

- 7 Raju GS et al. Am J Gastroenterol, 1994; 89 (7): 1027-1031
- 8 Atherton JC et al. Gut, 1994; 35(6): 723-725
- 9 Combs MJ et al. Gastroenterology, 1995; 108 (4): A244
- 10 Stubbs JB et al. J Nucl Med, 1993; 34(5): 821-825
- 11 Atherton JC et al. Gut, 1995; 36(3): 337-340
- 12 Rauws EAJ et al. Gut, 1989; 30(6): 798-803
- 13 Marshall BJ et al. Am J Gastroenterol, 1991; 86(4): 434-445
- 14 Lotterer E et al. Z Gastroenterol, 1991; 29: 590-594
- 15 Xu Keqiang et al. J Gastroenterol Hepatol, 1996; 11(suppl 1): A27
- 16 Logan RP et al. Gut, 1991; 32(12): 1461-1464
- 17 Steen T et al. Am J Gastroenterol, 1995; 90 (12): 2103-2105
- 18 Forbes GM et al. Lancet, 1994; 343(8892): 258-260
- 19 徐采朴等. 中华内科杂志, 1995; 34(4): 239-242
- 20 Weil J et al. Aliment Pharmacol Ther, 1991; 5: 309-313
- 21 Logan RPH et al. Lancet, 1991; 337(8740): 562-563
- 22 Meyer RK et al. Gut, 1993; 34(5): 594-598
- 23 Stadlander CT et al. Lab Anim Sci, 1995; 45: 239-243

(收稿日期: 1996-09-04)

¹⁴C-尿素呼吸试验诊断幽门螺杆菌感染

华西医科大学附属第一医院核医学科(成都, 610041) 匡安仁综述 谭天秩 韩佩珍* 审校

摘要: 幽门螺杆菌感染是消化性溃疡和胃炎的主要病因之一。¹⁴C-尿素呼吸试验是诊断幽门螺杆菌感染的非侵入性方法,敏感性达 90%~97%,特异性为 89%~100%,主要适用于幽门螺杆菌感染患者抗菌性根治过程中的随访观察、评价疗效和确定进一步的治疗方案。

关键词: ¹⁴C-尿素呼吸试验 幽门螺杆菌 消化性溃疡 胃炎

Eldridge 等于 1984 年报道,血清抗幽门螺杆菌抗体检查显示,西方国家 20% 的成年人胃粘膜感染幽门螺杆菌(Hp) 荷兰^[1]和美国^[2]对健康人群进行胃粘膜活检研究显示,凡是 Hp 感染阳性者,胃粘膜均有不同程度的炎症改变; Hp 感染阴性者,胃粘膜正常。90% 的消化性溃疡患者和 50%~70% 的非溃疡性消化不良患者感染了 Hp^[3-5]。这些研究结果说明, Hp 感染的证据,是诊断胃炎和消化性溃疡的主要依据之一,对确定治疗方案有重大意义。

早在 1923 年, Luck 发现尿素在犬和其它动物体内也有这一现象。1954 年, Kornberg 用麻醉的猫进行实验,发现抗生素可抑制尿素酶的活性,从而认为尿素酶来源于细

菌。1983 年, Warren 和 Marshall 发现 Hp, 紧接着就证实了胃内尿素酶是由 Hp 产生^[6-8]。

1985 年, McNulty 用内窥镜活检组织的尿素酶试验进一步证实了这一发现。1987 年, Graham 首次用 ¹³C-尿素进行呼吸试验诊断 Hp 感染^[9],紧接着就发展为用 ¹⁴C-尿素进行呼吸试验诊断 Hp 感染^[10]。近年的研究结果表明,这一检查方法日趋成熟,正从研究阶段进入临床推广应用阶段。消化性溃疡和胃炎在我国是常见病,多发病,这一技术的推广应用必将产生较大的社会效益和经济效益。

1 原理

哺乳动物和正常人的胃粘膜没有尿素

* 中国医学科学院、中国协和医科大学放射医学研究所

酶。Hp能产生大量活性很强的尿素酶,所以尿素酶的存在是Hp感染的证据,并说明Hp处于代谢活跃状态^[11]。尿素被Hp产生的尿素酶水解为CO₂和氨,没有被水解的尿素吸收后以原型从尿液排出^[11]。病人口服¹⁴C尿素后,水解产生的¹⁴CO₂进入血液,由肺排出,所以采集呼出的气体,能定量测出其中的¹⁴CO₂的含量,从而作为诊断Hp感染的指标。

2 方法

到目前为止,还没有一个公认的标准的检查程序,各实验室在使用¹⁴C尿素的剂量、采集标本的时间和份数、检查前的负荷性进餐等方面差别较大。尽管如此,检查的主要步骤还是相似的,而且不同的方法均获得了相近的结果^[11-13]。

① 检查前的准备:病人在检查前至少禁食4小时。开始检查前用0.1mol/L的柠檬酸漱口。

② 采集呼出气体样本作为本底计数,方法与以下采取测定样本相同。

③ 111~370kBq(3~10⁴Ci)的¹⁴C尿素稀释后给病人口服,马上再次漱口。

④ 服¹⁴C尿素后1~120分钟,采集呼出气体标本。方法是:病人呼出的气体由管道进入一个盛有氯化钙的干燥室内,通过干燥室进入盛有CO₂吸附剂Hyamine Hydroxide的液闪测定杯中(1mmol/2ml),吸附剂刚好能吸附1mmol的CO₂,当溶液内的指示剂变为无色时,就刚好溶解了1mmol CO₂。常用酚酞或麝香草酚酞作指示剂,溶剂可用甲醇或乙醇。

⑤ 加入10ml闪烁液,液体闪烁计数测定,外标准源校正,单位为dpm/mmol CO₂,也可换算成为1mmol CO₂的dpm占给药总量的百分数。

⑥ 检查过程中病人可自由活动,取样时一般采用坐位。

3 应用指征

主要应用于经内窥镜活检、组织学检查和细菌学检查已确诊Hp感染患者进行抗菌根治过程中的随访观察,用以评价疗效和决定是否进一步治疗^[14,15]。

4 病人接受的辐射剂量评价

¹⁴C-UBT检查中,病人接受的辐射剂量很小,以致于可被忽略。如果给病人口服185kBq的¹⁴C尿素,生殖腺和骨髓接受的辐射量共为 3×10^{-6} Sv,大约等于自然环境中本底放射水平对人体全身一天的照射剂量^[16]。有作者计算出,10人次标准剂量的¹⁴C-UBT检查(370kBq¹⁴C尿素)或40人次的低剂量的¹⁴C-UBT检查(74~111kBq¹⁴C尿素),骨髓接受的辐射剂量仅相当于一次胸部X线检查接受的辐射剂量^[16]。所以,如用较低剂量的¹⁴C尿素,可明显降低病人接受的辐射剂量^[17]。几乎所有的作者认为,孕妇和儿童应尽量不做这一检查。

5 临床评价

尽管¹⁴C-UBT的方法各异,但大多数作者得出的结果基本一致,敏感性达90%~97%,特异性为89%~100%^[15]。几乎所有作者在计算以上指标时均以内窥镜活检后的组织学检查和细菌学检查的结果为“金标准”,Brown等^[15]则认为,作为“金标准”的这两种检查方法,特异性很高,但敏感性较低,致使真阳性和假阳性的区别很困难,所以¹⁴C-UBT的特异性事实上应高于以上计算值。Pathak等^[12]进行¹⁴C-UBT时,收集病人24小时尿液进行测定(¹⁴C尿素,24小时尿排试验),敏感性达94.4%,特异性为100%,诊断准确率为96.1%;同一组病人15分钟¹⁴C-UBT的敏感性、特异性和诊断准确率则均为100%。因为未被水解的¹⁴C尿素从尿排出,被水解产生的¹⁴CO₂由尿液排出,所以,如果

肺排出的¹⁴C O₂多,则由尿液排出的¹⁴C-尿素少;反之,由肺排出的¹⁴C O₂少,而由尿液排出的¹⁴C-尿素多。因此,¹⁴C-UBT和¹⁴C-尿素 24小时尿排试验之间呈负相关,负相关系数 r 在 2分钟时最小 (r= 0.546),15分钟时最大 (r= 0.717) 作者建议同时进行¹⁴C-UBT和 24小时尿排试验,以代替内窥镜活检^[12]。

6 ¹⁴C-UBT检查的注意事项

① ¹⁴C-UBT的尿素用量从 111~370kBq,就目前的文献来看,在这一剂量范围内,对检查结果无明显影响。多数作者用 185kBq

② 胃排空过快导致¹⁴C-尿素与尿素酶接触的几率降低,是影响结果的主要原因之一。为了解决这一问题,有的作者将¹⁴C-尿素稀释的体积增大,从 25~300ml不等;也有作者主张检查前负荷性进食,减慢胃排空。不过,有作者认为,食物可能影响¹⁴C-尿素与胃粘膜的接触。也有实验结果说明,进食与不进食,加入或不加非标记的尿素,对结果均无明显影响^[14,16]。

③ 口腔细菌产生的尿素酶的贡献,可能导致假阳性增高。所以,检查前用 0.1mol/L 的柠檬酸漱口是必要的^[18]。Marshall主张让病人做一次深呼吸,使 CO₂ 吸附液完全变为无色,这样可减少口腔和食道非特异性尿素酶的贡献^[11]。

④ 取样时间变化很大,从服用¹⁴C-尿素后 1~120分钟。有作者认为应多次取样,或至少应测到呼出¹⁴C O₂的高峰,这样可提高诊断的可靠性;但有的作者认为应减少取样次数,简化检查程序,降低成本,使之易于推广应用。大多数作者认为,在口服¹⁴C-尿素后 15~60分钟,取样 2~3次较合适^[11-13]。

⑤ 内源性 CO₂的产生与体重有关,体重的人产生的 CO₂多,可稀释¹⁴C O₂。Marshall等认为应进行体重校正,其校正公式:

$$\frac{\text{dpm/mmol CO}_2 \times 100 \times \text{体重 (kg)}}{\text{dpm (给药总量)}}$$

结果是经体重校正后的每 mmol CO₂的 dpm 占口服¹⁴C-尿素总 dpm的百分数^[11]。Pathak等^[12]则认为体重对结果的影响不大,不必进行校正。

⑥ ¹⁴C-UBT检查可能失败的另一主要原因是在根治性抗菌治疗停止后的较短时间内进行检查,由于抗菌治疗抑制了 Hp的活性,产生的尿素酶减少,易产生假阴性。大多数作者认为,应该在停止抗菌治疗后一个月进行¹⁴C-UBT检查,才能获得可靠的信息。过早易产生假阴性,过迟则胃炎和消化性溃疡复发的可能性增大^[11]。

⑦ 胃大部切除术后的病人,由于胃排空过快,是发生假阴性的又一原因。检查时让病人取卧位,减慢胃排空^[19]。

⑧ 假阳性可发生于萎缩性胃炎所致的胃酸缺乏,因为胃内存在产生尿素酶的其它细菌^[20]。

7 几种常用检查 Hp感染方法的比较

诊断 Hp感染的方法可分为直接和间接的两大类:从组织学检查证实 Hp感染,或通过细菌培养获得 Hp感染的证据,是直接法;通过测定 Hp产生的尿素酶对尿素的水解作用,或测定体内免疫系统产生的抗 Hp抗体,是间接法,如快速尿素酶试验、¹³C-UBT、¹⁴C-UBT血清抗 Hp抗体测定等,都属这一类检查。

7.1 内窥镜活检

内窥镜检查是一种侵入性方法,需要进行多部位的组织活检,有一定的危险性,价格相对较贵,不适合反复多次检查。但是,这一检查是进一步进行组织学检查、细菌培养及快速尿素酶试验的前提条件,因为部分胃炎和消化性溃疡患者没有感染 Hp。所以,内窥镜检查对于明确诊断,确定治疗方案都是必要的。

7.2 组织学检查

敏感性为 93% ~ 99% ,特异性为 95% ~ 99% ,依赖内窥镜组织活检 ,费用较高。

7.3 活检组织细菌培养

敏感性为 77% ~ 92% ,特异性为 100% ,依赖内窥镜组织活检 ,费用较高。

7.4 快速尿素酶试验

敏感性为 89% ~ 98% ,特异性为 93% ~ 98% ,依赖内窥镜组织活检 ,费用较低。

7.5 ¹³C-UBT

敏感性为 90% ~ 100% ,特异性为 98% ~ 100% ,不依赖内窥镜活检 ,费用较高。需用质谱仪才能检测,一般医院不具备这一条件。在正常人呼出的 CO₂ 中,约有 1.1% 的自然产生的 ¹³CO₂ ,易使诊断的假阳性升高^[14]。所以,相对于 ¹⁴C-UBT 而言,适用于孕妇和儿童。

7.6 血清抗 Hp 抗体测定

敏感性为 88% ~ 99% ,特异性为 86% ~ 95% ,费用低,不依赖内窥镜活检,方便快捷。主要缺点是有少数感染 Hp 的患者不产生抗 Hp 抗体^[21],另一主要缺点是如果根治性抗菌治疗获得理想的疗效,则血清抗体检测不能及时提供准确的信息,因为血中抗 Hp 抗体在 Hp 被完全杀灭半年以后才下降^[22]。所以,这一方法不适用于治疗过程中的短期随访观察。

7.7 ¹⁴C-UBT

敏感性为 90% ~ 97% ,特异性为 89% ~ 100% ,不依赖内窥镜活检,价格低,易于开展,主要适用于幽门螺杆菌感染患者抗菌性根治过程中的随访观察、评价疗效和确定进一步治疗方案。

综上所述,¹⁴C-UBT 是一种简便、价廉、安全可靠、病人易于接受的诊断 Hp 感染的方法。目前已有作者提出用 ¹⁴C-UBT 定量测定 Hp^[23]。相信随着研究的深入发展,¹⁴C-

UBT 技术将更趋完善。

参考文献

- 1 Marshall BJ et al. Am J Gastroenterol, 1987; 82(3): 200
- 2 Bathel J et al. Am J Gastroenterol, 1986; 81(9): 852
- 3 Rauws EAJ et al. Gastroenterology, 1988; 94(1): 33
- 4 Price AB et al. Gut, 1985; 26(10): 1183
- 5 Marshall BJ et al. Med J Aust, 1985; 142(3): 439
- 6 Warren JR et al. Lancet, 1983; 1(2): 1273
- 7 Marshall BJ and Warren JR. Lancet, 1984; 1(2): 1311
- 8 Langenberg M L et al. Lancet, 1984; 1(2): 1348
- 9 Grabam DY et al. Lancet, 1987; 1(2): 1174
- 10 Bell GD et al. Lancet, 1987; 1(2): 1367
- 11 Marshall BJ and Surveyor I. J Nucl Med, 1988; 29(1): 11
- 12 Pathak CM et al. Am J Gastroenterol, 1994; 89(5): 734
- 13 Henze E et al. J Nucl Med, 1990; 31(12): 1940
- 14 Atherton JC and Spiller RC. Gut, 1994; 34(1): 123
- 15 Brown KE and Penra DA. Gastroenterol Clin North Am, 1993; 22(1): 105
- 16 Marshall BJ et al. Am J Gastroenterol, 1991; 86(4): 438
- 17 Atherton JC et al. Gut, 1992; 33(suppl 2): S55
- 18 Eggers RH et al. Eur J Gastroenterol Hepatol, 1990; 2: 437
- 19 Weil J et al. In: Rathbone BJ, Heatley VR, eds. Campylobacter pylori and gastroduodenal disease. Oxford: Blackwell Scientific, 1989
- 20 Drasar BS. In: Rathbone BJ, Heatley VR, eds. Campylobacter pylori and gastroduodenal disease. Oxford: Blackwell Scientific, 1989
- 21 Glupczynski Y, et al. Ir J Med Sci, 1992; 161(suppl 10): 28
- 22 Culter A, et al. Gastroenterology, 1992; 102(4): A53
- 23 Klein PD and Graham DY, In: Rathbone BJ, Heatley VR, eds. Campylobacter pylori and gastroduodenal disease. Oxford: Blackwell Scientific, 1989

(收稿日期: 1996-03-16)