

中图分类号: R969.3; R975; R573.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)22-0126-08
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.22.030



伏诺拉生根除幽门螺杆菌有效性和安全性系统评价*

马靖, 罗婕, 刘凯军, 苟小霜, 李晨[△]

(中国人民解放军陆军特色医学中心, 重庆 400042)

摘要:目的 为临床合理使用伏诺拉生(VPZ)提供参考。方法 检索 The Cochrane Library、Web of Science、PubMed、Embase、Clinical-Trials、中国知网、万方、维普数据库, 搜集 VPZ 与质子泵抑制剂(PPI)对比治疗幽门螺杆菌(HP)感染有效性和安全性的随机对照试验(RCT), 检索时限为各数据库自建库起至 2023 年 1 月。采用 Review Manager 5.4.1 软件进行 Meta 分析。结果 纳入 11 项研究, 均为英文文献, 涉及 2 644 例患者。Meta 分析结果显示, HP 总体根除率试验组显著高于对照组(87.92% 比 77.96%, $P = 0.0006$); 三联方案 HP 根除率试验组显著高于对照组(88.47% 比 78.07%, $P = 0.004$), 而四联方案两组无显著差异(85.06% 比 78.28%, $P = 0.93$); 日本患者 HP 根除率试验组均显著高于对照组(89.64% 比 73.89%, $P < 0.00001$), 亚洲其他国家(或地区)和欧美国家患者 HP 根除率试验组均显著高于对照组(84.73% 比 78.82%, $P < 0.001$; 87.81% 比 81.36%, $P = 0.004$); 治疗 7 d 与 14 d 时, HP 根除率试验组均显著高于对照组(89.65% 比 73.87%, $P < 0.00001$; 85.64% 比 78.15%, $P = 0.0008$), 而试验组治疗 7 d 与对照组治疗 14 d 时无显著差异(90.55% 比 88.17%, $P = 0.47$)。试验组和对照组不良反应发生率相当(29.72% 比 38.73%, $P = 0.14$)。结论 现有证据表明, 基于 VPZ 方案根除 HP 具有较好的有效性和安全性, 不同治疗方案、不同国家(或地区)、不同疗程之间的疗效存在差异, 基于 VPZ 的三联方案(另含 2 种抗菌药物)的 7 d 疗程是一种潜在的替代 PPI 的治疗方案。

关键词: 幽门螺杆菌; 伏诺拉生; 质子泵抑制剂; 系统评价; Meta 分析; 有效性; 安全性

Effectiveness and Safety of Vonoprazan in Eradicating *Helicobacter Pylori*: A Systematic Review

MA Jing, LUO Jie, LIU Kaijun, GOU Xiaoshuang, LI Chen

(Army Medical Center of the PLA, Chongqing, China 400042)

Abstract: Objective To provide a reference for the rational use of vonoprazan (VPZ) in clinical practice. **Methods** Randomized controlled trials (RCTs) on the comparison of effectiveness and safety of VPZ and proton pump inhibitors (PPIs) in the treatment of *Helicobacter pylori* (HP) infection in The Cochrane Library, Web of Science, PubMed, Embase, ClinicalTrials, CNKI, WanFang and VIP databases were searched from the inception of each database to January 2023. The RevMan 5.4.1 software was used for Meta-analysis. **Results** A total of 11 studies were included, all of which were in English, involving 2 644 patients. Meta-analysis showed that the total eradication rate of HP in the test group was significantly higher than that in the control group (87.92% vs. 77.96%, $P = 0.0006$). In the triple treatment regimen based on VPZ, the HP eradication rate in the test group was significantly higher than that in the control group (88.47% vs. 78.07%, $P = 0.004$), while in the quadruple treatment regimen based on VPZ, the above indicator in the test group was similar to that in the control group (85.06% vs. 78.28%, $P = 0.93$). The HP eradication rate in the test group from Japan was significantly higher than that in the control group (89.64% vs. 73.89%, $P < 0.00001$), and the above indicator in the test group from other Asian countries or regions, European and American countries was significantly higher than that in the control group (84.73% vs. 78.82%, $P < 0.001$; 87.81% vs. 81.36%, $P = 0.004$). The HP eradication rate in the test group was significantly higher than that in the control group on the 7th and 14th days of treatment respectively (89.65% vs. 73.87%, $P < 0.00001$; 85.64% vs. 78.15%, $P = 0.0008$), while the above indicator in the test group on the 7th day of treatment was similar to that in the control group on the 14th day of treatment (90.55% vs. 88.17%, $P = 0.47$). The incidence of adverse reactions in the test group was similar to that in the control group (29.72% vs. 38.73%, $P = 0.14$). **Conclusion** The present evidence shows that the VPZ regimen in eradicating HP is effective and safe, and there are differences in efficacy among different treatment regimens, countries or regions and treatment courses. The triple regimen based on VPZ (containing two additional antibacterial drugs) with seven-day treatment course is a potential alternative to PPIs.

Key words: *Helicobacter pylori*; vonoprazan; proton pump inhibitor; systematic review; Meta-analysis; effectiveness; safety

幽门螺杆菌(HP)感染与慢性胃炎、胃溃疡、十二指肠溃疡、胃癌及胃黏膜相关淋巴组织瘤等多种消化系统疾病密切相关^[1], 是 70%~80% 胃溃疡和 90% 以上

十二指肠溃疡的病因, 根除 HP 可使绝大多数消化性溃疡获得治愈机会, 显著降低溃疡复发率及并发症发生率^[2]。全球约 2/3 的人口被 HP 感染, 尤其是在发展中

*基金项目: 重庆市临床药学重点专科建设项目[渝卫办发[2020]68号]。

第一作者: 马靖, 男, 硕士, 主管药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)majingqy87@163.com。

[△]通信作者: 李晨, 男, 大学本科, 副主任药师, 研究方向为药事管理及临床合理用药, (电子信箱)leephoenix@163.com。

国家,目前HP已成为威胁人类消化道健康的危险因素之一^[3]。有效的酸抑制是根除HP的关键,持续和充分的酸抑制可使HP处于对抗菌药物敏感的复制状态,提高胃内pH可提高阿莫西林、克拉霉素等抗菌药物的稳定性和血药浓度^[4-5]。基于质子泵抑制剂(PPI)的三联方案(1种PPI+2种抗菌药物)是一线治疗HP感染的“金标准”^[6-8]。近年来,随着抗菌药物耐药率的逐年升高及PPI的酸抑制效果逐渐不足,基于PPI的三联治疗方案失败率在部分国家(或地区)持续上升,《第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》(以下简称《共识》)推荐新增铋剂的四联方案作为主要的经验性根除HP治疗方案,推荐疗程为10d或14d^[9]。因此,迫切需要找到优秀的酸抑制剂和适合的治疗方案以根除HP。

伏诺拉生(VPZ)属新型钾离子竞争性酸阻滞剂(P-CABs),可长时间停留于胃壁细胞部位以抑制胃酸的生成,比PPI作用更快、更强、更持久,且不受饮食和基因多态性的影响^[10]。自2015年1月在日本上市以来,基于VPZ的三联治疗方案已在日本和亚洲部分其他国家被批准用于根除HP^[11]。目前已发表的Meta分析数据绝大部分来自日本,患者群单一,代表性不强,且纳入的随机对照试验(RCT)较少,纳入文献质量参差不齐,循证证据结果质量较低。因此,本研究中通过全面检索相关数据库,纳入RCT,以HP根除率及药品不良反应(ADR)发生率为结局指标,系统评价VPZ根除HP的有效性与安全性,以期为临床用药提供循证依据和参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

检索The Cochrane Library, Web of Science, PubMed, Embase, ClinicalTrials及中国知网(CNKI)、万方(WanFang)、维普(VIP)等数据库,检索时限为各数据库自建库起至2023年1月。中文检索词为“伏诺拉生”“沃诺拉赞”“钾离子竞争性酸阻滞剂”“幽门螺杆菌”“幽门螺旋杆菌”“随机对照试验”“质子泵抑制剂”等;英文检索词为“vonoprazan”“takecab”“TAK438”“TAK-438”“potassium-competitive acid blocker”“proton pump inhibitors”“Helicobacter pylori”“randomized controlled trial”等。

1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准:研究类型为国内外公开发表的RCT。研究对象为HP感染患者,经¹³C尿素呼气试验、活检/细菌培养、组织学检查、快速尿素试验、幽门螺杆菌IgG抗体检测、粪便抗原试验等检验中的1个或多个确诊。试验组及对照组患者分别给予基于VPZ或基于PPI的三联或四联治疗方案。三联方案为另加2种抗菌药物,四联方案为三联方案+含铋黏膜保护剂。

排除标准:动物实验;非RCT(回顾性研究、队列研

究、观察性研究);系统综述、文献综述、Meta分析、病例报告、社论、会议摘要;重复发表及数据不完整。

结局指标:疗效指标为HP根除率;安全性指标为ADR发生率。

1.3 文献筛选与资料提取

由2名研究者独立检索并筛选文献,提取资料并交叉核对,若有争议则通过讨论解决或由第3名研究者裁定。提取资料包括作者姓名、发表年份、所在国家(或地区)、试验信息、研究时间、干预措施、结局指标等。疗效指标和安全性指标均采用意向性治疗(ITT)分析数据。

1.4 纳入文献质量评价

使用Cochrane偏倚风险工具2.0(ROB 2.0)对每个纳入研究的主要结果进行偏倚风险评估。该工具含5个领域:1)随机化过程;2)偏离预期干预措施;3)缺少结局数据;4)衡量结果;5)选择所报告的结果。各领域均分为低偏差风险、有一定风险、高偏差风险。最后根据上述5个领域的结果总体评估各研究的偏倚风险,结果分为低风险、有一定风险、高风险。由2名研究者独立评估,并对结果进行交叉复核,若有争议,则通过讨论解决或由第3名研究者裁定。

1.5 统计学处理

采用RevMan 5.4.1软件分析数据,检验水平为 $\alpha = 0.05$ 。二分类变量采用相对危险度(RR)及95%置信区间(CI)为效应指标。采用 χ^2 检验分析研究结果的异质性,结合 I^2 值定量判断异质性大小。若 $P \geq 0.10$ 、 $I^2 \leq 50\%$,采用固定效应模型分析;反之,则采用随机效应模型分析,并通过敏感性分析判断结果的稳定性。以倒漏斗图分析发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索流程及结果

经文献检索共获得相关文献384篇,筛选后最终纳入11项RCT研究,涉及2644例患者。文献筛选流程及结果见图1,纳入文献的基本信息见表1。表中,-为未提及;bid为每日2次;UBT为呼气试验;HP SA为幽门螺杆菌抗原;伏为伏诺拉生,兰为兰索拉唑,雷为雷贝拉唑,埃为埃索美拉唑,奥为奥美拉唑,艾为艾司奥美拉唑,阿为阿莫西林,克为克拉霉素,甲为甲硝唑,西为西他沙星。

2.2 纳入文献质量评价结果

在随机化过程,所有研究均报告了随机化分组方法及分配方案的隐藏且基线数据无显著差异,为低偏倚风险;偏离既定干预措施,除1项研究因不清楚盲法的相关信息评为“有一定风险”外,其余10项均为偏倚低风险;结局数据,可获取全部(或几乎全部)受试者的结局数据,为低偏倚风险;有5篇文献为开放性标签研究,结局测量者虽知道受试者接受哪种干预措施,但对结局测量的结果影响较小,故该5项研究结局测量指标均为低偏

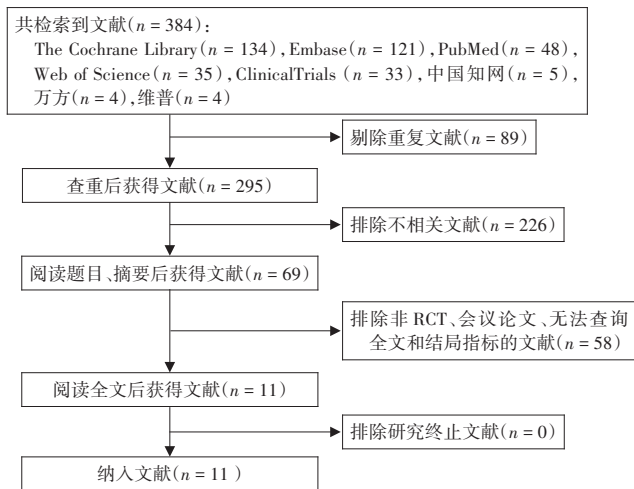


图1 文献筛选流程

Fig. 1 Flowchart of literature screening

倚风险。因此,大多数研究总体偏倚风险等级为“低风险”。所有研究均完整记录了失访、退出试验原因和结局指标。纳入研究偏倚风险评估的总体结果见图2、图3。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 HP 根除率

总体根除率:纳入11项RCT^[12-22]。各研究间有统计学异质性($P = 0.004, I^2 = 61%$),采用随机效应模型分析。结果显示,试验组HP总体根除率显著高于对照组[87.92%比77.96%, $RR = 1.12, 95%CI(1.05, 1.19), P = 0.0006$]。详见图4。

三联方案根除率:纳入8项RCT^[12-16,19-20,22],各研究间有统计学异质性($P = 0.003, I^2 = 68%$),采用随机效应模型分析。结果显示,试验组三联方案HP根除率显著高于对照组[88.47%比78.07%, $RR = 1.13, 95%CI(1.04, 1.22), P = 0.004$]。详见图5。

四联方案根除率:纳入2项RCT^[17-18],各研究间有统计学异质性($P = 0.10, I^2 = 64%$),采用随机效应模型分析。结果显示,两组间四联方案HP根除率无显著差异[85.06%比78.28%, $RR = 1.01, 95%CI(0.80, 1.28), P = 0.93$]。详见图6。

表1 纳入文献的基本信息

Tab. 1 Basic information of included literature

第一作者及发表年份	国家或地区	试验中心	年龄 (岁)	研究时间	试验组		对照组		其余药品	样本量 (例)	疗程 (d)	治疗后测 试时间	HP根除 确认方法
					三联方案	四联方案	三联方案	四联方案					
MURAKAMI 2016 ^[12]	日本	多中心	≥20	2012.02—2013.06	伏20 mg bid等		兰30 mg bid等		阿750 mg bid, 克 200/400 mg bid	329/321	7/7	≥4周	UBT
MARUYAMA 2017 ^[13]	日本	单中心	<80	2015.04—2016.02	伏20 mg bid等		雷20 mg bid/ 兰30 mg bid等		阿750 mg bid, 克 200/400 mg bid	72/69	7/7	8周后	UBT
SUE 2018 ^[14]	日本	多中心	≥20	2015.02—2016.10	伏20 mg bid等		雷10 mg bid/ 兰30 mg bid/ 埃20 mg bid等		阿750 mg bid, 克 200/400 mg bid	55/51	7/7	8周	UBT
CHEY 2022 ^[15]	美国和欧洲	多中心	≥18	2019.12—2021.01	伏20 mg bid等		兰30 mg bid等		阿1000 mg bid, 克 500 mg bid	262/255	14/14	28~56 d	UBT
ANG 2022 ^[16]	新加坡	单中心	≥21	2019.06—2021.06	伏20 mg bid等		奥/艾/雷 20 mg bid等		阿500 mg bid, 克 250 mg bid	119/125	7/14	≥4周	UBT
HOU 2022 ^[17]	中国、韩国	多中心	≥18	2017.04—2019.06		伏20 mg bid等	兰30 mg bid等		阿500 mg bid, 克 250 mg bid, 铋剂 300 mg bid	226/229	14/14	4周	UBT
HUH 2022 ^[18]	韩国	-	18~60	-		伏20 mg bid等	兰30 mg bid等		阿500 mg bid, 克 250 mg bid, 铋剂 110 mg bid	15/15	14/14	6周	UBT
BUNCHORNTAVAKUL 2021 ^[19]	泰国	单中心	≥18	2019.11—2021.01	伏20 mg bid等		奥20 mg bid等		阿500 mg bid, 克 250 mg bid	61/61	7/14	4~6周后	UBT
HOJO 2020 ^[20]	日本	多中心	-	2015.03—2017.03	伏20 mg bid等		雷10 mg bid等		阿750 mg bid, 甲 250 mg bid	23/23	7/7	≥4周	UBT
ZUBERI 2022 ^[21]	巴基斯坦	单中心	18~75	2021.06—2021.09	-		奥20 mg bid等		阿1000 mg bid, 克 500 mg bid	96/96	14/14	4周后	HPSA
SUE 2019 ^[22]	日本	单中心	≥20	2015.02—2017.09	伏20 mg bid等		艾20 mg bid/ 雷10 mg bid/ 兰30 mg bid等		阿750 mg bid, 西 100 mg bid	33/30	7/7	4周后	UBT

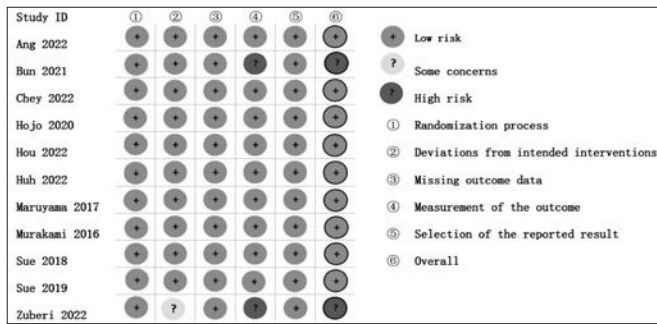


图2 纳入研究的偏倚风险评价

Fig. 2 Bias risk assessment of included studies



图3 纳入研究的偏倚风险条形图

Fig. 3 Bar chart of bias risk of included studies

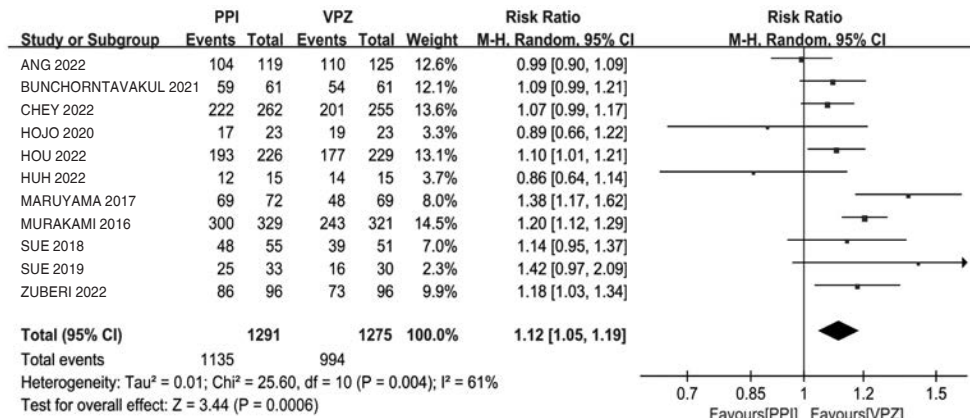


图4 两组总体HP根除率比较的Meta分析森林图

Fig. 4 Forest plot of Meta-analysis for comparing the total HP eradication rate between the two groups

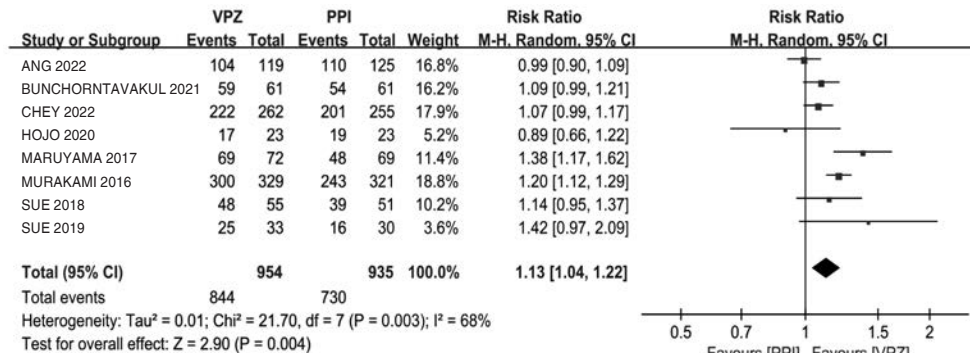


图5 两组三联方案HP根除率比较的Meta分析森林图

Fig. 5 Forest plot of Meta-analysis for comparing the HP eradication rate in the triple treatment regimen between the two groups

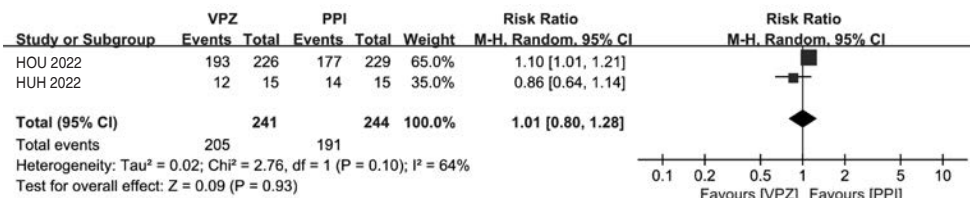


图6 两组四联方案HP根除率比较的Meta分析森林图

Fig. 6 Forest plot of Meta-analysis for comparing the HP eradication rate in the quadruple treatment regimen between the two groups

不同国家或地区: 5项^[12-14,20,22]RCT试验人群来自日本,各研究间无统计学异质性($P = 0.12, I^2 = 45%$),采用固定效应模型分析。结果显示,试验组HP根除率显著高于对照组[89.64%比73.89%, $RR = 1.21, 95%CI(1.14, 1.29), P < 0.0001$]。纳入1项RCT试验人群来

自欧美国家^[15],试验组HP根除率显著高于对照组[84.73%比78.82%, $RR = 1.07, 95%CI(0.99, 1.17), P = 0.08$]。5项RCT^[16-19,21]试验人群来自亚洲(除日本外)其他国家(或地区),各研究间无统计学异质性($P = 0.11, I^2 = 47%$),采用固定效应模型分析。结果显示,试

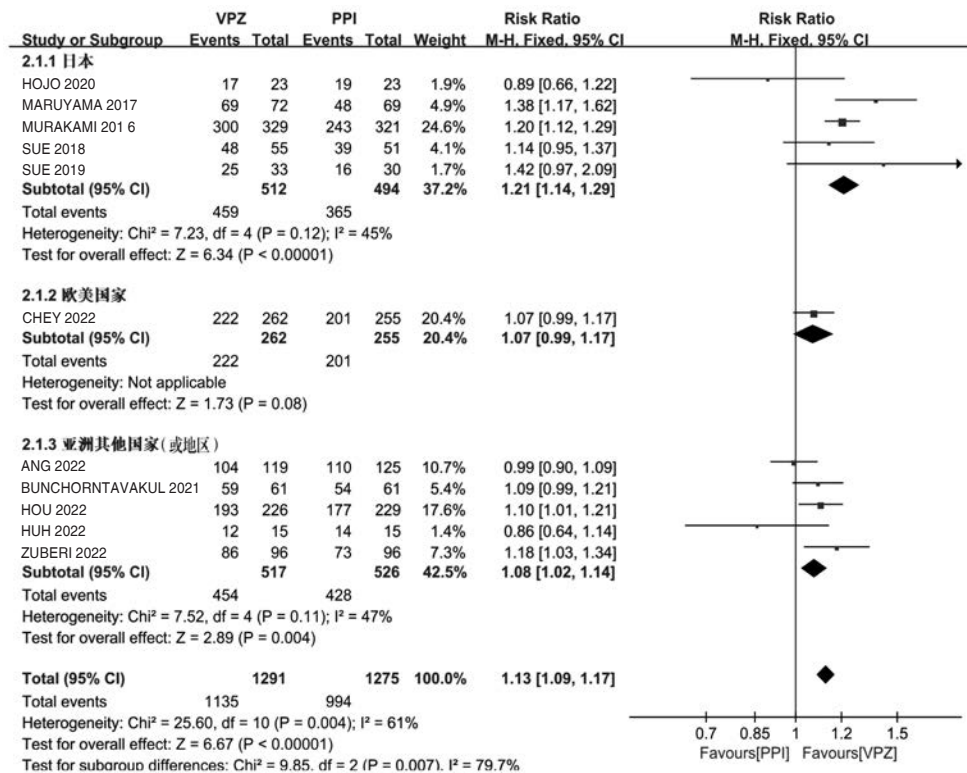


图7 不同国家或地区两组HP根除率比较的Meta分析森林图

Fig. 7 Forest plot of Meta-analysis for comparing the HP eradication rate between the two groups from different countries or regions

验组HP根除率显著高于对照组[87.81%比81.36%, $RR = 1.08$, $95\%CI(1.02, 1.14)$, $P = 0.004$]。详见图7。

不同疗程:7 d疗程比较,纳入5项RCT^[12-14,20,22],各研究间无统计学异质性($P = 0.12$, $I^2 = 45\%$),采用固定效应模型分析。结果显示,试验组HP根除率显著高于对照组[89.65%比73.87%, $RR = 1.21$, $95\%CI(1.14, 1.29)$, $P < 0.00001$]。14 d疗程比较,纳入4项RCT^[15,17-18,21],各研究间无统计学异质性($P = 0.24$, $I^2 = 29\%$),采用固定效应模型分析。结果显示,试验组HP根除率显著高于对照组[85.64%比78.15%, $RR = 1.10$, $95\%CI(1.04, 1.16)$, $P = 0.0008$]。7 d与14 d疗程比较,纳入2项RCT^[16,19],各研究间无统计学异质性($P = 0.16$, $I^2 = 48\%$),采用固定效应模型分析。结果显示,试验组7 d HP根除率与对照组14 d HP根除率无显著差异[90.55%比88.17%, $RR = 1.03$, $95\%CI(0.96, 1.10)$, $P = 0.47$]。详见图8。

2.3.2 安全性

纳入5项RCT^[12-13,18,20-21],均提供了治疗期间ADR发生率的详细信息,各研究间有统计学异质性($P = 0.04$, $I^2 = 61\%$),采用随机效应模型分析。结果显示,试验组与对照组ADR发生率无显著差异[29.72%比38.73%, $RR = 0.75$, $95\%CI(0.52, 1.09)$, $P = 0.14$]。详见图9。

2.4 发表偏倚分析

以两组的总体HP根除率为指标绘制倒漏斗图。结果显示,各研究散点在倒漏斗图两侧均匀分布且基本对称,提示本研究无显著发表偏倚风险。详见图10。以其余指标进行的发表偏倚分析所得结果均提示存在发表偏倚的可能性较小,故图略。

3 讨论

近年来,关于VPZ对比PPI用于根除HP有效性与安全性的Meta分析报道不断涌现,但由于多数研究的侧重点、文献质量及样本量不尽相同,故先前研究得出的结论所提供的循证证据参差不齐。与以往Meta分析相比,本研究的创新之处在于:首先是纳入分析的研究数量更多,文献质量更高,且均为RCT,与已发表的系统评价^[23-26]相比,本研究中囊括了现已发表的全部RCT,对现有研究分析更加全面彻底,得出的结果循证证据等级更高;其次,本研究中还对不同治疗方案(包括三联和四联方案)分别进行系统分析,从而找出更优的联合治疗方案;再次,本研究中还首次对同一疗程(7 d、14 d)及不同疗程(7 d与14 d)进行了亚组分析,力求发现基于VPZ治疗方案根除HP的最佳疗程;此外,本研究中还对不同国家或地区,尤其是对除日本外的亚洲部分国家及欧美国家进行了亚组分析,以判断VPZ的高HP根除率是否受地域影响。

本研究结果表明,基于VPZ治疗方案的HP根除率

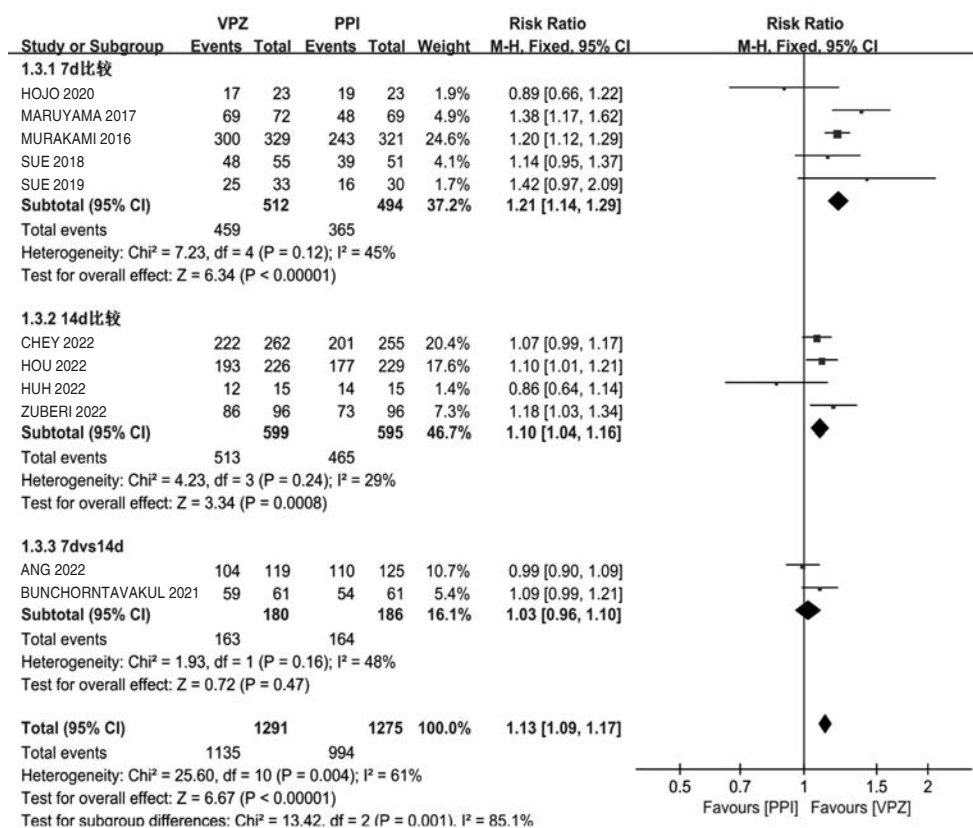


图8 不同疗程两组HP根除率比较的Meta分析森林图

Fig. 8 Forest plot of Meta-analysis for comparing the HP eradication rate between the two groups with different treatment courses

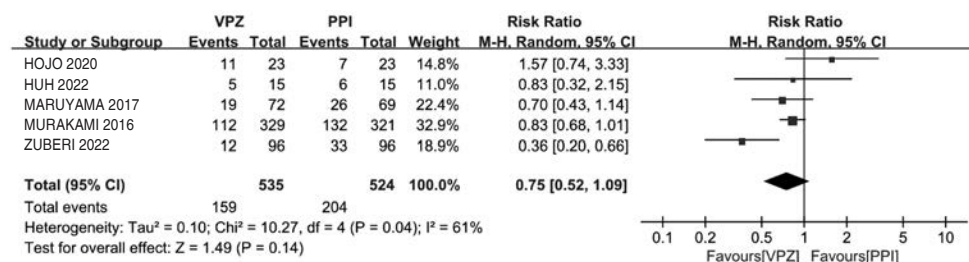


图9 两组不良反应发生率比较的Meta分析森林图

Fig. 9 Forest plot of Meta-analysis for comparing the incidence of adverse reactions between the two groups

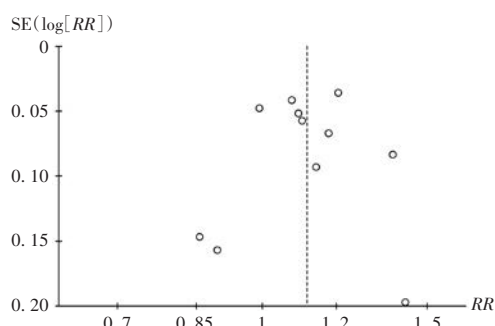


图10 总体HP根除率的发表偏倚倒漏斗图

Fig. 10 Inverted funnel chart of publication bias of the total HP eradication rate

显著高于基于PPI的治疗方案。将HP根除率分为5个等级:A级(优秀),ITT > 95%;B级(良好),ITT 90%~94%;C级(可接受),ITT 85%~89%;D级(差),ITT 81%~84%;F级(不可接受),ITT < 80%^[27]。本研究中,

基于VPZ的治疗方案总体HP根除率为C级,而基于PPI的治疗方案为F级。此外,通过敏感性分析和去除小样本,该结果仍稳健。另外,基于VPZ和PPI的治疗方案的ADR发生率无显著差异,提示前一治疗方案安全性不劣于后一治疗方案。

目前,PPI与阿莫西林和克拉霉素(PPI-AC)组成的三联方案仍是全球许多国家(或地区),如欧洲、南美洲、东南亚、太平洋地区、日本、澳大利亚等最常用的一线治疗方案,且日本HP感染管理指南^[28]推荐PPI(或P-CABs)+阿莫西林+克拉霉素(或甲硝唑)三联方案为根除HP标准治疗方案。本研究与多项Meta分析^[23-24,29-30]均显示,在三联方案中VPZ组HP根除率高于PPI组。基于VPZ三联方案的HP高根除率优势可能在于其持续、强大的酸抑制作用增加了酸敏感性抗菌药物如阿莫西林、克拉霉素、甲硝唑等的稳定性和生

物利用度,并防止抗菌药物降解和增加其在胃黏膜中的血药浓度^[31]。随着HP对克拉霉素、甲硝唑和左氧氟沙星耐药率(包括多重耐药率)的上升,传统三联方案在大部分地区已不再适合作为一线HP根除方案。《共识》^[9]中推荐含铋剂四联方案作为根除HP主要的经验性治疗方案。2021年5月,世界胃肠病学组织(WGO)更新了幽门螺杆菌指南^[32],也推荐在克拉霉素耐药率高的地区,最佳治疗方案为PPI、铋剂、四环素联合甲硝唑(PPI-BTM)。本研究中四联方案的VPZ组HP根除率与PPI组无显著差异,可能由于铋剂需在酸性环境中形成保护膜,而VPZ的抑酸作用快速、持久,影响了铋剂发挥杀灭HP作用。其次,目前仅有2项关于含铋剂四联疗法的RCT研究,尚需更多的临床试验验证,这与YANG等^[29]的研究结论一致。也有学者认为,大多数患者通过VPZ-阿莫西林二联方案可成功根除HP,可减少抗菌药物的不必要使用,降低抗菌药物的耐药风险,如FURUTA等^[33]研究发现,基于VPZ二联治疗方案的HP根除率(92.90%),与基于VPZ常规三联方案(91.90%)无显著差异。但目前仍缺乏大量RCT对比VPZ与PPI在二联方案疗效间的差异,因此VPZ-阿莫西林二联方案是一种潜在及可提倡的新型治疗方案,其有效性值得进一步研究。

本研究结果表明,在日本,VPZ组HP根除率显著高于PPI组,而在亚洲其他国家和欧美国家无此情况。这可能与VPZ首先于2015年1月在日本获批上市,目前仅在亚洲部分国家被药品监管部门批准使用,开展的严谨RCT较少,且VPZ相关的临床试验大部分在日本完成,而在不同地域、人群之间的疗效可能存在差异,特别是在欧美地区、非洲地区、大洋洲地区尚缺乏相关RCT,因此VPZ在日本和亚洲部分国家的高HP根除率方案推广到全球尚需更多大样本、多中心、高质量的RCT。

关于根除HP的疗程,多伦多共识^[34]中几乎所有方案均推荐14d,美国胃肠病学学会良性肛门直肠疾病的临床管理指南(ACG指南)^[8]中绝大部分方案均为10~14d,《共识》^[9]中也推荐经验性铋剂四联治疗方案疗程为10d或14d。而在日本,HP的标准根除治疗方案是PPI(或P-CABs)+阿莫西林+克拉霉素(或甲硝唑)三联治疗7d^[28]。目前,关于VPZ用于根除HP的疗程相关Meta分析较少,循证证据不足,故本研究对纳入的RCT进行了比较分析。研究结果显示,基于VPZ治疗方案7d疗程HP根除率等级能达到C级及以上,与基于PPI治疗方案7d根除率(F级)有显著差异。基于VPZ治疗方案14d疗程对比基于PPI治疗方案14d疗程HP根除率(C级比F级)结果与7d疗程类似。然而基于VPZ治疗方案7d疗程HP根除率与基于PPI治疗方案14d疗程

HP根除率之间无显著差异,可能因为VPZ具有良好的药物代谢动力学和药物效应动力学特性,可使药物作用起效迅速且维持时间更长,而PPI由于起效较慢,需要14d疗程才能达到VPZ7d疗程的治疗效果。7d疗程不仅能提高患者依从性,减少抗菌药物的使用,延缓耐药性,还可减少治疗相关不良事件,大幅降低患者的用药支出,减轻其医药负担。

综上所述,基于现有RCT证据,含VPZ三联治疗方案(另含2种抗菌药物)7d治疗疗程用于治疗HP感染疗效优于PPI方案,且不会增加ADR的发生,是一种潜在的替代PPI的治疗方案。然而,由于纳入的部分RCT存在异质性,且缺乏其他地区 and 人群临床研究结果,本研究尚存在一定的局限性。首先,未对克拉霉素、甲硝唑等抗菌药物在敏感或耐药情况下的HP清除率进行比较;其次,三联方案未对抗菌药物组合进行亚组(如克拉霉素+甲硝唑、克拉霉素+四环素、阿莫西林+四环素等)比较;另外,纳入的RCT绝大部分在日本和亚洲其他部分国家开展,而在欧美国家开展的研究仅1个,不能代表欧美所有人群;最后,纳入研究对象绝大多数为成年人(≥18岁)。上述不足有待后续研究进一步改进。

参考文献

- [1] O'CONNOR A, O'MORAIN CA, FORD AC. Population screening and treatment of *Helicobacter pylori* infection [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(4): 230-240.
- [2] FORD AC, GURUSAMY KS, DELANEY B, et al. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori*-positive people [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 4(4): CD003840.
- [3] Centers for Disease Control and Prevention. Connor BA Travel-Related Infectious Diseases - *Helicobacter pylori* [EB/OL]. [2022-10-27]. <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/travel-related-infectious-diseases/helicobacter-pylori>, 2020.
- [4] SCOTT DR, SACHS G, MARCUS EA. The role of acid inhibition in *Helicobacter pylori* eradication [J]. *F1000Res*, 2016, 19(5): 1747.
- [5] 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.
- [6] ASAKA M, KATO M, TAKAHASHI S, et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2009 revised edition [J]. *Helicobacter*, 2010, 15(1): 1-20.
- [7] MALFERTHEINER P, MEGRAUD F, O'MORAIN CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht V / Florence Consensus Report [J]. *Gut*, 2017, 66(1): 6-30.
- [8] 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.
- [9] 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]. 中华内科杂志, 2017, 56(7): 532 - 545.
- [10] CHEY WD, MEGRAUD F, LAINE L, et al. S1382 vonoprazan dual and triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication[J]. Am J Gastroenterol, 2021, 116(10): S634.
- [11] MALFERTHEINER P, MOSS SF, DANIELE P, et al. Potassium - Competitive Acid Blocker and Proton Pump Inhibitor - Based Regimens for First - Line *Helicobacter pylori* Eradication: A Network Meta - Analysis [J]. Gastro Hep Advances, 2022, 1(5): 824 - 834.
- [12] 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.
- [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] 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.
- [15] CHEY WD, 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.
- [16] ANG D, KOO SH, CHAN YH, et al. Clinical trial: seven - day vonoprazan - versus 14 - day proton pump inhibitor - based triple therapy for first - line *Helicobacter pylori* eradication[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2022, 56(3): 436 - 449.
- [17] HOU X, MENG F, WANG J, 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.
- [18] 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, 2022, 88(1): 138 - 144.
- [19] BUNCHORNTAVAKUL C, BURANATHAWORN SOM 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.
- [20] 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.
- [21] ZUBERI BF, ALI FS, RASHEED T, et al. Comparison of Vonoprazan and Amoxicillin Dual Therapy with Standard Triple Therapy with Proton Pump Inhibitor for *Helicobacter Pylori* eradication: A Randomized Control Trial[J]. Pak J Med Sci, 2022, 38(4 Part - II): 965 - 969.
- [22] 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.
- [23] 赵世峰, 姚冲, 汪荣华, 等. 沃诺拉赞清除幽门螺杆菌有效性及安全性的 Meta 分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 28(5): 367 - 373.
- [24] 罗宏丽, 肖顺林, 李秀英, 等. 沃诺拉赞与质子泵抑制剂根除幽门螺杆菌效果及安全性的 Meta 分析[J]. 中国全科医学, 2019, 22(29): 3580 - 3585.
- [25] 吴双, 安莹, 谢勇. 含沃诺拉赞方案根除幽门螺杆菌疗效及安全性的 Meta 分析[J]. 中国新药与临床杂志, 2019, 38(8): 503 - 509.
- [26] 王丽娜, 张四, 曹娅, 等. 伏诺拉生根除幽门螺杆菌感染的快速卫生技术评估[J]. 临床药物治疗杂志, 2022, 20(10): 17 - 22.
- [27] GRAHAM DY, LU H, YAMAOKA Y. A report card to grade *Helicobacter pylori* therapy [J]. Helicobacter, 2007, 12(4): 275 - 278.
- [28] KATO M, OTA H, OKUDA M, et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2016 Revised Edition[J]. Helicobacter, 2019(1): e12597.
- [29] YANG C, LI S, HUANG T, et al. Effectiveness and safety of vonoprazan - based regimen for *Helicobacter pylori* eradication: A meta - analysis of randomized clinical trials [J]. J Clin Pharm Ther, 2022, 47(7): 897 - 904.
- [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] 黄圣宇, 胡奕. 伏诺拉生在幽门螺杆菌根除中的作用[J]. 中国实用内科杂志, 2022, 42(4): 324 - 329.
- [32] 钟子劭, 徐包慧, 陆红, 等. 世界胃肠病学组织全球指南: 幽门螺杆菌[J]. 胃肠病学, 2021, 26(9): 540 - 553.
- [33] 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.
- [34] 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.

(收稿日期: 2023 - 02 - 03; 修回日期: 2023 - 06 - 27)