

[文章编号] 1007-7669(2024)03-0213-04

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2024.03.10

## 含伏诺拉生四联疗法根除幽门螺杆菌感染的疗效

钟万锴, 曹萍

(宁波市第六医院 消化内科, 浙江 宁波 315040)

[关键词] 伏诺拉生; 四联疗法; 幽门螺杆菌

[摘要] 目的 观察含伏诺拉生的四联 14 d 疗法治疗幽门螺杆菌 (*Hp*) 感染的效果。方法 回顾性分析 120 例 *Hp* 阳性患者, 将其按治疗方案分为治疗组和对照组, 各 60 例。治疗组口服伏诺拉生 20 mg+ 枸橼酸铋钾 220 mg+ 阿莫西林 1 000 mg+ 呋喃唑酮 100 mg; 对照组口服奥美拉唑 20 mg+ 阿莫西林 1 000 mg+ 枸橼酸铋钾 220 mg+ 呋喃唑酮 100 mg, 均每日 2 次, 共 14 d。患者均在疗程结束后 4~6 周内行 <sup>14</sup>C-尿素呼气试验, 分别观察 2 组 *Hp* 根除情况及不良反应的发生情况。结果 纳入的 120 例患者中, 男性 57 例, 女性 63 例, 年龄 20~69 岁, 平均 (37.9 ± 5.4) 岁, *Hp* 根除率治疗组高于对照组 (97% vs. 80%,  $P < 0.05$ )。2 组不良反应发生率无显著差异 ( $P > 0.05$ )。结论 含伏诺拉生的四联 14 d 疗法治疗 *Hp* 感染是一种安全高效的根除 *Hp* 治疗方法, 可作为一线及二线治疗方案。

[中图分类号] R573

[文献标志码] A

## Effect of quadruple therapy with vonoprazan on eradication of *Helicobacter pylori* infection

ZHONG Wan-e, CAO Ping

(Department of Gastroenterology, Ningbo No.6 Hospital, Ningbo ZHEJIANG 315040, China)

[KEY WORDS] vonoprazan; quadruple therapy; *Helicobacter pylori*

[ABSTRACT] AIM To observe the effect of vonoprazan quadruple 14-day therapy on *Helicobacter pylori* (*Hp*) infection. METHODS A total of 120 *Hp* positive patients were included and divided into treatment group and control group, 60 cases in each group. The treatment group was given vonoprazan 20 mg + bismuth potassium citrate 220 mg + amoxicillin 1 000 mg + furazolidone 100 mg, and the control group was given omeprazole 20 mg + amoxicillin 1 000 mg + bismuth potassium citrate 220 mg + furazolidone 100 mg, twice a day for 14 days. The <sup>14</sup>C-urea breath test was performed in all patients 4 to 6 weeks after the course of treatment, and the eradication rate of *Hp* and the occurrence of adverse reactions in the two groups were observed respectively. RESULTS Among the 120 patients included, there were 57 males and 63 females, aged from 20 to 69 years old, with an average age of (37.9 ± 5.4) years. The *Hp* eradication rate in the treatment group was higher than that in the control group (97% vs. 80%,  $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ( $P > 0.05$ ). CONCLUSION Quadruple 14-day therapy with vonoprazan is a safe and highly effective treatment for *Hp* eradication and can be used as a first- and second-line treatment.

幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *Hp*) 感染是导致胃炎、消化性溃疡、消化道肿瘤等疾病的重要原因, 根除

*Hp* 具有重要意义。质子泵抑制剂 (proton pump inhibitor, PPI) 联合两种抗生素的三联疗法曾经是公认的 *Hp* 根除

[收稿日期] 2022-05-27

[接受日期] 2023-07-07

[作者简介] 钟万锴, 男, 副主任医师, 硕士, 主要从事胃肠道疾病与幽门螺杆菌感染的研究, E-mail: zhongwane@163.com

治疗方案,但由于抑酸效果不理想,且抗生素耐药等问题,含 PPI 三联疗法的 *Hp* 根除率已从 20 世纪 90 年代的 90% 降至目前的 70% 左右<sup>[1]</sup>。如何提高 *Hp* 根除率仍是目前研究的热点和难点,其中含 PPI 四联疗法已成为目前的主要治疗方案。由于 *Hp* 的生存与胃内酸碱度 (pH) 相关,充分的酸抑制对于根除 *Hp* 具有非常重要的作用<sup>[2]</sup>。伏诺拉生 (vonoprazan) 是一种新型钾竞争性酸阻滞剂 (potassium-competitive acid blocker, P-CAB), 其主要是以钾离子竞争性方式可逆性抑制  $H^+/K^+$ -ATP 酶活性,能长时间停留于胃壁细胞部位而抑制胃酸的生产<sup>[3]</sup>。伏诺拉生主要通过肝脏药物代谢酶 CYP3A4 代谢,其代谢受 *CYP2C19* 基因多态性的影响小<sup>[4]</sup>。这些特点使得伏诺拉生对  $H^+/K^+$ -ATP 酶具有更快、更强、更稳定的抑制作用。本研究回顾性分析采用含伏诺拉生四联疗法治疗 *Hp* 感染患者,观察其疗效和安全性,以期对 *Hp* 感染治疗提供更好的方案。

#### 资料与方法

**一般资料** 本研究是一项回顾性研究。选择 2020 年 4 月—2022 年 2 月在本院门诊确诊为 *Hp* 阳性的患者。纳入标准:经胃镜病理检测或 <sup>14</sup>C-尿素呼气试验 (<sup>14</sup>C-UBT) 阳性确诊为 *Hp* 感染患者。排除标准:年龄 <18 岁或 >70 岁;孕妇及哺乳期妇女;有严重心、肺、肝、肾等疾病,对青霉素及所用方案药物过敏者。共纳入 120 例,男 57 例,女 63 例,年龄 20~69 岁,平均 (37.9±5.4) 岁,将其按治疗方案分为对照组和治疗组,各 60 例。对照组男性 28 例,女性 32 例,包含胃溃疡 9 例,十二指肠溃疡 13 例,慢性非萎缩性胃炎伴糜烂 17 例,慢性萎缩性胃炎 6 例,体检 <sup>14</sup>C-UBT 阳性 15 例;初治患者 46 例,与本次治疗方案不同的含 PPI 方案治疗失败者 14 例。治疗组男性 29 例,女性 31 例,包含胃溃疡 11 例,十二指肠溃疡 19 例,慢性非萎缩性胃炎伴糜烂 12 例,慢性萎缩性胃炎 4 例,体检 <sup>14</sup>C-UBT 阳性 14 例;初治患者 47 例,含 PPI 方案治疗失败者 13 例。2 组患者的性别、年龄、疾病类型差异无显著差异 ( $P>0.05$ )。本研究经本院伦理委员会审查通过 (L2022106)。

**治疗方法** 治疗组给予富马酸伏诺拉生片 (Takeda Pharmaceutical Company Limited, 规格为 20 mg, 注册证号 H20200011) 20 mg, 枸橼酸铋钾胶囊 [丽珠集团丽珠制药厂, 规格为 0.3 g (含铋 110 mg), 批准文号为国药准字 H10920098] 220 mg, 阿莫西林胶囊 [石药集团中诺药业 (石家庄) 有限公司, 规格为按  $C_{16}H_{19}N_3O_5S$  计 0.25 g, 批准文号为国药准字 H13023964] 1 000 mg, 呋喃唑酮片 (天津力生制药

股份有限公司,规格为 100 mg, 批准文号为国药准字 H12020160) 100 mg, 每日 2 次,共 14 d。对照组口服阿莫西林胶囊 1 000 mg+ 奥美拉唑胶囊 (海南海灵化学制药有限公司,规格为 20 mg, 批准文号为国药准字 H10920092) 20 mg+ 枸橼酸铋钾 220 mg+ 呋喃唑酮片 100 mg, 每日 2 次,共 14 d。奥美拉唑、枸橼酸铋钾于餐前或空腹服用,阿莫西林及呋喃唑酮于餐后半小时服用,伏诺拉生不受进食影响,建议饭前服用。**观察指标** 疗程结束后第 7 日和第 14 日进行随访,观察并记录 2 组患者不良反应发生情况,疗程结束后 4~6 周内行 <sup>14</sup>C-UBT, 结果阴性者认为 *Hp* 成功根除。终止治疗指征:治疗期间出现严重不良反应或者出现其他疾病情况需要终止治疗者。

**统计学方法** 采用 SPSS 22.0 统计软件进行统计分析。计数资料用百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P<0.05$  为有显著差异。

#### 结 果

***Hp* 根除率** 治疗组有 58 例成功根除 *Hp*, *Hp* 根除率为 97% (58/60)。其中初治患者 47 例全部成功根除,根除率 100%;基于 PPI 方案治疗失败的 13 例中,1 例未及时复查 <sup>14</sup>C-UBT 失访,1 例失败,11 例根除,根除率 85%。对照组有 48 例成功根除 *Hp*, *Hp* 根除率为 80% (48/60)。其中初治患者 46 例中,1 例未及时复查 <sup>14</sup>C-UBT 失访,6 例失败,39 例成功根除,根除率 85%;基于 PPI 其他方案治疗失败者 14 例中,2 例未及时复查 <sup>14</sup>C-UBT 失访,3 例失败,9 例根除,根除率 64%。2 组均无中止治疗病例。2 组 *Hp* 根除率比较具有显著差异 ( $P<0.05$ )。

**不良反应发生率** 2 组患者均无严重不良反应,未发生因药物反应而中断治疗者。2 组不良反应主要为头晕、发热、恶心、皮疹、口苦、腹痛、肝肾功能异常、食欲减退等。2 组不良反应发生率无显著差异 ( $P>0.05$ ),见表 1。

表 1 2 组患者不良反应发生率比较  $n=60$ , 例 (%)

不良反应	对照组	治疗组
头晕	1 (2)	1 (2)
发热	2 (3)	1 (2)
恶心	2 (3)	2 (3)
皮疹	1 (2)	1 (2)
口苦	1 (2)	0 (0)
腹痛	3 (5)	4 (7)
肝肾功能异常	0 (0)	1 (2)
食欲减退	2 (3)	3 (5)
合计	12 (20)	13 (22)

组间比较,经  $\chi^2$  检验:均  $P>0.05$

## 讨 论

*Hp* 是一种主要定植于胃黏膜的革兰阴性微需氧菌, 是引起许多消化道疾病及胃肠外疾病的重要原因, 如慢性胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关性淋巴瘤、慢性荨麻疹等。根除 *Hp* 可减轻胃黏膜炎症, 促进消化性溃疡愈合, 减少消化性溃疡的发病率和复发率<sup>[5]</sup>, 并使胃黏膜相关淋巴瘤消退<sup>[6]</sup>。根除 *Hp* 对部分顽固性荨麻疹患者有效<sup>[7]</sup>。2021 年 12 月一项关于中国人群 *Hp* 和胃癌关系的研究<sup>[8]</sup>表明, 无论是非贲门胃癌还是贲门癌, *Hp* 感染均为其强关联因素, 78.5% 的非贲门胃癌和 62.1% 的贲门癌病例可归因于 *Hp* 感染。近年研究<sup>[9]</sup>发现, *Hp* 感染与结肠腺瘤有关, 及早发现 *Hp* 感染并治疗, 对预防胃癌及肠道肿瘤有重大意义。

伏诺拉生抑酸机制与 PPI 不同, 其代谢稳定, 具有更好的抑酸效果。KAGAMI 等<sup>[10]</sup>研究发现, 口服伏诺拉生 20 mg 每日 1 次, 全天胃内 pH 值  $\geq 4$  的时间达 95%, 给予 PPI 中抑酸效果最强的艾司奥美拉唑 20 mg 每日 1 次, 全天胃内 pH 值  $\geq 4$  时间只能达 68%。一项研究<sup>[11]</sup>发现, 健康男性每日 1 次服用 10~40 mg 不同剂量伏诺拉生, 连续用药 7 d, 均能快速持久地抑制胃酸分泌, 耐受性良好, 且抑酸效果与剂量有相关性, 随着剂量增加, 抑酸效果越强, 服用伏诺拉生 40 mg 连续 7 d 后 pH 值  $>5$  的时间几乎为 100%。抑酸效果直接影响 *Hp* 的根除率, 胃内的高 pH 值环境, 可以增加抗生素抗菌活性和稳定性, 并促进 *Hp* 进入繁殖期, 处于生长繁殖期的 *Hp* 对抗生素更敏感, 因而更容易被清除<sup>[12]</sup>。近年已有研究显示伏诺拉生为基础的不同方案用于 *Hp* 根除, 其效果优于 PPI 为基础的治疗方案。日本的一项研究<sup>[13]</sup>发现, 以伏诺拉生为基础的三联疗法 (伏诺拉生、阿莫西林和克拉霉素) 的 *Hp* 根除率约为 90%, 不良事件的发生率与含 PPI 方案类似。其结论与本研究结果一致。与含伏诺拉生的三联疗法比较, 含伏诺拉生的二联疗法因减少克拉霉素的使用, 还有助于减少抗生素耐药<sup>[14]</sup>。一项多中心、开放、随机对照临床试验<sup>[15]</sup>中, 335 例 *Hp* 感染者按 1:1 的分配比例随机使用含伏诺拉生的二联方案 (伏诺拉生 + 低剂量阿莫西林) 和含伏诺拉生的三联方案 (伏诺拉生 + 低剂量阿莫西林 + 克拉霉素) 7 d 疗法根除 *Hp*, ITT 分析和 PP 分析显示 *Hp* 根除率分别为 85.5% vs. 89.2% 和 87.1% vs. 90.2%, 两种方案 *Hp* 根除率无显著差异 (均  $P > 0.05$ ), 含伏诺拉生的二联方案耐克拉霉素菌株根除率高于含伏诺

拉生的三联方案 (92.3% vs. 76.2%,  $P < 0.05$ )。以伏诺拉生为基础的二联及三联疗法, 其 *Hp* 根除率高于以 PPI 为基础的治疗方案, 但根除率仍不够理想, 含伏诺拉生三联方案存在克拉霉素耐药率高的问题。本研究为了避免抗生素耐药, 不选用耐药率高的克拉霉素。GUNARATNE 等<sup>[16]</sup>用伏诺拉生联合 2~5 种不同的抗生素组成不同的方案治疗 *Hp* 感染, 抗生素主要是阿莫西林、利福普丁、左氧氟沙星、呋喃唑酮、硝唑胺和四环素。通过两年的临床观察发现, 伏诺拉生联合 2 种以上的抗生素 10 d 疗法在初治患者疗效达 100%, 二线治疗疗效为 91%, 说明抑制胃酸的效果对 *Hp* 根除率有重要影响。

本研究表明, 含伏诺拉生的四联 14 d 疗法, *Hp* 根除率显著高于含 PPI 四联 14 d 疗法。无论作为 *Hp* 感染的初治用药还是作为含 PPI 方案治疗失败患者的二线用药, 含伏诺拉生的四联 14 d 疗法都能获得较好的 *Hp* 根除效果。2 组均无严重不良反应发生。可推荐含伏诺拉生四联疗法用于 *Hp* 感染的一线及二线治疗。但作为常规方案, 对照组方案也有较高的根除率, 也值得临床使用。

综上所述, 伏诺拉生作为新型抑酸药物, 能更快、更强、更持久地抑制胃酸分泌, 使胃内 pH 值持续升高, 从而让抗生素更好地治疗 *Hp*。含伏诺拉生根除 *Hp* 的四联疗法是一种安全高效的治疗方案, 值得临床推广。但由于伏诺拉生上市时间短, 临床病例有限, 还需要更长时间对伏诺拉生根除 *Hp* 的效果及不良反应进行观察。

## [ 参考文献 ]

- [ 1 ] SUMEGRAUD F. *H. pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing [ J ]. Gut, 2004, 53 ( 9 ) : 1374–1384.
- [ 2 ] AUESOMWANG C, MANEERATTANAPORN M, CHEY WD, et al. Ten-day high-dose proton pump inhibitor triple therapy versus sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication [ J ]. J Gastroenterol Hepatol, 2018, 33 ( 11 ) : 1822–1828.
- [ 3 ] HUNT RH, SCARPIGNATO C. Potassium-competitive acid blockers ( p-cabs ) : are they finally ready for prime time in acid-related disease [ J ]. Clin Transl Gastroenterol, 2015, 6 ( 10 ) : e119.
- [ 4 ] JENKINS H, JENKINS R, PATAT A. Effect of multiple oral doses of the potent CYP3A4 inhibitor clarithromycin on the pharmacokinetics of a single oral dose of vonoprazan: a phase I, open-label, sequential design study [ J ]. Clin Drug Investig, 2017, 37 ( 3 ) : 311–316.
- [ 5 ] 孟灵梅, 周丽雅, 林三仁, 等. 幽门螺杆菌与消化性溃疡关系的 10 年随访研究 [ J ]. 中华消化杂志, 2009, 29 ( 6 ) : 361–364. MENG LM, ZHOU LY, LIN SR, et al. The relationship between *Helicobacter pylori* and peptic ulcer : a 10-year follow-up study [ J ].

- Chin J Dig, 2009, 29 ( 6 ) : 361–364.
- [ 6 ] 孟 妍, 王 进. 胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤的临床特点及预后影响因素分析 [ J ] . 中国实用医刊, 2019, 46 ( 8 ) : 15–19. MENG Y, WANG J. Clinical characteristics and risk factors of prognosis in patients with gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma [ J ] . Chin J Practical Med, 2019, 46 ( 8 ) : 15–19.
- [ 7 ] 郭竹秀, 谢 勇, 王万春. 慢性荨麻疹与幽门螺杆菌的关系 [ J ] . 中华皮肤科杂志, 2004, 37 ( 6 ) : 360. GUO ZX, XIE Y, WANG WC. Relationship between chronic urticaria and *Helicobacter pylori* [ J ] . Chin J Dermatol, 2004, 37 ( 6 ) : 360.
- [ 8 ] LING Y, CHRISTIANA K, PANG Y, *et al.* The relative and attributable risks of cardia and non-cardia gastric cancer associated with *Helicobacter pylori* infection in China: a case-cohort study [ J ] . Lancet Public Health, 2021, 6 ( 12 ) : e888–e896.
- [ 9 ] 庄肇滕, 余炳取, 谢 敏, 等. 结直肠腺瘤组织幽门螺杆菌富集与腺瘤临床及病理特征的相关性 [ J ] . 中华医学杂志, 2022, 102 ( 44 ) : 3543–3548. ZHUANG ZM, YU BQ, XIE M, *et al.* Correlation between *Helicobacter pylori* enrichment and clinical and pathological characteristics of colorectal adenoma [ J ] . Natl Med J China, 2022, 102 ( 44 ) : 3543–3548.
- [ 10 ] 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.
- [ 11 ] JENKINS H, SAKURAI Y, NISHIMURA A, *et al.* Randomised clinical trial: safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of repeated doses of TAK-438 ( vonoprazan ) , a novel potassium-competitive acid blocker, in healthy male subjects [ J ] . Aliment Pharmacol Ther, 2015, 41 ( 7 ) : 636–648.
- [ 12 ] SUGIMOTO M, FURUTA T, SHIRAI N, *et al.* Evidence that the degree and duration of acid suppression are related to *Helicobacter pylori* eradication by triple therapy [ J ] . Helicobacter, 2007, 12 ( 4 ) : 317–323.
- [ 13 ] KIYOTOKI S, NISHIKAWA J, SAKAIDA I, *et al.* Efficacy of vonoprazan for *Helicobacter pylori* eradication [ J ] . Intern Med, 2020, 59 ( 2 ) : 153–161.
- [ 14 ] GRAHAM DY, LU H, SHIOTANI A, GRAHAM DY, *et al.* Vonoprazan-containing *Helicobacter pylori* triple therapies contribution to global antimicrobial resistance [ J ] . J Gastroenterol Hepatol, 2021, 36 ( 5 ) : 1159–1163.
- [ 15 ] 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.
- [ 16 ] 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.