

口服中成药治疗便秘临床研究证据的概况性综述

徐思敏¹, 戴泽琦¹, 李苗苗², 吴雪¹, 唐旭东^{3*}, 廖星^{1*}

(1. 中国中医科学院 中医临床基础医学研究所 循证医学基础研究室, 北京 100700;

2. 中国中医科学院 中医基础理论研究所, 北京 100700; 3. 中国中医科学院, 北京 100700)

[摘要] 该研究通过对已发表的治疗便秘中成药的临床研究证据进行系统全面的梳理, 以为未来该领域的临床研究及用药提供决策依据。基于概况性综述的方法, 对三大药物目录中治疗便秘的中成药进行检索, 获得待评价的中成药, 然后基于8个中英文数据库对相关中成药治疗便秘的临床研究进行了全面系统的检索, 对纳入的研究进行整合分析, 结合可视化图表对结果进行展示。本研究共纳入34种中成药, 118篇研究, 按功效将中成药分为消积通便、泻火通便、行气通便、润肠通便4大类, 涉及125味中药。便秘研究的关注度整体呈升高趋势, 关注度最高的是麻仁丸(颗粒、软胶囊), 发文量达42篇, 随后依次是芪蓉润肠口服液21篇, 通便片(胶囊)19篇, 苁蓉通便口服液10篇, 有17种中成药没有相应的临床研究; 研究设计类型共8种, 除当归龙荟丸仅有1篇病例系列研究外, 各个药物均以随机对照试验为主; 干预类型中中成药对比西药的干预方式最多, 关注度最高的结局指标是有效率、安全性评价和主证症状或评分, 缺乏统一的核心结局指标集, 不良反应和经济学研究较少, 仅11.86%的研究获得了资金资助。临床上中成药治疗便秘的应用较为广泛, 近年来相关研究数量呈升高趋势, 然而仍然还有一部分中成药缺乏相应的临床研究证据, 已发表的研究在设计上存在设计不严谨, 疗效评价标准不一, 缺乏证据综合的研究、资金资助较少等问题。希望未来在该领域加大投入, 提高对研究相对空白的药物及药物较少的便秘证型的关注度, 积极开展系统综述等证据综合类研究, 同时应规范研究设计, 开展更多高质量的研究, 为中成药治疗便秘提供可靠证据。

[关键词] 便秘; 中成药; 概况性综述; 随机对照试验; 临床研究; 合理用药

[中图分类号] R242; R2-031; R256.35; R442.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)20-0144-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20222093 **[增强出版附件]** 内容详见 <http://www.syfjxzz.com> 或 <http://cnki.net>

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.r.20220812.1559.020.html>

[网络出版日期] 2022-08-15 18:22

Clinical Evidence of Treatment of Constipation with Oral Chinese Patent Medicine: A Scoping Review

XU Simin¹, DAI Zeqi¹, Li Miaomiao², WU Xue¹, TANG Xudong^{3*}, LIAO Xing^{1*}

(1. Center for Evidence-based Chinese Medicine, Institute of Basic Research in Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;

2. Institute of Basic Theory for Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 3. China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] This study systematically and comprehensively sorted out the application status of Chinese patent medicines for the treatment of constipation in the clinic, to provide scientific evidence for future research directions and clinical drug use in this field. Based on the method of scoping review, the Chinese patent

[收稿日期] 2022-04-24

[基金项目] 中国中医科学院科技创新工程项目(CI2021A05503, CI2021A00701-3); 国家自然科学基金项目(82174239); 中国中医药循证医学中心“业务研究室主任专项”(2020YJSZX-2); 中国中医科学院优秀青年科技人才(创新类)培养专项(ZZ13-YQ-075); 中国中医科学院第十四批基本科研业务课题(Z0718, Z0724, Z0754)

[第一作者] 徐思敏, 硕士, 从事循证中医药方法学研究, E-mail: xsmin1223@163.com

[通信作者] *唐旭东, 博士, 研究员, 主任医师, 博士生导师, 从事中医脾胃理论、中西医结合消化系统疾病的基础与临床、中医临床疗效评价方法学研究, E-mail: txdl@sina.com;

*廖星, 博士, 研究员, 从事中医药循证评价和卫生技术评估研究, E-mail: okfrom2008@hotmail.com

medicines for the treatment of constipation were retrieved from three drug lists to obtain the medicines that needed to be evaluated. A comprehensive and systematic search was carried out on the included studies on the treatment of constipation by Chinese patent medicines through eight Chinese and English databases, and the included studies were integrated and analyzed. The results were displayed in combination with charts. Thirty-four Chinese patent medicines and 118 studies were included in this study. According to the efficacies, Chinese patent medicines were divided into 4 categories, namely eliminating accumulation, purging fire, promoting Qi, and moistening bowels, involving 125 Chinese medicines. The overall attention of constipation research is on the rise. Marenwan (granules or soft capsules) gained the highest attention, with 42 studies, followed by Qirong Runchang oral liquid, with 21 studies, and Biantong tablets (capsules), with 19 studies. There are 10 studies on Congrong Tongbian oral liquid. Seventeen Chinese patent medicines had no corresponding clinical research. There were 8 study design types, and all drugs were mainly randomized controlled trials except Danggui Longhui pill. Among the intervention types, the comparison between Chinese patent medicines and western medicines was the most. The highest outcome indicators were efficacy, safety evaluation, and main symptoms or scores, and there was a lack of a unified core outcome indicator set. There were few studies on adverse reactions and the economy. Only 11.86% of the studies were funded. Clinically, Chinese patent medicines are widely used in the treatment of constipation, and the amount of related research shows an increasing trend. However, some Chinese patent medicines lack corresponding clinical evidence, and the published research has problems such as unrigorous design, ununified criteria for efficacy evaluation, lack of comprehensive evidence studies, and insufficient funds. It is hoped that more investment will be made in this field in the future, and more attention will be paid to drugs with relatively blank research and constipation syndromes with few treatments. Comprehensive evidence studies such as systematic reviews should be carried out actively. And the study design should be standardized to provide reliable evidence for the treatment of constipation with Chinese patent medicines.

[Keywords] constipation; Chinese patent medicines; scoping review; randomized controlled trials; clinical research; rational use of drugs

便秘[constipation, 国际疾病分类标准(ICD)-11 编码ME05.0]主要表现为排便困难和(或)排便次数减少、粪便干硬。排便困难指排便费力、排出困难、排便不尽感、肛门直肠堵塞感、排便费时及需手法辅助;排便次数减少是指每周排便次数少于3次。病程超过6个月即为慢性便秘^[1-3]。便秘既是一种常见的消化系统疾病,也可以作为其他疾病的主症或伴随症状。根据不同的分类方式和标准,便秘一般可分为功能性便秘、器质性便秘、特发性便秘、继发性便秘和顽固性便秘等^[4]。功能性便秘又可分为慢传输型便秘、出口梗阻型便秘和混合型便秘,以慢传输型便秘最为常见^[5]。其危险因素包括经济状况、文化程度、生活方式、饮食习惯和精神心理因素、某些器质性病变、某些药物的使用、腹部、肛周、盆底等手术史、家族基因、年龄等^[3,6]。便秘在我国普通人群中患病率为3.6%~12.9%^[4],随着年龄的增长,患病率逐渐增加,高危人群包括小儿、妊娠期妇女及老年人群,据调查显示,我国老年人便秘患病率为18.1%,儿童的患病率为18.8%,均显著高于普

通人群^[7]。

中医药对便秘的诊治积累了丰富的经验,属于“大便难”“后不利”“脾约”等范畴^[8]。早在《黄帝内经》就有诸如“不得前后”“不通”“大便难”“大便不利”“禁止”“不得隐曲”等相关疾病的详细记载^[9]。对便秘从病因、病机、到治疗原则、治疗方法及预防与康复等方面都有较为系统全面的认识。中医认为本病多由饮食不节、情志失调、年老体虚、病后、产后、药物等因素所致,基本病机分为虚实两端,其主要证型有肠道实热证、肠道气滞证、肺脾气虚证、脾肾阳虚证、津亏血少证等。从治疗来说,中医药治疗便秘具有独特的优势,常采用药物、针刺、饮食疗法、情志调理、穴位按摩、灌肠、敷贴、生物反馈疗法等治疗方法^[8,10]。其中,中成药具有日常服用方便,患者接受度广等优点^[11],被广泛运用于临床便秘的治疗中。大量机制研究阐释了中成药治疗便秘的机理,如麻仁软胶囊可增高大鼠肠道敏感性,其作用机制与降低大鼠结肠5-羟色胺(5-HT)表达、增高肠道敏感性有关^[12];一捻金胶囊可促进小鼠

小肠推进率,增加其肠容积,对离体回肠平滑肌张力有抑制作用^[13];润肠通便颗粒可以显著缩短便秘小鼠排便时间、增加排便次数及排便质量、促进小鼠粪便软化,增加肠推进,促进小肠的传输功能;麻仁滋脾丸对小鼠有一定通便作用,可增加鼠粪水分含量,并有一定促进大鼠大肠推进运动作用^[14];便通胶囊可加速小鼠排便时间和增加排便颗粒数,直接加强大白鼠的结肠运动,增强离体豚鼠回肠的收缩张力,增加在体兔回肠的肠腔液体容积,无不良反应^[15]。然而,中成药也存在药物使用不规范,不良反应不明确,临床证据不足等问题。2020年版《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)、2018年版《国家基本药物目录》、2021年版《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》(以下合称为“三大药物目录”)是目前最新的国家权威官方的药品目录,其纳入的中成药有效性和安全性具有一定保障,是目前医疗机构配备使用药品的依据。因此,本文通过分析存在于上述三大药物目录中的口服中成药基本信息及临床研究证据,获得目前中成药治疗便秘现状的基本信息,以期为未来便秘的研究重点及临床用药提供参考证据。

1 资料与方法

1.1 中成药的遴选 通过检索三大目录中治疗便秘的口服中成药,检索词为“便秘”“大便秘结”,以《中国药典》和药智网(<https://www.yaozh.com/>)说明书为筛选标准,纳入功效中明确提及具有通便功用,能治疗便秘的中成药,排除功能主治非便秘,仅症状提及便秘的中成药。对纳入中成药的药物基本信息进行提取,提取信息包括药品名称,在三大药物目录中的分布情况,药物最近1年的中标价格、药品剂型、单量、频次、功能、主治及药物组成等。

1.2 文献检索

1.2.1 纳入排除标准 本研究纳入的研究类型为①临床随机对照试验;②临床观察性研究(队列研究、横断面研究、病例对照、病例系列等);③二次研究(系统综述、系统综述再评价等);④不良反应报告及经济学研究。排除标准为①物质成分研究;②动物试验;③专家经验;④试验方案;⑤无法获取全文、数据缺失或错误的文章;⑥文章篇幅≤1页;⑦科普性文章;⑧数据重复或重复发表的研究(前者保留数据最全的1篇,后者保留第1篇);⑨中成药在对照组的研究。

1.2.2 数据来源及检索策略 对中国知网数据库(CNKI)、万方知识服务平台(WanFang)、维普中文

科技期刊数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(SinoMed)4大中文数据库及PubMed、Cochrane Library、Embase、Web of Science 4大英文数据库进行系统全面的检索。中文检索词包括“便秘”“脾约”“阴结”“阳结”“热秘”“寒秘”“风秘”“气秘”“湿秘”“虚秘”及“一捻金”“七珍丸”等34种中成药的名称;英文检索词包括“constipation”“dyschezia”“colonic inertia”及“yinainjin”“qizhen”等,根据各个数据库的检索特点进行系统检索,使检索尽量全面。检索时间从建库到2021年12月。不限制文献的发表类型和语种。

1.2.3 文献筛选与数据提取 将检索的文献题录导入到NoteExpress(版本号3.5.0.9054)中,通过软件自带查重及人工手动查重排除重复题录,由2名研究者按提前制定好的纳入排除标准独立的进行文献筛选。过程中如果遇到无法解决的分歧,由第3名资深研究者决定。通过阅读标题和摘要排除明显不符合纳入标准的文献,对其余文献通过阅读全文进一步复筛,最终确定纳入文献。根据研究目的制定数据提取表,并由2名研究员独立进行预提取,随后通过Excel数据提取表进行正式提取。提取内容为文献标题、发表年份、期刊、作者团队及单位、便秘证型、疾病原因、研究类型、基线信息、干预措施及具体方案、结局指标及不良事件、基金项目等。

1.3 结果分析 本文对纳入中成药的基本信息、分类、药物组成及纳入文献的基本情况、发文趋势、各中成药发文情况、研究类型、干预措施、结局指标、不良反应、经济性研究和资金资助情况进行了分析,并将分析结果通过可视化图表及文字描述的形式进行展示。

1.4 报告标准 本研究严格参照scoping review分析报告标准(PRISMA)工作组于发布的PRISMA-ScR清单^[16]进行规范报告。

2 结果

2.1 中成药信息分析

2.1.1 中成药的基本信息 共检索出69个可治疗便秘的口服中成药,其中2020年版《中国药典》50个,2021年版《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》补充19个,2018年版《国家基本药物目录》无补充;排除主要功效非便秘的中成药,最终纳入34个中成药。

结果显示,34个中成药中,仅麻仁润肠丸(软胶囊)1种中成药在三大药物目录里均存在;有9种中成药分布在2020年版《中国药典》、2021年版《国家

基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》，分别是一捻金(胶囊)、三黄片(胶囊)、导赤丸、通便片(胶囊)、麻仁丸(颗粒、软胶囊)、麻仁滋脾丸、清宁丸、新清宁片、牛黄至宝丸；其余24种中成药均只分布在1个目录里，有11个分布在2020年版《中国药典》，分别是七珍丸、九制大黄丸、比拜克胶囊、芪黄通便软胶囊、胃肠复元膏、胃祥宁颗粒、复方牛黄清

胃丸、通乐颗粒、通幽润燥丸、痔炎消颗粒、清泻丸；有13个分布在2021年版《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》，分别是当归龙荟丸(片、胶囊)、大黄通便片(胶囊、颗粒)、降脂通便胶囊、通便灵胶囊、通便宁片、新复方芦荟胶囊、蓖麻油、苻蓉通便口服液、芪蓉润肠口服液、养阴通便胶囊、益气通便颗粒、木香槟榔丸、小儿导赤片。见表1。

表1 34种治疗便秘的口服中成药的基本信息

Table 1 Basic information of 34 kinds of oral Chinese patent medicines for constipation

中成药名称	功效	主治	日均价格/元	目录分布
一捻金(胶囊)	消食导滞,祛痰通便	脾胃不和,痰食阻滞所致的积滞,症见停食停乳、腹胀便秘、痰盛喘咳	1.22~10.42	①②
七珍丸	定惊豁痰,消积通便	小儿急惊风,身热,昏睡,气粗,烦燥,痰涎壅盛,停乳停食,大便秘结	1.44~6.72	①
九制大黄丸	泻下导滞	肠胃积滞所致的便秘,湿热下痢,口渴补休,停食停水,胸热心烦,小便赤黄	11.98	①
三黄片(胶囊)	清热解毒,泻火通便	三焦热盛所致的目赤肿痛、口鼻生疮、咽喉肿痛、牙龈肿痛、心烦口渴、尿黄便秘	0.48~11.04	①②
比拜克胶囊	清热、解毒、通便	外感病气分热盛,发热烦躁,头痛目赤,牙龈肿痛,大便秘结等症	5.82~8.73	①
当归龙荟丸(片、胶囊)	清肝明目,泻火通便	肝胆火旺,心烦不宁,头晕目眩,耳鸣耳聋,胁肋疼痛,脘腹胀满,大便秘结	4.68~9.76	②
导赤丸	清热泻火,利尿通便	用于火热内盛所致的口舌生疮、咽喉疼痛、心胸烦热、小便短赤、大便秘结	4.75	①②
芪黄通便软胶囊	益气养血,润肠通便	习惯性便秘	12.60	①
胃肠复元膏	益气活血,理气通下	胃肠术后腹胀,胃肠活动减弱,症见体乏气短、脘腹胀满、大便不下;亦可用于老年性便秘及虚性便秘	5.50~11.00	①
胃祥宁颗粒	滋阴补血,补中益气,健脾润肺	久病体弱,血亏目昏,虚劳咳嗽	5.07	①
复方牛黄清胃丸	清热泻火,解毒通便	胃肠实热所致的口舌生疮、牙龈肿痛、咽膈不利、大便秘结、小便短赤	5.32~5.40	①
通便片(胶囊)	健脾益肾,润肠通便	脾肾不足,肠腑气滞所致的虚秘。症见:大便秘结或排便乏力,神疲气短,头晕目眩,腰膝酸软等,以及原发性习惯性便秘、肛周疾患所引起的便秘见以上证候者	5.88~6.42	①②
通乐颗粒	滋阴补肾,润肠通便	阴虚便秘,症见大便秘结,口干,咽燥,烦热等,以及习惯性、功能性便秘见于上述证候者	22.68	①
通幽润燥丸	清热导滞,润肠通便	胃肠积热,幽门失润引起:脘腹胀满,大便不通	9.50~19.00	①
麻仁丸(颗粒、软胶囊)	润肠通便	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	0.58~10.00	①②
麻仁润肠丸(软胶囊)	润肠通便	肠胃积热,胸腹胀满,大便秘结	0.58~6.96	①②③
麻仁滋脾丸	润肠通便,消食导滞	肠胃积热、肠燥津伤所致大便秘结、胸腹胀满、饮食无味、烦躁不宁、舌红少津	5.00~22.32	①②
痔炎消颗粒	清热解毒,润肠通便	血热毒盛所致的痔疮肿痛、肛裂疼痛、少量便血及老年人便秘、止血、止痛,消肿	23.28~46.56	①
清宁丸	清热泻火,消肿通便	火毒内蕴所致咽喉肿痛、口舌生疮、头晕耳鸣、目赤牙痛、腹中胀满、大便秘结	3.90~7.80	①②
清泻丸	清热,通便,消滞	实热积滞所致的大便秘结	1.78~2.61	①
新清宁片	清热解毒,泻火通便	内结实热所致的喉肿、牙痛、目赤、便秘、发热	8.38	①②
大黄通便片(胶囊、颗粒)	清热通便	实热食滞,便秘及湿热型食欲不振	2.00~7.50	②
降脂通便胶囊	泻热通便,健脾益气	胃肠实热、脾气亏虚所致的大便秘结,腹胀纳呆,形体肥胖,气短肢倦等症;或高脂血症见上述症状者	16.60~33.20	②
通便灵胶囊	泻热导滞,润肠通便	热结便秘,长期卧床便秘,一时性腹胀便秘,老年习惯性便秘	1.15~9.72	②
通便宁片	宽中理气,泻下通便	实热便秘。症见腹痛拒按,腹胀纳呆,口干口苦,小便短赤,舌红苔黄,脉弦滑数	13.04	②
新复方芦荟胶囊	清肝泻热,润肠通便	心肝火盛,大便秘结,腹胀腹痛,烦躁失眠	0.78~3.12	②
蓖麻油	润肠通便	肠燥便秘	18.00~36.00	②
苻蓉通便口服液	润肠通便	老年便秘,产后便秘	5.94~11.90	②

续表 1

中成药名称	功效	主治	日均价格/元	目录分布
芪蓉润肠口服液	益气养阴,健脾滋肾,润肠通便	气阴两虚,脾肾不足,大肠失于濡润而致的虚症便秘	15.98	②
养阴通便胶囊	养阴润燥,行气通便	各种虚性便秘	13.77~22.95	②
益气通便颗粒	益气养阴,润肠通便	功能性便秘,中医辨证属气阴两虚,升降失常之虚秘	11.67	②
木香槟榔丸	行气导滞,泻热通便	湿热内停,赤白痢疾,里急后重,胃肠积滞,脘腹胀痛,大便不通	2.50~7.50	②
牛黄至宝丸	清热解毒,泻火通便	胃肠积热所致的头痛眩晕、目赤耳鸣、口燥咽干、大便燥结	19.60~39.20	①②
小儿导赤片	清热利便	胃肠积热,口舌生疮,咽喉肿痛,牙根出血,腮颊肿痛,暴发火眼,大便不利,小便赤黄	4.00~4.32	②

注:①2020年版《中国药典》;②2021年版《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》;③2018年版《国家基本药物目录》

2.1.2 中成药的分类 参照2021年版《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》及中成药说明书,对34种中成药按照功效进行了分类,共分为4大类,即消积通便、泻火通便、行气通便、润肠通便。其中,泻火通便药物所占数量最多,共有16种,其次是润肠通便的中成药,共有13种,行气通便的中成药共有3种,消积通便类中成药有2种。具体分类见图1。

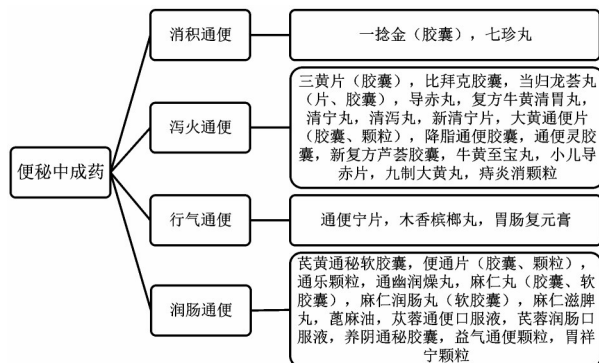


图1 34种治疗便秘的口服中成药的中医功效分类
Fig. 1 Classification of traditional Chinese medicine (TCM) efficacy of 34 kinds of oral Chinese patent medicines for constipation

2.1.3 中成药药物组成 通过对34种中成药药物

组成进行统计,并通过词云图展示。除医用辅料外,共有125味中药。按词频排序,出现次数最高的是大黄,共出现了19次,往下依次是当归9次、肉苁蓉7次、枳实7次、火麻仁7次、木香6次、黄芩5次、玄参5次、陈皮5次、甘草5次、黄连4次,有74味中药只出过1次。词云展示见增强出版附件内容。

2.2 文献分析

2.2.1 文献的检索与筛选 共检索出3689条相关题录,通过文献管理软件NoteExpress(版本号3.4.0.8878)自带查重功能对导入的题录查重,再通过人工手动查重,剔除重复题录1846篇。通过阅读题目和摘要进行初筛,排除1563个明显不符合纳入标准的研究。对剩下的280个研究下载全文阅读进行复筛,排除不符合标准的162个研究,最终纳入118篇研究,文献筛选流程见图2。

2.2.2 文献发表趋势及各中成药发文量 对纳入的118篇文献发表年份进行分析,发现最早的文献发表在1984年,自2006年至2012年整体发文呈上升趋势,2013年至2021年间发文量有所波动,但都维持在3篇以上,在2019年达到峰值14篇,见图3。在纳入的34种中成药中,关注度最高的是麻仁丸(颗粒、软胶囊),发文量达42篇,随后依次是芪蓉润

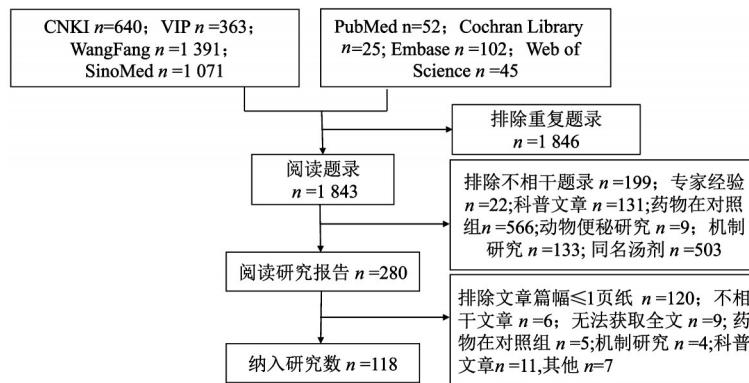


图2 文献的筛选流程
Fig. 2 Screening process of literature

肠口服液21篇,便通片(胶囊)19篇,苳蓉通便口服液10篇,芪黄通便软胶囊5篇,麻仁润肠丸(胶囊)5篇。然而,在纳入的文献中,有17种中成药没有相应的临床研究,分别是七珍丸、九制大黄丸、导赤丸、胃肠复元膏、胃祥宁颗粒、复方牛黄清胃丸、通幽润燥丸、痔炎消颗粒、清宁丸、清泻丸、新清宁片、通便灵胶囊、新复方芦荟胶囊、养阴通便胶囊、木香槟榔丸、牛黄至宝丸、小儿导赤片。见表2。

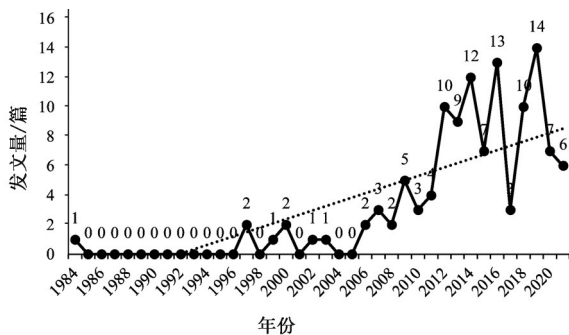


图3 34种治疗便秘的口服中成药临床研究发表趋势

Fig. 3 Publishing trend of clinical research on 34 kinds of oral Chinese patent medicines for constipation

2.2.3 研究类型 纳入的118个研究,共涉及8种研究类型,随机对照试验有87项,其次是非随机对照试验13项,病例系列研究5项,不良反应研究4项,病例对照研究3项、经济性研究3项、队列研究2项和自身前后对照研究1项。临床试验设计以随机对照试验为主,无相关系统综述。对有研究的17种中成药临床研究设计类型分析发现,除当归龙荟丸仅有1篇病例系列研究外,其他16种药物均有

表2 34种治疗便秘的口服中成药发文数量分布

Table 2 Quantity distribution of publications of 34 kinds of oral Chinese patent medicines for constipation

中成药药品名称	数量/篇(%)
麻仁丸(颗粒、软胶囊)	42(35.59)
苳蓉润肠口服液	21(17.80)
便通片(胶囊)	19(16.10)
苳蓉通便口服液	10(8.47)
芪黄通便软胶囊	5(4.24)
麻仁润肠丸(胶囊)	5(4.24)
蓖麻油	3(2.54)
一捻金(胶囊)	2(1.69)
麻仁滋脾丸	2(1.69)
降脂通便胶囊	2(1.69)
三黄片(胶囊)	1(0.85)
比拜克胶囊	1(0.85)
当归龙荟丸(片、胶囊)	1(0.85)
通乐颗粒	1(0.85)
大黄通便片(胶囊、颗粒)	1(0.85)
通便宁片	1(0.85)
益气通便颗粒	1(0.85)

以随机对照试验为主的临床研究,其中,麻仁丸研究最多,随机对照试验有31项,占该药研究总数的73.81%;其次是苳蓉润肠口服液和便通胶囊,随机对照分别有16项和15项,占该药研究总数的76.19%和83.33%;其余药物临床研究较少,其中有10种中成药临床仅有随机对照试验,研究数量为1~5篇。见图4。

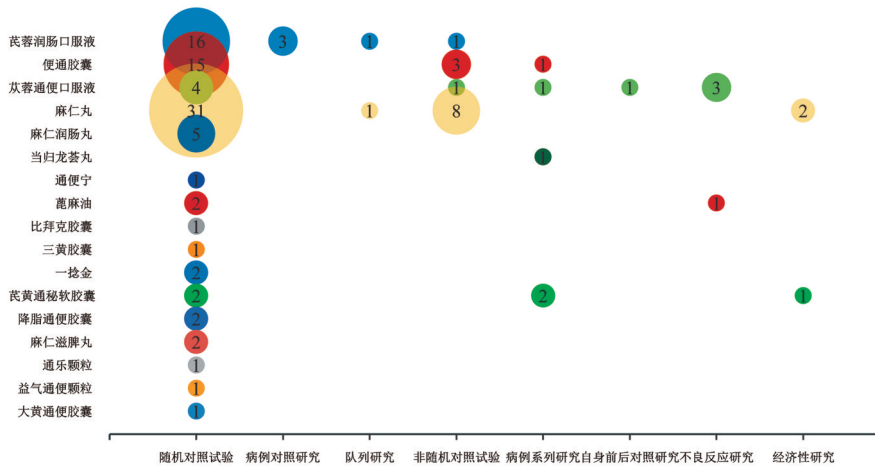


图4 34种治疗便秘的口服中成药临床研究设计类型

Fig. 4 Type of clinical research design of 34 kinds of oral Chinese patent medicines for constipation

2.2.4 纳入研究干预措施分析 在纳入的118篇文献中,有4篇是不良反应报道,3篇是经济学研究,故

对剩余111篇文献进行干预措施分析,有3个三臂试验各包含了两种干预对比措施,故涉及114个干预

方式,将其分为联合西医治疗,联合中医治疗及其他,共14种类型。其中,中成药对比西药的干预方式最多,占比26.32%,其次是中成药联合西药对比西药,占比25.44%,随后是中成药对比中成药,占比22.81%,中成药联合常规对症处理对比常规对症处理,占比8.78%,单独使用中成药的研究占5.26%,中成药联合针刺、按摩、耳穴压豆等中医治疗措施的研究较少。见表3。

2.2.5 结局指标分析 对纳入研究的结局指标进行整理,将其大致分为6类,即有效率、症状和体征、辅助检查、手术相关指标、安全性指标、经济性指标。见图5。

其中,有效率的参考标准不一,包括国家中医药管理局1995年颁布实施的《中医病症诊断疗效标准》有关的疗效标准、《中华人民共和国中医药行业标准·中医内科病症诊断疗效标准》、《痔临床诊治指南(草案)》疗效标准、1993年卫生部主编《中药新药临床研究指导原则》、国家中医药管理局发布的《中医病证诊断疗效标准》、《中华医学会外科分会肛肠学组便秘诊疗暂行标准》、中华医学会外科学分会肛肠外科学组发布的《便秘症状和疗效评估标准》、《慢性便秘中医诊疗共识意见》(2011年)便秘

表3 34种治疗便秘的口服中成药临床研究干预措施分类

Table 3 Classification of clinical research interventions of 34 kinds of Oral Chinese patent medicine for constipation 次(%)

干预措施类型	具体干预措施	出现频率	
联合西医治 疗措施	“中成药+西药”与“西药”	29(25.44)	
	“中成药+西药+常规治疗”与“常规治疗”	2(1.75)	
	联合中医治 疗措施	“中成药+针刺”与“西药”	2(1.75)
		“两种中成药联用”与“1种中成药”	2(1.75)
		“中成药+针刺”与“针刺”	1(0.88)
		“中成药+耳穴压豆+西药”与“西药”	1(0.88)
其他	“中成药+按摩+常规处理”与“常规处理”	2(1.75)	
	“中成药+中药灌肠”与“西药”	1(0.88)	
	“中成药+常规对症治疗”与“常规对症治疗”	10(8.78)	
	“中成药”与“西药”	30(26.32)	
	“中成药”与“中成药”	26(22.81)	
	“中成药”与“中成药模拟剂”	1(0.88)	
	“中成药+健康教育”与“健康教育”	1(0.88)	
	“单用中成药”	6(5.26)	

症状综合疗效评定标准制定;自拟疗效评定标准。对相应的结局指标进行统计,发现研究中关注度最高的结局指标是有效率,其次是安全性评价、主证症状或评分,随后是辅助检查、便秘发生率、疼痛评

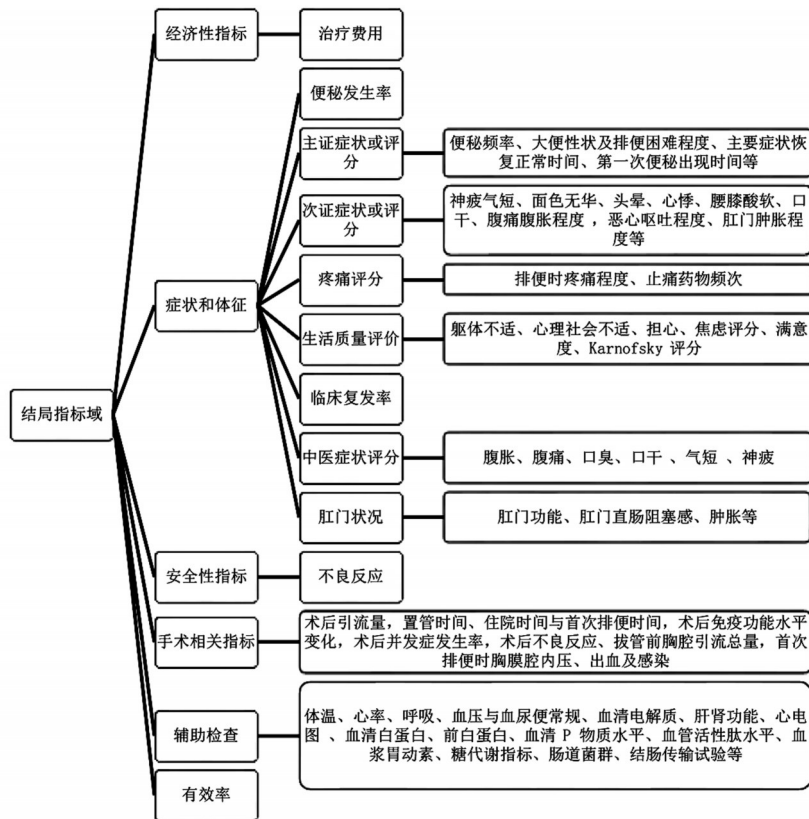


图5 34种治疗便秘的口服中成药临床研究结局指标域

Fig. 5 34 kinds of oral Chinese patent medicines for constipation clinical research outcome index domain

分、中医症状评分、次证症状或评分、生活质量评价、手术相关指标等。见表4。

表4 34种治疗便秘的口服中成药临床研究结局指标使用情况
Table 4 Use of outcome indicators in clinical research of 34 kinds of oral Chinese patent medicines for constipation

结局指标	频数/次
有效率	78
便秘发生率	10
主证症状及或评分	65
次证症状及或评分	6
疼痛评分	8
辅助检查	13
生活质量评价	6
临床复发率	3
安全性评价	72
经济学评价	1
手术相关指标	6
中医症状评分	7
肛门状况	3

2.2.6 不良反应发生情况 本研究纳入了4篇^[17-20]有关治疗便秘中成药不良发应的报告,其中有3篇报道了苁蓉通便口服液在服用过程中产生了皮疹、眼部干涩、肝损伤、泌尿系统、神经系统等相关不良反应;有1篇研究报道了一名便秘患者出现了休克可能与蓖麻油的使用有关,详见增强出版附件内容。此外,在111篇临床研究中,有73个研究关注了不良反应这一结局指标,有65篇报道了研究中所出现的不良反应。

2.2.7 经济性研究分析 本研究纳入了3篇^[21-23]经济学相关研究,其中1篇将麻仁软胶囊和两种常用于治疗便秘的西药进行成本-效果比分析,显示麻仁软胶囊成本最低,成本-效果比最低;1篇将麻仁丸与另外3种治疗便秘的西药进行了成本效果比分析,显示麻仁丸成本最低,但成本-效果比高于比沙可啶片、聚乙二醇4000散剂;另1篇研究对芪黄通便软胶囊治疗功能性便秘进行了预算影响分析,结果显示在本研究假定参数下,若该药纳入国家医保乙类目录,且在现有价格基础上降低42%,将能够降低医保基金的总支出,目前该药尚属于协议期内谈判药品部分,该研究具有较大的参考价值。

2.2.8 资金资助情况 纳入的118个研究中,仅有14个研究有资金资助,说明中成药治疗便秘相关项目课题还比较少,未来还有较大的投入发展空间。

3 讨论

中医药对便秘的认识已有几千年的历史,有内服、外用及针刺、推拿等各种治疗方法,属于中医治疗的优势病种范畴,在治疗上具有一定的特色和疗效。中成药是中医临床治疗中不可或缺的重要组成部分,是治疗便秘的常用手段,然而中成药在临床中存在不同程度的不合理使用情况,亟需高质量的证据指导其临床规范应用。本研究基于概况性综述的方法,通过对目前中成药治疗便秘临床研究现状进行梳理分析,以期对研究趋势、存在的问题和未来发展方向进行了全面总结,为未来该领域的发展提供参考。

3.1 结果分析 本研究共纳入34种中成药,118篇临床研究。中成药包括24种治疗实证便秘及10种治疗虚证便秘的药物。按功效可分为消积通便、泻火通便、行气通便、润肠通便4大类,以泻火通便和润肠通便的中成药最多;总共涉及125味中药,出现词频最高的是大黄,随后是当归、肉苁蓉、枳实、火麻仁、木香、黄芩、玄参、陈皮等。大黄、黄芩可清热解毒,泻火通便,当归、肉苁蓉、火麻仁、玄参善于润肠通便,可见临床上治疗便秘中成药的药物组成以清热解毒,泻火通便,滋阴润燥为主,治疗胃热炽盛,耗伤津液,肠失濡润,腑失通利之便秘^[24]。中成药治疗便秘的研究数整体呈增长的趋势,虽然2013年至2021年之间有所波动,但近年来研究数量呈递增趋势,发挥中医药特色优势是当今中医药发展的重要战略,便秘作为中医优势病种之一,也在国家中医药管理局的建设重点范围之内。纳入药物中研究数量最多的是麻仁丸(颗粒、软胶囊),麻仁丸出自汉代名医张仲景的《伤寒杂病论》,专门治疗脾约证,是中医药治疗便秘的经典名方^[25],相关经济学评价显示,麻仁丸成本较低^[23],多用于实证便秘。纳入的中成药中,有17种没有相应的临床研究,临床证据缺乏,其临床运用的有效性和安全性还有待进一步证实。纳入的临床研究设计类型共8种,除当归龙荟丸仅有1篇病例系列研究外,其他16种药物临床研究设计均以随机对照试验为主,其中有10种中成药临床仅有随机对照试验,研究数量较少。由于单个品种的原始研究数量和质量的制约,本研究纳入的中成药并未见到相关的系统综述/ Meta分析,仅有个别同名药物的汤剂有系统综述,如麻子仁丸有3篇系统综述^[26-28],但其原始研究纳入的大多为有加减的复方,并没有专门针对某一中成药原始研究开展的系统综述。研究中干预措施

的形式较多,最常见的是将中成药与西药对比研究,缺乏中成药的多中心随机双盲安慰剂对照的临床试验,其有效性和安全性评价的现有临床证据说服力不足。结局指标中关注度最高的是有效率,其次是安全性评价、主证症状或评分,辅助检查等,尚未建立统一规范的核心结局指标集,这不利于对干预效果和证据综合进行评估,也会造成研究的浪费,且有效率的评价标准不一,有待进一步规范。临床上有关该领域不良反应的报告较少,其中苳蓉通便口服液有相关报告,主要表现为皮疹、眼部干涩、肝损伤、泌尿系统、神经系统等相关症状,与药品说明书中不良反应近似,苳蓉通便口服液中肉苳蓉、何首乌为主药,该复合制剂的主要化学成分为含羟基蒽醌衍生物,主要为大黄酚、大黄素、大黄酸等,同时存在一些大分子有机化合物,不同成分之间的相互作用、制备过程中的杂质等可能是引发的不良反应的原因^[29]。此外,大黄是纳入研究中成药中最常见的组成药物,具有一定毒性,长期服用可能会有不良反应,除大黄外还有何首乌、蓖麻油、胡黄连、杏仁等有毒药物,但临床中缺乏相关的不良反应事件(ADR)报告,亟待未来加强此方面的研究和监测,提高药物使用的安全性。另外,在纳入的111篇临床研究中,有65篇报告了具体的不良反应,与药物说明书提及的大致相似,不良反应的发生可能与药物的不规范使用,联合用药情况,药物成分的相互作用,非临床常规疗程等有关。纳入的3篇经济学相关研究显示待评价中成药治疗便秘相较于西药具有一定的成本优势,未来应该通过提高临床中成药辩证的精准度及严格把控生产质量,进一步提高中成药的疗效和安全性优势。通过对34种中成药的日均价格进行统计发现,药物日均费用最低为三黄片0.48元,最高为痔疮消颗粒可达46.56元,原因可能是其药物成分中金银花和三七相对较贵,且药物服用剂量大等原因,其次是牛黄至宝丸,日均价格达39.20元,其含有牛黄、冰片等价格较贵的药材,成本较高;同种中成药不同剂型的价格之间差距也大,这可能与不同剂型用法用量有别,不同厂家生产流程不一有关;相同剂型间由于患者年龄、病情严重程度、不同疾病服法及用药剂量不同,日均价格也有差别。纳入的研究中,仅11.86%有资金资助,说明该领域目前投入较少,相关的课题项目不多,关注度相对较低,未来还有很大的发展空间。

3.2 研究中发现的问题及未来建议 在研究中,发现以下几个问题:①纳入的34种中成药中,有17种

没有相应的临床研究,这17种中成药虽然已经被三大目录收录,但其有效性、安全性、经济学证据却远没有达到决策需求,未来应该加大中成药治疗便秘临床研究的投入,尤其是临床中应用但相关研究较少的药物,为其规范用药提供高质量的证据。②市面上治疗便秘的中成药以泻火通便和润肠通便的最多,其他证型的便秘中成药较少,然而,中医论治便秘有寒、热、虚、实之分,病理因素包括阳明燥热伤津、气滞腑失通降、寒邪凝滞肠腑、气虚推动无力、血虚肠道失荣、阴虚肠失濡润、阳虚肠失温煦及湿瘀所致便秘^[24],每种中成药君臣配伍有别,未来应该突出自身的治疗特色与优势,积极开展有针对性的临床研究,实现差异化竞争。③已有的临床研究,多数缺乏针对特定证候的研究数据,病证分离,这会使中成药的疗效大打折扣,且增加了不良反应的发生率,为此,未来应加强原始研究的改良,在纳入研究对象时应按照中成药的治疗证型设定纳入的证型标准,除此之外,还可以在现阶段加快构建中成药治疗中医优势病种的临床应用指南,有利于基层医生或没有中医背景的西医医生更加规范使用中成药,尽量减少中成药的滥用与浪费。④纳入研究的结局指标较为复杂,关于有效率的定义各个研究大不相同,缺乏统一的评分标准,同类研究中疗效无法直接对比,希望未来能够构建中医药治疗便秘的核心结局指标集,建立统一规范的报告标准,进一步促进证据综合的评估,减少研究浪费;⑤通过对纳入研究干预措施类型分析发现,临床上以单用中成药对联合西药对比西药较多,应该增加同类中成药之间的头对头试验,直接比较功效相似药物的有效性和安全性,为同类药物的遴选提供循证决策依据;⑥纳入的34种治疗便秘中成药临床研究中无相关系统综述,此后可就该领域开展二次研究,整合临床证据,提供高层次的决策依据。

3.3 本研究的局限性 本研究存在以下几点局限性:①由于纳入的研究范围较广,数量较多,本研究没有对研究进行质量评价,故不能提供相关验证性的研究结论,然而概况性综述旨在为某一主题提供证据的概述和现状,一般可以不用对其纳入研究的质量进行评估^[30];②本研究没有对临床试验注册平台及一些灰色文献进行检索,且为了保障纳入研究的整体质量,排除了文章篇幅≤1页的研究,此类研究内容多不完善,无法保证其结果的可靠性,但一定程度上可能会导致证据的展示不够全面,然而本研究检索了各大数据库自建库以来中成药治疗便秘

秘的所有临床研究,检索尽量做到全面,根据提前制订好的纳入标准对文献进行了筛选,保证了纳入研究的质量,结果具有一定的代表性和可参考性。

4 结论

临床上中成药治疗便秘的应用较为广泛,且在临床上具有较好的适宜性和可及性,其研究数量整体呈升高趋势,然而仍然还有较多中成药缺乏相应的临床研究,已发表的研究尚存在相关质量问题。希望未来能在该领域加大投入,尤其是通幽润燥丸等17种临床研究较为空白的常用药物;对除治疗泻火通便和润肠通便以外其他便秘证型的中成药进行投入研究,充分发挥便秘治疗的中医药优势特色;对疗效确切的同类竞品开展头对头试验;为药物遴选提供决策,关注该领域临床证据的整合,积极开展二次研究;同时规范研究设计,提高研究质量,为中成药治疗便秘提供科学可靠证据。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] RAO S S C, BHARUCHA A E, CHIARIONI G, et al. Anorectal disorders [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(6):1430.

[2] MEARIN F, LACY B E, CHANG L, et al. Bowel disorders [J]. *Gastroenterology*, 2016, doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.031.

[3] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组,中华医学会消化病学分会功能性胃肠病协作组. 中国慢性便秘专家共识意见(2019,广州)[J]. *中华消化杂志*, 2019,39(9):577-598.

[4] 张俊梅. 某复合制品毒理学及通便功能评价[D]. 兰州:兰州大学,2019.

[5] 李延青,于岩波. 功能性便秘的诊断与治疗[J]. *中国实用内科杂志*, 2011,31(2):158-160.

[6] 熊理守,王艺霖,陈旻湖. 慢性便秘的定义和流行病学[J]. *临床消化病杂志*, 2013,25(4):230-235.

[7] CHU H, ZHONG L, LI H, et al. Epidemiology characteristics of constipation for general population, pediatric population, and elderly population in China [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2014,2014:532734.

[8] 张声生,李乾构,时昭红. 慢性便秘中医诊疗共识意见[J]. *北京中医药*, 2011,30(1):3-7.

[9] 宋瑞芳. 《内经》关于便秘的认识[J]. *现代中医药*, 2021,41(1):106-110.

[10] 刘慧,陈艳,张哲,等. 中医药治疗慢性便秘研究进展[J]. *河南中医*, 2021,41(2):320-324.

[11] 张军军,宋瑞. 中成药在肿瘤中的合理应用[J]. *中国药物滥用防治杂志*, 2021,27(5):775-777.

[12] 林钟宇,张姗姗,戴慧明,等. 麻仁软胶囊对便秘型

IBS大鼠模型肠黏膜5-HT含量的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2014,23(4):343-346,354.

[13] 陈勤,孔小卫,刘颖. 一捻金胶囊泻下通便作用的实验研究[J]. *中国中医药科技*, 2004,11(3):151-153.

[14] 任晋斌,许卫红,宋玲,等. 麻仁滋脾丸和益寿通通便作用研究[J]. *中药药理与临床*, 1995(4):6-7.

[15] 陈素云,林院昌,吕志平,等. “便通胶囊”治疗老年机能性便秘[J]. *第一军医大学学报*, 1991(4):339-341.

[16] TRICCO A C, LILLIE E, ZARIN W, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation [J]. *Ann Intern Med*, 2018, 169(7):467-473.

[17] 任远勤,张琳,陈娟娟,等. 苁蓉通便口服液致肝损伤[J]. *药物不良反应杂志*, 2021,23(1):47-48.

[18] 张文,袁海玲,赵静,等. 苁蓉通便口服液致皮疹、眼部干涩1例[J]. *中国现代应用药学*, 2017,34(10):1474-1475.

[19] 王璞,王聿成,成磊. 用于治疗便秘的非处方中成药不良反应文献分析[J]. *中国药物评价*, 2013,30(2):107-108.

[20] MCGUIRE T, ROTHENBERG M B, TYLER D C. Profound shock following intervention for chronic untreated stool retention. A case report [J]. *Clin Pediatr (Phila)*, 1984,23(8):459-461.

[21] 张梦培,张皓翔,王志恒,等. 芪黄通便软胶囊治疗功能性便秘的预算影响分析[J]. *中南药学*, 2020,18(10):1733-1739.

[22] 闫晓莹,李卓,于倩,等. 三种药物治疗高龄老年人慢性功能性便秘的成本-效果分析[J]. *中国新药与临床杂志*, 2013,32(2):154-157.

[23] 乔小云,季洪赞. 4种药物治疗老年功能性便秘的成本-效果比较[J]. *医药导报*, 2008,27(5):604-605.

[24] 中华中医药学会脾胃病分会. 便秘中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. *北京中医药*, 2017,36(9):771-776,784.

[25] 史仁杰. 脾约证及麻仁丸考析[J]. *江苏中医药*, 2008,40(5):12-14.

[26] 曹彬,姜卓彤,郜贺,等. 麻子仁丸治疗便秘随机对照临床研究文献Meta分析[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2016,18(8):79-82.

[27] 张春祥,廖为民. 麻子仁丸治疗便秘Meta分析[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019,19(99):22-24.

[28] YANG M, FENG Y, ZHANG Y L, et al. Herbal formula MaZiRenWan (Hemp Seed Pill) for constipation: A systematic review with Meta-analysis [J]. *Phytomedicine*, 2021,82:153459.

[29] 龙芳芳. 麻仁丸治疗化疗期便秘的疗效观察[J]. *中华实用中西医杂志*, 2010,23(2):16-17.

[30] LEVAC D, COLQUHOUN H, O'BRIEN K K. Scoping studies: Advancing the methodology [J]. *Implement Sci*, 2010,5:69.

[责任编辑 王鑫]