

· 循证医学 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.04.025

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220214.0931.002.html\(2022-02-14\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220214.0931.002.html(2022-02-14))

高剂量二联疗法对比铋剂四联疗法治疗幽门螺杆菌感染疗效的 meta 分析*

李 健¹, 李秀娟², 唐努尔·艾尔肯¹, 张瀚祥¹, 高鸿亮¹, 张志强^{1△}

(1. 新疆医科大学第一附属医院消化病二科, 乌鲁木齐 830011;

2. 新疆医科大学基础医学院病理生理学教研室, 乌鲁木齐 830011)

[摘要] **目的** 探讨高剂量二联疗法(HDDT)对比含铋剂四联疗法(BQT)在根除幽门螺杆菌(Hp)的有效性及安全性。**方法** 从 PubMed、Embase、Cochrane Library、维普、中国知网、中国生物医学文献服务系统和万方数据库中检索比较 HDDT 与 BQT 治疗 Hp 感染的随机对照试验(RCT)研究,检索时间限定为 2000 年 1 月至 2021 年 1 月。根据纳入与排除标准筛选文献,评估文献质量并提取数据,采用 Revman5.4 软件进行 meta 分析。**结果** 共纳入 7 项 RCT 研究,共 2 017 例确诊 Hp 感染患者。Meta 分析结果显示:意向性分析(ITT)中 HDDT 组根除率与 BQT 组无明显差异[86.3% vs. 84.9%, $RR=1.02, 95\%CI(0.98, 1.06), P=0.27$];符合方案分析(PP)中 HDDT 组根除率与 BQT 组亦无明显差异[89.7% vs. 89.8%, $RR=1.01, 95\%CI(0.98, 1.04), P=0.70$]。HDDT 组不良反应发生率明显低于 BQT 组[15.2% vs. 37.1%, $RR=0.38, 95\%CI(0.24, 0.59), P<0.01$],且依从性更好[96.4% vs. 93.9%, $RR=1.02, 95\%CI(1.00, 1.05), P=0.01$]。**结论** BQT 与 HDDT 具有相似的 Hp 根除疗效,但 HDDT 的不良反应发生率更低且依从性更好。

[关键词] 幽门螺杆菌;感染;高剂量二联疗法;含铋剂四联疗法;meta 分析

[中图分类号] R573

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2022)04-0667-05

Efficacy of high-dose dual therapy versus bismuth quadruple therapy in the treatment of *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis*

LI Jian¹, LI Xiujuan², TANGNUER Aierken¹, ZHANG Hanxiang¹,

GAO Hongliang¹, ZHANG Zhiqiang^{1△}

(1. The Second Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China; 2. Department of Pathophysiology, School of Basic Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830011, China)

[Abstract] **Objective** To explore the efficacy and safety of high-dose dual therapy (HDDT) versus bismuth quadruple therapy (BQT) in the treatment of *Helicobacter pylori* (Hp) infection. **Methods** Randomized controlled trials (RCTs) comparing HDDT and BQT in the treatment of Hp infection were searched from PubMed, Embase, Cochrane Library, VIP, CNKI, SinoMed, and Wanfang Database from January 2000 to January 2021. The literatures were screened according to the inclusion and exclusion criteria, the quality was assessed, and effective data of these RCTs were extracted. Revman5.4 software was used to carry out the meta-analysis. **Results** A total of seven RCTs were assessed, involving 2 017 patients diagnosed with Hp infection. The results of meta-analysis showed that there was no significant difference in the eradication rate between the HDDT group and the BQT group in intention-to-treat (ITT) analysis [86.3% vs. 84.9%, $RR=1.02, 95\%CI(0.98, 1.06), P=0.27$]. There was no significant difference in the eradication rate between the HDDT group and the BQT group in per-protocol (PP) analysis [89.7% vs. 89.8%, $RR=1.01, 95\%CI(0.98, 1.04), P=0.70$]. The incidence of adverse reactions in the HDDT group was significantly lower than that in the BQT group [15.2% vs. 37.1%, $RR=0.38, 95\%CI(0.24, 0.59), P<0.01$], and adherence was better [96.4% vs. 93.9%, $RR=1.02, 95\%CI(1.00, 1.05), P=0.01$]. **Conclusion** HDDT and BQT have similar efficacy in the eradication of Hp. However, HDDT has a lower incidence of adverse reactions and better adherence.

[Key words] *helicobacter pylori*; infection; high-dose dual therapy; bismuth quadruple therapy; meta-analysis

* 基金项目:省部共建国家重点实验室(SKI-HIDCA-2018-7)。 作者简介:李健(1995—),在读硕士研究生,主要从事消化系统疾病研究。

△ 通信作者, E-mail: drzhiqiang@163.com。

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)是一种传播能力较强的微需氧革兰阴性杆菌,全球有一半以上人口处于感染状态,其中包括中国在内的发展中国家感染率明显高于发达国家^[1-2]。《幽门螺杆菌胃炎京都全球共识报告》^[3]明确指出 Hp 感染可导致一系列胃肠疾病,如胃炎、消化溃疡及肿瘤等,其中无症状 Hp 胃炎类似于无症状梅毒和肺结核,其并发症进展迅速且不可预测。近年来有研究指出 Hp 感染与一些神经、血液等胃肠外系统疾病有着密切关系,因此根除 Hp 同时对胃肠内外疾病的预防和治疗具有重大意义^[4]。

随着抗生素耐药率的不断上升,既往标准三联根除疗法根除率随之降低,部分国家甚至降到 80% 以下,已无法满足临床需求^[5-6]。目前我国最新指南^[7]及多项国际指南^[8-10]推荐使用含铋剂四联疗法(bismuth quadruple therapy, BQT)作为一线治疗方案,该方案拥有较好的根除率^[11-12],但该方案同样存在弊端^[13-15],比如铋剂不良反应多、用药种类过多、会增加耐药性及患者依从性差等。因此,如何更好地优化 Hp 根除方案已成为国内外研究重点之一。

为了更好地解决上述问题,质子泵抑制剂联合阿莫西林二联方案再次被研究人员提上日程。UNGE 等^[16]在 1989 年就报道了使用二联疗法来根除 Hp,但该方案在标准剂量和频率下的根除率只有 55%~75%,疗效存在争议^[17-18],因此逐渐被取代。近年来,一些研究试图通过增加用药剂量和频率来改进之前的二联疗法,结果发现质子泵抑制剂联合阿莫西林的高剂量二联疗法(high-dose dual therapy, HDDT)取得了较好的疗效,该方案的出现可能是根除 Hp 的新突破^[19-20]。

因此,作者对之前发表的根除 Hp 且同时涉及 HDDT 与 BQT 两种方案的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)进行了 meta 分析,以评估 HDDT 的有效性及其安全性。

1 资料与方法

1.1 检索策略

计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、维普、中国知网、中国生物医学文献服务系统和万方数据库,检索时间限定为 2000 年 1 月至 2021 年 1 月,收集比较 HDDT 与 BQT 治疗 Hp 感染的 RCT 研究。中文检索词为“二联”“双联”“幽门螺杆菌”“幽门螺旋杆菌”“随机”“随机对照”,英文检索词为“dual therapy”“high-dose dual therapy”“HDDT”“*Helicobacter pylori*”“*campylobacter pylori*”“*H pylori*”“Hp”“randomized”“randomized controlled trial”“RCT”。

1.2 研究纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准

(1)研究设计:临床 RCT 研究。(2)患者:至少由一种检测方法明确诊断 Hp 感染(¹³C-尿素呼气试验、¹⁴C-尿素呼气试验、快速尿素酶试验、细菌培养或组织学检查)。(3)干预措施:HDDT 组给予阿莫西林大于或等于 2.0 g/d,阿莫西林或质子泵抑制剂每天 3~4 次,或二者同时服用每天 4 次,疗程共 14 d;BQT

组给予由我国最新指南^[7]推荐的疗程为 10 或 14 d 的经验性含铋剂四联治疗方案。(4)复查:治疗结束至少 1 个月后复查,明确 Hp 根除情况并记录用药期间的不良反应。

1.2.2 排除标准

(1)非 RCT 研究;(2)HDDT 组用药剂量、频次或疗程不满足 HDDT 标准,BQT 组使用非推荐铋剂四联治疗方案或加用四联方案以外的药物,或疗程不满足 BQT 标准;(3)文章重复发表。

1.3 数据提取及质量评价

严格遵循纳入及排除标准,由两位研究者独立筛选文献、提取数据及质量评价,发生争议时,共同讨论或咨询第三方。记录内容包括:第一作者、发表时间、研究地区、单/多中心、样本量、治疗方案、患者基线资料、Hp 根除率、不良事件发生率及依从性等。本研究主要观察的指标包括:意向性分析(intention-to-treat analysis, ITT)和符合方案分析(per-protocol, PP)的 Hp 根除率,以及两组的不良反应和依从性。偏倚风险的评价:结合 Cochrane handbook 5.1.0,使用推荐的风险偏倚评估工具对纳入文献进行偏倚风险评价。

1.4 统计学处理

采用 RevMan 5.4 软件进行统计分析。研究中的计数资料以相对危险度(relative risk, RR)及其 95% 置信区间(confidence intervals, CI)来进行分析评价。如果研究间异质性小($P > 0.10$ 且 $I^2 \leq 50\%$),采用固定效应模型分析;相反研究间异质性大($P \leq 0.10$ 或 $I^2 > 50\%$),则选用随机效应模型分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

根据限定的检索策略,一共检索到 281 篇相关文献,剔除重复文献后,阅读摘要及全文,根据纳入及排除标准,最终 7 篇^[21-27] RCT 研究(共 2 017 例患者)符合标准,详细过程及结果见图 1。纳入研究的基本特征见表 1。

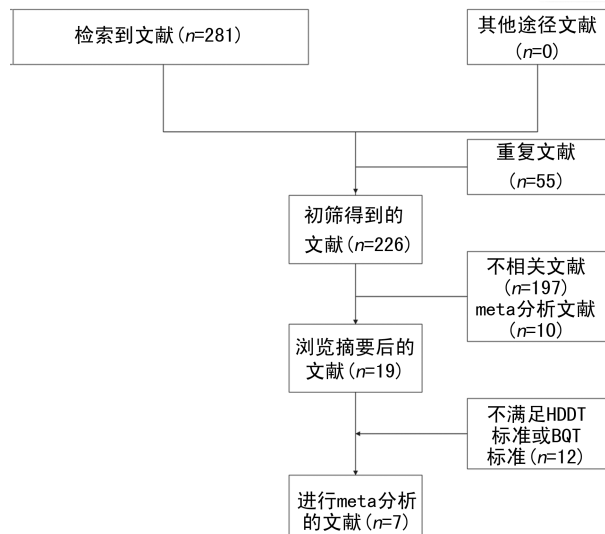


图 1 文献筛选流程图

2.2 纳入研究的风险偏倚

对所有纳入的文献进行方法学的质量评价,具体情况见图 2。本研究纳入的 7 篇^[21-27]文献均采用了随

机分组方法,其中 HU 等^[23]、YANG 等^[26]和 SONG 等^[27]研究采取数字表法。

表 1 纳入研究的基本特征

作者/年份	国家	分组	n	干预措施	Hp 根除率(%) (ITT/PP)
MIEHLKE ^[21] 2003	德国(多中心)	HDDT	41	O 40 mg qid, A 750 mg qid×14 d;	75.6/81.6
		BQT	43	O 20 mg bid, B 107 mg qid, T 500 mg qid, M 500 mg qid×14 d;	81.4/92.1
SAPMAZ ^[22] 2017	土耳其(单中心)	HDDT	98	R 20 mg tid, A 750 mg tid×14 d;	84.7/84.9
		BQT	98	R 20 mg bid, B 120 mg qid, T 500 mg qid, M 500 mg tid, ×14 d;	87.8/88.8
HU ^[23] 2017	中国(单中心)	HDDT	174	1:R 10 mg qid, A 750 mg qid×14 d ; 2:R 20 mg qid, A 750 mg qid×14 d;	79.9/84.3
		BQT	89	R 20 mg bid, B 220 mg bid, A 1 000 mg bid, C 500 mg bid ×14 d;	81.3/86.2
HU ^[24] 2017	中国(多中心)	HDDT	170	E 20 mg qid, A 750 mg qid×14 d;	94.7/96.4
		BQT	170	E 20 mg bid, B 300 mg qid, T 250 mg qid, M 500 mg qid×10 d;	90.6/93.3
高采平 ^[25] 2018	中国(单中心)	HDDT	70	E 20 mg qid, A 750 mg qid×14 d;	82.9/89.2
		BQT	72	E 20 mg bid, B 220 mg bid, A 1 000 mg bid, C 500 mg bid ×14 d;	86.1/93.9
YANG ^[26] 2019	中国(单中心)	HDDT	116	E 20 mg qid, A 750 mg qid×14 d;	87.9/91.1
		BQT	116	E 20 mg bid, B 220 mg bid, A 1 000 mg bid, C 500 mg bid ×14 d;	89.7/91.2
SONG ^[27] 2020	中国(单中心)	HDDT	380	E 20 mg qid, A 750 mg qid×14 d;	87.1/92.4
		BQT	380	E 20 mg bid, B 220 mg bid, A 1 000 mg bid, C 500 mg bid ×14 d;	80.5/87.8

O:奥美拉唑;E:埃索美拉唑;R:雷贝拉唑;A:阿莫西林;C:克拉霉素;M:甲硝唑;T:四环素;B:铋剂;qid:每天4次;bid:每天2次;tid:每天3次。

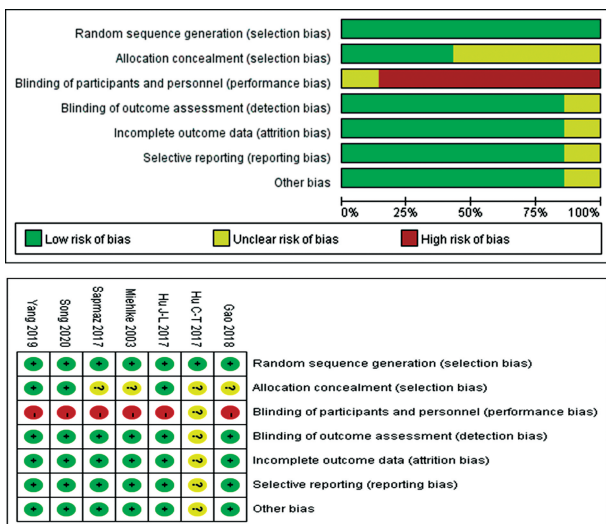


图 2 偏倚风险评价图

2.3 meta 分析结果

2.3.1 Hp 根除率的 meta 分析

2.3.1.1 使用 ITT 方案分析

HDDT 组 1 049 例,其中根除 905 例;BQT 组 968 例,其中根除 822 例。异质性检验: $P=0.21$, $I^2=29%$,异质性较小,采用固定效应模型进行分析。meta 分析结果显示,HDDT 组与 BQT 组的合并根除率比较,差异无统计学意义[86.3% vs. 84.9%, $RR=1.02, 95%CI(0.98, 1.06), P=0.27$],见表 2。

2.3.1.2 使用 PP 方案分析

HDDT 组 1 002 例,其中根除 899 例;BQT 组 901 例,其中根除 809 例。异质性检验: $P=0.14$, $I^2=38%$,异质性较小,也采用固定效应模型进行分析。meta 分析结果显示,HDDT 组与 BQT 组的合并根除率比较,差异无统计学意义[89.7% vs. 89.8%, $RR=1.01, 95%CI(0.98, 1.04), P=0.70$],见表 2。

2.3.2 不良反应的 meta 分析

HDDT 组 1 029 例,其中 157 例发生不良反应;BQT 组 948 例,其中 352 例发生不良反应。HU 等^[24]研究只提供了发生不良反应的患者例数,未提供详细不良反应信息,其余 6 项^[21-23,25-27]纳入的研究均提供了详细不良反应信息。本文综合考虑了纳入研究不良反应信息,HDDT 组主要不良反应包括恶心、腹泻、皮疹等;BQT 组主要不良反应包括味觉改变、黑便、牙齿变黑等,两组均未发生严重不良反应,且停药后都逐渐消失。异质性检验: $I^2 = 82\%$, $P < 0.000 1$,采用随机效应模型,结果显示:HDDT 组的不良反应发生率明显低于 BQT 组 $[15.2\% \text{ vs. } 37.1\%, RR = 0.38, 95\% CI (0.24, 0.59), P < 0.01]$,见表 3。

表 2 BQT 与 HDDT Hp 根除率比较的 meta 分析结果

分析方案	纳入研究数	异质性检验结果		效应模型	meta 分析结果	
		$I^2 (\%)$	P		RR(95%CI)	P
ITT 方案	7 ^[21-27]	29	0.21	固定	1.02(0.98,1.06)	0.27
PP 方案	7 ^[21-27]	38	0.14	固定	1.01(0.98,1.04)	0.70

2.3.3 依从性的 meta 分析

HDDT 组 1 044 例,其中 1 007 例用药依从性高;BQT 组 964 例,其中 905 例用药依从性高。异质性检验: $P = 0.38, I^2 = 7\%$,异质性较小,采用固定效应模型进行分析。Meta 分析结果显示,两组依从性都较高,且 HDDT 组依从性高于 BQT 组,差异有统计学意义 $[96.4\% \text{ vs. } 93.9\%, RR = 1.02, 95\% CI (1.00, 1.05), P = 0.01]$,见表 3。

表 3 BQT 与 HDDT 不良反应发生率和依从性比较的 meta 分析结果

指标	纳入研究数	异质性检验结果		效应模型	meta 分析结果	
		$I^2 (\%)$	P		RR(95%CI)	P
不良反应发生率	7 ^[21-27]	82	<0.000 1	随机	0.38(0.24,0.59)	<0.01
依从性	7 ^[21-27]	7	0.38	固定	1.02(1.00,1.05)	0.01

3 讨 论

Hp 作为一种流行性很强的病原菌,其流行程度与当地经济发展程度、卫生水平、人口密度、生活和饮食习惯等密切相关。1994 年,WHO 国际癌症研究机构就将 Hp 定义为胃癌的 I 类致癌因素,Hp 感染对于胃癌是重要且可控的危险因素^[28],因此寻找更有效、更安全的根除方案具有重要临床意义。

传统二联疗法包括阿莫西林 1 000 mg 和奥美拉唑 20 mg(均 2 次/天),该方案根除率低,已不适用于临床。但由于阿莫西林杀菌效果具有时间^[29]和 pH 依赖性^[30],可通过增加阿莫西林摄入频次来提高血浆浓度,并通过质子泵抑制剂来稳定且持久地抑制胃酸分泌,从而发挥阿莫西林更大的药效。因此,研究者

们为提高疗效,尝试通过增加常规二联疗法用药的剂量和频率,从而改良成了 HDDT。YANG 等^[26]证明 HDDT 与 BQT 相比同样有效、安全,且药物成本更低,HDDT 还适用于无法获取铋剂的地区,若患者禁用铋剂或不能耐受铋剂引起的不良反应时,也可考虑采用 HDDT。而对于老年或合并高脂血症或肝肾功能不全等基础疾病的患者,GAO 等^[31]研究结果表明二联方案同样适用,根除率可高达 90.9%,不良反应发生率为 11.1%,且症状轻微,在治疗结束后可逐渐消失。但 HDDT 方案并不太适用于对青霉素类抗生素(如阿莫西林)过敏的患者,今后还需要探索其他抗生素联合阿莫西林的新 HDDT。目前 BQT 仍是 Hp 感染的一线治疗方案,但随着甲硝唑、克拉霉素等抗生素的耐药率升高^[32-33],以及四联方案不良反应多及药物使用多导致患者依从性差等问题出现,HDDT 有可能成为未来 Hp 根除的一线治疗方案。此外,一种新型酸抑制剂沃诺拉赞(Vonoprazan)已上市,该药具有更高效、长效的抑酸作用^[34-35],药代动力学表明:沃诺拉赞主要由细胞色素 P450 3A4(CYP3A4)代谢^[36],一些研究已证明以阿莫西林为基础的沃诺拉赞双重疗法也取得了不错的 Hp 根除率^[37-39],但目前仍需要更多的高质量临床研究验证。

本研究通过 meta 分析方式,对 HDDT 与 BQT 在根除 Hp 方面的疗效及安全性进行了评价,尽可能全面地检索相关文献,纳入了质量相对较高的 RCT 研究。但本研究仍存在一些局限性,本次分析只纳入 7 篇研究,尽管绘制了偏倚风险图及偏倚风险总结图来尽可能减少偏倚的发生,但分析的结果仍受一些不可控制因素的影响:(1)不同地区对抗生素的耐药率并不同,未来还需更加关注药物敏感性问题;(2)本次纳入的研究主要来自亚洲,缺乏国外相关 RCT 研究,存在一定的选择偏倚,未来还需要在不同地区人群之间作进一步研究;(3)本次纳入研究较少,仍需多中心、大样本量研究来进一步证实,同时也应在后续研究中更加关注治疗成本及其他问题。

综上所述,本研究表明对于 Hp 感染,HDDT 可以取得与 BQT 相似的根除率,并且治疗过程中患者不良反应发生率明显低于 BQT,依从性更高。今后还需要更多高质量的 RCT 研究来验证 HDDT 方案可能成为治疗 Hp 感染的一线治疗方案。

参考文献

- [1] HOOI J K, 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] ZAMANI M, EBRAHIMTABAR F, ZAMANI V, et al. Systematic review with meta-analysis:

- the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 47(7):868-876.
- [3] CHEN Q, LU H. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis and its impact on Chinese clinical practice[J]. *J Dig Dis*, 2016, 17(6):353-356.
- [4] GONI E, FRANCESCHI F. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases [J]. *Helicobacter*, 2016, 21(Suppl 1):S45-48.
- [5] LIOU J M, FANG Y J, CHEN C C, et al. Concomitant, Bismuth quadruple, and 14-day triple therapy in the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open-label, randomised trial[J]. *Lancet*, 2016, 388(158):2355-2365.
- [6] KUO Y T, LIOU J M, EL-OMAR E M, et al. Primary antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* in the Asia-Pacific region: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2(10):707-715.
- [7] 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]. *胃肠病学*, 2017, 22(6):346-360.
- [8] FALLONE C A, CHIBA N, VAN ZANTEN S V, et al. The Toronto consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults [J]. *Gastroenterology*, 2016, 151(1):51-69. e14.
- [9] CHEY W D, LEONTIADIS G I, HOWDEN C W, et al. ACG clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection[J]. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112(2):212-239.
- [10] MALFERTHEINER P, MEGRAUD F, O'MORAIN C A, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht V/Florence Consensus Report[J]. *Gut*, 2017, 66(1):6-30.
- [11] MALFERTHEINER P, BAZZOLI F, DELCHIER J C, et al. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing Bismuth subcitrate Potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2011, 377(9769):905-913.
- [12] DELCHIER J C, MALFERTHEINER P, THIÉROFF-EKERDT R. Use of a combination formulation of Bismuth, metronidazole and tetracycline with omeprazole as a rescue therapy for eradication of *Helicobacter pylori*[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 40(2):171-177.
- [13] SUZUKI S, ESAKI M, KUSANO C, et al. Development of *Helicobacter pylori* treatment: how do we manage antimicrobial resistance? [J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(16):1907-1912.
- [14] REN L, LU H, LI H Y, et al. New dual therapy for primary treatment of *Helicobacter pylori* infection: a prospective randomized study in Shanghai, China[J]. *J Dig Dis*, 2014, 15(11):622-627.
- [15] GJ M, PETRAKI K, ARCHAVLIS E, et al. Omeprazole triple therapy versus omeprazole quadruple therapy for healing duodenal ulcer and eradication of *Helicobacter pylori* infection: a 24-month follow-up study[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2002, 14(11):1237-1243.
- [16] UNGE P, GAD A, GNARPE 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.
- [17] VAN DER HULST R W, KELLER J J, RAUWS E A, et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: a review of the world literature[J]. *Helicobacter*, 1996, 1(1):6-19.
- [18] ATTUMI T A, GRAHAM D Y. Increasing the duration of dual amoxicillin plus omeprazole *Helicobacter pylori* eradication to 6 weeks: a pilot study[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27(1):59-61.
- [19] GAO C P, ZHOU Z, JZ W, et al. Efficacy and safety of high-dose dual therapy for *Helicobacter pylori* rescue therapy: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Dig Dis*, 2016, 17(12):811-819.
- [20] HWONG-RUEY LEOW A, CHANG J V, GOH K L. Searching for an optimal therapy for *H pylori* eradication: high-dose proton-pump inhibitor dual therapy with amoxicillin vs. standard triple therapy for 14 days[J]. *Helicobacter*, 2020, 25(5):e12723.
- [21] MIEHLKE S, KIRSCH C, SCHNEIDER-BRACHERT W, et al. A prospective, randomized study of quadruple therapy and high-dose dual therapy for treatment of *Helicobacter pylori* resistant to both metronidazole and clarithromycin.

- cin[J]. *Helicobacter*, 2003, 8(4): 310-319.
- [22] SAPMAZ F, KALKAN I H, ATASOY P, et al. A non-inferiority study; modified dual therapy consisting higher doses of rabeprazole is as successful as standard quadruple therapy in eradication of *Helicobacter pylori* [J]. *Am J Ther*, 2017, 24(4): e393-398.
- [23] HU J L, YANG J, ZHOU Y B, et al. Optimized high-dose amoxicillin-proton-pump inhibitor dual therapies fail to achieve high cure rates in China [J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2017, 23(5): 275-280.
- [24] HU C T, TUNG C C, LIN C J, et al. Efficacy of high-dose dual therapy versus bismuth containing quadruple therapy for first-line treatment of *Helicobacter pylori* infection and an interim report of multi-center, randomized control study [J]. *Gastroenterology*, 2017, 152 (Suppl 5): S182-183.
- [25] 高采平, 肖迅, 刘培曦, 等. 大剂量阿莫西林/埃索美拉唑二联方案根除幽门螺杆菌 [J]. *世界华人消化杂志*, 2018, 26(6): 353-359.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] FURUTA T, GRAHAM D Y. Pharmacologic aspects of eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2010, 39(3): 465-480.
- [30] SCOTT D, WEEKS D, MELCHERS K, et al. The life and death of *Helicobacter pylori* [J]. *Gut*, 1998, 43(Suppl 1): S56-60.
- [31] GAO W, YE H, DENG X, et al. Rabeprazole-amoxicillin dual therapy as first-line treatment for *H pylori* eradication in special patients: a retrospective, real-life study [J]. *Helicobacter*, 2020, 25(5): e12717.
- [32] HU Y, ZHU Y, LU N H. Primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in China [J]. *Dig Dis Sci*, 2017, 62(5): 1146-1154.
- [33] SONG Z, ZHANG J, HE L, et al. Prospective multi-region study on primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains isolated from Chinese patients [J]. *Dig Liver Dis*, 2014, 46(12): 1077-1081.
- [34] GRAHAM D Y, DORE M P. Update on the use of vonoprazan: a competitive acid blocker [J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(3): 462-466.
- [35] OSHIMA T, MIWA H. Potent potassium-competitive acid blockers: a new era for the treatment of acid-related diseases [J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2018, 24(3): 334-344.
- [36] YAMASAKI H, KAWAGUCHI N, NONAKA M, et al. In vitro metabolism of TAK-438, vonoprazan fumarate, a novel potassium-competitive acid blocker [J]. *Xenobiotica*, 2017, 47(12): 1027-1034.
- [37] FURUTA T, YAMADE M, KAGAMI T, et al. Dual therapy with vonoprazan and amoxicillin is as effective as triple therapy with vonoprazan, amoxicillin and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* [J]. *Digestion*, 2020, 101(6): 743-751.
- [38] GOTODA T, KUSANO C, SUZUKI S, et al. Clinical impact of vonoprazan-based dual therapy with amoxicillin for *H. pylori* infection in a treatment-naïve cohort of Junior high school students in Japan [J]. *J Gastroenterol*, 2020, 55(10): 969-976.
- [39] 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.