

伏诺拉生在幽门螺杆菌根除治疗中的作用研究进展

许文涛^{1,2}, 许向波^{1,2}, 任天舒³, 祁兴顺^{1*}

¹北部战区总医院消化内科, 辽宁沈阳 110840; ²沈阳药科大学研究生院, 辽宁沈阳 110016; ³北部战区总医院药剂科, 辽宁沈阳 110840

[中图分类号] R975.2

[文献标志码] A

[DOI]

10.11855/j.issn.0577-7402.2022.09.0947

[声明]

本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文]

许文涛, 许向波, 任天舒, 等. 伏诺拉生在幽门螺杆菌根除治疗中的作用研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2022, 47(9): 947-953.

[收稿日期] 2021-09-07

[录用日期] 2021-10-20

[上线日期] 2022-01-07

[摘要] 幽门螺杆菌(Hp)感染是人类常见的慢性细菌感染, 与多种胃肠道疾病相关。传统的Hp根除方案为质子泵抑制剂(PPIs)联合2种抗生素, 其中PPIs通过提高胃内pH值加强抗菌素的杀菌或抑菌作用。伏诺拉生是一种新型抑酸药物, 其抑酸作用强于PPIs。基于伏诺拉生方案根除Hp的效果不劣于PPIs, 且耐受性良好。本文从伏诺拉生一线、二线、三线方案的Hp根除效果, 伏诺拉生方案对青霉素过敏患者、克拉霉素耐药患者的Hp根除效果, 伏诺拉生双联方案及一线三联方案根除Hp的效果, 以及10~14 d伏诺拉生方案根除Hp的效果等方面进行综述, 以评估伏诺拉生在Hp根除治疗中的临床应用价值。

[关键词] 伏诺拉生; 幽门螺杆菌; 质子泵抑制剂

Research advances on vonoprazan for eradication of *Helicobacter pylori*

Xu Wen-Tao^{1,2}, Xu Xiang-Bo^{1,2}, Ren Tian-Shu³, Qi Xing-Shun^{1*}

¹Department of Gastroenterology, ²Department of Pharmacy, General Hospital of Northern Theater Command, Shenyang, Liaoning 110840, China

²Postgraduate College, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang, Liaoning 110016, China

*Corresponding author, E-mail: xingshunqi@126.com

[Abstract] *Helicobacter pylori* (Hp) infection is a common chronic bacterial infection in humans, which is significantly associated with a variety of gastrointestinal diseases. Traditionally, Hp eradication is based on one type of proton pump inhibitors (PPIs) combined with two types of antibiotics. PPIs could increase the pH value in the stomach to strengthen the bactericidal or antibacterial effects of antibiotics. Vonoprazan is a new drug with a stronger acid-suppressing effect compared to PPIs. Vonoprazan-based regimens are not inferior to PPIs-based regimens for eradicating Hp and are well tolerated. This article aims to summarize the effects of vonoprazan-based treatment strategy for Hp eradication, including vonoprazan-based first-line, second-line, and third-line regimens, vonoprazan-based regimens on penicillin-allergic and clarithromycin-resistant patients, vonoprazan-based dual and first-line triple regimens, and 10-14 d vonoprazan-based regimens.

[Key words] vonoprazan; *Helicobacter pylori*; proton pump inhibitors

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)是一种可以在胃部酸性环境中生存的致病菌, 据统计, 目前全球有超过一半人感染Hp^[1]。Hp感染是引起慢性胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤及胃

癌等的重要原因^[2]。根除Hp可促进消化性溃疡愈合, 明显降低溃疡并发症、复发以及胃癌的发生风险^[3]。2015年京都全球共识报告将Hp相关性胃炎正式定义为传染病, 并建议所有Hp感染者都应接受根除

[作者简介] 许文涛, 硕士研究生, 主要从事消化系统疾病方面的研究

[通信作者] 祁兴顺, E-mail: xingshunqi@126.com

治疗^[4]。传统根除Hp的方案为三联疗法,由质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)及2种抗生素组成,疗程为7d。然而,随着近年来Hp对抗生素的耐药性增加,传统治疗方法的根除率一直在下降^[5]。为提高Hp根除率,许多国家根据本国情况制定了相关的根除方案,包括含铋四联疗法、序贯疗法、伴同疗法、镶嵌疗法等。但无论哪种方案,均包含抑酸药物^[6]。Hp通过释放尿素酶催化尿素分解为二氧化碳及氨,然后氨与水结合形成氢氧化铵中和胃酸,从而形成有利于Hp存活及生长的碱性环境^[7]。Hp在胃内pH值为4.0~6.0时处于“休眠”状态,在pH值为6.0~8.0时才生长及大量繁殖^[8]。抑酸药物通过提高胃内pH值,使更多的Hp从“休眠”状态进入生长及繁殖状态,从而使抗生素有效发挥杀菌或抑菌作用。如果胃内pH值未达到6.0~8.0,处于生长及繁殖状态的Hp将大大减少,抗生素无法发挥作用,从而导致抗生素耐药^[8]。因此,在Hp根除治疗中,抗生素需要协同抑酸药物才能有效发挥作用。传统用于根除Hp的抑酸药物为PPIs。近年来,新型抑酸药物伏诺拉生已在亚洲许多国家用于根除Hp,且其效果可能优于PPIs。本文对基于伏诺拉生的Hp根除治疗方案的临床研究进行综述,旨在为临床医师提供更多有价值的实践依据。

伏诺拉生是一种新型钾离子竞争性酸阻滞剂,于2015年2月首先在日本获批上市,后相继在韩国、印度尼西亚等亚洲国家上市,用于治疗Hp感染、胃十二指肠溃疡、反流性食管炎等疾病。伏诺拉生于2019年12月在中国获批上市,目前的适应证为反流性食管炎^[9],可比PPIs更快、更强、更持久地抑制胃酸分泌^[10],以20 mg/次、2次/d的剂量给药,可24 h有效抑制胃酸分泌,连续服药第7天时,患者24 h胃内pH值 ≥ 4 及 ≥ 5 的持续时间占比分别为100%、99%,24 h胃内pH平均值达6.8^[11]。另外,服用20 mg伏诺拉生3 h后,胃内pH值可升高到7.0^[12]。因此,伏诺拉生为根除Hp提供了更适合的胃内pH值条件,能使抗生素发挥更好的杀菌或抑菌作用,从而提高根除率,并可能降低抗生素对Hp的耐药性。目前,已有研究发现,伏诺拉生在根除Hp中的作用不劣于PPIs,耐受性良好^[13],且多项研究报道了其在不同情况下根除Hp的效果(表1)^[14-29]。

1 伏诺拉生根除Hp的效果

1.1 一线方案 在日本,传统根除Hp的标准一线方案为7 d PPIs三联方案,包含PPIs(标准剂量,2次/d)、阿莫西林(750 mg/次,2次/d)及克拉霉素(200 mg/次或400 mg/次,2次/d)。伏诺拉生上市后,有研究显示,将PPIs替换为伏诺拉生后Hp根除

率更高^[14]。

目前,3项临床随机对照试验比较了伏诺拉生与PPIs三联方案根除Hp的效果,结果显示,伏诺拉生三联方案的Hp根除率高于PPIs三联方案,且不良反应发生率较低^[15-17]。另外,几项队列研究也证实了伏诺拉生三联方案根除Hp的效果更佳^[18-20]。荟萃分析的结果证实了伏诺拉生三联方案的意向性分析(intention-to-treat, ITT)根除率高达85%~91%,显著高于PPIs三联方案^[13,30-31]。其中,一项基于3项随机对照试验($n=897$)的荟萃分析结果显示,伏诺拉生三联方案的Hp根除率显著高于PPIs三联方案[91.4% vs. 74.8%; 优势比(odds ratio, OR)=3.68, $P<0.05$],而且伏诺拉生三联方案的不良反应发生率也更低(32.7% vs. 40.5%; $OR=0.71$, $P<0.05$)^[30]。另一项基于10项临床研究($n=10\ 466$)的荟萃分析结果显示,伏诺拉生与PPIs三联方案的ITT根除率分别为87.9%及72.8%[相对危险度(relative risk, RR)=1.19, $P<0.001$],两种方案的耐受性及不良反应发生率相近^[31]。此外,一项纳入了68项随机对照试验的网状荟萃分析结果表明,在8种根除Hp的一线方案中,伏诺拉生三联方案的根除效果最佳,根除率超过90%,而PPIs三联方案的根除效果最差^[2]。因此,日本胃肠病学会消化性溃疡临床实践指南已将7 d伏诺拉生-阿莫西林-克拉霉素三联方案推荐为根除Hp的一线方案^[32]。

1.2 二线方案 7 d伏诺拉生联合阿莫西林及甲硝唑可作为根除Hp的二线方案, Hp根除率较高^[32]。一项Ⅲ期临床试验结果表明, PPIs或伏诺拉生一线方案根除失败的50例Hp阳性患者经伏诺拉生二线方案治疗的根除率高达98%^[15]。一项前瞻性队列研究表明,经伏诺拉生一线方案根除失败的24例Hp阳性患者接受伏诺拉生二线方案治疗的根除率为87%^[14]。另一项研究中,94例经伏诺拉生一线方案根除失败的Hp阳性患者接受伏诺拉生二线方案后,根除率为86.3%^[18]。此外,一项队列研究比较了伏诺拉生与PPIs二线方案根除Hp的效果,结果显示ITT根除率分别为80.5%及81.5%^[19](图1)。一项纳入了6项研究的荟萃分析结果显示,伏诺拉生二线方案的根除效果并不优于PPIs二线方案,汇总的ITT根除率分别为83.4%及82.0%($OR=1.04$, $P=0.79$)^[13]。然而,一项纳入了16项研究($n=6664$)的荟萃分析结果显示,伏诺拉生二线方案根除Hp的效果优于PPIs二线方案(91% vs. 88%; $OR=1.51$, $P<0.001$)^[33]。

1.3 三线方案 一线、二线方案均不可行时,7 d伏诺拉生联合阿莫西林及西他沙星的三线方案可作为补救治疗方案^[32]。一项随机对照试验比较了伏诺拉生与PPIs三线方案根除Hp的效果,结果显示,

表1 伏诺拉生方案根除Hp的相关研究
Tab.1 Studies on eradication of *Helicobacter pylori* by vonoprazan regimen

文献 (年份)	研究设计	根除方案	伏诺拉生/PPIs及剂量	抗生素和铋剂及其剂量	疗程 (d)	患者数 (例)	Hp根除率 [% (例)]	总体不良反 应发生率(%)	主要不良反应	有无严重 不良反应
Katayama (2016) ^[14]	队列研究	一线方案	伏诺拉生20 mg, 2次/d	阿莫西林750 mg, 2次/d; 克拉霉素200 mg, 2次/d	7	258	90.6 (234/258)	NR	皮疹	NR
		二线方案	伏诺拉生20 mg, 2次/d	阿莫西林750 mg, 2次/d; 甲硝唑250 mg, 2次/d	7	23	87.0 (20/23)	NR	皮疹	NR
Murakami (2016) ^[15]	随机对照 试验	一线方案	伏诺拉生20 mg, 2次/d 兰索拉唑30 mg, 2次/d	阿莫西林750 mg, 2次/d; 克拉霉素200或400 mg, 2次/d	7	329	92.6 (300/324)	34.0	腹泻、鼻咽喉炎、味 觉障碍	有(4例)
		二线方案	伏诺拉生20 mg, 2次/d	阿莫西林750 mg, 2次/d; 克拉霉素200或400 mg, 2次/d	7	321	75.9 (243/320)	41.1	腹泻、鼻咽喉炎、腹 胀	有(2例)
Maruyama (2017) ^[16]	随机对照 试验	一线方案	伏诺拉生20 mg, 2次/d	阿莫西林750 mg, 2次/d; 克拉霉素200或400 mg, 2次/d	7	72	95.7 (67/70) ITT: 95.8 (69/72)	26.3	味觉障碍、腹泻、 皮疹	无
		二线方案	伏诺拉生20 mg, 2次/d	阿莫西林750 mg, 2次/d; 克拉霉素200或400 mg, 2次/d	7	69	71.4 (45/63) ITT: 69.6 (48/69)	37.7	味觉障碍、腹泻、 皮疹	无
Sue (2017) ^[17]	随机对照 试验	一线方案	伏诺拉生20 mg, 2次/d	阿莫西林750 mg, 2次/d; 克拉霉素200或400 mg, 2次/d	7	55	88.9 (48/54) ITT: 87.3 (48/55)	NR	味觉障碍、腹泻、 厌食	无
		二线方案	伏诺拉生20 mg, 2次/d	艾司奥美拉唑20 mg, 2次/d; 或雷贝拉唑 10 mg, 2次/d; 或兰索拉唑30 mg, 2次/d	7	51	86.7 (39/45) ITT: 76.5 (39/51)	NR	味觉障碍、腹泻、 厌食	无
Ozaki (2018) ^[18]	队列研究	一线方案	伏诺拉生20 mg, 2次/d	阿莫西林750 mg, 2次/d; 克拉霉素200 mg, 2次/d	7	1688	90.8 (1533/1688)	NR	NR	无
		二线方案	伏诺拉生20 mg, 2次/d	艾司奥美拉唑20 mg, 2次/d; 或雷贝拉唑 10 mg, 2次/d	7	71/76	77.5 (55/71)/ 68.4 (52/76)	NR	NR	无
Sue (2017) ^[19]	队列研究	一线方案	伏诺拉生20 mg, 2次/d	阿莫西林750 mg, 2次/d; 克拉霉素200或400 mg, 2次/d	7	623	86.4 (529/612) ITT: 84.9 (529/623)	25.0	味觉障碍、厌食、 恶心	无
		二线方案	伏诺拉生20 mg, 2次/d	艾司奥美拉唑20 mg, 2次/d; 或雷贝拉唑 10 mg, 2次/d; 或奥美拉唑20 mg, 2次/d; 或兰索拉唑30 mg, 2次/d	7	608	79.4 (479/603) ITT: 78.8 (479/608)	49.0	味觉障碍、厌食、 恶心	无
Saito (2019) ^[20]	队列研究	一线方案	伏诺拉生20 mg, 2次/d	阿莫西林750 mg, 2次/d; 甲硝唑250 mg, 2次/d	7	216	82.4 (174/211) ITT: 80.5 (174/216)	NR	NR	NR
		二线方案	伏诺拉生20 mg, 2次/d	艾司奥美拉唑20 mg, 2次/d; 或雷贝拉唑 10 mg, 2次/d; 或奥美拉唑20 mg, 2次/d; 或兰索拉唑30 mg, 2次/d	7	146	82.1 (119/145) ITT: 81.5 (119/146)	NR	NR	NR
Saito (2019) ^[20]	三线方案	一线方案	伏诺拉生20 mg, 2次/d	阿莫西林750 mg, 2次/d; 西他沙星100 mg, 2次/d	7	57	93.0 (53/57) ITT: 93.0 (53/57)	NR	NR	NR
		二线方案	艾司奥美拉唑20 mg, 2次/d	阿莫西林750 mg, 2次/d; 西他沙星100 mg, 2次/d	7	24	56.5 (13/23) ITT: 54.2 (13/24)	NR	NR	NR

(续 表)

文献 (年份)	研究设计	根除方案	伏诺拉生/PPIs及剂量	抗生素和铋剂及其剂量	疗程 (d)	患者数 (例)	Hp根除率 [% (例)]	总体不良反 应发生率(%)	主要不良反应	有无严重 不良反应
Sue (2018) ^[24]	随机对照 试验	三线方案	伏诺拉生20 mg, 2次/d	阿莫西林750 mg, 2次/d; 西他沙星100 mg, 2次/d	7	33	PP: 83.3 (25/30) ITT: 75.8 (25/33)	NR	味觉障碍、厌食、 恶心	无
Sue (2017) ^[22]	队列研究	一线方案 (青霉素过敏)	伏诺拉生20 mg, 2次/d	克拉霉素200或400 mg, 2次/d; 甲硝唑250 mg, 2次/d	7	20	PP: 100.0 (20/20) ITT: 100.0 (20/20)	NR	恶心、腹痛、腹胀	无
Okubo (2020) ^[23]	队列研究 (克拉霉素耐药)	一线方案	伏诺拉生20 mg, 2次/d	阿莫西林750 mg, 2次/d; 克拉霉素200 mg, 2次/d	7	146	PP: 89.4 (42/47) ITT: 84.0 (42/50)	11.0	腹泻、烧心	无
Suzuki (2020) ^[24]	随机对照 试验	双联方案	伏诺拉生20 mg, 2次/d	阿莫西林750 mg, 2次/d	7	168	PP: 84.5 (142/163) ITT: 87.1 (142/168)	27.4	腹泻、鼻咽炎、 腹胀	无
Gotoda (2020) ^[25]	队列研究	一线三联方案	伏诺拉生20 mg, 2次/d	阿莫西林750 mg, 2次/d; 克拉霉素200 mg, 2次/d	7	167	PP: 90.2 (148/164) ITT: 89.2 (149/167)	30.5	腹泻、鼻咽炎、 腹胀	无
Furuta (2020) ^[26]	队列研究	双联方案	伏诺拉生20 mg, 2次/d	阿莫西林500 mg, 3次/d	7	60	PP: 86.4 (51/59) ITT: 85.0 (51/60)	10.0	腹泻、腹胀	无
Hirata (2020) ^[27]	队列研究	一线三联方案	伏诺拉生20 mg, 2次/d	阿莫西林750 mg, 2次/d; 克拉霉素200 mg, 2次/d	7	161	PP: 84.0 (132/157) ITT: 81.9 (132/161)	19.8	腹泻、稀便	无
Huh (2021) ^[28]	随机对照 试验	14d含铋四联方案	伏诺拉生20 mg, 2次/d	阿莫西林1000 mg, 2次/d; 克拉霉素500 mg, 2次/d; 铋剂220 mg, 2次/d	14	12	PP: 94.4 (51/54) ITT: 92.9 (52/56)	14.3	皮疹、腹泻	无
Ono (2017) ^[29]	队列研究 (青霉素过敏)	三联方案	伏诺拉生20 mg, 2次/d	阿莫西林1000 mg, 2次/d; 克拉霉素500 mg, 2次/d; 铋剂220 mg, 2次/d	14	14	PP: 92.7 (51/55) ITT: 91.1 (51/56)	25.0	腹泻、腹痛	无
			伏诺拉生20 mg, 2次/d	阿莫西林750 mg, 2次/d; 利福布汀150 mg, 2次/d	10	19	100.0 (19/19)	21.0	腹泻、稀便	NR
			伏诺拉生20 mg, 2次/d	阿莫西林1000 mg, 2次/d; 克拉霉素500 mg, 2次/d; 铋剂220 mg, 2次/d	14	12	100.0 (12/12)	NR	心悸、腹泻	无
			兰索拉唑30 mg, 2次/d	阿莫西林1000 mg, 2次/d; 克拉霉素500 mg, 2次/d; 铋剂220 mg, 2次/d	14	14	100.0 (14/14)	NR	腹泻、黑便	无
			伏诺拉生20 mg, 2次/d	克拉霉素200 mg, 2次/d; 甲硝唑250 mg, 2次/d	7	14	PP: 92.9 (13/14) ITT: 92.9 (13/14)	NR	腹泻、稀便	无
			雷贝拉唑20 mg, 2次/d或兰索拉唑30 mg, 2次/d	克拉霉素200 mg, 2次/d; 甲硝唑250 mg, 2次/d	7	13	PP: 54.6 (6/11) ITT: 46.2 (6/13)	NR	腹泻、稀便	无
			伏诺拉生20 mg, 2次/d	甲硝唑250 mg, 2次/d; 西他沙星100 mg, 2次/d	7	17	PP: 93.8 (15/16) ITT: 88.2 (15/17)	NR	腹泻、稀便	无
			雷贝拉唑20 mg, 2次/d或兰索拉唑30 mg, 2次/d	甲硝唑250 mg, 2次/d; 西他沙星100 mg, 2次/d	7	44	PP: 100.0 (44/44) ITT: 100.0 (44/44)	NR	腹泻、稀便	无

Hp. 幽门螺杆菌; PPIs. 质子泵抑制剂; NR. 未报道; PP. 遵循研究方案分析; ITT. 意向性分析

伏诺拉生三线方案的ITT根除率及遵循研究方案分析(per-protocol, PP)根除率均高于PPIs三线方案^[21]

(图1)。另一项队列研究结果也显示,伏诺拉生三线方案的ITT根除率显著高于PPIs三线方案^[20](图1)。

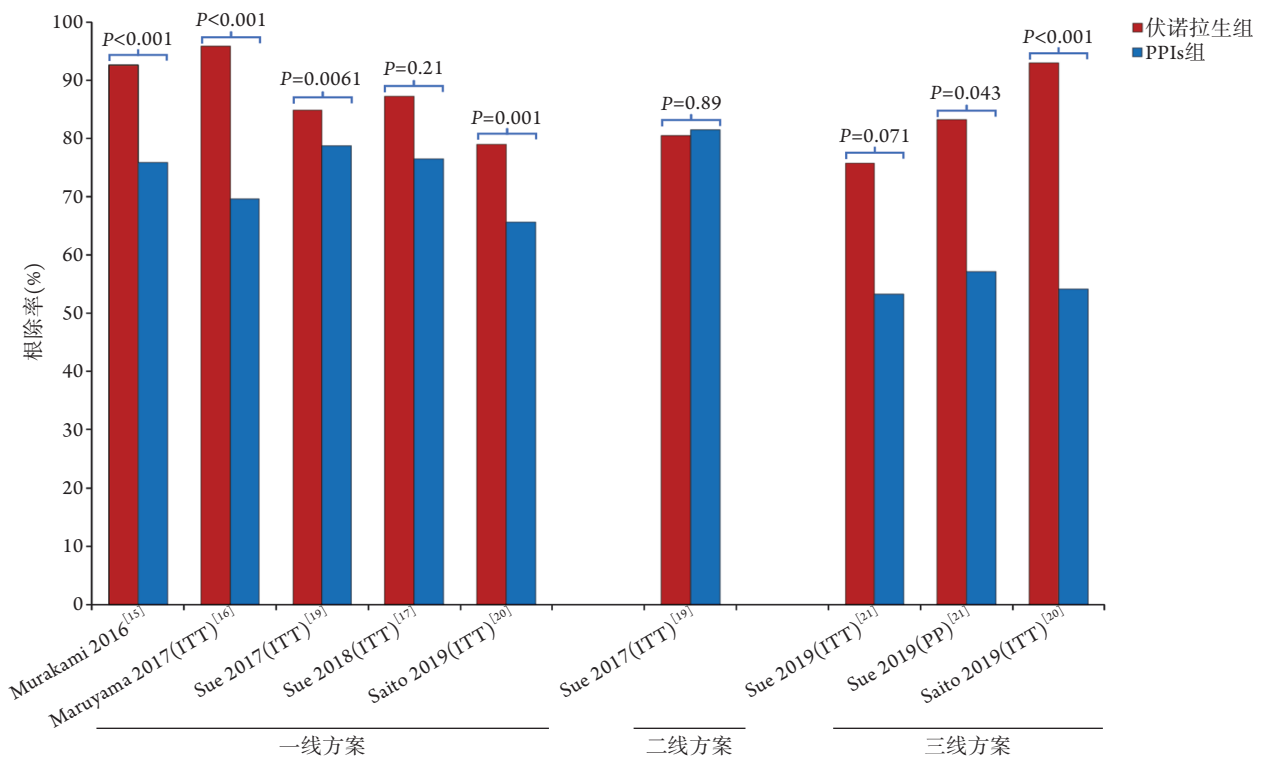


图1 伏诺拉生方案与PPIs三联方案的Hp 7d根除率比较

Fig.1 Comparison on the 7 d eradication rate of *Helicobacter pylori* by vonoprazan-based and PPIs-based triple regimens
PPIs. 质子泵抑制剂; Hp. 幽门螺杆菌; ITT. 意向性分析; PP. 遵循研究方案分析

2 伏诺拉生方案对抗生素过敏或耐药患者的Hp根除效果

2.1 青霉素过敏患者 由于阿莫西林的耐药率低且具有良好的Hp杀菌作用,几乎所有的根除Hp方案均包含阿莫西林。但部分患者对青霉素过敏,无法采用含阿莫西林的根除方案。对于此类患者,伏诺拉生联合其他抗生素的根除方案也有较好的效果。

在一项队列研究中,20例青霉素过敏的Hp阳性患者经7d伏诺拉生联合克拉霉素及甲硝唑方案治疗后全部根除成功^[22]。另一项队列研究纳入了88例青霉素过敏的Hp阳性患者,其中14例接受了7d伏诺拉生-克拉霉素-甲硝唑方案,17例接受了7d伏诺拉生-甲硝唑-西他沙星方案,13例接受了7d PPIs-克拉霉素-甲硝唑方案,44例接受了7d PPIs-甲硝唑-西他沙星方案,结果显示其ITT根除率分别为92.9%、88.2%、46.2%及100%^[33]。这表明基于伏诺拉生的方案可作为青霉素过敏患者根除Hp的治疗选择。

2.2 克拉霉素耐药患者 克拉霉素耐药是Hp根除失败的重要原因之一,而伏诺拉生一线方案对克拉霉素耐药患者也具有较好的根除效果。一项前瞻

性队列研究纳入146例Hp阳性患者并进行克拉霉素敏感性检测,克拉霉素耐药率为34.2%;其中,131例患者完成了伏诺拉生一线方案根除治疗,总体根除率为90.8%;对克拉霉素耐药的患者PP根除率接近90%;治疗期间无严重不良反应发生^[23]。一项荟萃分析纳入了2项随机对照试验及3项队列研究,共1599例有克拉霉素敏感性数据的Hp阳性患者;对克拉霉素耐药的患者使用伏诺拉生一线方案的根除率显著高于PPIs一线方案,基于随机对照试验数据的Hp根除率分别为82.0%及40.0%(OR=6.83, $P < 0.001$),基于队列研究数据的Hp根除率分别为80.8%及40.8%(OR=4.98, $P < 0.001$)^[34]。

3 伏诺拉生双联方案及一线三联方案根除Hp的效果比较

双联方案无需使用克拉霉素,可减少不良反应的发生,许多学者正在研究双联方案根除Hp的有效性。目前,3项研究比较了7d伏诺拉生双联方案及一线三联方案根除Hp的效果,结果显示,伏诺拉生双联与三联方案的根除率相近^[24-26](图2)。优化治疗周期及抗生素剂量可能会进一步提高Hp的根除率。一项III期临床试验(NCT04167670)正在

美国及欧洲进行,旨在比较14 d伏诺拉生双联(伏诺拉生20 mg/次,2次/d;阿莫西林1000 mg/次,3次/d)及三联方案(伏诺拉生20 mg/次,2次/d;阿莫西林1000 mg/次,2次/d;克拉霉素500 mg/次,2次/d)根除Hp的效果,试验结果预计将很快公布^[35]。

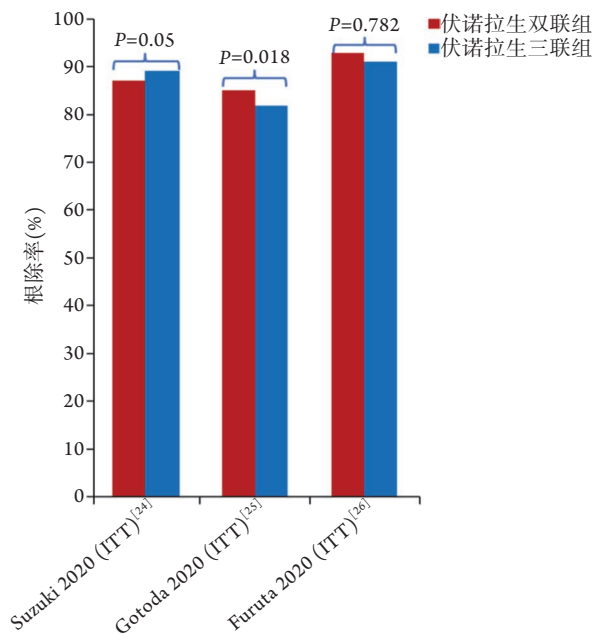


图2 伏诺拉生双联方案与三联方案的幽门螺杆菌根除率比较

Fig. 2 Comparison on the eradication rate of *Helicobacter pylori* between dual and triple vonoprazan-based regimens

ITT: 意向性分析

4 10~14 d伏诺拉生方案根除Hp的效果

在日本,通常采用7 d三联方案进行Hp根除治疗,延长根除时间能进一步提高根除率。在一项前瞻性队列研究中,对7 d一线、二线、三线三联方案根除均失败的Hp阳性患者,采用伏诺拉生联合阿莫西林及利福布汀进行为期10 d的根除治疗,取得了良好效果,20例患者全部根除成功,且无严重不良反应发生^[27]。目前许多国家根除Hp的一线方案为10~14 d含铋剂的四联方案,若将四联方案中的PPIs更换为伏诺拉生,根除效果可能更佳。近期在韩国进行的一项随机对照试验评估了14 d伏诺拉生与兰索拉唑含铋四联方案根除Hp的安全性,结果显示伏诺拉生四联方案的安全性及耐受性良好,参与研究的26例患者全部根除成功^[28]。在澳大利亚进行的一项回顾性队列研究分析了10 d伏诺拉生联合2种抗生素方案Hp根除的效果,结果显示总体根除率高达97%^[36]。我国采用的Hp根除方案主要为10~14 d含铋四联方案(PPIs-铋剂-2种抗生素),根除率可达85%~94%^[37]。但目前在我国尚无基于伏诺拉

生的Hp根除方案研究,10~14 d伏诺拉生三联及四联方案的Hp根除效果仍需通过高质量研究进一步验证。

5 总结与展望

与PPIs相比,伏诺拉生的抑酸能力更强,可更好地协同抗生素根除Hp,7 d一线、二线及三线三联方案均能取得理想的根除效果。另外,伏诺拉生方案对青霉素过敏以及克拉霉素耐药的患者亦有较高的根除率。伏诺拉生联合阿莫西林的双联方案根除Hp也有很大的潜力,10~14 d伏诺拉生三联及四联方案可能进一步提高根除率。在根除Hp期间,伏诺拉生方案未见严重不良反应,且耐受性良好。

综上所述,基于伏诺拉生的方案能进一步提高Hp根除率,但未来仍需通过高质量研究进一步验证其临床效果。随着在Hp根除治疗中的广泛应用,伏诺拉生可能代替PPIs成为根除Hp更有效的选择。

【参考文献】

- [1] Hooi JK Y, Lai WY, Ng WK *et al.* Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and Meta-analysis[J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(2): 420-429.
- [2] Rokkas T, Gisbert JP, 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.
- [3] Ford AC, Yuan Y, Forman D, *et al.* *Helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric neoplasia[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 7: CD005583.
- [4] Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, *et al.* Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis[J]. *Gut*, 2015, 64(9): 1353-1367.
- [5] Thung I, Aramin H, Vavinskaya V, *et al.* Review article: The global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 43(4): 514-533.
- [6] O'Connor A, Furuta T, Gisbert JP, *et al.* Review-Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2020[J]. *Helicobacter*, 2020, 25(Suppl 1): e12743.
- [7] Kao CY, Sheu BS, Wu JJ. *Helicobacter pylori* infection: An overview of bacterial virulence factors and pathogenesis[J]. *Biomed J*, 2016, 39(1): 14-23.
- [8] Scott D, Weeks D, Melchers K, *et al.* The life and death of *Helicobacter pylori*[J]. *Gut*, 1998, 43 (Suppl 1): S56-60.
- [9] Abdel-Aziz Y, Metz DC, Howden CW. Review article: Potassium-competitive acid blockers for the treatment of acid-related disorders[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2021, 53(7): 794-809.
- [10] Inatomi N, Matsukawa J, Sakurai Y, *et al.* Potassium-competitive acid blockers: Advanced therapeutic option for acid-related diseases[J]. *Pharmacol Ther*, 2016, 168: 12-22.
- [11] Kagami T, Sahara S, Ichikawa H, *et al.* Potent acid inhibition by vonoprazan in comparison with esomeprazole, with reference to CYP2C19 genotype[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 43(10): 1048-1059.

- [12] Sakurai Y, Mori Y, Okamoto H, *et al.* Acid-inhibitory effects of vonoprazan 20 mg compared with esomeprazole 20 mg or rabeprazole 10 mg in healthy adult male subjects--A randomised open-label cross-over study[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 42(6): 719-730.
- [13] Dong SQ, Singh TP, Wei X, *et al.* Review: A Japanese population-based Meta-analysis of vonoprazan versus PPI for *Helicobacter pylori* eradication therapy: Is superiority an illusion?[J]. *Helicobacter*, 2017, 22(6): e12438.
- [14] Katayama Y, Toyoda K, Kusano Y, *et al.* Efficacy of vonoprazan-based second-line *Helicobacter pylori* eradication therapy in patients for whom vonoprazan-based first-line treatment failed[J]. *Gut*, 2017, 66(4): 752-753.
- [15] Murakami K, Sakurai Y, Shiino M, *et al.* Vonoprazan, 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.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] Ozaki H, Harada S, Takeuchi T, *et al.* Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, should be used for the *Helicobacter pylori* eradication therapy as first choice: A large sample study of vonoprazan in real world compared with our randomized control trial using second-generation proton pump inhibitors for *Helicobacter pylori* eradication therapy[J]. *Digestion*, 2018, 97(3): 212-218.
- [19] Sue S, Kuwashima H, Iwata Y, *et al.* The superiority of vonoprazan-based first-line triple therapy with clarithromycin: A prospective multi-center cohort study on *Helicobacter pylori* eradication[J]. *Intern Med*, 2017, 56(11): 1277-1285.
- [20] Saito Y, Konno K, Sato M, *et al.* Vonoprazan-based third-line therapy has a higher eradication rate against sitafloxacin-resistant *Helicobacter pylori*[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(1): 116.
- [21] 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.
- [22] Sue S, Suzuki N, Shibata W, *et al.* First-line *Helicobacter pylori* eradication with vonoprazan, clarithromycin, and metronidazole in patients allergic to penicillin[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2017, 2017: 2019802.
- [23] Okubo H, Akiyama J, Kobayakawa M, *et al.* Vonoprazan-based triple therapy is effective for *Helicobacter pylori* eradication irrespective of clarithromycin susceptibility[J]. *J Gastroenterol*, 2020, 55(11): 1054-1061.
- [24] 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.
- [25] Gotoda T, Kusano C, Suzuki S, *et al.* Clinical impact of vonoprazan-based dual therapy with amoxicillin for *H. pylori* infection in a treatment-naïve cohort of junior high school students in Japan[J]. *J Gastroenterol*, 2020, 55(10): 969-976.
- [26] 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.
- [27] Hirata Y, Yamada A, Niikura R, *et al.* Efficacy and safety of a new rifabutin-based triple therapy with vonoprazan for refractory *Helicobacter pylori* infection: A prospective single-arm study[J]. *Helicobacter*, 2020, 25(5): e12719.
- [28] Huh KY, Chung H, Kim YK, *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*, 2021. doi: 10.1111/bcp.14934.
- [29] Ono S, Kato M, Nakagawa S, *et al.* Vonoprazan improves the efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy with a regimen consisting of clarithromycin and metronidazole in patients allergic to penicillin[J]. *Helicobacter*, 2017, 22(3): e12374.
- [30] Lyu QJ, Pu QH, Zhong XF, *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.
- [31] Jung YS, Kim EH, Park CH. 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.
- [32] Kamada T, Satoh K, Itoh T, *et al.* Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2020[J]. *J Gastroenterol*, 2021, 56(4): 303-322.
- [33] 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.
- [34] Li M, Oshima T, Horikawa T, *et al.* Systematic review with Meta-analysis: Vonoprazan, a potent acid blocker, is superior to proton-pump inhibitors for eradication of clarithromycin-resistant strains of *Helicobacter pylori*[J]. *Helicobacter*, 2018, 23(4): e12495.
- [35] Howden CW, Graham DY. Recent developments pertaining to *H. pylori* infection[J]. *Am J Gastroenterol*, 2021, 116(1): 1-3.
- [36] Gunaratne AW, Hamblin H, Clancy A, *et al.* Combinations of antibiotics and vonoprazan for the treatment of *Helicobacter pylori* infections-exploratory study[J]. *Helicobacter*, 2021, 26(5): e12830.
- [37] Chinese Study Group on *Helicobacter pylori* and Peptic Ulcer, Chinese Society of Gastroenterology, Liu WZ, *et al.* The fifth Chinese national consensus report on management of *Helicobacter pylori* infection[J]. *Chin J Gastroenterol*, 2017, 22(6): 346-360. [中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌和消化性溃疡学组, 全国幽门螺杆菌研究协作组, 刘文忠, 等. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J]. *胃肠病学*, 2017, 22(6): 346-360.]