

1980s. There are still some unclears in the character and application of cTnT. We should make deep research.

Key words cardiac troponin T; myocardial injury; acute myocardial infarction; unstable angina

文章编号: 1001-098X(2000)05-0209-04

¹³C-尿素呼气试验技术改进及对幽门螺杆菌感染的诊断

王 冰

(上海同济大学医学院附属同济医院核医学科,上海 200065)

摘要: ¹³C-尿素呼气试验(¹³C-UBT)是诊断幽门螺杆菌(Hp)感染的重要方法之一。它具有无毒、无创伤、准确、快速等优点,但检测价格昂贵的问题一直阻碍着该方法的推广。近年来,研究人员在保证诊断灵敏度及特异性的前提下,对¹³C-UBT进行了多方面的改进,如新型价廉的检测仪器,低剂量¹³C-尿素胶囊的应用,试验餐的改良及检测时间的缩短等,降低了检测成本,大大推动了¹³C-UBT的更广泛应用。

关键词: ¹³C-尿素呼气试验; 幽门螺杆菌

中图分类号: R377; R443.6 文献标识码: A

自从1982年 Marshall和 Warren从慢性活动性胃炎病人的胃粘膜中分离出幽门螺杆菌(Helicobacter pylori, Hp)之后, Hp与上消化道疾病之间的关系倍受关注。现已确认其是慢性胃炎的主要致病因子,且与消化性溃疡的发病密切相关,根除 Hp之后可以显著降低或防止溃疡复发。此外, Hp与胃粘膜相关性淋巴样组织恶性淋巴瘤、胃腺癌的关系也十分密切。因此, Hp的检测对尽早发现及治疗 Hp感染者十分重要。

Marshall等分离出 Hp后不久,又开发了 Warthin-Starry 银染等组织染色技术。其后,相继发明了多种检测技术,根据检测原理其可分为微生物学方法、血清学方法、尿素酶依赖技术、形态学方法和基因诊断等五大类^[1]。由于形态学、微生物学及分子生物学技术均为胃镜依赖方法,因此难以常规诊断手段进行推广;血清学方法因 Hp感染数周后血中才出现特异性抗体, Hp根除后抗体可长时间(>6个月)维持阳性水平,且 Hp阴性者血中亦可存在交叉反应性抗体,因而不能用于临床诊断;尿素酶依赖技术因其无创、简便及准确而成为目前最重要的无创伤诊断 Hp感染的方法之一。

1 ¹³C-尿素呼气试验原理及发展

尿素酶是人和动物胃肠道及泌尿道感染中常见的酶。幽门螺杆菌亦可产生尿素酶,且其活性在已发现的细菌尿素酶中最强,是 Hp的重要定植和致病因子。它可分解胃液中的尿素产生 CO₂和 NH₃。CO₂经胃粘膜扩散入血后由呼吸道呼出,根据此原理, Graham DY等^[2]在1987年发明了¹³C-尿素呼气试验(¹³C-urea breath test, ¹³C-UBT)。1988年, Marshall等用¹⁴C取代¹³C,建立了¹⁴C-尿素呼气试验(¹⁴C-BUT)。这两种方法均是受检者口服¹³C-尿素或¹⁴C-尿素,通过测定受检者呼出¹³CO₂或¹⁴CO₂的丰度,即¹³CO₂/¹²CO₂或¹⁴CO₂/¹²CO₂的比例,来进行 Hp感染检测。¹⁴C-UBT的优点是价格便宜,检测快速(可根据口服¹⁴C-尿素胶囊10 min的呼气样本测得准确结果),无需试验餐,可应用相对便宜的液体闪烁仪进行测定。但是,¹⁴C是放射性核素,虽然目前的用量已降至37k Bq次,其放射性近似每日受照的天然本底,但对于进行大量检测的实验中心或存储、处理放射性物质的中心以及运输过程,则仍可能存在放射性污染。相反,¹³C为稳定性核素,¹³C-UBT可以安全地用于儿童及怀孕妇女,并可以在短时间内重复检查。另外,其呼气标本可以邮寄,这样就有利于扩大受检的区域。但是,其最大的缺点是¹³C-尿素相对于¹⁴C-尿素价格较贵,并且需要昂贵的质谱仪进行测定。近年来,在保证检测准确性的前提下,

收稿日期: 2000-01-09

作者简介: 王 冰(1972-),女,河北泊头市人,上海同济大学医学院附属同济医院核医学科 住院医师,硕士,主要研究稳定核素的临床应用。

审校者: 上海第二医科大学附属新华医院核医学科 吴继琼
上海同济大学医学院附属同济医院核医学科 刘 健

研究人员对 ^{13}C -UBT进行了改进,以降低检测成本,并简化检测过程

2 测量仪器

测定 ^{13}C 的含量实际上就是测定 $^{13}\text{CO}_2 : ^{12}\text{CO}_2$ 的比率,它以 ^{14}C PDB(Pee dee belemnite limestone, 即剑石)为标准。 $^{13}\text{CO}_2$ 与 $^{12}\text{CO}_2$ 的质量差别(45:44)可以通过精密的同位素比率质谱仪(isotope ratio mass spectrometer, IRMS)测定其 ^{13}C PDB,测定的结果以DOB(delta over baseline)表示,IRMS包含有气相质谱仪,因为呼气进入质谱仪之前,首先要进行 CO_2 提纯

IRMS的分析精度可高达0.01‰。为了保证测定的精度,IRMS需配以分离装置对呼气标本进行纯化。由于UBT测定的是 $^{13}\text{CO}_2 : ^{12}\text{CO}_2$ 的比率,且有研究表明此检查与人体质量无关,因此,只需收集10ml的呼气标本就可以得到可靠的诊断信息。虽然IRMS是测定呼气中 ^{13}C 含量的理想仪器,但它高昂的价格严重影响了 ^{13}C -UBT的推广。近些年来,一些生产厂家致力于开发新型低价位的分析仪器,以满足临床诊断需求,相继研制成功了红外光谱仪(infrared spectrometry)及激光光电流光谱仪(laseroptogalvanic spectroscopy)

IRMS的优点是它可以自动进行大样本量的呼气标本检测,且检测精度最高。然而,它在这三者中价格最贵,每个标本的检测时间最长。

红外光谱仪无需以氦气为载体,并且该仪器价格最低,重量最轻。但它只能进行小样本量的分析测定。Savarino等^[3]对红外光谱仪及IRMS的检测效果进行了比较,结果显示红外光谱仪与IRMS的检测灵敏度均在97%~100%之间;红外光谱仪的特异性(95%)较IRMS(98%)略低,但差异无显著性意义。由于红外光谱仪的价格明显低于IRMS,因而,红外光谱仪可以在临床检测中有效地替代IRMS

激光辅助分析仪的样本分析时间最短,其价格及样本分析量介于前两者之间

一般认为,IRMS和激光辅助分析仪较适合于需要进行大样本检测的胃肠疾病中心,因为这两者均可自动检测,而红外光谱仪适用于样本量较少的小型实验室。现在人们又研制出专用于医生办公室的价格更低廉的双样本红外光谱仪。另有研究显示,配有气相色谱仪的选择性质量探测仪(mass selec-

tive detector)也可用于 ^{13}C -UBT

3 治疗药物影响

因 ^{13}C 为天然核素,它在如玉米、甘蔗等农作物中含量较高,所以在 ^{13}C -UBT检查前,应避免大量食用这样的食物。

目前,对于抗酸剂对检测的影响及停药多长时间后行 ^{13}C -UBT才能防止假阴性等问题尚存有争议。质子泵抑制剂可引起 ^{13}C -UBT假阴性(假阴性率17%~61%)已成共识^[4],但 ^{13}C -UBT检查前应停药多久,尚缺乏明确结论,Savarino等^[5]认为,停用奥美拉唑7d后再行 ^{13}C -UBT可有效防止假阴性;Laine等^[4]则认为应停14d

一般认为,H₂阻滞剂对UBT影响较小。许多研究显示,常规或大剂量的雷尼替丁UBT检测中并不引起可重复的DOB值下降,其假阴性率并不比不用抗酸药者高^[6],因而认为UBT前无需停用H₂阻滞剂。但也有人^[5]认为,UBT前应停用雷尼替丁7d以上。另外一个有趣的发现是,在服用雷尼替丁期行UBT,其DOB有增高倾向,而服用奥美拉唑时DOB则呈下降趋势,其原因尚不明了^[5]。

4 ^{13}C 尿素的用量及形式

如今, ^{13}C 尿素的用量已较Graham DY等^[2]最初使用的350mg(5mg/kg)显著下降,因而也大大降低了检测成本。近年来有三种不同的剂量应用较广,①125mg:1996年以前美国的许多试验采用这一剂量,Klein等^[7]报道此剂量的检测灵敏度和特异性可达100%;②100mg:Kato等^[8]认为,采用100mg的检测准确度十分理想;③75mg:近来,采用此剂量的试验报道^[9,10]逐渐增多,并证实75mg(平均1mg/kg)也可得到较可靠的检测结果。对于儿童受检者,研究建议 ^{13}C 尿素的用量为2mg/kg(最高不超过100mg)^[11]。综观近两三年的文献, ^{13}C 尿素的用量以75mg和100mg最常用。一些 ^{13}C -UBT的药盒就采用了 ^{13}C 尿素为75mg这一剂量。

以前UBT中 ^{13}C 尿素都是以溶液形式给药,现在不少人以 ^{13}C 尿素速溶明胶胶囊或片剂形式给药,认为这样不仅可以进一步降低 ^{13}C 尿素的给药剂量,还可以将呼气标本的收集时间缩短至10min~20min^[12,13]。另外, ^{13}C 尿素以胶囊形式给药可以减少其与口咽部菌群产生的尿素酶反应,从而减少检测的假阴性

UBT与依赖胃镜的组织学、细菌培养检测 Hp 感染相比,其最大的优势就是呼气标本反映的是整个胃内的 Hp 感染情况,这样就可以避免因胃内 Hp 斑片状分布、组织取样不准确而造成的假阴性结果。试想,如果延长¹³C-尿素与胃内尿素酶的接触时间及接触面积,UBT的准确性将得以提高,因而多数¹³C-UBT采用试验餐以延缓胃排空,增加¹³C-尿素在胃内的停留时间。

传统的 UBT 多采用脂餐来延缓胃排空。最近有实验表明^[14],柠檬酸与其它试验餐相比可以降低胃及十二指肠部位的 pH 值,减少胃窦的蠕动,从而延缓胃排空。另外,柠檬酸溶液还可以增强尿素酶的活性,因而被认为是一种理想的试验餐。

5 UBT前是否必须空腹

许多 UBT 检测程序要求检查前必须空腹 4h 以上,以避免食物对结果的影响。近来,有些实验对此提出疑问。Moayyedi 等^[15]就空腹与不空腹两种状态进行 UBT,发现两者的检查结果无显著性差异,因而他们认为检查前无需空腹;相反,Savarino 等^[9]研究发现,进食后行 UBT 会增加假阴性的发生,且进食后呼气标本的 DOB 值较空腹时平均下降 6,因此,他们建议检查前空腹。目前,常规¹³C-UBT 仍强调检查前必须空腹。

6 呼气标本的收集时间

自 Graham 等^[2]发明¹³C-UBT 以来,此检查方法已被大大简化。Graham 的 UBT 需在每 10min 收集一次呼气标本,连续收集 3h。现在无论采用何种¹³C-尿素剂量,一般采用两点法,即收集一次零时本底管及口服¹³C-尿素 30min 时的呼气标本。最近有试验表明,将标本收集时间缩短至给药后 10~20min^[16,17],同样可以得到满意的检测灵敏度和特异性。近年来,在日本多采用 100mg¹³C-尿素,收集本底及 20min 的呼气标本的 UBT 检测模式。

7 判断值

判断值用于判断 UBT 结果是 Hp 感染阳性或是阴性,目前应用最广的判断值是“5”。此值是 Logan 及其同事采用欧洲标准 UBT 检测程序计算而得的^[18]。近来有试验发现,将判断值降至 1.8~3.5^[13,16,19,20],不会影响检测灵敏度及特异性。Ellenrieder 等^[20]应用 ROC (relative operating char-

acteristic) 分析认为,将 DOB 判断值由 5 降至 3.5 可以显著提高 UBT 检测的灵敏度及准确性。Sheu BS 等^[19]发现,将 DOB 判断值由 4.0 分别降至 3.5、3.0、2.5,其检测的灵敏度由 80% 分别增至 82.8%、88.6%、94.3%,而特异性均 > 95.2%。这些试验的判断值不一致可能与各自采用的¹³C-尿素用量、呼气标本收集时间及检测仪器不完全一致有关。由于一些实验都缺乏“金标准”对照或病例数偏低,低于“5”的判断值没有被广泛采用。

这里要强调一下,“5”仍是用于判断 Hp 感染与否的最有力的判定指数。

8 诊断准确性及临床应用

¹³C-UBT 因其无创伤、无毒、简单、安全等优点被广泛用于各类医疗机构,对于未行治疗的受检者,其检测灵敏度及特异性分别高达 90%~98% 及 92%~100%。由于抗酸药物对 UBT 检测结果可能产生影响,应于杀菌治疗停药后多久行 UBT 检查才能较准确地反映出杀菌疗效尚存争议。有些研究者^[17]发现,杀菌治疗后 1 个月行 UBT,其诊断准确性与停药 3 个月无显著性差异;而另有研究则认为,停药 3 个月可降低假阳性率。为此,有人建议在治疗后的两个不同时间(如间隔 2 个月)分别行¹³C-UBT,其诊断可靠性等同于两种不同方法联合检测对杀菌疗效的判断。

这里还要指出,有时 UBT 结果与“金标准”胃镜检查结果会有出入。有人对这一现象进行研究,对一些 UBT 阳性而胃镜阴性的病人进行再次胃镜检查,结果发现 UBT 的结果是正确的,因而认为这是由于胃镜活检组织采样不准确造成的。现在,UBT 已被认为是评价杀菌疗效的最可靠的检测方法,组织学检测因受取样大小及数目的限制,其灵敏度降低。由此我们认为,UBT 可作为检查前筛选、不同人群 Hp 感染流行病学调查及杀菌疗效判断的方法。

参考文献:

- [1] 胡伏莲. 幽门螺杆菌感染基础与临床 [M]. 北京: 中国科学技术出版社, 1997. 271-274.
- [2] Graham DY, Klein PD, Evans DJ Jr, et al. Campylobacter pylori detected non-invasively by ¹³C-urea breath test [J]. Lancet, 1987, 323: 1174-1177.
- [3] Savarino V, Mela GS, Zentilin P, et al. Comparison of isotope ratio mass spectrometry and nondispersive isotope-selective infrared spectroscopy for ¹³C-urea breath test [J]. Am J Gastroenterol, 1999, 94(5): 1203-1208.

- [4] Laine L, Estrada R, Trujillo M, et al. Effect of proton pump inhibitor therapy on diagnostic testing for *Helicobacter pylori* [J]. *Ann Intern Med*, 1998, 129: 547-550.
- [5] Savarino V, Bisso G, Pivari M, et al. Effect of gastric acid suppression on ^{13}C -urea breath test comparison of ranitidine with omeprazole [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2000, 14(3): 291-297.
- [6] Connor SJ, Ngu MC, Katelaris PH. The impact of short-term ranitidine use on the precision of the ^{13}C -urea breath test in subjects infected with *Helicobacter pylori* [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1999, 11(10): 1135-1138.
- [7] Klein PD, Malaty HM, Martin RF, et al. Noninvasive detection of *Helicobacter pylori* infection in clinical practice the ^{13}C -urea breath test [J]. *Am J Gastroenterol*, 1996, 91: 690-693.
- [8] Kato M, Asaka M, Ohara S, et al. Clinical studies of ^{13}C -urea breath test in Japan [J]. *J Gastroenterol*, 1998, 33 (Suppl 10): 36-39.
- [9] Savarino V, Mela GS, Zentilin P, et al. Comparison of isotope ratio mass spectrometry and nondispersive isotope-selective infrared spectroscopy for ^{13}C -urea breath test [J]. *Am J Gastroenterol*, 1999, 94(5): 1203-1208.
- [10] Dominguez-Munoz JE, Leodolter A, Sauerbruch T, et al. A citric acid solution is an optimal test drink in the ^{13}C -urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection [J]. *Gut*, 1997, 40(4): 459-462.
- [11] Cadranet S, Corvaglia L, Bontems P, et al. Detection of *Helicobacter pylori* infection in children with a standardized and simplified ^{13}C -urea breath test [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1998, 27(3): 275-280.
- [12] Canena J, Santos AM, Reis J, et al. ^{13}C urea breath test (UBT) for *Helicobacter pylori* diagnosis. Is it possible to use a new low dose procedure [J]. *Am J Gastroenterol*, 1997, 92: 1610-1614.
- [13] Hamlet A, Stage L, Lonroth H, et al. A novel tablet-based ^{13}C urea breath test for *Helicobacter pylori* with enhanced performance during acid suppression therapy [J]. *Scand J Gastroenterol*, 1999, 34(4): 367-374.
- [14] Leodolter A, Dominguez-Munoz JE, Von Arnim U, et al. Citric acid or orange juice for the ^{13}C -urea breath test the impact of pH and gastric emptying [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 1999, 13(8): 1057-1062.
- [15] Moayyedi P, Braunholtz D, Heminbrough E, et al. Do patients need to fast for a ^{13}C -urea breath test? [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1997, 9: 274-277.
- [16] Tanahashi T, Kodama T, Yamaoka Y, et al. Analysis of the ^{13}C -urea breath test for detection of *Helicobacter pylori* infection based on the kinetics of delta- ^{13}C using laser spectroscopy [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 1998, 13(7): 732-737.
- [17] Kato M, Asaka M, Kudo T, et al. Ten minute ^{13}C -urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection [J]. *J Gastroenterol*, 1998, 33 (Suppl 10): 40-43.
- [18] Logan RPH, Dill S, Bauer FE, et al. The European ^{13}C -urea breath test for the detection of *Helicobacter pylori* [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1991, 3: 915-921.
- [19] Sheu BS, Lee SC, Yang HB, et al. Selection of lower cutoff point of [^{13}C]urea breath test is helpful to monitor *H. pylori* eradication after proton pump inhibitor-based triple therapy [J]. *Dig Dis Sci*, 2000, 45(7): 1330-1336.
- [20] Ellennieder V, Glasbrenner B, Stoffels C, et al. Qualitative and semi-quantitative value of a modified ^{13}C -urea breath test for identification of *Helicobacter pylori* infection [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1997, 9(11): 1088-1089.

Modified ^{13}C -urea breath test and the detection of *Helicobacter pylori*

WANG Bing

(Department of Nuclear Medicine, Tongji hospital Affiliated to Medical School of Tongji University, Shanghai 200065, China)

Abstract The ^{13}C -urea breath test (^{13}C -UBT) is one of the most important non-invasive methods for detecting *Helicobacter pylori* infection. This examination is innocuous, simple, highly accurate. While the major drawback of ^{13}C -UBT is the higher cost compared with other methods which hold back its widely using. This review focuses on the most recent advances in the machines used to measure the ^{13}C isotope and on the most important improvements about the UBT, such as the use of lower dose ^{13}C -urea tablet or capsule, the modification of test meal, a shortened collection time of exhalation sample and so on.

Key words ^{13}C -urea breath test; *Helicobacter pylori*