

# 伏诺拉生治疗胃食管反流有效性和安全性的Meta分析<sup>Δ</sup>

唐嘉曦\*, 国梦然, 樊天斐, 王治丹, 占美, 郑明琳, 樊萍<sup>#</sup>(四川大学华西医院临床药理学部, 成都 610041)

中图分类号 R975 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2023)06-0735-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.06.18



**摘要** 目的 评价伏诺拉生治疗胃食管反流(GERD)的有效性和安全性,为临床用药提供循证依据。方法 计算机检索PubMed、the Cochrane Library、Web of Science、中国知网、万方数据、维普网和中国生物医学文献数据库,收集伏诺拉生(试验组)对比安慰剂或质子泵抑制剂(对照组)的随机对照试验(RCT),检索时限为建库起至2022年6月。筛选文献、提取资料后采用Cochrane系统评价员手册5.1.0推荐的偏倚评估工具对纳入文献质量进行评价;采用RevMan 5.4软件进行Meta分析、敏感性分析和发表偏倚分析。结果 共纳入9项RCT,共计1 882例患者。Meta分析结果显示,试验组患者的总体有效率[OR=1.94,95%CI(1.45,2.58), $P<0.000\ 01$ ]、治愈率[OR=2.27,95%CI(1.33,3.86), $P=0.003$ ]、缓解率[OR=1.81,95%CI(1.28,2.55), $P=0.000\ 7$ ]均显著高于对照组;两组患者的药物不良事件发生率及腹泻、鼻咽炎、上呼吸道感染、碱性磷酸酶升高发生率比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。亚组分析结果显示,治疗2周时,试验组患者的治愈率显著高于对照组( $P<0.05$ );治疗4、8周时,两组患者的治愈率比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。洛杉矶分级A/B级患者中,两组患者治疗2、4、8周时的治愈率比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );洛杉矶分级C/D级患者中,试验组患者治疗2、4、8周时的治愈率均显著高于对照组( $P<0.05$ )。敏感性分析和发表偏倚分析结果显示,本研究所得结果稳健且存在发表偏倚的可能性较小。结论 伏诺拉生治疗GERD的有效性和安全性均较好。

**关键词** 伏诺拉生;胃食管反流;有效性;安全性;Meta分析

## Efficacy and safety of vonoprazan in the treatment of gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis

TANG Jiayi, GUO Mengran, FAN Tianfei, WANG Zhidan, ZHAN Mei, ZHENG Minglin, FAN Ping (Dept. of Pharmacy, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE** To systematically evaluate the efficacy and safety of vonoprazan in the treatment of gastroesophageal reflux disease, and to provide evidence-based reference for clinical drug use. **METHODS** Randomized controlled trials (RCTs) about vonoprazan (trial group) versus placebo or proton pump inhibitor (control group) were searched in PubMed, the Cochrane Library, Web of Science, CNKI, Wanfang, VIP and CBM databases from the inception to June, 2022. After literature screening and data extraction, the qualities of included literature were evaluated with bias assessment tool recommended by Cochrane system evaluator manual 5.1.0. Meta-analysis, sensitivity analysis and publication bias analysis were conducted by using RevMan 5.4 software. **RESULTS** A total of 9 RCTs were included, involving 1 882 patients. The results of meta-analysis showed that: total response rate [OR=1.94,95%CI(1.45,2.58), $P<0.000\ 01$ ], cure rate [OR=2.27,95%CI(1.33,3.86), $P=0.003$ ] and remission rate [OR=1.81,95%CI(1.28,2.55), $P=0.000\ 7$ ] of trial group were significantly higher than control group; there was no significant difference in the incidence of adverse drug events, diarrhea, nasopharyngitis, upper respiratory tract infection and alkaline phosphatase elevation between two groups ( $P>0.05$ ). The results of subgroup analysis showed that cure rate of trial group was significantly higher than control group at 2 weeks of treatment ( $P<0.05$ ); at 4 and 8 weeks of treatment, there was no significant difference in the cure rate between two groups ( $P>0.05$ ). There was no statistically significant difference in the cure rate between two groups at 2, 4 and 8 weeks of treatment among the patients with Los Angeles grade A/B ( $P>0.05$ ); among the patients with Los Angeles grade C/D, the cure rate of patients in the trial group was significantly higher than control group at 2, 4 and 8 weeks of treatment ( $P<0.05$ ). The results of sensitivity analysis and publication bias analysis showed that the results of this study were

robust and the possibility of publication bias was small.

**CONCLUSIONS** Vonoprazan has a considerable effectiveness and safety in the treatment of gastroesophageal reflux disease.

**KEYWORDS** vonoprazan; gastroesophageal reflux disease; effectiveness; safety; meta-analysis

<sup>Δ</sup>基金项目 四川省区域创新合作项目(No.2020YFQ0010)

\* 第一作者 药师, 硕士。研究方向: 医院药学。电话: 028-85422096。E-mail: 395358440@qq.com

<sup>#</sup> 通信作者 副主任药师。研究方向: 医院药学。电话: 028-85422096。E-mail: 825370320@qq.com

胃食管反流(gastroesophageal reflux disease, GERD)是胃内容物反流入食管或以上部位,进入咽部、口腔或肺而引起的不适症状和/或并发症,是一种临床常见的消化系统疾病<sup>[1]</sup>。流行病学资料显示,GERD患病率在全球范围内呈上升趋势,西方国家为10%~20%,我国为1.9%~7.0%<sup>[2]</sup>。GERD的典型症状包括烧心(胃灼热)和反流,其他症状包括吞咽困难、胸痛、反酸、噎球症、吞咽痛、食管外症状(如慢性咳嗽、声音嘶哑、喘鸣),较少情况下还可能出现恶心,上述症状均会影响患者的生活质量,严重时甚至可能诱发癌变<sup>[3]</sup>。目前,GERD临床治疗的主要目标为快速有效缓解症状,愈合糜烂性食管炎,预防疾病复发和并发症,改善患者的生活质量,常见的治疗药物包括抗酸剂、组胺2受体拮抗剂和质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)。有研究表明,与抗酸剂和组胺2受体拮抗剂相比,PPI能更快、更有效地缓解患者症状,是GERD诱导缓解和维持治疗的首选药物<sup>[4]</sup>。然而,随着PPI的广泛应用,该药也逐渐暴露出一些局限性,如起效慢、半衰期短、生物利用度低、黏膜愈合率低,药效易受酸性环境影响,存在夜间酸突破现象等,从而导致患者病情复发或治疗耐受<sup>[5]</sup>。因此,研发新型抑酸药物成为了临床研究的重点。

伏诺拉生是一种钾离子竞争性酸抑制剂(potassium-competitive acid inhibitor, P-CAB),于2019年12月在我国上市,被批准用于反流性食管炎。伏诺拉生可通过竞争性阻断氢-钾ATP酶(H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase)中K<sup>+</sup>的活性来抑制胃酸分泌<sup>[4]</sup>。与传统PPI相比,伏诺拉生具有起效快、抑酸作用时间长、个体差异小和受饮食影响小等优点<sup>[6-7]</sup>,为GERD的临床治疗提供了新的选择。国外数个随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)对伏诺拉生治疗GERD的有效性和安全性进行了研究,结果显示,伏诺拉生在黏膜愈合率和症状缓解方面的效果不劣于PPI,且不会增加不良反应的发生率,患者耐受性良好<sup>[8-10]</sup>。本研究拟汇总相关RCT,采用Meta分析的方法比较伏诺拉生与安慰剂或PPI用于GERD的有效性和安全性,旨在为临床用药提供循证依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 本研究纳入的文献为公开发表的RCT,语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 本研究纳入的患者均诊断为GERD<sup>[1]</sup>;年龄≥18岁;种族、国籍不限。

1.1.3 干预措施 试验组患者使用伏诺拉生,对照组患者使用安慰剂或PPI(PPI种类不限);两组患者的用药剂量不限,疗程至少14 d。

1.1.4 结局指标 本研究的主要结局指标包括:总体有效率、治愈率、缓解率;次要结局指标包括:第2、4、8周治愈率,不同洛杉矶分级治愈率;安全性指标包括:药物不良事件、腹泻、鼻咽炎、上呼吸道感染、碱性磷酸酶升高发生率。

1.1.5 排除标准 本研究的排除标准包括:(1)综述、系统评价、个案报道;(2)重复发表的文献;(3)无法获得摘要和详细数据的文献。

### 1.2 文献检索策略

计算机检索PubMed、the Cochrane Library、Web of Science、中国知网、万方数据、维普网和中国生物医学文献数据库。英文检索词包括“vonoprazan”“gastroesophageal reflux disease”“GERD”“potassium-competitive acid blockers”“P-CAB”;中文检索词包括“伏诺拉生”“钾离子竞争性抑制剂”“胃食管反流”。采用主题词和自由词相结合的方式检索,运用逻辑符制定检索模式并人工筛选纳入文献。检索时限均为各数据库建库起至2022年6月。

### 1.3 文献筛选与资料提取

由2位研究者按纳入与排除标准独立筛选文献,如遇分歧,通过讨论或由第三方协助解决。提取资料包括第一作者及发表年份、患者例数、干预措施、疗程、结局指标等。

### 1.4 纳入文献质量评价

根据Cochrane系统评价员手册5.1.0推荐的偏倚风险评估工具对纳入研究质量进行评价,具体包括:随机分配方法,是否实施分配隐藏,是否对研究对象、治疗方案实施者、研究结果测量者采用盲法,结果数据是否完整,是否选择性报告结果,是否存在其他偏倚。每个条目均分为“低风险偏倚”“高风险偏倚”“不清楚”<sup>[11]</sup>。

### 1.5 统计学方法

采用RevMan 5.4软件进行Meta分析。二分类变量采用比值比(odds ratio, OR)及其95%置信区间(confidence interval, CI)表示。各研究间的异质性采用 $\chi^2$ 检验,若 $P < 0.1$ 、 $I^2 > 50%$ ,表明各研究间存在统计学异质性,判断异质性来源后采用随机效应模型进行分析;反之,则采用固定效应模型进行分析。采用逐一剔除法进行敏感性分析;采用漏斗图和Egger's检验进行发表偏倚分析。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

初检共获得相关文献189篇,经阅读文题、摘要及全文后,最终纳入9篇文献<sup>[10,12-19]</sup>;共计1 882例患者,其中试验组949例、对照组933例。文献筛选流程见图1,纳入研究基本信息见表1。

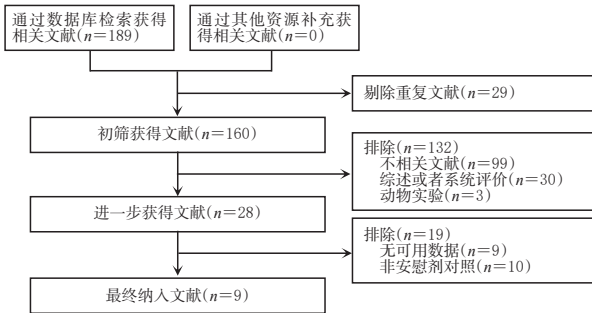


图1 文献筛选流程

表1 纳入研究基本信息

第一作者及发表年份	患者例数		干预措施		疗程	结局指标
	试验组	对照组	试验组	对照组		
Kinoshita 2019 <sup>[10]</sup>	238	245	伏诺拉生 10 mg, qd	安慰剂	4周	①③④
Oshima 2019 <sup>[12]</sup>	16	16	伏诺拉生 20 mg, qd	兰索拉唑 30 mg, qd	14 d	①③
Xiao 2020 <sup>[13]</sup>	232	224	伏诺拉生 20 mg, qd	兰索拉唑 30 mg, qd	8周	①②④
Ashida 2015 <sup>[14]</sup>	144	132	伏诺拉生 20 mg, qd	兰索拉唑 30 mg, qd	8周	①②④
Ashida 2016 <sup>[15]</sup>	205	199	伏诺拉生 20 mg, qd	兰索拉唑 30 mg, qd	8周	①②④
Sakurai 2019 <sup>[16]</sup>	22	25	伏诺拉生 20 mg, qd	埃索美拉唑 20 mg, qd	8周	①③④
杜明阳 2022 <sup>[17]</sup>	30	30	伏诺拉生 20 mg, qd	雷贝拉唑 20 mg, qd	14 d	①③
黄博 2021 <sup>[18]</sup>	32	32	伏诺拉生 20 mg, qd	艾司奥美拉唑 20 mg, qd	30 d	①②④
吴明方 2021 <sup>[19]</sup>	30	30	伏诺拉生 20 mg, qd	雷贝拉唑 10 mg, qd	60 d	①②

①: 总体有效率; ②: 治愈率; ③: 缓解率; ④: 安全性指标

## 2.2 纳入研究质量评价结果

9项研究均为RCT<sup>[10,12-19]</sup>;所有研究均采用随机方法,其中5项研究报告了分配隐藏方法<sup>[10,12-15]</sup>;所有研究均对失访、退出情况进行了详细说明或进行了意向性分析;1项研究未采用分配隐藏和盲法<sup>[16]</sup>;所有研究数据均完整,均未选择性报告结果,均不清楚是否存在其他偏倚来源。结果见图2、图3。

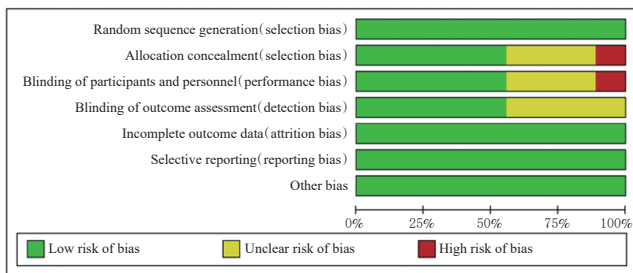


图2 偏倚风险条形图

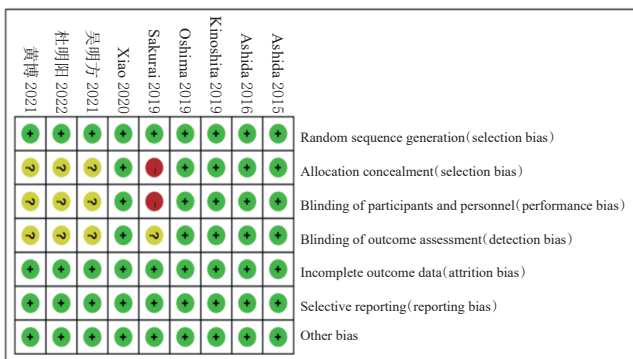


图3 偏倚风险总图

## 2.3 Meta分析结果

2.3.1 总体有效率 9项研究报道了总体有效率<sup>[10,12-19]</sup>。各研究间无统计学异质性( $P=0.21, I^2=27%$ ),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,试验组患者的总体有效率显著高于对照组[OR=1.94, 95%CI(1.45, 2.58)], $P<0.00001$ 。结果见图4。

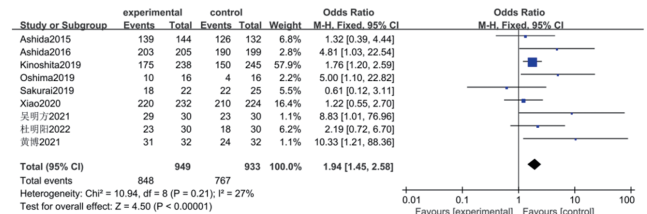


图4 两组患者总体有效率Meta分析森林图

2.3.2 治愈率 5项研究报道了治愈率<sup>[13-15,18-19]</sup>。各研究间无统计学异质性( $P=0.11, I^2=46%$ ),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,试验组患者的治愈率显著高于对照组[OR=2.27, 95%CI(1.33, 3.86)], $P=0.003$ 。结果见图5。

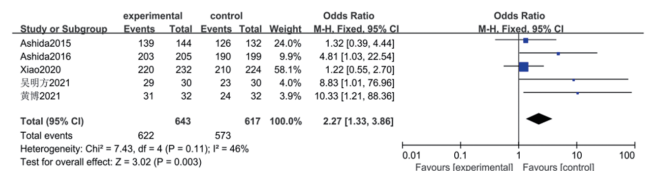


图5 两组患者治愈率Meta分析森林图

(1)按不同治疗时间进行亚组分析。结果显示,治疗2周时,试验组患者的治愈率显著高于对照组[OR=1.70, 95%CI(1.24, 2.33)], $P=0.0010$ ;治疗4周[OR=1.37, 95%CI(0.90, 2.08)], $P=0.14$ ;8周[OR=1.63, 95%CI(0.90, 2.95)], $P=0.10$ 时,两组患者的治愈率比较,差异均无统计学意义。结果见图6。

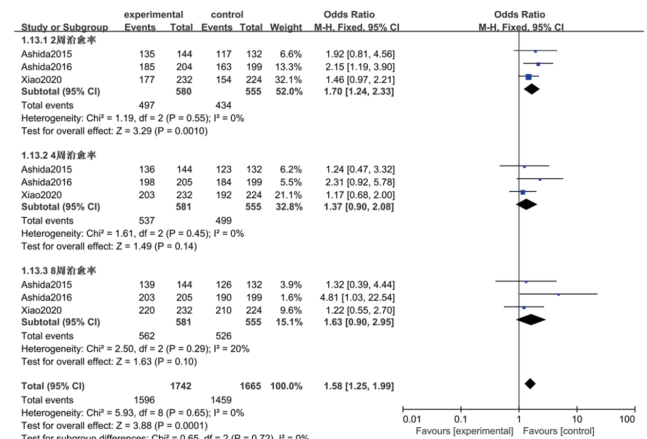


图6 两组患者治疗2、4、8周时治愈率亚组分析森林图

(2)按不同洛杉矶分级进行亚组分析。按照洛杉矶分级系统对患者的食管黏膜异常进行严重程度分级,分为A、B、C和D级<sup>[14]</sup>。结果显示,A/B级患者中,试验组



患者治疗2、4、8周时的治愈率与对照组比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );C/D级患者中,试验组患者治疗2、4、8周时的治愈率均显著高于对照组( $P<0.05$ )。结果见表2。

表2 两组不同洛杉矶分级患者治愈率亚组分析结果

时间	研究数	A/B级				C/D级					
		异质性 $P$ $I^2/\%$	效应模型	OR(95%CI)	$P$	异质性 $P$ $I^2/\%$	效应模型	OR(95%CI)	$P$		
2周	3 <sup>[13-15]</sup>	0.74	0	固定效应模型	1.31(0.86,1.98)	0.21	0.12	53	随机效应模型	2.48(1.53,4.03)	0.0002
4周	3 <sup>[13-15]</sup>	0.20	38	固定效应模型	0.68(0.37,1.24)	0.21	0.05	67	随机效应模型	2.41(1.35,4.29)	0.003
8周	3 <sup>[13-15]</sup>	0.67	0	固定效应模型	0.87(0.37,2.00)	0.74	0.07	62	随机效应模型	2.47(1.20,5.07)	0.01

2.3.3 缓解率 4项研究报道了缓解率<sup>[10,12,16-17]</sup>。各研究间无统计学异质性( $P=0.31, I^2=16\%$ ),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,试验组患者的缓解率显著高于对照组[OR=1.81, 95%CI(1.28, 2.55)],  $P=0.0007$ ]。结果见图7。

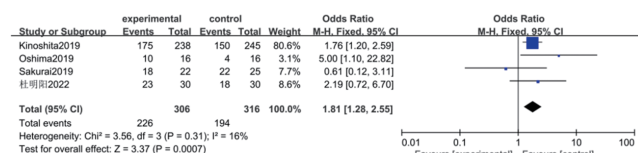


图7 两组患者缓解率Meta分析森林图

2.3.4 安全性指标 两组患者的药物不良事件发生率及腹泻、鼻咽炎、上呼吸道感染、碱性磷酸酶升高发生率比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。结果见表3。

表3 两组患者安全性指标Meta分析结果

安全性指标	纳入的研究数	异质性		效应模型	OR(95%CI)	$P$
		$P$	$I^2/\%$			
药物不良事件	4 <sup>[10,13-15]</sup>	0.79	0	固定效应模型	1.32(0.92,1.89)	0.13
腹泻	4 <sup>[10,13-14,18]</sup>	0.53	0	固定效应模型	0.89(0.41,1.94)	0.78
鼻咽炎	2 <sup>[14-15]</sup>	0.76	0	固定效应模型	1.05(0.60,1.82)	0.87
上呼吸道感染	3 <sup>[10,14-15]</sup>	0.44	0	固定效应模型	0.62(0.30,1.30)	0.21
碱性磷酸酶升高	3 <sup>[13-14,16]</sup>	0.39	0	固定效应模型	2.10(0.85,5.18)	0.11

## 2.4 敏感性分析

以总体有效率为指标进行敏感性分析,结果显示,逐一剔除各项研究后的总体有效率与剔除前比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),表明本研究所得结果稳健。结果见图8。

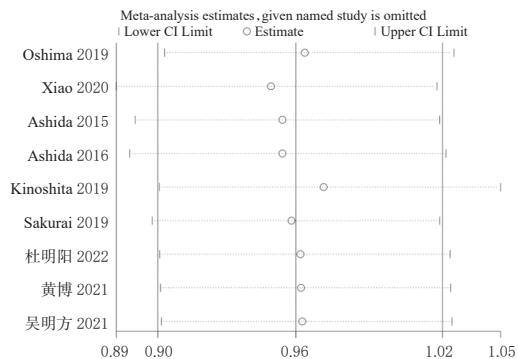


图8 总体有效率敏感性分析

## 2.5 发表偏倚分析

以总体有效率为指标,得到Egger's检验的 $P$ 值为0.248,各研究散点均位于倒漏斗范围内,分布基本对称,表示本研究存在发表偏倚的可能性较小。结果见表4、图9。

表4 Egger's检验结果

标准误	离散系数	标准差	$t$	$P> t $	95%CI
斜率	0.3044267	0.2949498	1.03	0.336	-0.3930187, 1.001872
偏差	0.8273492	0.6561048	1.25	0.248	-0.7240922, 2.378791

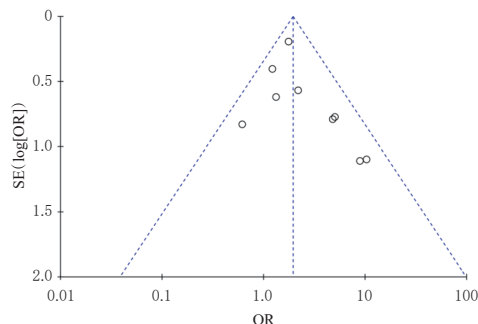


图9 总体有效率倒漏斗图

## 3 讨论

人口老龄化加剧、超重和肥胖患病率增加、GERD诊断率升高均可能导致我国GERD患病率上升<sup>[20]</sup>。由于PPI治疗的局限性,使得新型抑酸药物成为GERD治疗的新选择。伏诺拉生作为一种可逆的 $H^+K^+-ATPase$ 抑制剂,可选择性地聚集在胃壁细胞的泌酸小室中,质子化后可与 $H^+K^+-ATPase$ 非共价结合,使胃酸分泌的关键酶失活,从而发挥抑酸作用<sup>[21]</sup>。

本研究结果显示,试验组患者的总体有效率、治愈率和缓解率均显著高于对照组;不同治疗时间的亚组分析结果显示,治疗2周时试验组患者的治愈率显著高于对照组,而治疗4、8周时两组患者的治愈率相当。这提示伏诺拉生起效较快,能更快地缓解患者症状。伏诺拉生呈碱性,解离常数为9.06,在胃内酸性环境下可快速质子化,并迅速聚集在酸性分泌小管中<sup>[6]</sup>。临床试验显示,伏诺拉生口服吸收迅速,无论患者进食与否,单次服用伏诺拉生20mg都会达到几乎相同的最大血药浓度和0~48h药-时曲线下面积<sup>[22]</sup>,表明伏诺拉生的抑酸作用不受质子泵状态影响,生物利用度不受进食影响<sup>[3]</sup>。本研究结果显示,伏诺拉生治疗2、4、8周时,患者治愈率分别为85.7%、92.4%、96.7%,4、8周时的治愈率高于2周。《2020年中国胃食管反流病专家共识》推荐,GERD的疗程为4~8周<sup>[4]</sup>,结合本文结果笔者推测,若疗程不足,可能会出现治疗失败的情况,因此建议临床应遵循上述专家共识推荐的疗程。洛杉矶分级治愈率的亚组分析结果显示,治疗2、4、8周时,两组A/B级患者的治愈率比较

差异均无统计学意义,而试验组 C/D 级患者的治愈率均显著高于对照组。这提示对于重度 GERD 患者,伏诺拉生可能较 PPI 更具优势。目前已有多项研究显示,随着 GERD 严重程度的增加,接受 PPI 治疗者的治愈率下降<sup>[23-25]</sup>。由此笔者推测,伏诺拉生可作为经 PPI 治疗无效或失败的重度 GERD 患者的替代药物。本研究结果还显示,治疗 4、8 周时两组患者的治愈率比较,差异均无统计学意义。这表明随着治疗周期的延长,两组患者的治疗差异有所减小。结合以上结果笔者认为,对于 A/B 级 GERD 患者而言,PPI 或伏诺拉生的足疗程治疗对其临床结局的影响可能不大,临床可根据经济学评价结果来筛选治疗方案。此外,试验组患者的缓解率显著高于对照组,而两组患者的药物不良事件发生率及腹泻、鼻咽炎、上呼吸道感染、碱性磷酸酶升高发生率比较,差异均无统计学意义。这表明伏诺拉生对于症状的缓解较 PPI 更好,且不会影响治疗的安全性。以上结果提示,伏诺拉生可以代替 PPI 治疗 GERD。敏感性分析和发表偏倚分析结果显示,本研究所得结果稳健且存在发表偏倚的可能性较小。

综上所述,伏诺拉生治疗 GERD 的疗效和安全性均较好。本研究存在如下局限性:(1)纳入研究的样本量较小,可能导致结果存在偏倚;(2)纳入的部分研究随访时间较短,缺乏有效性和安全性的大样本长期临床研究;(3)本研究可能存在一定的统计学异质性;(4)部分研究质量偏低;(5)亚组分析纳入的研究较少;(6)未对剂量与疗效的相关性进行分析。因此,本研究所得结论尚需更多大样本、高质量 RCT 进一步验证。

## 参考文献

[1] 梁笑楠,战蓉蓉,张晓岚.《2020 年中国胃食管反流病专家共识》解读[J].河北医科大学学报,2021,42(8):869-871,925.

[2] NIRWAN J S, HASAN S S, BABAR Z U, et al. Global prevalence and risk factors of gastro-oesophageal reflux disease(GORD): systematic review with meta-analysis[J]. Sci Rep, 2020, 10(1):5814.

[3] ASHIDA K, IWAKIRI K, HIRAMATSU N, et al. Maintenance for healed erosive esophagitis: phase III comparison of vonoprazan with lansoprazole[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(14):1550-1561.

[4] 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.

[5] 李卉,张宏亮,黄振光. 伏诺拉生治疗酸相关性疾病的研究进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2022, 41(8):459-465.

[6] SUGANO K. Vonoprazan fumarate, a novel potassium-

competitive acid blocker, in the management of gastro-oesophageal reflux disease: safety and clinical evidence to date[J]. Therap Adv Gastroenterol, 2018, 11: 1756283X17745776.

[7] KAWAMI N, HOSHINO S, HOSHIKAWA Y, et al. Pathogenesis of potassium-competitive acid blocker-resistant non-erosive reflux disease[J]. Digestion, 2018, 98(3): 194-200.

[8] IWAKIRI K, SAKURAI Y, SHIINO M, et al. A randomized, double-blind study to evaluate the acid-inhibitory effect of vonoprazan (20 mg and 40 mg) in patients with proton-pump inhibitor-resistant erosive esophagitis[J]. Therap Adv Gastroenterol, 2017, 10(6):439-451.

[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] KINOSHITA Y, SAKURAI Y, TAKABAYASHI N, et al. Efficacy and safety of vonoprazan in patients with nonerosive gastroesophageal reflux disease: a randomized, placebo-controlled, phase 3 study[J]. Clin Transl Gastroenterol, 2019, 10(11):e00101.

[11] 张爱玲,孟海阳,杨莉萍,等. 托法替布治疗中、重度银屑病疗效及安全性的系统评价和 Meta 分析[J]. 中国药理学杂志, 2019, 54(8):665-670.

[12] 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.

[13] XIAO Y L, ZHANG S T, DAI N, et al. Phase III, randomised, double-blind, multicentre study to evaluate the efficacy and safety of vonoprazan compared with lansoprazole in Asian patients with erosive oesophagitis[J]. Gut, 2020, 69(2):224-230.

[14] ASHIDA K, SAKURAI Y, NISHIMURA A, et al. Randomised clinical trial: a dose-ranging study of vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. lansoprazole for the treatment of erosive oesophagitis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2015, 42(6):685-695.

[15] 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.

(下转第 745 页)