2) 和水通道蛋白 4 (AQP4) 在结肠表达,并且对结肠内水分的吸收起着重要作用,其中 AQP2 在结肠主要表达于远端结肠黏膜上皮细胞。鲍军强^[19-20]研究显示,大黄总蒽醌能增加大鼠粪便含水量,与大鼠的泻下程度呈正相关;同时,大黄总蒽醌对 AQP2 转录与翻译具有抑制作用,且与粪便含水量呈负相关。大黄总蒽醌能够降低大鼠远端结肠 AQP2 蛋白及 mRNA 的表达水平,且 AQP2 的表达水平和粪便含水量呈负相关性。因此,大黄总蒽醌对远端结肠 AQP2 表达的抑制作用可能是其泻下效应产生的一个重要环节。张文生^[21]对大黄蒽醌衍生物是否通过调节结肠上皮细胞 (colonic epithelial cells, CEC) AQP2 和 AQP4 的表达而影响结肠内水分的吸收,从而起泻下作用进行了研究。结果发现,大黄总蒽醌能够有效抑制大鼠结肠 AQP4 表达,使其结肠内含水量增加,从而起到泻下作用。AQP2 和 AQP4 均表达于结肠腺癌细胞系 LoVo 细胞,LoVo 细胞可以作为研究药物对 AQP2 和 AQP4 调节效应的靶细胞。大黄素、大黄酸可有效抑制 LoVo 细胞 AQP2 和 AQP4 的基因转录与翻译。由此推断,大黄素、大黄酸通过抑制 CEC AQP2 和 AQP4 表达,使结肠内水含量增加从而发挥泻下效应。

大黄的甲醇提取物和氯仿提取物也具有抗氧化活性^[22]。Yen^[23]使用不同的模型系统评价了蒽醌类化合物和蒽酮的抗氧化性质,它们抑制亚油酸过氧化反应活性依次为 BHA (96%)、蒽酮 (95%)、茜草素 (93%) > 芦荟大黄素 (78%) > 大黄酸 (71%) > 大黄素 (36%) > 蒽醌 (8%)。蒽酮、芦荟大黄素和大黄素 (均 0.25 mg/mL) 对 Fenton 反应产生的羟基自由基清除率分别为 26.2%、16.6%、41.8%。但是,在相同质量浓度下,蒽醌、茜草素、大黄酚和大黄酸加速生成羟基自由基。该结果提示大黄素和芦荟大黄素的抗氧化机制可能取决于清除羟基自由基的功能。吕慧英^[24]通过试验发现,芦荟大黄素、大黄素与大黄提取物 DPPH 自由基清除能力呈现正相关,即抗氧化活性随芦荟大黄素、大黄素量的增加而增加;而大黄酸、大黄酚、大黄素甲醚与大黄提取物对 DPPH 自由基清除能力呈现负相关,即大黄提取物的抗氧化活性随这 3 种游离蒽醌量的增加而降低。这一结果与 Yen^[23] 研究结果相似,说明若提取物中芦荟大黄素、大黄素的量越高,或者大黄酸、大黄酚、大黄素甲醚的量越低,则大黄提取物 DPPH 自由基清除能力将会越强。

3 临床研究

麻仁软胶囊具有润肠通便的功效,用于治疗肠燥便秘。张伟^[25]完成了应用麻仁软胶囊治疗 105 例肠燥便秘的临床试验,对照药为麻仁丸。结果为治疗组总有效率 90.48%,对照组总有效率 74.29% ($P < 0.01$),说明治疗组总有效率明显优于对照组。而且,治疗组比对照组起效时间明显加快 ($P < 0.01$)。说明麻仁软胶囊在含生药量和有效成分等方面相当于传统丸剂,但比丸剂疗效更佳。

功能性便秘是临床上常见的慢性消化道疾病,主要表现为排便次数减少、排便困难或粪便过硬。以往的研究重点放在麻仁软胶囊治疗肠燥型便秘,对麻仁丸及其不同剂型对功

能性便秘患者肠道动力的改善方面缺乏深入的探索。姚一博^[26]完成了麻仁软胶囊治疗功能性便秘患者肠道动力障碍的临床试验,并观察了其对患者结肠传输功能的影响。结果表明,麻仁软胶囊治疗组总有效率为63.33%,对照组总有效率46.67%,2组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗组粪便性状和腹胀主症的改善程度明显优于对照组($P < 0.01$);通过对治疗组及对照组患者分段结肠通过时间进行对比发现,麻仁软胶囊对右半结肠及左半结肠的改善率明显优于对照组,对慢传输型便秘患者右半结肠传输功能的改善尤其明显。总之,麻仁软胶囊不仅能够改善功能性便秘患者肠道动力障碍,还能够软化粪便并促进结肠蠕动。

肛肠科术后患者出现排便困难症状是临床常见情况。近年来,不断有学者应用麻仁软胶囊解决肛肠手术后排便困难。刘贵生^[27]完成的麻仁软胶囊与液体石蜡在肛门手术后临床应用对比研究显示,麻仁软胶囊比液体石蜡在排便疼痛、排便时间、排便费力、排便不尽感均有显著改善,而在胃肠道反应上无差异。麻仁软胶囊在肛门手术后应用效果好,减少了病人的术后并发症的发生,也减少了口服液体石蜡引起的不良反应。杨巍^[28]完成的混合痔切除术后服用麻仁软胶囊的临床观察试验表明,麻仁软胶囊有改善粪便质地,软化大便,既不会引起肛门灼热,也不会嵌入创面诱发感染,避免了使用通便药的弊端。赵希明^[29]完成的麻仁软胶囊与麻仁润肠丸治疗肛肠手术后排便困难的临床对比研究表明,麻仁软胶囊对肛肠术后排便困难的疗效优于麻仁润肠丸。

麻仁软胶囊上市已经10余年了,其临床应用范围也在不断扩大。刘长宝^[30]应用麻仁软胶囊合并芪蓉润肠口服液治疗老年顽固性便秘,总有效率达95.59%,比单用芪蓉润肠口服液疗效显著。陈梅莉^[31]比较了麻仁软胶囊与便塞停片治疗习惯性便秘的疗效,结果发现麻仁软胶囊总有效率高於便塞停片($P < 0.05$)。莫沙必利是强效选择性5-HT₄受体激动剂,与麻仁软胶囊联用可显著提高慢传输型便秘的疗效^[32]。小剂量番泻叶结合麻仁软胶囊能较好地防治便秘,且能明显减少单用番泻叶引起的不良反应^[33]。

4 结语

麻仁软胶囊具有润肠通便的功效,疗效确切,用于治疗肠燥便秘,尤其适用于中老年患者便秘。随着对功能性便秘患者肠道动力的改善方面的深入探索,证实了麻仁软胶囊不仅能够改善功能性便秘患者肠道动力障碍,还能够软化粪便并促进结肠蠕动^[26]。肛肠科术后应用麻仁软胶囊效果良好,减少了病人术后并发症的发生;麻仁软胶囊与其他通便药联合应用还能治疗老年顽固性便秘,临床应用范围不断扩大。便秘可导致多种疾病的发生而促进机体的衰老。现代药理学试验也证实火麻仁油可能是通过缓解小鼠便秘而提高SOD等老化相关酶活力,诱导酶活性防御系统,消除LPO等老化代谢产物,保护细胞和机体免受自由基损伤,进而发挥其抗氧化、延缓衰老的作用^[14]。大黄提取物也具有清除羟基自由基和抗氧化作用^[22-24]。今后,研究麻仁软胶囊润肠通便是否对促进老年人新陈代谢、延缓衰老有积极作用,研究其润下作用

与现代抗衰老作用之间存在怎样的内在联系将有助于实现通便药在抗衰老领域突破,扩大老药新的应用领域。

参考文献:

- [1] 席时燕,刘喜平,李沛清.麻子仁丸方证及其应用研究概述[J].甘肃中医学院学报,2005,22(4):50-52
- [2] 沈知行.麻子仁丸治疗便秘的研究进展[J].中国医药学报,2004,19(增刊):301-302
- [3] 孟康.麻子仁丸方证理论及实验研究[D].北京:北京中医药大学,2009
- [4] 郭建生,蒋孟良,彭芝配,等.麻仁软胶囊通便作用的实验研究[J].中国中药杂志,1993,18(4):236-239
- [5] 彭芝配,蒋孟良,郭建生.麻仁丸与果导片润肠通便药理作用的实验研究[J].湖南中医学院学报,1992,12(3):44-47
- [6] 彭志辉,陈立峰,翦林宏,等.麻仁胶囊对燥结型便秘小鼠排便功能的影响[J].中医药导报,2005,11(5):73-74
- [7] Kunzelmann K, Mall M. Electrolyte transport in the mammalian colon: mechanisms and implications for disease[J]. *Physiol Rev*, 2002, 82(1): 245-289
- [8] Ewe K. Intestinal Transport in Constipation and Diarrhoea[J]. *Pharmacology*, 1988, 36(Suppl 1): 73-84
- [9] 杨孜欢,潘奥,陈思亮,等.麻仁软胶囊在诱导大鼠结肠上皮细胞阴离子分泌中的作用[J].中药药理与临床,2008,24(4):1-5
- [10] 黄克林.世界第五长寿之乡——广西巴马长寿因素综合分析[J].广西医学,1993,15(1):17-22
- [11] 任汉阳,孙红光,张瑜,等.火麻仁油对鸪鹑的降脂及抗动脉粥样硬化作用[J].河南中医,1998,18(5):294-295
- [12] 曹俊岭,陈刚正,任汉阳,等.火麻仁油对复方地芬诺酯致便秘模型小鼠血清及脑SOD、GSH-Px、MDA的影响[J].河南中医学院学报,2004,19(1):25-26
- [13] 曹俊岭,薛杰,任汉阳,等.火麻仁油对复方地芬诺酯致便秘模型小鼠脑SOD、GSH-Px、MDA的影响[J].甘肃中医,2004,17(6):9-10
- [14] 任汉阳,张瑜,刘红雨,等.火麻仁油对便秘模型小鼠抗氧化作用的实验研究[J].中国医药学报,2004,19(2):123-124
- [15] 李世英,欧阳守.大黄素对大鼠远端结肠平滑肌细胞电压依赖性钾通道的影响[J].药理学,2005,25(9):804-809
- [16] 汪兴伟,刘海峰,房殿春,等.大黄对慢传输型便秘大鼠结肠肌电影响的实验研究[J].消化外科,2005,4(2):108-112
- [17] 汪兴伟.大黄治疗慢传输型便秘的分子机制研究[D].重庆:第三军医大学,2005
- [18] 王家葵,李傲,王慧,等.正品大黄不同品种间泻下效力强度比较研究[J].中国中药杂志,2006(23):1987-1991
- [19] 鲍军强,李锋,张文生,等.大黄总蒽醌对大鼠远端结肠AQP2表达的调节效应[J].中国中药杂志,2008,33(14):1732-1735
- [20] 鲍军强.大黄总蒽醌对结肠和肾脏水通道蛋白表达的调节效应[D].西安:第四军医大学,2008
- [21] 张文生.大黄蒽醌衍生物对大鼠结肠及LoVo细胞水通道蛋白表达的调节作用及其机制研究[D].西安:第四军医大学,2008
- [22] Öztürk M, Öztürk F A, Duru M E, et al. Antioxidant activity of stem and root extracts of *Rhubarb* (*Rheum ribes*): An edible medicinal plant[J]. *Food Chem*, 2007, 103(2): 623-630
- [23] Yen G C, Duh P D, Chuang D Y. Antioxidant activity of anthraquinones and anthrone[J]. *Food Chem*, 2000, 70(4): 437-441
- [24] 吕慧英,赵晨曦,吴海,等.大黄提取物抗氧化性与游离蒽醌相关性的研究[J].中草药,2010,41(3):412-415
- [25] 张伟,支江波,吴瑕,等.麻仁软胶囊治疗便秘105例疗效观察[J].河南医药信息,2002,10(15):78
- [26] 姚一博,曹永清,何春梅,等.麻仁软胶囊改善功能性便秘患者肠道动力障碍的临床研究[J].中国医药,2009,4(6):445-447
- [27] 刘贵生.麻仁软胶囊与液体石蜡在肛门手术后临床应用对比研究[J].中草药,2009,40(11):1791-1792
- [28] 杨巍,郑德,陆宏.混合痔切除术后服用麻仁软胶囊的临床观察[J].中草药,2009,40(5):781-782
- [29] 赵希明,蔡德光.麻仁软胶囊对麻仁润肠丸治疗肛肠手术后排便困难临床对比研究[J].山西医药杂志,2009,38(12):1146-1147
- [30] 刘长宝.麻仁软胶囊合并芪蓉润肠口服液治疗顽固性便秘[J].临床医药实践,2009,2(5):1720
- [31] 陈梅莉,占蔚,马友正.麻仁软胶囊与便塞停片治疗习惯性便秘的疗效比较[J].海峡药学,2004,16(3):107
- [32] 谢志荣,罗幼根,欧阳茜.莫沙必利与麻仁软胶囊治疗慢传输型便秘90例疗效观察[J].中国肛肠病杂志,2007,27(1):30-31
- [33] 李林,张爱芳.番泻叶结合麻仁软胶囊防治心肌梗塞溶栓患者便秘疗效观察[J].齐鲁护理杂志,2005,11(6):583-584