中图分类号：R969.3；R975　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2024)12－0101－05
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2024.12.023

伏诺拉生用于幽门螺杆菌根除治疗的临床疗效评价*

孟雅洁，李仁冬，丁杰雯，闵　枫，杜　芸，王　敏△

（重庆市南川区人民医院，重庆　408400）

摘要：目的　优化幽门螺杆菌(HP)根除治疗的用药方案。**方法**　选取2020年1月至2022年12月在医院体检中心或门诊发现感染HP且胃镜检查无溃疡及其他胃黏膜病变的患者312例，根据根除方案用药的不同分为质子泵抑制剂(PPI)四联组(124例)、伏诺拉生(VPZ)四联组(84例)、VPZ二联组(97例)。PPI四联组予艾司奥美拉唑肠溶胶囊[每次20 mg、每日2次(bid)]＋阿莫西林胶囊(每次1 g、bid)＋克拉霉素缓释胶囊(每次500 mg、bid)＋胶体果胶铋胶囊[每次200 mg、每日3次(tid)]；VPZ四联组予富马酸伏诺拉生片(每次20 mg、bid)＋阿莫西林胶囊(每次1 g、bid)＋克拉霉素缓释胶囊(每次500 mg、bid)＋胶体果胶铋胶囊(每次200 mg、tid)；VPZ二联组予富马酸伏诺拉生片(每次20 mg、bid)＋阿莫西林胶囊(每次1 g、tid)。3组均为口服给药，疗程均为14 d。**结果**　PPI四联组、VPZ四联组及VPZ二联组HP根除成功率分别为85.48%，90.48%，88.66%，组间比较无显著差异($P>0.05$)，且仅VPZ四联组根除效果满意(根除率＞90%)；不良事件发生率分别为15.32%，16.67%，7.72%，组间比较有显著差异($P<0.05$)。**结论**　在无溃疡及胃黏膜病变人群的HP根除治疗中，含VPZ四联疗法的根除成功率及不良事件发生率均稍高于传统的含PPI四联疗法；VZP(联合高剂量阿莫西林)二联疗法HP根除成功率虽略高于PPI四联疗法，但仍欠满意。未来还需更多临床研究优化，以获得更理想的根除效果。

关键词：幽门螺杆菌；根除率；伏诺拉生；临床疗效

Evaluation of Clinical Efficacy of Vonoprazan in the Radical Treatment of *Helicobacter Pylori*

MENG Yajie, LI Rendong, DING Jiewen, MIN Feng, DU Yun, WANG Min

(People's Hospital of Nanchuan District, Chongqing, China　408400)

Abstract: Objective　To optimize the medication regimen for radical treatment of *Helicobacter pylori* (HP). **Methods**　A total of 312 patients diagnosed with HP in hospital physical examination center or outpatient and without ulcer or other gastric mucosal lesion confirmed by gastroscopy from January 2020 to December 2022 were selected. They were divided into the proton pump inhibitor (PPI) - based quadruple therapy group (124 cases), vonoprazan (VPZ) - based quadruple therapy group (84 cases) and VPZ - based dual therapy group (97 cases) based on different eradication regimens. The patients in the PPI - based quadruple therapy group were given Esomeprazole Enteric Capsules [20 mg each time, twice a day (bid)] + Amoxicillin Capsules (1 g each time, bid) + Clarithromycin Sustained Release Capsules (500 mg each time, bid) + Colloidal Bismuth Pectin Capsules [200 mg each time, three times a day (tid)]. The patients in the VPZ - based quadruple therapy group were given Vonoprazan Fumarate Tablets (20 mg each time, bid) + Amoxicillin Capsules (1 g each time, bid) + Clarithromycin Sustained Release Capsules (500 mg each time, bid) + Colloidal Bismuth Pectin Capsules (200 mg each time, tid). The patients in the VPZ - based dual therapy group were given Vonoprazan Fumarate Tablets (20 mg each time, bid) + Amoxicillin Capsules (1 g each time, tid). All three groups were treated orally with a course of 14 d. **Results**　The success rates of HP eradication in the PPI - based quadruple therapy group, VPZ - based quadruple therapy group and VPZ - based dual therapy group were 85.48%, 90.48%, 88.66% respectively, with no significant difference among the groups ($P>0.05$), and only the VPZ - based quadruple therapy group had a satisfactory eradication effect (eradication rate > 90%). The incidence rates of adverse events in the above three groups were 15.32%, 16.67%, 7.72% respectively, with significant differences among the groups ($P<0.05$). **Conclusion**　In the radical treatment of HP in the population without ulcer or gastric mucosal lesion, the success rate of HP eradication and incidence of adverse events of VPZ - based quadruple therapy are slightly higher than those of traditional PPI - based quadruple therapy. Although the success rate of HP eradication of VPZ - based dual therapy (containing high - dose amoxicillin) is slightly higher than that of PPI - based quadruple therapy, it is still unsatisfactory. More clinical researches are needed in the future to achieve more ideal eradication effects.

Key words: *Helicobacter pylori*; eradication rate; vonoprazan; clinical efficacy

幽门螺杆菌(HP)为革兰阴性细菌，从口腔进入人体后特异地定植于胃型上皮，定植后机体难以自发清除，从而造成持久或终生感染[1-3]。2022年的一项荟萃分析显示，我国人群HP感染率为44.2%，以西北地区

*基金项目：重庆市卫生健康委医学科研项目[2022WSJK080]。

第一作者：孟雅洁，女，硕士研究生，主治医师，研究方向为消化胆胰系统疾病的诊治，(电子信箱)413291909@qq.com。

△通信作者：王敏，男，硕士研究生，副主任医师，研究方向为胆胰系统疾病的诊治，(电子信箱)wangmin_0815@163.com。

最高(51.8%),其次为东部地区(47.7%),再次为西南地区(46.6%)[4]。HP感染已被公认为胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤和胃癌的主要病因,根除HP,可促进消化性溃疡愈合,降低溃疡并发症发生率,预防溃疡复发,可使约80%早期胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤获得缓解[5]。指南推荐的根除HP感染方案为三联方案,即标准剂量的质子泵抑制剂(PPI)+2种抗菌药物联用[6]。为使抗菌药物在胃中更稳定和生物可利用性更佳,以及使HP菌株对抗菌药物更敏感,加用抑酸剂很有必要[7]。伏诺拉生(VPZ)为首个临床可用的钾离子竞争性酸阻滞剂(P-CAB)[8],VPZ对胃酸的抑制作用较PPI更强[9]。现有研究显示,VPZ初始给药20 mg后约3 h胃中的pH可达7,20 mg(每日2次)治疗第7天胃中pH≥4和pH≥5的持续时间占比分别为100%和99%[10]。可见,VPZ能提供理想的pH条件,可使抗菌药物拥有更好的生物利用率和稳定的工作条件,更利于根除HP。基于此,本研究中回顾性分析了HP阳性患者(无溃疡及其他胃黏膜病变)VPZ四联、二联根除及PPI四联根除治疗的效果。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:经^{13}C或^{14}C呼气试验明确有HP感染,有根除HP意愿且接受含PPI四联及含VPZ四联或二联根除HP治疗。本研究经医院医学伦理委员会批准。

排除标准:胃镜检查有淋巴瘤、胃癌等病变;肝肾功能不全;未能按期复查;临床资料不全。

病例选择与分组:选取2020年1月至2022年12月在医院体检中心或门诊行胃镜检查无溃疡及其他胃黏膜病变者312例,按治疗方案的不同分为PPI四联组(124例)、VPZ四联组(84例)、VPZ二联组(97例)。3组患者一般资料比较,除性别,吸烟史,口腔异味、口臭,其他(初始)症状外,其余指标差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表1(其中7例的具体用药等临床资料缺失,分组时予以剔除)。

1.2 根除方案

PPI四联组为艾司奥美拉唑肠溶胶囊(重庆莱美药业股份有限公司,国药准字H20130095,规格为每粒20 mg)每次20 mg、每日2次(bid)+阿莫西林胶囊(山东鲁抗医药股份有限公司,国药准字H19993035,规格为每粒0.125 g)每次1 g、bid+克拉霉素缓释胶囊(广州柏赛罗药业有限公司,国药准字H20051661,规格为每粒0.25 g)每次500 mg、bid+胶体果胶铋胶囊(山西振东安欣生物制药有限公司,国药准字H20058476,规格为每粒100 mg)每次200 mg,每日3次(tid);VPZ四联组为富马酸伏诺拉生片(Takeda Pharmaceutical Company Limited,国药准字J20200015,规格为每片20 mg)每次20 mg、bid+阿莫西林胶囊每次1 g、bid+克拉霉素缓释胶囊500 mg、bid+胶体果胶铋胶囊每次200 mg,tid;VPZ二联组为富马酸伏诺拉生片每次20 mg、bid+阿莫西林胶囊每次1 g、tid;3组均为口服给药,疗程均为14 d。

1.3 观察指标

对比3组患者的HP治疗效果(分为成功和失败,且以根除率>90%为根除效果满意),以及皮疹、腹泻、头痛、乏力、恶心、黑便等不良事件发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 26.0统计学软件分析。计量资料符合正态分布且方差齐性时,以$\overline{X}\pm s$表示,行t检验;反之则以$M(P_{25},P_{75})$表示,行非参数检验。计数资料以率(%)表示,行χ^2检验。采用双侧检验,检验水准$\alpha=0.05$。$P<0.05$为差异有统计学意义。

表1 3组患者一般资料比较

Tab. 1 Comparison of the patients' general data among the three groups

项目		小计	组别			P值
		($n=305$)	PPI四联组($n=124$)	VPZ四联组($n=84$)	VPZ二联组($n=97$)	
性别[例(%)]	男	129(41.35)	65(52.42)	33(39.29)	31(31.96)	0.008
	女	176(56.41)	59(47.58)	51(60.71)	66(68.04)	
年龄[例(%)]	20~<40岁	78(25.00)	32(25.81)	26(30.95)	23(23.71)	
	40~<60岁	161(51.60)	64(51.61)	39(46.43)	55(56.70)	0.712
	≥60岁	66(21.15)	28(22.58)	19(22.62)	19(19.59)	
体质量指数($\overline{X}\pm s$,kg/m^2)		26.24±3.44	26.09±3.42	26.48±3.68	26.21±3.27	0.720
吸烟史[例(%)]		95(30.45)	49(39.52)	24(28.57)	21(21.65)	0.015
饮酒史[例(%)]		84(26.92)	41(33.06)	24(28.57)	20(20.62)	0.121
初始症状[例(%)]	消化不良	55(17.63)	100(80.65)	67(79.76)	75(77.32)	0.827
	腹部轻微疼痛、酸痛	26(8.33)	26(20.97)	16(19.05)	25(25.77)	0.520
	口腔异味、口臭	130(41.67)	83(66.94)	59(70.24)	79(81.44)	0.049
	其他(睡眠差、焦虑等)	65(20.83)	38(30.65)	37(44.05)	20(20.62)	0.003

2 结果

结果见表2和表3。3组患者均未出现严重不良反应，不良事件发生率分别为15.32%，16.67%，7.72%，组间比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。

表2 3组患者HP根除效果比较[例(%)]

Tab. 2 Comparison of HP eradication effect among the three groups [case (%)]

效果	PPI四联组（$n=124$）	VPZ四联组（$n=84$）	VPZ二联组（$n=97$）
成功	106(85.48)	76(90.48)	86(88.66)
失败	18(14.52)	8(9.52)	11(11.37)
χ^2值		1.254	
P值		0.534	

表3 3组患者不良事件发生情况比较[例(%)]

Tab. 3 Comparison of the incidence of adverse events among the three groups [case (%)]

组别	皮疹	腹泻	头痛	乏力	恶心	黑便
PPI四联组（$n=124$）	2(1.61)	3(2.42)	2(1.61)	2(1.61)	4(3.23)	6(4.84)
VPZ四联组（$n=84$）	1(1.19)	2(2.38)	1(1.19)	3(3.57)	2(2.38)	5(5.95)
VPZ二联组（$n=97$）	2(2.06)	2(2.06)	1(1.03)	1(1.03)	2(2.06)	0(0)

3 讨论

3.1 国内外疗效报道

随着我国医疗卫生资源的不断丰富，HP感染检测已普遍纳入健康体格检查。鉴于所有HP感染者均为患者，2023年《中国幽门螺杆菌感染防控》白皮书建议在无抗衡因素的作用下均应接受根除治疗[11]。VPZ能通过结合H^+，K^+－三磷酸腺苷（ATP）酶发生可逆竞争，从而抑制胃酸分泌[12]。与PPI相比，VPZ具有更大的解离常数（pKa）值，在酸性环境中较稳定，且无需酸激活。因此，VPZ可更强烈、持久地抑制胃酸分泌。新型钾离子拮抗剂应用于根除HP感染治疗，极大地改变了日本的根除HP疗法（日本为全球首先研究伏诺拉生用于根除HP的国家）。在日本进行的首次临床试验中[13]，VPZ三联疗法（联合阿莫西林＋克拉霉素）对HP的根除率为92.6%，而含兰索拉唑（PPI）方案根除率为75.9%[13]。日本的一项荟萃分析显示，VPZ＋常规三联疗法的根除率明显高于PPI，提出无论进行多少次治疗，VPZ均应用于HP的根除治疗[14]。然而，VPZ能否作为根除HP的首选方案及不同人群还有待验证。

我国根除HP感染治疗中抑酸药物的选择仍有许多问题（如联用方案中VPZ的给药频率和持续时间）有待探讨，江西省的一项随机对照试验（RCT）研究中，不同剂量阿莫西林（1 000 mg、bid / tid）和VPZ（20 mg、bid）用药7，10 d的根除效果均欠佳（根除率＜90%），研究人员认为给药持续时间应延长至14 d，以提高根除率[15]。本研究中照此操作后，VPZ二联组根除率仍未达到90%，考虑原因为本研究中纳入人群年龄多为40～60岁甚至更大，部分患者合并有糖尿病、高血压等慢性疾病，本身可能对阿莫西林耐药，目前尚无法确定原因是否为本地区阿莫西林耐药率太高，因为抗菌药物耐药程度和耐药模式可能存在明显的地区差异和个体差异，需进行药敏试验进一步探讨其差异性。VPZ（联合高剂量阿莫西林）二联方案仍需进一步的临床研究验证。

3.2 铋剂在根除 HP 中的应用

HP感染率上升面临的最主要问题为抗菌药物耐药性的增加，致使其根除率显著下降。且首次治疗失败后会造成抗菌药物耐药率进一步升高，使得二次根除治疗的难度增加。因此，提高HP首次根除率至关重要。我国HP感染根除治疗相关指南中多次提到，加入铋剂可提高耐药菌株的根除率，含铋剂四联方案仍为我国首选HP根除治疗方案。目前，VPZ用于根除HP时一般推荐三联疗法和二联疗法，但基于多个国家大量研究（24项RCT，7 220例患者）[16－20]发现，相对于三联方案，含铋剂四联方案可提高HP根除率［81.3%比71.3%，$RR=1.12$，95%CI（1.09，1.15），$P\leqslant0.05$］，且这种优势在不同抗菌药物组合的亚组分析中结果一致[21]。深圳正在进行的一项纳入327例患者的RCT研究，旨在评估14 d基于VPZ的三联方法和VPZ基于铋剂的四联疗法用于根除HP的有效性和安全性，该项研究结果可能会为我国HP感染的治疗建议和药品说明书的更新提供依据[22]。铋剂临床应用的安全性仍存在较大争议，故在许多欧美国家仍禁用。越来越多的RCT发现，服用常规剂量的铋剂所产生的不良反应表现为头晕、恶心及黑便，但多较轻微[23]。韩国的一项研究发现，VPZ＋兰索拉唑四联疗法的安全性与药物代谢动力学中发现铋全身暴露量相当，安全性与耐受性良好[24]。为获得首次成功的根除率，同时为了验证VPZ和PPI用于根除HP的疗效与安全性，本研究中选择了3种治疗方案，PPI四联组和VPZ四联组中较明显的不良反应为黑便、恶心，但未造成不良影响，其他不良反应（如腹泻）则多考虑为抗菌药物引发。因此，铋剂在根除HP的治疗中相对安全且有效，尤其在我国HP耐药率逐年升高的情况下应用含铋剂四联方案后根除率明显升高。

3.3 功能性消化不良与 HP 相关

研究发现，35%～87%的功能性消化不良患者感染HP，可认为功能性消化不良与HP感染有关[25]。2007年，我国学者一项纳入了7项根除HP与消化不良症状改善临床试验的研究发现，根除HP后，功能性消化不良患者的消化不良症状改善[26]。一项荟萃研究中分析了6 781例HP阳性的功能性胃肠病患者（29项RCT），发现尽管获益不大，根除HP治疗可治愈和改善功能性胃肠病的症状[27]。本研究中纳入人群来我院门诊行胃镜

检查时症状多样，但均未发现有明显的消化性溃疡、严重的萎缩性胃炎或非萎缩性胃炎，因此认为该类患者存在功能性消化不良，根除后上述症状明显好转（$P < 0.000\ 1$），表明根除HP后功能性消化不良症状可明显改善。且有研究表明，功能性胃肠病与抑郁症存在显著关联[28]。但有学者在功能性消化不良患者根除HP标准药物方案外添加抗抑郁药物，结果并未改善患者的抑郁状态[29]。但本课题组的前期研究发现，睡眠差、焦虑等其他症状在根除HP后可明显好转，可能原因为睡眠质量不佳不仅会引起中枢神经系统与胃肠功能调节失衡，还会加重抑郁症状，HP影响脑－肠－微生物群轴，从而更易侵袭机体，根除后机体恢复稳定，相应症状也会消失。有研究发现，HP引起的炎性反应使细胞氧化还原系统中的硫醇－二硫化物平衡向二硫化物方向移动，通过根除HP后可恢复上述平衡，缓解机体的氧化应激[30]。但仍需设计前瞻性的RCT进一步研究这种相关性。

3.4 局限性

一是本研究为回顾性研究而非RCT，不良反应仅基于门诊病例，无法全程随访，存在缺失；二是未进行耐药性检测；三是治疗方式中阿莫西林给药频率较随意。基于以上原因，未来需开展精心设计的前瞻性RCT，以更好地优化意向根除人群的HP根除治疗方式。

3.5 小结

在无溃疡及胃黏膜病变人群的HP根除治疗中，含VPZ四联疗法的根除成功率及不良事件发生率均稍高于传统的含PPI四联疗法，虽然VZP（联合高剂量阿莫西林）二联疗法HP根除成功率略高于PPI四联疗法，但仍欠满意。未来还需更多的临床研究优化，以获得更理想的根除效果。

参考文献

[1] XIE C, LU NH. Review: clinical management of Helicobacter pylori infection in China[J]. Helicobacter, 2015, 20(1): 1－10.
[2] The team of collaboration of Helicobacter pylori research in china. Prevalence of Helicobacter pylori infection in China[J]. Modern Digestion & Intervention, 2010, 15(5): 265－270.
[3] HU Y, WAN JH, LI XY, et al. Systematic review with meta－analysis: the global recurrence rate of *Helicobacter pylori*[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2017, 46(9): 773－779.
[4] REN S, CAI PP, LIU YQ, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in China: A systematic review and meta－analysis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2022, 37(3): 464－470.
[5] ZULLO A, HASSAN C, CRISTOFARI F, et al. Effects of Helicobacter pylori eradication on early stage gastric mucosa－associated lymphoid tissue lymphoma[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2010, 8(2): 105－110.
[6] SJOMINA O, PAVLOVA J, NIV Y, et al. Epidemiology of Helicobacter pylori infection[J]. Helicobacter, 2018, 23(Suppl 1): e12514.
[7] LEJA M, AXON A, BRENNER H. Epidemiology of Helicobacter pylori infection[J]. Helicobacter, 2016, 21(Suppl 1): 3－7.
[8] DOORAKKERS E, LAGERGREN J, ENGSTRAND L, et al. *Helicobacter pylori* eradication treatment and the risk of gastric adenocarcinoma in a Western population[J]. Gut, 2018, 67(12): 2092－2096.
[9] CHEY WD, LEONTIADIS GI, HOWDEN CW, et al. Acg clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection[J]. Am J Gastroenterol, 2017, 112(2): 212－239.
[10] SUZUKI S, GOTODA T, KUSANO C, et al. Seven－day vonoprazan and low－dose amoxicillin dual therapy as first－line *Helicobacter pylori* treatment: a multicentre randomised trial in Japan[J]. Gut, 2020, 69(6): 1019－1026.
[11] 中国疾病预防控制中心传染病预防控制所.《中国幽门螺杆菌感染防控》白皮书[A/OL]. (2023－06－03)[2023－06－26]. https://icdc.chinacdc.cn/zxxx/gzdt/202306/t20230603_266504.html.
[12] GARNOCK－JONES KP. Vonoprazan: first global approval[J]. Drugs, 2015, 75(4): 439－443.
[13] FALLONE CA, CHIBA N, VAN ZANTEN SV, et al. The Toronto consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults[J]. Gastroenterology, 2016, 151(1): 51－69.
[14] KIYOTOKI S, NISHIKAWA J, SAKAIDA I. Efficacy of Vonoprazan for *Helicobacter pylori* Eradication[J]. Intern Med, 2020, 59(2): 153－161.
[15] HU Y, XU X, OUYANG YB, et al. Optimization of vonoprazan－amoxicillin dual therapy for eradicating *Helicobacter pylori* infection in China: A prospective, randomized clinical pilot study[J]. Helicobacter, 2022, 27(4): e12896.
[16] MALFERTHEINER P, BAZZOLI F, DELCHIER JC, et al. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin－based triple therapy: a randomised, open－lalel, non－inferiority, phase 3 trial[J]. Lancet, 2011, 377(9769): 905－913.
[17] LEOW AH, AZMI AN, LOKE MF, et al. Optimizing first line7－day standard triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: prolonging treatment or adding bismuth: which is better?[J]. J Dig Dis, 2018, 19(11): 674－677.
[18] LIAO J, ZHENG Q, LIANG X, et al. Effect of fluoroquinolone resistance on 14－day levofloxacin triple and triple plus bismuth quadruple therapy[J]. Helicobacter, 2013, 18(5): 373－377.
[19] LIOU JM, CHEN CC, CHANG CM, et al. Long－term changes of gut microbiota, antibiotic resistance, and metabolic parameters after Helicobacter pylori eradication: a multicentre, open－label, randomised trial[J]. Lancet Infect Dis, 2019, 19(10): 1109－1120.
[20] PAN J, SHI Z, LIN D, et al. Is tailored therapy based on