

富马酸伏诺拉生片用于内镜黏膜下剥离术后人工溃疡的快速卫生技术评估^Δ

李 岩^{1*}, 朱濛昕², 谢 诚¹, 包 其¹, 李 芸^{1#} (1. 苏州大学附属第一医院药学部, 江苏 苏州 215006; 2. 苏州大学附属第一医院消化科, 江苏 苏州 215006)

中图分类号 R975⁺.2 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)09-1113-06
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.09.018



摘要 目的: 评价富马酸伏诺拉生片(以下简称“伏诺拉生”)治疗内镜黏膜下剥离术(ESD)后人工溃疡的有效性、安全性和经济性, 为临床药物选择和决策提供证据。方法: 系统检索 PubMed、Embase、the Cochrane Library、中国知网、万方数据库、维普等数据库以及各国卫生技术评估(HTA)机构官网(检索时间为建库至2024年12月31日), 纳入有关伏诺拉生治疗ESD术后溃疡的HTA报告、系统评价/Meta分析以及经济学研究, 并对这些证据进行质量评估。结果: 共纳入11篇系统评价/Meta分析文献, 无相关经济学研究及HTA报告。结果表明, 在ESD术后早期(2、4周), 伏诺拉生相比质子泵抑制剂(PPI)具有更高的溃疡收缩率, 能更快地促进溃疡愈合。8周的抑酸治疗均能使ESD医源性溃疡愈合, 伏诺拉生并不优于PPI。在防治出血、穿孔等不良事件方面, 有2篇文献结果表明伏诺拉生组患者的迟发性出血发生率低于PPI组, 8篇文献结果表明伏诺拉生组与对照组患者在迟发性出血方面的差异无统计学意义($P>0.05$); 3篇文献结果表明, 伏诺拉生组与对照组患者穿孔率的差异无统计学意义($P>0.05$)。伏诺拉生联合黏膜保护剂(MP)治疗能促进溃疡愈合, 减少不良事件的发生。结论: 基于现有证据, 伏诺拉生在ESD术后早期能加速溃疡收缩、促进溃疡愈合, 减少出血、穿孔等不良事件的发生; 对于具有不良事件高风险的患者, 考虑联合MP可进一步提高治疗效果。鉴于伏诺拉生在我国上市时间较短, 在国内的临床实践信息较少, 尚缺乏HTA报告和经济性研究的数据, 仍需开展更多的研究进一步完善该药的有效性、安全性及经济性评价。

关键词 伏诺拉生; 内镜黏膜下剥离术; 人工溃疡; 卫生技术评估

Rapid Health Technology Assessment of Vonoprazan Fumarate Tablets for Artificial Ulcers After Endoscopic Submucosal Dissection Surgery^Δ

LI Yan¹, ZHU Mengxin², XIE Cheng¹, BAO Qi¹, LI Yun¹ (1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215006, China; 2. Dept. of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215006, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate the efficacy, safety, and cost-effectiveness of Vonoprazan fumarate tablets (hereinafter referred to as “vonolansin”) in the treatment of artificial ulcers after endoscopic submucosal dissection (ESD), so as to provide evidence for clinical drug selection and decision-making. **METHODS:** PubMed, Embase, the Cochrane Library, CNKI, Wanfang Data, VIP and other databases, as well as the official websites of health technology assessment (HTA) institutions in various countries were systematically retrieved (the retrieval time was from the establishment of the database to Dec. 31st 2024). HTA reports, systematic reviews/Meta-analysis and economic studies on the treatment of artificial ulcers after ESD with vonoprazan were included, and the quality of evidence was evaluated. **RESULTS:** A total of 11 systematic reviews/Meta-analysis articles were included, and no relevant economic studies or HTA reports were included. Results showed that in the early postoperative stage (2 and 4 weeks) of ESD, vonoprazan had a higher ulcer contraction rate compared with proton pump inhibitors (PPI), which could promote ulcer healing. Eight weeks of acid suppression treatment could lead to healing of ESD iatrogenic ulcers, and vonoprazan was not superior to PPI. In terms of the prevention and treatment of adverse events such as bleeding and perforation, 2 articles showed that the incidence of delayed bleeding was lower in the vonoprazan group than that in the PPI group, 8 articles showed no statistically significant difference in the incidence of delayed bleeding between the vonoprazan group and control group ($P>0.05$); 3 articles showed that there was no statistically significant

Δ 基金项目: 国家临床重点专科(临床药学)建设项目[卫生部部属(管)医疗机构临床学科重点项目建设专项资金](No. 国卫办医函[2018]292号); 江苏省医学重点学科(No. ZDXK202247)

* 主管药师。研究方向: 医院药学。E-mail: 869122131@qq.com

通信作者: 副主任药师。研究方向: 临床药学。E-mail: lyxfyy@aliyun.com

difference in the perforation rate between vonoprazan group and control group ($P>0.05$). Vonoprazan combined with mucosal protective (MP) could promote ulcer healing and reduce occurrence of adverse events. CONCLUSIONS: Based on existing evidence, vonoprazan can accelerate ulcer contraction and promote ulcer healing in the early postoperative stage of ESD, reducing the occurrence of adverse events such as bleeding and perforation. For patients with a high risk of adverse events, the combination of MP can further improve treatment efficacy. Given that vonoprazan has been on the market for a relatively short time in China, with limited clinical practice information and a lack of HTA reports and economic research data, more research is still needed to further improve the efficacy, safety, and economic evaluation of the drug.

KEYWORDS Vonoprazan; Endoscopic submucosal dissection; Artificial ulcers; Health technology assessment

内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)是一种对胃肠道浅表肿瘤进行整体切除的技术^[1]。由于能够对较大的病变进行整体切除,ESD 容易引起更大的人工溃疡,从而导致更高的并发症风险^[2]。穿孔和延迟性出血是胃 ESD 的主要并发症,其发生率分别为 1.2%~5.2%和 0%~15.6%^[3]。通常在术后使用抑酸剂,促进 ESD 引起的人工溃疡愈合,降低上述并发症的发生风险^[4]。然而,抑制胃酸的最佳方案仍有待确定^[5]。尽管质子泵抑制剂(proton pump inhibitor,PPI)通常被用于酸相关性疾病的一线治疗,但其疗效受到一些因素的限制,如在酸性条件下的不稳定性、起效缓慢、抑酸不持久,另外,细胞色素 P450 2C19 基因的多态性易引起药物相互作用。富马酸伏诺拉生片(以下简称“伏诺拉生”)是一种新型钾离子竞争性酸拮抗剂(potassium competitive acid blocker,P-CAB),在广泛的 pH 范围内具有高稳定性,并具有持久的抑酸作用,可有效治疗胃食管反流性疾病、胃溃疡和其他胃酸相关性疾病^[6-7]。据报道,在治疗胃食管反流、胃十二指肠溃疡和根除幽门螺杆菌方面,伏诺拉生相比 PPI 具有更优的治疗效果^[8-9]。但伏诺拉生可能影响铁、维生素 B₁₂ 等营养元素的吸收,也可能通过改变胃肠道 pH,导致肠道微生物分布变化和增加肠道感染的风险^[10]。有研究表明,伏诺拉生可有效治疗 ESD 术后溃疡,且疗效优于 PPI^[11-12],也有研究认为其临床疗效不如 PPI^[13]。因此,伏诺拉生治疗静电诱发的溃疡和延迟出血是否优于 PPI 尚存在争议,且伏诺拉生上市时间较短,其安全性也是临床关注的重要方面。

卫生技术评估(health technology assessment,HTA)是针对某种卫生技术,利用循证医学和卫生经济学的方法,以研究为基础、以实践为目的,对其技术特性、有效性、安全性、经济性和社会适应性等进行综合评价^[14]。快速 HTA 是 HTA 的简化模式,利用系统评价的方法和流程,能快速获取并分析证据,可满足临床和决策者的快速决策需求^[15]。笔者在前期文献检索中未发现伏诺拉生用于 ESD 术后人工溃疡的 HTA 报告,而本研究希望通过快速 HTA 的方法,对伏诺拉生用于 ESD 术后人工溃疡的有效性和安全性进行评估,以期为临床用药决策提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

(1)研究对象:接受胃 ESD 手术治疗的患者。(2)干预措施:伏诺拉生,剂量和疗程不限。(3)对照措施:PPI,给药方

式、剂量和疗程不限。(4)结局指标:有效性指标包括溃疡愈合率、收缩率或溃疡大小变化;安全性指标包括延迟性出血、穿孔等;经济性指标为增量-成本效果比(ICER)。根据 SakitaMiwa 溃疡分期法,若随访时内镜下人工溃疡进入红色瘢痕期或白色瘢痕期,即 S1 或 S2 期,或内镜下溃疡面积收缩率 $\geq 90\%$,则视为溃疡愈合^[16]。溃疡愈合率=已愈合溃疡数/初始溃疡数 $\times 100\%$ 。溃疡收缩率=(初始溃疡大小-ESD 术后不同观察时间点溃疡大小)/初始溃疡大小 $\times 100\%$ 。迟发性出血,定义为内窥镜手术后 8 周内出现呕血或黑便和(或)血红蛋白水平下降 ≥ 20 g/L。结局指标表达方式有优势比(OR)、相对危险度(RR)、溃疡大小标准化均数差(SMD)、溃疡收缩率平均差(MD)等。(5)研究类型:已公开发表的 HTA 报告、系统评价或 Meta 分析以及经济学研究,语种限定为中文和英文。(6)排除标准:研究类型不符合上述标准;与其他药物合并分析无法区分数据;存在明显错误;重复发表的文献;无法获得全文的文献。

1.2 检索策略

系统检索 PubMed、Embase、the Cochrane Library、中国知网、万方数据库、维普数据库等。PubMed、the Cochrane Library 的检索策略为“vonoprazan AND endoscopic submucosal dissection AND ((systematic review OR Meta-analysis) OR (cost or economic))”;中国知网、万方数据库、维普数据库的检索策略为“(伏诺拉生 or 沃诺拉赞) AND (内镜黏膜下剥离术 or ESD)”。以“vonoprazan”作为主题词检索国际卫生技术评估协会(ISTAHC,http://www.istahc.org)、英国约克大学评述与传播中心(CRD,http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb)、卫生技术评估国际(HTAi,http://www.htai.org)、加拿大药物卫生技术局(CADTH,http://www.cadth.ca),获取 HTA 报告。检索时间均为各数据库建库至 2024 年 12 月 31 日。

1.3 文献筛选、资料提取和质量评价

由 2 名评价者独立按照纳入与排除标准筛选文献,如遇分歧,则通过讨论或咨询第 3 名评价者解决。使用预先设计的资料提取表提取资料和数据,包括第一作者、发表年份、纳入研究总数、患者例数、药物治疗方案、随访周期、结局指标、主要结果等。分别采用 HTA checklist、系统评价质量评估工具 2(AMSTAR-2)、新版卫生经济评价报告标准共识(NCHEERS)量表评估 HTA 报告、系统评价/Meta 分析和经济学研究的方法学质量。AMSTAR-2 质量评价标准共 16 个条目,涉及文献

检索、偏倚、统计分析及异质性等方面,其中,影响系统评价制作及其结果效度的关键条目有 7 个,分别为条目 2、4、7、9、11、13 和 15,根据评价标准,评为高、中、低、极低 4 个质量等级^[17]。NCHEERS 经济学研究评价标准共包括 6 个部分,涵盖标题和摘要、前言、方法、结果、讨论和其他,共 24 条^[18]。

1.4 数据处理

对于纳入研究的系统评价/Meta 分析、HTA 报告和经济学研究,综合研究年限、文章质量、样本量等因素,对研究目的、方法、结果和结论进行分类评价和描述性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

初步检索获得 737 篇文献,经逐层筛选,最终纳入 11 篇系统评价/Meta 分析^[19-29],无相关经济学研究,无相关 HTA 报告,见图 1。纳入文献的基本特征及主要结果见表 1。

2.2 文献质量评价

11 篇系统评价/Meta 分析的 AMSTAR-2 评价结果见表 2。质量低的文献大多在“条目 2”存在缺陷,该条目要求作者在

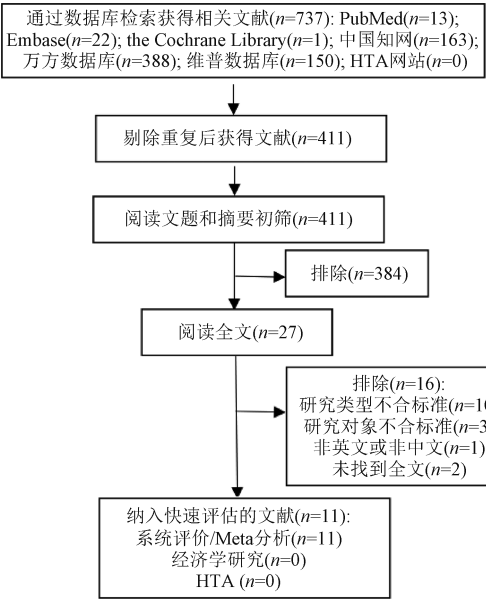


图 1 文献筛选流程

表 1 纳入文献的基本特征及主要结果

文献	纳入文献的检索 起止时间	研究数 量/项	病例 数	药物治疗方案		随访 周期/周	结局 指标	主要结果	
				干预组	对照组			溃疡愈合	不良事件
Jaruvongvanich 等 (2018 年) ^[19]	建库至 2018 年 5 月	6	461	VPZ	PPI	4~8	OR	VPZ 组术后 4~8 周溃疡愈合率显著 高于 PPI 组	VPZ 组迟发性出血的风险在数值上较低
Jiang 等(2019 年) ^[20]	建库至 2019 年 3 月 15 日	16	2 062	VPZ、VPZ+MP	PPI、PPI+MP	4~8	OR	—	单药治疗中 VPZ 组迟发性出血发生率 更低;VPZ+MP 优于 PPI+MP
He 等(2019 年) ^[21]	建库至 2018 年 3 月 1 日	7	548	VPZ	PPI(LPZ、EPZ)	4~8	RR	两组无显著差异	VPZ 组的不良反应(出血、穿孔)较少,与 PPI 组的差异无统计学意义($P>0.05$)
Kim 等(2019 年) ^[22]	建库至 2017 年 10 月 1 日	21	2 005	VPZ	PPI	4~8	RR	4 周:两组无差异;8 周:VPZ 组溃疡 愈合率优于 PPI 组	—
Kang 等(2019 年) ^[23]	建库至 2018 年 4 月	12	1 265	VPZ	PPI	4~8	RR、SMD	4 周:VPZ 组溃疡愈合率、溃疡大小改善 情况均优于 PPI 组;8 周:PPI 组溃疡愈 合率高于 VPZ 组,两组溃疡大小改善 情况无显著差异	两组迟发性出血无显著差异
Liu 等(2019 年) ^[24]	建库至 2018 年 2 月	14	1 328	VPZ	PPI	2~8	MD、OR	2 周:VPZ 组溃疡收缩率 MD 高于 PPI 组; ≥ 4 周:VPZ 组溃疡收缩率 MD 高于 PPI 组	两组迟发性出血无显著差异
Martin 等(2020 年) ^[25]	建库至 2019 年 3 月 15 日	13	1 510	VPZ、VPZ+MP	PPI、PPI+MP	4~8	MD、OR	2 周:VPZ 组溃疡收缩率合并 MD 高于 LPZ;4、8 周:两组无显著差异	两组迟发性出血无显著差异
Gao 等(2020 年) ^[26]	建库至 2019 年 8 月	28	2 542	VPZ、VPZ+MP	PPI、PPI+MP	4~8	RR	4 周:PPI+MP 组溃疡愈合率优于单独 VPZ 组;8 周:联合 MP 优于单独使用 PPI 或 VPZ	预防迟发性出血方面,VPZ 具有优势 倾向,但不显著
陈旋等(2020 年) ^[27]	建库至 2020 年 7 月	19	2 147	VPZ、VPZ+MP	PPI、PPI+MP	4~8	RR	4 周:基于 VPZ 的治疗组溃疡愈合率 高于非 VPZ 组;8 周:两组无显著 差异(无论是否合并 MP)	两组迟发性出血无显著差异;是否抗栓 治疗的亚组分析中,两组预防延迟性 出血无显著差异
刘艳萍等(2021 年) ^[28]	1982 年 1 月至 2020 年 2 月	7	476	VPZ	PPI	4~8	RR	术后 4、8 周:两组溃疡愈合率均无 显著差异	两组迟发性出血、穿孔发生均无显著差异
Miao 等(2023 年) ^[29]	建库至 2021 年 12 月 1 日	5	539	VPZ	PPI(LPZ)	4~8	OR、MD、 RR	4 周:两组溃疡愈合率无显著差异;术 后 4、8 周:两组溃疡收缩率无显著差异	两组迟发性出血、穿孔发生均无显著差异

注:VPZ 为伏诺拉生;MP 为黏膜保护剂;LPZ 为兰索拉唑;EPZ 为艾司奥美拉唑;“—”表示未提及。

陈述系统评价前事先写好研究计划并注册或发表,除 2 篇文献^[23,25]外,其余文献均未在文中提及计划书。“条目 10”和“条目 16”分别考察是否报告纳入各研究的资助来源,是否报告所有潜在利益冲突的来源,包括所接受的任何用于制作系统评价的资助。评价等级低的文献较多在以上条目失分。

2.3 评价结果

ESD 术后人工溃疡的治疗与消化性溃疡的治疗一致。抑

酸治疗是缓解消化性溃疡症状、愈合溃疡,防治迟发性出血等不良事件的最主要措施。通常胃溃疡的治疗周期为 6~8 周。纳入的 11 篇文献均随访至 ESD 术后 8 周,具体情况见表 1。
2.3.1 溃疡愈合率:9 篇文献^[19,21-23,25-29]报告了溃疡愈合率。其中 3 篇文献结果表明,在溃疡愈合率方面,伏诺拉生优于 PPI;4 篇文献结果表明,二者无显著差异;2 篇文献报告了联合应用 MP 的情况。

表 2 纳入文献的 AMSTAR-2 评价结果

文献	条目																质量等级
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Jaruvongvanich 等(2018 年) ^[19]	是	否	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	低
Jiang 等(2019 年) ^[20]	是	否	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	低
He 等(2019 年) ^[21]	是	否	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	否	低
Kim 等(2019 年) ^[22]	是	否	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	低
Kang 等(2019 年) ^[23]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	高
Liu 等(2019 年) ^[24]	是	否	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	低
Martin 等(2020 年) ^[25]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	高
Gao 等(2020 年) ^[26]	是	否	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	低
陈旋等(2020 年) ^[27]	是	否	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	否	低
刘艳萍等(2021 年) ^[28]	是	否	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	否	低
Miao 等(2023 年) ^[29]	是	否	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	低

(1) 单药治疗。①3 篇文献^[19,22-23]提供了 ESD 术后 4~8 周内伏诺拉生治疗的溃疡愈合率高于 PPI 的证据。Jaruvongvanich 等^[19]共纳入了 6 项研究,分析了 461 例患者的治疗效果,基于重复内镜检查时间的亚组分析显示,术后 4、8 周时伏诺拉生组患者的溃疡完全愈合率均显著高于 PPI 组。Kim 等^[22]进行了一项网状 Meta 分析,共纳入 25 项研究,术后 4 周时,伏诺拉生与 PPI 的溃疡愈合率没有差异;而在术后 8 周,伏诺拉生治疗的溃疡愈合效果更高,其溃疡治愈率比其他治疗方案高 20%~27%。Kang 等^[23]分析了 12 项研究,共涉及 1 265 例患者,相比 PPI,服用伏诺拉生的患者术后前 4 周的溃疡愈合率更高,术后 8 周时 PPI 组患者的溃疡愈合率高于伏诺拉生组。②5 篇文献^[21,25-26,28-29]结果表明,ESD 术后 4~8 周内,伏诺拉生治疗的溃疡愈合率并不优于 PPI。He 等^[21]发现,以伏诺拉生为基础的治疗和以 PPI 为基础的治疗,其溃疡愈合率没有差异;该文献共纳入 5 项研究,3 项使用兰索拉唑作为对照,2 项使用艾司奥美拉唑作为对照,亚组分析显示,艾司奥美拉唑组与兰索拉唑组的相对疗效愈合率不同,RR 分别为 1.14、0.88。Martin 等^[25]报告了 ESD 术后给予伏诺拉生和 PPI(兰索拉唑、艾司奥美拉唑、奥美拉唑和雷贝拉唑)治疗后的溃疡愈合情况,在术后 4、8 周溃疡愈合率方面,伏诺拉生并不优于 PPI。Gao 等^[26]开展的网状 Meta 分析发现,无论是直接比较还是间接比较,ESD 术后 4、8 周,伏诺拉生组与 PPI 组患者的溃疡愈合率均无显著差异。刘艳萍等^[28]的研究发现,ESD 术后 4、8 周,伏诺拉生组与 PPI 组患者的溃疡愈合率无显著差异。Miao 等^[29]纳入了 5 项研究,比较伏诺拉生与兰索拉唑对 ESD 术后溃疡的治疗效果,结果表明,术后 4 周时,伏诺拉生与兰索拉唑的溃疡愈合率无显著差异。

(2) 联合黏膜保护剂(MP)治疗。Gao 等^[26]比较了伏诺拉生、PPI 以及联合 MP 的情况下 6 种治疗方案的效果,在术后 4 周的愈合效果分析中,PPI+MP 治疗 ESD 术后溃疡的愈合率明显高于 PPI 和 P-CAB 单独治疗;术后 8 周时,PPI+MP 的溃疡愈合率优于 PPI、P-CAB、MP 和 H2 受体阻断剂,P-CAB+MP 的溃疡愈合率优于 PPI;根据是否使用 MP 进行分组,术后 4、8 周时,联合 MP 治疗组患者的溃疡愈合效果均优于非 MP 治疗组。陈旋等^[27]的研究表明,与 PPI 方案(PPI 或 PPI+MP)相比,基于伏诺拉生的治疗方案(VPZ 或 VPZ+MP)能显著加速术后 4 周溃疡愈合;而无论是否联合应用胃黏膜保护剂,两组患者术后 8 周的溃疡愈合情况都无差异。

2.3.2 溃疡收缩率或大小变化:4 篇文献^[23-25,29]比较了 ESD 术后溃疡大小 SMD 或收缩率 MD。1 篇文献^[23]结果表明,伏诺拉生组患者在 ESD 术后 4 周的溃疡大小 SMD 显著高于 PPI 组($SMD=0.28,95\%CI=0.0\sim0.5$),而在 8 周时两组无差异。2 篇文献^[24-25]结果表明,在 ESD 术后早期(2、4 周),伏诺拉生相比 PPI 具有更高的溃疡收缩率,能更快地促进溃疡愈合。2 篇文献^[25,29]发现,伏诺拉生组患者术后 4、8 周的溃疡收缩率数值优于 PPI 组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。Liu 等^[24]的研究结果显示,术后 2 周,伏诺拉生组(20 mg,1 日 1 次)患者溃疡愈合较兰索拉唑组(30 mg,1 日 1 次)更快($MD=1.30,95\%CI=0.70\sim1.90,P=0.004$);术后 4 周及以上时,伏诺拉生组患者的溃疡收缩率 MD 均高于 PPI 组($MD=0.56,95\%CI=0.18\sim0.93,P=0.004$)。Martin 等^[25]纳入了 2 项 RCT,其中干预组(伏诺拉生 20 mg,1 日 1 次)患者 77 例,PPI 组(兰索拉唑 30 mg,1 日 1 次)患者 82 例,术后 2 周时,伏诺拉生和兰索拉唑的溃疡收缩率 MD 为 3.44%~20.99%,伏诺拉生组溃疡收缩率更大,总 MD 为 12.24%($95\%CI=-4.96\sim29.44,P=0.16$);亚组分析中比较了两种药物对幽门螺杆菌感染阳性和阴性患者 ESD 术后人工溃疡的治疗效果,在阳性患者中术后 2 周的溃疡收缩率平均差异为 19.51%($95\%CI=11.91\sim27.12,P<0.001$),而在阴性患者中溃疡收缩率平均差异为 2.02%($95\%CI=5.66\sim9.71,P=0.61$),表明伏诺拉生治疗幽门螺杆菌感染阳性患者 ESD 术后人工溃疡的效果优于 PPI。Miao 等^[29]的研究表明,伏诺拉生与 PPI 在 ESD 术后溃疡收缩率方面无显著差异,术后 4 周时伏诺拉生组患者的溃疡收缩率数值大于 PPI 组($MD=0.20,95\%CI=-1.51\sim1.92,P=0.82$),术后 8 周时 PPI 组患者的溃疡收缩率数值略大于伏诺拉生组($MD=-0.09,95\%CI=-0.30\sim0.12,P=0.39$)。

2.3.3 不良事件:10 篇文献^[19-21,23-29]报告了 ESD 术后抑酸药防治迟发性出血的结果。Jiang 等^[20]的研究表明,无论是否联合应用胃黏膜保护剂,伏诺拉生组患者的迟发性出血发生率都显著低于 PPI 组。另外 9 篇文献结果表明,虽然伏诺拉生组患者迟发性出血的风险在数值上较低,但均未达到统计学显著性。陈旋等^[27]根据是否抗栓治疗进行了亚组分析,结果显示,基于伏诺拉生的治疗和基于 PPI 的治疗在迟发性出血方面无差异。3 篇文献^[21,28-29]报告了穿孔发生情况,伏诺拉生组与 PPI 组无显著差异。

3 讨论

伏诺拉生为 P-CAB 类药物,以钾离子竞争性方式可逆性抑制氢钾 ATP 酶(即“质子泵”)活性,可长时间停留于胃壁细胞部位而抑制胃酸的生成。伏诺拉生吸收迅速,单次口服 1.5~2.0 h 可达到最大血药浓度,可在 4 h 内使胃 pH 升高至 4.0 以上^[30];而且抑酸持久,单次给药后,24 h 胃内 pH>4 的维持时间占比(HTR)>90%^[31]。在代谢方面,伏诺拉生不像 PPI 主要由 CYP2C19 代谢,因此其药动力学不易受基因多态性影响。快速代谢的患者可能快速消除 PPI,导致血浆 PPI 水平不足^[32]。一项对健康参与者的研究发现,在慢代谢亚组中,伏诺拉生组患者 24 h 内胃内 pH>4 的 HTR 与 PPI 组患者没有区别;而在快代谢亚组中,伏诺拉生组患者 24 h 内胃内 pH>4 的 HTR 更大^[33]。

伏诺拉生与 PPI 治疗 ESD 术后溃疡的愈合率比较结果不一致。本研究中,有 3 篇文献结果表明,伏诺拉生组患者的溃疡愈合率更高;5 篇文献结果表明,在溃疡愈合率方面,伏诺拉生并不优于 PPI。这可能存在多方面因素影响。据报道,抑酸治疗 ESD 术后 4、8 周的溃疡愈合率差异显著,分别为 42.6%、83.3%^[34]。ESD 术后胃溃疡无论大小、位置、Hp 感染状况和胃萎缩程度如何,均在 8 周内愈合^[35]。术后 8 周时,较高的溃疡愈合率基线水平使得 PPI 和伏诺拉生的治疗难以显示显著差异。其次,本研究中,各文献纳入的研究主要在我国和日本进行,考虑到 PPI 的代谢影响,仅有 3%~5% 的白人为慢代谢者,而 12%~23% 的亚洲人为慢代谢者,亚洲人群中较低的快代谢比例会缩小伏诺拉生的治疗优势^[36]。另一方面,研究类型、研究设计的差异,所研究的 PPI 种类不同,以及 PPI 给药的剂量方案不同也会影响结果。例如,在规定人造溃疡愈合标准时,Martin 等^[25]把“内镜下人造溃疡面积收缩率≥90%”视为人造溃疡愈合标准。然而在实际操作中,这一标准容易受到不同内镜系统与测量工具的差异以及内镜医师主观判定的影响,因此并不完全可靠。仅 He 等^[21]的亚组研究证明艾司奥美拉唑组与兰索拉唑组的相对疗效愈合率不同,由于纳入研究限制,无法单独评估 PPI 的疗效。

伏诺拉生在 ESD 术后早期溃疡恢复及不良事件防治方面具有一定的优势。相比溃疡愈合率,ESD 术后早期溃疡恢复情况及不良事件更加关键。因为 ESD 术后出血、穿孔等不良事件多发生在溃疡愈合的早期^[37]。本研究中,有更多的证据表明 ESD 术后早期(2、4 周),伏诺拉生相比 PPI 具有更高的溃疡收缩率,能更快地促进溃疡愈合。在不良事件防治效果中发现,伏诺拉生治疗的不良事件发生率低于 PPI,或在数值上低于 PPI,但大部分无显著性差异。这可能与伏诺拉生的药学特性相关,其在抑酸的起效时间、强度以及持久度方面均优于 PPI。且有研究表明,联合 MP 治疗会有利于 ESD 术后溃疡愈合,尤其是在 ESD 术后早期^[26]。

本研究为伏诺拉生用于 ESD 术后人工溃疡的快速 HTA 评估,具有一定的局限性。(1)纳入的文献质量参差不齐且存在异质性,研究设计及方案等不同,这些因素都可能对临床结果产生影响。(2)各文献纳入的研究多在亚洲进行,可能存在

人群倚倚,对结果的推广应谨慎对待。(3)尚缺乏经济性证据,需要开展经济性评价选择更合理的药物,以缓解药品供需矛盾,提高人民群众的卫生保障水平。

综上所述,在 ESD 术后早期(2~4 周),伏诺拉生能提高溃疡收缩率,有利于溃疡愈合;8 周的抑酸治疗均能使 ESD 医源性溃疡愈合,伏诺拉生并不优于 PPI;在防治出血、穿孔等不良事件方面,伏诺拉生相比于 PPI 优势并不显著;联合 MP 治疗能促进溃疡愈合,减少不良事件发生。鉴于伏诺拉生在我国上市时间较短,在国内的临床实践信息较少,尚缺乏用于 ESD 术后的相关经济性研究数据,仍需开展更多的研究进一步完善该药的有效性、安全性及经济性评价。

参考文献

[1] BHATT A, ABE S, KUMARAVEL A, et al. Indications and techniques for endoscopic submucosal dissection [J]. Am J Gastroenterol, 2015, 110(6): 784-791.

[2] FACCIORUSSO A, ANTONINO M, DI MASO M, et al. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: a meta-analysis [J]. World J Gastrointest Endosc, 2014, 6(11): 555-563.

[3] ODA I, SUZUKI H, NONAKA S, et al. Complications of gastric endoscopic submucosal dissection [J]. Dig Endosc, 2013, 25 Suppl 1: 71-78.

[4] 国家消化系统疾病临床医学研究中心,中华医学会消化内镜学分会,中国医师协会消化医师分会. 胃内镜黏膜下剥离术围术期指南 [J]. 中国医刊, 2017, 52(12): 12-24.

[5] FUJISHIRO M, CHIU P W Y, WANG H P. Role of antisecretory agents for gastric endoscopic submucosal dissection [J]. Dig Endosc, 2013, 25 Suppl 1: 86-93.

[6] HORI Y, MATSUKAWA J, TAKEUCHI T, et al. A study comparing the antisecretory effect of TAK-438, a novel potassium-competitive acid blocker, with lansoprazole in animals [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2011, 337(3): 797-804.

[7] OTAKE K, SAKURAI Y, NISHIDA H, et al. Characteristics of the novel potassium-competitive acid blocker vonoprazan fumarate (TAK-438) [J]. Adv Ther, 2016, 33(7): 1140-1157.

[8] GOTOH Y, ISHIBASHI E, HONDA S, et al. Efficacy of vonoprazan for initial and maintenance therapy in reflux esophagitis, nonerosive esophagitis, and proton pump inhibitor-resistant gastroesophageal reflux disease [J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(11): e19520.

[9] 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.

[10] GRAHAM D Y, DORE M P. Update on the use of vonoprazan; a competitive acid blocker [J]. Gastroenterology, 2018, 154(3): 462-466.

[11] MARUOKA D, ARAI M, KASAMATSU S, et al. Vonoprazan is superior to proton pump inhibitors in healing artificial ulcers of the stomach post-endoscopic submucosal dissection: a propensity score-matching analysis [J]. Dig Endosc, 2017, 29(1): 57-64.

[12] KAGAWA T, IWAMURO M, ISHIKAWA S, et al. Vonoprazan

- p prevents bleeding from endoscopic submucosal dissection-induced gastric ulcers[J].
- Aliment Pharmacol Ther*
- , 2016, 44(6): 583-591.
- [13] MIWA H, UEDO N, WATARI J, et al. Randomised clinical trial: efficacy and safety of vonoprazan vs. lansoprazole in patients with gastric or duodenal ulcers - results from two phase 3, non-inferiority randomised controlled trials[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 45(2): 240-252.
 - [14] 门鹏, 唐惠林, 翟所迪. 药品卫生技术评估的步骤与方法[J]. *中国医疗保险*, 2015(10): 57-59.
 - [15] 李幼平, 喻佳洁, 孙鑫. 快速评估方法与流程的探索[J]. *中国循证医学杂志*, 2014, 14(5): 497-500.
 - [16] SONG K H, LEE Y C, FAN D M, et al. Healing effects of rebamipide and omeprazole in *Helicobacter pylori*-positive gastric ulcer patients after eradication therapy: a randomized double-blind, multinational, multi-institutional comparative study[J]. *Digestion*, 2011, 84(3): 221-229.
 - [17] SHEA B J, REEVES B C, WELLS G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both[J]. *BMJ*, 2017, 358: j4008.
 - [18] HUSEREAU D, DRUMMOND M, PETROU S, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force[J]. *Value Health*, 2013, 16(2): 231-250.
 - [19] JARUVONGVANICH V, POONSOMBUDLERT K, UNGPRASERT P. Vonoprazan versus proton-pump inhibitors for gastric endoscopic submucosal dissection-induced ulcers: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 30(12): 1416-1421.
 - [20] JIANG X, LI J H, XIE J M, et al. Histamine2-receptor antagonists, proton pump inhibitors, or potassium-competitive acid blockers preventing delayed bleeding after endoscopic submucosal dissection: a meta-analysis[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1055.
 - [21] HE H S, LI B Y, CHEN Q T, et al. Comparison of the use of vonoprazan and proton pump inhibitors for the treatment of peptic ulcers resulting from endoscopic submucosal dissection: a systematic review and meta-analysis[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 1169-1176.
 - [22] KIM E H, PARK S W, NAM E, et al. Comparative efficacy of various anti-ulcer medications after gastric endoscopic submucosal dissection: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Surg Endosc*, 2019, 33(4): 1271-1283.
 - [23] KANG H, KIM B J, CHOI G, et al. Vonoprazan versus proton pump inhibitors for the management of gastric endoscopic submucosal dissection-induced artificial ulcer: a systematic review with meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(24): e15860.
 - [24] LIU C, FENG B C, ZHANG Y, et al. The efficacy of vonoprazan for management of post-endoscopic submucosal dissection ulcers compared with proton pump inhibitors: a meta-analysis[J]. *J Dig Dis*, 2019, 20(10): 503-511.
 - [25] MARTIN, ZHOU Y, MENG C X, et al. Vonoprazan vs proton pump inhibitors in treating post-endoscopic submucosal dissection ulcers and preventing bleeding: a meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(9): e19357.
 - [26] GAO H Q, LI L N, ZHANG C J, et al. Comparison of efficacy of pharmacological therapies for gastric endoscopic submucosal dissection-induced ulcers: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 14(3): 207-220.
 - [27] 陈旋, 徐梦婷, 文剑波. 新型抑酸剂沃诺拉赞与传统 PPIs 预防胃 ESD 术后迟发性出血和促进人造溃疡愈合比较的 Meta 分析: 2474 例[J]. *世界华人消化杂志*, 2020, 28(24): 1249-1260.
 - [28] 刘艳萍, 孙德贵, 廖国平, 等. 沃诺拉赞与质子泵抑制剂治疗胃黏膜病变行内镜下黏膜剥离术(ESD)后溃疡的有效性 with 安全性比较的 Meta 分析[J]. *海峡药学*, 2021, 33(1): 126-130.
 - [29] MIAO T T, ZHANG Y, BAI L, et al. Vonoprazan vs. lansoprazole for the treatment of endoscopic submucosal dissection induced gastric ulcer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2023, 115(4): 168-174.
 - [30] ECHIZEN H. The first-in-class potassium-competitive acid blocker, vonoprazan fumarate: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2016, 55(4): 409-418.
 - [31] JENKINS H, SAKURAI Y, NISHIMURA A, et al. Randomised clinical trial: safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of repeated doses of TAK-438 (vonoprazan), a novel potassium-competitive acid blocker, in healthy male subjects [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 41(7): 636-648.
 - [32] FURUTA T, SHIRAI N, SUGIMOTO M, et al. Influence of *CYP2C19* pharmacogenetic polymorphism on proton pump inhibitor-based therapies[J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2005, 20(3): 153-167.
 - [33] 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.
 - [34] LEE S H, LEE C K, CHUNG I K, et al. Optimal duration of proton pump inhibitor in the treatment of endoscopic submucosal dissection-induced ulcers: a retrospective analysis and prospective validation study[J]. *Dig Dis Sci*, 2012, 57(2): 429-434.
 - [35] KAKUSHIMA N, FUJISHIRO M, KODASHIMA S, et al. Histopathologic characteristics of gastric ulcers created by endoscopic submucosal dissection[J]. *Endoscopy*, 2006, 38(4): 412-415.
 - [36] GOLDSTEIN J A. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2001, 52(4): 349-355.
 - [37] PARK C H, PARK J C, LEE H, et al. Second-look endoscopy after gastric endoscopic submucosal dissection for reducing delayed postoperative bleeding[J]. *Gut Liver*, 2015, 9(1): 43-51.

(收稿日期:2025-02-13 修回日期:2025-05-20)