伏诺拉生三联疗法用于幽门螺杆菌感染初治患者的临床观察Δ

韩少伟[1*]，邓子杰[2#]，吕　涛[2]，王南松[1]，曾嘉静[2]（1.香港大学深圳医院药学部，广东 深圳　518053；2.香港大学深圳医院消化内科，广东 深圳　518053）

中图分类号　R975；R969.3　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）22-2789-04
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.22.15

摘　要　目的　评价伏诺拉生三联疗法用于幽门螺杆菌（Hp）感染初治患者的疗效与安全性。**方法**　将2022年3月—2023年8月在我院消化内科门诊就诊的198例Hp感染初治患者，按随机数字表法分为伏诺拉生三联疗法组（VAC组，98例）和铋剂四联疗法组（BQT组，100例）。VAC组患者给予富马酸伏诺拉生片20 mg+阿莫西林胶囊1 g+克拉霉素片0.5 g，均为每天2次。BQT组患者给予艾司奥美拉唑镁肠溶片20 mg，每天2次+甲硝唑片0.4 g，每天4次+四环素片0.5 g，每天3次+枸橼酸铋钾胶囊0.6 g，每天2次。两组患者的疗程均为14 d。比较意向性治疗（ITT）、改良意向性治疗（MITT）、方案治疗（PP）分析集中两组患者的Hp根除率；记录两组的不良反应发生情况及用药依从性。**结果**　ITT、MITT、PP分析集中，VAC组患者的Hp根除率均非劣效于BQT组；VAC组患者的1～2级恶心、呕吐、食欲缺乏的发生率显著低于BQT组，依从性良好的患者比例显著高于BQT组（$P<0.05$）。无论体质量指数（BMI）≤25 kg/m^{2}还是＞25 kg/m^2，两组患者的Hp根除率比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。**结论**　伏诺拉生三联疗法用于Hp感染初治患者的疗效非劣效于铋剂四联疗法，且安全性较高，患者用药依从性良好；BMI对Hp根除率无显著影响。

关键词　幽门螺杆菌；伏诺拉生；铋剂四联疗法；初治；疗效；安全性

Clinical observation of vonoprazan-based triple therapy in treatment-naive patients with *Helicobacter pylori* infection

HAN Shaowei[1], DENG Zijie[2], LYU Tao[2], WANG Nansong[1], ZENG Jiajing[2] (1. Dept. of Pharmacy, the University of Hong Kong-Shenzhen Hospital, Guangdong Shenzhen 518053, China; 2. Dept. of Gastroenterology, the University of Hong Kong-Shenzhen Hospital, Guangdong Shenzhen 518053, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To evaluate the therapeutic efficacy and safety of vonoprazan-based triple therapy in treatment-naive patients with *Helicobacter pylori* (Hp) infection. **METHODS** From March 2022 to August 2023, 198 treatment-naive patients with Hp infection treated at the outpatient service of department of gastroenterology in our hospital were assigned to the vonoprazan-based triple therapy group (VAC group, $n=98$) and the bismuth-based quadruple therapy group (BQT group, $n=100$) using the random number table method. Patients in VAC group were given Vonoprazan fumarate tablets (20 mg) + Amoxicillin capsules (1 g) + Clarithromycin tablets (0.5 g), all twice daily. Patients in BQT group were given Esomeprazole magnesium enteric-coated tablets (20 mg, twice daily) + Metronidazole tablets (0.4 g, four times daily) + Tetracycline tablets (0.5 g, three times daily) + Bismuth potassium citrate capsules (0.6 g, twice daily). The treatment course for both groups was 14 days. The Hp eradication rates were compared between the two groups in intention-to-treat (ITT), modified intention-to-treat (MITT), and per-protocol (PP) analysis sets, while adverse reaction occurrence and medication compliance of two groups were recorded. **RESULTS** In the ITT, MITT and PP analyses sets, the Hp eradication rates in VAC group were non-inferior to those in BQT group. The incidences of grades 1-2 nausea, vomiting, and loss of appetite in VAC group were significantly lower than in BQT group, and the proportion of patients with good compliance was significantly higher in VAC group ($P<0.05$). Regardless of whether the body mass index (BMI) ≤25 kg/m^2 or ＞25 kg/m^2, no statistically significant difference was observed in the Hp eradication rates between the two groups ($P>0.05$). **CONCLUSIONS** Vonoprazan-based triple therapy is non-inferior to bismuth-based quadruple therapy in the treatment of treatment-naive patients with Hp infection, with higher safety and good patient medication compliance. BMI has no significant impact on the Hp eradication rate.

KEYWORDS　*Helicobacter pylori*; vonoprazan; bismuth-based quadruple therapy; treatment-naive; therapeutic efficacy; safety

幽门螺杆菌（*Helicobacter pylori*，Hp）是一种微需氧的革兰氏阴性菌，能特异性地寄生于胃黏膜上皮细胞表面，可引起上消化道疾病，如消化性溃疡、慢性胃炎、胃癌及胃黏膜相关淋巴瘤等[1]。Hp在世界范围内广泛分

Δ **基金项目**　广东省医学科学技术研究基金项目（No.B2021239）；深圳市科技计划项目（No.JCYJ20230807113503006）

＊**第一作者**　主管药师。研究方向：幽门螺杆菌相关疾病。E-mail：hansw@hku-szh.org

＃ **通信作者**　主治医师。研究方向：幽门螺杆菌相关疾病、炎症性肠病以及慢性肝病。E-mail：dengzj@hku-szh.org

布，在全球自然人群中的感染率超过50%[2]。目前，治疗Hp感染的方案主要为铋剂四联疗法，但根据既往研究显示，铋剂四联疗法的Hp根除率仅为81.3%[3]。我院前期参与的多中心研究发现，Hp感染患者接受含阿莫西林的铋剂四联方案治疗后的Hp根除率仅为76.2%（109/143）[4]，且患者使用铋剂后常出现黑便、恶心、呕吐及皮疹等不良反应，影响了该方案的临床应用[5]。

伏诺拉生为新型钾离子竞争性酸阻滞剂，与质子泵抑制剂（proton pump inhibitors，PPIs）相比，该药的抑酸作用更强，起效更快，持续抑酸时间更长，能使抗菌药物在胃内更好地发挥作用。多项在日本开展的临床研究发现，采用伏诺拉生7 d三联疗法的患者，其Hp根除率均显著优于使用PPIs 7 d三联疗法者[6-8]。基于此，本研究以铋剂四联疗法为对照，观察了伏诺拉生三联疗法用于Hp感染初治患者的疗效和安全性，以期为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究采用前瞻性、随机对照试验，并在中国临床试验中心注册（注册号为ChiCTR2200056375）。将2022年3月－2023年8月在我院消化内科门诊就诊的Hp感染初治患者，按随机数字表法分为伏诺拉生三联疗法组（VAC组）和铋剂四联疗法组（BQT组）。本研究方案经医院医学伦理委员会审核批准，批准号为[2022]015。所有患者均签署了知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

患者的纳入标准为：（1）年龄18～75岁；（2）^{13}C尿素呼气试验（^{13}C-urea breath test，^{13}C-UBT）阳性；（3）既往未接受过Hp根除治疗。

患者的排除标准为：（1）对本研究所用药物过敏者；（2）合并严重脏器疾病者；（3）合并恶性肿瘤者；（4）妊娠期或哺乳期妇女；（5）4周内使用过抗菌药物、铋剂者；（6）2周内使用过抑酸药者（如PPIs、H_2受体拮抗剂、新型钾离子竞争性酸阻滞剂）。

1.3 治疗方案

VAC组患者给予富马酸伏诺拉生片[日本Takeda Pharmaceutical Company Limited，国药准字J20200011，规格20 mg（按$C_{17}H_{16}FN_3O_2S$计）]20 mg，每天2次+阿莫西林胶囊[山东鲁抗医药股份有限公司，国药准字H19993034，规格0.25 g（按$C_{16}H_{19}N_3O_5S$计）]1 g，每天2次+克拉霉素片（上海现代制药股份有限公司，国药准字H20073784，规格0.25 g）0.5 g，每天2次。

BQT组患者给予艾司奥美拉唑镁肠溶片[江西山香药业有限公司，国药准字H20203298，规格20 mg（按$C_{17}H_{19}N_3O_3S$计）]20 mg，每天2次+甲硝唑片[远大医药（中国）有限公司，国药准字H42021947，规格0.2 g]0.4 g，每天4次+四环素片[山西汾河制药有限公司，国药准字H14022396，规格0.25 g（25万单位）]0.5 g，每天3次+枸橼酸铋钾胶囊[国药集团汕头金石制药有限公司，国药准字H20023422，规格0.3 g（含铋110 mg）]0.6 g，每天2次。两组患者的疗程均为14 d。

1.4 观察指标

（1）Hp根除率。分别记录意向性治疗（intention-to-treat，ITT）患者（所有患者）、改良意向性治疗（modified intention-to-treat，MITT）患者（至少服用1次药物以及完成^{13}C-UBT复查的患者）、方案治疗（per-protocol，PP）患者（连续服用药物14 d以及完成^{13}C-UBT复查的患者）的Hp根除率。评价方法如下：患者停药6周后复查^{13}C-UBT，以超基准值（delta over baseline，DOB）＜4者计为阴性[9]，表示Hp根除成功。Hp根除率＝^{13}C-UBT阴性例数/总例数。因两组患者体质量指数（body mass index，BMI）比较差异有统计学意义（P＜0.05），故本研究按BMI≤25 kg/m^2、BMI＞25 kg/m^{2}对患者进行亚组分析。

（2）不良反应发生情况。记录患者治疗期间的不良反应发生情况，并按《常见不良事件评价标准》（CTCAE）5.0版对患者的不良反应进行分级。1级：无症状或者不良反应轻微，不需治疗；2级：患者出现不良反应症状，但不需要住院治疗；3级：患者出现严重不良反应症状，但不会立即危及生命，需要住院治疗或延长住院时间；4级：危及生命，需要紧急治疗；5级：与不良反应相关的死亡[10]。

（3）用药依从性。评价ITT患者的用药依从性。具体方法如下：患者治疗期间按照方案用药的实际服用次数占应该服用次数的百分比为80%～100%时，视为用药依从性良好；反之，则视为用药依从性差[11]。

1.5 统计学方法

采用SPSS 23.0软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，组间比较采用t检验，不符合正态分布的采用Mann-Whitney U秩和检验；计数资料以例数或率表示，组间比较采用χ^2检验。检验水准α＝0.05。采用R V.3.5.2软件，通过推导双侧95%置信区间（confidence interval，CI）和单侧μ检验，评估ITT、MITT及PP患者使用两组方案的非劣效性，并经Bonferroni校正，以P＜0.025表示方案具有非劣效性。

2 结果

2.1 患者的筛选流程

本研究共收集313例患者，其中42例患者不符合纳入标准，73例患者拒绝入组，最终纳入198例患者，包括VAC组98例、BQT组100例。两组患者的筛选流程见图1。

2.2 两组患者的基线资料比较

除BMI外，两组患者的性别、年龄、吸烟史、饮酒史等基线资料比较，差异无统计学意义（P＞0.05），具有可比性。结果见表1。

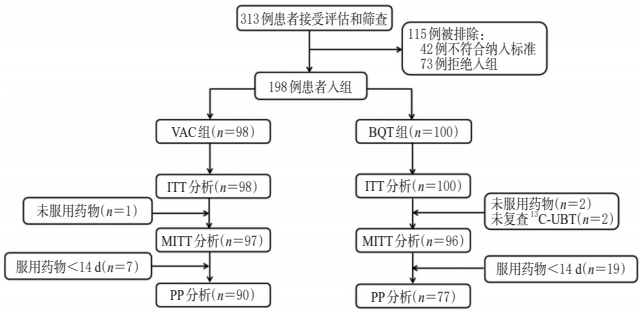


图1　两组患者的筛选流程图

表1　两组患者的基线资料比较

指标	VAC组(n=98)	BQT组(n=100)	t/χ^2	P
年龄($\bar{x}\pm s$)/岁	36.3±9.4	35.0±7.4	0.874	0.192
男性/例(%)	45(45.9)	44(44.0)	0.074	0.786
BMI($\bar{x}\pm s$)/(kg/m^2)	23.7±3.3	22.5±3.3	2.426	0.008
BMI≤25 kg/m^2/例(%)	67(68.4)	79(79.0)	1.704	0.045
BMI>25 kg/m^2/例(%)	31(31.6)	21(21.0)	0.550	0.292
有吸烟史/%	16(16.3)	17(17.0)	0.016	0.899
有饮酒史/%	16(16.3)	19(19.0)	0.243	0.622
有胃癌家族史/%	3(3.1)	5(5.0)	0.435	0.510

2.3　两组患者的Hp根除率比较

ITT、MITT、PP分析集中，VAC组患者的Hp根除率均非劣效于BQT组(P<0.025)。结果见表2。

表2　两组患者的Hp根除率比较[例(%)]

分析集	组别	n	^{13}C-UBT阴性	^{13}C-UBT阳性	非劣效的差值(95%CI)	P
ITT	VAC组	98	94(95.9)	4(4.1)	3.9(−3.1,11.5)	<0.001
	BQT组	100	92(92.0)	8(8.0)		
MITT	VAC组	97	94(96.9)	3(3.1)	1.1(−5.1,7.5)	0.002
	BQT组	96	92(95.8)	4(4.2)		
PP	VAC组	90	87(96.7)	3(3.3)	−0.7(−7.1,6.0)	0.010
	BQT组	77	75(97.4)	2(2.6)		

2.4　两组患者的不良反应发生率比较

本研究中，共有126例患者发生了不良反应，包括VAC组55例(56.1%)，BQT组71例(71.0%)，均为1～2级不良反应；VAC组患者的不良反应总发生率及恶心、呕吐、食欲缺乏的发生率显著低于BQT组(P<0.05)；两组患者的消化不良等发生率比较，差异均无统计学意义(P>0.05)。结果见表3(同一患者可能发生多个不良反应，故表中不良反应例数之和大于总例数)。

2.5　两组患者的用药依从性比较

VAC组用药依从性良好的患者比例(95.9%，94/98)显著高于BQT组(88.0%，88/100)，两组比较差异有统计学意义(χ^2=4.178，P=0.041)。

2.6　按BMI分层的Hp根除率亚组分析

由于两组患者的BMI比较差异有统计学意义(P=0.008，表1)，为进一步验证BMI差异是否对两组患者的Hp根除率有影响，故本研究按BMI≤25 kg/m^2、BMI>25 kg/m^{2}进行亚组分析(两组BMI>25 kg/m^{2}的患者比例差异无统计学意义，表1)。结果显示，无论BMI≤25 kg/m^{2}或BMI>25 kg/m^2，两组患者的Hp根除率比较，差异均无统计学意义(P>0.05)。结果见表4。

表3　两组患者的不良反应发生率比较[例(%)]

症状	VAC组(n=98)	BQT组(n=100)	U/χ^2	P
	1～2级	1～2级		
恶心	7(7.1)	32(32.0)	19.334	<0.001
消化不良	12(12.2)	22(22.0)	3.312	0.069
味觉障碍	23(23.5)	18(18.0)	0.902	0.342
腹胀	9(9.2)	14(14.0)	1.118	0.290
呕吐	2(2.0)	14(14.0)	9.530	0.002
腹泻	14(14.3)	9(9.0)	1.347	0.246
食欲缺乏	0(0)	8(8.0)	8.170	0.004
腹部疼痛	4(4.1)	6(6.0)	0.380	0.538
反酸	2(2.0)	4(4.0)	0.647	0.421
头痛	1(1.0)	4(4.0)	1.785	0.182
眩晕	4(4.1)	4(4.0)	0.001	0.977
黑褐色大便	0(0)	3(3.0)	2.985	0.084
胃灼热	0(0)	1(1.0)	0.985	0.321
合计	55(56.1)	71(71.0)	4.734	0.030

表4　BMI分层的Hp根除率亚组分析结果[例(%)]

BMI分层	组别	n	^{13}C-UBT阴性	^{13}C-UBT阳性	χ^2	P
BMI≤25 kg/m^2	VAC组	67	66(98.5)	1(1.5)	2.511	0.113
	BQT组	79	72(91.1)	7(8.9)		
BMI>25 kg/m^2	VAC组	31	28(90.3)	3(9.7)	0.015	0.903
	BQT组	21	20(95.2)	1(4.8)		

3　讨论

本研究结果显示，无论是ITT、MITT还是PP分析集，VAC组患者的Hp根除率均非劣效于BQT组，且与国外研究结果相近[12－14]。BQT组患者的Hp根除率高于既往研究(81.3%)[3]，这可能与本研究中BQT组患者的甲硝唑治疗剂量为1 600 mg/d，从一定程度上抵抗了Hp耐药株对甲硝唑的影响，以及选用了耐药率低的四环素(四环素在深圳地区的耐药率为0[4])有关。参考Graham等[15]研究中Hp感染治疗方案的优劣评价标准，在本研究的ITT分析集中，VAC组患者的Hp根除率为95.9%，可评为优秀(A级)，BQT组的Hp根除率为92.0%，可评为良好(B级)。这提示，本研究中VAC组患者使用的用药方案能满足临床需求。

本研究结果显示，安全性方面，VAC组患者1～2级恶心、呕吐、食欲缺乏的发生率均显著低于BQT组。欧洲最新一项纳入了22 000例患者的真实世界研究结果显示，使用铋剂四联疗法治疗Hp感染患者的不良反应发生率高于使用其他药物患者[16]，但该研究中的患者并未使用伏诺拉生。国外的一项多中心随机对照研究结果显示，使用伏诺拉生三联疗法方案的患者不良反应发生率为34.1%[17]。而本研究中，VAC组患者的不良反应总发生率为56.1%，这可能与纳入的人群与国外研究不同相关，有待后续研究进一步证实。不良反应发生率可能是影响患者服药积极性的主要因素[18]，这也从侧面解释了VAC组患者用药依从性显著高于BQT组的原因。此外，亚组分析结果显示，无论BMI≤25 kg/m^{2}或BMI>25 kg/m^2，两组患者的Hp根除率比较，差异均无统计学意义。这表明，BMI对Hp根除率无显著影响。

综上所述，伏诺拉生三联疗法用于Hp感染初治患者的疗效非劣效于铋剂四联疗法，且安全性较高，患者用药依从性良好，BMI对Hp根除率无显著影响。本研究的局限性包括：(1)本研究为单中心研究，纳入的样本量较少；(2)BQT组患者使用甲硝唑的剂量为治疗Hp感染的常规剂量上限，可能会升高该组患者的不良反应发生率；(3)未对入组的患者进行药敏试验。故所得结论尚需更多大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

[1] SUGANO K, TACK J, KUIPERS E J, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis[J]. Gut, 2015, 64(9): 1353-1367.

[2] 张建中.《中国幽门螺杆菌感染防控》白皮书要点解读[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2024, 32(4): 279-282.
ZHANG J Z. Interpretation of key points from the White Paper on *Helicobacter pylori Infection Prevention and Control in China*[J]. Chin J Integr Tradit West Med Dig, 2024, 32(4): 279-282.

[3] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组. 2022中国幽门螺杆菌感染治疗指南[J]. 中华消化杂志, 2022, 42(11): 745-756.
Helicobacter pylori Study Group, Chinese Society of Gastroenterology. 2022 Chinese national clinical practice guideline on *Helicobacter pylori* eradication treatment[J]. Chin J Dig, 2022, 42(11): 745-756.

[4] 吕涛，倪丽，吴娟，等. 深圳幽门螺杆菌根除率变化和耐药分析多中心研究[J]. 中华消化杂志, 2020, 40(8): 557-561.
LYU T, NI L, WU J, et al. Multi-center study on the change of eradication rate and drug resistance analysis of *Helicobacter pylori* in Shenzhen[J]. Chin J Dig, 2020, 40(8): 557-561.

[5] 刘芳勋，张晶，张华，等. 铋剂在幽门螺杆菌根除中的不良反应及预防[J]. 临床药物治疗杂志, 2014, 12(5): 59-62.
LIU F X, ZHANG J, ZHANG H, et al. Types and prevention of adverse reactions related with bismuth-containing regimens for *Helicobacter pylori* eradication[J]. Clin Med J, 2014, 12(5): 59-62.

[6] SUN Y C, YUE L, HU W L. Effectiveness and safety of vonoprazan-based regimens compared with those of proton pump inhibitor (PPI) -based regimens as first-line agents for *Helicobacter pylori*: a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2023, 79(2): 279-288.

[7] ROKKAS T, GISBERT J P, MALFERTHEINER P, et al. Comparative effectiveness of multiple different first-line treatment regimens for *Helicobacter pylori* infection: a network meta-analysis[J]. Gastroenterology, 2021, 161(2): 495-507.e4.

[8] LYU Q J, PU Q H, ZHONG X F, et al. Efficacy and safety of vonoprazan-based versus proton pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. Biomed Res Int, 2019, 2019: 9781212.

[9] BEST L M, TAKWOINGI Y, SIDDIQUE S, et al. Non-invasive diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018, 3(3): CD012080.

[10] National Cancer Institute, National Institutes of Health. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v5.0[EB/OL]. [2024-10-05] https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50.

[11] DECLERCQ J, CHOI L. Statistical considerations for medication adherence research[J]. Curr Med Res Opin, 2020, 36(9): 1549-1557.

[12] FURUTA T, YAMADE M, KAGAMI T, et al. Dual therapy with vonoprazan and amoxicillin is as effective as triple therapy with vonoprazan, amoxicillin and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori*[J]. Digestion, 2020, 101(6): 743-751.

[13] 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.

[14] SHINMURA T, ADACHI K, YAMAGUCHI Y, et al. Vonoprazan-based triple-therapy could improve efficacy of the tailored therapy of *Helicobacter pylori* infection[J]. J Gastrointestin Liver Dis, 2019, 28(4): 389-395.

[15] GRAHAM D Y, FISCHBACH L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance[J]. Gut, 2010, 59(8): 1143-1153.

[16] NYSSEN O P, PEREZ-AISA A, TEPES B, et al. Adverse event profile during the treatment of *Helicobacter pylori*: a real-world experience of 22 000 patients from the European registry on *H. pylori* management (hp-EuReg) [J]. Am J Gastroenterol, 2021, 116(6): 1220-1229.

[17] CHEY W D, MÉGRAUD F, LAINE L, et al. Vonoprazan triple and dual therapy for *Helicobacter pylori* infection in the United States and Europe: randomized clinical trial[J]. Gastroenterology, 2022, 163(3): 608-619.

[18] 孟彤，张灵健，沈智文，等. 临床药物依从性评价的研究进展[J]. 医药导报, 2021, 40(4): 466-471.
MENG T, ZHANG L J, SHEN Z W, et al. The research progress of medication adherence assessment[J]. Her Med, 2021, 40(4): 466-471.

（收稿日期：2024-06-20　修回日期：2024-10-24）
（编辑：陈　宏）