伏诺拉生用于幽门螺杆菌根除治疗的系统评价

张梦然[1*]，庞铭歌[2]，翟惠虹[1#]（1.首都医科大学宣武医院消化内科，北京 100053；2.北京市普仁医院内科，北京 100062）

中图分类号 R975 **文献标志码** A **文章编号** 1001-0408（2023）05-0613-07
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.05.19

摘 要 目的 系统评价伏诺拉生（VPZ）用于幽门螺杆菌（Hp）根除治疗的有效性和安全性，为临床治疗Hp感染提供参考。**方法** 计算机检索The Cochrane Library、Embase、PubMed、中国知网、维普网和万方数据等，检索时限为建库起至2022年7月。收集VPZ根除治疗（试验组）且以质子泵抑制剂（PPI）作为对照（对照组）的随机对照试验，提取资料并采用Cochrane系统评价手册5.1.0推荐的偏倚风险评估工具进行质量评价，使用RevMan 5.3软件进行Meta分析。**结果** 共纳入9项研究、合计2 134例患者。在意向治疗（ITT）分析和符合方案（PP）分析中，试验组患者的Hp总体根除率均较对照组显著升高，分别为87.5% vs. 76.2%[RR＝1.14，95%CI（1.06，1.21），P＜0.001]和92.4% vs. 80.5%[RR＝1.11，95%CI（1.03，1.21），P＜0.01]。在初始治疗亚组的ITT和PP分析中，试验组患者的Hp总体根除率均较对照组显著升高，分别为88.4% vs. 76.5%[RR＝1.15，95%CI（1.09，1.22），P＜0.000 01]和92.8% vs. 80.9%[RR＝1.12，95%CI（1.03，1.23），P＜0.05]；在补救治疗亚组的ITT和PP分析中，两组患者的Hp总体根除率比较差异均无统计学意义（P＞0.05）。在三联疗法亚组ITT和PP分析中，试验组患者的Hp总体根除率均较对照组显著升高，分别为88.3% vs. 75.6%[RR＝1.16，95%CI（1.08，1.25），P＜0.000 1]和92.6% vs. 77.6%[RR＝1.15，95%CI（1.04，1.28），P＜0.01]；在四联疗法亚组ITT和PP分析中，两组患者的Hp总体根除率比较差异均无统计学意义（P＞0.05）。试验组患者的总体不良事件发生率较对照组显著降低，分别为34.2% vs. 40.9%[RR＝0.84，95%CI（0.70，0.99），P＜0.05]；两组患者的严重不良事件发生率比较差异无统计学意义（P＞0.05）。**结论** 与PPI疗法比较，含VPZ的三联治疗方案效果更优，尤其对于初治患者而言；但在补救治疗及含铋剂四联方案中，VPZ无显著优势。含VPZ抗Hp治疗方案的安全性及耐受性良好，甚至优于PPI。

关键词 幽门螺杆菌；伏诺拉生；质子泵抑制剂；根除治疗；Meta分析

Systematic review of vonoprazan as *Helicobacter pylori* eradication therapy

ZHANG Mengran[1], PANG Mingge[2], ZHAI Huihong[1]（1. Dept. of Gastroenterology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China; 2. Dept. of Internal Medicine, Beijing Puren Hospital, Beijing 100062, China）

ABSTRACT OBJECTIVE To systematically evaluate the efficacy and safety of vonoprazan（VPZ）for *Helicobacter pylori*（Hp）eradication therapy. **METHODS** Retrieved from The Cochrane Library, Embase, PubMed, CNKI, VIP and Wanfang database, randomized controlled trials about VPZ for Hp eradication therapy（trial group）versus proton pump inhibitor（PPI）（control group）were collected during the inception to July 2022. After data extraction and quality evaluation with bias risk assessment tool recommended by Cochrane System Evaluation Manual 5.1.0, meta-analysis was performed by using RevMan5.3 software. **RESULTS** Nine studies with 2 134 patients were included. Compared with control group, the overall Hp eradication rate of trial group increased significantly in either the ITT analysis or PP analysis, being 87.5% vs. 76.2% [RR＝1.14, 95%CI（1.06, 1.21）, P＜0.001] and 92.4% vs. 80.5% [RR＝1.11, 95%CI（1.03, 1.21）, P＜0.01], respectively. According to ITT and PP analysis of primary treatment subgroup, compared with control group, the overall Hp eradication rate of trial group increased significantly, being 88.4% vs. 76.5% [RR＝1.15, 95%CI（1.09, 1.22）, P＜0.000 01] and 92.8% vs. 80.9% [RR＝1.12, 95%CI（1.03, 1.23）, P＜0.05]; according to ITT and PP analysis of rescue therapy subgroup, there was no significant difference in the overall Hp eradication rate between control group and trial group（P＞0.05）. According to ITT and PP analysis of triple therapy subgroup, compared with control group, overall Hp eradication rate of trial group increased significantly, being 88.3% vs. 75.6% [RR＝1.16, 95%CI（1.08, 1.25）, P＜0.000 1] and 92.6% vs. 77.6% [RR=1.15, 95%CI（1.04, 1.28）, P＜0.01]; according to ITT and PP analysis of quadruple therapy subgroup, there was no significant difference in the overall Hp eradication rate between control group and trial group（P＞0.05）. Compared with control group, the incidence of adverse events in trial group decreased significantly, being 34.2% vs. 40.9% [RR＝0.84, 95%CI（0.70, 0.99）, P＜0.05]. There was no statistical significance in the incidence of serious adverse events between 2 groups（P＞0.05）. **CONCLUSIONS** Compared with PPI therapy, the efficacy of

＊**第一作者** 主治医师，博士。研究方向：胃肠病学。E-mail：2951515550@qq.com

＃**通信作者** 主任医师，博士。研究方向：胃肠病学。E-mail：nxykdx1009@163.com

VPZ-based triple therapy is better, particularly in primary treatment patients. However, VPZ has no significant advantage in rescue treatment and bismuth-containing quadruple regimen. And the safety and tolerance of VPZ for Hp eradication therapy are well, even better than PPI.

KEYWORDS *Helicobacter pylori*; vonoprazan; proton pump inhibitors; eradication therapy; meta-analysis

幽门螺杆菌（*Helicobacter pylori*，Hp）感染是世界范围内较常见的感染性疾病之一，影响全球约50%的人口；研究指出，Hp与许多胃肠道疾病密切相关，包括慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌等[1]。2017年《幽门螺杆菌感染的处理：Maastricht V/Florence共识报告》[2]和2015年《Hp胃炎京都全球共识》[3]将Hp相关性胃炎定义为一种感染性疾病，WHO也已将Hp其列为致癌物质。越来越多的研究表明，根除Hp可降低胃癌的发生率[4]。

包含质子泵抑制剂（proton pump inhibitor，PPI）在内的三联和含铋剂的四联疗法是Hp相关指南推荐的根除Hp的标准治疗方案。然而，近年来，由于Hp对抗菌药物耐药性的增加，含PPI方案的根治成功率逐渐下降[5]。酸抑制不足被认为是Hp根除治疗失败的重要因素之一，故持续和充分地抑酸可促使Hp处于药物敏感的复制状态[4]。然而，PPI的抑酸作用易受饮食和*CYP2C19*基因多态性的影响，且药物起效较慢、半衰期短[6]。新型抑酸药物钾离子竞争性酸阻滞剂（potassium-competitive acid blockers，P-CABs）伏诺拉生（vonoprazan，VPZ）的出现为Hp的治疗提供了新的选择。VPZ可通过选择性、可逆地抑制氢钾ATP酶来抑制胃酸分泌，具有更快、更持久的抑酸作用，且不受饮食和基因多态性的影响。VPZ于2015年在日本上市，主要用于胃管反流病和Hp感染的治疗。2019年，该药在我国被批准用于反流性食管炎的治疗，但尚未提及Hp根除治疗，且相关研究较少。最近国外的几项Meta分析表明，与包含PPI的传统治疗方案相比，基于VPZ的根除方案具有更高的根除率，提示VPZ可能是Hp感染治疗方案中PPI的有力替代品[7-8]。然而，这些荟萃分析主要纳入的是回顾性研究，限制了其结果的准确性和可靠性。因此，本文拟对应用VPZ根除Hp治疗的随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）进行Meta分析，以评估VPZ用于Hp根除治疗的有效性及安全性，并对不同治疗人群及根除方案进行亚组分析，旨在进一步为其临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 检索策略

检索The Cochrane Library、Embase、PubMed英文数据库和中国知网、维普网和万方数据等中文数据库，收集相关临床RCT，检索时限为各数据库建库起至2022年7月。同时，追溯纳入研究的参考文献。英文检索词包括“vonoprazan”或“potassium-competitive acid blocker”或“Takecab”（商品名）或“TAK438”（研究代码）和“*Helicobacter pylori*”或“*H. pylori*”或“Hp”，中文检索词包括“伏诺拉生”或“钾离子竞争性酸阻滞剂”和“幽门螺杆菌”或“Hp”；采用主题词和自由词结合构成检索策略。

1.2 纳入与排除标准

本研究的纳入标准包括：（1）包含VPZ的Hp根除治疗（试验组）且使用PPI作为对照（对照组）的RCT；（2）通过尿素呼气试验（urea breath test，UBT）/快速尿素酶试验或培养/粪便Hp抗原检测（1项或多项检测方法）确诊Hp感染；（3）治疗完成后至少4周，通过意向治疗（intention-to-treat，ITT）分析和/或符合方案（per-protocol，PP）分析评估根除率；（4）通过UBT确认Hp是否根除。本研究排除数据不足或无法提取的研究。

1.3 结局指标

本文的结局指标包括：（1）Hp根除率（主要指标）；（2）不良事件发生率（次要指标）。

1.4 文献筛选与数据提取

由2位研究者分别进行检索，依据制定的纳入与排除标准筛选文献。当存在分歧时，请另一位研究者协助判断。对于每项符合条件的研究，提取以下数据：第一作者、发表年份、研究设计、国家、研究持续时间、患者人数、治疗方案、药物剂量、根除确认试验、根除率、退出率和不良事件。

1.5 研究质量评估

使用Cochrane系统评价手册5.1.0推荐的偏倚风险评估工具对纳入的RCT进行质量评价，具体包括以下评估内容：（1）随机分配方法；（2）分配方案隐藏；（3）患者和研究人员的盲法；（4）结果评估的盲法；（5）是否有不完整的结果数据；（6）是否有选择性的结果报告；（7）其他潜在偏倚。对每项内容作出“低风险”“高风险”“不确定”的判断。

1.6 统计学方法

用RevMan 5.3软件进行Meta分析。使用I^2检验评估研究之间的异质性。当$P>0.1$且$I^2<50\%$时，各研究间无统计学异质性，使用固定效应模型进行分析，反之则使用随机效应模型。使用上述模型来计算主要和次要结局的总体相对危险度（RR）及其95%置信区间（CI）。检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 文献检索结果

根据检索策略共获得787篇文献，剔重201篇，经阅读标题、摘要后排除569篇，进一步阅读全文排除8篇，

最终纳入9项研究[9—17]。

2.2 纳入文献基本特征

纳入的9项研究共包括2 134例患者。这些研究发表于2016—2022年，研究开展时间为2012—2021年。纳入研究的基本信息见表1。

2.3 纳入研究的偏倚风险评价结果

7项研究[9—11,13—16]描述了随机分配方法，5项研究[10—11,14—16]描述了分配隐藏方案，所有研究均描述了对患者和研究者的施盲情况及对结局的盲法评价，6项研究[9—12,14,16]的结果数据完整，所有研究均未出现选择性报告研究结果，7项研究[10—16]不存在其他偏倚来源，具体结果如图1所示。总体而言，纳入研究的偏倚风险较低，但有4项研究[9,13,15,17]存在较高的偏倚风险。

2.4 Meta分析结果

2.4.1 Hp根除率比较 （1）整体比较：在ITT分析中，纳入研究[18—26]存在统计学异质性（I^2=52%，P=0.03），故采用随机效应模型进行Meta分析，结果显示，试验组患者的Hp总体根除率为87.5%，显著高于对照组的76.2%[RR=1.14，95%CI（1.06，1.21），P<0.001]，详见图2。在PP分析中，纳入研究[9—16]存在统计学异质性（I^2=72%，P=0.000 7），故采用随机效应模型进行Meta分析，结果显示，试验组患者的Hp总体根除率为92.4%，显著高于对照组的80.5%[RR=1.11，95%CI（1.03，1.21），P<0.01]，详见图3。

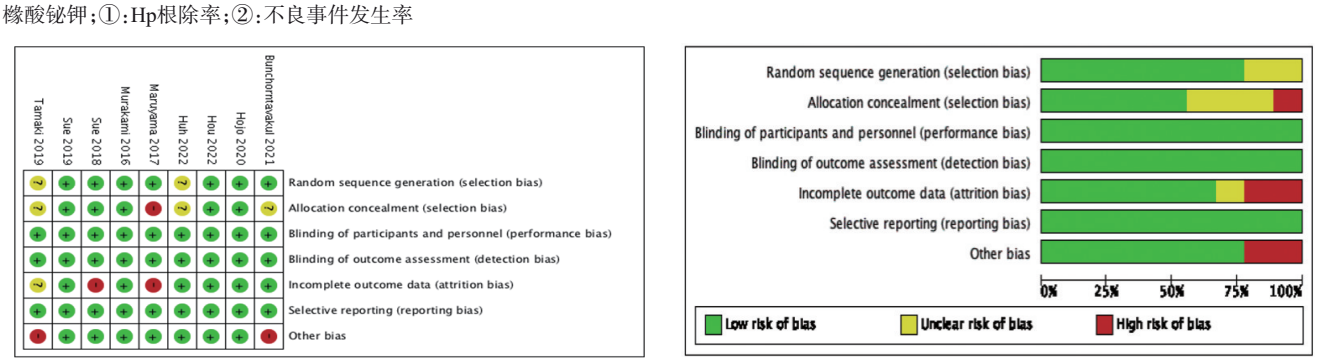
（2）不同国家（日本或非日本）研究Hp根除率亚组分析：在日本亚组中，ITT分析的结果显示，试验组患者的Hp总体根除率为87.6%，显著高于对照组的74.5%[RR=1.18，95%CI（1.08，1.28），P<0.001]，详见图4；PP分析的结果显示，试验组患者的Hp总体根除率为92.0%，显著高于对照组的75.7%[RR=1.18，95%CI（1.06，1.32），P<0.05]，详见图5。在非日本亚组中，ITT分析的试验组和对照组患者的Hp总体根除率分别为87.4%和80.3%，差异无统计学意义[RR=1.08，95%CI（0.99，1.17），P=0.08]，详见图4；PP分析显示，试验组和对照组患者的Hp总体根除率分别为93.3%和88.8%，差异无统计学意义[RR=1.05，95%CI（1.00，1.10），P=0.05]，详见图5。

（3）初始治疗和补救治疗Hp根除率亚组分析：在初始治疗亚组中，ITT分析的结果显示，试验组患者的Hp总体根除率为88.4%，显著高于对照组的76.5%[RR=1.15，95%CI（1.09，1.22），P<0.000 01]，详见图6；PP分析的结果显示，试验组患者的Hp总体根除率为92.8%，显著高于对照组的80.9%[RR=1.12，95%CI（1.03，1.23），P<0.05]，详见图7。在补救治疗亚组中，ITT分析的试验组和对照组患者的Hp总体根除率分别为75.0%和66.0%，差异无统计学意义[RR=1.11，95%CI（0.69，1.78），P=0.66]，详见图6；PP分析的试验组和对照组患者的Hp总体根除率分别为85.7%和70.0%，差异无统计学意义[RR=1.20，95%CI（0.82，1.75），P=0.34]，详见图7。

表1 纳入研究的基本信息

第一作者及发表年份	国家或地区/性质	试验组			对照组			初始/补救治疗	抗菌药物治疗方案	结局指标
		例数	干预措施	疗程/d	例数	干预措施	疗程/d			
Bunchorntavakul 2021[9]	泰国/单中心	61	VPZ 20 mg，bid	7	61	OPZ 20 mg，bid	14	初始治疗	A 1 000 mg，C 500 mg，bid	①
Hojo 2020[10]	日本/多中心	23	VPZ 20 mg，bid	7	23	RPZ 10 mg，bid	7	补救治疗	A 750 mg，M 250 mg，bid	①②
Hou 2022[11]	中国，韩国/多中心	226	VPZ 20 mg，bid	14	229	LPZ 30 mg，bid	14	初始治疗	A 1 000 mg，C 500 mg，B 600 mg，bid	①
Huh 2022[12]	韩国/单中心	15	VPZ 20 mg，bid	14	15	LPZ 30 mg，bid	14	不详	A 1 000 mg，C500 mg，B 600 mg，bid	①②
Maruyama 2017[13]	日本/单中心	72	VPZ 20 mg，bid	7	69	RPZ 20 mg或LPZ 20 mg，bid	7	初始治疗	A 750 mg，C 200 mg/400 mg，bid	①②
Murakami 2016[14]	日本/多中心	329	VPZ 20 mg，bid	7	321	LPZ 30 mg，bid	7	初始治疗	A 750 mg，C 200 mg/400 mg，bid	①②
Sue 2018[15]	日本/多中心	55	VPZ 20 mg，bid	7	51	ESO 20 mg或RPZ 10 mg或LPZ 30 mg，bid	7	初始治疗	A 750 mg，C 200 mg/400 mg，bid	①
Sue 2019[16]	日本/单中心	33	VPZ 20 mg，bid	7	30	ESO 20 mg或RPZ 10 mg或LPZ 30 mg，bid	7	补救治疗	A 750 mg，S 100 mg，bid	①
Tamaki 2019[17]	日本/多中心	270	VPZ 20 mg，bid	7	251	ESO 20 mg，bid	7	初始治疗	A 750 mg，C 200 mg，bid	①

VPZ：伏诺拉生；OPZ：奥美拉唑；RPZ：雷贝拉唑；ESO：埃索美拉唑；LPZ：兰索拉唑；A：阿莫西林；C：克拉霉素；M：甲硝唑；S：西他沙星；B：枸橼酸铋钾；①：Hp根除率；②：不良事件发生率



A. 总图　　B. 条图

图1 偏倚风险分析图

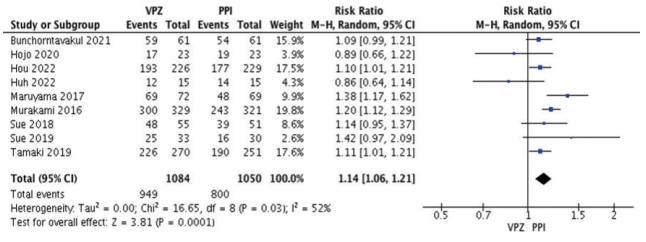


图2　两组患者Hp总体根除率比较的ITT分析森林图

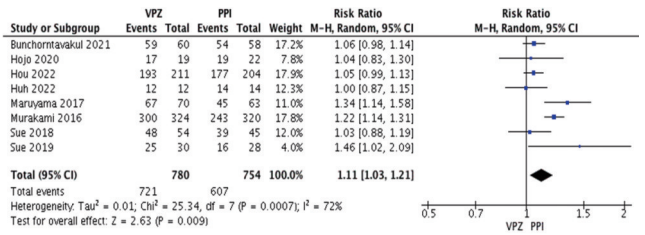


图3　两组患者Hp总体根除率比较的PP分析森林图

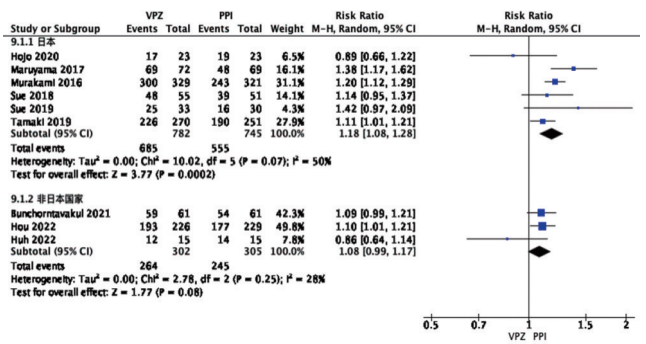


图4　两组Hp根除率不同国家亚组比较ITT分析森林图

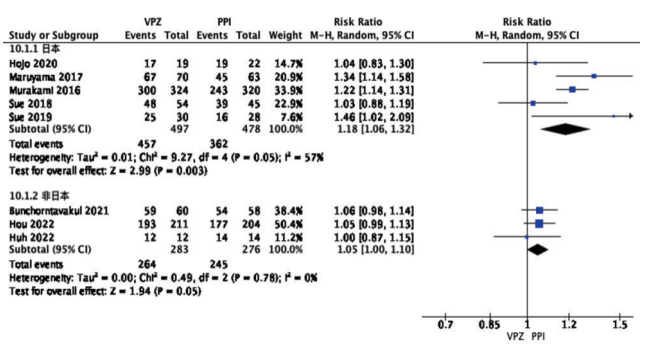


图5　两组Hp根除率不同国家亚组比较PP分析森林图

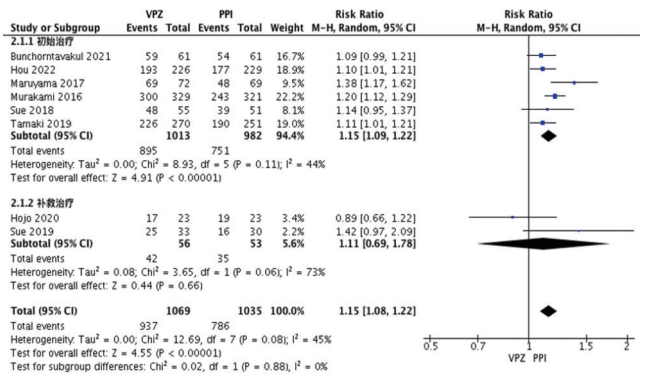


图6　两组患者初始治疗与补救治疗Hp总体根除率亚组比较的ITT分析森林图

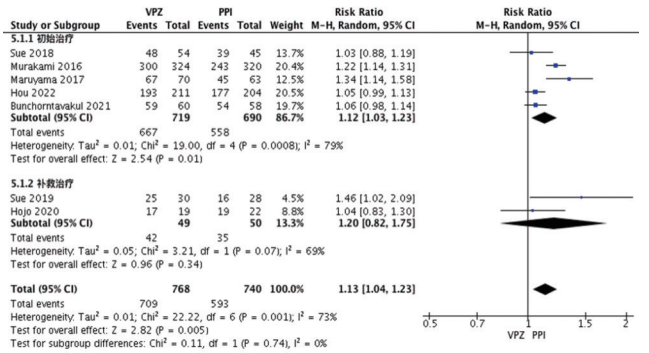


图7　两组患者初始治疗与补救治疗Hp总体根除率亚组比较的PP分析森林图

（4）三联疗法和四联疗法Hp根除率亚组分析：在三联疗法亚组中，ITT分析的结果显示，试验组患者的Hp总体根除率为88.3%，显著高于对照组的75.6%[RR=1.16，95%CI(1.08，1.25)，$P<0.000\ 1$]，详见图8；PP分析的结果显示，试验组患者的Hp总体根除率为92.6%，显著高于对照组的77.6%[RR=1.15，95%CI(1.04，1.28)，$P<0.01$]，详见图9。在四联疗法亚组中，ITT分析的结果显示，试验组和对照组患者的总体根除率分别为85.1%和78.3%，差异无统计学意义[RR=1.01，95%CI(0.80，1.28)，$P=0.93$]，详见图8；PP分析的结果显示，试验组和对照组患者的Hp总体根除率分别为91.9%和87.6%，差异无统计学意义[RR=1.04，95%CI(0.98，1.11)，$P=0.17$]，详见图9。

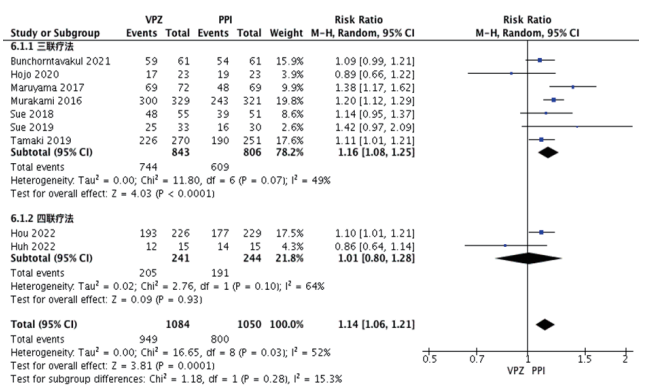


图8　两组患者三联疗法与四联疗法Hp总体根除率亚组比较的ITT分析森林图

2.4.2　不良事件发生率比较　纳入的所有研究均对不良事件进行了描述，有4项RCT[10,12-14]报道了不良事件发生率且不存在统计学异质性（$I^2=8\%$，$P=0.36$），故采用固定效应模型进行Meta分析，结果显示，试验组患者的不良事件发生率为34.2%，显著低于对照组的40.9%[RR=0.84，95%CI(0.70，0.99)，$P<0.05$]，详见图10。试验组患者严重不良事件总体发生率为0.68%，对照组为0.35%，差异无统计学意义[RR=1.95，95%CI(0.36，10.58)，$P=0.44$]。

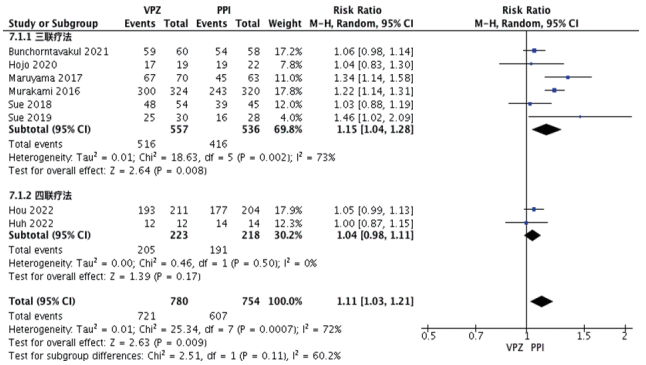


图9　两组患者三联疗法与四联疗法Hp总体根除率亚组比较的PP分析森林图

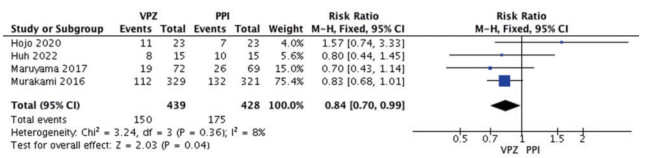


图10　两组患者不良事件发生率比较的森林图

2.5　敏感性分析

Hp总体根除率的敏感性分析结果显示，在ITT分析中，剔除文献[13]后，各研究的异质性较前下降，I^2由52%降至38%；Meta分析结果显示，试验组患者的Hp总体根除率显著高于对照组（$P<0.05$），与剔除前一致，详见表2。在PP分析中，逐一剔除文献后，各研究的异质性较前无明显变化，$I^2>50\%$；Meta分析结果显示，试验组患者的Hp总体根除率均显著高于对照组（$P<0.05$），与剔除前一致。

表2　敏感性分析结果（研究剔除前/后）

分析类别	纳入研究数量/项	异质性检验			RR（95%CI）	P
		P	I^2/%	效应模型		
Hp总体根除率ITT分析	9[9-17]	0.03	52	随机效应	1.14（1.06，1.21）	0.000 01
	8[9-12,13-17]	0.13	38	固定效应	1.14（1.09，1.18）	<0.000 01
初治亚组ITT分析	6[9,11,13-15,17]	0.11	44	随机效应	1.15（1.09，1.22）	<0.000 01
	5[9,11,14-15,17]	0.41	0	固定效应	1.14（1.09，1.19）	<0.000 01

对初治亚组ITT分析结果进行敏感性分析，剔除文献[13]后，各研究的异质性较前下降，I^2由44%降至0，提示该研究为异质性主要来源；Meta分析结果显示，试验组患者的Hp总体根除率显著高于对照组（$P<0.01$），与剔除前一致，详见表2。在PP分析中，逐一剔除文献后，各研究的异质性较前无明显变化，$I^2>50\%$；Meta分析结果显示，在分别剔除文献[13]和文献[14]后，两组患者的Hp总体根除率比较，差异均无统计学意义（$P=0.05$）。

对三联疗法亚组PP分析结果进行敏感性分析，逐一剔除文献后，各研究的异质性较前并无明显变化，$I^2>50\%$；Meta分析结果显示，在分别剔除文献[13]和文献[14]后，两组患者的Hp总体根除率比较，差异均无统计学意义（P分别为0.05和0.07）。

综上，敏感性分析结果显示，除初治亚组及三联疗法亚组PP分析外，其余所得结果均稳定。

3　讨论

目前，临床批准用于Hp根除的治疗方案中包含1种PPI和2种抗菌药物，可联合或不联合铋剂。2017年，美国胃肠病学会（American College of Gastroenterology，ACG）发布的《ACG临床指南：幽门螺杆菌感染的治疗》[18]和《幽门螺杆菌感染的处理：Maastricht V/Florence共识报告》[2]推荐，耐药患者使用传统铋剂四联14 d疗法作为一线治疗方案。但是，上述经典三联或四联治疗方案的成功根除率是有限的，主要是由于抗菌药物耐药率增加和酸抑制不足。新型抑酸药物VPZ的出现为Hp感染治疗提供了新的选择，VPZ作为PPI的替代疗法逐渐受到临床重视。2016年，日本发布的《日本Hp感染管理指南：2016年修订版》将VPZ所属的P-CABs类药物列入其中，并提出使用7 d的PPI或P-CABs联合阿莫西林和克拉霉素或甲硝唑三联疗法作为Hp根除的治疗方案（推荐等级A）[19]。VPZ在我国已用于反流性食管炎的临床治疗，但《第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》仍推荐包含PPI及铋剂的四联方案作为经验性根除的主要治疗方案，尚未提及包含VPZ的治疗方案。

本研究的ITT和PP分析结果显示，包含VPZ的Hp根除治疗方案均明显优于PPI治疗方案，与既往Meta分析结果一致[7]。初始治疗和补救治疗的亚组分析结果显示，与传统PPI方案比较，包含VPZ的Hp根除方案具有显著优越性。并且，PP分析结果提示包含VPZ的治疗方案使用者的Hp总体根除率和初始治疗患者的Hp总体根除率均超过90%，已达到现行指南的建议目标。相反，无论在ITT还是PP分析中，对照组患者的Hp总体根除率均低于85%。以往荟萃分析结果显示，使用高剂量PPI者的根除率要高于使用标准剂量者，这是因为提高胃内pH值可能会导致Hp重新进入复制状态，从而对抗菌药物变得更加敏感[20]。这也解释了为何VPZ能够在Hp根除中具有优势。然而，在补救治疗中，克拉霉素被替换为甲硝唑或西他沙星，虽然试验组患者的Hp总体根除率略高于对照组，但两组差异无统计学意义，说明VPZ治疗方案并不优于PPI方案。这一结果与之前的一项研究结果一致[7]。推测这种差异的出现可能是由于低酸环境是克拉霉素起效的一个重要因素，但其对甲硝唑或西他沙星等药物影响较小。然而，另一荟萃分析却给出了完全相反的结果，该研究提示基于VPZ的二线根除方案显著优于PPI[8]。本研究中的补救治疗亚组因纳入的研究数量少、样本量较小，且异质性显著，限制了证据质量水平，故今后还需要更多的RCT来证实该部分结果。

本研究亚组分析结果发现，含VPZ的三联7 d疗法根除率显著优于PPI对照组，与既往荟萃分析结果一致[9]。但是，在含铋剂四联14 d疗法的亚组分析中，笔者发现两组患者的根除率并无显著性差异。推测这可能

是由于铋剂需要在酸性环境下形成保护膜，而VPZ的抑酸作用迅速且持久，故而影响了铋剂治疗效果。另外，因本亚组分析中仅包含2项RCT，可能导致结果出现偏倚，尚需更多的研究来验证这一结论。

在日本研究亚组中，无论在ITT分析还是PP分析中，含VPZ的治疗方案均较PPI方案显示出显著优势；而在非日本研究亚组中，虽然VPZ方案使用者获得了更高的根除率，但两组差异无统计学意义。其原因可能为非日本亚组中的研究数量及样本量较少，随着样本量增加，结果可能会发生改变。

本研究中，总体根除率的PP分析显示各研究间存在较为显著的异质性，对此，笔者进行了亚组分析以寻找其主要来源。在对所有研究按日本及非日本国家进行分类后，异质性显著降低，提示实施研究的国家不同为异质性主要来源之一。敏感性分析显示，在初始治疗及三联疗法亚组PP分析中剔除相应文献后，两组差异虽无统计学意义，但P值接近0.05，试验组较对照组仍显示出根除优势，其余结果稳定性均较好，提示本研究结论稳健、可靠。

本研究还评估了VPZ作为Hp根除疗法的药物安全性。与对照组比较，试验组患者的不良事件发生率显著降低，两组严重不良事件发生率相当，提示含VPZ根除疗法的安全性和耐受性良好，且优于PPI。

本研究存在如下局限性：首先，所有纳入的研究均在亚洲国家进行，且大部分在日本完成，由于饮食结构和遗传因素等会影响患者胃内pH值，且欧美国家临床数据的缺失可能导致选择性偏倚，故有必要在多个国家或地区进行大规模的RCT以证实本研究的结论，此外，其在我国的情况也有待数据积累。其次，用于评估补救治疗和含铋剂四联疗法的研究数量较少、样本量较小，导致该部分亚组分析结果的可靠性受限。再次，本研究未评估抗菌药物（例如克拉霉素）耐药性对VPZ疗效的影响。最后，本研究仅比较了传统三联疗法和含铋剂四联疗法，VPZ是否优于其他疗法（如伴同疗法、序贯疗法和混合治疗等）尚有待进一步研究。

综上所述，与PPI疗法比较，含VPZ的三联治疗方案效果更优，尤其对于初治患者而言，且其安全性及耐受性良好，甚至优于PPI；但在补救治疗及含铋剂四联方案中，VPZ无显著优势。本Meta分析的结果证据支持VPZ应用于Hp根除的治疗实践，具有临床应用价值。对于其在补救治疗、克拉霉素耐药菌株和其他抗Hp治疗方案中的疗效，仍需要更多的临床研究进一步证实。

参考文献

[1] HOOI J K Y, LAI W Y, NG W K, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis[J]. Gastroenterology, 2017, 153(2): 420-429.

[2] MALFERTHEINER P, MEGRAUD F, O'MORAIN C A, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht V/Florence consensus report[J]. Gut, 2017, 66(1): 6-30.

[3] Sugano Kentaro, Tack Jan, Kuipers Ernst J, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis [J]. Gut, 2015, 64: 1353-67.

[4] SUGANO K. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on the incidence of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Gastric Cancer, 2019, 22(3): 435-445.

[5] LEE J Y, PARK K S. Optimal first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection: recent strategies[J]. Gastroenterol Res Pract, 2016, 2016: 9086581.

[6] Hunfeld N G, Touw D J, Mathot R A, et al. A comparison of the acid-inhibitory effects of esomeprazole and rabeprazole in relation to pharmacokinetics and CYP2C19 polymorphism[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2012, 35: 810-8.

[7] JUNG Y S, KIM E H, PARK C H. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of vonoprazan-based triple therapy on *Helicobacter pylori* eradication[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2017, 46(2): 106-114.

[8] SHINOZAKI S, KOBAYASHI Y, OSAWA H, et al. Effectiveness and safety of vonoprazan versus proton pump inhibitors for second-line *Helicobacter pylori* eradication therapy: systematic review and meta-analysis[J]. Digestion, 2021, 102(3): 319-325.

[9] BUNCHORNTAVAKUL C, BURANATHAWORNSOM A. Randomized clinical trial: 7-day vonoprazan-based versus 14-day omeprazole-based triple therapy for *Helicobacter pylori*[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2021, 36(12): 3308-3313.

[10] HOJO M, ASAOKA D, TAKEDA T, et al. Randomized controlled study on the effects of triple therapy including vonoprazan or rabeprazole for the second-line treatment of *Helicobacter pylori* infection[J]. Therap Adv Gastroenterol, 2020, 13: 1756284820966247.

[11] HOU X H, MENG F D, WANG J B, et al. Vonoprazan non-inferior to lansoprazole in treating duodenal ulcer and eradicating *Helicobacter pylori* in Asian patients[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2022, 37(7): 1275-1283.

[12] HUH K Y, CHUNG H, KIM Y K, et al. Evaluation of safety and pharmacokinetics of bismuth-containing quadruple therapy with either vonoprazan or lansoprazole for *Helicobacter pylori* eradication[J]. Br J Clin Pharmacol, 2022, 88(1): 138-144.

[13] MARUYAMA M, TANAKA N, KUBOTA D, et al. Vonoprazan-based regimen is more useful than PPI-based one as a first-line *Helicobacter pylori* eradication: a randomized controlled trial[J]. Can J Gastroenterol Hepatol, 2017, 2017: 4385161.

[14] MURAKAMI K, SAKURAI Y, SHIINO M, et al. Vono-

prazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a phase Ⅲ, randomised, double-blind study[J]. Gut, 2016, 65(9): 1439-1446.

[15] SUE S, OGUSHI M, ARIMA I, et al. Vonoprazan- vs proton-pump inhibitor-based first-line 7-day triple therapy for clarithromycin-susceptible *Helicobacter pylori*: a multicenter, prospective, randomized trial[J]. Helicobacter, 2018, 23(2): e12456.

[16] SUE S, SHIBATA W, SASAKI T, et al. Randomized trial of vonoprazan-based versus proton-pump inhibitor-based third-line triple therapy with sitafloxacin for *Helicobacter pylori*[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2019, 34(4): 686-692.

[17] TAMAKI H, NODA T, MORITA M, et al. 437: an open-label, multi-center, randomized, superiority trial of vonoprazan versus esomeprazole as part of first-line triple therapy for *Helicobacter pylori* infection[J]. Gastroenterology, 2019, 156(6): S-89.

[18] CHEY W D, LEONTIADIS G I, HOWDEN C W, et al. ACG clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection[J]. Am J Gastroenterol, 2017, 112(2): 212-239.

[19] KATO M, OTA H, OKUDA M, et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2016 revised edition[J]. Helicobacter, 2019, 24(4): e12597.

[20] VILLORIA A, GARCIA P, CALVET X, et al. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2008, 28(7): 868-877.

（收稿日期：2022-09-14　修回日期：2023-01-29）

（编辑：刘明伟）

（上接第594页）

综上所述，肾性贫血治疗用核心组方为黄芪、当归、白术、茯苓和党参，其中黄芪和当归在核心组方中处于中心位置，不可或缺，用药规律主要以补气、养血、健脾和化湿为主，可根据患者的不同症状特点辨证论治，在核心组方的基础上加减其他中药。对于肾性贫血患者来说，中药治疗是一个较好的选择，临床医师及研究者应该在此基础上展开更多尝试，开展更高质量的临床研究，为肾性贫血的临床治疗提供更多选择和思路。

参考文献

[1] ZHENG L, TIAN J H, LIU D P, et al. Efficacy and safety of roxadustat for anaemia in dialysis-dependent and non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis[J]. Br J Clin Pharmacol, 2022, 88(3): 919-932.

[2] 中华医学会肾脏病学分会肾性贫血诊断和治疗共识专家组. 肾性贫血诊断与治疗中国专家共识：2018修订版[J]. 中华肾脏病杂志, 2018, 34(11): 860-866.

[3] LUO J C, JENSEN D E, MARONI B J, et al. Spectrum and burden of erythropoiesis-stimulating agent hyporesponsiveness among contemporary hemodialysis patients [J]. Am J Kidney Dis, 2016, 68(5): 763-771.

[4] 喻影，张琳，郑笑，等. 中医药治疗肾性贫血的研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2020, 21(4): 375-376.

[5] 李堃瑛，魏日胞，李锋，等. 慢性肾脏病患者肾性贫血相关因素及中医学研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2016, 17(9): 770-772.

[6] 廖健. 中药治疗肾性贫血疗效和安全性的Meta分析[J]. 湖南中医杂志, 2019, 35(4): 127-129.

[7] 袁丽莎，魏宇，曹钋，等. 补肾健脾生血法治疗维持性血液透析肾性贫血疗效及安全性的Meta分析[J]. 世界中医药, 2019, 14(10): 2647-2654.

[8] 许雪莲，吴昆仑. 数据挖掘技术在中医药研究中的应用[J]. 河南中医, 2020, 40(11): 1633-1637.

[9] 刘钰，余卓芮，刘岱宁. R语言可视化的优势及其在空间统计教学中的应用[J]. 高教论坛, 2020(5): 30-33.

[10] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典：一部[S]. 2020年. 北京：中国医药科技出版社, 2020: 1-616.

[11] 南京中医药大学. 中药大辞典[M]. 2版. 上海：上海科学技术出版社, 2006: 1-1080.

[12] 高学敏. 中药学[M]. 2版. 北京：中国中医药出版社, 2007: 51-523.

[13] 樊雪鸣，王柳丁，申伟等. 基于R语言数据挖掘的中药治疗紧张型头痛的用药规律探析[J]. 中草药, 2021, 52(15): 4614-4625.

[14] 王燕，周冰倩，庞龙，等. 基于数据挖掘探讨中医药治疗年龄相关性黄斑变性的用药规律[J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(4): 579-584.

[15] 张卿，李国臣. 李国臣主任医师从肝脾论治肾性贫血[J]. 光明中医, 2020, 35(13): 1989-1991.

[16] 陈锦海，朱良伟，李月婷，等. 当归补血汤加味治疗慢性肾衰竭合并贫血120例[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(1): 164-165.

[17] 陈剑旭. 四君子汤联合补铁法治疗缺铁性贫血的效果观察[J/OL]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2016, 4(25): 154-155[2022-10-15]. https://kns.cnki.net/kns8/defaultresult/index.DOI:10.16282/j.cnki.cn11-9336/r.2016.25.116.

（收稿日期：2022-08-26　修回日期：2023-01-12）

（编辑：舒安琴）