

中图分类号: R969.4; R975⁺.2 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)08-0119-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.08.028



伏诺拉生致不良反应文献分析*

岳小飞¹, 王璐¹, 王中华², 杨占江^{1△}

(1. 首都医科大学附属北京康复医院, 北京 100144; 2. 中央民族大学生命与环境科学学院, 北京 100081)
摘要:目的 为临床安全使用伏诺拉生提供参考。方法 检索中国知网、万方、维普、Web of Science、PubMed 及 Embase 数据库中有关伏诺拉生致药品不良反应(ADR)的病例报告或个案报道, 检索时限为各数据库自建库起至 2024 年 2 月, 统计并分析相应 ADR 的发生特点。结果 共纳入文献 17 篇, 其中中文 1 篇、英文 16 篇; 涉及患者 24 例、ADR 54 例次。最早 1 例上报于 2017 年; 上报最多的国家为日本(23 例, 95.83%); 上报最多的年份为 2021 年(10 篇, 41.67%)。患者中, 男 13 例(54.17%), 女 11 例(45.83%); 平均年龄(68.96 ± 12.77)岁, 以 60 岁以上多见(70.83%)。原患疾病以胃食管反流病居多(10 例, 41.67%), 合并症以感染幽门螺杆菌多见(8 例); 用药方案以 20 mg/d(12 例)多见, 9 例(37.50%)存在联合用药。ADR 发生时间为用药后 3 天至 4 年, 以用药后 6 个月内为主(14 例, 58.33%)。ADR 主要累及胃肠系统(35 例次, 64.81%), 以胃泌素升高(14 例次, 25.93%)最多见、胃黏膜发红(8 例次, 14.81%)其次。21 例患者经停药和/或治疗后症状治愈或好转, 3 例患者转归不详。**结论** 伏诺拉生存在多系统和器官的 ADR, 使用期间需加强用药监护, 及时发现, 积极处理, 确保患者的用药安全。

关键词: 伏诺拉生; 药品不良反应; 文献分析; 用药安全

Literature Analysis of Adverse Drug Reactions Induced by Vonoprazan

YUE Xiaofei¹, WANG Lu¹, WANG Zhonghua², YANG Zhanjiang¹

(1. Beijing Rehabilitation Hospital, Capital Medical University, Beijing, China 100144; 2. School of Life and Environmental Sciences, Minzu University of China, Beijing, China 100081)

Abstract: Objective To provide a reference for safe clinical medication of vonoprazan. **Methods** The case reports of ADRs induced by vonoprazan in the CNKI, WanFang, VIP, Web of Science, PubMed and Embase from the inception of these databases to

*基金项目: 国家自然科学基金[81803483]。

第一作者: 岳小飞, 女, 博士, 主管药师, 研究方向为药物分析与药物警戒, (电子信箱)yuexiaofei163@163.com。

△通信作者: 杨占江, 男, 大学本科, 副主任药师, 研究方向为脑卒中患者的康复药学监护及抗感染, (电子信箱)yxzh1999@126.com。

- [10] 冯纪讷, 陈伟, 李文芬, 等. 远程药学管理对冠心病伴高血压患者治疗依从性及预后的改善效果研究[J]. 中国医药科学, 2021, 11(19): 206-209.
- [11] 姜晖, 柳长翠, 王沫初, 等. 远程慢病药学服务对老年高血压患者血压控制及治疗依从性的影响[J]. 河北医药, 2022, 44(24): 3782-3784.
- [12] 陈济煜, 叶泳珊, 刘芳, 等. 药学服务模式对门诊青壮年高血压患者口服降压药的影响[J]. 中国当代医药, 2023, 30(10): 134-139.
- [13] 高艳丽, 周纪星, 张宝奇, 等. 互联网+药学服务在提高高血压患者用药合理性和安全性的作用研究[J]. 海峡药学, 2024, 36(1): 78-80.
- [14] 陆文静, 王秦, 李晓辉, 等. 远程药学服务对初诊高血压患者用药疗效及安全性的影响[J]. 中国药业, 2024, 33(4): 22-26.
- [15] 唐景财, 廖玮, 卢荣全, 等. 门诊中青年高血压患者远程药学服务效果评价[J]. 中国医药科学, 2024, 14(2): 130-133.
- [16] GREEN BB, COOK AJ, RALSTON JD, et al. Effectiveness of home blood pressure monitoring, Web communication, and pharmacist care on hypertension control: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2008, 299(24): 2857-2867.
- [17] MAGID DJ, OLSON KL, BILLUPS SJ, et al. A pharmacist - led, American Heart Association Heart360 Web - enabled home blood pressure monitoring program[J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2013, 6(2): 157-163.
- [18] WANG WB, GENG LJ, SUN CJ, et al. Efficacy of Pharmaceutical Care in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension: a Randomized Controlled Trial[J]. Int J Clin Pract, 2022, 2022: 7681404.
- [19] SCHUTTE AE, JAFAR TH, POULTER NR, et al. Addressing global disparities in blood pressure control: perspectives of the International Society of Hypertension[J]. Cardiovasc Res, 2023, 119(2): 381-409.
- [20] 健康中国行动推进委员会. 健康中国行动(2019—2030年): 总体要求、重大行动及主要指标[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(9): 846-858.
- [21] 王洋, 房金静, 李肖肖, 等. 互联网药学服务路径管理模式对哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征患者服药依从性及疾病控制情况的影响[J]. 中国药业, 2024, 33(15): 8-11.
- [22] 国家卫生健康委, 教育部, 财政部, 等. 关于印发加强医疗机构药事管理促进合理用药的意见的通知[A/OL]. (2020-02-26) [2024-07-02]. <http://www.natcm.gov.cn/xinxifabu/shizhengyaowen/2020-02-26/13420.html>.

(收稿日期: 2024-07-09; 修回日期: 2025-01-06)

February 2024 were searched, and the occurrence characteristics of corresponding ADRs were counted and analyzed. **Results** A total of seventeen literatures were collected with one for Chinese and sixteen for English, enrolled 24 cases and 54 case times. The earliest case reported in 2017, most cases reported in Japan (23 cases, 95.83%) and most cases reported in 2021 (10 cases, 41.67%). Among the patients, there were 13 males (54.17%) and 11 females (45.83%), their average age was (68.96 ± 12.77) years with most patients over 60 years old (70.83%). The primary disease of patients was mainly gastroesophageal reflux disease (10 cases, 41.67%), and the comorbidity of patients was mainly infection with *Helicobacter pylori* (8 cases). The medication regimen of 20 mg / d (12 cases) was more common, and 9 cases (37.50%) had combination therapy. ADRs mainly occurred from 3 days to 4 years, mostly concentrating within 6 months after administration (14 case times, 58.33%). ADRs mainly involved the gastrointestinal system (35 case times, 64.81%), and mainly manifested as gastrin levels elevated (14 case times, 25.93%), followed by redness of gastric mucosa (8 case times, 14.81%). 21 patients recovered or got improved after discontinuation of medication and / or treatment except that 3 patients had unknown prognosis. **Conclusion** The ADRs induced by voprazan involve multiple organs/systems. It is necessary to strengthen drug monitoring, timely discovery and proactive handling of ADRs in time so as to ensure the safety of patients.

Key words: vonoprazan; adverse drug reaction; literature analysis; medication safety

钾离子竞争性酸阻滞剂(P-CAB)为新型抑酸药(如伏诺拉生),通过可逆性地与K⁺竞争氢钾ATP酶上的K⁺结合位点而抑制胃酸的生成,具有首剂全效、持久强效抑酸、受饮食影响小和药物相互作用少等常规质子泵抑制剂(PPI)无法比拟的优点^[1-2]。伏诺拉生于2015年2月首先在日本上市,2019年12月在我国正式获批用于反流性食管炎的治疗,2021年10月和2023年11月又相继获批用于反流性食管炎患者的维持治疗,以及与适当的抗生素联用根除幽门螺杆菌。除伏诺拉生外,当前已在我国上市的P-CAB还有替戈拉生(2022年)、凯普拉生(2023年)、利那拉生酯(2024年)。随着伏诺拉生在临床的广泛应用,与之相关的药品不良反应(ADR)个案报道也随之增加,而国内鲜有相关的总结与分析。基于此,本研究中拟对国内外伏诺拉生所致ADR的案例报道进行汇总分析,探讨该药ADR发生的特点,以期为临床安全使用该药提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

纳入标准:国内外公开发表的病例报告或系列个案报道;语种限中文或英文;ADR与伏诺拉生有关。

排除标准:重复报道;综述、Meta分析等二次文献;缺少关键临床资料。

1.2 检索策略

以“伏诺拉生”“不良反应”“致”为中文检索词,以“vonoprazan”“adverse”“side effect”“induced”“related”为英文检索词,分别检索中国知网、万方、维普数据库,以及Web of Science、PubMed、Embase数据库,检索时限均为数据库自建库起至2024年2月。由2名研究人员逐篇查阅关于伏诺拉生致ADR的案例报道。详细阅读后提取患者一般情况(性别、年龄、原患疾病),用药情况(用法用量、合并用药),ADR发生情况(发生时间、累及器官/系统、主要临床表现、处理及转归)等有效信息,

参照世界卫生组织不良反应术语集分类,并交叉核对,如遇分歧,与第3名研究人员商量后达成共识。总结ADR发生特征和累及器官/系统情况。

2 结果

2.1 文献及患者基本情况

共纳入文献17篇,其中中文1篇^[3],英文16篇^[4-19],涉及患者24例。报道ADR例数最多的国家为日本(23例,95.83%);最多的年份为2021年(10例,41.67%);最早1例为2017年,为日本北海道大学MIYAMOTO博士报道的服药6个月后出现“胃黏膜裂纹,胃泌素升高”的ADR^[11]。

24例患者中,男13例(54.17%),女11例(45.83%)。年龄43~89岁,平均(68.96 ± 12.77)岁,其中60岁以下7例(29.17%),60岁以上患者17例(70.83%,其中男10例,女7例)。

2.2 原患疾病与合并疾病

患者原患疾病包括胃食管反流病10例(41.67%),胃溃疡6例(25.00%),应激性溃疡3例(12.50%),预防消化道损伤2例(8.33%),上腹部疼痛1例(4.17%),消化道疾病(未报道类型)2例。其中13例合并其他基础疾病,包括高血压4例,高脂血症3例,支气管哮喘、胃癌早期各2例,瘙痒性皮炎、心肌梗死、脑梗死各1例。8例有幽门螺杆菌治疗史。

2.3 用法用量与合并用药

患者均口服给药,药物用法用量6例不详,其余均在药品说明书规定范围内。20 mg / d最多见(12例),其次为10 mg / d(4例),2例初期为20 mg / d,后期调整为10 mg / d(维持治疗)。9例(37.50%)患者联合用药1~8种,其中5例联用降压或调脂药物,1例联用抗肿瘤药,3例联用其他药物,未发现合并用药存在明显相互作用。

2.4 ADR发生时间

24例患者中,ADR发生时间最短的为服药后第3天

(多汗症),最长为用药后4年(经内窥镜检查发现胃黏膜白斑)。以用药6个月及以内发生率最高(14例,58.33%)。详见表1。

2.5 ADR累及系统/器官及临床表现

24例患者共发生ADR 54例次,涉及神经、胃肠、血液、肝胆、皮肤、肌肉骨骼等多个器官/系统,以胃肠系统发生率最高,其次是神经系统、代谢及营养障碍和血液系统。详见表2。

2.6 ADR的处理及转归

对症处理后,21例(87.50%)痊愈或好转,3例(12.50%)转归不详。详见表3。1例停药情况不详患者经对症治疗后好转。14例(58.33%)患者调整了抑酸治

表1 ADR发生时间分布及临床表现

Tab.1 Distribution of the ADR occurrence time and clinical manifestations

发生时间(月)	病例[例(%)]	临床表现(例次)
<1	5(20.83)	惊厥(1),低镁血症(1),低钾血症(1),胆红素升高(1),肝功能异常(1),多汗症(1),胃黏膜发红(1),胃泌素升高(1),免疫性血小板减少(1),间质性肺炎(1)
>1~6	9(37.50)	QT间期延长(1),胃黏膜发红(4),胃泌素升高(4),免疫性血小板减少(1),胃黏膜小颗粒结节(1),胃肠道念珠菌病(1),胃黏膜裂纹(1)
>6~12	2(8.33)	胃黏膜发红(1),胃泌素升高(2),胃黏膜白斑(1)
>12~24	4(16.67)	胃泌素升高(3),惊厥(1),意识障碍(1),行走困难(1),肌酸激酶升高(1),低镁血症(1),低钙血症(1),胃蛋白酶原I升高(1),胃蛋白酶原II升高(1),胃黏膜发红(1),胃黏膜白斑(1),胃息肉(1),贫血(1)
>24	4(16.67)	胃泌素升高(4),腹部不适(1),胃息肉(1),贫血(1),小凹型胃腺瘤(1),胃黏膜发红(1),胃黏膜白斑(1),胃蛋白酶原I升高(1),胃蛋白酶原II升高(1)

表2 ADR累及系统/器官及临床表现(n=54)

Tab.2 The systems/organs involvement and clinical manifestations of ADRs

累及器官/系统	临床表现(例次)	例次	构成比(%)
胃肠系统	腹部不适(1),胃泌素升高(14),胃蛋白酶原I升高(2),胃蛋白酶原II升高(2),胃黏膜发红(8),胃黏膜裂纹(1),胃黏膜白斑(3),胃黏膜小颗粒结节(1),胃息肉(2),小凹型胃腺瘤(1)	35	64.81
血液系统	贫血(2),免疫性血小板减少(2)	4	7.41
神经系统	惊厥(2),意识障碍(1),行走困难(1)	4	7.41
代谢及营养障碍	低镁血症(2),低钾血症(1),低钙血症(1)	4	7.41
肝胆系统	肝功能异常(1),胆红素升高(1)	2	3.70
皮肤及其附件	多汗症(1)	1	1.85
肌肉骨骼系统	肌酸激酶升高(1)	1	1.85
心血管系统	QT间期延长(1)	1	1.85
呼吸系统	间质性肺炎(1)	1	1.85
免疫疾病及感染	胃肠道念珠菌病(1)	1	1.85

表3 ADR治疗与转归情况

Tab.3 Treatments and outcomes of ADRs

处理措施	痊愈	好转	不详	合计
停药未治疗	2	12	0(0)	14(58.33)
停药+对症治疗	0(0)	5	0(0)	5(20.83)
停药+手术治疗	0(0)	1	0(0)	1(4.17)
对症治疗	0(0)	1	0(0)	1(4.17)
不详	0(0)	0(0)	3	3(12.50)
合计	2(8.33)	19(79.17)	3(12.50)	24(100.00)

疗方案,6例换用H₂受体拮抗剂(法莫替丁5例);8例换用了PPI(奥美拉唑1例,艾司奥美拉唑7例)。

3 讨论

3.1 ADR一般情况

伏诺拉生在日本上市时间最长,获批适应证最多,而在我国和其他国家上市时间较短,因此本研究中纳入的ADR主要来源于日本,国内报道仅1例。一些ADR在药品说明书中已有明确记载,但尚不包括多汗症、QT间期延长、低镁血症、涉及胃组织病理性改变的胃黏膜发红、裂纹等新的ADR。本研究中伏诺拉生所致ADR一般耐受性良好,患者症状经停药或对症治疗后均能恢复正常或好转。

3.2 ADR与性别、年龄、时间的关系

本研究中男性占比略高于女性,发生ADR的年龄段主要集中在60岁以上。原因可能与消化道疾病在老年患者中发病率较高,以及老年人肝肾代谢功能下降有关。提示医务人员应重视老年人,尤其是老年男性的用药监测。

本研究结果显示,伏诺拉生在不同及相同的系统/器官内ADR发生时间跨度均较大,多发于6个月以内以及12个月之后。XU等^[20]开展的系统综述和荟萃分析报道,伏诺拉生使用超8周者ADR发生率高于不满8周者,因此,建议在用药的整个阶段密切监测患者情况,尤其是在用药后6个月内以及长期使用时。

3.3 ADR累及系统及可能机制

伏诺拉生本身虽为治疗胃部疾病的药物,但胃肠道反应也是其最常见的ADR。本研究中其临床表现主要为胃黏膜组织病理学改变,同时伴有胃泌素水平升高。SHINOZAKI等^[21-22]开展的2项长期服用抑酸剂(>1年)对胃黏膜形态影响的回顾性研究发现,伏诺拉生组胃底腺息肉、胃增生性息肉、鹅卵石样胃黏膜、胃黏膜发红的发病率均显著高于对照组($P < 0.05$)。YOSHIZAKI等^[23]的一项纳入19503例患者的病例对照研究显示,伏诺拉生组发生胃黏膜白斑的比例显著高于未服药组(4.9% vs. 0.2%, $P < 0.001$),且累计发病率逐年升高,与治疗时间呈正相关。服用时间大于250 d

以及女性是ADR发生的独立危险因素。这些研究均说明,服用伏诺拉生导致胃黏膜异常并非个例,因此,本研究中此类ADR虽转归良好,临床实践中仍需警惕应用伏诺拉生引发胃肠系统损伤的风险,建议患者定期接受胃镜检查。

究其发病机制,多项研究已经证实,无论是在健康人群还是患者人群中,伏诺拉生均可引起胃泌素水平升高^[24-25]。一项Ⅲ期药物临床试验发现,在试验的第8周伏诺拉生(20 mg)组患者胃泌素升高的倍数约为兰索拉唑组的1.5倍^[26]。近期,一项评估伏诺拉生5年安全性研究的中期(3年)报告也报道,从起始治疗到维持治疗第108周期间,伏诺拉生组胃泌素水平逐步上升,在此之后直到维持治疗第156周不再增加,且整个研究期间伏诺拉生组患者胃泌素水平始终高于对照组,同时研究也观察到了胃息肉、鹅卵石样胃黏膜等现象^[27]。因此,多数研究认为胃黏膜组织病理性改变发病机制可能与伏诺拉生强大的抑酸作用反馈性引起高胃泌素血症有关^[23,28-29]。但也有研究指出,胃泌素降至正常水平后,胃息肉仍有增大现象,因此胃泌素水平升高并不是胃息肉等发生的唯一因素^[15]。还有学者推测持续性炎症引起的黏膜内血流灌注可能是胃黏膜发红和增生性息肉形成的诱因^[22]。

伏诺拉生引发的代谢和营养相关的ADR主要为低镁血症及由此引起的低钙血症、低钾血症。可能机制为,胃肠道镁离子的吸收需要瞬时受体电位转运蛋白(TRPM6、TRPM7)参与,使用伏诺拉生后,胃酸分泌减少,pH升高,抑制了转运蛋白活性,减少了镁的吸收^[3]。同样,本研究中报道的2例贫血,可能也与伏诺拉生抑制胃酸分泌影响了铁的吸收有关。此外,还有伏诺拉生导致QT间期延长1例,推测可能也是低镁血症引起,但该病例中并未提及血镁的变化,报道者认为伏诺拉生和患者服用的左西替利嗪相互竞争CYP3A4酶,导致了其血药浓度升高,继而抑制了快速延迟性整流性钾通道,引发心律失常。

伏诺拉生致感染2例,分别是念珠菌病和间质性肺炎。推测发生机制为伏诺拉生升高了胃液pH,减弱了胃肠道的屏障功能和营养物质的吸收,改变了肠道微环境,导致菌群失衡、致病菌过度生长。如致病菌移位于呼吸道,就会增加感染肺炎的风险。OTSUKA等^[30]的研究显示,健康志愿者服用伏诺拉生4周后,肠道菌群发生了巨大变化。OUYANG等的^[31]系统综述和荟萃分析也表明,使用伏诺拉生后肠道菌群种类多样性减少,致病菌相对增加。因此需警惕改变的胃肠道菌群对宿主代谢和健康的长期后果。

伏诺拉生的母核结构为吡咯类衍生物,故能成功

克服早期P-CAB致命的肝毒性问题。本研究中涉及肝胆系统的ADR仅2例,主要是轻氨酶和胆红素升高,且因缺乏转归信息,相应ADR与伏诺拉生的因果性无法评价。但2020年日本药品和医疗器械管理局修订了富马酸伏诺拉生片药品说明书,增加了肝损害、过敏及休克的风险提示^[32]。提示临床有必要在用药期间定期监测肝功能,尤其是对于有肝脏疾病或肝功能异常的患者。

伏诺拉生和PPI作用靶点不同但药理作用相同,近期研究也表明,伏诺拉生具有与PPI相似的ADR谱,且在PPI中报道的一些ADR(如艰难梭菌感染、骨质疏松、维生素B₁₂缺乏等^[20,33])未在伏诺拉生用药中出现。但伏诺拉生抑制胃酸和升高胃泌素的能力远强于PPI,其所致ADR又多为其抑酸作用的负反馈,且伏诺拉生出现ADR后可调整为PPI继续治疗,因此,两者之间ADR的比较尚需继续观察。

3.4 本研究的不足

本研究中纳入的伏诺拉生相关ADR涉及多个系统/器官,以胃肠系统多见,且不乏药品说明书中未载的ADR,随着该药在国内上市时间的推移,以后可能会有更多新的ADR出现。医务人员应加强对其ADR的认识,做好用药监护及用药后的随访,尤其对高龄、长病程患者需重点关注。但本研究中纳入的病例数量有限且较片面,故结论存在一定局限性。完整、全面的伏诺拉生ADR谱的绘制及其机制的阐明,需要长期临床安全性评价和进一步深入研究。

参考文献

- [1] 何金杰,程能能. 钾离子竞争性酸阻断剂——伏诺拉生[J]. 中国临床药理学杂志,2019,28(3):219-222.
- [2] OSHIMA T, MIWA H. Potent potassium - competitive acid blockers:a new era for the treatment of acid - related diseases[J]. Journal of Neurogastroenterology and Motility, 2018, 24(3): 334 - 344.
- [3] 吕立嵩,孙云峰. 富马酸伏诺拉生片致多汗症1例[J]. 中国现代应用药理学,2023,40(17):2455.
- [4] AIBA M, TSUTSUMI Y, NAGAI J, et al. Convulsive seizure due to hypomagnesemia caused by short - term vonoprazan intake[J]. Intern Med, 2022, 61(2): 237 - 240.
- [5] NISHIMURA N, MIZUNO M, MATSUEDA K. Gastrointestinal intussusception due to vonoprazan - induced gastric polyps[J]. Intern Med, 2022, 61(8): 1305 - 1306.
- [6] OKAMOTO M, WAKUNAMI Y, HASHIMOTO K. Severe hypomagnesemia associated with the long - term use of the potassium - competitive acid blocker vonoprazan [J]. Internal Medicine, 2022, 61(1): 119 - 122.
- [7] SAITO M, KOIKE T, ABE Y, et al. The development of foveolar - type gastric adenocarcinoma during maintenance therapy of

- vonoprazan for reflux esophagitis[J]. Intern Med, 2021, 60(3): 391 – 396.
- [8] KUBO K, SAKAKIBARA T, YONEZAWA K, et al. Vonoprazan – associated long QT syndrome[J]. J Gen Fam Med, 2022, 23(1): 54 – 55.
- [9] KUBO K, KIMURA N, WATANABE R, et al. Vonoprazan associated gastric mucosal redness in non – *Helicobacter pylori* – infected and *Helicobacter pylori* – eradicated stomach[J]. Case Rep Gastroenterol, 2021, 15(2): 751 – 758.
- [10] KUBO K, KIMURA N, MATSUDA S, et al. Vonoprazan – associated gastric mucosal redness: a report of four cases[J]. Intern Med, 2020, 59(4): 507 – 511.
- [11] MIYAMOTO S, MATSUNO Y, KATO M, et al. Parietal cell protrusions and dilated oxyntic glands from use of vonoprazan[J]. Am J Gastroenterol, 2017, 112(12): 1899 – 1901.
- [12] NISHIYAMA N, KOBARA H, KAGAWA S, et al. Vonoprazan may cause white globe appearance in nonatrophic mucosa of stomach[J]. Gastrointest Endosc, 2021, 93(3): 767.
- [13] MIWA W, HIRATSUKA T, SATO K, et al. Development of white globe appearance lesions in the noncancerous stomach after vonoprazan administration: a report of two cases with a literature review[J]. Clin J Gastroenterol, 2021, 14(1): 48 – 58.
- [14] MIWA W, HIRATSUKA T, SATO K, et al. Marked reduction in the number of white globe appearance lesions in the noncancerous stomach after exchanging vonoprazan for esomeprazole treatment: a follow – up case report [J]. Clin J Gastroenterol, 2021, 14(4): 1046 – 1051.
- [15] SUZUKI N, HIRAGA J, TAKAGI Y, et al. Immune thrombocytopenia induced by vonoprazan fumarate: a single center retrospective study [J]. Ann Hematol, 2018, 97(4): 741 – 742.
- [16] GOTO C, OKIMOTO K, MATSUSAKA K, et al. Long – term vonoprazan administration causes gastric fundic gland – type hyperplastic polyps and chronic bleeding[J]. Clinical Journal of Gastroenterology, 2023, 16(2): 159 – 163.
- [17] KINOSHITA Y, YAMASAKI T, SARUTA M. Numerous white nodules during continuous administration of a potent gastric acid suppressor[J]. Gastrointest Endosc, 2021, 93(3): 766.
- [18] KOZU Y, FURUSHO N, OZOE R, et al. Vonoprazan – induced interstitial pneumonitis: A case report [J]. Respirology, 2021, 26(S3): 500.
- [19] ADLER DG, OTHMAN MO. Gastric candidiasis developing after administration of potassium – competitive acid blocker[J]. Gastrointestinal Endoscopy, 2019, 90(5): 848.
- [20] XU W, BAI Z, SHANG Y, et al. Incidence and type of adverse events in patients taking vonoprazan: a systematic review and meta – analysis[J]. Ther Adv Gastroenterol, 2023, 16: 1 – 22.
- [21] SHINOZAKI S, OSAWA H, HAYASHI Y, et al. Changes in gastric morphology during long – term use of vonoprazan compared to proton pump inhibitors [J]. Singapore Med J, 2022, 63(5): 283 – 287.
- [22] SHINOZAKI S, OSAWA H, MIURA Y, et al. The effect of proton pump inhibitors and vonoprazan on the development of ‘gastric mucosal redness’[J]. Biomed Rep, 2022, 16(6): 51.
- [23] YOSHIZAKI T, MORISAWA T, FUJINAMI M, et al. Propensity score matching analysis: incidence and risk factors for “stardust” gastric mucosa, a novel gastric finding potentially induced by vonoprazan [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2021, 53(1): 94 – 102.
- [24] 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.
- [25] KOJIMA Y, TAKEUCHI T, SANOMURA M, et al. Does the novel potassium – competitive acid blocker vonoprazan cause more hypergastrinemia than conventional proton pump inhibitors? a multicenter prospective cross – sectional study[J]. Digestion, 2018, 97(1): 70 – 75.
- [26] ASHIDA K, SAKURAI Y, HORI T, et al. Randomised clinical trial: vonoprazan, a novel potassium – competitive acid blocker, vs. lansoprazole for the healing of erosive oesophagitis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2016, 43(2): 240 – 251.
- [27] HARUMA K, KINOSHITA Y, YAO TKS, et al. Randomised clinical trial: 3 – year interim analysis results of the vision trial to evaluate the long – term safety of vonoprazan as maintenance treatment in patients with erosive oesophagitis[J]. BMC Gastroenterology, 2023, 23(1): 139.
- [28] IWAMURO M, TANAKA T, SAKAE H, et al. Two cases of white globe appearance in non – cancerous stomach [J]. Ecancermedicalscience, 2018, 12: 856.
- [29] 潘振峰, 陶丛珊, 李 芸, 等. 伏诺拉生致胃组织病理学改变 16 例文献分析[J]. 中国新药与临床杂志, 2022, 41(9): 572 – 576.
- [30] OTSUKA T, SUGIMOTO M, INOUE R, et al. Influence of potassium – competitive acid b locker on the gut microbiome of *Helicobacter pylori* – negative healthy individuals [J]. Gut, 2017, 66(9): 1 – 2.
- [31] OUYANG ML, ZOU SP, CHENG Q, et al. Effect of potassium – competitive acid blockers on human gut microbiota: a systematic review and meta – analysis [J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1269125.
- [32] 日本修订含富马酸伏诺拉生药品说明书增加肝损害、过敏及休克的风险提示[J]. 中国医药导刊, 2020, 22(11): 767.
- [33] GONG HY, HAN D, LIU S, et al. Adverse events of vonoprazan in the treatments of acid – related diseases: a systematic review and meta – analysis [J]. Rev Esp Enferm Dig, 2023, 115(6): 294 – 300.

(收稿日期: 2024 – 05 – 13; 修回日期: 2024 – 12 – 10)