

研究论著

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2024.03.010

伏诺拉生联合高剂量阿莫西林二联方案根除幽门螺杆菌的疗效

刘国华 周娴 叶彬明 杨土英 林红

【摘要】 目的 探究伏诺拉生联合高剂量阿莫西林二联方案在幽门螺杆菌 (Hp) 初次根除治疗中的临床疗效。**方法** 选取 Hp 感染且既往未行 Hp 根除治疗的 200 例患者作为研究对象, 利用随机数表法将其分为观察组和对照组各 100 例, 观察组给予伏诺拉生联合高剂量阿莫西林二联方案 (伏诺拉生 20 mg, 2 次/天 + 阿莫西林 1 g, 3 次/天), 持续治疗 14 d; 对照组给予铋剂四联方案 (艾司奥美拉唑 20 mg, 2 次/天 + 枸橼酸铋钾 220 mg, 2 次/天 + 阿莫西林 1.0 g, 2 次/天 + 克拉霉素 0.5 g, 2 次/天), 持续治疗 14 d, 对比 2 组患者的 Hp 根除率及服药后的不良反应发生率。**结果** 研究对象中有 8 例患者出现失访, 3 例患者服药依从性差, 未能按疗程服用药物, 最终完成研究 189 例 (观察组 96 例, 对照组 93 例)。按意向性分析 (ITT) 和符合方案集分析 (PP), 观察组的 Hp 根除率高于对照组 (分别为 91.0% vs. 79.0%, $P_{ITT} = 0.017$; 94.8% vs. 84.9%, $P_{PP} = 0.024$), 差异有统计学意义。观察组与对照组不良反应发生率分别为 4% 和 5%, 差异无统计学意义 ($\chi^2 < 0.001$, $P > 0.999$)。**结论** 伏诺拉生联合高剂量阿莫西林二联方案是根除 Hp 有效的治疗方案, 且安全性较好, 可在基层医院推广。

【关键词】 幽门螺杆菌; 伏诺拉生; 二联方案; 初次根除

Efficacy of Vonoprazan combined with high-dose Amoxicillin for eradication of *Helicobacter pylori* Liu Guohua, Zhou Xian, Ye Binming, Yang Tuiying, Lin Hong. Department of Gastroenterology, Dongguan Qingxi Hospital, Dongguan 523000, China
Corresponding author, Liu Guohua, E-mail: doctorliuguohua@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate clinical efficacy of the combination of Vonoprazan and high-dose Amoxicillin in the initial eradication treatment of *Helicobacter pylori* (Hp). **Methods** Select 200 patients with Hp infection who have not undergone Hp eradication treatment in the past as the research subjects. All patients were randomly divided into the observation group ($n = 100$) and control group ($n = 100$) using random number table method. In the observation group, a combination regimen of Vonoprazan (20 mg twice a day) and Amoxicillin (1 g three times a day) was given for 14 days. In the control group, a bismuth quadruple therapy was delivered for 14 days, which included Esomeprazole (20 mg twice a day), Bismuth Potassium Citrate (220 mg twice a day), Amoxicillin (1 g twice a day) and Clarithromycin (0.5 g twice a day). The Hp eradication rate and incidence of adverse reactions after medication were compared between two groups. **Results** Of 200 patients, 11 patients were excluded from subsequent analysis, including 8 cases lost to follow-up and 3 cases with poor compliance of medication. The remaining 189 patients (96 in the observation group and 93 in the control group) completed the entire procedure. According to intention-to-treat (ITT) and per-protocol (PP) set analyses, the Hp eradication rate in the observation group was significantly higher than that in the control group (91.0% vs. 79.0%, $P_{ITT} = 0.017$; 94.8% vs. 84.9%, $P_{PP} = 0.024$). The incidence of adverse reactions did not significantly differ between two groups (4% vs. 5%, $\chi^2 < 0.001$, $P > 0.999$). **Conclusion** The combination therapy of Vonoprazan and high-dose Amoxicillin is an efficacious and safe therapeutic option for patients with initial Hp infection, which is worthy of promotion in grassroot-level hospitals.

【Key words】 *Helicobacter pylori*; Vonoprazan; Dual therapy; Initial eradication

幽门螺杆菌 (Hp) 是一种寄生在胃内具有高致病性和高感染率的细菌, 它与胃炎、消化性溃疡、胃癌、不明原因的缺铁性贫血等多种消化道

内外疾病的发生有着密切的关系, 目前全球的 Hp 感染率高达 50%, 根除 Hp 可降低以上疾病发生的风险^[1]。《第六次全国幽门螺杆菌感染处理共识报

基金项目: 东莞市社会科技发展一般项目 (201750715015268)

作者单位: 523000 东莞, 东莞市清溪医院消化内科

通信作者: 刘国华, E-mail: doctorliuguohua@163.com

告（非根除治疗部分）》建议，对于明确有Hp感染且无根除治疗抗衡因素的患者均应行Hp根除治疗^[2]。目前国内指南推荐首选的Hp根除方案是铋剂四联方案，即铋剂+标准剂量PPI+两种抗菌素。但随着Hp耐药菌株感染率的增高，各种Hp根除方案的临床疗效均有着不同程度的下降，且一旦根除失败，补救方案中可供选择的抗菌药物亦非常少。基于此，诸多学者在不断探究其他更多选择及更优方案。钾离子竞争性酸阻滞剂（P-CAP）是一类新型的抑酸药物，目前国内外指南中均有将其作为根除Hp药物的推荐意见，但包含P-CAP的Hp根除方案以三联及四联方案为主，二联方案因所用药物更少，存在成本更低、不良反应更少等潜在优势，是否能成为根除Hp的标准方案一直是学者们讨论和研究的热点^[3]。本研究通过对P-CAP代表药物伏诺拉生联合阿莫西林二联疗法与铋剂四联疗法进行随机对照研究，评价伏诺拉生联合阿莫西林二联方案在Hp初次根除治疗中的临床疗效和不良反应。

对象与方法

一、研究对象

本研究采用随机对照研究的方法，使用PASS 2021进行样本量计算，假设 $\alpha=0.05$ ，Power（ $1-\beta$ ）=0.8，经查阅文献，假设伏诺拉生联合阿莫西林高剂量双联治疗对Hp的根除率为95%，铋剂四联方案对Hp的根除率为81%^[1,45]。治疗后有5%的脱落率，计算出总例数约等于162例。纳入2023年2月至2023年8月期间在清溪医院消化内科门诊及住院部诊断为Hp感染且既往未行Hp根除治疗的200例患者，利用随机数表法将其分为观察组和对照组。本研究经过东莞市清溪医院伦理委员会批准（批件号：2023-068），所有入组患者均签署知情同意书。

二、纳入与排除标准

纳入标准：①碳14呼气试验阳性；②18岁≤年龄≤65岁；③有Hp根除意愿。

排除标准：①既往接受过Hp根除治疗；②接受治疗前1个月内有PPI、H₂受体拮抗剂、P-CAP、抗菌素及铋剂、含抗菌作用的中药等药物使用史；③有心、肺、肝、肾等重要脏器严重病变或严重功能不全；④合并恶性肿瘤或精神疾病患者；⑤对

本研究中的药物过敏者；⑥孕妇或哺乳期患者。

三、治疗方法

观察组给予文献^[4]含P-CAP的高剂量二联疗法，即伏诺拉生（Takeda Pharmaceutical Company Limited, Hikari Plant, 天津武田药品有限公司分装，国药准字：J20202211）20 mg，2次/天；阿莫西林胶囊（安徽安科恒益药业有限公司，国药准字H34023532）1.0 g，3次/天，持续治疗14 d。对照组给予《2022中国幽门螺杆菌感染治疗指南》中推荐的铋剂四联疗法，即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）20 mg，2次/天；枸橼酸铋钾胶囊（济川药业集团有限公司，国药准字H20043059）220 mg，2次/天；阿莫西林胶囊（安徽安科恒益药业有限公司，国药准字H34023532）1.0 g，2次/天；克拉霉素（浙江贝得药业有限公司，国药准字H20083281）0.5 g，2次/天；持续治疗14 d。服用方法：以上药物中，伏诺拉生、艾司奥美拉唑镁肠溶片、枸橼酸铋钾胶囊为餐前半小时口服，阿莫西林胶囊、克拉霉素为餐后半小时口服。

四、治疗结局及安全性评价指标

本研究的主要结局为患者治疗后的Hp根除率情况。Hp根除成功的定义为停药4~6周后早上空腹检查碳14呼气试验，结果显示阴性（<100 DPM）为根除成功。安全性评估主要涉及患者服药后的不良反应，定义为在按研究方案服用药物后出现的与用药目的无关的有害反应，如恶心、食欲减退、便秘、腹痛、皮疹、头晕等。从服用药物开始至完成碳14呼气试验复查期间，由专人每3 d通过电话、微信、门诊等方式对患者进行追踪随访，随访的内容包括服药后的依从性、服药后的反应、提醒患者复查等。

五、统计学处理

采用SPSS 26.0统计软件进行数据处理和分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用 t 检验；计数资料用例数和百分数表示，组间比较采用 χ^2 检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。Hp的根除疗效分别用意向性分析（ITT）和符合方案集分析（PP）来进行分析和评价，2组间不良反应比较使用安全数据集进行分析。

结 果

一、研究对象的基线特征

纳入的 200 例患者中，最终 189 例完成研究并

纳入统计分析，169 例完成了胃镜检查，20 例无症状体检者仅行碳 14 呼气试验检查。观察组和对照组的一般资料比较差异均无统计学意义（ P 均 > 0.05 ）。见表 1。

表 1 观察组与对照组基线特征比较

项 目	观察组（96 例）	对照组（93 例）	t/χ^2 值	P 值
年龄（岁， $\bar{x} \pm s$ ）	44.6 $\pm$ 8.7	43.8 $\pm$ 9.3	0.615	0.539
男性 / 例（%）	40（41.7）	42（45.2）	0.235	0.628
主要诊断 / 例（%）				
慢性非萎缩性胃炎伴糜烂	42（43.8）	43（46.2）		
慢性萎缩性胃炎	21（21.9）	19（20.4）	0.628	0.890
消化性溃疡	24（25.0）	20（21.5）		
无症状体检者 / 例（%）	9（9.4）	11（11.8）		

二、观察组与对照组 Hp 根除率比较

观察组中有 3 例患者在研究过程中出现失访，1 例患者服药依从性差，未规律服用药物，最终 96 例纳入统计分析；对照组中有 5 例患者在研究过程中出现失访，2 例患者服药依从性差，未规律服用药物，最终 93 例纳入统计分析。观察组 Hp 根除率高于对照组，2 组比较差异有统计学意义。见表 2。

表 2 观察组与对照组 Hp 根除率比较 [例（%）]

数据集	观察组（96 例）	对照组（93 例）	χ^2 值	P 值
ITT	91（91.0）	79（79.0）	5.647	0.017
PP	91（94.8）	79（84.9）	5.064	0.024

三、观察组与对照组不良反应比较

使用安全数据集进行分析，纳入的患者均服用过药物治疗，共有 9 例患者服药后出现不良反应，主要表现为恶心、食欲减退及便秘，症状较轻。其中观察组有 4 例（3 例出现恶心，2 例出现食欲减退），不良反应发生率为 4%；对照组有 5 例（1 例出现便秘，3 例出现食欲减退，2 例出现恶心），不良反应发生率为 5%。2 组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义（ $\chi^2 < 0.001$ ， $P > 0.999$ ）。

讨 论

P-CAP 是一类新型的抑酸药物，伏诺拉生是其代表药物之一，它以竞争性方式可逆性地抑制质子泵，并可在胃壁细胞内长时间停留进而达到高强度抑制胃酸生成的效果，与传统的 PPI 相比，其

在胃内酸性环境中表现得更为稳定，且半衰期更长，作用时间也更为持久，不受进餐影响^[67]。正因为如此，它在 Hp 根除治疗中的作用和价值也不断显现出来^[89]。《中国幽门螺杆菌根除与胃癌防控的专家共识意见》中就有提到，P-CAP 在提高 Hp 根除率上有很大的潜力^[10]。《2022 中国幽门螺杆菌感染治疗指南》推荐意见中指出，P-CAP 的铋剂四联方案与含 PPI 的铋剂四联方案均被推荐作为 Hp 感染初次和再次根除的治疗方案，两种方案在根除率及不良反应方面无明显差异。

阿莫西林是根除 Hp 治疗中常用的抗菌素，它的杀菌效能取决于超过最低抑菌浓度的维持时间以及 pH 值，将阿莫西林的服药频次从每天 2 次调整至每天 3 次，可以使血药浓度超过最低抑菌浓度的时间得到更好的维持^[11]。pH 值提高到 6 以上，可以使杀菌作用更强、更稳定。在高剂量的双联方案中（双倍剂量的 PPI+ 阿莫西林），亦有将阿莫西林调整为 0.75 g，每日 1 次的用药方法。一项多中心的研究显示，方案一（艾司奥美拉唑 20 mg，4 次 / 天 + 阿莫西林 0.75 g，4 次 / 天）与方案二（艾司奥美拉唑 20 mg，3 次 / 天 + 阿莫西林 1 g，3 次 / 天）具有相似的疗效^[12]。本研究采用阿莫西林 1 g，3 次 / 天的服药方法，患者依从性更好。

根据《2022 中国幽门螺杆菌感染治疗指南》中的阐述，高剂量的双联方案亦可选择用于 Hp 感染的初次和再次根除治疗，并且其效果相较于铋剂四联疗法并无明显差别，同时不良反应也未见有明显差异。由此，我们可以推测，高剂量的 P-CAP 二联方案亦或可取得好的疗效。事实上，在 2022 年的 Maastricht VI/ 佛罗伦萨幽门螺杆菌感染的处

理共识报告中也指出大剂量伏诺拉生与阿莫西林联合治疗可能是根除Hp治疗的一个新选择^[13]。但目前与之相关的研究尚少。

本研究将伏诺拉生联合高剂量阿莫西林二联疗法与铋剂四联疗法进行对比,结果显示伏诺拉生联合高剂量阿莫西林二联疗法在根除Hp治疗上获得了较好的临床效果,且其与铋剂四联疗法相比,根除率更高,与此前国内外相关研究结果相似^[5,14]。2组的不良反应均较少,安全性好。在此次研究中,观察组仅有4例出现不良反应,程度均较轻,可以耐受,对照组患者中亦有类似反应存在,不排除为服用药物阿莫西林所致可能。伏诺拉生作为一个新药,在我国上市的时间尚短,在本研究中显示安全性尚可,但仍需更多的研究来证实。

综上所述,伏诺拉生联合高剂量阿莫西林二联方案在Hp根除率上优于铋剂四联方案,在药物不良反应上,2组对比无明显差异。因此,伏诺拉生联合高剂量阿莫西林二联方案在Hp根除治疗中有潜在临床使用价值。但由于本研究样本量有限,未来仍需要大样本、多中心的研究来验证该方案的效果,以供临床参考。

参 考 文 献

- [1] 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]. 胃肠病学, 2022, 27(3): 150-162. *Helicobacter pylori* Group of the Digestive Disease Branch of the Chinese Medical Association. 2022 Chinese national clinical practice guideline on *helicobacter pylori* eradication treatment[J]. Chin J Gastroenterol, 2022, 27(3): 150-162.
- [2] 苑旭晔, 陈宏桢, 郭金波, 等. 《第六次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告(非根除治疗部分)》解读[J]. 河北医科大学学报, 2023, 44(3): 249-251. Yuan X Y, Chen H Z, Guo J B, et al. Interpretation of the sixth national consensus report on treatment of *Helicobacter pylori* infection (non-eradication treatment part)[J]. J Hebei Med Univ, 2023, 44(3): 249-251.
- [3] 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.
- [4] Hu Y, Xu X, Liu X S, et al. Fourteen-day vonoprazan and low-or high-dose Amoxicillin dual therapy for eradicating *Helicobacter pylori* infection: a prospective, open-labeled, randomized non-inferiority clinical study[J]. Front Immunol, 2023, 13: 1049908.
- [5] 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.
- [6] 王萍, 刘亚婷, 赵莹, 等. 钾竞争性酸阻断剂治疗酸相关疾病的研究进展[J]. 中国处方药, 2023, 21(5): 170-176. Wang P, Liu Y T, Zhao Y, et al. Recent advances in the treatment of acid related diseases with potassium competitive acid blockers[J]. J China Prescr Drug, 2023, 21(5): 170-176.
- [7] 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.
- [8] 张国新, 钱海声. 伏诺拉生用于幽门螺杆菌根除的研究进展[J]. 中国实用内科杂志, 2023, 43(4): 277-281. Zhang G X, Qian H S. Research progress of Vonoprazan in eradication of *Helicobacter pylori*[J]. Chin J Pract Intern Med, 2023, 43(4): 277-281.
- [9] Gunaratne A W, 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.
- [10] 国家消化系疾病临床医学研究中心(上海), 国家消化道早癌防治中心联盟(GECA), 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组, 等. 中国幽门螺杆菌根除与胃癌防控的专家共识意见(2019年, 上海)[J]. 中华消化杂志, 2019, 39(5): 310-316. National Clinical Medical Research Center for Digestive Diseases (Shanghai), National Association of Early Gastrointestinal Cancer Prevention and Treatment Centers (GECA), *Helicobacter pylori* Group of the Digestive Disease Branch of the Chinese Medical Association, et al. Expert consensus on *Helicobacter pylori* eradication and gastric cancer prevention and control in China (Shanghai, 2019)[J]. Chin J Dig, 2019, 39(5): 310-316.
- [11] Barbhaiya R, Thin R N, Turner P, et al. Clinical pharmacological studies of amoxycillin: effect of probenecid[J]. Br J Vener Dis, 1979, 55(3): 211-213.
- [12] Han Y Y, Long H, Lin Y, et al. Optimized dual therapy for treatment-naive patients of *Helicobacter pylori* infection: a large-scale prospective, multicenter, open-label, randomized controlled study[J]. Helicobacter, 2022, 27(5): e12922.
- [13] Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report[J]. Gut, 2022: gutjnl-gu2022-327745.
- [14] 沈璐, 叶小峰, 王晶, 等. 伏诺拉生联合大剂量阿莫西林二联方案根除首诊幽门螺杆菌的效果分析[J]. 中国现代医药杂志, 2023, 25(3): 45-48. Shen L, Ye X F, Wang J, et al. Analysis of the effect of Vonoprazan combined with high-dose Amoxicillin on eradication of newly diagnosed *Helicobacter pylori*[J]. Mod Med J China, 2023, 25(3): 45-48.

(收稿日期: 2023-09-25)

(本文编辑: 杨江瑜)