

• 论著 •

# 大剂量二联方案与含铋剂四联方案根除幽门螺杆菌的疗效观察

段 萌 李佳颖 霍丽娟

**【摘要】 目的** 比较大剂量二联方案 (HDDT) 与含铋剂四联方案 (BQT) 的幽门螺杆菌 (*Hp*) 根除率和不良反应发生率。**方法** 选择 2022 年 1 月至 2022 年 10 月在山西医科大学第一医院消化内科门诊首次诊断为 *Hp* 阳性的 177 例患者作为研究对象, 随机分为 3 组: 含伏诺拉生大剂量二联组 (VPZ-HDDT 组) 58 例 (VPZ 20 mg/次, 2 次/d+阿莫西林 750 mg/次, 3 次/d); 含 PPI 大剂量二联组 (PPI-HDDT 组) 62 例 (艾司奥美拉唑 40 mg/次, 2 次/d+阿莫西林 750 mg/次, 3 次/d); BQT 组 57 例 (艾司奥美拉唑 40 mg/次, 1 次/d+阿莫西林 1 000 mg/次, 2 次/d+呋喃唑酮 100 mg/次, 2 次/d+胶体果胶铋 150 mg/次, 3 次/d)。3 组均连续治疗 14 d, 治疗结束至少 4 周后复查  $^{13}\text{C}$  或  $^{14}\text{C}$  尿素呼气试验。治疗第 7 天和第 14 天进行电话或门诊随访, 记录患者的服药情况和不良反应发生情况。采用意向性治疗 (ITT) 分析和遵循研究方案 (PP) 分析这 2 种方法比较 3 组的 *Hp* 根除率。3 组的依从性和不良反应发生率采用对比分析。**结果** VPZ-HDDT 组、PPI-HDDT 组、BQT 组的 PP 分析根除率分别为 90.7%、89.3%、90.6% ( $P=0.961$ ), ITT 分析根除率分别为 84.5%、80.6%、84.2% ( $P=0.719$ ); 在这 2 种分析方法中, VPZ-HDDT 组的根除率均高于 PPI-HDDT 组和 BQT 组, 但差异均无统计学意义。VPZ-HDDT 组、PPI-HDDT 组和 BQT 组的依从性分别为 93.1%、90.3% 和 92.9%, 差异无统计学意义 ( $P=0.815$ )。VPZ-HDDT 组和 PPI-HDDT 组的不良反应发生率均显著低于 BQT 组 (7.4%、5.3%、18.9%,  $P=0.046$ )。**结论** HDDT 与 BQT 根除 *Hp* 的疗效相当, 且不良反应较少, 可作为一线 *Hp* 根除治疗方案, HDDT 有望成为 *Hp* 根除治疗的新选择。

**【关键词】** 幽门螺杆菌; 大剂量二联治疗方案; 伏诺拉生

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-534X. 2023. 06. 010

**Observation of the efficacy of high-dose dual therapy and bismuth containing quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*** DUAN Meng, LI Jiaying. the First Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; HUO Lijuan. Department of Gastroenterology, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

**【Abstract】 Objective** This paper intends to compare the eradication rate and incidence of adverse reactions of *Helicobacter pylori* (*Hp*) between the high-dose dual therapy (HDDT) and the bismuth containing quadruple therapy (BQT). **Methods** One hundred and seventy-seven patients diagnosed with *Hp* positive for the first time at the Gastroenterology Outpatient Department of the First Hospital of Shanxi Medical University from January 2022 to October 2022 were selected and randomly divided into 3 groups: 58 cases in the high-dose dual therapy containing vonoprazan group (VPZ-HDDT group) (VPZ 20 mg/time, 2 times/d+amoxicillin 750 mg/time, 3 times/d), 62 cases in the high-dose dual therapy

作者单位: 030001 山西太原, 山西医科大学第一临床医学院 (段萌、李佳颖); 030001 山西太原, 山西医科大学第一医院消化内科 (霍丽娟)

通信作者: 霍丽娟, Email: mymail5296@163.com

containing PPI group (PPI-HDDT group) (esomeprazole 40 mg/time, 2 times/d+amoxicillin 750 mg/time, 3 times/d), and 57 cases in the bismuth-containing quadruple therapy group (BQT group) (esomeprazole 40 mg/time, 1 time/d+amoxicillin 1 000 mg/time, 2 times/d+furazolidone 100 mg/time, 2 times/d+colloidal bismuth 150 mg/time, 3 times/d). The three groups were treated continuously for 14 d, and a  $^{13}\text{C}$  or  $^{14}\text{C}$  urea breath test was conducted at least 4 weeks after treatment. On the 7th and 14th day of treatment, telephone or outpatient follow-up was conducted to record the medication status and incidence of adverse reactions. The *Hp* eradication rates of the 3 groups were compared using intent-to-treat (ITT) analysis and protocol compliance (PP) analysis. Comparative analyses were used for adherence and incidence of adverse reactions in the 3 groups. **Results** The eradication rates in the PP analysis are 90.7%, 89.3%, and 90.6% in the VPZ-HDDT group, the PPI-HDDT group, and the BQT group, respectively ( $P=0.961$ ), and 84.5%, 80.6%, and 84.2% in the ITT analysis, respectively ( $P=0.719$ ). The eradication rate in the VPZ-HDDT group is higher than those in the PPI-HDDT group and the BQT group, but the differences are not statistically significant. The adherence rates in the VPZ-HDDT group, the PPI-HDDT group, and the BQT group are 93.1%, 90.3%, and 92.9%, respectively, and the differences are not statistically significant ( $P=0.815$ ). The incidence rates of adverse reactions in the VPZ-HDDT group and the PPI-HDDT group are significantly lower than those in the BQT group (7.4%, 5.3%, and 18.9%,  $P=0.046$ ). **Conclusion** The HDDT is comparable to the BQT for *Hp* eradication and has fewer adverse effects, and can be used as a first-line *Hp* eradication treatment regimen. The HDDT is expected to become a new option for *Hp* eradication.

【Key words】 *Helicobacter pylori*; high-dose dual therapy; Vonoprazan

全球约有 50% 人口感染幽门螺杆菌 (*Hp*)<sup>[1]</sup>, 中国的 *Hp* 感染率较高<sup>[2]</sup>。含铋剂四联疗法 (BQT) 是目前国内外共识推荐的一线 *Hp* 根除方案<sup>[3-5]</sup>。然而, 由于全球抗生素耐药情况日益严重, *Hp* 对抗生素的耐药性已成为影响根除治疗效果的关键因素<sup>[6]</sup>。传统 PPI 存在起效慢、抑酸效果不持久及患者基因多态性等局限性。20 世纪 80 年代末, PPI 联合阿莫西林的二联疗法被首次提出用于 *Hp* 根除治疗<sup>[7]</sup>, 但之后的临床研究发现常规剂量二联疗法的根除率并不理想<sup>[8]</sup>。近年来的国内外研究发现, 调整给药剂量和给药频率的大剂量二联疗法 (HDDT) 根除 *Hp* 的效果不逊于甚至优于标准四联疗法, 并且不良反应较少<sup>[9-11]</sup>。PPI 是 *Hp* 根除方案中的抑酸剂, 包括第一代 PPI——奥美拉唑、泮托拉唑、兰索拉唑和第二代 PPI——雷贝拉唑、艾司奥美拉唑和艾普拉唑。艾司奥美拉唑受患者基因多态性的影响较小且抑酸作用较强, 是 HDDT 中的抑酸剂。此外, 新型抑酸药物——伏诺拉生 (VPZ) 因其强大的抑酸作用而在根除 *Hp* 治疗的相关研究中引起广泛关注。目前日本的 VPZ 相关临床研究较多, 日本 *Hp* 管理指南已将其作为替代 PPI 的抑酸剂引入所有 *Hp* 根除方案<sup>[12]</sup>, 但将其与 BQT 的根除疗效对比的相关研究仍较少。本研究比较了含 VPZ、含 PPI 的 HDDT 和 BQT 这 3 种 *Hp* 根除方案的疗效及安全性等, 以期优化 *Hp* 根除治疗方

案提供参考依据。

## 1 研究对象与方法

### 1.1 研究对象

选择 2022 年 1 月至 2022 年 10 月在山西医科大学第一医院消化内科门诊首次诊断为 *Hp* 感染的 177 例患者作为研究对象。纳入标准: (1) 年龄为 18~75 岁; (2)  $^{13}\text{C}$  尿素呼气试验、 $^{14}\text{C}$  尿素呼气试验或胃镜下活体组织学检查结果示 *Hp* 阳性; (3) 未曾接受 *Hp* 根除治疗; (4) 近 4 周内未曾使用抗生素或有抗菌作用的中药; (5) 近 2 周内未曾使用抑酸药或黏膜保护剂; (6) 签署知情同意书。排除标准: (1) 合并严重的心、肺、肝、肾疾病; (2) 合并恶性肿瘤; (3) 处于慢性疾病活动期; (4) 对本研究中使用的药物过敏; (5) 曾接受 *Hp* 根除治疗; (6) 有胃部手术史; (7) 妊娠期或哺乳期妇女; (8) 合并严重精神疾病。治疗终止事件: (1) 治疗期间出现严重不良反应; (2) 治疗期间疾病出现进展或恶化。本研究经医院医学伦理委员会审核批准 (批件号 K152)。

### 1.2 研究方法

1.2.1 治疗方案 将 177 例患者采用简单随机抽样法分为 3 组: 含伏诺拉生大剂量二联组 (VPZ-HDDT 组) 58 例 (VPZ 20 mg/次, 2 次/d+阿莫西林 750 mg/次, 3 次/d); 含 PPI 大剂量二联组 (PPI-HDDT 组) 62 例 (艾司奥美拉唑 40 mg/次, 2 次/d+阿莫西林

750 mg/次, 3 次/d); BQT 组 57 例(艾司奥美拉唑 40 mg/次, 1 次/d+阿莫西林 1 000 mg/次, 2 次/d+呋喃唑酮 100 mg/次, 2 次/d+胶体果胶铋 150 mg/次, 3 次/d)。3 组均连续治疗 14 d。

1.2.2 药物与材料 药物: 富马酸伏诺拉生片(批号 J20200011, 天津武田药品有限公司生产); 艾司奥美拉唑镁肠溶片(批号 H20046380, 阿斯利康制药有限公司生产); 阿莫西林胶囊(批号 H44021351, 珠海联邦制药有限公司生产); 呋喃唑酮片(批号 H12020160, 天津力生制药股份有限公司生产); 胶体果胶铋胶囊(批号: H20065925, 上海现代哈森药业有限公司生产)。材料: 尿素  $^{13}\text{C}$  胶囊、尿素  $^{14}\text{C}$  胶囊、气体收集袋、 $^{13}\text{C}$  尿素呼气试验检测仪及  $^{14}\text{C}$  尿素呼气试验检测仪(均购自深圳市中核海德威生物有限公司)。

1.2.3 服药注意事项 (1) VPZ、艾司奥美拉唑、胶体果胶铋均于餐前 0.5 h 口服;(2) 阿莫西林和呋喃唑酮均于餐后口服;(3) 服药期间忌饮酒;(4) 服药期间若出现粪便浅黑及尿色偏黄均属正常现象, 无需停药;(5) 服药期间若出现皮疹等严重不良反应, 应立即停药并就诊。

1.2.4 随访观察 治疗第 7 天和第 14 天进行电话或门诊随访, 记录患者的服药情况和不良反应发生情况等。于疗程结束至少 4 周后复查  $^{13}\text{C}$  或  $^{14}\text{C}$  尿素呼气试验。

### 1.3 $Hp$ 感染和 $Hp$ 根除疗效的判定标准

$Hp$  感染判定标准:  $^{13}\text{C}$  尿素呼气试验、 $^{14}\text{C}$  尿素呼气试验和组织学检查中的任意一项结果阳性

即判定为  $Hp$  阳性。 $Hp$  根除疗效:  $Hp$  根除治疗结束至少 4 周后, 在复查前 4 周内未服用抗菌药物或黏膜保护剂、复查前 2 周内未服用抑酸药的前提下, 复查  $^{13}\text{C}$  尿素呼气试验或  $^{14}\text{C}$  尿素呼气试验结果阴性则判定为  $Hp$  阴性。

### 1.4 结果分析

主要终点是  $Hp$  根除率, 次要终点包括患者的依从性和不良反应发生率。采用遵循研究方案(PP)分析和意向性治疗(ITT)分析这 2 种方法比较各组的  $Hp$  根除率。PP 分析包括依从性  $\geq 80\%$  并复查  $^{13}\text{C}$  或  $^{14}\text{C}$  尿素呼气试验的患者。在 ITT 分析中, 失访、未按要求服药或未复查  $^{13}\text{C}$  或  $^{14}\text{C}$  尿素呼气试验的患者均被视为治疗失败。

### 1.5 统计学方法

应用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析。计数资料以例(%)表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。正态分布的计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 组间比较采用  $t$  检验, 3 组间比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 3 组的一般资料比较

VPZ-HDDT 组中男性 25 例, 女性 33 例, 年龄 22~72 岁, 平均年龄为( $42.5 \pm 11.5$ )岁; PPI-HDDT 组中男性 32 例, 女性 30 例, 年龄 23~72 岁, 平均年龄为( $46.7 \pm 13.8$ )岁; BQT 组中男性 25 例, 女性 32 例, 年龄 23~73 岁, 平均年龄为( $47.8 \pm 15.3$ )岁。3 组的性别、年龄、吸烟史及饮酒史差异均无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ )。见表 1。

表 1 3 组的一般资料比较 / 例(%)

项目	VPZ-HDDT 组 ( $n=58$ )	PPI-HDDT 组 ( $n=62$ )	BQT 组 ( $n=57$ )	$P$ 值
性别 / 例				0.583
男性	25 (43.1)	32 (51.6)	25 (43.9)	
女性	33 (56.9)	30 (48.4)	32 (56.1)	
年龄 / 岁	$42.5 \pm 11.5$	$46.7 \pm 13.8$	$47.8 \pm 15.3$	0.087
吸烟史 / 例				0.712
有	8 (13.8)	12 (19.4)	10 (17.5)	
无	50 (86.2)	50 (80.6)	47 (82.5)	
饮酒史 / 例				0.663
有	12 (20.7)	16 (25.8)	11 (19.3)	
无	46 (79.3)	46 (74.2)	46 (80.7)	

### 2.2 3 组的依从性比较

177 例患者中, 失访 6 例 (VPZ-HDDT 组 1 例, PPI-HDDT 组 3 例, BQT 组 2 例)。VPZ-HDDT 组中, 2 例未按要求服药, 1 例未按要求复查, 最终完成

54 例; PPI-HDDT 组中, 1 例未按要求服药, 2 例未按要求复查, 最终完成 56 例; BQT 组中, 2 例未按要求服药, 最终完成 53 例。3 组的依从性差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 2 3 组的依从性比较

组别	纳入 / 例	完成 / 例	未完成 / 例	失访 / 例	依从性 / 例 (%)
VPZ-HDDT 组	58	54	3	1	93.1
PPI-HDDT 组	62	56	3	3	90.3
BQT 组	57	53	2	2	93.0
<i>P</i> 值					0.815

2.3 3 组的 *Hp* 根除率比较

在 PP 分析中, VPZ-HDDT 组、PPI-HDDT 组、BQT 组根除率分别为 90.7% (49/54)、89.3% (50/56)、90.6% (48/53); 在 ITT 分析中, 上述 3 组根除率分

别为 84.5% (49/58)、80.6% (50/62)、84.2% (48/57)。在 2 种分析方法中, 3 组的根除率差异均无统计学意义 (*P* 均>0.05)。见表 3。

表 3 3 组的 *Hp* 根除率比较

组别	纳入 / 例	PP 分析		ITT 分析	
		例数	根除率 / 例 (%)	例数	根除率 / 例 (%)
VPZ-HDDT 组	58	54	49 (90.7)	58	49 (84.5)
PPI-HDDT 组	62	56	50 (89.3)	62	50 (80.6)
BQT 组	57	53	48 (90.6)	57	48 (84.2)
$\chi^2$ 值			0.079		0.661
<i>P</i> 值			0.961		0.719

## 2.4 3 组的不良反应发生情况比较

常见的不良反应有恶心、腹痛、腹胀、腹泻、便秘、口干、口苦、嗝气等。VPZ-HDDT 组、PPI-HDDT 组、BQT 组不良反应发生率分别为 7.4% (4/54)、5.4% (3/56)、18.9% (10/53), VPZ-HDDT 组和 PPI-HDDT 组不良反应发生率均显著低于 BQT 组 ( $\chi^2=6.110$ , *P*=0.046)。3 组中发生不良反应的患者均在停药后 2 周内缓解, 无严重不良反应发生。3 组的不良反应发生情况详见表 4。

表 4 3 组的不良反应发生情况 / 例 (%)

项目	VPZ-HDDT 组	PPI-HDDT 组	BQT 组
恶心	2 (3.7)	1 (1.8)	1 (1.9)
腹痛	1 (1.9)	1 (1.8)	0
腹胀	1 (1.9)	0	2 (3.8)
腹泻	0	0	4 (7.5)
便秘	0	1 (1.8)	0
口干	0	0	1 (1.9)
口苦	0	0	1 (1.9)
嗝气	0	0	1 (1.9)

## 3 讨论

*Hp* 感染与慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌等疾病密切相关, 根除 *Hp* 可改善胃黏膜炎症, 延缓或阻止胃黏膜萎缩和肠上皮化生, 降低胃癌发生风

险<sup>[13]</sup>。目前根除 *Hp* 的四联疗法存在用药方法较复杂、药物不良反应较多及患者依从性较差等局限性。一项台湾地区的 *Hp* 根除治疗研究采用埃索美拉唑 (40 mg/次, 3 次/d) 联合阿莫西林 (750 mg/次, 4 次/d) 的二联疗法, 结果显示 ITT 分析根除率为 91.7%, PP 分析根除率为 95.7%<sup>[14]</sup>。Song 等<sup>[15]</sup> 的研究将 *Hp* 感染的初治患者随机分组后, 分别采用埃索美拉唑 (20 mg/次, 4 次/d) 联合阿莫西林 (750 mg/次, 4 次/d) 的二联方案和 BQT 治疗 14 d, 结果显示二联疗法的 *Hp* 根除率较高 (92.4% 比 87.8%; *P*=0.039), 不良反应发生率较低 (17.6% 比 25.5%; *P*=0.008) 且患者依从性较好 (96.3% 比 92.3%; *P*=0.019)。Xu 等<sup>[16]</sup> 的荟萃 (meta) 分析评估了现有一线 *Hp* 根除方案, 基于概率排序结果显示, PP 分析和 ITT 分析中 HDDT 的 *Hp* 根除率均最高且不良反应发生率均最低。VPZ 是一种新型钾离子竞争性酸阻滞剂, 其根除 *Hp* 的优势是以药物原型发挥作用, 不需要酸活化, 并且不受 CYP2C19 基因多态性影响, 因此其抑酸作用更快、更强且更持久, 这种快速、持续的抑酸作用可使抗生素在适宜的 pH 值条件下有效根除 *Hp*。一项在美国和欧洲进行的研究比较了含 VPZ 二联和三联疗法与标准三联疗法根除 *Hp* 的疗效, 结果显示在两地的人群中, VPZ 二联和三联疗法的 *Hp* 根除率均



高于兰索拉唑三联疗法(77.2%、80.8%比68.5%)<sup>[17]</sup>。2022 年的一项 meta 分析结果显示,含 VPZ 二联疗法的 ITT 分析根除率为 87.5%,PP 分析根除率为 89.6%,与含 VPZ 三联疗法根除率的差异均无统计学差异( $P$ 均 $>0.05$ ),并减少了抗生素的使用剂量<sup>[18]</sup>。此外,Suzuki 等<sup>[19]</sup>的研究发现,对于克拉霉素耐药患者,VPZ(20 mg/次,2 次/d)联合阿莫西林(750 mg/次,2 次/d)治疗 7 d 可获得较高的 *Hp* 根除率(92.3%)。本研究结果显示,2 个 HDDT 组的 *Hp* 根除率均与 BQT 组相当,3 组的 *Hp* 根除率差异均无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ )。上述研究均表明,HDDT 可作为一线 *Hp* 根除治疗方案。

抗生素耐药率较高是 *Hp* 根除治疗的棘手问题,在中国 *Hp* 对阿莫西林的耐药率较低,约为 0~5%<sup>[20]</sup>。阿莫西林是时间依赖性抗生素,其通过作用于青霉素结合蛋白(PBP)抑制细菌细胞壁的合成,从而导致细菌死亡,其杀菌作用主要取决于血浆药物浓度高于最低抑菌药物浓度的持续时间。阿莫西林在服用后可迅速被吸收入血浆,约 6~8 h 后排出体外,提高给药频率可维持其有效血浆浓度,以确保药物的疗效。此外,阿莫西林也是 pH 依赖性抗生素,胃内 pH 值越高则其作用越稳定,杀菌作用越强。Yun 等<sup>[21]</sup>的研究发现,HDDT 中的阿莫西林剂量多采用 2.0~3.0 g/d。与其他研究中阿莫西林 0.75 g/次、4 次/d 或 1g/次、3 次/d 相比,本研究中的 HDDT 中阿莫西林采用 0.75 g/次、3 次/d,既减少了药物不良反应,也获得了较满意的 *Hp* 根除率。然而,Wang 等<sup>[22]</sup>在对含 VPZ 二联疗法和三联疗法的 meta 分析中,进行了抗生素剂量的亚组分析,结果显示在二联和三联疗法中,低剂量抗生素(阿莫西林 1.5 g/d)组的 *Hp* 根除率均显著高于高剂量抗生素(阿莫西林 3.0 g/d)组( $P$ 均 $<0.05$ )。因此,今后还需进一步研究探讨 HDDT 方案中抗生素的最佳给药剂量和频率。

本研究结果还发现,与 BQT 组相比,VPZ-HDDT 组和 PPI-HDDT 组的不良反应发生率均显著低于 BQT 组( $\chi^2=6.110$ , $P=0.046$ ),推测这可能与 BQT 用药种类较复杂有关。进一步分析 3 组的不良反应症状,发现与 2 个 HDDT 组患者相比,BQT 组患者腹泻发生较多,这可能是 BQT 使用抗生素种类较多,对肠道微生态影响较大所致。本研究中 3 组的不良反应均较轻,且在治疗结束不久后症状均消失,表明 3 个方案的药物安全性均较好。

综上所述,本研究结果显示,HDDT 与 BQT 根除 *Hp* 的疗效相当,且减少了患者的不良反应,患者的依从性也较好,提示 HDDT 可作为临床一线 *Hp* 根除治疗方案。本研究存在不足之处,如为单中心研究,样本量较小,未对纳入患者进行药敏实验等。今后需开展大样本、多中心临床研究,以明确 HDDT 中药物的最佳给药剂量和给药频率,以提高其 *Hp* 根除疗效。

## 参考文献

- [1] Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis[J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(2): 420-429.
- [2] Ren S, Cai P, Liu Y, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in China: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2022, 37(3): 464-470.
- [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]. *中华消化杂志*, 2017, 37(6): 364-378.
- [4] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report[J]. *Gut*, 2017, 66(1): 6-30.
- [5] Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, et al. The Toronto consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults[J]. *Gastroenterology*, 2016, 151(1): 51-69. e14.
- [6] Savoldi A, Carrara E, Graham DY, et al. Prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: a systematic review and meta-analysis in World Health Organization regions[J]. *Gastroenterology*, 2018, 155(5): 1372-1382. e17.
- [7] Unge P, Gad A, Gnärpe H, et al. Does omeprazole improve antimicrobial therapy directed towards gastric *Campylobacter pylori* in patients with antral gastritis? A pilot study[J]. *Scand J Gastroenterol Suppl*, 1989, 167: 49-54.
- [8] van der Hulst RW, Keller JJ, Rauws EA, et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: a review of the world literature[J]. *Helicobacter*, 1996, 1(1): 6-19.
- [9] Yang J, Zhang Y, Fan L, et al. Eradication efficacy of modified dual therapy compared with bismuth-containing quadruple therapy as a first-line treatment of *Helicobacter pylori*[J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114(3): 437-445.
- [10] Yu L, Luo L, Long X, et al. High-dose PPI-amoxicillin dual therapy with or without bismuth for first-line *Helicobacter pylori* therapy: A randomized trial[J]. *Helicobacter*, 2019, 24(4): e12596.
- [11] 索宝军,田雪丽,李彩玲,等.雷贝拉唑和阿莫西林双联 2 周方案在幽门螺杆菌感染初治患者中的疗效观察[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(48): 3781-3785.
- [12] Kato M, Ota H, Okuda M, et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2016 Revised Edition[J]. *Helicobacter*, 2019, 24(4): e12597.

(下转第 416 页)

- therapeutics[J]. Expert Rev Clin Immunol, 2022, 18(9): 947-960.
- [3] Wu CY, Yu XP, Ma AHY, et al. Coronavirus disease 19 with gastrointestinal symptoms as initial manifestations: a case report[J]. J Int Med Res, 2020, 48(9): 300060520952256.
- [4] Wan J, Wang X, Su S, et al. Digestive symptoms and liver injury in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review with meta-analysis[J]. JGH Open, 2020, 4(6): 1047-1058.
- [5] Lee JJ, Kopetz S, Vilar E, et al. Relative abundance of SARS-CoV-2 entry genes in the enterocytes of the lower gastrointestinal tract[J]. Genes (Basel), 2020, 11(6): 645.
- [6] Khreefa Z, Barbier MT, Koksai AR, et al. Pathogenesis and mechanisms of SARS-CoV-2 infection in the intestine, liver, and pancreas[J]. Cells, 2023, 12(2): 262.
- [7] Liu F, Long X, Zhang B, et al. ACE2 expression in pancreas may cause pancreatic damage after SARS-CoV-2 infection[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020, 18(9): 2128-2130. e2.
- [8] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor[J]. Cell, 2020, 181(2): 271-280. e8.
- [9] Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding[J]. Lancet, 2020, 395(10224): 565-574.
- [10] Hazan S, Stollman N, Bozkurt HS, et al. Lost microbes of COVID-19: *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium* depletion and decreased microbiome diversity associated with SARS-CoV-2 infection severity[J]. BMJ Open Gastroenterol, 2022, 9(1): e000871.
- [11] Villapol S. Gastrointestinal symptoms associated with COVID-19: impact on the gut microbiome[J]. Transl Res, 2020, 226: 57-69.
- [12] Luo XH, Zhu Y, Mao J, et al. T cell immunobiology and cytokine storm of COVID-19[J]. Scand J Immunol, 2021, 93(3): e12989.
- [13] Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China[J]. Clin Infect Dis, 2020, 71(15): 762-768.
- [14] Dumitraşcu MC, Şandru F, Carsote M, et al. Anorexia nervosa: COVID-19 pandemic period (Review)[J]. Exp Ther Med, 2021, 22(2): 804.
- [15] Boehm I, Hennig J, Ritschel F, et al. Acute tryptophan depletion balances altered resting-state functional connectivity of the salience network in female patients recovered from anorexia nervosa[J]. J Psychiatry Neurosci, 2022, 47(5): E351-E358.
- [16] Andrews PLR, Cai W, Rudd JA, et al. COVID-19, nausea, and vomiting[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2021, 36(3): 646-656.
- [17] Yu X, Yu M, Liu Y, et al. TRP channel functions in the gastrointestinal tract[J]. Semin Immunopathol, 2016, 38(3): 385-396.
- [18] Christie S, Wittert GA, Li H, et al. Involvement of TRPV1 channels in energy homeostasis[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2018, 9: 420.

( 收稿日期 : 2023-03-28 )

( 本文编辑 : 林磊 )

( 上接第 411 页 )

- [13] 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]. 中华消化杂志, 2022, 42(11): 745-756.
- [14] Tai WC, Liang CM, Kuo CM, et al. A 14 day esomeprazole- and amoxicillin-containing high-dose dual therapy regimen achieves a high eradication rate as first-line anti-*Helicobacter pylori* treatment in Taiwan: a prospective randomized trial[J]. J Antimicrob Chemother, 2019, 74(6): 1718-1724.
- [15] Song Z, Zhou L, Xue Y, et al. A comparative study of 14-day dual therapy (esomeprazole and amoxicillin four times daily) and triple plus bismuth therapy for first-line *Helicobacter pylori* infection eradication: A randomized trial[J]. Helicobacter, 2020, 25(6): e12762.
- [16] Xu H, Wang W, Ma X, et al. Comparative efficacy and safety of high-dose dual therapy, bismuth-based quadruple therapy and non-bismuth quadruple therapies for *Helicobacter pylori* infection: a network meta-analysis[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2021, 33(6): 775-786.
- [17] Chey WD, Mégraud 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.
- [18] Ouyang Y, Wang M, Xu YL, et al. Amoxicillin-vonoprazan dual therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review and meta-analysis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2022, 37(9): 1666-1672.
- [19] Suzuki S, Gotoda T, Kusano C, et al. Seven-day vonoprazan and low-dose amoxicillin dual therapy as first-line *Helicobacter pylori* treatment: a multicentre randomised trial in Japan[J]. Gut, 2020, 69(6): 1019-1026.
- [20] Hu Y, Zhu Y, Lu NH. Primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in China[J]. Dig Dis Sci, 2017, 62(5): 1146-1154.
- [21] Yun J, Wu Z, Qi G, et al. The high-dose amoxicillin-proton pump inhibitor dual therapy in eradication of *Helicobacter pylori* infection[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 15(2): 149-157.
- [22] Wang Z, Wang F. Efficacy and safety comparison of *Helicobacter pylori* eradication between vonoprazan dual therapy versus triple therapy: a systematic review and meta-analysis[J]. Therap Adv Gastroenterol, 2022, 15: 17562848221125308.

( 收稿日期 : 2022-02-13 )

( 本文编辑 : 林磊 )