

伏诺拉生联合阿莫西林、克拉霉素的三联方案根除幽门螺杆菌的效果评价研究[△]

刘宏明^{1*}, 王敏², 孟雅洁², 王建^{1#} (1. 重庆医科大学附属南川医院药剂科, 重庆 408400; 2. 重庆医科大学附属南川医院消化内科, 重庆 408400)

中图分类号 R975;R978.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)02-0157-04
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.02.007



摘要 目的:评价伏诺拉生联合阿莫西林、克拉霉素的三联方案根除幽门螺杆菌(Hp)的效果及安全性,为临床决策提供依据。方法:将2022年1月至2023年6月在该院消化内科判定为首次需要根除Hp的患者180例采用随机数字表分为观察1组、观察2组和对照组,每组60例。观察1组和观察2组患者均采用伏诺拉生、阿莫西林及克拉霉素三联方案治疗7d,仅阿莫西林服用剂量不同;对照组患者采用艾司奥美拉唑、阿莫西林及克拉霉素根除方案治疗7d。三组患者抗Hp疗程结束1个月后复查¹⁴C尿素呼气试验,分析三组患者的Hp根除率、临床症状改善及不良反应发生情况。结果:180例患者中,失访6例,其中观察1组失访1例,观察2组失访2例,对照组失访3例。观察1组、观察2组和对照组患者的Hp根除率分别为91.53%(54/59)、91.38%(53/58)和87.72%(50/57),观察1组、观察2组与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。三组治疗方案均能有效改善患者腹胀、反酸、口腔异味、胃痛和胃胀症状,观察1组、观察2组与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察1组、观察2组和对照组患者的不良反应发生率分别为6.78%(4/59)、8.62%(5/58)和10.53%(6/57),观察1组、观察2组与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:伏诺拉生联合阿莫西林、克拉霉素的三联方案在根除Hp和症状改善方面优于基于艾司奥美拉唑的三联方案,治疗安全性相当。

关键词 伏诺拉生;三联方案;幽门螺杆菌;根除率

Efficacy Evaluation on Vorosuvastatin Combined with Amoxicillin and Clarithromycin in the Eradication of *Helicobacter Pylori*[△]

LIU Hongming¹, WANG Min², MENG Yajie², WANG Jian¹ (1. Dept. of Pharmacy, Nanchuan People's Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing 408400, China; 2. Dept. of Gastroenterology, Nanchuan People's Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing 408400, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate the efficacy and safety of vorosuvastatin combined with amoxicillin and clarithromycin in the eradication of *Helicobacter pylori* (Hp), so as to provide evidence for clinical decision-making. **METHODS:** A total of 180 patients diagnosed as requiring Hp eradication for the first time in the Gastroenterology department of the hospital from Jan. 2022 to Jun. 2023 were divided into the observation group 1, observation group 2 and control group by the random number table method, with 60 cases in each group. The observation group 1 and observation group 2 received a 7-day triple regimen of vorosuvastatin, amoxicillin and clarithromycin, with the only difference being the dosage of amoxicillin taken. The control group received a 7-day eradication regimen of esomeprazole, amoxicillin and clarithromycin. ¹⁴C urea breath test was reexamined 1 month after the end of anti-HP treatment. The eradication rate of Hp, improvement of clinical symptoms and occurrence of adverse drug reactions in three groups were analyzed. **RESULTS:** Among 180 patients, 6 cases were lost to follow-up, including 1 case in observation group 1, 2 cases in observation group 2, and 3 cases in the control group. The eradication rates of Hp in observation group 1, observation group 2, and control group was respectively 91.53% (54/59), 91.38% (53/58), and 87.72% (50/57), there was a statistically significant difference ($P<0.05$) between observation group 1, observation group 2, and the control group. The three treatment regimens could effectively improve the symptoms of abdominal distension, acid reflux, oral odor, stomach pain, and bloating in patients, there was a statistically significant difference ($P<0.05$) between observation group 1, observation group 2, and the control group. The incidence of adverse drug reactions in observation group 1, observation group 2 and control group was respectively

△ 基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(No. 2022QNXM038)

* 副主任药师。研究方向:临床药学。E-mail:275965928@qq.com

通信作者:主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:664295518@qq.com

6.78% (4/59), 8.62% (5/58) and 10.53% (6/57), there was a statistically significant difference ($P < 0.05$) between observation group 1, observation group 2, and the control group. CONCLUSIONS: The eradication of Hp and symptom improvement in the triple regimen of vorosuvastatin combined with amoxicillin and clarithromycin are superior to those based on the triple regimen of Esomeprazole magnesium enteric coated tablets, the treatment safety of the three regimens are comparable.

KEYWORDS Vonoprazan; Triple regimen; *Helicobacter pylori*; Eradication rates

全球约有50%的人感染幽门螺杆菌(Hp),而我国感染Hp的人数>60%^[1-2]。Hp作为可附着于胃和十二指肠黏膜的微厌氧革兰阴性杆菌,难以清除。Hp是消化性溃疡、慢性胃炎、胃癌和黏膜相关淋巴组织淋巴瘤等疾病的重要致病因素,>90%的十二指肠溃疡和70%~80%的胃溃疡是因Hp感染所致。这些疾病严重影响人们的生命健康和生活质量,根除Hp可提高溃疡愈合质量,显著降低溃疡复发率和并发症发生率。《第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》(以下简称《共识报告》)^[3]推荐的根除Hp的治疗方案多以铋剂四联疗法为主,疗程为14 d。但长期使用铋剂四联疗法存在不良反应大、易产生耐药性、溃疡复发率高及患者依从性差等缺点,寻找新的抗Hp治疗方案十分必要。理想的Hp根除方案除选择低耐药率的抗菌药物之外,强力有效的抑酸治疗能提升Hp根除率。胃内pH>6且抑酸持续时间比例>75%已成为根除Hp的抑酸标准。

伏诺拉生(VPZ)是日本2014年首研的新型抑酸药物,属钾离子竞争性酸阻断剂,具有显著的抑酸效果和安全性,于2019年12月在我国获批上市^[4]。VPZ在抑酸作用方面较质子泵抑制剂(PPI)更具优势,能够提供更加稳定的抑酸条件,对根除Hp更具优越性。研究结果显示,VPZ联合阿莫西林、克拉霉素在根除Hp方面有一定优势^[5-11]。本研究旨在探讨

VPZ联合阿莫西林、克拉霉素的三联方案根除Hp的有效性和安全性,明确该方案的可行性,为优化根除Hp方案提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2022年1月至2023年6月我院消化内科收治的首次需要根除Hp的患者180例作为研究对象。(1)纳入标准:诊断为消化性溃疡,且¹⁴C尿素呼气试验阳性或快速尿素酶试验阳性;年龄为18~65岁;服药依从性好。(2)排除标准:①依从性差者;②对研究方案中某药物或成分过敏者;③自行服用研究方案之外相关药物者;④因某些原因不适合继续参加本研究者;⑤自动退出、失访者;⑥妊娠期、哺乳期女性患者;⑦伴有严重心、肝、肾疾病者。(3)终止标准:①服药期间发生严重不良反应或不能耐受需终止根除Hp者;②失访或中途退出或未能按期复查¹⁴C尿素呼气试验者。

研究方案获得医院伦理委员会批准,观察对象均签署知情同意书。本研究运用DAS(Ver1.0)统计软件,使用随机数字表的形式将患者分为观察1组60例、观察2组60例和对照组60例。180例患者中,有6例失访和中途退出,其余174例患者服药依从性好并完成随访。最终纳入观察1组59例、观察2组58例、对照组57例进行分析。三组患者在性别、年龄等一般资料方面具有可比性,见表1。

表1 三组患者一般资料比较

项目	性别/例		年龄/($\bar{x} \pm s$,岁)	胃肠道症状/例(%)				
	男性	女性		腹胀	反酸	口腔异味	胃痛	胃胀
观察1组(n=59)	27	32	39.3±10.6	24(40.68)	26(44.07)	16(27.12)	20(33.90)	19(32.20)
观察2组(n=58)	25	33	38.7±11.1	21(36.21)	23(39.66)	17(29.31)	16(27.59)	24(41.38)
对照组(n=57)	26	31	38.1±11.3	20(35.09)	22(38.60)	19(33.33)	18(31.58)	21(36.84)

1.2 方法

(1)观察1组:富马酸伏诺拉生片(规格:20 mg)20 mg+阿莫西林胶囊(规格:0.25 g)1 000 mg+克拉霉素缓释胶囊(规格:0.25 g)500 mg,口服,1日2次。(2)观察2组:富马酸伏诺拉生片(规格同上)20 mg+阿莫西林胶囊(规格同上)750 mg+克拉霉素缓释胶囊(规格同上)500 mg,口服,1日2次。(3)对照组:艾司奥美拉唑镁肠溶片(规格:20 mg)20 mg+阿莫西林胶囊(规格同上)1 000 mg+克拉霉素缓释胶囊(规格同上)500 mg,口服,1日2次。

1.3 观察指标

观察三组患者服药过程中的临床症状改善情况、Hp根除情况及不良反应发生情况。患者在停药至少4周后复查¹⁴C尿素呼气试验阴性,即可判断为Hp根除成功,否则判断为Hp根除失败。

1.4 统计学方法

应用GraphPad Prism 8.0.1软件分析数据,计数资料如Hp根除率、胃肠道症状改善率和不良反应发生率等采用率(%)表示,三组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA)检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者Hp根除情况和胃肠道症状改善情况比较

观察1组、观察2组和对照组患者的Hp根除率分别为91.53%(54/59)、91.38%(53/58)和87.72%(50/57),观察1组、观察2组高于对照组,观察1组、观察2组与对照组的差异有统计学意义($P < 0.05$);三组治疗方案均能有效改善患者腹胀、反酸、口腔异味、胃痛和胃胀症状,观察1组、观察2组优于对照组,观察1组、观察2组与对照组的差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

表2 三组患者Hp根除率及胃肠道症状改善率比较

组别	Hp根除率/(例)	胃肠道症状改善率/(n/N)				
		腹胀	反酸	口腔异味	胃痛	胃胀
观察1组(n=59)	91.53(54)	91.67(22/24)	92.31(24/26)	93.75(15/16)	95.00(19/20)	94.74(18/19)
观察2组(n=58)	91.38(53)	90.48(19/21)	91.30(21/23)	94.12(16/17)	93.75(15/16)	91.67(22/24)
对照组(n=57)	87.72(50)	85.00(17/20)	86.36(19/22)	84.21(16/19)	88.89(16/18)	85.71(18/21)
P	<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1	<0.000 1

注:P值代表观察1组、观察2组与对照组间的统计学参数。

2.2 三组患者不良反应发生情况比较

观察1组、观察2组及对照组患者的不良反应发生率分别为6.78%、8.62%及10.53%，观察1组、观察2组与对照组的差异有统计学意义($P<0.05$)，见表3。

表3 三组患者不良反应发生率比较[例(%)]

组别	恶心、呕吐	头痛	腹泻	皮疹	合计
观察1组(n=59)	2(3.39)	1(1.69)	1(1.69)	0(0)	4(6.78)
观察2组(n=58)	3(5.17)	1(1.72)	1(1.72)	0(0)	5(8.62)
对照组(n=57)	3(5.26)	1(1.75)	1(1.75)	1(1.75)	6(10.53)
P	<0.000 1	0.000 5	0.003 2	<0.000 1	<0.000 1

注:P值代表观察1组、观察2组与对照组间的统计学参数。

3 讨论

巴里·马歇尔和罗宾·沃伦于1983年首次发现Hp，目前Hp仍是胃内唯一发现的活性微生物。随着对Hp的不断研究，学者证实Hp感染是多种消化系统疾病的重要危险因素之一，根除Hp是目前治疗Hp感染相关疾病的首要任务。目前，我国主流推荐的Hp根除方案由PPI联合铋剂和2种抗菌药物组成^[12]。其中，最常用的抗菌药物有阿莫西林、克拉霉素和四环素等。由于现有Hp根除方案存在药品种类多样、服药疗程长及患者依从性不佳等特点，导致Hp根除率呈下降趋势，目前Hp根除率已降至70%。因此，寻找更有效的Hp根除方案迫在眉睫。

《共识报告》指出，抑酸剂在Hp根除方案中发挥着重要作用，选择作用稳定、疗效高、受CYP2C19基因多态性影响较小的抑酸药物，可提高根除率^[3]。提高胃内pH能为Hp根除带来积极影响，当pH为6~8时，Hp处于复制状态，活跃复制状态的Hp对抗菌药物非常敏感，从而易被抗菌药物杀灭^[13]。胃液pH提高可以提升Hp对抗菌药物的敏感性，增加胃液中抗菌药物浓度，降低最低抑菌浓度，增加抗菌药物化学稳定性。传统抑酸剂H2受体阻断剂(H2RA)由于抑酸作用相对较弱，目前已不推荐用于Hp根除治疗。相对于H2RA，PPI受个体差异影响小，安全性、稳定性增加，但存在起效慢、持续时间短、需餐前服药、受基因多态性影响等特点。

VPZ以钾竞争性方式可逆地抑制K⁺结合位点，达到抑制H⁺-K⁺-ATP酶的活性和胃酸分泌作用，并能长时间停留在胃壁细胞^[14]。VPZ主要通过CYP3A4酶代谢，与PPI比较，VPZ发挥作用无需酸激活，起效快、半衰期长(7h)，具有快速提升胃内pH、抑酸效果稳定、服药时间不受限制及受CYP2C19酶影响小等优点^[15]。Sakurai等^[16]研究发现，胃内pH在初始给予VPZ 3h后可达到7。Kagami等^[17]的研究结果显示，每日口服VPZ 20mg，24h胃内pH≥4的持续时间占比达到95%；而每日口服艾司奥美拉唑20mg，24h胃内

pH≥4的持续时间占比仅为68%；VPZ治疗第7日，胃内pH≥4的持续时间占比达到100%。Kiyotoki等^[18]的研究结果表明，根除Hp的治疗中，VPZ较PPI更有效，Hp根除率约为90%，不良反应发生率与PPI相似。Okubo等^[19]的研究指出，VPZ、阿莫西林和克拉霉素三联方案的Hp根除率为91.6%。本研究中，观察1组、观察2组患者的Hp根除率分别为91.53%、91.38%，高于对照组的87.72%，提示VPZ方案在根除Hp方面有一定优势，并且VPZ方案的Hp根除率与Kiyotoki等^[18]、Okubo等^[19]的研究结果相近。部分Hp感染患者具有腹胀、反酸、口腔异味、胃痛和胃胀等不适症状，本研究中，观察1组、观察2组患者的胃肠道症状改善率高于对照组，且差异有统计学意义($P<0.05$)，提示VPZ方案在症状改善方面具有一定优势。

VPZ和PPI的不良反应总发生率均较低，主要表现为腹泻、头痛及恶心呕吐等，绝大多数患者在停药后不适症状会消失。本研究中，观察1组、观察2组与对照组患者不良反应发生率的差异有统计学意义($P<0.05$)，但三组患者均未发生严重不良反应，以轻微胃肠道症状表现为主，且在停药后均得到缓解，提示三组方案在根除Hp方面具有一定的安全性。

综上所述，相较于标准三联7d的Hp根除方案，VPZ联合阿莫西林、克拉霉素的三联7d疗法根除Hp效果确切且安全，为根除Hp提供了新的选择。此外，本研究中，两种阿莫西林给药方案(1000mg、1日2次与750mg、1日2次)的Hp根除率相近[两种方案的Hp根除率的差异无统计学意义($P=0.8943$)]，为今后Hp根除方案中阿莫西林的剂量选择提供了参考。但本研究为单中心研究，入组患者较少且研究时间较短，因此，未来仍需开展多中心、大样本的随机对照研究进一步论证。

参考文献

- [1] SJOMINA O, PAVLOVA J, NIV Y, et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection[J]. *Helicobacter*, 2018, 23 Suppl 1: e12514.
- [2] 张万岱, 胡伏莲, 萧树东, 等. 中国自然人群幽门螺杆菌感染的流行病学调查[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2010, 15(5): 265-270.
- [3] 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]. *中国实用内科杂志*, 2017, 37(6): 509-524.
- [4] 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.
- [5] SUZUKI S, GOTODA T, KUSANO C, et al. The efficacy and

tolerability of a triple therapy containing a potassium-competitive acid blocker compared with a 7-day PPI-based low-dose clarithromycin triple therapy[J]. *Am J Gastroenterol*, 2016, 111(7): 949-956.

- [6] 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.
- [7] YOSHIMICHI T, SHINICHI O, HIROYOSHI E, et al. Tu1309-*Helicobacter pylori* eradication rate was not influenced by the life style including smoking and drinking and the life style related diseases, whereas eradication with vonoprazan was more effective compared to proton pump inhibitors[J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(6): 930-935.
- [8] TANABE H, YOSHINO K, ANDO K, et al. Vonoprazan-based triple therapy is non-inferior to susceptibility-guided proton pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication[J]. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2018, 17(1): 29.
- [9] SUE S, KUWASHIMA H, IWATA Y, et al. The superiority of vonoprazan-based first-line triple therapy with clarithromycin: a prospective multi-center cohort study on *Helicobacter pylori* eradication[J]. *Intern Med*, 2017, 56(11): 1277-1285.
- [10] TAMAKI H, MORITA M, NODA T, et al. Sa1190-Open-label randomized controlled trial of vonoprazan and esomeprazole in first-line triple therapy against *Helicobacter pylori* infection [J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(5): s248.
- [11] YAMADA S, KAWAKAMI T, NAKATSUGAWA Y, et al. Usefulness of vonoprazan, a potassium ion-competitive acid blocker, for primary eradication of *Helicobacter pylori* [J]. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*, 2016, 7(4): 550-555.
- [12] 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]. *中华消化杂志*, 2017, 37(6): 364-378.

- [13] 韩莹莹, 官佳轮, 田德安, 等. 抑酸剂在幽门螺杆菌感染治疗中的作用与研究进展[J]. *中华消化杂志*, 2022, 42(6): 426-429.
- [14] 许文涛, 许向波, 任天舒, 等. 伏诺拉生在幽门螺杆菌根除治疗中的作用研究进展[J]. *解放军医学杂志*, 2022, 47(9): 947-953.
- [15] JENKINS H, JENKINS R, PATAT A. Effect of multiple oral doses of the potent *CYP3A4* inhibitor clarithromycin on the pharmacokinetics of a single oral dose of vonoprazan; a phase I, open-label, sequential design study[J]. *Clin Drug Investig*, 2017, 37(3): 311-316.
- [16] SAKURAI Y, MORI Y, OKAMOTO H, et al. Acid-inhibitory effects of vonoprazan 20 mg compared with esomeprazole 20 mg or rabeprazole 10 mg in healthy adult male subjects--a randomised open-label cross-over study[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 42(6): 719-730.
- [17] 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.
- [18] KIYOTOKI S, NISHIKAWA J, SAKAIDA I. Efficacy of vonoprazan for *Helicobacter pylori* eradication[J]. *Intern Med*, 2020, 59(2): 153-161.
- [19] OKUBO H, AKIYAMA J, KOBAYAKAWA M, et al. Vonoprazan-based triple therapy is effective for *Helicobacter pylori* eradication irrespective of clarithromycin susceptibility [J]. *J Gastroenterol*, 2020, 55(11): 1054-1061.

(收稿日期:2024-10-07 修回日期:2024-11-09)

(上接第 156 页)

- [6] WU X L, LONG W M, LU Q, et al. Polymyxin B-associated nephrotoxicity and its predictors: a retrospective study in carbapenem-resistant gram-negative bacterial infections[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 672543.
- [7] ROBERTS J A, ABDUL-AZIZ M H, LIPMAN J, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions[J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(6): 498-509.
- [8] HANAFIN P O, KWA A, ZAVASCKI A P, et al. A population pharmacokinetic model of polymyxin B based on prospective clinical data to inform dosing in hospitalized patients[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2023, 29(9): 1174-1181.
- [9] BIAN X C, LIU X F, HU F P, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic based breakpoints of polymyxin B for bloodstream infections caused by multidrug-resistant gram-negative pathogens [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 12: 785893.
- [10] LU H, XU F M, ZHANG X S, et al. Trough polymyxin B plasma concentration is an independent risk factor for its nephrotoxicity[J].

Br J Clin Pharmacol, 2022, 88(3): 1202-1210.

- [11] WANG P L, ZHANG Q W, ZHU Z F, et al. Comparing the population pharmacokinetics of and acute kidney injury due to polymyxin B in Chinese patients with or without renal insufficiency [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2021, 65(2): e01900-e01920.
- [12] SANDRI A M, LANDERSDORFER C B, JACOB J, et al. Population pharmacokinetics of intravenous polymyxin B in critically ill patients: implications for selection of dosage regimens[J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 57(4): 524-531.
- [13] XIE J, ROBERTS J A, LIPMAN J, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic adequacy of polymyxin B against extensively drug-resistant gram-negative bacteria in critically ill, general ward and cystic fibrosis patient populations [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2020, 55(6): 105943.
- [14] WANG P L, XING H, ZHANG F, et al. Population pharmacokinetics of polymyxin B in critically ill patients receiving continuous venovenous haemofiltration [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2022, 60(1): 106599.

(收稿日期:2024-06-17 修回日期:2024-09-14)