

膳食补充剂（极爱胶囊™）改善患者胃肠道症状与生活质量的临床观察

Leigh E. Connealy¹, Robert Settineri², Ariel Causey¹, Ashley Athanas¹, Kathleen McCall-Smith¹, Jason Clark¹, Christine E. McLaren³, Garth L. Nicolson^{4*}

¹美国尔湾市新医学中心

²美国尔湾市塞拉生产研究中心

³美国加利福尼亚大学尔湾分校医学院统计部门

⁴美国亨廷顿海滩分子医学研究所分子病理学系

邮箱: *gnicolson@immed.org

【摘要】

背景: 目前, 消化系统疾病患者可采用多种治疗方法来控制疾病症状和改善生活质量 (QOL)。虽然药物及其他替代疗法可以改善部分患者的症状, 但往往不能持久。**目的:** 开展一项开放标签研究, 以明确一种含有植物成分和食用油的膳食补充剂 (极爱胶囊™), 是否可以减轻胃肠道不适患者主诉的胃肠道症状, 从而改善其 QOL。**方法:** 研究纳入 50 名 (女性 40 名, 男性 10 名) 患有胃肠道疾病或存在胃肠道症状的患者, 其平均年龄为 51.1±12.7 岁 (年龄范围 24 至 77 岁), 于每餐餐前 30 分钟服用 5 粒膳食补充剂, 共计 90 天。研究期间, 医务人员对患者的临床症状进行评估, 患者本身则根据“功能性消化不良生存质量量表” (FDDQL) 自述其健康状况。90 天后, 医务人员通过使用“患者总体印象变化量表” (PGIC), 对本研究进行评估。**结果:** 在服用膳食补充剂 90 天后, 患者的症状均有不同程度的减轻, QOL 得到显著改善 (p=0.0183)。QOL 方面, 不适症状缓解 (p=0.0004)、日常活动 (p=0.029) 和焦虑 (p=0.018) 均有显著改善; 而在饮食 (p=0.398)、睡眠 (p=0.136)、健康认知 (p=0.686)、疾病应对 (p=0.309) 和压力影响 (p=0.785) 方面, 则改善较小。利用 PGIC 评估得到的患者对于症状改善的整体感知, 以及对于 QOL 的评估结果均提示, 在服用膳食补充剂后, 患者的整体症状有显著改善 (症状和 QOL 为中度改善, 或评分为 4.8±0.169, p<0.0001)。在不同性别组, 以及不同年龄组 (<50 岁或≥50 岁) 之间, 结果并无显著差异。研究期间未出现任何安全问题。**结论:** 对于患有不同胃肠道疾病或存在不同胃肠道症状的患者, 该天然膳食补充剂可安全且有效地缓解胃肠道症状, 从而提高患者的 QOL。

【关键词】 胃肠道症状; 生活质量; 膳食补充剂; 消化系统疾病; 植物成分; 食用油

1. 背景资料

包含美国在内的一些国家, ^{1,2,3} 胃肠道、肝脏和胰腺疾病较高的发病率、死亡率及其产生的医疗费用, 已成为各国的巨大负担。在美国, 随着人口老龄化的不断加剧, 不断升高的消化系统疾病发病率, ² 将导致全民生产力和生活质量 (QOL) 的整体下降。^{4,5}

目前, 消化系统疾病患者, 可采用多种治疗方法控制疾病症状和改善 QOL。^{6,7} 常用药物如皮质类固醇、氨基水杨酸盐、抗生素和免疫抑制药物等, 仅能改善部分患者的症状, 且此

类改善往往无法持久，同时可能导致部分患者发生不良反应。因此，辅助或替代治疗常被采用，以预防药物治疗副作用和改善治疗效果。^{6,7}

在众多胃肠道疾病的替代治疗中，植物成分已被证实对多数患者有效。⁸⁻¹⁰ 使用单一和多种植物成分配方治疗消化系统疾病，已有数千年的悠久历史。^{8,10} 在美国，很多消化系统疾病患者都尝试过植物药治疗，^{10,11}最常用的植物药均源自于传统中药。¹⁰

在本研究中，我们采用了一种含有植物成分和食用油的膳食补充剂，该补充剂已在中国用于治疗消化系统疾病多年。该复合膳食补充剂有不同的名称——GIC、美宝胃肠胶囊、徐教授胃肠治疗配方和极爱胶囊[™]。在中国，多项关于该补充剂功效的临床研究均已完成，研究内容包括促进胃肠上皮细胞存活和生长，^{12,13}治疗溃疡性结肠炎、¹⁴胃食管反流、¹⁵消化性溃疡，^{16,17}以及修复酒精¹⁸或感染¹⁹所致胃肠损伤。

在本研究中，医务人员通过使用“功能性消化不良生存质量量表”（FDDQL）²⁰和“患者总体印象变化量表”（PGIC），对该膳食补充剂治疗北美地区消化系统疾病患者的效果，进行了评估。

2. 材料和方法

2.1 材料

极爱胶囊[™]是一种含有植物成分和食用油的专利性天然膳食补充剂，其成分包括豆甾醇、菜油甾醇、 β -谷甾醇、胆甾醇、穿贝海绵甾醇、菜子甾醇、 α -菠菜甾醇、胡萝卜甾醇、链甾醇、多孔甾醇以及食用蜡，²¹将以上成分（每种成分 250 毫克）混合，放入凝胶胶囊中制成。本研究中使用的天然膳食补充剂，由加利福尼亚布雷亚的美宝生命科学公司提供。

2.2 方法

该研究为一项开放标签研究，经由机构审查委员会批准，在南加利福尼亚地区招募诊断患有不同消化系统疾病的患者。研究纳入的消化系统疾病包括溃疡性结肠炎、胃炎、食管炎、胃食管反流、克罗恩病、肠易激综合征，以及其他消化系统疾病。研究所招募患者，仅限就诊于加利福尼亚尔湾市新医学中心且自愿参与研究的患者。所招募患者的人数，取决于在 2019 年 1 月至 2020 年 1 月间，自愿参与研究的患者人数，以及可以对患者进行预约、检查及治疗的医务人员的数量。

研究所招募的 40 名女性及 10 名男性患者的消化系统疾病相关症状如下（表 1）。患者招募的排除标准包括正在服用免疫抑制药物、认知功能障碍、妊娠期、哺乳期或未满 18 岁。在 90 天研究期内，要求患者在每日三餐前 30 分钟服用 5 粒极爱胶囊[™]，并且不改变其常规用药、饮食或活动。

表1 临床研究中患者的疾病/症状。

疾病/症状*	N
女性患者 (总计)	40
腹胀	26
腹痛	22
乳糜泻	2
便秘	25
克罗恩病	3
腹泻	23
倦怠	14
肠胃胀气	9
食物过敏	7
胃痛	3
胃炎	10
胃食管反流病	17
肠易激综合征	16
肠道吸收不良	3
恶心	10
肥胖	1
反流	4
溃疡性结肠炎	7
男性患者 (总计)	10
腹胀	2
腹痛	6
乳糜泻	-
便秘	7
克罗恩病	1
腹泻	9
食管炎	1
倦怠	3
肠胃胀气	2
食物过敏	3
胃痛	6
胃炎	-
胃食管反流病	6
肠易激综合征	1
肠道吸收不良	-
恶心	1
肥胖	1
反流	1
溃疡性结肠炎	1

*患者可能有一种以上的疾病并且有多种症状。

在研究期间的不同时间点，使用 FDDQL（详见参考文献中的附录图 1）²⁰ 对患者进行监测。将监测数据进行如下项目分析：a) 综合评分（将各分项数据与基线数据进行比较分析得出）；b) 日常活动评分；c) 不适症状评分；d) 焦虑评分；e) 饮食评分；f) 睡眠评分；g) 疾病应对评分；h) 健康认知评分；i) 压力影响评分。²⁰

同时，在患者服用膳食补充剂 90 天后，加利福尼亚尔湾市新医学中心的医务人员通过使用 PGIC 进行评估，即患者对自身整体症状与 QOL 的改善情况进行评分：显著改善（6 分）、中度改善（5 分）、少许改善（4 分）、无改善（3 分）、少许恶化（2 分）、中度恶化（1 分）或显著恶化（0 分）（附录：图 A1）。

2.3 数据分析

应用 Liang & Zeger 首次引入的用于回归模型数据分析的广义估计方程（GEE），对研究相关数据进行分析。^{22,23} GEE 是一种用于分析不同类别数据的实用方法，主要优点在于即使对于相关性结构进行了错误设定，也能对平均回归系数进行无偏估计。我们的此项纵向研究，旨在通过描述结果的边界预期来进行预测。

研究旨在分析，在研究期间的不同时间点：（1）QOL 评分是否不同？（2）在不同性别组中，QOL 评分是否存在差异？（3）在不同年龄组中（ <50 岁或 ≥ 50 岁），QOL 评分是否存在差异？ $P < 0.05$ 提示具有统计学差异，平均值的 95% 置信区间。

28 名患者参与了 PGIC 的问卷调查，满意度评分运用单样本 t 检验进行计算和分析。综合满意度评分 >3 ，则提示整体上有显著改善。所有数据分析均由加利福尼亚大学医学系内科的统计部门独立进行。

2.4 安全性评估

在研究期间，对患者进行密切的安全监测，对所有与服用该膳食补充剂相关的不良反应进行记录。通过使用 NutrEval™ 设备（Genova Diagnostics, Asheville, NC），在研究初始及研究中每个月对患者的血液指标进行监测，主要监测项目包括标准血液生化，以及血液中抗氧化物、维生素、矿物质、必需脂肪酸、益生菌、胰腺酶及氨基酸的水平。

3. 研究结果

3.1 研究人群

研究经过机构审查委员会批准，共计纳入 50 名诊断患有胃肠道疾病的患者（女性 40 名、男性 10 名），平均年龄为 51.1 ± 12.7 岁（年龄范围为 24 至 77 岁）。研究纳入患者的胃肠道症状与疾病详见下表。（表 1）

3.2 QOL 评估

在 90 天研究期内，采用 Chassany 等制定的 FDDQL²⁰ 每 10 天对患者的各项评分进行一次评估（图 1）。最终结果显示，患者的整体综合评分有显著提高（ $p=0.0183$ ）（图 1a）。其中，在不适症状缓解（ $p=0.0004$ ）（图 1b）、日常活动（ $p=0.029$ ）（图 1c）和焦虑症状（ $p=0.018$ ）（图 1d）方面有显著改善，而在饮食（ $p=0.398$ ）（图 1e）、睡眠（ $p=0.136$ ）（图 1f）、健康认知（ $p=0.686$ ）（图 1f）、疾病应对（ $p=0.309$ ）（图 1h）和压力影响（ $p=0.785$ ）（图 1i）方面的改善，则不具显著性。多数改善发生在服用膳食补充剂后的 20 天内（图 1a-d）。

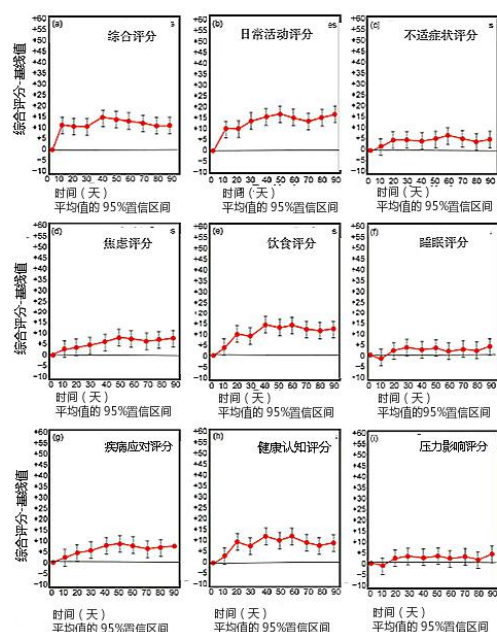


图 1: 胃肠道疾病患者调查问卷结果，即 90 天内的综合评分与单项评分的变化，结果用标准评分（标准评分=平均评分-基线评分，平均值的 95% 置信区间）表示。图中标准评分的升高提示各项指标得到改善。图中分别标示出综合评分 (a)、日常活动评分 (b)、不适症状评分 (c)、焦虑评分 (d)、饮食评分 (e)、睡眠评分 (f)、疾病应对评分 (g)、健康认知评分 (h) 及压力影响评分 (i)。

根据 GEE 模型的研究结果，回归参数提示，综合评分的提高与 QOL 评分的提高一致，二者变化趋势差异较小。研究从 8 个不同方面与基线评分进行了比较（表 2）。8 个方面分别为日常活动（DA）、焦虑（AN）、饮食（DI）、睡眠（SL）、不适症状（DT）、健康认知（HP）、疾病应对（CD）和压力影响（IS）。此外，2 项总体指标，即较基线的改变——综合评分（GS）和综合评分的替代评分（Alt GS），也在表 2 中标示。表 2 数据提示，在研究期间的 10 个时间点上，与基线相比，8 个方面的单项评分与综合评分改变趋势差异较小。

表2. 根据GEE模型，研究期间各项评分较基线产生的变化

研究期间各项评分较基线产生的变化										
调查问卷时间(天)	DA 评估 (95%CI)	AN 评估 (95%CI)	DI 评估 (95%CI)	SL 评估 (95%CI)	DT 评估 (95%CI)	HP 评估 (95%CI)	CD 评估 (95%CI)	IS 评估 (95%CI)	GS 评估 (95%CI)	Alt GS 评估 (95%CI)
0	0.02 (-0.28, 0.31)	0.02 (-0.2, 0.24)	0.11 (-0.18, 0.4)	-0.06 (-0.28, 0.16)	-0.05 (-0.2, 0.11)	-0.02 (-0.13, 0.08)	-0.05 (-0.27, 0.17)	-0.01 (-0.13, 0.12)	-0.02 (-0.17, 0.12)	-0.02 (-0.17, 0.12)
10	12.53 (6.57, 18.5)	9.79 (4.98, 14.61)	2.6 (-1.54, 6.75)	1.85 (-1.36, 5.06)	3.7 (-0.52, 7.92)	-1 (-4.54, 2.54)	3.62 (-4.06, 11.3)	-1.56 (-6.86, 3.73)	4.71 (2.1, 7.31)	4.66 (2.2, 7.11)
20	11.22 (5.53, 16.91)	9.8 (4.36, 15.24)	5.11 (-0.08, 10.3)	4.68 (0.31, 9.05)	10.65 (5.79, 15.51)	1.46 (-3.25, 6.18)	9.69 (2.91, 16.47)	-1.53 (-6, 2.94)	7.49 (4.15, 10.83)	7.19 (3.96, 10.42)
30	11.27 (4.75, 17.79)	12.19 (5.91, 18.47)	5.54 (0.01, 11.08)	5.42 (0.22, 10.61)	10.12 (5, 15.24)	3.11 (-0.95, 7.17)	5.31 (-1.45, 12.06)	-1.09 (-7.1, 4.91)	7.53 (3.89, 11.18)	7.4 (3.91, 10.89)
40	14.55 (8.52, 20.57)	14.64 (8.99, 20.28)	5.03 (-0.92, 10.97)	7.25 (1.87, 12.64)	15.85 (11.05, 20.66)	2.89 (-1.45, 7.22)	8.54 (1.72, 15.36)	-1.74 (-7.59, 4.11)	9.8 (5.9, 13.7)	9.74 (6.05, 13.43)
50	13.71 (7.13, 20.28)	16.91 (10.22, 23.61)	6.94 (0.69, 13.2)	9.81 (4.62, 15.01)	14.67 (10.08, 19.27)	3.53 (-1.04, 8.1)	10.98 (2.58, 19.38)	2.74 (-3.61, 9.09)	10.94 (6.88, 15)	10.65 (6.78, 14.51)
60	13.14 (6.75, 19.54)	16.03 (9.16, 22.9)	8.76 (2.54, 14.98)	9.68 (3.99, 15.36)	17.12 (11.48, 22.75)	1.42 (-2.98, 5.82)	8.78 (0.7, 16.87)	2.3 (-3.4, 8)	10.73 (6.75, 14.7)	10.74 (6.84, 14.63)
70	12.64 (6.81, 18.48)	14.51 (6.65, 22.37)	7.12 (-0.04, 14.28)	8.12 (2.29, 13.96)	14.16 (8.34, 19.99)	2.09 (-2.55, 6.72)	10.48 (1.7, 19.26)	1.27 (-5.69, 8.24)	9.89 (5.11, 14.68)	9.66 (5.11, 14.2)
80	10.93 (4.52, 17.34)	16.35 (7.66, 25.04)	6.31 (0.37, 12.24)	8.98 (3.78, 14.17)	13.11 (7.09, 19.13)	0.9 (-3.64, 5.44)	9.55 (2.11, 17)	0.74 (-7.84, 9.31)	9.44 (5.25, 13.64)	9.02 (4.87, 13.16)
90	10.88 (3.16, 18.6)	17.25 (8.84, 25.66)	7.13 (0.7, 13.55)	10.15 (4.11, 16.18)	13.83 (7.31, 20.35)	3.9 (-1.07, 8.87)	8.08 (-1.73, 17.88)	2.6 (-4.73, 9.94)	10.19 (5.66, 14.72)	9.83 (5.42, 14.24)

注释: DA, 日常活动; AN, 焦虑评分; DI, 饮食评分; SL, 睡眠评分; DT, 不适症状评分; HP, 健康认知评分; CD, 疾病应对评分; IS, 压力影响评分; GS, 综合评分; Alt GS, 替代综合评分; CI, 置信区间。

3.3 研究结束评估

研究 90 天后，医务人员对每名患者进行了 PGIC 问卷调查（附录：图 A1）。调查结果显示，服用膳食补充剂后，患者的整体症状与 QOL 均有显著改善（症状与 QOL 均为中度改善，或评分为 4.8 ± 0.169 , $p < 0.0001$ ）。

3.4 研究安全性

研究中，未出现安全问题。NutrEval™ 血液评估结果显示，患者血液中的抗氧化物、维生素、矿物质、必需脂肪酸、益生菌、胰腺酶及氨基酸水平均未出现显著改变。

4. 讨论

研究中所用膳食补充剂（极爱胶囊™），已在中国及其他国家应用多年，用于治疗各种胃肠道症状与疾病。¹⁴⁻¹⁹ 既往相关研究主要专注于该膳食补充剂对于胃肠损伤的修复功效。另有一些研究表明该膳食补充剂有促进胃肠上皮细胞存活、生长与再生的效果。在切除小鼠胃肠组织后，将移植组织放在含有胎牛血清及该膳食补充剂的培养基内进行体外培养，可促进组织的上皮细胞存活、生长与分化；而在无膳食补充剂培养基内的移植组织细胞，则开始死亡且无法形成细胞克隆。^{12, 13}

此前,已有多项在中国的研究表明,该膳食补充剂可有效治疗溃疡性结肠炎、胃食管反流、消化性溃疡,酒精或感染导致的胃肠损伤。^{14-19,23} 本研究结果也表明,该膳食补充剂在缓解北美患者的各种胃肠道疾病和症状方面(表1),具有良好效果。研究中采用 Chassany 等制定的 FDDQL²⁰,对患者进行了为期 90 天的信息采集。采集结果显示,在研究期间,患有肠易激综合征、胃食管反流、克罗恩病、乳糜泻、溃疡性结肠炎、胃炎,以及出现腹胀、腹痛、胃痛、便秘、腹泻、疲倦、肠胀气、恶心、反流、食物过敏、吸收不良等消化系统症状的患者,均出现显著的症状改善($p=0.0183$);并且在不适症状缓解($p=0.0004$)、日常活动($p=0.029$)和焦虑($p=0.018$)方面亦有所改善,提示 QOL 显著提升($p=0.0183$)。

研究中,FDDQL 的评估结果,与 PGIC 的评估结果一致。在研究结束时,患者均明确表示,其症状和 QOL 有所改善($p<0.0001$)。因此,服用极爱胶囊[™]可改善消化系统不适或减轻患有消化系统疾病患者的症状,这与既往研究结果一致。¹⁴⁻¹⁹

在研究期间,未发生任何安全性问题,患者亦未报告任何问题。利用 NutrEval[™]对每名患者进行每月一次的血液学检查,结果显示,血液中的抗氧化物、维生素、矿物质、必需脂肪酸、益生菌、胰腺酶及氨基酸水平均无异常。从而进一步表明,极爱胶囊[™]在缓解成人胃肠道症状中,安全且有效。

研究证实了极爱胶囊的有效性,且数据整体具有显著的统计学意义,但是研究仍然存在明显的局限性。首先,由于招募患者的局限性,研究中仅纳入 10 名男性,纳入女性 40 名。未来的研究应力求纳入相似的男性与女性患者样本量。其次,研究为初步的开放标签研究,而非随机对照研究。目前,针对中药类膳食补充剂的随机临床研究数据有限,^{25,26} 希望本研究能进一步促进关于极爱胶囊[™]改善胃肠道症状有效性的随机对照研究的开展。

致谢

作者感谢加利福尼亚布雷亚美宝生命科技公司的协助与支持。

公开信息

除 Garth L. Nicolson 和 Robert Settineri 是 Allergy Research Group, Inc., Naturally Plus USA, Inc. 和 Nutritional Therapeutics, Inc. 的兼职研究顾问外,无其他公开信息。

利益冲突

作者在此声明与本文发表无利益冲突。

参考文献

1. Almario, C.V., Ballal, M.L., Chey, W.D., Nordstrom, C., Khanna, D. and Spiegel, B.M.R. (2018) Burden of Gastrointestinal Symptoms in the United States: Results of a Nationally Representative Survey of over 71,000 Americans. *American Journal of Gastroenterology*, 113, 1701-1710. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0256-8>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6453579>
2. Peery, A.F., Crockett, S.D., Murphy, C.C., Lund, J.L., Dellon, E.S., Williams, J.L., Jensen, E.T., Shaheen, N.J., Barritt, A.S., Lieber, S.R., Kochar, B., Barnes, E.L., Fan, C., Pate, V., Galanko, J., Baron, T.H. and Sandler, R.S. (2019) Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2018. *Gastroenterology*, 156, 254-272. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.063>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6689327>

3. Stocks, N.P., Gonzalez-Chica, D. and Hay, P. (2019) Impact of Gastrointestinal Conditions, Restrictive Diets and Mental Health on Health-Related Quality of Life: Cross-Sectional Population-Based Study in Australia. *British Medical Journal Open*, 9, e026035. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6609067>
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-026035>
4. Koloski, N.A., Talley, N.J. and Boyce, P.M. (2000) The Impact of Functional Gastrointestinal Disorders on Quality of Life. *American Journal of Gastroenterology*, 95, 67-71. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.01735.x>
https://journals.lww.com/ajg/Abstract/2000/01000/The_Impact_of_Functional_Gastrointestinal.18.aspx
5. El-Serag, H.B., Olden, K. and Bjorkman, D. (2002) Health-Related Quality of Life among Persons with Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review. *Alimentary Pharmacology and Therapy*, 16, 1171-1185.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2002.01290.x>
6. Son, C.G., Bian, Z.X., Wang, J.H. and Raghavendran, H.B. (2013) Complementary and Alternative Medicine for Diseases and Disorders in Digestive Tract: Basics to Clinics. Evidence -Based Complementary and Alternative Medicine, 2013, Article ID: 565279. <http://downloads.hindawi.com/journals/ecam/2013/565279.pdf>
<https://doi.org/10.1155/2013/565279>
7. Seyedian, S.S., Nokhostin, F. and Malamir, M.D. (2019) A Review of the Diagnosis, Prevention and Treatment Methods of Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Medicine and Life*, 12, 113-122.
<https://medandlife.org/all-issues/2019/issue-2/review-issue-2/a-review-of-the-diagnosis-prevention-and-treatment-methods-of-inflammatory-bowel-disease/>
8. Langmead, L. and Rampton, D.S. (2001) Review Article: Herbal Treatment in Gastrointestinal and Liver Disease—Benefits and Dangers. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 15, 1239-1252.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2001.01053.x>
9. Langmead, L. and Rampton, D.S. (2006) Review Article: Complementary and Alternative Therapies for Inflammatory Bowel Disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 23, 341-349.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02761.x>
10. Tillisch, K. (2007) Complementary and Alternative Medicine for Gastrointestinal Disorders. *Clinical Medicine Journal, Royal College of Physicians of London*, 7, 224- 227.
<https://www.rcpjournals.org/content/clinmedicine/7/3/224.full.pdf>
<https://doi.org/10.7861/clinmedicine.7-3-224>
11. Rawsthorne, P., Shanahan, F. and Cronin, N.C. (1999) An International Survey of the Use and Attitudes Regarding Alternative Medicine by Patients with Inflammatory Bowel Disease. *American Journal of Gastroenterology*, 94, 1298-1303.
https://journals.lww.com/ajg/Abstract/1999/05000/An_International_Survey_of_The_Use_and_Attitudes.35.aspx
<https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.01080.x>
12. Xu, R.-X., Wang, Y.-P., Ran, F., Wang, J.-H. and Lin, H. (2001) GIC Could Maintain Survival and Promote Cell Growth of Organ-Type Explants of Intestine of Mouse Embryo. *Chinese Journal of Burns Wounds & Surface Ulcers*, 13, 215-220. http://en.cnki.com.cn/Article_en/CJFDTotal-SSCS200104001.htm
13. Xu, R.-X., Wang, Y.-P., Ran, F., Wang, J.-H. and Lin, H. (2001) GIC Could Maintain Survival and Promote Cell Growth of Organ-Type Explants of Stomach of Mouse Embryo. *Chinese Journal of Burns Wounds & Surface Ulcers*, 13, 209-214. http://en.cnki.com.cn/Article_en/CJFDTotal-SSCS200104000.htm
14. Wang, H.-S., Li, H.-P. and Liu, L.-D. (2007) Observation of the Efficacy of MEBO Gastrointestinal Capsule in Treating Ulcerative Colitis. *Chinese Journal of Burns Wounds & Surface Ulcers*, 19, 285-286.
http://en.cnki.com.cn/Article_en/CJFDTotal-SSCS200704004.htm

15. Miao, J. and Xu, X.-N. (2009) The Curative Effect of MEBO Gastrointestinal Capsule and Mosapride in Treating Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) Caused by Surgical Treatment of Esophageal Cancer. *Chinese Journal of Burns Wounds & Surface Ulcers*, 21, 53-55.
http://en.cnki.com.cn/Article_en/CJFDTotal-SSCS200902035.htm
16. Li, H.-P., Liu, L.-D. and Zhang, H.-X. (2006) Observation of the Efficacy of MEBO Gastrointestinal Capsule in Treating Gastric Ulcer. *Chinese Journal of Burns Wounds & Surface Ulcers*, 18, 178-180.
http://en.cnki.com.cn/Article_en/CJFDTotal-SSCS200603005.htm
17. Li, P., Luo, C.-Q. and He, Q.-Y. (2006) Observation of the Short-Term Efficacy of MEBO Gastrointestinal Capsule in Treating Peptic Ulcer. *Chinese Journal of Burns Wounds & Surface Ulcers*, 18, 174-176.
http://en.cnki.com.cn/Article_en/CJFDTotal-SSCS200603003.htm
18. Wang, L.-J. (2003) The Effect of MEBO Gastrointestinal Capsule on Gastric Mucosal Injury Induced by Ethanol. *Chinese Journal of Burns Wounds & Surface Ulcers*, 15, 182-185.
http://en.cnki.com.cn/Article_en/CJFDTotal-SSCS200303003.htm
19. Gao, X., Dong, K. and Zhang, H.-Z. (2007) Observation of the Efficacy of MEBO Gastrointestinal Capsule in Treating Gastrointestinal Mucosal Lesion with HP Infection. *Chinese Journal of Burns Wounds & Surface Ulcers*, 19, 285-286. http://en.cnki.com.cn/Article_en/CJFDTotal-SSCS200704005.htm
20. Chassany, O., Marquis, P., Scherrer, B., Read, N.W., Finger, T., Bergmann, J.F., Freitag, B., Geneve, J. and Caulin, C. (1999) Validation of a Specific Quality of Life Questionnaire for Functional Digestive Disorders. *Gut*, 44, 527-533.
<https://gut.bmj.com/content/44/4/527>
<https://doi.org/10.1136/gut.44.4.527>
21. Xu, R.-X. (2006) Compositions for Oral Delivery of Nutrients and Pharmaceuticals. United States Patent 7,074,438. <http://patft.uspto.gov/netacgi/nph-Parser?Sect2=PTO1&Sect2=HITOFF&p=1&u=/nehtahtml/PTO/search-bool.html&r=1&f=G&l=50&d=PALL&RefSrch=yes&Query=PN/7074438>
22. Liang, K.Y. and Zeger, S.L. (1986) Longitudinal Data Analysis using Generalized Linear Models. *Biometrika*, 73, 13-22. <https://doi.org/10.1093/biomet/73.1.13> <https://academic.oup.com/biomet/article/73/1/13/246001>
23. Zeger, S.L. and Liang, K.Y. (1986) Longitudinal Data Analysis for Discrete and Continuous Outcomes. *Biometrics*, 42, 121-130. <https://doi.org/10.2307/2531248>
24. Ghisletta, P. and Spini, D. (2004) An Introduction to Generalized Estimating Equations and an Application to Assess Selectivity Effects in a Longitudinal Study on Very Old Individuals. *Journal of Educational and Behavioral Statistics*, 29, 421-437. <https://doi.org/10.3102/10769986029004421>
25. Teschke, R., Wolff, A., Frenzel, C., Eickhoff, A. and Schulze, J. (2015) Herbal Traditional Chinese Medicine and Its Evidence Base in Gastrointestinal Disorders. *World Journal of Gastroenterology*, 21, 4466-4490.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i15.4466>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4402294>
26. Wildt, S., Krag, A. and Gluud, L. (2011) Characteristics of the Randomized Trials on Diseases in the Digestive System Registered in ClinicalTrials.gov: A Retrospective Analysis. *BMJ Open*, 2, e000309.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2011-000309>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3211057/pdf/bmjopen-2011-000309.pdf>

附录

患者姓名：
对象编号：
邮件地址：
电话号码：
研究结束日期：

请在以下几个选项中，选择您在服用膳食补充剂后，最能反应症状与生活质量改变程度的选项：

- 显著改善
- 中度改善
- 少许改善
- 无改善
- 少许恶化
- 中度恶化
- 显著恶化

患者签名：

日期：

图 A1： 患者总体印象变化量表（PGIC）