

伏诺拉生治疗反流性食管炎的临床疗效观察*

朱飞¹ 刘真真¹ 申高飞¹ 李进鹏¹ 郑君仪¹ 李欣¹ 连慧芬¹ 郭宝珍¹ 邓水苗¹ 黄蕊¹

【摘要】 目的:观察伏诺拉生治疗反流性食管炎的临床疗效。方法:回顾性分析 2021 年 3 月—2022 年 3 月我院门诊诊治的 70 例确诊反流性食管炎患者的临床资料,根据治疗药物不同,分为观察组(口服伏诺拉生治疗,32 例)和对照组(口服雷贝拉唑治疗,38 例),比较 2 组患者临床症状积分、临床疗效、食管黏膜愈合情况、成本-效果分析、不良反应发生率。结果:2 组患者药物治疗后临床症状积分均较治疗前降低,观察组治疗后积分显著低于对照组[(0.90±0.77)分 vs (1.57±1.17)分, $P<0.05$];观察组治疗总有效率为高于对照组(96.9% vs 73.7%, $P<0.05$);观察组食管黏膜愈合有效率高于对照组(93.8% vs 68.4%, $P<0.05$);观察组成本/效果比值低于对照组(11.6 vs 13.8);2 组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:伏诺拉生能够有效缩短反流性食管炎治疗时间,促进食管黏膜愈合并改善患者临床症状,具有较好的临床推广应用价值。

【关键词】 反流性食管炎;伏诺拉生;雷贝拉唑;临床疗效;成本-效果

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2023.10.13

[中图分类号] R571 [文献标志码] A

The clinical efficacy of vonoprazan in the treatment of reflux esophagitis

ZHU Fei LIU Zhenzhen SHEN Gaofei LI Jinpeng ZHENG Junyi LI Xin
LIAN Huifen GUO Baozhen DENG Shuimiao HUANG Rui

(Department of Gastroenterology, Xi'an People's Hospital (Xi'an Fourth Hospital), Xi'an, 710000, China)

Corresponding author: HUANG Rui, E-mail: sangyahr@163.com

Abstract Objective: To observe the clinical efficacy of vonoprazan in the treatment of reflux esophagitis. **Methods:** Clinical data of 70 patients with reflux esophagitis admitted between March 2021 and March 2022 was retrospectively analyzed. The patients were divided into the observation group (32 cases) and control group (38 cases) according to the therapeutic drugs. The observation group was treated with vonoprazan, while the control group was treated with rabeprazole. Clinical symptom scores, clinical efficacy, endoscopic mucosal healing rate, cost-effectiveness ratio, and incidence rates of adverse reactions were observed in two groups. **Results:** The clinical symptom scores of the two groups were lower than before treatment, and the clinical symptom scores of the patients in the observation group were lower than those of the control group, and the difference was statistically significant [(0.90±0.77) scores vs (1.57±1.17) scores, $P<0.05$]. The total effective rate in the observation group was higher than the control group, and the differences were statistically significant (96.9% vs 73.7%, $P<0.05$). The mucosal healing rate of the observation group was higher than the control group, and the differences were statistically significant (93.8% vs 68.4%, $P<0.05$). The ratio of cost-effectiveness in the observation group was lower than in the control group (11.6 vs 13.8). There was no significant difference in the incidence rate of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Vonoprazan can shorten the treatment time of reflux esophagitis, effectively promote the healing of esophageal mucosa, improve the clinical symptoms of patients, and have good clinical promotion and application value.

Key words reflux esophagitis; vonoprazan; rabeprazol; clinical efficacy; cost-effectiveness

反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)是消化系统常见疾病,占胃食管反流病的 50%以上。主要是指由于食管下括约肌功能异常导致胃、十二指肠内容物反流入食管而引起的食管黏膜炎症,主要

临床症状为反酸、烧心、胸骨后疼痛等症状^[1],内镜下可见食管黏膜不同程度及范围的炎症。目前针对 RE 治疗的主要药物为质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)和黏膜保护剂,根据患者病情可联合使用促胃肠动力药,但常规治疗后仍有部分患者存在症状缓解不理想、黏膜愈合慢、停药后复发等问题。伏诺拉生是一种新型的钾离子竞争性酸阻滞剂(potassium-competitive acid blocker, P-

*基金项目:陕西省重点研发项目(No:2022SF-290)

¹西安市人民医院(西安市第四医院)消化内科(西安, 710000)

通信作者:黄蕊, E-mail: sangyahr@163.com

CAB),具有持久抑酸、起效快、不良反应少等优点^[2],现已批准用于 RE 的治疗。本文回顾性分析我院 70 例经伏诺拉生或传统 PPI 治疗的 RE 患者的临床资料,进一步明确伏诺拉生治疗 RE 的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2021 年 3 月—2022 年 3 月我院门诊收治且符合纳排标准的 RE 患者共 70 例。根据治疗药物不同,将患者分为观察组(口服伏诺拉生治疗,32 例)和对照组(口服雷贝拉唑治疗,38 例)。观察组男 17 例,女 15 例;平均年龄(50.5±7.3)岁;病程 10(4~24)个月;内镜下洛杉矶分级:A 级 15 例,B 级 13 例,C 级 3 例,D 级 1 例。对照组男 21 例,女 17 例;平均年龄(51.9±8.6)岁;病程 9(4~26)个月;内镜下洛杉矶分级:A 级 17 例,B 级 14 例,C 级 5 例,D 级 2 例。2 组患者性别、年龄、病程、治疗前内镜下食管炎洛杉矶分级比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

纳入标准:符合中华医学会消化病学分会关于 RE 的诊断标准^[3],且经胃镜检查确诊(具备典型症状如反酸或烧心,或非典型症状如胸痛、腹胀、嗝气等,均行胃镜检查明确存在食管黏膜损伤)。排除标准:肝、肾功能严重不全者;严重消化性溃疡患者;消化系统既往行外科手术患者;恶性肿瘤患者;严重心肺肾等系统性疾病患者。

1.2 方法

观察组口服伏诺拉生治疗,20 mg/次,1 次/d。对照组口服雷贝拉唑治疗,20 mg/次,1 次/d,晨起空腹。观察组和对照组均连续用药 4 周,治疗期间均禁烟、酒、咖啡及辛辣刺激等食物,禁用非甾体抗炎药,记录反酸、烧心、胸骨后疼痛症状变化及不良反应,4 周后复查胃镜观察食管黏膜愈合情况。

1.3 观察指标

比较 2 组患者治疗前后临床症状总积分、临床疗效、内镜下食管黏膜愈合情况、成本-效果比及不良反应发生率。

1.4 判定标准

1.4.1 治疗前后临床症状积分 根据 RE 出现的主要症状:反酸、烧心、胸骨后疼痛进行评分,每项症状分为 0~3 分:0 分表示患者无明显症状;1 分表示症状较轻,患者可以忍受;2 分表示患者症状比较严重,需要服用药物来缓解;3 分表示患者症状很严重,难以忍受,日常工作与生活严重受到影响。

1.4.2 临床疗效判定标准 根据《临床疾病诊断依据治愈好转标准》,显效:治疗后,患者症状基本消失,临床症状总积分降低 $\geq 80\%$;有效:治疗后,患者上述临床症状明显改善,临床症状总积分降低

50%~80%;无效:治疗后,患者上述症状无明显改善,临床症状总积分 $<50\%$;治疗总有效率=(有效例数+显效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4.3 内镜疗效评价 治愈指食管黏膜恢复正常;有效指内镜分级提高 1 级及以上级别;无效:内镜下食管黏膜改善不明显(参考 RE 洛杉矶分级法,按内镜征像将患者分为 4 级:A 级:黏膜破损、充血发红 ≤ 5 mm,无融合;B 级:黏膜破损、充血发红 >5 mm,无融合;C 级:黏膜破损、充血发红且有融合,但 $\leq 75\%$ 周径;D 级:黏膜充血发红且有融合,但 $>75\%$ 周径)。总有效率=(治愈例数+好转例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4.4 成本-效果分析 成本是根据某一治疗方案所消耗的有关资金总价值,可分为直接成本、间接成本和隐性成本^[4]。此次研究 2 组患者均为门诊患者,各项检查、诊断费用相同,其他非直接治疗成本、间接成本和隐性成本也基本相同,2 组成本的差异主要体现在药品差异上,即成本=4 周药费+2 次胃镜检查费。按照 2022 年 3 月我院药品价格计算,雷贝拉唑胶囊(20 mg),6.33 元/粒;伏诺拉生(20 mg),9.99 元/粒;2 次胃镜检查及胃镜检查相关药物共 840 元。因此对照组的成本为:6.33 \times 28+840=1 017.2 元,观察组的成本为:9.99 \times 28+840=1 119.7 元。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计学软件分析数据,正态分布资料采用 $\bar{X}\pm S$ 表示,比较采用 t 检验,率的比较采用 χ^2 检验,偏态分布资料采用中位数表示,比较行 Mann-Whitney 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者临床症状积分比较

治疗前,2 组患者临床症状积分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 4 周后,观察组和对照组患者临床症状积分均低于治疗前,且观察组明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 2 组治疗前后临床症状积分比较

组别	例数	分, $\bar{X}\pm S$		
		治疗前	治疗后	P
观察组	32	4.34±0.97	0.90±0.77	<0.001
对照组	38	4.50±0.93	1.57±1.17	<0.001
P		0.493	<0.001	

2.2 2 组患者临床疗效比较

治疗 4 周后,观察组治疗总有效率高于对照组,差异有统计学意义(96.9% vs 73.7%, $P<0.05$),见表 2。

表 2 2 组患者临床疗效比较 例(%)

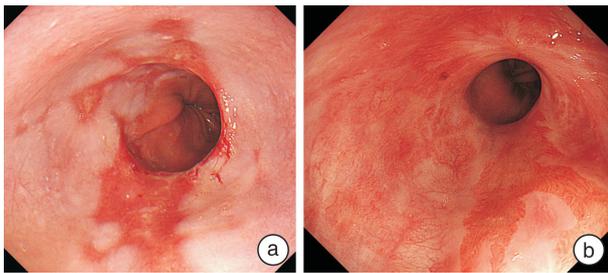
组别	例数	显效	有效	无效	总有效
观察组	32	14(43.7)	17(53.1)	1(3.2)	31(96.9)
对照组	38	12(31.5)	16(42.1)	10(26.4)	28(73.7)
P					0.007

2.3 2 组患者内镜下食管黏膜变化比较

治疗 4 周后 2 组胃镜下食管黏膜均有明显改善,观察组治疗 4 周后总有效率高于对照组,差异有统计学意义(93.8% vs 68.4%, $P < 0.05$),见表 3。观察组 C 级反流患者口服伏诺拉生治疗 4 周后复查胃镜,食管下段未见明显充血发红,并可见食管炎愈合后瘢痕样改变(图 1)。

表 3 2 组患者内镜黏膜变化比较 例(%)

组别	例数	治愈	有效	无效	总有效
观察组	32	13(40.6)	17(53.1)	2(6.3)	30(93.8)
对照组	38	11(29.0)	15(39.5)	12(31.6)	26(68.4)
P					0.008



a: 治疗前; b: 治疗后。

图 1 观察组中 C 级反流患者口服伏诺拉生治疗前后内镜下食管黏膜

2.4 2 组患者成本-效果分析

观察组 4 周治疗成本为 1 119.7 元,治疗总有效率为 96.9%,成本/效果比值为 11.6;对照组 4 周治疗成本为 1 017.4 元,治疗总有效率为 73.7%,成本/效果比值为 13.8。观察组成本/效果比优于对照组。

2.5 2 组患者不良反应比较

观察组未出现不良反应;对照组出现腹泻 1 例、腹痛 1 例,不良发生率为 5.3%,2 组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

RE 是胃食管反流病的一种临床类型,是消化科常见的一种疾病,其临床治疗疗程长,且治疗效果受饮食、精神等多重因素影响^[5],其容易复发,严重影响患者的生活质量。其发病率随年龄增长而增加,肥胖、抽烟、饮酒、精神紧张、焦虑患者是 RE 高发人群。RE 诊断主要依靠典型症状、胃镜检查及抑酸药物疗效综合判定。目前对于胃食管反流

病的治疗,多数为口服抑酸药物及促进胃肠动力药物,辅以调节情绪等药物,中药对 RE 的治疗也有疗效^[6-7]。研究表明,将胃内 pH 值提高到 4 以上是有效治疗该疾病的关键^[8],因此目前 RE 主要的治疗方法是在调整生活方式基础上使用抑酸药物足疗程治疗。

PPI 为 RE 的首选治疗药物^[9]。PPI 抑酸作用机制主要为作用于胃壁细胞上的 $H^+ - K^+ - ATP$ 酶,抑制胃酸分泌以缓解反酸、烧心等症状,从而达到促进黏膜愈合的作用。但由于 PPI 自身机制特点,治疗 RE 存在一定的局限性,主要表现为:① PPI 主要由具有遗传多态性的肝脏细胞色素 P450C19(CYP2C19 酶)代谢^[10],因此药代动力学存在个体差异;② PPI 半衰期短,通常需 3~5 d 才能达到最佳抑酸效果,且因抑酸效果无法持续维持 24 h,因此往往夜间胃酸分泌无法完全抑制^[11],导致患者症状容易反复;③ PPI 服用受时间限制:因 PPI 是前体药物,需在酸的作用下转化为活性形式,才能作用于激活状态的 $H^+ / K^+ - ATP$ 酶,因此需要餐前 30 min 服药才能获得比较满意的疗效^[12];④ 治疗疗程长,黏膜愈合率不达标,指南推荐治疗 RE 至少需口服 PPI 8 周,但临床上足疗程治疗后仍有部分患者症状不缓解,或缓解后易复发,严重影响生活;⑤ 长时间使用 PPI 可能导致胃底腺增生、类癌等的发生,影响肾脏功能,有研究证实长时间使用 PPI 可以增加难辨梭状芽孢杆菌感染的风险^[13],且与抗血小板药物联用可能会增加心血管事件发生率^[14]。因此,临床上对于 RE 的治疗目前仍存在困境。

伏诺拉生为 P-CAB,是一类具有独特抑酸机制的新型抑酸剂,其与 K^+ 竞争性抑制 $H^+ - K^+ - ATP$ 酶,不需要胃酸诱导激活,无需体内进一步转化^[15],从而可以达到快速抑酸作用。研究证实,20 mg 伏诺拉生首次给药 4 h 后,胃内 pH 值升高至 7 左右。国外研究显示,在糜烂性食管炎患者中,治疗 2 周后,伏诺拉生治疗组(20 mg/d)90% 患者达到食管黏膜愈合,兰索拉唑组(30 mg/d)则为 79.3%($P < 0.01$);治疗 4 周和 8 周时,伏诺拉生组的食管愈合率均高于兰索拉唑组($P < 0.05$)^[16],且安全性良好,不良反应发生情况与兰索拉唑相当。Oshima 等^[17]进行的研究也同样证实,20 mg/d 伏诺拉生的疗效优于兰索拉唑,在第 1 周能快速缓解烧心症状,且无明显不良事件发生。对于难治性 RE,有研究证实采用伏诺拉生 20 mg/d 治疗,4 周后内镜下黏膜愈合率达 90%^[18]。由此可见,伏诺拉生对于 RE 的治疗效果要强于 PPI,且多数仅需 4 周可以达到黏膜愈合^[19]。且因伏诺拉生本身为活性药物,食物对伏诺拉生的吸收影响不明显,其服药时间不受进食影响,同时因伏

诺拉生半衰期长^[20],一日一次给药就可以维持良好的抑酸效果,可更好增加患者的服药依从性。因此伏诺拉生相对于传统 PPI,具有起效快、抑酸持久、个体差异小、服药依从性好的优点。《2020 年中国胃食管反流病专家共识》^[3]指出 PPI 或 P-CAB 是胃食管反流病的首选用药,对于难治性胃食管反流病,可更换为 P-CAB,并将 P-CAB 纳入维持治疗首选药物。

本研究发现,RE 患者经过 4 周治疗后,伏诺拉生组临床症状积分、临床疗效、内镜下食管黏膜愈合均优于雷贝拉唑组,2 组不良反应发生率无明显差异。虽 4 周的治疗成本伏诺拉生组高于雷贝拉唑组,但由于伏诺拉生可以快速实现黏膜愈合,临床治疗有效率高于雷贝拉唑组,因此成本-效果比优于雷贝拉唑组,且因伏诺拉生可以缩短患者治疗时间,长期来看,其治疗成本低于雷贝拉唑组,具有经济学优势。因此,伏诺拉生可以为 RE 患者在临床、经济等多个方面带来获益。

综上所述,伏诺拉生治疗 RE 临床疗效显著,能显著缩短 RE 的治疗时间,有效促进食管黏膜愈合并改善患者临床症状,提高患者的服药依从性,且不受饮食影响,从而更容易被患者接受,具有较好的药物经济学优势,其安全性与耐受性较 PPI 无明显差异,具有较好的临床推广应用价值。但本研究存在一定的局限性,包括数据来自单一中心,纳入病例数较少,因此研究结果仍需多中心扩大样本量进一步证实。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- 王三强,许敏光,魏会珍,等. 反流性食管炎中医学研究进展[J]. 陕西中医,2020,41(2):266-268.
- 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.
- 中华医学会消化病学分会. 2020 年中国胃食管反流病专家共识[J]. 中华消化杂志,2020,40(10):649-663.
- 桂得权,朱文涛,张娜,等. 药物经济学研究中成本-效果分析法应用现状及存在问题[J]. 中国药房,2009,20(11):805-807.
- 曹绍华,高学德,张金冉,等. CYP2C19 基因多态性与胃食管反流病质子泵抑制剂治疗疗效的关系[J]. 现代消化及介入诊疗,2020,25(7):889-892.
- Kagami T, Sahara S, Ichikawa H, et al. Potent acid inhibition by vonoprazan in comparison with esomeprazole, with reference to CYP2C19 genotype[J]. Alimenter Pharmacol Ther, 2016, 43(10):1048-1059.
- 姜佳丽,郭子皓,李莉,等. 难治性胃食管反流病 159 例不同亚型生命质量和精神心理因素研究[J]. 中华消化杂志,2020,40(9):595-600.
- 李亚东,周铨,赵晨露,等. 运用加味旋覆代赭汤治疗反流性食管炎经验[J]. 中国中西医结合消化杂志,2023,31(4):308-311.
- 叶国繁,朱凌宇,李凯. 柴麦汤治疗反流性食管炎伴焦虑抑郁的临床疗效观察[J]. 中国中西医结合消化杂志,2022,30(1):26-30.
- 魏玉娜,杜秋,曾明. 标准剂量和双倍剂量质子泵抑制剂对中到重度反流性食管炎内镜治愈率的网状 Meta 分析[J]. 实用药物与临床,2017,20(9):1022-1029.
- 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.
- Jung HK. Systematic Review With Meta-analysis: Prompt Endoscopy As the Initial Management Strategy for Uninvestigated Dyspepsia in Asi (Aliment Pharmacol Ther 2015; 41: 239-252) [J]. J Neurogastroenterol Motil, 2015, 21(3):443-444.
- Bavishi C, Dupont HL. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2011, 34(11-12):1269-1281.
- Yacoub R. A meta-analysis of impact of proton pump inhibitors on antiplatelet effect of clopidogrel[J]. Cardiovasc Ther, 2012, 30(6):357.
- Mizokami Y, Oda K, Funao N, et al. Sugano. Vonoprazan prevents ulcer recurrence during long-term NSAID therapy: randomised, lansoprazole-controlled non-inferiority and single-blind extension study[J]. Gut, 2018, 67(6):1042-1051.
- Ashida K, Sakurai Y, Hori T, et al. Randomised clinical trial: vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker versus lansoprazole for the healing of erosive oesophagitis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2016, 43(2):240-251.
- Oshima T, Arai E, Taki M, et al. Randomised clinical trial: vonoprazan versus lansoprazole for the initial relief of heartburn in patients with erosive oesophagitis [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2019, 49(2):140-146.
- Tanabe T, Hoshino S, Kawami N, et al. Efficacy of long-term maintenance therapy with 10-mg vonoprazan for proton pump inhibitor-resistant reflux esophagitis[J]. Esophagus, 2019, 16(4):377-381.
- 黄博,崔德军,赵寻,等. 伏诺拉生治疗难治性反流性食管炎的临床疗效及安全性[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(25):3.
- 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.

(收稿日期:2023-04-17)