

UPLC-MS/MS 检测大鼠血浆中沃诺拉赞、代谢产物沃诺拉赞羧酸(M1)及其药动学研究

徐海波^{1,2}, 王双虎², 林能明¹, 周云芳^{2*} (1.浙江中医药大学药学院, 杭州 310053; 2.丽水市人民医院临床药学实验室, 浙江 丽水 323000)

摘要: 目的 建立一种同时快速检测大鼠血浆中沃诺拉赞及其代谢产物沃诺拉赞羧酸(M1)的超高效液相色谱串联质谱方法(UPLC-MS/MS), 并应用该方法开展其在大鼠体内的药动学研究。方法 使用 ACQUITY UPLC[®] BEH C₁₈ 柱(100 mm×2.1 mm, 1.7 μm)对沃诺拉赞和 M1 进行分离, 柱温为 40 ℃; 流动相为乙腈-水(含 0.1%甲酸), 梯度洗脱, 流速 0.4 mL·min⁻¹; 采用 ESI⁺电喷雾离子源结合多反应监测模式进行检测, 沃诺拉赞的定量离子对为 m/z 346.04→314.97, 代谢产物 M1 的离子对为 m/z 347.08→205.06; 大鼠血浆加入内标后经乙腈沉淀去除蛋白, 离心后取 2 μL 进样。所有数据应用 DAS 3.2.7 软件进行分析得到药动学参数。结果 沃诺拉赞和 M1 的保留时间分别为 1.07 min 和 1.25 min; 标准曲线显示沃诺拉赞和 M1 分别在 5~1 000 ng·mL⁻¹ 和 10~2 000 ng·mL⁻¹ 内呈良好线性关系; 沃诺拉赞和 M1 的精密度和准确度为 -4.41%~11.68%, 提取回收率为 78.85%~86.05%, 基质效应为 98.54%~104.08%; 沃诺拉赞和 M1 的稳定性结果 RSD 均 < 15.0%。大鼠灌胃 10 mg·kg⁻¹ 沃诺拉赞后, 体内药物和代谢产物 M1 的曲线下面积 AUC_(0-t) 分别为 1 972.51, 13 232.42 μg·L⁻¹·h, 半衰期 $t_{1/2}$ 分别为 2.97, 2.13 h, 血浆清除率 CL_Z 分别为 5.13, 0.76 L·h⁻¹·kg⁻¹。结论 该方法分析时间短、操作简便, 方法学均符合生物样品分析相关要求, 可以适用于大鼠体内沃诺拉赞及其代谢产物 M1 浓度检测和药动学研究。

关键词: 沃诺拉赞; 代谢产物; 药动学; 超高效液相色谱串联质谱法

中图分类号: R971.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2022)18-2354-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.18.009

引用本文: 徐海波, 王双虎, 林能明, 等. UPLC-MS/MS 检测大鼠血浆中沃诺拉赞、代谢产物沃诺拉赞羧酸(M1)及其药动学研究[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(18): 2354-2359.

Determination of Vonoprazan and Metabolite Vonoprazan Carboxylic Acid(M1) by UPLC-MS/MS and Its Application to Pharmacokinetic Study in Rats Plasma

XU Haibo^{1,2}, WANG Shuanghu², LIN Nengming¹, ZHOU Yunfang^{2*} (1.College of Pharmaceutical Science, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 2.The Laboratory of Clinical Pharmacy, Lishui People's Hospital, Lishui 323000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish a ultra-high-performance liquid chromatography mass spectrometry(UPLC-MS/MS) method for the rapid simultaneous detection of vonoprazan and its metabolite vonoprazan carboxylic acid(M1) in rat plasma and their application to *in vivo* pharmacokinetic studies in rats. **METHODS** Vonoprazan and M1 were separated on an ACQUITY UPLC[®] BEH C₁₈ column(100 mm×2.1 mm, 1.7 μm) with column temperature at 40 ℃. Acetonitrile-water (containing 0.1% formic acid) was used as the mobile phase and gradient elution was applied with the flow rate at 0.4 mL·min⁻¹. Electrospray positive ionization source(ESI⁺) combined with multiple reaction monitoring mode was selected, with quantitative transition m/z 346.04→314.97 for vonoprazan, and m/z 347.08→205.06 for metabolite M1. The protein was removed by acetonitrile precipitation after adding internal standard and 2 μL supernatant was injected. Therefore, all plasma data were analyzed by DAS 3.2.7 software to obtain pharmacokinetic parameters. **RESULTS** The retention times of vonoprazan and M1 were 1.07 min and 1.25 min, respectively. The concentration range of 5~1 000 ng·mL⁻¹ and 10~2 000 ng·mL⁻¹ of vonoprazan and M1 were shown with good linear relationship. The precision and accuracy of vonoprazan and M1 were -4.41%~11.68%, and the extraction recovery rate were 78.85%~86.05%, the matrix effect were 98.54%~104.08%. Vonoprazan and M1 showed good stability under various experimental conditions. The stability results of vonoprazan and M1 showed that all RSD were <15.0%. After intragastric administration of 10 mg·kg⁻¹ vonoprazan, the area under the curve AUC_(0-t) of the drug and metabolite M1 *in vivo* were 1 972.51 and 13 232.42 μg·L⁻¹·h, respectively; the half-life $t_{1/2}$ were 2.97 and 2.13 h, respectively; the plasma clearance CL_Z were 5.13

基金项目: 丽水市科技计划项目(2021SJZC022)

作者简介: 徐海波, 男, 副主任药师 E-mail: 53080563@qq.com

*通信作者: 周云芳, 男, 硕士, 主任药师 E-mail: zyf2808@126.com

and $0.76 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, respectively. **CONCLUSION** The method has the advantages of short analysis time and simple operation, which meets the relevant requirements of biological sample analysis. Thus, the method can successfully applied to the concentration determination and pharmacokinetic study of vonoprazan and M1 in rats.

KEYWORDS: vonoprazan; metabolite; pharmacokinetics; UPLC-MS/MS

沃诺拉赞是 2014 年日本研发的一种新型口服生物可利用的钾离子竞争性酸阻滞剂,主要用于治疗与酸相关的疾病(如糜烂性食管炎、胃溃疡、十二指肠溃疡和反流性食管炎),并可与抗菌药物联合用于根除幽门螺杆菌^[1]。它通过可逆地竞争 K^+ 来抑制 H^+ , K^+ -ATP 酶(质子泵)的活性,作用效果优于兰索拉唑^[2]。与传统的质子泵抑制剂(proton-pump inhibitor, PPI)相比,沃诺拉赞具有更快的起效时间,更高的亲和力,更慢的解离速度,更长的血浆半衰期,更持久的抑酸作用,从而实现对胃酸分泌的长期抑制。现有文献报道的含沃诺拉赞根除方案均经验性延续传统 PPI 的给药习惯,使用沃诺拉赞 20 mg 每日 2 次的给药剂量^[3],但沃诺拉赞 20 mg 每日 1 次给药已较雷贝拉唑 10 mg/20 mg 每日 2 次或艾司奥美拉唑 20 mg 每日 2 次具有更强、更持久的胃内抑酸效果^[4]。此外,口服沃诺拉赞后,其吸收较快,同时可以获得更持久的抑酸效果^[5-7]。药动学研究表明,沃诺拉赞主要被 CYP450 3A4 (CYP3A4)代谢为非活性物质沃诺拉赞羧酸(M1)、M2 和 *N*-去甲基沃诺拉赞^[8-9],仅少部分被 CYP450 2C19(CYP2C19)代谢。PPI 主要被 CYP2C19 代谢, CYP2C19 基因多态性导致 PPI 血药浓度及抑酸效果存在较大个体差异^[10],而沃诺拉赞的抑酸作用已被证实不受 CYP2C19 基因多态性的影响。目前检测大鼠血浆中沃诺拉赞的方法主要是 HPLC-MS/MS,但是关于其代谢产物 M1 的检测方法较少^[11-12]。本研究将建立一套快速、高效和稳定地检测沃诺拉赞和 M1(结构式见图 1)浓度的 UPLC-MS/MS 方法,为制定及优化含沃诺拉赞四联方案及指导临床合理应用沃诺拉赞提供理论依据。

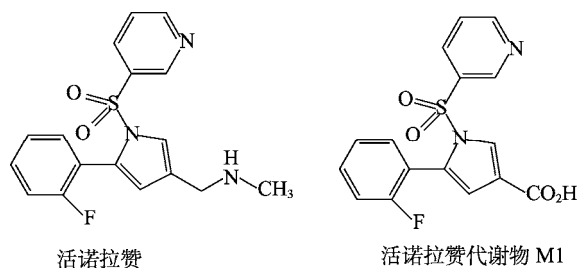


图 1 沃诺拉赞及其代谢物 M1 结构式图

Fig. 1 Structural formulas of vonoprazan and its metabolite M1

1 仪器与试剂

1.1 仪器

ACQUITY I-Class 超高效液相色谱仪和 XEVO TQD 三重四级杆质谱仪均为美国 Waters 公司生产,配有 Masslynx 4.1 处理软件进行数据分析;Smart-Q15 超纯水机(上海和泰仪器有限公司);5430R 台式高速冷冻离心机(德国 Eppendorf 有限公司);QUINTIX65-1CN 分析天平(德国赛多利斯有限公司)。

1.2 试剂

沃诺拉赞(北京太阳花科技有限公司,批号:1-BSR-15-26;纯度:98%);M1(江苏无锡药明康德科技有限公司,批号:1240949-51-2;纯度:98%);咪达唑仑注射液(江苏恩华制药有限公司,批号:MD210909;规格为 1 mL : 5 mg);色谱级甲醇和色谱级乙腈均由德国默克公司生产;其余分析纯化学试剂均购自北京伊诺凯试剂公司。

1.3 动物

SD 大鼠 6 只,♂,体质量(220 ± 20)g,购自温州医科大学实验动物中心,实验动物生产许可证号:SCXK(浙)2020-0001;动物使用许可证号:SYXK(浙)2020-0014。本实验经温州医科大学伦理委员会批准,伦理批号为 wyd2019-650。大鼠饲养在 25°C ,湿度为(60 ± 5)%,12 h/12 h 黑暗-光照周期的动物实验室中,正常摄食和饮水。在开始动物实验之前,大鼠适应上述条件 2 周。

2 方法与结果

2.1 液相条件和质谱条件

液相条件:色谱柱为 ACQUITY UPLC® BEH C_{18} 柱($100 \text{ mm} \times 2.1 \text{ mm}$, $1.7 \mu\text{m}$),柱温设置为 40°C 。流动相为乙腈(A)-水(B)(含 0.1%甲酸),流动相流速为 $0.4 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 。梯度系统:初始比例为 10%A,0~0.5 min 内调整至 30%A,接着在 0.5 min 之内将 A 比例调整至 90%并维持 1 min,最后在 0.3 min 之内调整至初始比例 10% A 并平衡 0.7 min,总运行总时间为 3 min。进样针定量环为 $20 \mu\text{L}$,每次进样体积为 $2 \mu\text{L}$,内标采用咪达唑仑。

质谱条件:采用电喷雾离子源(ESI⁺)和正离子检测模式。其中源温度为 150°C ,毛细管电压为

3.0 kV, 脱溶剂气温度为 600 ℃, 锥孔气流量为 50 L·h⁻¹, 脱溶剂气流量为 1 000 L·h⁻¹。采用多反应监测模式进行检测, 具体信息见表 1。

表 1 多反应监测模式中各化合物质谱条件

Tab. 1 Mass spectrometry of all compounds with multiple reaction monitoring mode

化合物	母离子/ m/z	子离子/ m/z	停留 时间/s	锥孔 电压/V	碰撞 电压/V
沃诺拉赞	346.04	314.97	0.108	20	10
M1	347.08	205.06	0.108	40	15
咪达唑仑	325.98	291.06	0.108	50	26

2.2 对照品溶液的配制

精密称取 5.0 mg 沃诺拉赞和 1.0 mg M1 对照品并分别置于 10 mL 量瓶中, 加入甲醇溶解后稀释至刻度线, 即得浓度为 500 μg·mL⁻¹ 和 100 μg·mL⁻¹ 的沃诺拉赞和 M1 对照品储备液, 放置于 4 ℃ 冰箱备用。精密吸取咪达唑仑并用甲醇稀释至 100 ng·mL⁻¹ 作为内标溶液。

2.3 血浆处理方法

精密吸取 50 μL 血浆样品, 加入 20 μL 内标溶液和 150 μL 乙腈并涡旋 2 min, 在 4 ℃ 条件下 15 294 × g 离心 15 min, 转移 150 μL 上清至内插管中。

2.4 系统适应性及专属性考察

系统中沃诺拉赞、M1 和内标的保留时间分别为 1.07, 1.25, 1.13 min, 三者之间分离良好, 且相互之间没有干扰, 见图 2。

2.5 标准曲线

用甲醇稀释“2.2”项下沃诺拉赞和 M1 对照品储备液至相应浓度, 用大鼠空白血浆配成 5, 10, 25, 50, 100, 250, 500, 1 000 ng·mL⁻¹ 沃诺拉赞血浆标准品溶液和 10, 25, 50, 100, 250, 500, 1 000, 2 000 ng·mL⁻¹ 的系列 M1 血浆标准品溶液, 按“2.3”项下方法处理并进样, 将峰面积和相应浓度用最小二乘法进行线性回归, 标准曲线中沃诺拉赞线性关系良好, 回归方程为 $Y=0.009\ 142\ 08X+1.137\ 95$, $r=0.996\ 7$, 最低定量限为 5 ng·mL⁻¹ ($n=6$, $RSD=5.88\%$); 标准曲线中 M1 线性关系良好, 回归方程为 $Y=0.011\ 656\ 6X+0.017\ 307\ 5$, $r=0.999\ 8$, 最低定量限为 10 ng·mL⁻¹ ($n=6$, $RSD=4.85\%$)。

2.6 精密度、准确度、回收率和基质效应试验

沃诺拉赞配制浓度为 5, 6, 90 和 900 ng·mL⁻¹ 血浆质控(quality control, QC)样品, M1 配制浓度

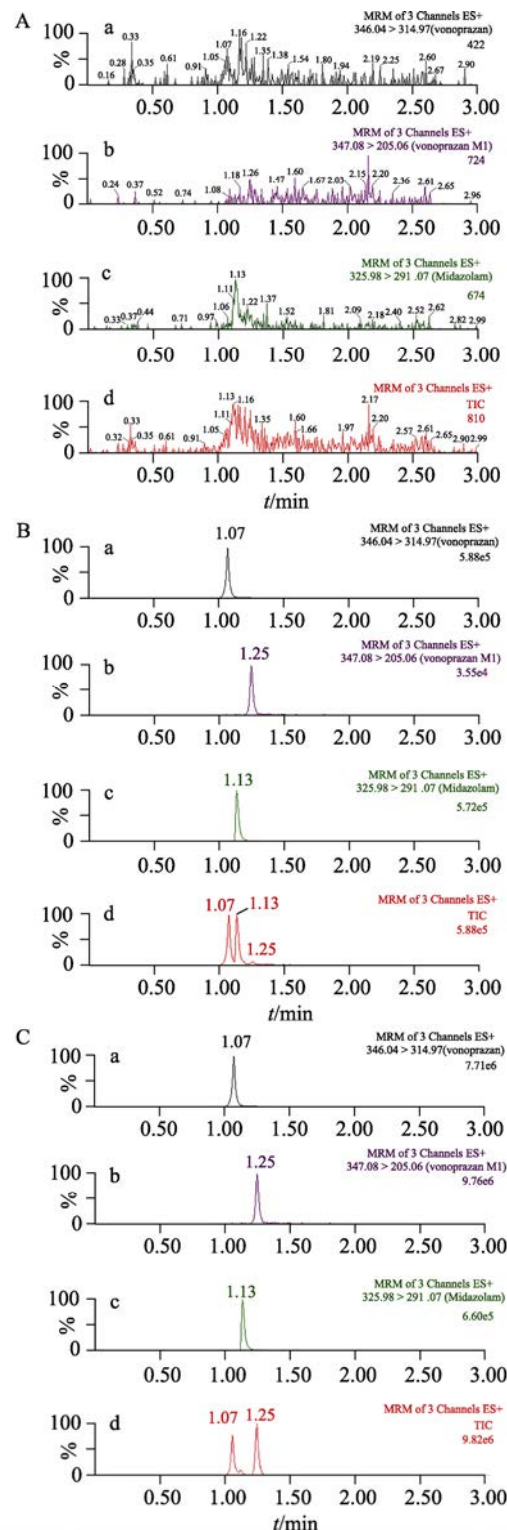


图 2 沃诺拉赞、M1 及内标的代表性色谱图

A—空白血浆; B—空白血浆加沃诺拉赞, M1 和内标; C—大鼠口服沃诺拉赞后 3 h 时血浆样品。a—沃诺拉赞; b—M1; c—咪达唑仑; d—总离子流图。

Fig. 2 Representative chromatograms of vonoprazan, M1 and internal standard

A—blank plasma; B—blank plasma spiked with vonoprazan, M1 and internal standard; C—plasma sample of rats after oral administration of vonoprazan for 3 h. a—vonoprazan; b—M1; c—midazolam; d—total ion chromatogram.

为 10, 12, 180 和 1 800 ng·mL⁻¹ 血浆 QC 样品, 并按“2.3”项下方法处理后分别在 1 d 内和连续 3 d 进样。考察沃诺拉赞和 M1 日内、日间精密度 RSD 和准确度, 每个浓度水平测定 6 次。同法配制浓度为 5, 6, 90, 900 ng·mL⁻¹ 的沃诺拉赞血浆 QC 样品和 10, 12, 180, 1 800 ng·mL⁻¹ 的 M1 血浆 QC 样品, 每个浓度平行 6 个样品, 按“2.3”项下方法处理后进样, 检测面积为 A₁; 取空白血浆, 按“2.3”项下方法处理后, 配制 5, 6, 90, 900 ng·mL⁻¹ 的沃诺拉赞 QC 样品和 10, 12, 180, 1 800 ng·mL⁻¹ 的 M1 QC 样品, 每个浓度平行 6 个样品, 进样测定, 检测面积为 A₂; 用甲醇配制 5, 6, 90, 900 ng·mL⁻¹ 的沃诺拉赞 QC 样品和 10, 12, 180, 1 800 ng·mL⁻¹ 的 M1 QC 样品, 平行 6 份进行测定, 检测面积为 A₃, 回收率为 A₁/A₂, 基质效应为 A₂/A₃, 结果见表 2。分别配制最低定量限浓度的沃诺拉赞和 M1 血浆样品, 处理方法同上, 得最低定量限浓度时沃诺拉赞和 M1 的回收率为 82.82% 和 82.13%, RSD 为 4.01% 和 8.11%, 均 <15%。

2.7 稳定性试验

按“2.6”项下方法配制浓度为 6, 90, 900 ng·mL⁻¹ 的沃诺拉赞血浆 QC 样品和 12, 180, 1 800 ng·mL⁻¹ 的 M1 血浆 QC 样品, 每个浓度平行 6 个样品, 分别置于室温 24 h, 4 °C 4 h, -80 °C 30 d, 以及反复冻融 3 次, 按“2.3”项下方法处理后进样

表 2 血浆样品中沃诺拉赞和 M1 的日内和日间精密度、准确度、回收率和基质效应(n=6)

物质	加入量/ng·mL ⁻¹	RSD/%		准确度/%		回收率/%	基质效应/%
		日内	日间	日内	日间		
沃诺拉赞	5	6.99	6.97	10.62	11.68	82.82±3.32	99.32±2.60
	6	4.12	5.56	2.76	3.65	81.91±3.18	102.54±3.98
	90	4.35	3.39	-1.65	1.83	83.99±3.98	99.12±4.89
	900	6.05	4.91	-2.41	-1.51	86.05±7.32	98.54±4.91
M1	10	4.53	4.96	6.13	7.11	82.13±6.66	102.08±4.51
	12	7.95	7.43	5.10	6.42	83.85±9.56	104.08±8.74
	180	1.12	2.11	1.14	-1.03	81.94±9.19	101.34±1.38
	1 800	5.76	2.14	-2.82	-4.41	78.85±3.67	99.03±5.83

表 3 不同条件下血浆样品沃诺拉赞和 M1 稳定性(n=6)

Tab. 3 Stability of vonoprazan and M1 in plasma samples under various conditions(n=6)

物质	加入量/ ng·mL ⁻¹	室温 24 h		4 °C 4 h		3 次冻融		-80 °C, 30 d	
		RSD/%	准确度/%	RSD/%	准确度/%	RSD/%	准确度/%	RSD/%	准确度/%
沃诺拉赞	6	10.56	10.78	6.98	-3.25	-3.25	3.95	-6.85	5.11
	90	3.56	6.78	5.68	2.95	2.95	2.27	-1.65	3.65
	900	4.05	8.65	1.26	3.17	3.17	5.87	2.86	3.64
M1	12	3.68	13.05	5.05	4.36	4.36	1.57	3.46	8.97
	180	2.54	10.01	6.65	9.87	9.87	3.65	5.46	7.46
	1 800	2.97	5.68	3.65	6.98	6.98	9.87	8.79	1.64

检测, 结果显示各浓度的 RSD 均 <15.0%, 见表 3。表明样品中沃诺拉赞和 M1 在不同条件下均能稳定保存。

2.8 大鼠药动力学研究

给予 SD 大鼠灌胃剂量为 10 mg·kg⁻¹ 沃诺拉赞, 于给药前(空白)和给药后 5, 15, 30 min, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12 h 从尾静脉采血 300 μL 于肝素化的 EP 管中, 收集后 1 699 × g 离心 15 min 收集血浆上清并转移至 -80 °C 冷冻保存。给药沃诺拉赞后, 沃诺拉赞和 M1 在大鼠体内的平均血药浓度随时间变化曲线见图 3。药动力学参数是由 DAS 3.2.7 软件分析得到, 见表 4。

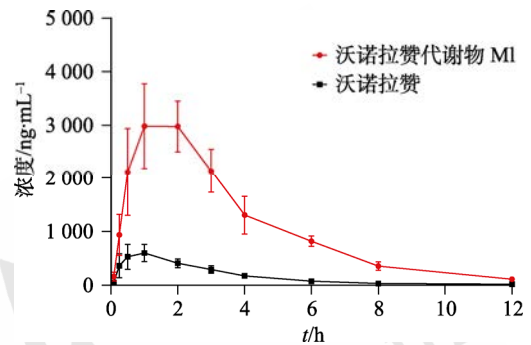


图 3 大鼠单次 10 mg·kg⁻¹ 给药沃诺拉赞后沃诺拉赞和 M1 的平均血药浓度随时间变化曲线图($\bar{x} \pm s$, n=6)

Fig. 3 Mean plasma concentration-time profiles of vonoprazan and M1 in rats following intragastric administration of 10 mg·kg⁻¹ vonoprazan ($\bar{x} \pm s$, n=6)

表 4 大鼠口服沃诺拉赞后体内沃诺拉赞和 M1 的主要药动学参数($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

Tab. 4 Primary pharmacokinetic parameters of vonoprazan and M1 after oral administration of vonoprazan in rats ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

药动学参数	沃诺拉赞	M1
$AUC_{(0-t)}/\mu g \cdot L^{-1} \cdot h$	1 972.51±460.00	13 232.42±2 371.45
$AUC_{(0-\infty)}/\mu g \cdot L^{-1} \cdot h$	2 061.08±538.08	13 585.87±2 479.03
$MRT_{(0-t)}/h$	2.78±0.19	3.33±0.20
$MRT_{(0-\infty)}/h$	3.35±0.69	3.63±0.16
$t_{1/2Z}/h$	2.97±1.55	2.13±0.31
T_{max}/h	0.83±0.26	1.50±0.55
$CL_z/F/L \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1}$	5.13±1.27	0.76±0.13
$C_{max}/\mu g \cdot L^{-1}$	627.08±187.25	3 165.10±622.82

3 讨论

全球幽门螺杆菌(*H.pylori*)感染率>50%^[13], 根除 *H.pylori* 可治疗活动性胃炎、消化性溃疡, 延缓胃黏膜萎缩及胃癌的进展。以 PPI 为基本配伍用药的铋剂四联疗法是《第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》(以下简称“共识报告”)推荐的一线根除方案^[14], 其中 PPI 作为经典抑酸剂, 可为抗菌药物杀灭 *H.pylori* 提供适宜的胃内 pH 环境^[15]。但 PPI 为前药, 起效慢, 半衰期短, 普遍存在夜间酸突破现象, 沃诺拉赞原型发挥作用, 起效快, 半衰期长, 抑酸作用持久, 弥补了 PPI 的缺陷^[4,16], 有望提高 *H.pylori* 根除率。Kong 等^[17]成功地开发了胃的生理性药动学-药效学(physiologically based pharmacokinetic-pharmacodynamic, PBPK- PD)模型, 使用体外药动学和药效学参数同时预测了沃诺拉赞对大鼠、狗和人口服或静脉内给药后的药动学和胃酸分泌抑制作用, 为动物开发的 PBPK-PD 模型被进一步外推以对人类进行预测。沃诺拉赞单剂量和多剂量人体给药后预测的沃诺拉赞血浆浓度及其抗胃酸分泌作用与临床观察结果相当, 进一步验证了所开发的 PBPK-PD 模型的临床应用, 证明大鼠和人有相似的 PK 过程。本研究建立了沃诺拉赞和代谢产物 M1 的 UPLC-MS/MS 检测方法, 操作简便, 检测速度快, 所需进样量少。从色谱图中可以看出, 液相分离效率高, 各物质之间没有相互干扰, 峰形良好。色谱柱的类型、流动相种类和流速都会影响色谱分离过程。本实验通过预试验比较了 Waters 公司的 3 款色谱柱 BEH C₁₈ 柱, HSS T3 柱和 CORTECS C₁₈ 柱, 色谱柱长度均为 100 mm, 粒径为 1.7, 1.8, 1.6 μm 。

同时比较了甲醇和乙腈当流动相的有机相, 流速比较了 0.3, 0.35, 0.4 mL·min⁻¹, 通过条件优化后选择 BEH C₁₈ 柱(100 mm×2.1 mm, 1.7 μm)为色谱柱, 乙腈为流动相的有机相, 流速为 0.4 mL·min⁻¹。以上条件对沃诺拉赞、代谢产物 M1 和内标咪达唑仑之间具有较好的分离度, 且相互之间没有干扰。

血浆样本前处理方法通常分为固相萃取、液液提取和蛋白沉淀等。固相萃取和液液萃取的方法步骤较为复杂, 不能达到快速测定的目的, 且液液萃取的回收率较低^[18]。本实验采用了沉淀蛋白的方法, 先后分别比较了甲醇沉淀蛋白和乙腈沉淀蛋白, 由于甲醇沉淀容易出现溶剂峰, 影响峰型和出峰时间, 而乙腈沉淀就不会出现上述问题, 故本实验采用乙腈沉淀处理血浆蛋白。

综上, 本实验采用 UPLC-MS/MS 检测血浆中沃诺拉赞和 M1 浓度, 色谱峰单一性好, 检测一个样本仅需要 3 min, 可以达到快速、稳定检测血浆中沃诺拉赞和 M1 浓度的目的, 方法特异性高, 非常适用于沃诺拉赞相关的药物-药物相互作用研究。

REFERENCES

- [1] GARNOCK-JONES K P. Vonoprazan: First global approval[J]. Drugs, 2015, 75(4): 439-443.
- [2] ECHIZEN H. The first-in-class potassium-competitive acid blocker, vonoprazan fumarate: Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations[J]. Clin Pharmacokinet, 2016, 55(4): 409-418.
- [3] SUE S, OGUSHI M, ARIMA I, et al. Vonoprazan-vs proton-pump inhibitor-based first-line 7-day triple therapy for clarithromycin-susceptible *Helicobacter pylori*: A multicenter, prospective, randomized trial[J]. Helicobacter, 2018, 23(2): e12456.
- [4] TAKEUCHI T, FURUTA T, FUJIWARA Y, et al. Randomised trial of acid inhibition by vonoprazan 10/20 mg once daily vs rabeprazole 10/20 mg twice daily in healthy Japanese volunteers(SAMURAI pH study)[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2020, 51(5): 534-543.
- [5] MATSUKAWA J, HORI Y, NISHIDA H, et al. A comparative study on the modes of action of TAK-438, a novel potassium-competitive acid blocker, and lansoprazole in primary cultured rabbit gastric glands[J]. Biochem Pharmacol, 2011, 81(9): 1145-1151.
- [6] HORI Y, MATSUKAWA J, TAKEUCHI T, et al. A study comparing the antisecretory effect of TAK-438, a novel potassium-competitive acid blocker, with lansoprazole in animals[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2011, 337(3): 797-804.
- [7] 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.

- [8] KOGAME A, TAKEUCHI T, NONAKA M, et al. Disposition and metabolism of TAK-438 (vonoprazan fumarate), a novel potassium-competitive acid blocker, in rats and dogs[J]. *Xenobiotica*, 2017, 47(3): 255-266.
- [9] 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.
- [10] XIE Y, BOWE B, YAN Y, et al. Estimates of all cause mortality and cause specific mortality associated with proton pump inhibitors among US veterans: Cohort study[J]. *BMJ*, 2019(365): 11580.
- [11] GU S Y, ZHONG Y X, PENG Y, et al. Comparative pharmacokinetic study of vonoprazan in acute hepatic injury rats and normal rats[J]. *Acta Pharm Sin(药学报)*, 2017, 52(8): 1276-1281.
- [12] QIAO Y, HUANG J L, WANG Q W, et al. Urine excretion of vonoprazan pyroglutamate in SD rats[J]. *Chin Pharm J(中国药杂志)*, 2018, 53(12): 1011-1017.
- [13] GRAVINA A G, ZAGARI R M, DE MUSIS C, et al. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases: A review[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(29): 3204-3221.
- [14] LIU W Z, XIE Y, LU H, et al. Fifth Chinese national consensus report on the management of *Helicobacter pylori* infection[J]. *Chin J Dig(中华消化杂志)*, 2017, 37(6): 364-378.
- [15] XUE C J, REN B N, GUO C H, et al. Multicriteria quantitative evaluation practice of oral proton pump inhibitors[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2022, 39(2): 242-248.
- [16] YE G Y, LIANG S Z, HE R R, et al. Effects of proton pump inhibitors on the antiplatelet activity and metabolism of clopidogrel in rats[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2021, 38(3): 314-317.
- [17] KONG W M, SUN B B, WANG Z J, et al. Physiologically based pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling for prediction of vonoprazan pharmacokinetics and its inhibition on gastric acid secretion following intravenous/oral administration to rats, dogs and humans[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(6): 852-865.
- [18] FENG Y L, TIAN W Q, JIANG X M. Study on plasma concentration and pharmacokinetics of darusentan in rat plasma by UPLC-MS/MS[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2018, 35(4): 506-509.

收稿日期: 2022-01-24

(本文责编: 曹粤锋)