

# 不同剂量伏诺拉生用于幽门螺杆菌感染一线治疗的前瞻性队列研究

孙梓铭<sup>1</sup> 王少军<sup>2</sup> 刘东岳<sup>2</sup> 修辉<sup>2</sup> 王荣玉<sup>2</sup> 刘希双<sup>2</sup>

(1 青岛大学医学部, 山东 青岛 266071; 2 青岛大学附属医院消化内科)

**[摘要]** 目的 评估低剂量及标准剂量伏诺拉生四联方案治疗幽门螺杆菌(Hp)的效果、安全性、经济学效益及患者依从性。方法 选择 2023 年 3—8 月在我院确诊 Hp 感染的 531 例患者,按所受治疗药物不同分为艾司奥美拉唑(Ebid)组(口服艾司奥美拉唑 20 mg, 2 次/d),标准剂量伏诺拉生(Vbid)组(口服伏诺拉生 20 mg, 2 次/d)及低剂量伏诺拉生(Vqd)组(口服伏诺拉生 20 mg, 1 次/d),各组患者 Hp 四联治疗的其余 3 种药物相同(口服阿莫西林 1 000 mg,克拉霉素 500 mg,枸橼酸铋钾 600 mg,均 2 次/d),疗程 14 d。所有患者停药 4 周后检查 Hp 根除率[按意向(ITT)分析及按方案(PP)分析]、症状好转情况、不良事件发生情况及患者依从性,对各组方案进行成本-效果分析(行 ITT 及 PP 分析)。结果 三组患者 Hp 根除率在 ITT 及 PP 分析中均有差异显著( $\chi^2_{ITT}=6.351, P_{ITT}<0.05$ ;  $\chi^2_{PP}=7.376, P_{PP}<0.05$ ),且 Vbid 组根除率均明显优于 Ebid 组( $\chi^2_{ITT}=6.077, P_{ITT}<0.016$ ;  $\chi^2_{PP}=6.821, P_{PP}<0.016$ )。三组方案均获得较高的症状好转率,但组间无显著差异( $P>0.05$ )。各组发生的不良事件均较轻微,其中 Vqd 组不良事件发生率显著低于 Ebid 组( $\chi^2=6.058, P<0.016$ )。三组患者依从率无显著差异( $P>0.05$ ),但均超过 95%。ITT 及 PP 分析 Vqd 组的成本-效果比均低于 Vbid、Ebid 组。结论 低剂量伏诺拉生四联方案与标准剂量疗效相当(两者均优于艾司奥美拉唑四联方案),但具有更好的安全性及成本效益,值得在临床 Hp 根除治疗中推广。

**[关键词]** 质子泵抑制剂;奥美拉唑;幽门螺杆菌;疾病消除;成本及成本分析

**[中图分类号]** R573.6 **[文献标志码]** A

## Different doses of vonoprazan as the first-line treatment of *Helicobacter pylori* infection: A prospective cohort study

SUN Ziming, WANG Shaojun, LIU Dongyue, XIU Hui, WANG Rongyu, LIU Xishuang (Faculty of Medicine, Qingdao University, Qingdao 266071, China)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the efficacy, safety, compliance, and economic benefits of low-dose or standard-dose vonoprazan quadruple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori* (Hp). **Methods** A total of 531 patients who were diagnosed with Hp infection in our hospital from March to August 2023 were enrolled and divided into esomeprazole (Ebid) group (oral administration of esomeprazole 20 mg twice a day), standard vonoprazan (Vbid) group (oral administration of vonoprazan 20 mg twice a day), and low-dose vonoprazan (Vqd) group (oral administration of vonoprazan 20 mg once a day), and the remaining three drugs of Hp quadruple therapy were the same for the three groups (oral administration of amoxicillin 1 000 mg, clarithromycin 500 mg, and bismuth potassium citrate 600 mg, twice a day), with a course of treatment of 14 days. All patients were examined for Hp eradication rate (based on the intention-to-treat [ITT] analysis and the per-protocol [PP] analysis), symptom improvement, adverse events, and patient compliance after 4 weeks of drug withdrawal, and a cost-effectiveness analysis was performed for the regimens in each group (including the ITT and PP analyses). **Results** There was a significant difference in Hp eradication rate between the three groups in the ITT and PP analyses ( $\chi^2_{ITT}=6.351, P_{ITT}<0.05$ ;  $\chi^2_{PP}=7.376, P_{PP}<0.05$ ), and the Vbid group had a significantly better Hp eradication rate than the Ebid group ( $\chi^2_{ITT}=6.077, P_{ITT}<0.016$ ;  $\chi^2_{PP}=6.821, P_{PP}<0.016$ ). The regimens in all three groups achieved a relatively high symptom improvement rate, with no significant difference between the three groups ( $P>0.05$ ). All three groups had mild adverse events, and the Vqd group had a significantly lower incidence rate of adverse events than the Ebid group ( $\chi^2=6.058, P<0.016$ ). There was no significant difference in compliance rate between the three groups ( $P>0.05$ ), with a compliance rate of  $>95\%$  in all three groups. The Vqd group had a lower cost-effectiveness ratio than the Vbid and Ebid groups in both ITT and PP analyses. **Conclusion** The low-dose vonoprazan quadruple regimen has comparable efficacy to the standard-dose regimen, and both regimens have better efficacy than esomeprazole quadruple regimen. The low-dose vonoprazan quadruple regimen has better safety and cost-effectiveness and thus holds promise for clinical application in Hp eradication therapy.

**[KEY WORDS]** Proton pump inhibitors; Omeprazole; *Helicobacter pylori*; Disease eradication; Costs and cost analysis

[收稿日期] 2024-04-27; [修订日期] 2024-06-12

[基金项目] 青岛市科技攻关计划项目(23-1-4-xxgg-20-nsh)

[通讯作者] 刘希双, Email: liuxishuang1@sina.com

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)是一种定植于胃内的致病菌,其感染了世界上超过 50%的

人群<sup>[1]</sup>。Hp 慢性感染被证实与消化性溃疡、慢性胃炎、胃腺癌、黏膜相关淋巴组织淋巴瘤等多种胃肠疾病密切相关<sup>[2-3]</sup>。根除 Hp 可阻止胃癌前病变进展并显著改善胃体萎缩,能有效预防胃癌发生<sup>[4-5]</sup>。近年来,随着 Hp 耐药性增加, Hp 的根除率在不断下降。我国将含铋四联方案(两种抗生素、铋剂及一种抑酸剂)作为根除 Hp 的一线方案<sup>[6]</sup>。我国最常用的抑酸剂是质子泵抑制剂(PPIs),但 PPIs 的疗效很大程度上取决于参与其代谢的 *CYP2C19* 基因多态性,快代谢型人群 PPIs 清除过快会影响 Hp 的根除率<sup>[7]</sup>。伏诺拉生是一种比 PPIs 起效更快速、显著且持久的强效新型钾离子竞争性酸阻滞剂,在包含日本在内的数个国家已被用于 Hp 感染的治疗<sup>[8-9]</sup>。国外的相关研究结果表明,标准剂量的伏诺拉生(20 mg, 2 次/d)治疗 Hp 根除率比 PPIs 更高<sup>[10-11]</sup>,而低剂量伏诺拉生(20 mg, 1 次/d)与艾司奥美拉唑抑酸效果相近<sup>[12]</sup>。本研究旨在探究不同剂量伏诺拉生根除 Hp 的有效性及安全性,现将研究结果报告如下。

## 1 对象及方法

### 1.1 研究对象

结合临床经验及之前的一项研究结果<sup>[13]</sup>,假设艾司奥美拉唑含铋四联方案 Hp 根除率为 83%,伏诺拉生含铋四联方案 Hp 根除率为 93%,失访率为 10%,检验效能 80%, $\alpha = 0.05$ ,采用 PASS 2021 (NCSS, LLC)计算本研究至少需 447 例患者。选择 2023 年 3—8 月于我院平度院区确诊为 Hp 感染的 18~60 岁患者共 701 例,确诊方式:①<sup>13</sup>C 尿素呼气试验;②快速尿素酶试验,其中任意一项为阳性即定义为 Hp 感染。患者排除标准:①既往接受过 Hp 根除治疗者;②妊娠或哺乳期者;③对该疗法所用药物过敏者;④严重心、肺、肝肾脏器功能不全者。

所选患者中最终有 531 例纳入本研究,按照接受治疗药物不同(结合临床经验及患者意愿)分为艾司奥美拉唑(Ebid)组 199 例,标准剂量伏诺拉生(Vbid)组 182 例,低剂量伏诺拉生(Vqd)组 150 例。三组患者均采用含铋四联方案根除 Hp 感染,口服阿莫西林(1 000 mg, 2 次/d),克拉霉素(500 mg, 2 次/d),枸橼酸铋钾(600 mg, 2 次/d);Ebid 组患者的抑酸剂为艾司奥美拉唑(20 mg, 2 次/d),Vbid 组患者抑酸剂为伏诺拉生(20 mg, 2 次/d),Vqd 组患者抑酸剂为伏诺拉生(20 mg, 1 次/d)。其中枸橼酸铋钾、伏诺拉生及艾司奥美拉唑均在餐前 30 min 服

用,阿莫西林和克拉霉素在餐后服用。各组疗程均为 14 d。各组患者的基线资料,包括性别、年龄、体质指数(BMI)、吸烟史、饮酒史、居住地、用餐习惯等比较无统计学差异( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 三组患者基线资料比较

指标	Ebid 组 (n=199)	Vbid 组 (n=182)	Vqd 组 (n=150)
性别[例(X/%)]			
男	102(51.26)	90(49.45)	76(50.67)
女	97(48.74)	92(50.55)	74(49.33)
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	45.71 $\pm$ 9.40	45.49 $\pm$ 10.14	45.30 $\pm$ 9.69
BMI(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	23.91 $\pm$ 2.75	23.58 $\pm$ 2.62	23.36 $\pm$ 3.14
居住地[例(X/%)]			
城镇	94(47.24)	79(43.41)	78(52.00)
乡村	105(52.76)	103(56.59)	72(48.00)
用餐习惯[例(X/%)]			
外出聚餐	46(23.11)	37(20.33)	46(30.67)
家庭用餐	153(76.89)	145(79.67)	104(69.33)
吸烟史[例(X/%)]	69(34.67)	72(39.56)	48(32.00)
饮酒史[例(X/%)]	77(38.69)	75(41.21)	49(32.67)

### 1.2 随访及指标收集

治疗过程中通过电话对患者进行随访,记录患者的依从性及不良事件(AEs)发生情况,并提醒患者在服药期间禁烟禁酒;治疗结束后电话告知患者停药 4 周,停药期间暂停服用抗生素、铋剂及抑酸剂,停药 4 周后到医院复查<sup>13</sup>C 尿素呼气试验。

主要观察指标为 Hp 根除率,以治疗结束 4 周后复查<sup>13</sup>C 呼气试验阴性为 Hp 根除成功。Hp 根除率采取按意向(ITT)分析和按方案(PP)分析分别计算,ITT 分析包括纳入研究的所有患者,PP 分析剔除了失访及未完成服药患者,根除率<sub>ITT</sub> = 根除成功人数  $\div$  总人数,根除率<sub>PP</sub> = 根除成功人数  $\div$  (总人数 - 失访及未完成服药人数)。次要观察指标包括患者依从率、Hp 症状好转率及 AEs 发生率,症状改善情况通过问卷评分形式记录,若治疗后评分  $\leq$  治疗前评分的 2/3,则认为症状有好转, Hp 症状好转率 = 好转人数  $\div$  治疗前出现 Hp 感染症状的人数,患者依从率 = 完成服药人数  $\div$  总人数, AEs 发生率 = AEs 发生人数  $\div$  总人数。

### 1.3 成本-效果分析

为比较不同方案的药物经济学差异,本研究进行了成本-效益分析,但仅评估由治疗药物(抑酸剂、抗生素、铋剂)成本构成的直接医疗成本,疗效通过 Hp 根除率表示。成本效果比(CER) = 直接医疗成本  $\div$  Hp 根除率。增量成本效果比(ICER) = 增量成本  $\div$  Hp 增量根除率,“增量”为 Vbid 或者 Vqd 组较

Ebid 组根除率增加 1% 需付出的额外成本。Vbid 或 Vqd 组增量成本 = Vbid 或 Vqd 组成本 - Ebid 组成本, Vbid 或 Vqd 组增量根除率 = Vbid 或 Vqd 组根除率 - Ebid 组根除率。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件对数据进行统计学分析,符合正态分布的定量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用单因素方差分析;定性资料以例(率)表示,多组间比较采用  $\chi^2$  检验或费舍尔精确检验,两两间比较采用 Bonferroni 检验。Bonferroni 检验以校正  $P < 0.016$  为差异具有统计学意义,其他检验则以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 三组患者 Hp 根除率比较

ITT 分析中 Ebid、Vbid、Vqd 组患者的 Hp 根除率为 81.91%、90.65%、87.33%, Hp 根除率差异显著 ( $\chi^2_{ITT} = 6.351, P_{ITT} < 0.05$ ); 其中 Vbid 组根除率显著高于 Ebid 组 ( $\chi^2_{ITT} = 6.077, P_{ITT} < 0.016$ ), Vqd 组与 Vbid 组根除率差异无显著意义 ( $P_{ITT} > 0.05$ )。PP 分析中 Ebid、Vbid、Vqd 组根除率分别为 85.34%、93.75%、90.97%, Hp 根除率差异显著 ( $\chi^2_{PP} = 7.376, P_{PP} < 0.05$ ); 其中 Vbid 组根除率显著高于 Ebid 组 ( $\chi^2_{PP} = 6.821, P_{PP} < 0.016$ ), Vqd 组与 Vbid 组根除率差异无显著性 ( $P_{PP} > 0.05$ )。

### 2.2 三组患者依从率、Hp 症状好转率及 AEs 发生率比较

三组患者的依从率及 Hp 症状好转率均无显著差异 ( $P > 0.05$ ), AEs 发生率差异显著 ( $\chi^2 = 6.197, P < 0.05$ ), 其中 Vqd 组 AEs 发生率显著低于 Ebid 组 ( $\chi^2 = 6.058, P < 0.016$ ), Vbid 组与 Ebid 组 AEs 发生率无显著差异 ( $P > 0.016$ )。AEs 中口腔异味发生率在三组间有显著差异 ( $P < 0.05$ )。但所有患者均无严重 AEs 发生,且停药后 AEs 症状均消失。见表 2。

### 2.3 成本-效果分析

ITT 分析中, Ebid、Vbid、Vqd 组患者 CER 分别为 2.70、2.70、2.01, Vbid、Vqd 组患者 ICER 分别为 2.73、-8.37; PP 分析中, Ebid、Vbid、Vqd 组患者 CER 分别为 2.59、2.61、1.93, Vbid、Vqd 组患者 ICER 分别为 2.84 和 -8.06。

## 3 讨论

我国一项流行病学研究显示, 中国是 Hp 感染

表 2 三组患者依从性率、Hp 症状好转率及 AEs 发生率比较[例(χ/%)]

指标	Ebid 组 (n=199)	Vbid 组 (n=182)	Vqd 组 (n=150)
依从率	191(95.98)	176(96.70)	144(96.00)
Hp 症状好转率*	79(71.82)	78(82.11)	80(81.63)
AEs 发生率	32(16.08)	26(14.29)	11( 7.33)
嗝气	1( 0.50)	0( 0.00)	0( 0.00)
腹部不适	1( 1.00)	0( 0.00)	0( 0.00)
便秘	4( 2.01)	3( 1.65)	0( 0.00)
恶心	9( 4.52)	9( 4.95)	2( 1.33)
呕吐	0( 0.00)	2( 1.10)	0( 0.00)
乏力	2( 1.01)	1( 0.55)	1( 0.67)
腹痛	1( 0.50)	1( 0.55)	2( 1.33)
腹胀	2( 1.01)	0( 0.00)	0( 0.00)
口腔异味	5( 2.51)	0( 0.00)	0( 0.00)
味觉障碍	0( 0.00)	2( 1.10)	2( 1.33)
头晕	1( 0.50)	1( 0.55)	2( 1.33)
皮疹	0( 0.00)	0( 0.00)	1( 0.67)
口干	6( 3.02)	7( 3.85)	1( 0.67)

\*: 治疗前 Ebid 组共有 110 例患者有症状, Vbid 组共有 95 例患者有症状, Vqd 组共有 98 例患者有症状

的高发地区<sup>[14]</sup>。但近年来我国 Hp 根除率在逐渐下降, 其主要原因包括耐药菌株增加及患者治疗依从性下降等<sup>[15]</sup>。强效性抑酸剂可提高 Hp 治疗的根除率, 其抑酸作用有助于: ①降低 Hp 的定植活性; ②降低抗生素的最低抑菌浓度; ③使 Hp 处于繁殖状态<sup>[16-17]</sup>。同时, 夜间酸突破现象与 Hp 的根除率下降密切相关<sup>[18]</sup>。伏诺拉生是一种新型钾离子竞争性酸阻滞剂, 具有比 PPIs 更快、更强且持久的抑酸作用<sup>[19-20]</sup>。伏诺拉生能在胃壁细胞的酸分泌小管中长期停留, 在夜间仍能保持胃内较高的 pH 值, 有利于克服夜间酸突破现象<sup>[17, 21-22]</sup>。一项涵盖了 64 487 例患者的荟萃分析显示, 以伏诺拉生为基础的三联疗法比以 PPIs 为基础的三联疗法具有更高的 Hp 根除率<sup>[23]</sup>。

为增加本研究结果的可靠性, 我们对 Hp 根除率同时进行了 ITT 和 PP 分析, 分析结果表明, 与公认高效的艾司奥美拉唑四联方案相比, 低剂量及标准剂量伏诺拉生四联方案均取得了较好疗效, 其中标准剂量伏诺拉生方案 Hp 根除率优于艾司奥美拉唑四联方案。一般来说, 标准剂量伏诺拉生的抑酸效果强于低剂量伏诺拉生, 但本研究显示低剂量与标准剂量伏诺拉生方案的 Hp 根除率无显著差异。造成这一结果的原因可能包括以下两点: ①低剂量伏诺拉生已达到根除 Hp 的抑酸需求; ②本研究为单中心研究, 样本量不足导致结果产生误差。若要进一步明确两种方案 Hp 根除率的差异, 可能需要



扩大样本量、进行多中心研究及相关基础研究。本研究中三组方案均获得了较高的症状好转率及依从率,但三组间无显著差异。另外,Ebid、Vbid、Vqd 组各有 5、3、2 例因 AEs 中止服药,上述 10 人均无严重 AEs 发生。三组患者 AEs 较轻且迅速可逆,其中低剂量伏诺拉生方案相较艾司奥美拉唑方案 AEs 发生率更低,而标准剂量伏诺拉生方案与艾司奥美拉唑方案 AEs 发生率相近。低剂量伏诺拉生方案的低 AEs 发生率可能与其用药量较少有关。与之前一项低剂量伏诺拉生四联方案用于 Hp 根除的研究结果相似<sup>[24]</sup>,本研究认为低剂量伏诺拉生有望替代艾司奥美拉唑,成为根除 Hp 一线治疗潜在推荐方案,但本项研究当中 Vqd 组的 Hp 根除率(90.97%)低于上述研究(97.4%),这可能与上述研究使用呋喃唑酮代替了克拉霉素作为四联方案中的抗生素有关。然而,尽管呋喃唑酮的耐药率及成本较低,但其具有潜在的严重副作用<sup>[25]</sup>,因此本研究仍然使用阿莫西林联合克拉霉素的传统抗生素方案,并获得了可接受的 Hp 根除率。

Hp 根除的成本-效果分析是 Hp 治疗方案大范围推广需考虑的重要因素。本研究中,Vqd 组 CER 低于 Vbid 及 Ebid 组(Vqd 组成本低于 Vbid 以及 Ebid 组,但其疗效无差异),表明低剂量伏诺拉生四联方案具有较高经济学效益。Vbid 组根除率虽优于 Ebid 组,但是由于成本较高,ICER<sub>Vbid</sub> 达 2.73,即 Vbid 组每提高 1% 的根除率需比 Ebid 组额外付出 2.73 元。

本研究存在以下不足之处:①受条件限制未对入组患者进行 Hp 药敏试验;②本研究病例来源仅限于青岛地区,可能限制研究结果推广;③本研究排除了 60 岁以上患者,因此老年患者最佳治疗方案仍待进一步研究证实。

综上所述,标准剂量伏诺拉生四联方案疗效优于艾司奥美拉唑四联方案,两者安全性相当,但伏诺拉生花费较高;低剂量伏诺拉生四联方案与上述两种方案疗效相当,但具有更高的安全性及更低的花费,有望取代艾司奥美拉唑成为 Hp 感染的首选一线治疗药物。

**伦理批准和知情同意:**本研究涉及的所有试验均已通过青岛大学附属医院医学伦理委员会的审核批准(文件号 QYFYEC2023-71)。所有试验过程均遵照《赫尔辛基宣言》和《药物临床试验质量管理规范(2020)》的条例进行。受试对象或其亲属已经签署知情同意书。

**作者声明:**孙梓铭、刘希双、王荣玉、修辉、刘东岳参与了研究设计;孙梓铭、王少军参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发

表该论文,且均声明不存在利益冲突。

## [参考文献]

- [1] HOOI 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.
- [2] CHOI I J, KOOK M C, KIM Y I, et al. *Helicobacter pylori* therapy for the prevention of metachronous gastric cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018,378(12):1085-1095.
- [3] SMYTH E C, NILSSON M, GRABSCH H I, et al. Gastric cancer[J]. *Lancet*, 2020,396(10251):635-648.
- [4] 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.
- [5] MALFERTHEINER P, MEGRAUD F, ROKKAS T, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection; The Maastricht VI/Florence consensus report[J]. *Gut*, 2022;gutjnl-gu2022-327745.
- [6] 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]. *胃肠病学*, 2022,27(3):150-162.
- [7] TANG H L, LI Y, HU Y F, et al. Effects of CYP2C19 loss-of-function variants on the eradication of *H. pylori* infection in patients treated with proton pump inhibitor-based triple therapy regimens: A meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *PLoS One*, 2013,8(4):e62162.
- [8] SUGIMOTO M, YAMAOKA Y. Role of vonoprazan in *Helicobacter pylori* eradication therapy in Japan[J]. *Front Pharmacol*, 2018,9:1560.
- [9] 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.
- [10] MURAKAMI K, SAKURAI Y, SHINO 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.
- [11] CHEY W D, MEGRAUD F, LAINE L, et al. Vonoprazan triple and dual therapy for *Helicobacter pylori* infection in the United States and Europe: Randomized clinical trial[J]. *Gastroenterology*, 2022,163(3):608-619.
- [12] 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.
- [13] ZHOU J J, SHI X, ZHENG S P, et al. Efficacy of bismuth-based quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection based on previous antibiotic exposure: A large-scale prospective, single-center clinical trial in China[J]. *Helicobacter*, 2020,25(6):e12755.

- [9] ZHANG Z L, WANG Q H, ZHAO X L, et al. YTHDC1 mitigates ischemic stroke by promoting Akt phosphorylation through destabilizing PTEN mRNA[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(11):977.
- [10] CUI Y, ZHANG Y, ZHAO X L, et al. ACSL4 exacerbates ischemic stroke by promoting ferroptosis-induced brain injury and neuroinflammation[J]. *Brain Behav Immun*, 2021,93:312-321.
- [11] 赵志远, 赵睿, 刘文豪, 等. CMS121 对氧糖剥夺再灌注神经元及缺血再灌注模型小鼠脑神经损伤的保护作用及其机制[J]. *精准医学杂志*, 2023,38(1):54-63.
- [12] ZHOU H J, YAN L L, HUANG H Z, et al. Tat-NTS peptide protects neurons against cerebral ischemia-reperfusion injury via ANXA1 SUMOylation in microglia [J]. *Theranostics*, 2023,13(15):5561-5583.
- [13] ZHANG Q, JIA M, WANG Y F, et al. Cell death mechanisms in cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. *Neurochem Res*, 2022,47(12):3525-3542.
- [14] TEN V, GALKIN A. Mechanism of mitochondrial complex I damage in brain ischemia/reperfusion injury. A hypothesis[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2019,100:103408.
- [15] WIDGEROW A D. Ischemia-reperfusion injury: Influencing the microcirculatory and cellular environment[J]. *Ann Plast Surg*, 2014,72(2):253-260.
- [16] VAJDOVICH P. Free radicals and antioxidants in inflammatory processes and ischemia-reperfusion injury [J]. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 2008,38(1):31-123.
- [17] TRAYSTMAN R J, KIRSCH J R, KOEHLER R C. Oxygen radical mechanisms of brain injury following ischemia and reperfusion[J]. *J Appl Physiol*, 1991,71(4):1185-1195.
- [18] LI F F, ZHAO Y, LI B Z, et al. Engineering *Escherichia coli* for production of 4-hydroxymandelic acid using glucose-xylose mixture[J]. *Microb Cell Fact*, 2016,15:90.
- [19] DENG Z X, OU H, REN F, et al. LncRNA SNHG14 promotes OGD/R-induced neuron injury by inducing excessive mitophagy via miR-182-5p/BINP3 axis in HT22 mouse hippocampal neuronal cells[J]. *Biol Res*, 2020,53(1):38.
- [20] BANH R S, KIM E S, SPILLIER Q, et al. The polar oxy-metabolome reveals the 4-hydroxymandelate CoQ10 synthesis pathway[J]. *Nature*, 2021,597(7876):420-425.
- [21] ATTIA H, ALBUHAYRI S, ALARAIDH S, et al. Biotin, coenzyme Q10, and their combination ameliorate aluminium chloride-induced Alzheimer's disease via attenuating neuroinflammation and improving brain insulin signaling[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2020,34(9):e22519.
- [22] GUTIERREZ-MARISCAL F M, ARENAS-DE LARRIVA A P, LIMIA-PEREZ L, et al. Coenzyme Q10 supplementation for the reduction of oxidative stress: Clinical implications in the treatment of chronic diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2020,21(21):7870.
- [23] HAZELWOOD L A, DARAN J M, VAN MARIS A J, et al. The Ehrlich pathway for fusel alcohol production: A century of research on *Saccharomyces cerevisiae* metabolism[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2008,74(8):2259-2266.
- [24] AL SAADI T, ASSAF Y, FARWATI M, et al. Coenzyme Q10 for heart failure[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, (2):CD008684. (本文编辑 耿波)

(上接第 298 页)

- [14] 谢川,吕农华. 中国幽门螺杆菌感染的现状[J]. *疾病监测*, 2018,33(4):272-275.
- [15] 辜雷,阳惠湘. 幽门螺杆菌根除失败的原因[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2020,45(1):79-84.
- [16] WELAGE L S. Pharmacologic features of proton pump inhibitors and their potential relevance to clinical practice[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2003,32(3 Suppl):S25-S35.
- [17] SCOTT D R, SACHS G, MARCUS E A. The role of acid inhibition in *Helicobacter pylori* eradication [J]. *F1000Res*, 2016,5:F1000FacultyRev-F1000Faculty1747.
- [18] KIM J I, PARK S H, KIM J K, et al. The effects of nocturnal acid breakthrough on *Helicobacter pylori* eradication[J]. *Helicobacter*, 2002,7(6):331-336.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] SUZUKI T, KAGAMI T, UOTANI T, et al. Comparison of effect of an increased dosage of vonoprazan versus vonoprazan plus lafutidine on gastric acid inhibition and serum gastrin[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2018,74(1):45-52.
- [22] 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.
- [23] JUNG Y S, KIM E H, PARK C H. Systematic review with meta-analysis: The efficacy of vonoprazan-based triple therapy on *Helicobacter pylori* eradication [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017,46(2):106-114.
- [24] LU L F, WANG Y J, YE J, et al. Quadruple therapy with vonoprazan 20 mg daily as a first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection: A single-center, open-label, noninferiority, randomized controlled trial[J]. *Helicobacter*, 2023,28(1):e12940.
- [25] FAKHERI H, MALEKZADEH R, MERAT S, et al. Clarithromycin vs. furazolidone in quadruple therapy regimens for the treatment of *Helicobacter pylori* in a population with a high metronidazole resistance rate [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2001,15(3):411-416. (本文编辑 范睿心 厉建强)