

王晓曼, 刘利锋, 朱少武, 等. 沃诺拉赞治疗犬消化性溃疡的临床疗效分析[J]. 山西农业科学, 2025, 53(6): 199–207.

WANG X M, LIU L F, ZHU S W, et al. Clinical analysis of the therapeutic effect of vonoprazan of canine peptic ulcers[J]. Journal of Shanxi Agricultural Sciences, 2025, 53(6): 199–207.

doi:10.26942/j.cnki.issn.1002-2481.2025.06.24

沃诺拉赞治疗犬消化性溃疡的临床疗效分析

王晓曼¹, 刘利锋^{1,2}, 朱少武², 朱成强², 周振雷¹

(1. 南京农业大学 动物医学院, 江苏 南京 210095; 2. 南京朗博特动物药业有限公司, 江苏 南京 211806)

摘 要: 沃诺拉赞作为钾竞争性酸阻滞剂, 是一类新型抑酸药。为了探究沃诺拉赞对犬消化性溃疡的治疗效果及临床安全性, 采用阿司匹林诱导成功建立犬胃溃疡、十二指肠溃疡模型后, 随机将犬只分为沃诺拉赞治疗组(1 mg/kg, 连续给药 28 d)与阴性对照组(不使用沃诺拉赞治疗), 采用临床疗效评分、潜血试验、内窥镜检查评估沃诺拉赞对胃、十二指肠溃疡的临床治疗效果; 同时, 通过不同时间点的血常规及血液生化检查, 结合组织病理学检查, 验证其临床应用的安全性。结果表明, 阿司匹林给药成功复制了犬消化性溃疡模型, 表现为胃及十二指肠黏膜充血、水肿、出血及溃疡形成。治疗过程中, 沃诺拉赞治疗组犬内窥镜下胃肠黏膜充血减轻、瘢痕组织减少且粪便潜血转阴时间缩短, 各时间点血常规及血生化指标始终处于正常范围, 说明沃诺拉赞可有效缓解胃肠黏膜的损伤, 促进溃疡愈合, 并对肝肾功能无不良影响。组织病理学检查结果显示, 在选定剂量下, 沃诺拉赞对心、肝、脾等组织器官无毒性作用。综上, 在短期给药条件下, 沃诺拉赞对犬胃及十二指肠溃疡具有良好的治疗效果及临床安全性。

关键词: 沃诺拉赞; 胃溃疡; 十二指肠溃疡; 犬; 治疗效果; 安全性

中图分类号: S858.292 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-2481(2025)06-0199-09

Clinical Analysis of the Therapeutic Effect of Vonoprazan of Canine Peptic Ulcers

WANG Xiaoman¹, LIU Lifeng^{1,2}, ZHU Shaowu², ZHU Chengqiang², ZHOU Zhenlei¹

(1. College of Veterinary Medicine, Nanjing Agricultural University, Nanjing 210095, China;

2. Nanjing Langboto Animal Pharmaceuticals Co., Ltd., Nanjing 211806, China)

Abstract: Vonoprazan, a potassium-competitive acid blocker, is a novel acid-suppressing agent. Aiming to investigate the therapeutic efficacy and clinical safety of vonoprazan in the treatment of canine peptic ulcers, in this study, a gastric and duodenal ulcer model in dogs was successfully established by aspirin induction, after which the animals were randomly assigned to a vonoprazan treatment group (1 mg/kg, administered continuously for 28 days) or a negative control group (without vonoprazan treatment). During different treatment periods, the clinical therapeutic effects of vonoprazan on gastric and duodenal ulcers were evaluated through clinical efficacy scoring, fecal occult blood testing, and endoscopic examination. In addition, hematological and biochemical analyses at multiple time points, combined with histopathological examinations, were conducted to assess clinical safety. The results showed that aspirin successfully induced canine peptic ulcer models, characterized by mucosal congestion, edema, hemorrhage, and ulcer formation in the stomach and duodenum. During treatment, dogs in the vonoprazan group exhibited reduced mucosal congestion, decreased scar tissue formation under endoscopy, and shorter time to fecal occult blood negativity. Hematological and biochemical indicators at multiple time points remained within normal ranges throughout the study, indicating that vonoprazan effectively alleviated gastrointestinal mucosal injury, promoted ulcer healing, and had no adverse effects on liver and kidney function. Histopathological examination further revealed no toxic changes in major organs, including the heart, liver, and spleen, at the tested dose. In conclusion, under

收稿日期: 2025-07-30

基金项目: 南京市工程技术研究中心项目(HYZR24021)

作者简介: 王晓曼, 在读硕士, 研究方向: 临床兽医学, E-mail: wxm02031127@163.com

通信作者: 周振雷, 教授, 主要从事兽医外科学及麻醉学研究, E-mail: zhoulz@njau.edu.cn

朱成强, 硕士, 主要从事宠物药产品的研究与推广, E-mail: cqzhu@lanboto.com

short-term administration, vonoprazan demonstrated favorable therapeutic efficacy and clinical safety in the treatment of canine gastric and duodenal ulcers.

Keywords: vonoprazan; gastric ulcer; duodenal ulcer; dog; therapeutic effect; safety

胃溃疡(Gastric ulcer, GU)与十二指肠溃疡(Duodenal ulcer, DU)属于消化性溃疡类型,是人与小动物临床常见病、多发病,临床上主要表现为腹痛、腹泻、呕吐、渐进性消瘦等^[1],严重影响人和动物的健康及生活质量。消化性溃疡的发生与多种因素有关,如长期服用非甾体类抗炎药(NSAIDs)与幽门螺杆菌感染^[2-3]。胃酸分泌过多、应激、ATP 敏感性钾离子(KATP)通道和前列腺素等内源性保护剂的失调也是重要的发病原因^[4-5]。

目前,胃溃疡与十二指肠溃疡以药物治疗为主,包括质子泵抑制剂、抗酸剂、H₂组胺受体拮抗剂和抗菌药物的联合使用等^[2]。近年来,尽管质子泵抑制剂等药物在临床上已经取得一定的疗效,但更多的临床应用表明,这些药物在治疗胃溃疡等疾病时仍存在一定的局限性^[6],如作用时间相对较短、抑酸作用起效较慢、抗分泌作用下降等^[7]。因此,急需开发具有更快起效、更强效能以及更持久作用的新型抑酸药物。

钾竞争性酸阻滞剂(Potassium-competitive acid blockers, P-CABs)作为近年来新开发的一类用于治疗酸相关疾病的新型抑酸药^[8],以其独特的作用机制和更优越的药理特性,在人体临床应用中逐渐受到关注^[9]。该类物质主要通过钾离子竞争性方式,实现对K⁺、K⁺-ATP酶活性的可逆性抑制,从而有效抑制胃酸分泌。相较于质子泵抑制剂(PPIs),P-CABs为临床治疗胃酸疾病提供了更优的选择,表现出更好的抑酸效应和安全性。首先,P-CABs不需要在酸性条件下激活,且能够同时抑制静息状态和激活状态下的质子泵,起效更快、抑酸效果更强。其次,P-CABs具有长半衰期,能够提供持续且稳定的抑酸效果,可避免PPIs常见的夜间酸突破现象^[10]。目前,在人体临床研究中,代表性P-CABs药物如沃诺拉赞(Vonoprazan, VPZ)已被证实具有良好的疗效和安全性,尤其在消化性溃疡、胃食管反流病以及幽门螺杆菌根除等方面展现出较大应用潜力^[11-13]。相比之下,在小动物临床上,由于NSAIDs如阿司匹林等应用频繁,消化性溃疡的发生率相对较高,给临床诊疗带来了

较大挑战。同时,目前能够用于治疗小动物溃疡的有批号的兽药品种较少,且治疗手段相对单一,难以充分满足临床需求。因此,开展对P-CABs在小动物消化性溃疡治疗中的疗效及安全性研究,具有重要的临床意义和推广价值。

沃诺拉赞作为P-CABs的代表性药物,兼具强效、持久、快速抑酸的优势。此外,沃诺拉赞与低剂量阿司匹林或常见NSAIDs(如洛索洛芬、双氯芬酸和美洛昔康等)没有临床上显著的药代动力学相互作用,这为在NSAIDs相关溃疡的防治中提供了理论支持^[14]。

本研究通过阿司匹林口服建立犬胃溃疡及十二指肠溃疡模型,评估沃诺拉赞对胃溃疡与十二指肠溃疡的治疗效果及其临床安全性,旨在为沃诺拉赞的兽医临床应用提供科学依据。

1 材料和方法

1.1 试验材料

1.1.1 试验动物 挑选10只2~3岁健康比格犬,饲养于江苏泰斯特生物科技有限公司。试验犬按照犬场统一流程饲养管理。

1.1.2 主要试剂 沃诺拉赞购自湖北齐飞医药化工有限公司;粪便隐血定性检测试剂盒购自上海源叶生物科技有限公司;血液生化检查试剂盒(包括丙氨酸氨基转移酶等)购自南京三和仪器有限公司。

1.2 试验方法

1.2.1 试验设计与模型制备 比格犬适应性饲养7 d后,进行内窥镜检查,以确认造模前犬胃部、十二指肠前部健康情况,随后开始诱导胃、十二指肠溃疡模型,具体操作为:将阿司匹林(ASA)以150 mg/kg的剂量拌入犬粮中,确保饲喂完全,连续饲喂15 d,内窥镜检查显示胃、十二指肠黏膜出现多个出血点、糜烂或溃疡,并伴随周边黏膜充血水肿,确认为造模成功^[15-16]。造模成功后,试验犬随机分成阴性对照组(ASA)与沃诺拉赞治疗组(ASA+VPZ),每组5只。阴性对照组常规饲养,不使用沃诺拉赞治疗。沃诺拉赞治疗组每天口服1 mg/kg沃诺拉赞一次,连用28 d^[17-19]。

1.2.2 潜血试验与临床症状观察 试验期间,密切观察犬只的精神状态、食欲、体质量、粪便等变化情况。在试验第1、16、23、30、37、44天(D1、D16、D23、D30、D37、D44),按照粪便隐血定性试剂盒的要求采集晨便进行潜血试验,同时根据表1和表2给出的评分标准对一般临床症状和胃溃疡临床症状进行评分。

表1 一般临床症状的评分标准

Tab.1 The general clinical symptom scoring criteria

观察指标 Observation indicator	评分标准 Scoring criteria	评分 Score
精神状态 Mental state	精神正常	0
	精神较差	1
	精神沉郁	2
食欲状态 Appetite	食欲正常	0
	食欲下降	1
	食欲不振	2
体质量变化 Weight change	体质量无下降	0
	体质量日下降在1%及以上	1

表2 胃肠道溃疡相关临床症状的评分标准

Tab.2 Clinical symptom scoring criteria for gastrointestinal ulcer

观察指标 Observation indicator	评分标准 Scoring criteria	分值 Score
呕吐次数 Vomiting frequency	无呕吐	0
	1~2次	1
	3~5次	2
	5次以上	3
呕吐物状态 Vomit condition	黏液样	1
	带血丝样	2
	带鲜血样	3
粪便性状 Fecal characteristics	正常粪便	0
	粪便含水量较多,成形状较差,潜血检测阴性	1
	粪便含水量较多,成形状较差,潜血检测阳性	2
	水样腹泻,潜血检测阳性	3
	水样腹泻,肉眼可见血便	4
腹部压痛 Abdominal tenderness	无腹部压痛	0
	存在腹部压痛	1

1.2.3 内窥镜检查 在造模开始前(D1)、造模结束时(D16)及试验结束后(D44),将试验犬麻醉后进行内窥镜检查,观察并采集胃部、十二指肠前部溃疡图片。

1.2.4 血液相关检查 在D1、D16、D23、D30、D37、D44时,试验犬空腹称质量后进行前肢静脉采血,用于血常规(主要检测指标有血红蛋白、红细胞计数、白细胞计数、淋巴细胞、血小板计数等)和血液生化(主要检测指标有丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、尿素、肌酐、总蛋白等)检查。其中,采集0.5 mL全血保存于EDTA-2K采血管进行血常规检查;采集5 mL全血保存于促凝采血管中,待血液凝固后,离心(3 500 r/min, 10 min)取血清进行生化检查。

1.2.5 尸体剖检 试验结束后(D44),每组随机取3只犬麻醉后静脉推注饱和氯化钾进行安乐死处理。随后常规打开胸腔和腹腔,对心脏、肝脏、脾脏、肺脏、肾脏、胰腺及胃肠等组织器官进行宏观病理学检查,包括各器官的形态、大小、颜色和位置,触诊有无肿胀和结节等变化。检查完毕后,取犬胃和十二指肠,分别沿胃大弯和肠腔纵行剖开,进一步观察其形态学变化。

1.2.6 组织病理学检查 犬只剖检后,取胃、十二指肠、心、肝、脾、肾、胰腺组织样本于10%福尔马林液中固定,经脱水包埋后,制备石蜡切片。采用苏木精-伊红(HE)染色,以观察各组织的病理情况。

1.3 统计学分析

采用SPSS 23.0软件进行统计分析。2组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析。

2 结果与分析

2.1 潜血试验及临床疗效评分

从表3可以看出,在造模开始前(D1),2组粪便潜血检测均为阴性,且组间无显著差异;在造模结束后(D16),各造模组粪便潜血检测均呈阳性,无显著差异;在给药7 d后(D23),阴性对照组(ASA)与沃诺拉赞治疗组(ASA+VPZ)仍有部分犬只粪便潜血检测呈阳性,2组间无显著差异;在给药14(D30)、21(D37)、28 d(D44)时,2组的粪便潜血检测结果均恢复为阴性,无显著差异。

阴性对照组与沃诺拉赞治疗组在各时间点临床症状评分结果如表4所示,在造模与治疗过程中,各组临床症状评分均无显著差异。试验中,各组胃肠道溃疡相关临床症状评分结果如表5所示,各组均无显著差异。

表 3 粪便潜血评分(+)

Tab.3 Fecal occult blood score

组别 Group	时间 Time					
	D1	D16	D23	D30	D37	D44
ASA	0.00±0.00a	2.20±1.48a	0.60±0.89a	0.00±0.00a	0.00±0.00a	0.00±0.00a
ASA+VPZ	0.00±0.00a	0.80±0.84a	0.20±0.45a	0.00±0.00a	0.00±0.00a	0.00±0.00a

注:同列数据后,同一日期下所标不同小写字母表示组别间差异显著($P<0.05$)。表 4、5、9 同。

Note: For data in the same column on the same date, different letters indicated a significant difference between groups($P<0.05$). The same as Tab.4, 5, 9.

表 4 一般临床症状评分

Tab.4 General clinical symptom score

组别 Group	时间 Time					
	D1	D16	D23	D30	D37	D44
ASA	0.00±0.00a	0.00±0.00a	0.60±0.55a	0.20±0.45a	0.20±0.45a	0.00±0.00a
ASA+VPZ	0.00±0.00a	0.40±0.55a	0.60±0.55a	0.40±0.55a	0.20±0.45a	0.00±0.00a

表 5 胃肠道溃疡相关临床症状评分

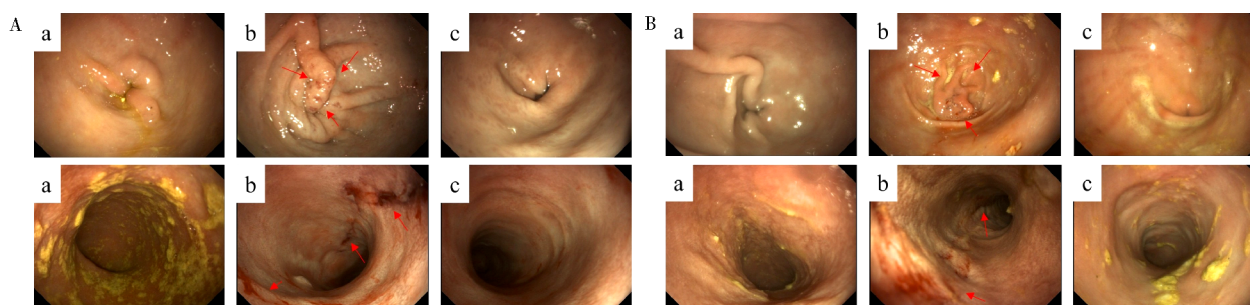
Tab.5 Gastrointestinal ulcer-related clinical symptom score

组别 Group	时间 Time					
	D1	D16	D23	D30	D37	D44
ASA	0.00±0.00a	2.20±1.10a	0.40±0.89a	0.00±0.00a	0.00±0.00a	0.20±0.45a
ASA+VPZ	0.00±0.00a	0.80±0.84a	0.40±0.85a	0.00±0.00a	0.00±0.00a	0.00±0.00a

2.2 内窥镜检查结果分析

内窥镜检查是犬胃溃疡诊断的重要手段^[20]。为了评估沃诺拉赞对胃及十二指肠溃疡的治疗效果,在试验第 1(D1)、16(D16)、44 天(D44),通过内窥镜观察胃肠黏膜,以确定溃疡的位置、大小、

形态和分期(活动期、愈合期、瘢痕期)。试验中,阴性对照组与沃诺拉赞治疗组在各时间点的内窥镜检查表现如图 1 所示,拍摄部位为胃幽门区域、十二指肠前部。



A. 阴性对照组各时间点胃部、十二指肠前部内窥镜检查结果;B. 沃诺拉赞治疗组各时间点胃部、十二指肠前部内窥镜检查结果;a、b、c 分别表示拍摄时间为第 1、16、44 天;红色箭头表示黏膜出血、充血损伤

A. Endoscopic observations of the stomach and the anterior part of the duodenum in the negative control group at each time point; B. Endoscopic observations of the stomach and the anterior part of the duodenum in the vonoprazan treatment group at each time point; a, b, and c represented the photography times on 1, 16, and 44 day; respectively; red arrows indicated mucosal bleeding and congestion damage

图 1 各组各时间点胃部、十二指肠前部内窥镜检查

Fig.1 Endoscopic observations of the stomach and anterior part of duodenum at each time point in each group

在造模前(D1),各组犬的胃肠黏膜完整、连续且平滑,未见红肿、充血、出血或溃疡等异常表现;

在造模结束时(D16),阴性对照组犬与沃诺拉赞治疗组犬胃壁、肠壁出现多处红肿充血、出血部位,

局部黏膜溃疡表现明显,溃疡基底部伴有白色或黄白色厚苔,提示造模效果良好。在之后 28 d 的恢复期间,阴性对照组胃肠道黏膜相对光滑,可见轻度充血斑点,局部黏膜轻微隆起,黏膜皱襞略有水肿感,提示溃疡愈合不完全或处于慢性修复期;治疗组经沃诺拉赞干预 28 d 后,犬胃肠道黏膜颜色红润,黏膜皱襞较清晰,新生组织生长良好,组织恢复接近正常状态。

2.3 血常规、血生化主要指标的变化

各组白细胞相关指标变化如表 6 所示。其中,

白细胞总数(White blood cell, WBC)正常参考范围为 $6.0 \times 10^9 \sim 17.0 \times 10^9/L$,中性粒细胞计数(Neutrophils, NEU)的正常参考范围为 $3.62 \times 10^9 \sim 12.30 \times 10^9/L$ 。在造模及治疗过程中,阴性对照组与沃诺拉赞治疗组在各时间点的白细胞相关指标变化均处于正常范围内。与造模前(D1)相比,各组白细胞总数及中性粒细胞计数在造模后(D16)均出现不同程度的升高,存在显著差异($P < 0.05$)。在 28 d 恢复期后(D44),各组白细胞总数及中性粒细胞计数与造模前(D1)无显著差异。

表 6 白细胞相关指标变化

Tab.6 Changes in white blood cell-related indicators

检测项目 Item	时间 Time	组别 Group		检测项目 Item	时间 Time	组别 Group	
		ASA	ASA+VPZ			ASA	ASA+VPZ
WBC/($\times 10^9/L$)	D1	10.14 $\pm$ 1.90b	8.49 $\pm$ 1.09b	NEU/($\times 10^9/L$)	D1	6.76 $\pm$ 1.29b	6.49 $\pm$ 1.07b
	D16	14.00 $\pm$ 2.67a	15.31 $\pm$ 3.84a		D16	10.34 $\pm$ 0.99a	10.69 $\pm$ 1.21a
	D23	12.97 $\pm$ 2.39ab	12.69 $\pm$ 3.35ab		D23	8.54 $\pm$ 2.39ab	8.76 $\pm$ 2.70ab
	D30	12.35 $\pm$ 2.43ab	13.04 $\pm$ 2.77ab		D30	8.65 $\pm$ 1.34ab	8.98 $\pm$ 1.50ab
	D37	12.97 $\pm$ 1.38ab	11.30 $\pm$ 4.95ab		D37	8.30 $\pm$ 1.52ab	7.80 $\pm$ 3.75ab
	D44	11.21 $\pm$ 1.60ab	10.42 $\pm$ 0.71ab		D44	7.13 $\pm$ 0.98b	7.67 $\pm$ 1.15ab

注:同列数据后,同一组别同一检测项目不同小写字母表示差异显著($P < 0.05$)。表 7、8 同。

Note: For data in the same column, different lowercase letters following the same group and the same parameter indicated a significant difference($P < 0.05$). The same as Tab.7, 8.

各组红细胞及血小板相关指标变化如表 7 所示,主要检测指标为红细胞总数(Red blood cell, RBC)、血红蛋白(Hemoglobin, HGB)、血小板总数(Platelet, PLT)和平均血小板体积(Mean platelet volume, MPV)。造模后(D16),阴性对照组的红细胞总数较造模前(D1)呈显著性降低($P < 0.05$),沃诺拉赞治疗组的红细胞总数在各时间点均无显

著差异,2 组红细胞总数在各时间点均处于正常参考范围内($5.1 \times 10^{12} \sim 8.5 \times 10^{12}/L$)。此外,2 组血红蛋白(正常范围:110~190 g/L)、血小板总数(正常范围: $117 \times 10^9 \sim 490 \times 10^9/L$)及平均血小板体积(正常范围:8~14.1 fL)在各时间点均不存在显著差异,且均处于正常范围内。

表 7 红细胞及血小板相关指标变化

Tab.7 Changes in red blood cell and platelet-related indicators

检测项目 Item	时间 Time	组别 Group		检测项目 Item	时间 Time	组别 Group	
		ASA	ASA+VPZ			ASA	ASA+VPZ
RBC/($\times 10^{12}/L$)	D1	7.05 $\pm$ 0.68a	7.14 $\pm$ 0.64a	PLT/($\times 10^9/L$)	D1	340.40 $\pm$ 107.04a	349.20 $\pm$ 44.93a
	D16	6.14 $\pm$ 0.56b	6.91 $\pm$ 0.70a		D16	284.20 $\pm$ 40.67a	387.00 $\pm$ 104.09a
	D23	6.58 $\pm$ 0.37ab	7.37 $\pm$ 0.54a		D23	342.40 $\pm$ 56.41a	371.20 $\pm$ 106.60a
	D30	6.48 $\pm$ 0.80ab	7.70 $\pm$ 1.05a		D30	301.80 $\pm$ 75.10a	327.40 $\pm$ 149.69a
	D37	6.52 $\pm$ 0.33ab	6.87 $\pm$ 1.50a		D37	301.50 $\pm$ 48.79a	317.00 $\pm$ 156.45a
	D44	7.12 $\pm$ 0.78a	7.72 $\pm$ 0.88a		D44	298.80 $\pm$ 74.57a	369.40 $\pm$ 125.37a
HGB/(g/L)	D1	158.00 $\pm$ 22.30a	155.60 $\pm$ 19.19a	MPV/fL	D1	10.38 $\pm$ 1.13a	9.52 $\pm$ 0.59a
	D16	134.80 $\pm$ 15.91a	153.40 $\pm$ 21.78a		D16	9.70 $\pm$ 1.21a	9.14 $\pm$ 0.75a
	D23	143.60 $\pm$ 11.61a	160.80 $\pm$ 14.70a		D23	9.92 $\pm$ 1.33a	9.60 $\pm$ 0.87a
	D30	136.20 $\pm$ 24.92a	169.60 $\pm$ 31.06a		D30	10.06 $\pm$ 1.02a	9.18 $\pm$ 0.82a
	D37	132.33 $\pm$ 18.77a	154.20 $\pm$ 39.09a		D37	11.42 $\pm$ 2.24a	9.58 $\pm$ 1.23a
	D44	153.00 $\pm$ 15.90a	176.50 $\pm$ 19.05a		D44	10.60 $\pm$ 1.38a	9.86 $\pm$ 1.14a

血液生化检查主要检查肝功能相关指标、肾功能相关指标及总蛋白水平。肝功能相关指标为天门冬氨酸氨基转移酶(Aspartate aminotransferase, AST)和丙氨酸氨基转移酶(Alanine aminotransferase, ALT),正常参考范围分别为 0~50.0 U/L 和 8.0~100.0 U/L。肾功能相关指标为尿素(Urea)和肌酐(Creatinine, CREA),尿素的正常参考范围为 2.50~10.40 mmol/L,肌酐的正常参考范围为 27.0~159.0 μ mol/L。总蛋白的正常参考范围为 48.0~82.0 g/L。

从表 8 可以看出,各组天门冬氨酸氨基转移酶在造模前(D1)与造模后(D16)均不存在显著差异,且在整个试验过程中 AST 始终处于正常参考范围内。造模后(D16),阴性对照组丙氨酸氨基转移酶水平较为稳定,而沃诺拉赞治疗组 ALT 水平在给药 7 d 后(D23)呈显著性升高($P<0.05$)。此外,各组在各时间点的肌酐水平不存在显著差异。各组尿素水平在造模后(D16)呈升高趋势,但给药 14 d 后(D30),沃诺拉赞治疗组的尿素水平显著下降($P<0.05$)。

表 8 肝功能及肾功能相关指标变化
Tab.8 Changes in liver function and kidney function-related indicators

检测项目 Item	时间 Time	组别 Group		检测项目 Item	时间 Time	组别 Group	
		ASA	ASA+VPZ			ASA	ASA+VPZ
AST/(U/L)	D1	35.80±8.67a	37.80±7.98a	CREA/(μ mol/L)	D1	56.00±5.20a	54.40±7.09a
	D16	35.75±2.50a	31.20±3.63a		D16	74.75±19.92a	56.33±8.02a
	D23	36.00±4.30a	31.80±7.46a		D23	67.75±14.18a	51.75±7.46a
	D30	35.40±7.50a	32.80±10.35a		D30	61.60±13.99a	52.00±6.25a
	D37	37.40±6.95a	36.60±6.95a		D37	62.20±13.63a	54.00±9.64a
	D44	36.25±5.62a	37.00±9.57a		D44	63.80±16.57a	56.00±9.80a
ALT/(U/L)	D1	42.25±4.99a	47.00±4.06ab	Urea/(mmol/L)	D1	6.11±2.03a	5.72±0.78ab
	D16	41.75±16.21a	37.60±7.27b		D16	6.53±1.34a	7.31±1.45a
	D23	45.20±12.76a	50.40±8.76a		D23	6.26±1.69a	6.45±1.29ab
	D30	52.00±18.06a	48.80±10.43a		D30	5.88±1.00a	5.39±1.24b
	D37	46.00±13.55a	48.00±8.94ab		D37	6.26±0.80a	5.40±1.86b
	D44	52.80±18.83a	52.75±9.43a		D44	6.29±0.69a	5.75±1.39ab

从表 9 可以看出,在各时间点的检查中,阴性对照组与沃诺拉赞治疗组的总蛋白变化均始终处

于正常范围内,2 组的总蛋白水平均处于一个较为稳定的状态。

表 9 总蛋白变化
Tab.9 Changes in total protein

组别 Group	时间 Time						g/L
	D1	D16	D23	D30	D37	D44	
ASA	67.72±3.79a	58.74±3.20b	66.12±2.52a	66.60±2.17a	68.00±2.49a	70.60±3.54a	
ASA+VPZ	67.66±2.40a	64.62±5.77a	69.26±5.53a	68.86±7.38a	68.68±6.39a	67.86±5.27a	

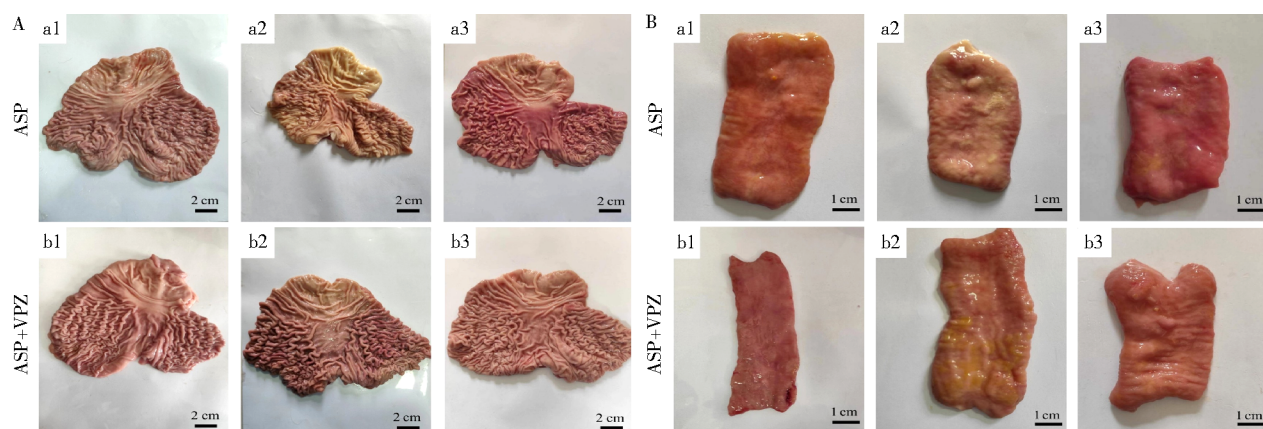
2.4 剖检观察结果

阴性对照组与沃诺拉赞治疗组犬尸体剖检结果显示,受试犬胸腔、腹腔洁净,未见明显积液及异物。心脏、肝脏、脾脏、肾脏等主要组织器官的形态、大小、颜色及解剖位置均正常,无肉眼可见的病理变化,触诊无明显肿胀或结节,胃和十二指肠外观无明显异常。

各组犬胃沿胃大弯剖开检查结果如图 2-A 所示,阴性对照组犬胃壁颜色偏红,提示局部充血,黏膜

可见散在性针尖样出血点。沃诺拉赞治疗组犬胃壁颜色较为统一,颜色较阴性对照组浅,胃体及幽门部黏膜完整、连续,充血明显减轻,仅见少量愈合瘢痕。

各组犬十二指肠沿肠纵轴剖开检查结果如图 2-B 所示,阴性对照组犬十二指肠黏膜充血水肿明显,肠壁局部变厚,有白色条状愈合瘢痕组织。沃诺拉赞治疗组犬十二指肠壁颜色较阴性对照组浅,可见轻微充血表现,黏膜较为完整、连续,存在少量点状或线状愈合瘢痕组织。



A. 各组犬胃黏膜形态;B. 各组犬十二指肠黏膜形态;a、b 分别表示阴性对照组与沃诺拉赞治疗组

A. Gastric mucosal morphology of dogs in each group; B. Duodenal mucosal morphology of dogs in each group;a and b represented the negative control group and the vonoprazan treatment group, respectively

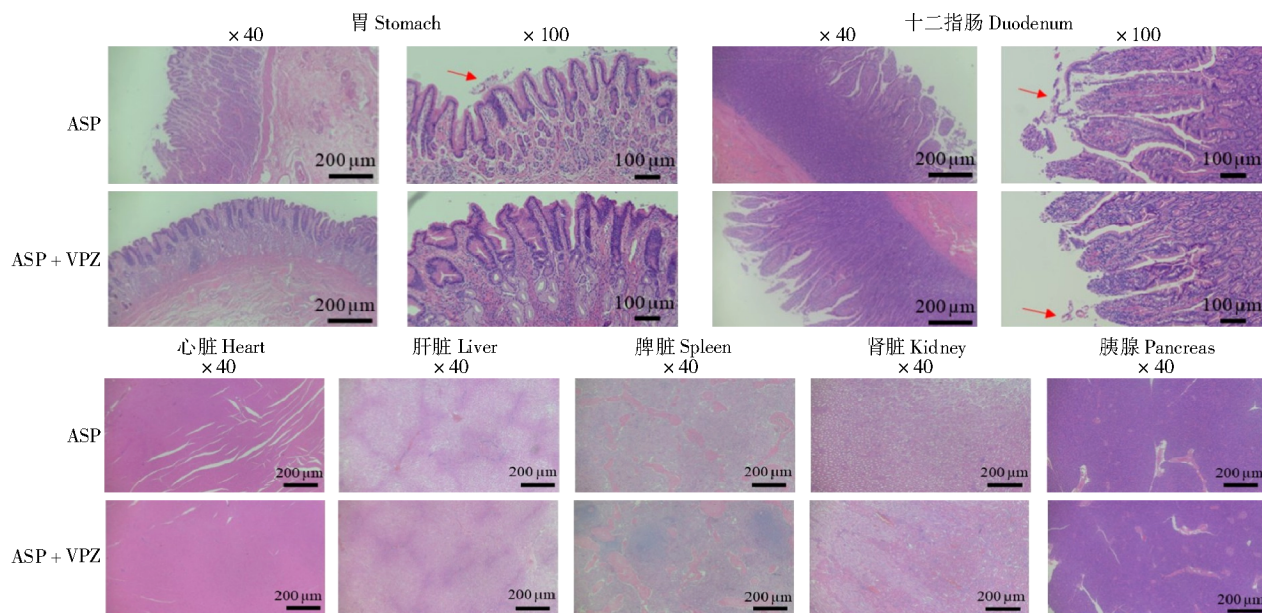
图2 各组犬胃、十二指肠黏膜形态变化

Fig.2 Morphological changes of gastric and duodenal mucosa of dogs in each group

2.5 组织病理学观察结果

从图3可以看出,犬胃、十二指肠组织HE染色后,阴性对照组犬胃黏膜结构损伤显著,存在上

皮细胞脱落,腺体结构紊乱等异常表现。相反,治疗组在沃诺拉赞干预下,上皮细胞脱落明显减少,胃组织整体结构接近正常,黏膜完整性较好。



红色箭头表示上皮细胞脱落

The red arrow indicated epithelial cell shedding

图3 各组犬各组织器官HE染色病理观察

Fig.3 Histopathological observation of various organs and tissues in each group of dogs by H&E staining

在十二指肠段,阿司匹林造模导致2组绒毛结构发生不同程度破坏。阴性对照组绒毛间隙明显增宽,大量绒毛顶部上皮细胞脱落,绒毛完整性严重受损;沃诺拉赞治疗组仅见少量绒毛顶端上皮细胞缺失,绒毛形态基本完整,提示沃诺拉赞对肠

黏膜具有良好的保护作用。

从图3可以看出,阴性对照组与沃诺拉赞治疗组犬心、肝、脾、肾、胰组织病理学切片边界清晰,结构正常,细胞核染色均匀,细胞排列整齐且形态完整,无出血、充血情况,无异常病理变化。

3 结论与讨论

沃诺拉赞作为一种新型的 P-CABs,其抑酸效力是传统 PPIs 的 350 倍^[21],已成为传统质子泵抑制剂(PPIs)的有力替代品。临床研究表明,沃诺拉赞在胃及十二指肠溃疡的治疗中疗效更佳,其根除率(92.6%)显著高于兰索拉唑(75.9%)^[11,22]。为此,本研究开展Ⅱ期临床试验,旨在验证沃诺拉赞在犬消化性溃疡治疗中的疗效及临床应用安全性。

本研究采用阿司匹林口服给药来构建犬消化性溃疡模型^[23-25]。造模期间,犬只仅出现轻度食欲减退,体温、呼吸、心率等全身指标稳定,无血便或黑便等严重并发症,提示该模型创伤小、重复性好。同时,造模终点(D16)内窥镜评估显示,阴性对照组与沃诺拉赞治疗组犬胃部及十二指肠前段出现单个或多个溃疡,溃疡边缘充血、水肿,证实模型复制成功。

鉴于胃及十二指肠溃疡会在一定程度上影响动物的精神状态、食欲以及消化吸收能力,本研究通过一般临床症状评分及胃肠道溃疡相关临床症状评分来评估受试犬在不同时间点的症状表现。给药 28 d 后,阴性对照组与沃诺拉赞治疗组在上述 2 项评分上均无显著差异,而内窥镜检查显示阴性对照组黏膜修复滞后,提示临床评分受量表灵敏度、个体差异及代偿机制所限,难以完全反映组织学恢复程度^[26-27]。造模期间,2 组犬体质量均出现了不同程度的下降,而在之后 28 d 的恢复期间,体质量慢慢回升。此外,消化性溃疡常伴有胃肠道出血表现^[28]。粪便潜血试验是便血的筛查工具^[29],不同时间点的粪便潜血检测结果显示,造模结束后(D16),阴性对照组与沃诺拉赞治疗组粪便潜血检测均为阳性,且严重程度无显著差异;治疗 7 d 后(D23),沃诺拉赞治疗组粪便潜血评分已经低于阴性对照组,而随着治疗时间的延长,2 组粪便潜血检测均呈阴性,说明胃肠道溃疡出血症状会随着时间的消失,而使用沃诺拉赞可以加速这个进程。

为了观察消化性溃疡的恢复情况,本研究对受试犬胃肠道进行了内窥镜检查及组织病理学检查。在试验过程中,本研究观察了 2 组犬胃肠道同一解剖部位黏膜变化情况,发现在发生消化性溃疡后,胃和十二指肠黏膜会出现充血、红肿、出血以及黏膜发白和损伤,在治疗后仍会出现瘢痕组织,而沃诺拉赞治疗组胃肠道黏膜恢复较阴性对

照组好,体现在胃肠道组织充血的减轻以及愈合瘢痕组织的减少。同时,2 组犬的胃肠道剖检结果及组织病理学检查则进一步加强了这一论证,说明沃诺拉赞对治疗消化性溃疡具有良好的效果。

已有研究表明,短期使用沃诺拉赞的安全性与传统 PPI 相当^[22]。本研究通过血常规及血液生化检查对受试犬进行全身安全性的动态监测,结果显示,阴性对照组与沃诺拉赞治疗组在各时间点的血常规主要检测指标始终处于参考范围内,说明沃诺拉赞对白细胞、红细胞及血小板无不良影响。生化指标检测中,丙氨酸氨基转移酶与尿素水平在试验周期内出现波动,但始终处于参考范围内,并在试验结束后(D44)与造模前(D1)无显著差异,其他指标在各时间点均无显著差异。AST 与 ALT 常作为评价动物机体肝功能的指标,尿素、肌酐是评估肾功能状态的重要指标^[30],总蛋白是反映机体蛋白质代谢、营养状况、炎症状态和体液平衡的重要指标^[31],这提示 1 mg/(kg·d)剂量下沃诺拉赞对犬肝肾功能及营养状态无不良影响。为了进一步评估沃诺拉赞的安全性作用,对受试犬的心、肝、脾、肾、胰进行组织病理学检查,结果表明,在本研究选定的剂量范围及治疗周期内,沃诺拉赞对组织器官无显著毒性作用。然而,本研究的给药周期仅为 28 d,尚不足以全面评估长期或反复用药的潜在风险。因此,未来仍需通过进一步研究来探索其在临床更广泛的应用潜力并建立长期安全性数据。

综上,本研究通过阿司匹林口服给药成功构建了犬胃溃疡模型,验证了 1 mg/(kg·d)沃诺拉赞对犬胃肠道消化性溃疡的治疗效果及临床使用的安全性。结果表明,沃诺拉赞能够加速溃疡愈合、缓解胃肠道出血、维持血液学指标稳定,且在短期给药条件下具有良好的安全性。本研究结果为沃诺拉赞在犬消化性溃疡的临床应用提供了理论支撑。

参考文献:

- [1] KAVITT R T, LIPOWSKA A M, ANYANE-YEBOA A, et al. Diagnosis and treatment of peptic ulcer disease[J]. The American Journal of Medicine, 2019, 132(4): 447-456.
 - [2] LANAS A, CHAN F K L. Peptic ulcer disease[J]. The Lancet, 2017, 390: 613-624.
 - [3] 王雯, 侯雨君, 石云舟, 等. 非甾体抗炎药致胃溃疡动物模型概述[J]. 中国实验动物学报, 2024, 32(8): 1084-1092.
- WANG W, HOU Y J, SHI Y Z, et al. Review of animal models of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastric ulcer [J]. Acta Laboratorium Animalis Scientia Sinica, 2024, 32(8):

- 1084-1092.
- [4] RIBEIRO A R S, DO NASCIMENTO VALENÇA J D, DA SILVA SANTOS J, et al. The effects of baicalein on gastric mucosal ulcerations in mice: Protective pathways and anti-secretory mechanisms[J]. *Chemico-Biological Interactions*, 2016, 260:33-41.
- [5] ZHANG B W, RAO X X, ZHANG Y H, et al. Protective effect of foxtail millet protein hydrolysate on ethanol and pyloric ligation-induced gastric ulcers in mice[J]. *Antioxidants*, 2022, 11(12):2459.
- [6] ABDEL-AZIZ Y, METZ D C, HOWDEN C W. Review article: potassium-competitive acid blockers for the treatment of acid-related disorders[J]. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2021, 53(7):794-809.
- [7] KUBO K, KIMURA N, KATO M. Potassium-competitive acid blocker-associated gastric mucosal lesions[J]. *Clinical Endoscopy*, 2024, 57(4):417-423.
- [8] HUANG K Z, WEBER H C. Potassium-competitive acid blockers and acid-related disorders[J]. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity*, 2024, 31(3):107-114.
- [9] 王耀振, 徐灿, 吕顺莉, 等. 钾离子竞争性酸阻滞剂的药学特征研究进展[J]. *药学实践与服务*, 2024, 42(7):278-284.
- WANG Y Z, XU C, LÜ S L, et al. Progress on pharmaceutical characteristics of potassium-competitive acid blocker[J]. *Journal of Pharmaceutical and Service*, 2024, 42(7):278-284.
- [10] SCARPIGNATO C, HUNT R H. Potassium-competitive acid blockers: current clinical use and future developments[J]. *Current Gastroenterology Reports*, 2024, 26(11):273-293.
- [11] PADWALE V, KIRNAKE V, DASWANI R, et al. A comprehensive review on the efficacy and safety of vonoprazan in the management of gastric acid-related diseases[J]. *Cureus*, 2024, 16(7):e64777.
- [12] 买娟娟, 韩莉. 钾竞争性酸阻断剂应用研究进展[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2021, 30(5):589-592.
- MAI J J, HAN L. Research progress of potassium-competitive acid blockers[J]. *Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2021, 30(5):589-592.
- [13] 陈连云, 杨铭, 周蔚, 等. 沃诺拉赞治疗酸相关疾病研究进展[J]. *医药导报*, 2021, 40(3):356-360.
- CHEN L Y, YANG M, ZHOU W, et al. Progress of vonoprazan in the treatment of acid-related diseases[J]. *Herald of Medicine*, 2021, 40(3):356-360.
- [14] SAKURAI Y, SHIINO M, HORII S, et al. Pharmacokinetic drug-drug interactions between vonoprazan and low-dose aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a phase 2, open-label, study in healthy Japanese men[J]. *Clinical Drug Investigation*, 2017, 37(1):39-49.
- [15] GUL H, ABBAS K, QADIR M I. Gastro-protective effect of ethanolic extract of *Mentha longifolia* in alcohol- and aspirin-induced gastric ulcer models[J]. *Bangladesh Journal of Pharmacology*, 2015, 10(1):241-245.
- [16] SINGH R, MISHRA V, PANDETI S, et al. Cytoprotective and anti-secretory effects of azadiradione isolated from the seeds of *Azadirachta indica* (neem) on gastric ulcers in rat models[J]. *Phytotherapy Research*, 2015, 29(6):910-916.
- [17] MORAES-FILHO J P P, DOMINGUES G, CHINZON D, et al. Vonoprazan in the management of gastric/peptic ulcers: a systematic review of safety data[J]. *Przegląd Gastroenterologiczny*, 2022, 17(4):266-273.
- [18] ECHIZEN H. The first-in-class potassium-competitive acid blocker, vonoprazan fumarate: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations[J]. *Clinical Pharmacokinetics*, 2016, 55(4):409-418.
- [19] NAIR A B, JACOB S. A simple practice guide for dose conversion between animals and human[J]. *Journal of Basic and Clinical Pharmacy*, 2016, 7(2):27-31.
- [20] 徐美霞, 李文萱, 贺丽欣, 等. 色素内镜对犬胃溃疡诊断效果的分析[J]. *黑龙江畜牧兽医*, 2023(10):76-79.
- XU M X, LI W X, HE L X, et al. Analysis of diagnostic effects of chromoendoscopy in canine gastric ulcers[J]. *Heilongjiang Animal Science and Veterinary Medicine*, 2023(10):76-79.
- [21] RAWLA P, SUNKARA T, OFOSU A, et al. Potassium-competitive acid blockers-are they the next generation of proton pump inhibitors? [J]. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*, 2018, 9(7):63-68.
- [22] SIMADIBRATA D M, SYAM A F, LEE Y Y. A comparison of efficacy and safety of potassium-competitive acid blocker and proton pump inhibitor in gastric acid-related diseases: a systematic review and meta-analysis[J]. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2022, 37(12):2217-2228.
- [23] MURATA K, OYAGI A, TAKAHIRA D, et al. Protective effects of astaxanthin from *Paracoccus carotinifaciens* on murine gastric ulcer models[J]. *Phytotherapy Research*, 2012, 26(8):1126-1132.
- [24] MAI Y Z, XU S Y, SHEN R, et al. Gastroprotective effects of water extract of domesticated *Amauroderma rugosum* against several gastric ulcer models in rats[J]. *Pharmaceutical Biology*, 2022, 60(1):600-608.
- [25] SUNG J J Y. Marshall and warren lecture 2009: peptic ulcer bleeding: an expedition of 20 years from 1989-2009[J]. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2010, 25(2):229-233.
- [26] EVERITT J I, TREUTING P M, SCUDAMORE C, et al. Pathology study design, conduct, and reporting to achieve rigor and reproducibility in translational research using animal models[J]. *ILAR Journal*, 2018, 59(1):4-12.
- [27] KLOPFLEISCH R. Multiparametric and semiquantitative scoring systems for the evaluation of mouse model histopathology: a systematic review[J]. *BMC Veterinary Research*, 2013, 9:123.
- [28] WONG S H, SUNG J J Y. Management of GI emergencies: Peptic ulcer acute bleeding[J]. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 2013, 27(5):639-647.
- [29] WEN Q P, LIU K Z, YUE W H, et al. Clinical significance of positive fecal occult blood test in neonates[J]. *Scientific Reports*, 2019, 9:17898.
- [30] SALEH A S. Evaluation of hepatorenal protective activity of *Moringa oleifera* on histological and biochemical parameters in cadmium intoxicated rats[J]. *Toxin Reviews*, 2019, 38(4):338-345.
- [31] LU C L, XU Y Y, LI X Y, et al. Nutritional status affects immune function and exacerbates the severity of pulmonary tuberculosis[J]. *Frontiers in Immunology*, 2024, 15:1407813.