

• 论 著 •

伏诺拉生在抗幽门螺杆菌治疗中的疗效研究

冉露, 刘露路, 王珏, 郑燕, 古赛[△]

(重庆医科大学附属第一医院消化内科, 重庆 400016)

[摘要] 目的 观察伏诺拉生(VNP)与奥美拉唑治疗幽门螺杆菌(Hp)的疗效及安全性。方法 将 2021 年 8 月至 2022 年 5 月该院消化内科收治的经胃镜检查证实为 Hp 感染的慢性胃炎患者 240 例应用 STATA 9.0 统计软件生成的随机数字序列随机分为质子泵抑制剂(PPI)14 d 组、VNP 14 d 组和 VNP 7 d 组, 每组 80 例。PPI 14 d 组、VNP 14 d 组、VNP 7 d 组患者中分别因失访脱落 2、3、4 例, PPI 14 d 组、VNP 7 d 组患者中均因未规律服药脱落 2 例, 脱落率均为 5.4%。PPI 14 d 组、VNP 14 d 组、VNP 7 d 组最终分别纳入患者 76、77、74 例。3 组患者均予以抗 Hp 治疗, 在接受枸橼酸铋钾颗粒 2.0 g, 每天 2 次; 阿莫西林胶囊 500 mg, 每天 2 次; 克拉霉素片 500 mg, 每天 2 次。VNP 7 d 组应用 VNP 20 mg, 每天 2 次, 连用 7 d; PPI 14 d 应用奥美拉唑 20 mg, 每天 2 次, 连用 14 d; VNP 14 d 应用 VNP 20 mg, 每天 2 次, 连用 14 d。治疗结束停药 4~6 周后空腹行碳 13 尿素呼气试验复查 Hp。比较 3 组患者 Hp 根除率及不良反应发生率。结果 PPI 14 d 组、VNP 14 d 组、VNP 7 d 组患者意向性治疗分析的根除率分别为 80.0%、83.8%、76.2%, 研究方案分析的根除率分别为 84.2%、87.0%、82.4%。3 组患者 Hp 根除率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。所有不良事件均为轻度, 3 组患者不良事件发生率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 VNP 7 d 方案耐受性良好, 其疗效和安全性与 PPI 14 d 方案和 VNP 14 d 方案相似。因此, VNP 7 d 方案或可作为根除 Hp 的推荐方案之一。

[关键词] 幽门螺杆菌; 伏诺拉生; 四联方案; 根除治疗

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.20.004

中图法分类号:R573.3

文章编号:1009-5519(2023)20-3437-05

文献标识码:A

Study on the efficacy of vonoprazan in the treatment of helicobacter pylori

RAN Lu, LIU Lulu, WANG Yu, ZHENG Yan, GU Sai[△]

(Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective** To observe the efficacy and safety of vonoprazan(VNP) and omeprazole in the treatment of *helicobacter pylori* (Hp). **Methods** A total of 240 patients with chronic gastritis confirmed by gastroscopy as Hp infection admitted to Department of Gastroenterology of this hospital from August 2021 to May 2022 were divided into the proton pump inhibitor(PPI) 14 d group, VNP 14 d group and the VNP 7 d group by the random number sequence generated by STATA 9.0 statistical software, with 80 cases in each group. There were two, three and four cases of shedding in the PPI 14 d group, VNP 14 d group and VNP 7 d group due to missing follow-up, respectively, and two and two cases of shedding in the PPI 14 d group and VNP 7 d group due to irregular medication, respectively, with a shedding rate of 5.4%. A total of 76, 77, and 74 patients in the PPI 14 d group, VNP 14 d group and VNP 7 d group were finally included. All patients in the three groups were given anti-Hp treatment, they received 2.0 g bismuth potassium citrate granule, twice a day+amoxicillin capsule 500 mg, twice a day+clarithromycin tablet 500 mg, twice a day, and a combination of 7 d VNP 20 mg twice a day(the VNP 7 d group), 14 d omeprazole 20 mg twice a day(the PPI 14 d group), or VNP 20 mg twice a day(the VNP 14 d group). Four to six weeks after the end of treatment, fasting carbon 13 urea breath test was performed to re-examine Hp. The eradication rate of Hp and the incidence of adverse reactions in the three groups were compared. **Results** The eradication rates of intentional treatment analysis of the PPI 14 d group, VNP 14 d group and VNP 7 d group were 80.0%, 83.8% and 76.2%, respectively, and the eradication rates of experimental protocol analysis were 84.2%, 87.0% and 82.4%, respectively. There was no significant difference in Hp clearance among the three groups($P>0.05$). All adverse events were

mild, and there was no significant difference in the incidence of adverse events among the three groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The VNP 7 d regimen is well tolerated, and its efficacy and safety are similar to the PPI 14 d regimen and VNP 14 d regimen. Therefore, the VNP 7 d regimen may be one of the recommended programs to eradicate Hp.

[Key words] Helicobacter pylori; Vonoprazan; Quadruple therapy; Eradication therapy

幽门螺杆菌(Hp)是微需氧革兰阴性菌,目前,已被公认为许多胃肠疾病的致病因素,尤其是与消化性溃疡、慢性活动性胃炎、胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤和胃癌的发病密切相关^[1-4]。Hp 高感染率和慢性性质给医疗资源带来了巨大的成本负担。我国专家共识推荐铋剂四联[质子泵抑制剂(PPI)+铋剂+2种抗菌药物]作为主要的经验性治疗根除 Hp 方案^[5]。随着抗菌药物耐药率的逐年升高,近年来, Hp 清除率逐渐降低,越来越多的研究通过调整抗菌药物和抑酸剂的组合提高清除率。

伏诺拉生(VNP)是一种新型钾离子竞争性酸阻断剂,抑酸效果确切,且具有起效快、作用时间长、安全性高等特点^[6-10]。近年来,有研究将 VNP 纳入三联抗 Hp 方案中得到不亚于基于 PPI 四联疗法的根除率^[11-12]。然而这些研究主要集中在日本,鉴于我国与日本人群 Hp 耐药率和 CYP2C19 基因多态性不同,且我国指南抗 Hp 推荐方案为四联疗法,目前,暂无研究探讨 VNP 纳入的四联抗 Hp 治疗是否也适合中国人群。因此,本研究比较了 VNP 与传统 PPI 在四联疗法中抗 Hp 治疗的疗效和不良反应,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料

1.1.1 研究对象 这是一项随机的、开放、平行组的研究。选取 2021 年 8 月至 2022 年 5 月本院消化内科收治的经胃镜检查证实为 Hp 感染的慢性胃炎患者 240 例作为研究对象。应用 STATA9.0 统计软件生成的随机数字序列随机分为 PPI 14 d 组、VNP 14 d 组、VNP 7 d 组,每组 80 例。PPI 14 d 组、VNP 14 d 组、VNP 7 d 组患者中分别因失访脱落 2、3、4 例, PPI 14 d 组、VNP 7 d 组患者中均因未规律服药脱落 2 例,脱落率为 5.4%。PPI 14 d 组、VNP 14 d 组、VNP 7 d 组最终分别纳入患者 76、77、74 例。本研究已于中国临床试验注册中心注册(注册号 ChiCTR2100052576);已通过本院伦理委员会审批(伦理审批号为 20212701)。

1.1.2 纳入标准 (1)年龄 20~70 岁;(2)碳-13 尿素呼气试验检测阳性,诊断为 Hp 现症感染;(3)签署本研究知情同意书;(4)近 3 个月未参与其他研究项目。

1.1.3 排除标准 (1)既往接受过清除 Hp 治疗;

(2)4 周内接受过抗菌药物、铋剂和 PPI 治疗;(3)有胃部手术史或胃镜检查有明确胃黏膜病变,如消化道出血、溃疡、肿瘤等;(4)有严重脏器功能衰竭、精神疾病及药物过敏史;(5)哺乳期、妊娠或计划在试验期间妊娠者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 PPI 14 d 组予以奥美拉唑 20 mg, 每天 2 次;枸橼酸铋钾颗粒 2.0 g, 每天 2 次;阿莫西林胶囊 1.0 g, 每天 2 次;克拉霉素片 500 mg, 每天 2 次,疗程为 14 d。VNP 14 d 组予以 VNP 20 mg, 每天 2 次;枸橼酸铋钾颗粒 2.0 g, 每天 2 次;阿莫西林胶囊 1.0 g, 每天 2 次;克拉霉素片 500 mg, 每天 2 次,疗程为 14 d。VNP 7 d 组予以 VNP 20 mg, 每天 2 次;枸橼酸铋钾颗粒 2.0 g, 每天 2 次;阿莫西林胶囊 1.0 g, 每天 2 次;克拉霉素片 500 mg, 每天 2 次,疗程为 7 d。

1.2.2 资料收集 开始治疗前记录 3 组患者人口统计学特征(包括现病史和既往史)。

1.2.3 疗效判断 治疗结束 4~6 周后于门诊复查碳-13 尿素呼气试验,阳性表明治疗失败;反之则根除治疗成功。

1.2.4 观察指标 观察并记录 3 组患者 Hp 根除率,以及治疗过程中头痛、腹泻、腹胀、乏力、呕吐等不良反应发生情况。

1.2.5 随访 治疗结束后次日及 4 周后电话随访 1 次。

1.3 统计学处理 应用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析;计数资料以率或构成比表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者一般资料比较 3 组患者年龄、性别、体重指数、基础疾病史比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 3 组患者 Hp 根除率比较 PPI 14 d 组、VNP 14 d 组、VNP 7 d 组患者意向性治疗分析的根除率分别为 80.0%、83.8%、76.2%,研究方案治疗分析的根除率分别为 84.2%、87.0%、82.4%。3 组患者 Hp 根除率比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 3 组患者不良发应发生情况比较 3 组患者主要不良反应为恶心、腹泻、反酸等,所有症状均较轻,均可忍受,停药后症状消失。整个研究过程中无严重

不良反应发生。3 组患者不良反应发生率比较,差异 无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 1 3 组患者一般资料比较

项目	PPI 14 d 组($n=80$)	VNP 14 d 组($n=80$)	VNP 7 d 组($n=80$)	F/χ^2	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	41.13±11.91	41.91±10.24	42.35±11.90	0.64	0.79
性别[$n(\%)$]					
男	38(47.5)	41(51.2)	45(56.2)		
女	42(52.5)	39(48.8)	35(43.8)	0.32	0.54
身高($\bar{x}\pm s$,cm)	164.11±7.84	165.13±7.35	163.86±7.55	0.61	0.54
体重($\bar{x}\pm s$,kg)	61.16±10.83	61.85±10.59	61.53±10.49	0.23	0.92
体重指数($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	22.56±2.55	22.57±2.81	22.79±2.60	0.12	0.83
饮酒史[$n(\%)$]	13(16.2)	15(18.8)	16(20.0)	0.15	0.82
吸烟史[$n(\%)$]	11(13.8)	17(21.2)	10(12.5)	0.57	0.26
基础疾病[$n(\%)$]					
高血压	19(23.8)	18(22.5)	15(18.8)	0.21	0.73
高脂血症	11(13.8)	9(11.2)	11(13.8)	0.40	0.86
冠心病	7(8.8)	9(11.3)	10(12.5)	0.37	0.74
糖尿病	9(11.2)	12(15.0)	10(12.5)	0.46	0.77
其他	4(5.0)	5(6.2)	5(6.2)	0.22	0.93

表 2 3 组患者 Hp 根除率比较[$n(\%)$]

组别	意向性治疗		研究方案治疗	
	n	根除率	n	根除率
PPI 14 d 组	80	64(80.0)	76	64(84.2)
VNP 14 d 组	80	67(83.8)	77	67(87.0)
VNP 7 d 组	80	61(76.2)	74	61(82.4)
χ^2	—	1.41	—	0.62
P	—	0.50	—	0.73

注:—表示无此项。

表 3 3 组患者不良发应发生情况比较

项目	PPI 14 d 组	VNP 14 d 组	VNP 7 d 组	χ^2	P
	($n=76$)	($n=77$)	($n=74$)		
恶心	3(3.9)	2(2.6)	2(2.7)	0.29	0.86
腹胀	1(1.3)	2(2.6)	0	2.03	0.36
腹泻	1(1.3)	1(1.3)	1(1.4)	0	0.99
便秘	0	0	1(1.4)	2.00	0.37
返酸	1(1.3)	2(2.6)	1(1.4)	0.51	0.78
头晕	0	1(1.3)	0	2.00	0.37
乏力	0	1(1.3)	0	2.00	0.37
皮疹	1(1.3)	0	2(2.7)	2.03	0.36
合计	7(9.2)	9(11.7)	7(9.5)	0.30	0.83

3 讨 论

Hp 是世界公认的传染性疾病,我国自然人群 Hp 感染率超过 50%^[13]。1994 年世界卫生组织将 Hp 列

为一级致癌因子,因此,根除 Hp 是治疗慢性胃病、预防胃癌的重要环节。

我国专家共识将铋剂+PPI+2 种抗菌药物的标准四联方案作为首次根治 Hp 的首选,疗程为 14 d^[5]。近年来,多项研究表明,标准四联方案的 Hp 根除率有明显下降的趋势,其原因主要为抗菌药物的耐药性逐年上升,PPI 受 CYP2C19 肝药酶的影响。因此,为提高 Hp 根除率,除可根据药敏试验结果选择更高效耐药性低的抗菌药物外,也可改良抑酸剂的使用方法^[14]。抑酸剂抗 Hp 的机制主要是通过抑制胃酸分泌、提高胃内 pH,影响 Hp 的定植环境,增强抗菌药物的作用(包括降低最小抑菌浓度、增加抗菌药物化学稳定性和提高胃液内抗菌药物浓度)^[15]。然而 PPI 受宿主参与 PPI 代谢的 CYP2C19 基因多态性因素影响,对不同人群抑酸效果差异较大,因此,选择作用稳定、疗效好、受 CYP2C19 基因多态性影响较小的抑酸剂十分重要^[16-18]。

VNP 是一种新型口服抑酸剂,于 2015 年在日本获得批准使用,不同于 PPI,其是一种可逆的钾离子竞争性酸阻断剂,比 PPI 具有更快、更强、更持久的抑酸作用,且服药方便,不受饮食的影响,餐前后服药均可^[6-9]。目前,大多数关于 VNP 的研究集中在三联疗法方面,日本有许多研究对 VNP 和 PPI 7 d 的三联疗法用于根除 Hp 的一、二线治疗进行了比较^[19-23]。一项仅包含随机对照试验的荟萃分析结果显示,使用 VNP 作为 PPI 替代剂的三联疗法的 Hp 根除率明显

升高,分别为 91.4%、74.8%,不良反应发生率低较低,分别为 32.7%、40.5%^[24]。

韩国一项仅纳入 40 例患者的小样本随机对照研究观察了 14 d VNP 与兰索拉唑含铋四联方案根除 Hp 的安全性,结果显示,与 PPI 四联疗法比较,铋剂加入 VNP 三联疗法后铋的药代动力学及安全性无明显差异,二者不良反应主要为胃肠道症状(大便颜色改变、腹泻等),无严重不良反应^[25]。但其样本量较小,且中、韩两国患者 Hp 耐药性不同,故本研究在中国人群中将标准 14 d 四联疗法中的抑酸剂从 PPI 换成新型钾离子竞争性酸阻断剂进行了研究,同时,因国外 7 d 三联疗法 Hp 根除率良好,故增加了 7 d VNP 四联组,以期缩短疗程,提高患者依从性。

本研究结果显示,7、14 d VNP 四联疗法与 14 d PPI 四联疗法疗程清除率均无明显差异。故 VNP7 d 或 14 d 四联疗法或可作为我国根除 Hp 的治疗方案之一。因多数 PPI 均从肝药酶 CYP2C19 代谢^[26],当患者已服用经该酶代谢的相关药物(如氯吡格雷、伏立康唑等)时,为避免药物相互作用影响疗效,可考虑选择 VNP 四联方案抗 Hp。此外,有研究表明,存在克拉霉素耐药的情况下三联疗法中基于 VNP 的方案较 PPI 方案根除率明显升高,四联方案中 VNP 方案或可在我国克拉霉素耐药性较高地区展现出同样的优势^[24]。同时,VNP 服用时间不受进食影响,且疗程可为 PPI 方案一半,也可提高患者依从性,进而提高 Hp 根除率。然而,7 d VNP 四联疗法 Hp 根除率未达可接受水平(意见性治疗:85%)^[27],未来需更多研究结合药敏试验证实及提高其有效性。

本研究结果显示,14 d VNP 方案优于 14 d PPI 方案,但无明显差异。考虑有以下原因:(1)酸性环境下铋剂形成氧化铋,而 VNP 的抑酸效果迅速而持久,影响了铋剂的抗菌作用^[28-31],故 14 d VNP 方案中虽抑酸剂疗效强,但药物之间的相互作用影响了整体 Hp 根除率。pH 感染率较高的情况下抗菌药物能更好地发挥作用,VNP 四联中如何通过控制铋剂与抑酸剂的给药间隔时间,进而控制 pH 才能使铋剂和抗菌药物同时发挥最大的抗菌作用尚有待于进一步研究^[32]。(2)未进行药敏试验,不能明确 2 组患者抗菌药物耐药率是否一致。

本研究结果显示,基于 VNP 治疗的不良反应包括恶心、腹胀、腹泻、反酸等不良事件持续时间较短,无严重不良反应,且其不良反应与传统 PPI 相似。表明基于 VNP 的根除治疗是一种耐受性良好的方案。

本研究存在一定局限性:(1)本研究为单中心;(2)样本量较小;(3)没有进行药敏试验指导抗菌药物的选择;(4)本研究为开放性试验,存在多种偏倚,已采用随机化及用客观指标记录主要结局以减少偏倚。

总之,本研究观察到在中国人群中基于 VNP 的抗 Hp 治疗与 PPI 方案无明显差异,作为一种新的选择具有临床推广应用价值。但就其 7 d 疗法尚需开展大样本、多中心研究加以验证,以期能缩短抗菌疗程、提高患者依从性、减少不良反应和抗菌药物对肠道菌群的影响。

参考文献

- [1] GISBERT J P, CALVET X, COSME A, et al. Long-term follow-up of 1 000 patients cured of *Helicobacter pylori* infection following an episode of peptic ulcer bleeding[J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107(8): 1197-1204.
- [2] FORD A C, YUAN Y, FORMAN D, et al. *Helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric neoplasia[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 7(7): CD005583.
- [3] SUZUKI H, MOAYYEDI P. *Helicobacter pylori* infection in functional dyspepsia[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013, 10(3): 168-174.
- [4] FOCK K M, GRAHAM D Y, MALFERTH EINER P. *Helicobacter pylori* research: Historical insights and future directions[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013, 10(8): 495-500.
- [5] LIU W Z, XIE Y, LU H, et al. Fifth Chinese national consensus report on the management of *helicobacter pylori* infection[J]. *Helicobacter*, 2018, 23(2): e12475.
- [6] 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): 1048-1459.
- [7] YAMASAKI H, KAWAGUCHI N, NONAKA M, et al. In vitro metabolism of TAK-438, vonoprazan fumarate, a novel potassium-competitive acid blocker[J]. *Xenobiotica*, 2017, 47(12): 1027-1034.
- [8] 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.
- [9] INATOMI N, MATSUKAWA J, SAKURAI

- Y, et al. Potassium-competitive acid blockers: Advanced therapeutic option for acid-related diseases[J]. *Pharmacol Ther*, 2016, 168: 12-22.
- [10] ABDEL-AZIZ Y, METZ D C, HOWDEN C W. Review article: Potassium-competitive acid blockers for the treatment of acid-related disorders[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2021, 53(7): 794-809.
- [11] MURAKAMI K, SAKURAI Y, SHIINO M, et al. Vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, as a component of first-line and second-line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A phase III, randomised, double-blind study[J]. *Gut*, 2016, 65(9): 1439-1446.
- [12] 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.
- [13] HOUI J K Y, LAI W Y, NG W K, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis[J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(2): 420-429.
- [14] FALLONE C A, MOSS S F, MALFERTH EINER P. Reconciliation of recent *Helicobacter pylori* treatment guidelines in a time of increasing resistance to antibiotics[J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(1): 44-53.
- [15] ERAH P O, GODDARD A F, BARRETT D A, et al. The stability of amoxicillin, clarithromycin and metronidazole in gastric juice: Relevance to the treatment of *Helicobacter pylori* infection[J]. *J Antimicrob Chemother*, 1997, 39(1): 5-12.
- [16] HONG J, SHU X, LIU D, et al. Antibiotic resistance and CYP2C19 polymorphisms affect the efficacy of concomitant therapies for *Helicobacter pylori* infection: An open-label, randomized, single-centre clinical trial[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71(8): 2280-2285.
- [17] ANAGNOSTOPOULOS G K, TSIAKOS S, MA RGANTINIS G, et al. Esomeprazole versus omeprazole for the eradication of *Helicobacter pylori* infection: Results of a randomized controlled study [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2004, 38(6): 503-506.
- [18] MCNICHOLL A G, LINARES P M, NYSSSEN O P, et al. Meta-analysis: Esomeprazole or rabeprazole vs. first-generation pump inhibitors in the treatment of *Helicobacter pylori* infection[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 36(5): 414-425.
- [19] 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.
- [20] NODA H, NOGUUCHI S, YOSHIMINE T, et al. A novel potassium-competitive acid blocker improves the efficacy of clarithromycin-containing 7-day triple therapy against *Helicobacter pylori*[J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2016, 25(3): 283-288.
- [21] SHICHIJO S, HIRATA Y, NIIKURA R, et al. Vonoprazan versus conventional proton pump inhibitor-based triple therapy as first-line treatment against *Helicobacter pylori*: A multicenter retrospective study in clinical practice[J]. *J Dig Dis*, 2016, 17(10): 670-675.
- [22] SAKURAI K, SUDA H, IDO Y, et al. Comparative study: Vonoprazan and proton pump inhibitors in *Helicobacter pylori* eradication therapy[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(4): 668-675.
- [23] KATAYAMA Y, TOYODA K, KUSANO Y, et al. Efficacy of vonoprazan-based second-line *Helicobacter pylori* eradication therapy in patients for whom vonoprazan-based first-line treatment failed[J]. *Gut*, 2017, 66(4): 752-753.
- [24] LYU Q J, PU Q H, ZHONG X F, et al. Efficacy and safety of vonoprazan-based versus proton pump inhibitor-based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 9781212.
- [25] HUH K Y, CHUNG H, KIM Y K, et al. Evaluation of safety and pharmacokinetics of bismuth-containing quadruple therapy with either vonoprazan or lansoprazole for *Helicobacter pylori* eradication [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 88(1): 138-144. (下转第 3448 页)

- tion, management, and special considerations [J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2017, 19(9):65.
- [34] FERROZ S, DONNELLY K M. Not just to survive but to thrive: Delirium in the pediatric cardiac ICU [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2020, 35(1):70-75.
- [35] SILVER G, TRAUBE C. A systematic approach to family engagement: Feasibility pilot of a pediatric delirium management and prevention toolkit [J]. *Palliat Support Care*, 2019, 17(1):42-45.
- [36] 何珊. 儿童谵妄评估量表研究现状与康奈尔儿童谵妄量表的汉化及临床应用 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2019.
- [37] HARRIS J, RAMELET A S, VAN DIJK M, et al. Clinical recommendations for pain, sedation, withdrawal and delirium assessment in critically ill infants and children: An ESPNIC position statement for healthcare professionals [J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42(6):972-986.
- [38] HOSHINO H, MATSUSHI Y, ENOMOTO Y, et al. The validity and reliability of the Japanese version of the Cornell assessment of pediatric delirium [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2020, 21(5):e267-273.
- [39] SIMONSEN B Y, LISBY M, TRAUBE C, et al. The Cornell assessment of pediatric delirium; translation and inter-rater reliability in a Danish pediatric intensive care unit [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2019, 63(7):900-904.
- [40] BARBOSA M, DUARTE M, BASTOS V C S, et al. Translation and cross-cultural adaptation of the Cornell assessment of pediatric delirium scale for the Portuguese language [J]. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2018, 30(2):195-200.
- [41] SIMEONE S, REA T, GARGIULO G, et al. Cornell assessment of pediatric delirium: Italian cultural validation and preliminary testing [J]. *Prof Inferm*, 2019, 72(1):25-33.
- [42] 何珊, 王亚力, 左泽兰. 中文版康奈尔儿童谵妄量表的临床初步应用 [J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57(5):344-349.
- [43] MCGETRICK M E, LACH C, MULLEN J E, et al. Assessing nursing and pediatric resident understanding of delirium in the pediatric intensive care unit [J]. *Crit Care Nurs Clin North Am*, 2019, 31(4):481-488.
- [44] LAUDONE T W, BECK S D, LAHR H J. Evaluation of melatonin practices for delirium in pediatric critically ill patients [J]. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2021, 26(4):361-365.
- (收稿日期: 2023-03-09 修回日期: 2023-06-12)
-
- (上接第 3441 页)
- [26] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 质子泵抑制剂临床应用指导原则 (2020 年版) [J]. *中国实用乡村医生杂志*, 2021, 28(1):1-9.
- [27] GRAHAM D Y, LU H, YAMAOKA Y. A report card to grade helicobacter pylori therapy [J]. *Helicobacter*, 2007, 12(4):275-278.
- [28] MARSHALL B J, ARMSTRONG J A, FRANCIS G J, et al. Antibacterial action of bismuth in relation to campylobacter pyloridis colonization and gastritis [J]. *Digestion*, 1987, 37 Suppl 2:16-30.
- [29] JIANG W X, QI J R, LIAO J S, et al. Structural characterization of pectin-bismuth complexes and their aggregation in acidic conditions [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 154:788-794.
- [30] DORE M P, LU H, GRAHAM D Y. Role of bismuth in improving Helicobacter pylori eradication with triple therapy [J]. *Gut*, 2016, 65(5):870-878.
- [31] GRAHAM D Y, DORE M P, LU H. Understanding treatment guidelines with bismuth and non-bismuth quadruple Helicobacter pylori eradication therapies [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2018, 16(9):679-687.
- [32] 唐莉, 蔡燕峰, 杨勤, 等. 关于铋剂与质子泵抑制剂联用的思考 [J]. *医学争鸣*, 2020, 11(1):53-57.
- (收稿日期: 2023-03-23 修回日期: 2023-05-16)