



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2025.09.021

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.09.021

· 临床诊治经验与教训 ·

伏诺拉生联合阿莫西林治疗幽门螺杆菌感染初次根除患者的疗效评价

陈静 李艳芳 刘朋 刘瑞娟

[摘要] **目的** 比较伏诺拉生联合阿莫西林的优化二联疗法治疗幽门螺杆菌(Hp)感染初次根除的临床疗效与安全性。**方法** 选择 2022 年 10 月~2024 年 10 月我院消化内科收治的 450 例 Hp 感染初治患者为研究对象。将所有患者按随机数字表法分为 3 组,每组各 150 例,剔除失访及因药物不良反应脱落的患者后,最终 430 例患者纳入统计分析[优化二联组(VA 组:富马酸伏诺拉生+阿莫西林)148 例(2 例失访)、三联组(VAC 组:富马酸伏诺拉生+阿莫西林+克拉霉素)142 例(8 例失访)、铋剂四联组 140 例(艾司奥美拉唑+阿莫西林+克拉霉素+枸橼酸铋钾)],3 组患者均持续治疗 14 日。收集 3 组患者的基线资料、Hp 根除率、不良反应发生率及成本-效果比。采用意向性治疗(ITT)和符合方案集(PP)分析法比较 3 组患者 Hp 根除率、不良反应发生率及成本-效果比。**结果** 3 组患者基线资料及 ITT、PP 根除率比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。VA 组、VAC 组及铋剂四联组的不良反应总发生率分别为 6.76% (10/148)、11.97% (17/142)、23.57% (33/140);铋剂四联组患者不良反应总发生率显著高于 VA 组、VAC 组($P<0.05$)。3 组患者的成本-效果比由低到高依次为 VA 组、VAC 组、铋剂四联组。**结论** VA 二联疗法是一种高效、安全的 Hp 感染的初治方案,可作为一种更优化的治疗方案,推广于临床。

[关键词] 伏诺拉生; 二联疗法; 初次根除; 幽门螺杆菌

[中图分类号] R573

[文献标识码] B

我国是幽门螺杆菌(Hp)感染的高发国家,Hp 与胃癌的发生关系密切,二者的危害可相互叠加,根除 Hp 能有效降低胃癌发生风险^[1]。然而,全球抗生素耐药率的升高使根除 Hp 面临巨大挑战。Hp 反复根除失败会增加患者心理负担与医疗费

用,甚至提高 Hp 耐药率。因此,需重视初次根除 Hp 的疗效。由质子泵抑制剂(PPIs)为主导的高剂量双联方案可用于 Hp 感染初次和再次根除治疗且与铋剂四联方案疗效相当,已被国内指南所推荐^[2]。伏诺拉生(VPZ)是钾离子竞争性酸阻断剂(P-CABs),具备首剂全效、持久抑酸、且受细胞色素 P450(CYP)2C19 影响较小等特点,可替代 PPIs,用于酸相关性疾病及 Hp 感染的治疗^[3]。我国最新 2022 版指南^[2]首次提到了含 P-CABs 的方案,但具体方案尚不明确,P-CABs 药物的最佳剂量、

基金项目:湖北省卫生健康委科研项目(WJ2023F031)

作者单位:430070 武汉,湖北省直属机关医院(湖北省康复医院)消化内科

[7] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.原发性骨质疏松症诊疗指南(2022)[J].中国全科医学,2023,26(14):1671-1691.
[8] Cosman F,de Beur SJ,LeBoff MS,et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis[J]. Osteoporos Int,2014,25(10):2359-2381.
[9] Domazetovic V,Fontani F,Marcucci G,et al. Estrogen inhibits starvation-induced apoptosis in osteocytes by a redox-independent process involving association of JNK and glutathione S-transferase PI-1[J]. FEBS Open Bio,2017,7(5):705-718.
[10] Müller ST,Keiler AM,Kräker K,et al. Influence of estrogen on individual exercise motivation and bone protection in ovariectomized rats[J]. Lab Anim,2018,52(5):479-489.
[11] 童婉秋,徐胜前,王系乐,等.肌少症对女性类风湿关节炎患者发生骨质疏松的影响[J].临床内科杂志,2023,40(6):392-396.
[12] 张宇,王仲言,李刚,等.老年骨质疏松及伴有低钠血症骨质疏松患者的临床研究[J].中华老年医学杂志,2017,36(8):5.
[13] 杨瑞香,黄丽娥,施雅丽,等.骨质疏松症合并高尿酸血症患者维生素 D 水平与骨代谢、血尿酸的关系[J].中国骨质疏松杂志,2021,27(2):244-247.

[14] Mehta T,Bůžková P,Sarnak MJ,et al. Serum urate levels and the risk of hip fractures:data from the Cardiovascular Health Study[J]. Metabolism,2015,64(3):438-446.
[15] Paik JM,Kim SC,Feskanich D,et al. Gout and Risk of Fracture in Women:A Prospective Cohort Study[J]. Arthritis Rheumatol,2017,69(2):422-428.
[16] 庞亚飞,敖扬坤,孔瑞娜.男性慢性痛风性关节炎患者伴发代谢性疾病和骨代谢情况分析[J].临床内科杂志,2021,38(8):558-559.
[17] Nabipour I,Sambrook PN,Blyth FM,et al. Serum uric acid is associated with bone health in older men:a cross-sectional population-based study[J]. J Bone Miner Res,2011,26(5):955-964.
[18] Zhang D,Bobulescu IA,Maalouf NM,et al. Relationship between serum uric Acid and bone mineral density in the general population and in rats with experimental hyperuricemia[J]. J Bone Miner Res,2015,30(6):992-999.

(收稿日期:2024-03-12)

(本文编辑:李昊阳)

表 1 3 组患者一般资料比较[例,(%)]

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	吸烟史	饮酒史	胃癌 家族史
VA 组	148	70/78	49.56 ± 13.25	22.9 ± 3.42	23(15.54)	25(16.89)	4(2.70)
VAC 组	142	70/72	47.38 ± 15.12	22.8 ± 2.86	24(16.90)	22(15.49)	3(2.11)
铋剂四联组	140	68/72	48.38 ± 14.36	22.6 ± 3.51	20(14.28)	23(16.42)	2(1.43)
χ^2/t 值		1.035	0.269	1.088	0.026	0.243	0.452
<i>P</i> 值		0.560	0.824	0.359	0.796	0.622	0.512

给药频率及疗程尚无推荐意见,国内相关研究甚少。鉴于此,本研究旨在以 Hp 感染初治患者为研究对象,拟评估伏诺拉生联合阿莫西林方案的疗效及安全性,以期为 Hp 初次根除探索新路径。

对象与方法

1. 对象:收集 2022 年 10 月~2024 年 10 月于我院消化内科初次根除 Hp 患者 450 例。纳入标准:(1)年龄 18~65 岁;(2)符合《幽门螺杆菌感染基层诊疗指南(2019 年)》^[4]中 Hp 感染诊断标准;(3)初次根除 Hp。排除标准:(1)并发严重脏器疾病或代谢性疾病;(2)存在青霉素或本研究方案相关药物过敏;(3)妊娠期、哺乳期;(4)合并恶性肿瘤;(5)治疗前 4 周内服用过抗生素、铋剂及抗菌活性中药;(6)治疗前 2 周内服用过 PPIs 等影响 Hp 活性的药物。将所有患者按随机数字表法分为 3 组,每组 150 例,剔除失访及因药物不良反应脱落的患者后,最终 430 例患者纳入统计分析[优化二联组(VA 组)148 例(2 例失访)、三联组(VAC 组)142 例(8 例失访)、铋剂四联组 140 例(6 例失访,4 例因药物不良反应停药药物)]。3 组患者的基线资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1,具有可比性。本研究经我院伦理委员会审核批准(2022 伦科研 007),所有患者均签署知情同意书。

2. 方法

(1)治疗方案:VA 组:富马酸伏诺拉生片 20 mg 每日 2 次、阿莫西林胶囊 1 g 每日 3 次。VAC 组:富马酸伏诺拉生片 20 mg 每日 2 次、阿莫西林胶囊 1 g 每日 2 次、克拉霉素片 500 mg 每日 2 次。铋剂四联组:艾司奥美拉唑肠溶片 20 mg 每日 2 次、枸橼酸铋钾颗粒 220 mg 每日 2 次,阿莫西林与克拉霉素用法同 VAC 组。3 组患者治疗均持续 14 d。

(2)疗效评估:治疗结束 4 周后(期间未服用抗菌药物、抑酸剂)进行 C¹³ 尿素呼气试验,结果为阴性者判定为 Hp 根除成功。采用 2 种临床分析比较 3 组患者的 Hp 根除率:意向性分析法(ITT)计算根除率即成功根除患者例数与该组总人数之比;符合方案分析法(PP)即成功根除患者例数与该组完成临床观察的总人数之比。

(3)安全性评估:记录 3 组患者在治疗过程中出现腹痛、腹泻、恶心、口苦、皮疹、头晕、头痛等不良反应,计算其不良反应发生率。

(4)经济性评估:采用成本-效果分析评价不同治疗方案的经济性。基于 ITT 进行成本效果分析,成本-效果比(元/%) = Hp 治疗方案 1 个疗程的总费用(元)/Hp 根除率(%)。

3. 统计学处理:应用 SPSS 25.0 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

资料以例数和百分比表示,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

1.3 组患者 Hp 根除率比较:3 组患者 ITT 根除率、PP 根除率比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 3 组患者的 Hp 根除率比较

组别	纳入 例数	实际完 成例数	根除 例数	ITT 根除率 (%)	PP 根除率 (%)
VA 组	150	148	137	91.3(137/150)	92.6(137/148)
VAC 组	150	142	128	85.3(128/150)	90.1(128/142)
铋剂四联组	150	140	124	82.6(124/150)	88.6(124/140)
χ^2 值				5.044	1.358
<i>P</i> 值				0.080	0.507

2.3 组患者 PP 不良反应发生率比较:VA 组、VAC 组及铋剂四联组的不良反应总发生率分别为 6.76%(10/148)、11.97%(17/142)、23.57%(33/140),比较差异有统计学意义($\chi^2=17.635, P=0.001$);其中铋剂四联组患者不良反应总发生率显著高于 VA 组、VAC 组($P<0.05$);VA 组与 VAC 组患者不良反应总发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3 3 组患者不良反应发生情况(例)

组别	例数	腹痛	腹泻	恶心 呕吐	味觉 异常	皮疹	舌苔 变黑	头晕 头痛	便秘	转氨酶 升高
VA 组	148	2	3	1	1	0	0	1	0	2
VAC 组	142	3	4	4	1	1	0	1	1	2
铋剂 四联组	140	4	6	8	2	2	6	2	2	1

3.3 组治疗方案经济性评估:VA 组根除总费用为 357.6 元,成本-效果比为 3.92(357.6/91.3)元/%;VAC 组总费用为 361.4 元,成本-效果比为 4.24(361.4/85.3)元/%;铋剂四联组总费用为 370.4 元,成本-效果比为 4.48(370.4/82.6)元/%。VA 组的成本-效果比优于 VAC 组及铋剂四联组。

讨 论

众所周知, Hp 感染可诱发慢性活动性胃炎,与消化性溃疡、胃癌的发生密切相关。胃息肉的防治与 Hp 根除治疗尤为重要^[3]。根除 Hp 可延缓胃黏膜萎缩、肠化,降低胃癌的发生风险,应给予高度关注与积极干预^[5]。近年来因 Hp 菌株定植及毒力特点、宿主遗传多态性、饮食习惯、儿童及老年人可能为易感的原因^[6], Hp 感染率居高不下。因此,提高 Hp 初次根除率尤为重要,迫切需要寻求新的治疗方案。目前耐药率较低的抗

生素为阿莫西林、四环素、呋喃唑酮^[7]。四环素可及性较低,呋喃唑酮又仅作为难治性 Hp 的根除,故以 PPIs 联合阿莫西林为主导的二联疗法又重归大众视野。

高剂量二联疗法是根除 Hp 的另一种治疗方案。然而,新型抑酸药物 VPZ 的出现为 Hp 根除治疗提供了新思路,VPZ 作为 PPIs 的替代疗法逐渐受到临床重视^[8]。2016 年《日本 Hp 感染管理指南》已将含 VPZ 三联疗法(VPZ + 阿莫西林 + 克拉霉素 7 日)作为 Hp 根除的一线治疗方案^[9]。我国最新 2022 版指南^[2]首次提到了含 P-CABs 方案,主要涉及含 P-CABs 的铋剂四联疗法,而 P-CABs + 阿莫西林的二联疗法指南尚无推荐意见,国内研究甚少,其根除率及安全性尚不明确。因此,本研究通过评价伏诺拉生联合阿莫西林(VA 疗法)疗效及安全性,以期寻求能替代铋剂四联的优化疗法,推广于临床。

本研究结果显示,3 组患者 ITT、PP 根除率比较差异均无统计学意义,提示 VA 二联疗法与 VAC 三联疗法、铋剂四联疗法疗效相当,提示可考虑减少抗生素的使用,避免抗生素耐药性。诺拉生 + 阿莫西林二联疗法 14 d 疗程根除 Hp 其 ITT 及 PP 根除率均大于 90%,这与伏诺拉生的强效抑酸作用密切相关。Hp 根除效果受胃内 PH 值影响,当胃内 PH 值为 6~8 时, Hp 处于繁殖状态,此时抗生素才能更好的发挥作用,说明高效的抑酸对根除 Hp 至关重要^[10]。VPZ 作为 P-CABs 代表药物,可与氢钾 ATP 酶可逆性结合,达到抑制胃酸分泌的作用,同时抑制静息与活化质子泵,抑酸作用更持久、起效迅速,能更好的协同抗生素根除 Hp,与传统的 PPI 相比,VPZ 在 Hp 根除中更有优势。刘涛等^[11]的 Meta 分析结果显示 VA 双重疗法根除率不劣于基于 PPI 的铋剂四联疗法,在 VA 二联疗法的具体选择上,推荐伏诺拉生(20 mg 每日 2 次)联合阿莫西林(1 000 mg 每日 3 次)的 14 d 疗法,与本研究结果一致。郭钿等^[12]的研究也显示高剂量二联疗法(伏诺拉生 + 阿莫西林)治疗 Hp 感染安全性良好。Han 等^[13]也证实与雷贝拉唑双联治疗相比,VPZ 联合阿莫西林二联治疗 10 d 的根除率令人满意,且减少了 Hp 初治患者的疗程和抗生素消耗量。本研究结果也证实伏诺拉生联合阿莫西林二联疗法在根除 Hp 治疗上获得较好的临床疗效,且与 PPI 铋剂四联疗法效果相当。

本研究还评估了 3 种治疗方案的安全性。VA 组、VAC 组及铋剂四联组不良反应总发生率分别为 6.76%、11.97% 及 23.57%,比较差异有统计学意义,其中铋剂四联组患者不良反应发生率显著高于 VA 组、VAC 组,提示含 VA 二联疗法与 VAC 三联疗法的安全性和耐受性较好。3 组均未出现重度不良反应,常见不良反应为腹痛、腹泻、恶心呕吐、味觉异常、皮疹等,这与姜立根等^[14]的研究中胃肠道不良反应报道最多相一致。此外,本研究增加了经济性评价,VA 二联疗法的成本-效果比优于 VAC 三联疗法及铋剂四联疗法,故 VA 二联疗法的经济性更高。

综上所述,VA 二联疗法具有以下优势:首先,去除不必要

的抗生素不仅降低了治疗成本,还减少了潜在抗菌药耐药性;其次,VA 二联疗法药物不良反应发生率明显低于 PPI 铋剂四联疗法,安全性更好;最后,与 VAC 三联、PPI 铋剂四联疗法相比,VA 二联疗法更经济适用,有助于节约卫生资源、减轻患者经济负担。但本研究仍存在以下局限性:(1)本研究为单中心,纳入病例量较少,仍需多中心、大样本量研究证实;(2)本研究未评估抗菌药物(例如克拉霉素)耐药性对 VPZ 疗效的影响。(3)本研究仅比较了传统含铋剂四联疗法,VA 二联疗法是否优于其他疗法(如伴同疗法、序贯疗法等)尚有待进一步研究。

对于 Hp 感染初治患者,伏诺拉生联合阿莫西林二联疗法是一种安全、有效、更经济的治疗方案,可作为根除 Hp 首选治疗方案,推广于临床。

参 考 文 献

- [1] 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]. 中华消化杂志, 2022, 42(5): 289-303.
- [2] 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.
- [3] 张益宇, 方向明. 胃息肉与幽门螺杆菌感染关系的研究进展[J]. 临床内科杂志, 2023, 40(4): 284-285.
- [4] 中华医学会, 中华医学杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 幽门螺杆菌感染基层诊疗指南(2019 年)[J]. 中华全科医师杂志, 2020, 19(5): 397-402.
- [5] 苗智峰, 中华医学会肿瘤学分会早诊早治学组, 胃癌早诊早治中国专家共识(2023 版)[J]. 中华消化外科杂志 2024, 23(1): 23-36.
- [6] 黄玉荣, 王迪迪, 何磊等. 幽门螺杆菌易感性的研究进展[J]. 临床内科杂志, 2024, 41(11): 794-796.
- [7] Zhong Z, Zhan B, Xu B, et al. Emphasizing the importance of successful eradication of *Helicobacter pylori* on initial treatment[J]. Am J Cancer Res, 2022, 12(3): 1215-1221.
- [8] 张梦然, 庞铭歌, 霍惠虹. 伏诺拉生用于幽门螺杆菌根除治疗的系统评价[J]. 中国药房, 2023, 34(5): 613-619.
- [9] Kato M, Ota H, Okuda M, et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2016 revised edition[J]. Helicobacter, 2019, 24(4): e12597.
- [10] 张国新. 质子泵抑制剂在幽门螺杆菌根除中的作用[J]. 中华消化杂志, 2016, 36(2): 137-138.
- [11] 刘涛, 郑盛, 杨涓. 伏诺拉生联合阿莫西林双联方案根除幽门螺杆菌疗效及安全性的 Meta 分析[J]. 海南医学院学报, 2024, 30(16): 1259-1265.
- [12] 郭钿, 林焕雄, 庄康敏. 高剂量伏诺拉生联合阿莫西林二联治疗幽门螺杆菌感染的疗效及安全性[J]. 中国医师杂志, 2024, 26(12): 1904-1907.
- [13] Han YY, Zhou L, Hu YL, et al. Comparison of vonoprazan-based with rabeprazole-based dual therapy for treatment-naïve patients of *Helicobacter pylori* infection: a prospective, multi-center, randomized controlled study[J]. J Gastroenterol, 2023, 58(12): 1167-1177.
- [14] 姜立根, 卢增珍, 杨柳等. 伏诺拉生不良反应研究进展[J]. 实用药物与临床, 2024, 27(4): 297-303.

(收稿日期: 2025-02-06)

(本文编辑: 李昊阳)