

· 论著 · 二次研究 ·

# 伏诺拉生治疗内镜下黏膜剥离术后相关溃疡的快速卫生技术评估



王 威<sup>1</sup>, 柯义君<sup>2</sup>, 程 畅<sup>1</sup>, 方崇文<sup>1</sup>, 潘力生<sup>3</sup>, 金 涌<sup>4</sup>, 张焰平<sup>1</sup>

1. 安庆市立医院消化内科 (安徽安庆 246000)
2. 安庆市立医院药事管理科 (安徽安庆 246000)
3. 安庆市立医院血管外科 (安徽安庆 246000)
4. 安徽医科大学附属医院 (合肥 230000)

**【摘要】目的** 对伏诺拉生治疗内镜下黏膜剥离 (ESD) 术后相关溃疡的有效性、安全性和经济性进行快速卫生技术评估, 为临床治疗决策提供参考依据。**方法** 计算机检索 PubMed、Cochrane Library、Embase、ScienceDirect、CNKI、WanFang Data 数据库及国内外卫生技术评估 (HTA) 机构官方网站, 搜集伏诺拉生治疗 ESD 术后相关溃疡的 HTA 报告、系统评价 / Meta 分析和药物经济学研究文献, 检索时限均为从建库至 2024 年 7 月 31 日。由 2 位研究人员独立筛选文献、提取资料及评价文献的质量后, 对纳入文献的结果进行综合分析。**结果** 共纳入文献 8 篇, 均为系统评价 / Meta 分析。有效性方面, 与质子泵抑制剂 (PPI) 相比, 伏诺拉生可显著提高 ESD 术后总溃疡愈合率、更迅速地缩小溃疡面积 ( $P < 0.05$ ); 亚组分析显示, 伏诺拉生与 PPI 治疗 ESD 术后 4 周或 8 周溃疡愈合率差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 与 PPI 相比, 伏诺拉生可显著提高幽门螺杆菌阳性患者 ESD 术后溃疡的缩小率 ( $P < 0.05$ )。安全性方面, 与 PPI 相比, 伏诺拉生可显著降低总不良事件发生率 ( $P < 0.05$ ); 伏诺拉生与 PPI 致迟发性出血、溃疡穿孔发生率的差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论** 伏诺拉生治疗 ESD 术后相关溃疡具有较好的有效性和安全性, 未来需进一步开展经济学研究。

**【关键词】** 伏诺拉生; 内镜下黏膜剥离术; 溃疡; 快速卫生技术评估

**【中图分类号】** R 975+.2 **【文献标识码】** A

## Vonoprazan for ulcers associated with endoscopic submucosal dissection: a rapid health technology assessment

WANG Wei<sup>1</sup>, KE Yijun<sup>2</sup>, CHENG Chang<sup>1</sup>, FANG Chongwen<sup>1</sup>, PAN Lisheng<sup>3</sup>, JIN Yong<sup>4</sup>, ZHANG Yanping<sup>1</sup>

1. Department of Gastroenterology, Anqing Municipal Hospital, Anqing 246000, Anhui Province, China

2. Department of Pharmaceutical Administration, Anqing Municipal Hospital, Anqing 246000, Anhui Province, China

3. Department of Vascular Surgery, Anqing Municipal Hospital, Anqing 246000, Anhui Province, China

4. School Hospital, Anhui Medical University, Hefei 230000, China

Corresponding author: ZHANG Yanping, Email: zyping001@126.com

**【Abstract】Objective** To evaluate the efficacy, safety and economy of vonoprazan in

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202410121

基金项目: 安徽省重点研究与开发计划项目 (2022e07020040); 皖南医学院校级科研项目 (WK2023JXY029)

通信作者: 张焰平, 主任医师, 硕士研究生导师, Email: zyping001@126.com

the treatment of post-endoscopic submucosal dissection (ESD) ulcer by rapid health technology assessment method, and to provide reference for clinical treatment decision. **Methods** PubMed, Cochrane Library, Embase, ScienceDirect, CNKI, WanFang Data databases and the official website of health technology assessment (HTA) agency were electronically searched to collect HTA reports, systematic reviews/Meta-analysis and pharmacoeconomic studies of vonoprazan in the treatment of post-ESD ulcer from inception to July 31, 2024. Two researchers independently screened literature, extracted data, and comprehensively analyzed the results of the included literature on the basis of literature quality evaluation. **Results** A total of 8 studies were included, all were systematic reviews/Meta-analysis. In terms of effectiveness, compared with proton pump inhibitors (PPI), vonoprazan significantly increased the overall ulcer healing rate after ESD and more rapid reduction of ulcer area ( $P<0.05$ ). The results of subgroup analysis showed that there was no significant difference in ulcer healing rate between vonoprazan and PPI treatment at 4 or 8 weeks after ESD ( $P>0.05$ ). Vonoprazan significantly increased the rate of postoperative ulcer reduction in *H. pylori* positive patients compared with PPI ( $P<0.05$ ). In terms of safety, compared with PPI, vonoprazan reduced the incidence of overall adverse events rate ( $P<0.05$ ). The difference in the incidence of delayed bleeding and ulcer perforation between vonoprazan and PPIs showed no statistically significant difference. ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Vonoprazan demonstrated favorable efficacy and safety in the treatment of ESD ulcers, and further economic studies are warranted.

**【Keywords】** Vonoprazan; Endoscopic submucosal dissection; Ulcer; Rapid health technology assessment

近年来,胃癌(gastric cancer, GC)的病死率虽有所下降,但仍是全球第二大死因。全球每年约有 100 万人诊断为 GC, 每年约有 73.8 万人死于该病<sup>[1]</sup>。随着内镜技术的发展,早期胃癌(early gastric cancer, EGC), 无论病变大小和位置如何, 均可通过内镜下黏膜剥离(endoscopic submucosal dissection, ESD)术完全切除<sup>[2]</sup>。ESD 因其优于传统的内镜切除(conventional endoscopic resection, EMR), 在国际上广泛应用。ESD 可在不切除胃的基础上, 整体剥离病变组织<sup>[3]</sup>, 有效地提高了患者生活质量<sup>[4]</sup>。同时, 与 EMR 相比, ESD 可有效降低肿瘤复发率<sup>[5]</sup>。然而, 有研究<sup>[6-7]</sup>表明, ESD 可诱发人工溃疡及其他并发症, 如迟发性出血和穿孔。为降低相关并发症, 通常建议 ESD 术后使用质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)以抑制胃酸、促进 ESD 术后相关溃疡的愈合<sup>[8-9]</sup>, 但患者仍可能发生出血事件, 并由此导致严重后果。

新型钾离子竞争性酸阻滞剂(potassium-competitive acid blocker, P-CAB)伏诺拉生, 以钾离子竞争性方式可逆性抑制  $H^+-K^+-ATP$  酶, 能长时间停留于胃壁细胞而抑制胃酸的生成, 可有效抑制胃肠道上部黏膜损伤的形成。近年来, 伏诺拉生除被应用于说明书记载的适应证, 如反

流性食管炎和幽门螺杆菌(*H. pylori*, Hp)感染外, 还用于治疗 ESD 术后相关溃疡。研究<sup>[10-11]</sup>表明, 伏诺拉生具有比 PPI 更快、更强、更持久的抑酸作用, 且不受饮食和 *CYP2C19* 基因多态性的影响<sup>[12]</sup>。因此, 对于 ESD 术后相关溃疡, 伏诺拉生可能具有与 PPI 相似或更优的防治效果。目前, 已有临床研究<sup>[13-14]</sup>和 Meta 分析<sup>[15-16]</sup>比较了伏诺拉生用于 ESD 术后相关溃疡的有效性和安全性, 但结果存在不一致性。伏诺拉生在安徽省采购平台的挂网单位为独家, 价格较高。因此在制定最佳治疗方案时, 仍需从伏诺拉生的有效性、安全性和经济性等多方面进行综合评价。基于此, 本研究运用快速卫生技术评估(rapid health technology assessment, rHTA)方法, 对伏诺拉生治疗 ESD 术后相关溃疡的有效性、安全性和经济性进行综合评价, 为临床治疗方案的选择和决策提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

#### 1.1.1 研究类型

公开发表的卫生技术评估(health technology assessment, HTA)报告、系统评价(systematic review, SR)/Meta 分析和药物经济学研究。

### 1.1.2 研究对象

ESD 术后患者，年龄 > 18 岁。

### 1.1.3 干预措施

干预组的干预措施（以下简称“干预措施”）为给予伏诺拉生；对照组的干预措施（以下简称“对照措施”）为给予安慰剂或其他阳性对照药，如 PPI、H<sub>2</sub> 受体拮抗剂（H<sub>2</sub> receptor antagonist, H<sub>2</sub>RA）等。剂量、疗程和给药途径均不限。

### 1.1.4 结局指标

有效性指标包括总溃疡愈合率、术后 4 周溃疡愈合率、术后 8 周溃疡愈合率、总溃疡缩小率、术后 2 周溃疡缩小率、术后 4 周溃疡缩小率、术后 8 周溃疡缩小率；安全性指标包括总不良事件发生率、迟发性出血发生率和溃疡穿孔发生率；经济性指标包括质量调整生命年（quality-adjusted life years, QALYs）、最小成本、增量成本-效果比（incremental cost-effectiveness ratio, ICER）、增量成本-效用比（incremental cost-utility ratio, ICUR）。

### 1.1.5 排除标准

研究涉及以下任一项即可排除：①数据不全或无法获取全文的文献；②重复的文献；③结局指标不能明确的文献；④非中英文文献。

## 1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、Cochrane Library、Embase、ScienceDirect、CNKI、WanFang Data 数据库，同时检索加拿大药品和卫生技术评估中心（Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH）、国际卫生技术评估协会（Health Technology Assessment International, HTAi）、德国卫生保健质量和效率研究所（Institute for Quality and Efficiency in Health Care, IQWiG）、国际卫生经济学和结果研究专业协会（International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, ISPOR）、英国国家卫生与临床优化研究所（National Institute for Health and Care Excellence, NICE）、中国国家卫生健康委卫生技术评估重点实验室（复旦大学）等国内外 HTA 机构官方网站，搜集伏诺拉生治疗 ESD 术后相关溃疡的 HTA 报告、SR/Meta 分析和药物经济学研究文献，检索时限均为从建库至 2024 年 7 月 31 日。同时检索纳入研究的参考文献，以补充获取相关资料。英文检索词包括：vonoprazan、

VPZ、endoscopic submucosal dissection、ESD、systematic review、meta analysis、economic、cost。中文检索词包括：伏诺拉生、沃诺拉赞、内镜下黏膜剥离术、ESD、荟萃分析、Meta 分析、系统评价、循证、经济、成本、费用。以 PubMed 数据库为例，检索策略见框 1。

```
#1 "vonoprazan" OR "VPZ"
#2 "endoscopic submucosal dissection" OR "ESD"
#3 "systematic review" OR "meta analysis" OR "cost"
OR "economic"
#4 #1 AND #2 AND #3
```

框1 PubMed检索策略

Box 1. Search strategy in PubMed

## 1.3 文献筛选、资料提取与纳入文献的质量评价

由 2 位资料评价者独立筛选文献、提取资料、评价纳入文献的质量并交叉核对。如遇分歧，则通过讨论或咨询第 3 位评价者解决。文献筛选时首先阅读文题，在排除明显不相关的文献后，进一步阅读摘要和全文以确定是否纳入。资料提取内容包括：纳入研究的基本特征、干预措施、结局指标等。

HTA 报告采用国际卫生技术评估机构网络（International Network of Agencies for Health Technology Assessment, INAHTA）制定的 HTA 清单<sup>[17]</sup>进行质量评价；SR/Meta 分析采用系统评价评估测量工具（a measurement tool to assess systematic reviews 2, AMSTAR 2）量表<sup>[18]</sup>进行质量评价；经济学研究采用 2022 版卫生经济学评价综合报告标准（consolidated health economic evaluation reporting standards, CHEERS）量表<sup>[19]</sup>进行质量评价。

## 1.4 统计学分析

对纳入研究的 HTA、SR/Meta 分析和经济学研究进行描述性评价，汇总纳入研究的结果，得出结论。如某一结局指标被多篇文献报告，则根据纳入原始研究个数或患者例数、文献质量、发表时间等选取最佳数据进行描述性分析。当多篇文献涉及的某项亚组分析纳入的是同一原始研究，同一结局指标只对其中的一篇文献结果进行描述性评价。如现有研究未能全面覆盖此次评估的问题，则对纳入的随机对照试验（randomized controlled trial, RCT）等原始研究进行描述性分析，必要时进行 SR/Meta 分析。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得文献 295 篇，经逐层筛选后，最终纳入 8 篇文献<sup>[15-16, 20-25]</sup>进行研究，均为 SR/ Meta 分析。文献筛选流程见图 1。

### 2.2 纳入文献的基本特征及质量评价结果

SR/ Meta 分析的基本特征见表 1。AMSTAR2

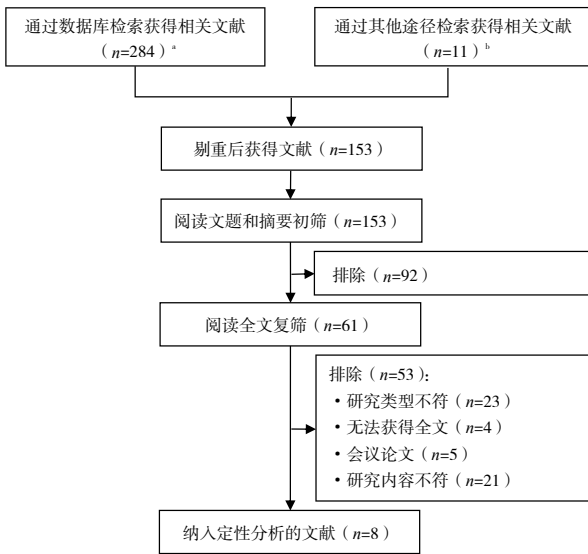


图1 文献筛选流程

Figure 1. Flow chart of literature screening

注：<sup>a</sup>所检索的数据库及检出文献数具体如下：PubMed (n=147)、Cochrane Library (n=19)、ScienceDirect (n=32)、Embase (n=41)、CNKI (n=24)、WanFang Data (n=21)；<sup>b</sup>所检索的其他途径及检出文献数具体如下：ISPOR (n=11)。

量表包括 16 项条目，2 篇文献<sup>[22-23]</sup>满足所有条目，1 篇文献<sup>[15]</sup>未满足 1 条非关键条目，均评为高质量；3 篇文献<sup>[16, 20-21]</sup>未满足 2 条非关键条目，评为中等质量；2 篇文献<sup>[24-25]</sup>未满足 1 条关键条目，评为低质量。具体见表 2。

### 2.3 有效性评价

#### 2.3.1 溃疡愈合率

3 篇 Meta 分析<sup>[16, 20, 22]</sup>显示，与 PPI 相比，伏诺拉生可显著提高 ESD 术后患者总溃疡愈合率 [OR=1.39, 95%CI (1.04, 1.85), P=0.03]<sup>[20]</sup>。亚组分析中，3 篇 Meta 分析<sup>[15, 20-25]</sup>显示，与 PPI 相比，伏诺拉生具有提高 ESD 术后 4 周、8 周溃疡愈合率的趋势，但差异均无统计学意义 (P > 0.05)<sup>[20]</sup>；3 篇文献<sup>[21, 23-24]</sup>显示，与兰索拉唑、PPI + 黏膜保护剂、H<sub>2</sub>RA、黏膜保护剂相比，伏诺拉生对术后 4 周或 8 周的溃疡愈合率均无显著影响 (P > 0.05)。

#### 2.3.2 溃疡缩小率

1 篇 Meta 分析<sup>[16]</sup>显示，与 PPI 相比，伏诺拉生可显著提高 ESD 术后总溃疡缩小率 [SMD=0.56, 95%CI (0.18, 0.93)]。亚组分析中，1 篇 Meta 分析<sup>[20]</sup>显示，与 PPI 相比，伏诺拉生可显著提高 Hp 阳性患者术后 2 周溃疡缩小率 [MD=19.51, 95%CI (11.91, 27.12), P < 0.001]，对 Hp 阴性患者无显著影响 (P > 0.05)；1 篇 Meta 分析<sup>[21]</sup>显示，与兰索拉唑相比，伏诺拉生对术后 4 周或

表1 纳入SR/Meta分析的基本特征

Table 1. Basic characteristics of included SR/Meta-analysis

纳入文献	纳入研究类型	研究对象	分析类型	纳入研究数	纳入患者数 (干预组)	干预措施 vs. 对照措施	结局指标
Kang 2019 <sup>[15]</sup>	RCT或队列研究	ESD术后患者	Meta分析	12	1 265 (503)	伏诺拉生 (20 mg, qd或NA) vs. PPI	②③⑥⑦⑨
Liu 2019 <sup>[16]</sup>	RCT或观察性研究	ESD术后患者	Meta分析	14	1 328 (584)	伏诺拉生 (20 mg, qd) vs. PPI	①④⑥⑨
Martin 2020 <sup>[20]</sup>	RCT或观察性研究	ESD术后患者	Meta分析	13	1 510 (676)	伏诺拉生 (20 mg, qd或10 mg, qd) vs. PPI	①②③⑤⑨
Miao 2023 <sup>[21]</sup>	RCT或回顾性研究	ESD术后患者	Meta分析	5	539 (274)	伏诺拉生 (20 mg, qd) vs. 兰索拉唑 (30 mg, qd)	②③⑥⑦⑨⑩
Jaruvongvanich 2018 <sup>[22]</sup>	RCT或观察性研究	ESD术后患者	Meta分析	6	461 (215)	伏诺拉生 (20 mg, qd) vs. PPI	①②③⑩
Chen 2024 <sup>[23]</sup>	RCT	ESD术后患者	Meta分析	9	926 (470)	伏诺拉生 (20 mg, qd) vs. PPI	②③⑦⑧⑨⑩
Kim 2019 <sup>[24]</sup>	RCT	ESD术后患者	SR/网状Meta分析	21	2 005 (72)	伏诺拉生 (20 mg, qd) vs. PPI (直接比较)；伏诺拉生 (20 mg, qd) vs. PPI或PPI+黏膜保护剂或H <sub>2</sub> RA或H <sub>2</sub> RA+黏膜保护剂 (间接比较)	②③
He 2019 <sup>[25]</sup>	RCT	ESD术后患者	Meta分析	7	1 041 (548)	伏诺拉生 (20 mg, qd) vs. PPI	②③⑧⑨⑩

注：RCT, 随机对照试验；ESD, 内镜下黏膜剥离术；PPI, 质子泵抑制剂；H<sub>2</sub>RA, H<sub>2</sub>受体拮抗剂；①总溃疡愈合率；②术后4周溃疡愈合率；③术后8周溃疡愈合率；④总溃疡缩小率；⑤术后2周溃疡缩小率；⑥术后4周溃疡缩小率；⑦术后8周溃疡缩小率；⑧总不良事件发生率；⑨迟发性出血发生率；⑩溃疡穿孔发生率。

表2 纳入SR/Meta分析的质量评价结果  
Table 2. Quality evaluation results of included SR/Meta-analysis

纳入文献	条目																质量等级
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Kang 2019 <sup>[15]</sup>	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	高
Liu 2019 <sup>[16]</sup>	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	否	是	是	是	是	中
Martin 2020 <sup>[20]</sup>	是	是	否	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	是	是	是	中
Miao 2023 <sup>[21]</sup>	是	是	是	是	是	是	是	是	是	否	是	是	是	否	是	是	中
Jaruvongvanich 2018 <sup>[22]</sup>	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	高
Chen 2024 <sup>[23]</sup>	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	高
Kim 2019 <sup>[24]</sup>	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	低
He 2019 <sup>[25]</sup>	是	否	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	低

注：1. 研究问题和纳入标准是否基于PICOS；2. 是否声明在SR前制定研究方案；3. 研究设计的选择依据是否给予解释；4. 采用了全面的检索策略；5. 研究筛选是否具有可重复性；6. 数据提取具有可重复性；7. 提供了排除文献清单以及排除原因；8. 详细描述了纳入的研究基本信息；9. 纳入研究的偏倚风险评估方法是否合理；10. 报告纳入各项研究的基金资助信息；11. 如进行了Meta分析，是否使用了适当的统计方法进行结果合并分析；12. 如进行了Meta分析，是否考虑了纳入研究的偏倚风险对Meta分析或其他证据整合的潜在影响；13. 讨论和解释SR结果时是否考虑纳入研究的偏倚风险；14. 是否对研究结果存在的异质性进行合理的解释和讨论；15. 考虑并讨论发表偏倚对结果可能的影响；16. 报告了所有潜在利益冲突的来源。

8周溃疡缩小率均无显著影响 ( $P > 0.05$ )。3篇Meat分析<sup>[15-16, 21]</sup>显示，与PPI相比，伏诺拉生可显著提高ESD术后4周溃疡缩小率[SMD=0.26, 95%CI (0.07, 0.45),  $P < 0.008$ ]。见表3。

## 2.4 安全性评价

共纳入7篇文献<sup>[15-16, 20-23, 25]</sup>。2篇Meta分析<sup>[23, 25]</sup>显示，与PPI相比，伏诺拉生可显著降低总

不良事件发生率，差异有统计学意义[RR=0.54, 95%CI (0.30, 0.97),  $P=0.04$ ]<sup>[23]</sup>。亚组分析中，与PPI相比，伏诺拉生有降低迟发性出血、溃疡穿孔发生率的趋势，但差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )<sup>[21, 23]</sup>；与兰索拉唑相比，伏诺拉生有增加溃疡穿孔的趋势，但差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )<sup>[21]</sup>。见表4。

表3 伏诺拉生治疗ESD术后相关溃疡的有效性评价结果

Table 3. Evaluation results of the effectiveness of vonoprazan in the treatment of post-ESD ulcer

有效性指标	干预措施 vs. 对照措施	效应量及95%CI	P	文献
总溃疡愈合率	伏诺拉生 vs. PPI	OR=1.39, 95%CI (1.04, 1.85)	0.03 <sup>[20]</sup>	[16, 20, 22]
术后4周溃疡愈合率	伏诺拉生 vs. PPI	OR=1.33, 95%CI (0.33, 3.21)	0.13 <sup>[20]</sup>	[15, 20-25]
	伏诺拉生 vs. 兰索拉唑	OR=1.07, 95%CI (0.51, 2.22)	0.86 <sup>[21]</sup>	[21, 23]
	伏诺拉生 vs. PPI+黏膜保护剂或H <sub>2</sub> RA或黏膜保护剂(间接比较)	-	>0.05 <sup>[24]</sup>	[24]
术后8周溃疡愈合率	伏诺拉生 vs. PPI	OR=1.48, 95%CI (0.81, 5.20)	0.09 <sup>[20]</sup>	[15, 20-25]
	伏诺拉生 vs. 兰索拉唑	RR=0.97, 95%CI (0.89, 1.06)	0.49 <sup>[23]</sup>	[23]
	伏诺拉生 vs. PPI+黏膜保护剂或H <sub>2</sub> RA或黏膜保护剂(间接比较)	-	>0.05 <sup>[24]</sup>	[24]
总溃疡缩小率	伏诺拉生 vs. PPI	SMD=0.56, 95%CI (0.18, 0.93)	<0.05 <sup>[16]</sup>	[16]
术后2周溃疡缩小率	伏诺拉生 vs. PPI	MD=12.24, 95%CI (-4.96, 29.44)	0.16 <sup>[20]</sup>	[20]
		MD=19.51, 95%CI (11.91, 27.12)	<0.001 <sup>[20]</sup>	
		(Hp阳性患者)		
		MD=2.02, 95%CI (-5.66, 9.71)	0.61 <sup>[20]</sup>	
		(Hp阴性患者)		
术后4周溃疡缩小率	伏诺拉生 vs. PPI	SMD=0.26, 95%CI (0.07, 0.45)	<0.008 <sup>[16]</sup>	[15-16, 21]
	伏诺拉生 vs. 兰索拉唑	MD=0.20, 95%CI (-1.51, 1.92)	0.82 <sup>[21]</sup>	[21]
术后8周溃疡缩小率	伏诺拉生 vs. PPI	MD=-0.08, 95%CI (-0.30, 0.13)	0.45 <sup>[23]</sup>	[15, 21, 23]
	伏诺拉生 vs. 兰索拉唑	MD=-0.09, 95%CI (-0.30, 0.12)	0.39 <sup>[21]</sup>	[21]

表4 伏诺拉生治疗ESD术后相关溃疡的安全性评价  
Table 4. Safety evaluation of vonoprazan in the treatment of post-ESD ulcer

安全性指标	干预措施 vs. 对照措施	效应量及95%CI	P	文献
总不良事件发生率	伏诺拉生 vs. PPI	RR=0.54, 95%CI (0.30, 0.97)	0.04 <sup>[23]</sup>	[23, 25]
迟发性出血发生率	伏诺拉生 vs. PPI	OR=0.66, 95%CI (0.32, 1.35)	0.26 <sup>[21]</sup>	[15-16, 20-23, 25]
溃疡穿孔发生率	伏诺拉生 vs. PPI	RR=0.98, 95%CI (0.32, 3.03)	0.97 <sup>[23]</sup>	[21, 23]
	伏诺拉生 vs. 兰索拉唑	RR=1.19, 95%CI (0.34, 4.09)	0.79 <sup>[21]</sup>	[21]

### 3 讨论

ESD 术是消化道肿瘤的常用干预手段，因其剥离深度一般达到黏膜层，术后创面常被称为人工溃疡。ESD 术后常见的不良事件包括延迟性出血、穿孔和狭窄，而 ESD 术后相关溃疡是迟发性出血的主要原因<sup>[26]</sup>，其在低酸性或正常环境中，发展相对温和，且胃黏膜防御机制也会使炎症更加局部化；但如处于高酸性环境下，溃疡容易向高酸性部位及外部进展<sup>[27]</sup>，所以抑制胃酸分泌、提高胃内 pH 值是治疗 ESD 术后溃疡的主要手段。

根据《质子泵抑制剂临床应用指导原则（2020 版）》<sup>[28]</sup>，胃 ESD 术后预防出血和促进人工溃疡愈合，可选用 PPI，而因细胞色素 P450 酶系（cytochrome P450, CYP450）多态性的影响，PPI 作用缓慢，夜间抑酸效果不理想，且其在酸性条件下不稳定。在使用 PPI 治疗的过程中，仍有 2%~13.5% 的患者发生迟发性出血<sup>[29]</sup>。而伏诺拉生呈现弱碱性，在酸性条件下较为稳定，进入体内可立即质子化<sup>[30]</sup>；其次，其阻断 H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶的作用，不受胃液分泌活性的影响；且其抑酸效果不需要激活质子泵，能更迅速、更稳定的发挥效果<sup>[31-32]</sup>。且研究<sup>[33-34]</sup>显示饮食、药物（如克拉霉素）对伏诺拉生的影响比较小。目前，已有多项研究对伏诺拉生治疗 ESD 术后相关溃疡的有效性和安全性进行了分析，但结果存在不一致性，且伏诺拉生价格较高。rHTA 制作时间短，时效性强，在新药遴选时可以进行快速评估，为医疗决策者提供证据支持<sup>[35]</sup>。因此，本研究从伏诺拉生的有效性、安全性和经济性等多方面进行 rHTA。

在有效性方面，本研究结果显示，与 PPI 相比，伏诺拉生可显著提高 ESD 术后总溃疡愈合率、更迅速地缩小溃疡面积。高欣等<sup>[36]</sup>比较了伏诺拉生与雷贝拉唑联合黏膜保护剂对 ESD 术后人工溃疡的疗效，发现伏诺拉生在溃疡面积缩

小率方面显著优于雷贝拉唑组（92.86% ± 3.80% vs. 90.04% ± 4.28%，P=0.001），与本文的研究结果相似。然而，亚组分析结果显示，伏诺拉生与 PPI 治疗 ESD 术后 4 周或 8 周溃疡愈合率无差异性。Kim 等<sup>[24]</sup>的研究结果显示，在术后 8 周溃疡愈合率方面，伏诺拉生优于 PPI。相反，Kang 等<sup>[15]</sup>的 Meta 分析结果提示，伏诺拉生在 8 周溃疡愈合率方面劣于 PPI，但在 4 周溃疡愈合率方面优于 PPI。Martin 等<sup>[20]</sup>的研究结果则提示，伏诺拉生与 PPI 在 4 周、8 周溃疡愈合率方面差异均无统计学意义。造成这种差异的一个潜在原因可能是没有明确定义溃疡愈合，从而改变了研究选择和数据提取。相关亚组分析结果显示，与 PPI 相比，伏诺拉生可显著提高 Hp 阳性患者术后 2 周溃疡缩小率，对 Hp 阴性患者无显著影响，即 Hp 感染患者使用伏诺拉生的获益可能更大。

在安全性方面，本研究结果显示，伏诺拉生的总不良事件发生率明显低于 PPI。然而，Xu 等<sup>[37]</sup>的 Meta 分析结果表明，伏诺拉生与 PPI 的不良事件发生率相似（P=0.66）。造成以上差异的主要原因可能是纳入分析的研究类型、研究对象不同，Xu 等的研究纳入了观察性研究和 RCT，研究对象包括 Hp 感染、胃食管反流病、消化性溃疡病和 ESD 术后患者；Chen 等<sup>[23]</sup>仅纳入 ESD 术后患者的 RCT。关于伏诺拉生引起具体不良反应的研究较少，最新的 RCT<sup>[36]</sup>结果显示，伏诺拉生会引起腹胀、食欲不良和便秘等胃酸分泌不足相关的临床表现，但与雷贝拉唑相比，不良反应发生率无差异性。因此，伏诺拉生与 PPI 安全性的比较有待进一步研究。

本研究的局限性包括：①尚缺乏相关的 HTA 报告，且仅 3 篇文献的质量等级为高质量；②目前尚无相关经济学研究；③纳入研究的样本量较小，且相关研究未对 PPI 的具体品种进行说明；④对于安全性评价，关于伏诺拉生具体不良反应的研究较少，不足以进行定量分析，且纳入

研究的多数文献未明确安全性指标, 只有 2 篇文献对安全性指标中的总不良事件发生率进行了分析。

综上所述, 当前的证据显示伏诺拉生作为 ESD 术后相关溃疡的治疗药物, 具有较好的有效性和安全性, 但仍需大规模的前瞻性试验验证, 且未来亟需开展经济学研究。

**利益冲突声明:** 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

### 参考文献

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394–424. DOI: [10.3322/caac.21492](https://doi.org/10.3322/caac.21492).
- Kim MY, Cho JH, Cho JY. Ever-changing endoscopic treatment for early gastric cancer: yesterday-today-tomorrow[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(37): 13273–13283. DOI: [10.3748/wjg.v20.i37.13273](https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i37.13273).
- Bhatt A, Abe S, Kumaravel A, et al. Indications and techniques for endoscopic submucosal dissection[J]. *Am J Gastroenterol*, 2015, 110(6): 784–791. DOI: [10.1038/ajg.2014.425](https://doi.org/10.1038/ajg.2014.425).
- Nishizawa T, Yahagi N. Long-term outcomes of using endoscopic submucosal dissection to treat early gastric cancer[J]. *Gut Liver*, 2018, 12(2): 119–124. DOI: [10.5009/gnl17095](https://doi.org/10.5009/gnl17095).
- Tanabe S, Ishido K, Higuchi K, et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a retrospective comparison with conventional endoscopic resection in a single center[J]. *Gastric Cancer*, 2014, 17(1): 130–136. DOI: [10.1007/s10120-013-0241-2](https://doi.org/10.1007/s10120-013-0241-2).
- Wang KK, Prasad G, Tian J. Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection in esophageal and gastric cancers[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2010, 26(5): 453–458. DOI: [10.1097/MOG.0b013e32833e4712](https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e32833e4712).
- Basford PJ, George R, Nixon E, et al. Endoscopic resection of sporadic duodenal adenomas: comparison of endoscopic mucosal resection (EMR) with hybrid endoscopic submucosal dissection (ESD) techniques and the risks of late delayed bleeding[J]. *Surg Endosc*, 2014, 28(5): 1594–1600. DOI: [10.1007/s00464-013-3356-y](https://doi.org/10.1007/s00464-013-3356-y).
- Ono H, Yao K, Fujishiro M, et al. Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer[J]. *Dig Endosc*, 2016, 28(1): 3–15. DOI: [10.1111/den.12518](https://doi.org/10.1111/den.12518).
- Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline[J]. *Endoscopy*, 2015, 47(9): 829–854. DOI: [10.1055/s-0034-1392882](https://doi.org/10.1055/s-0034-1392882).
- 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. DOI: [10.1111/apt.13325](https://doi.org/10.1111/apt.13325).
- Ashida K, Sakurai Y, Hori T, et al. Randomised clinical trial: vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. lansoprazole for the healing of erosive oesophagitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 43(2): 240–251. DOI: [10.1111/apt.13461](https://doi.org/10.1111/apt.13461).
- 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. DOI: [10.1111/apt.13588](https://doi.org/10.1111/apt.13588).
- Tsuchiya I, Kato Y, Tanida E, et al. Effect of vonoprazan on the treatment of artificial gastric ulcers after endoscopic submucosal dissection: prospective randomized controlled trial[J]. *Dig Endosc*, 2017, 29(5): 576–583. DOI: [10.1111/den.12857](https://doi.org/10.1111/den.12857).
- Hirai A, Takeuchi T, Takahashi Y, et al. Comparison of the effects of vonoprazan and lansoprazole for treating endoscopic submucosal dissection-induced artificial ulcers[J]. *Dig Dis Sci*, 2018, 63(4): 974–981. DOI: [10.1007/s10620-018-4948-0](https://doi.org/10.1007/s10620-018-4948-0).
- Kang H, Kim BJ, 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. DOI: [10.1097/MD.00000000000015860](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015860).
- Liu C, Feng BC, 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. DOI: [10.1111/1751-2980.12813](https://doi.org/10.1111/1751-2980.12813).
- INAHTA. INAHTA HTA Checklist English[EB/OL]. (2007–05) [2021–01–05]. [http://www.inata.org/wpcontent/uploads/2014/04/INAHTA\\_HTA\\_Checklist\\_English.pdf](http://www.inata.org/wpcontent/uploads/2014/04/INAHTA_HTA_Checklist_English.pdf).
- Shea BJ, Reeves BC, 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. DOI: [10.1136/bmj.j4008](https://doi.org/10.1136/bmj.j4008).
- Husereau D, Drummond M, Augustovski F, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations[J]. *Value Health*, 2022, 25(1): 3–9. DOI: [10.1016/j.jval.2021.11.1351](https://doi.org/10.1016/j.jval.2021.11.1351).
- Martin, Zhou Y, Meng CX, T, 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. DOI: [10.1097/MD.00000000000019357](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019357).
- Miao 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. DOI: [10.17235/reed.2022.8863/2022](https://doi.org/10.17235/reed.2022.8863/2022).
- 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. DOI: [10.1097/MEG.0000000000001204](https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001204).
- 23 Chen L, Jiang D, Hu D, et al. Comparison of vonoprazan and proton pump inhibitors for the treatment of gastric endoscopic submucosal dissection-induced ulcer: an updated systematic review and Meta-analysis[J]. *BMC Gastroenterol*, 2024, 24(1): 110. DOI: [10.1186/s12876-024-03198-8](https://doi.org/10.1186/s12876-024-03198-8).
- 24 Kim EH, Park SW, 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. DOI: [10.1007/s00464-018-6409-4](https://doi.org/10.1007/s00464-018-6409-4).
- 25 He HS, Li BY, Chen QT, 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. DOI: [10.12659/MSM.911886](https://doi.org/10.12659/MSM.911886).
- 26 Libânio D, Costa MN, Pimentel-Nunes P, et al. Risk factors for bleeding after gastric endoscopic submucosal dissection: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Gastrointest Endosc*, 2016, 84(4): 572–586. DOI: [10.1016/j.gie.2016.06.033](https://doi.org/10.1016/j.gie.2016.06.033).
- 27 Park HJ, Kim HS, Kim BR, et al. Half-dose rabeprazole has an equal efficacy to standard-dose rabeprazole on endoscopic submucosal dissection-induced ulcer[J]. *Dig Dis Sci*, 2013, 58(4): 1054–1061. DOI: [10.1007/s10620-012-2436-5](https://doi.org/10.1007/s10620-012-2436-5).
- 28 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. DOI: [10.3969/j.issn.1672-7185.2021.01.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-7185.2021.01.001).
- 29 Choi CW, Kim HW, Kang DH, et al. Clinical outcomes of second-look endoscopy after gastric endoscopic submucosal dissection: predictive factors with high risks of bleeding[J]. *Surg Endosc*, 2014, 28(7): 2213–2220. DOI: [10.1007/s00464-014-3457-2](https://doi.org/10.1007/s00464-014-3457-2).
- 30 Marabotto E, Ziola S, Savarino V, et al. Vonoprazan fumarate for the treatment of gastric ulcers: a short review on emerging data[J]. *Clin Exp Gastroenterol*, 2020, 13: 99–104. DOI: [10.2147/CEG.S228352](https://doi.org/10.2147/CEG.S228352).
- 31 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. DOI: [10.1016/j.pharmthera.2016.08.001](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.08.001).
- 32 Hori Y, Imanishi A, Matsukawa J, et al. 1-[5-(2-Fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine monofumarate (TAK-438), a novel and potent potassium-competitive acid blocker for the treatment of acid-related diseases[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2010, 335(1): 231–238. DOI: [10.1124/jpet.110.170274](https://doi.org/10.1124/jpet.110.170274).
- 33 Jenkins H, Jenkins R, Patat A. Effect of multiple oral doses of the potent CYP3A4 inhibitor clarithromycin on the pharmacokinetics of a single oral dose of vonoprazan: a phase I, open-label, sequential design study[J]. *Clin Drug Investig*, 2017, 37(3): 311–316. DOI: [10.1007/s40261-016-0488-6](https://doi.org/10.1007/s40261-016-0488-6).
- 34 Mulford DJ, Leifke E, Hibberd M, et al. The effect of food on the pharmacokinetics of the potassium-competitive acid blocker vonoprazan[J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2022, 11(2): 278–284. DOI: [10.1002/cpdd.1009](https://doi.org/10.1002/cpdd.1009).
- 35 李慧玲, 段银银, 李倩倩, 等. 托法替布治疗溃疡性结肠炎的快速卫生技术评估[J]. *药物流行病学杂志*, 2024, 33(12): 1414–1424. [Li HL, Duan YY, Li QQ, et al. Tofacitinib for the treatment of ulcerative colitis: a rapid health technology assessment[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2024, 33(12): 1414–1424.] DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202408086](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.202408086).
- 36 高欣, 李璇, 王云, 等. 富马酸伏诺拉生与雷贝拉唑联合黏膜保护剂对内窥镜黏膜下剥离术后人工溃疡疗效的随机对照研究[J]. *中华消化内镜杂志*, 2024, 41(5): 366–371. [Gao X, Li X, Wang Y, et al. Comparison of the efficacy between vonoprazan fumarate and rabeprazole combined with mucosal protectors for artificial ulcers after endoscopic submucosal dissection: a prospective randomized controlled study[J]. *Chinese Journal of Digestive Endoscopy*, 2024, 41(5): 366–371.] DOI: [10.3760/cma.j.cn321463-20231025-00434](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn321463-20231025-00434).
- 37 Xu W, Bai Z, Shang Y, et al. Incidence and type of adverse events in patients taking vonoprazan: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2023, 16: 17562848231167858. DOI: [10.1177/17562848231167858](https://doi.org/10.1177/17562848231167858).

收稿日期: 2024 年 10 月 29 日 修回日期: 2024 年 12 月 25 日  
 本文编辑: 杨燕 周璐敏