



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2025.06.020

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.06.020

· 临床诊治经验与教训 ·

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分析

警帆 张丽娜 杨嘉力 杨少奇

【摘要】 目的 比较伏诺拉生(VPZ)联合高剂量阿莫西林二联方案(HDDT)与含铋剂四联方案在首次根除幽门螺杆菌(Hp)中的疗效。方法 选取2023年1月~2023年12月在宁夏医科大学总医院消化内科门诊诊断为Hp感染且首次接受治疗的400例患者,采用随机数表法将其分为对照组和观察组,每组各200例。对照组予含铋剂四联方案治疗,观察组予高剂量二联方案治疗,两组患者均治疗14日。收集两组患者基线资料、疗效、不良反应发生情况并进行组间比较。结果 两组患者治疗后ITT根除率(88.0%比90.0%)及PP根除率(89.8%比91.3%)比较差异均无统计学意义($P>0.05$);对照组和观察组不良反应总发生率比较差异无统计学意义(5.5%比2.5%, $P=0.125$)。结论 HDDT根除Hp疗效与含铋剂四联方案相当,有望成为一线治疗方案。

【关键词】 伏诺拉生; 高剂量二联方案; 幽门螺杆菌

【中图分类号】 R573.3 **【文献标识码】** B

幽门螺杆菌(Hp)是一种革兰氏阴性杆菌,全球感染率高达50%以上,其与多种胃肠道疾病相关,包括消化性溃疡、胃癌、胃黏膜组织淋巴瘤等^[1]。《第六次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》^[2]中指出,证实为Hp感染的患者,若无抗衡因素,均需行根除治疗。目前,在Hp感染初次和再次根除治疗中,国内外指南均推荐铋剂四联方案为一线根除方案,即标准剂量质子泵抑制剂(PPI)+铋剂+两种抗生素^[3-4]。但随着患者耐药性增加,Hp根除率逐年下降,高剂量阿莫西林二联方案(HDDT)为Hp根除提供了新的选择,根除率达到90%以上^[5-6]。伏诺拉生(VPZ)作为新型钾竞争酸阻滞剂,通过钾离子竞争性的方式可逆性抑制 H^+ 、 K^+ -ATP酶活性,因其快速、强大而持久的抑酸作用、不受CYP2C19基因多态性的影响等优点^[7-8],逐渐受到大学者的关注,可作为HDDT中PPI的替代药物,但是针对其疗效的临床证据不足,且对于VPZ、抗生素的用药频次及剂量尚无统一标准。因此,本研究对比双倍剂量VPZ联合高剂量阿莫西林口服治疗与经典含铋剂四联方案的疗效,评估两种方案在Hp根除治疗中的效果。

对象与方法

1. 对象:选取2023年1月~2023年12月在宁夏医科大学总医院消化内科门诊诊断为Hp感染且首次接受治疗的400例,其中男202例、女198例,年龄19~77岁,平均年龄(46.39±12.87)岁。纳入标准:(1)年龄18~80岁;(2)既往未

行根除治疗;(3)经¹³C、¹⁴C尿素呼气试验或胃镜活检显示Hp阳性。排除标准:(1)对根除方案中任一药物过敏;(2)2周内使用过质子泵抑制剂或4周内使用过铋剂、抗生素;(3)严重的心脏、肝脏、肾脏和精神类疾病;(4)妊娠及哺乳期。采用随机数表法将所有患者分为对照组(200例)和观察组(200例)。本研究已通过宁夏医科大学总医院伦理会审批(KYLL-2024-1588),所有患者均签署知情同意书。

2. 方法

(1)治疗方案:对照组患者予艾普拉唑肠溶片5mg每日2次、甘草酸铋散2g每日2次、阿莫西林胶囊1g每日2次、克拉霉素片0.5g每日2次口服治疗。观察组患者予富马酸伏诺拉生片20mg每日2次、阿莫西林胶囊1g每日3次口服治疗。两组患者均治疗14日。

(2)观察指标:①基线资料:包括性别及年龄。②疗效:治疗结束至少4周后,采用意向性分析(ITT)和符合方案分析(PP)比较两组患者的Hp根除率。③不良反应发生情况,包括恶心、腹胀、腹泻便秘、口干、食欲减退及皮疹。

3. 统计学处理:应用SPSS 26.0软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 两组患者基线资料比较:对照组男98例、女102例,平均年龄(45.86±11.86)岁;观察组男104例、女96例,平均年龄(46.91±13.80);两组患者性别($\chi^2=0.360$)和年龄($\chi^2=0.916$)比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2. 两组患者疗效比较:对照组最终176例患者完成治疗,观

基金项目:增龄及老年常见消化道疾病的队列及样本库建设资助项目(2022YFC3602101)

作者单位:750004 银川,宁夏医科大学总医院消化内科(警帆、张丽娜、杨嘉力、杨少奇);宁夏医科大学第一临床医学院(警帆)

通讯作者:杨少奇,E-mail:shaoshiqinh@163.com

察组最终 180 例患者完成治疗,两组患者治疗后 ITT 根除率 (88.0% 比 90.0%) 及 PP 根除率 (89.8% 比 91.3%) 比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3. 两组患者不良反应发生情况比较:治疗过程中,对照组中有 11 例发生不良反应,包括恶心 4 例、腹胀 3 例、腹泻 1 例、便秘 1 例、口干 2 例;观察组中有 5 例发生不良反应,包括恶心 1 例、腹胀 2 例、腹泻 1 例、食欲减退 1 例。两组患者不良反应总发生率比较差异无统计学意义 (5.5% 比 2.5%, $\chi^2 = 2.344$, $P = 0.126$)。

讨 论

Hp 可导致多种胃肠道疾病,根除 Hp 可改善胃黏膜炎症、促进溃疡愈合和降低胃癌的发病率^[9]。在 Hp 根除治疗中,抑酸药物可以提高胃内 pH 值,以激活 Hp 的增殖,从而发挥抗菌药物的最大作用,因此,对于抑酸药物的选择至关重要。VPZ 是一种新型抑酸药物,与传统 PPI 相比,VPZ 的吸收速度快,经口服后在血浆中达到最大浓度所需时间不超过 2 h,而在吸收后,半衰期在血浆中长达 9 h,传统 PPI 却只有 2 h 左右;除此之外,VPZ 主要不是由 CYP2C19 代谢,而是通过 CYP3A4 代谢为无活性代谢物。VPZ 在口服后 4 h 将胃内 pH 值增加至 4.0 以上,并且维持作用至给药后 24 h^[10]。因此,VPZ 具有抑酸强、起效快、作用久、不受餐食影响等优势,能够有效提高抗生素的杀菌能力,从而提高 Hp 的根除率。Su 等^[11]研究将含 VPZ 二联与经典四联方案对比,二联组患者根除率高于四联组的根除率 (94.1% 比 92.8%)。Liu 等^[12]研究发现,含 VPZ 二联与四联疗法根除 Hp 疗效相当,同时减少了抗生素的使用量。以上研究结果与本研究基本一致,均可证明 HDDT 可成为根除 Hp 一线治疗的选择之一。

无论是二联疗法还是四联疗法,尽管有着较高的 Hp 根除率,但仍存在局限性,主要问题是 Hp 对于抗生素的耐药性。根据一项关于耐药性在全球分布的研究中发现,阿莫西林和四环素的耐药率 $\leq 10\%$ ^[13],证明了阿莫西林在根除 Hp 治疗中的重要作用。但现有根除方案对于阿莫西林的剂量及频次缺少统一的标准。增加给药频次可维持血药浓度超过最低药物浓度的持续时间,从而让抗菌效果最大化;而提高阿莫西林用药剂量,也是目前研究的重要问题。Qian 等^[14]研究将 375 例 Hp 感染初治患者平均分为 3 组,分别采用 HDDT 与低剂量阿莫西林 (1 g 每日 2 次口服) 二联方案、经典四联方案治疗 10 天,根除率分别为 93.4%、85.1%、90.9%,低剂量阿莫西林二联方案并没有达到令人满意的根除率。Liu 等^[15]研究将患者分为低剂量 (750 mg 每日 3 次)、中剂量 (1 g 每日 3 次)、高剂量 (1 250 mg 每日 3 次) 3 组并治疗 14 天,最终根除率分别为 90.6%、94.3%、98.1%,虽然根除率无统计学意义,但不难看出,使用高剂量阿莫西林方案可获得更高的根除率,而根据《2022 中国幽门螺杆菌感染治疗指南》^[3]推荐,本研究中使用的阿莫西林 1 g 每日 3 次口服,同样也获得了较为满意的根除率。但一项真实世界研究表明^[16],常规剂量伏诺拉生 (20 mg 每日 1 次口服) 联合常规剂量阿莫西林 (1.0 g 每日 2 次口服) 二联方案针对 Hp 感染初治患者的疗效及安全性与经典的含铋剂四联方案相当,且成本更低。同样,一项 Meta 分析结果显示,在基于伏诺拉生的二联方

案中,低剂量和高剂量阿莫西林的疗效和安全性没有太大差异^[17]。而本研究并未针对阿莫西林的剂量分组作对比,因此,对于阿莫西林的最佳剂量和给药频次还需要进一步研究。

综上,HDDT 根除 Hp 疗效与含铋剂四联方案相当,不良反应少,可作为 Hp 根除一线治疗的选择之一。本研究不足之处在于:为单中心研究、样本量小、代表性不足,从而易产生偏倚;未对所有患者行药敏试验,期待未来有更多的多中心、大样本量的研究证据,以验证该方案的可行性,为广大患者提供用药新选择。

参 考 文 献

- Bravo D, Hoare A, Soto C, et al. Helicobacter pylori in human health and disease: Mechanisms for local gastric and systemic effects [J]. World J Gastroenterol, 2018, 24 (28): 3071-3089.
- 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组. 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) [J]. 胃肠病学, 2022, 27 (5): 289-304.
- 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]. 中华消化杂志, 2022, 42 (11): 745-756.
- Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. European Helicobacter and Microbiota Study group. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report [J]. Gut, 2022, 327745.
- Bi H, Chen X, Chen Y, et al. Efficacy and safety of high-dose esomeprazole-amoxicillin dual therapy for Helicobacter pylori rescue treatment: a multicenter, prospective, randomized, controlled trial [J]. Chin Med J (Engl), 2022, 135 (14): 1707-1715.
- Wang H, Kong QZ, Li YY, et al. High-dose dual therapy versus bismuth-containing quadruple therapy for the eradication of Helicobacter pylori: A systematic review and meta-analysis [J]. J Dig Dis, 2024, 25 (3): 163-175.
- Pattarapuntakul T, Wong T, Wetwittayakhlang P, et al. Efficacy of Vonoprazan vs. Intravenous Proton Pump Inhibitor in Prevention of Re-Bleeding of High-Risk Peptic Ulcers: A Randomized Controlled Pilot Study [J]. J Clin Med, 2024, 13 (12): 3606.
- Scarpignato C, Hunt RH. Acid suppressant therapy: a step forward with potassium-competitive acid blockers [J]. Curr Treat Options Gastro, 2021, 19 (1): 94-132.
- Ford AC, Yuan Y, Moayyedi P. Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer: systematic review and meta-analysis [J]. Gut, 2020, 69 (12): 2113-2121.
- Echizen H. The First-in-Class Potassium-Competitive Acid Blocker, Vonoprazan Fumarate: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations [J]. Clin Pharmacokinet, 2016, 55 (4): 409-418.
- Su NY, Shi Q, Mei H, et al. Efficacy and safety of vonoprazan-based dual therapy and esomeprazole-based dual therapy in eradicating primary Helicobacter pylori infection: A propensity score matching analysis [J]. Helicobacter, 2023, 28 (5): e13003.
- Liu Z, Chen X, Sun DJ, et al. Comparison of vonoprazan-based dual therapy with vonoprazan-based bismuth quadruple therapy for treatment-naive patients with Helicobacter pylori infection: A propensity score matching analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2024, 103 (10): e37476.
- Savoldi A, Carrara E, Graham DY, et al. Prevalence of Antibiotic Resistance in Helicobacter pylori: A Systematic Review and Meta-analysis in World Health Organization Regions [J]. Gastroenterology, 2018, 155 (5): 1372-1382. e17.
- Qian HS, Li WJ, Dang YN, et al. Ten-Day Vonoprazan-Amoxicillin Dual Therapy as a First-Line Treatment of Helicobacter pylori Infection Compared With Bismuth-Containing Quadruple Therapy [J]. Am J Gastroenterol, 2023, 118 (4): 627-634.
- Liu Z, Sun D, Kou L, et al. Vonoprazan-amoxicillin dual therapy with different amoxicillin dosages for treatment-naive patients of Helicobacter pylori infection in China: a prospective, randomized controlled study [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2024, 36 (6): 712-719.
- 黄元龙, 左后东, 毛本红, 等. 伏诺拉生与阿莫西林二联方案根除幽门螺杆菌的真实世界研究 [J]. 中国药房, 2023, 34 (22): 2775-2779.
- Hu Y, Xu X, Liu XS, 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.

(收稿日期: 2024-07-27)

(本文编辑: 李丹青)