

文章编号: 1001-098X(2003)05-0201-03

氨基比林呼气试验

严惟力, 蒋义斌

摘要: ABT (氨基比林呼气试验) 是研究最早、使用最多的肝功能呼气试验, 主要应用于肝病诊断鉴别、肝硬化预后评估、手术干预危险性预测以及移植肝功能监测等方面, 较之其他肝功能检查, 它具有简单、安全、准确和非侵袭性等特点。

关键词: 呼气试验, 氨基比林, 肝硬化

中图分类号: R817.4 **文献标识码:** A

Aminopyrine breath test

YAN Wei-li, JIANG yi-bin

(Department of Nuclear Medicine, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

Abstract: Aminopyrine breath test (ABT) is the first and most frequently utilized breath test proposed for the assessment of liver function. It is a simple, safe, sensitive and non-invasive test which has proved to be useful to refine the diagnosis, monitor therapeutic efficacy, determine the severity of various kinds of liver injury and foresee the prognosis of cirrhotic patients and liver transplantation.

Key words: breath test; aminopyrine; cirrhosis

肝脏是人体最重要的代谢器官, 其中进行的生化反应十分复杂, 它参与的生理功能十分重要。目前临床上仍然缺乏安全、简便、准确、特异性好、重复性佳的肝功能检测手段, 血液生化检查、药动力学试验和代谢试验检测肝脏功能都存在相当的局限性。20世纪70年代初, 有人利用刚刚兴起的 ^{14}C 呼气试验尝试进行了肝功能检测, 目前已经取得了一定的经验。 ^{14}C 呼气试验的原理是将 ^{14}C (^{14}C 或 ^{13}C) 标记的底物引入机体, 根据不同底物在体内代谢过程中限速酶作用的位置以及呼出气体中底物的最终代谢产物 ^{14}C 的变化来研究机体内不同的代谢反应和生理过程。早期的呼气试验采用的是放射性核素 ^{14}C 标记底物,

后来逐渐采用其稳定性同位素 ^{13}C 标记底物, 使其应用对象更为广泛。

氨基比林呼气试验 (aminopyrine breath test, ABT) 是研究最早同时也是使用最多的、用以测定肝脏微粒体细胞色素 P450 酶活性和肝细胞功能的试验。

1 氨基比林在体内的生物转化

氨基比林的另一个化学名称是 DMAAP (二甲基氨基安替比林)。为了证明 ABT 的应用价值, 人们对氨基比林在机体内的代谢进行了广泛的研究。DMAAP 的代谢几乎特异地存在于肝脏中, 其主要代谢途径(40%~60%)是在肝脏细胞微粒体混合功能氧化酶系细胞色素 P450 CYP1A2、CYP3A4 和 CYP2C9 等酶的催化下, 经过连续两步加氧去除 N 位上的两个甲基生成 AAP (氨基安替比林), 甲基则加氧生成甲酸, 甲酸再脱羧生成二氧化碳(^{14}C)。48 h 内约有 30% 的 ^{14}C 通过 ^{14}C 排除体外。由于 DMAAP 的 N 位去甲基化是整个反应过程的限速步骤, 所以 ABT 可以通过检测呼

收稿日期: 2003-05-16

作者简介: ①严惟力 (1967-), 男, 复旦大学附属华山医院核医学科 (上海, 200040) 影像医学与核医学专业博士研究生, 主要从事稳定性核素的临床应用和基础研究。

②蒋义斌 (1953-), 男, 复旦大学附属华山医院消化内科 (上海, 200040) 教授, 主要从事慢性肝病临床研究。

审校者: 复旦大学附属华山医院核医学科 林祥通
复旦大学附属华山医院消化内科 孙大裕

出气中 ^{14}C 来反映微粒体混合功能氧化酶系中P450的功能。

2 方法学

通常, ABT时DMAAP给药剂量为2mg/kg。为标准化试验过程, 减小内源性 CO_2 产出的波动, 试验须在安静空腹状态进行, 给药前采集气样本底, 试验全过程不少于2h, 两气样采集间隔时间通常为15min或30min。ABT表达方式目前仍然未统一, 为灵敏反映肝脏N位去甲基酶的活性, 同时尽可能降低胃排空等药代动力学因素的影响, 多数研究者采用30min或60min时间点 ^{14}C 排除速率(%剂量/h)和/或120min ^{14}C 累计排除率(%剂量)来表示ABT结果。

3 临床应用

3.1 提供病毒性肝损伤及其治疗效果的信息

研究显示, 相对于正常人和慢性迁延性肝炎患者, 慢性活动性肝炎患者ABT值明显降低。Herold C等^[1]研究了367例经过严格分类的乙型和丙型肝炎患者, 他们的ABT值与肝组织学检查(炎症和纤维化分级)以及Child-Pugh分级计分显著相关。Giannini E等^[2]报道, 在几组丙型肝炎或肝硬化Child A级患者, ABT值30min时的 ^{14}C 排出速率能将各组区分开来。ABT参数与肝纤维化程度以及肝细胞坏死炎症程度显著相关^[3]。这些研究结果提示, ABT结果对肝脏组织学分级和监测肝病进展可以起到补充作用。

3.2 肝硬化预后评估

研究发现, 相对于正常对照者, 肝硬化患者ABT值明显降低, 且与患者血浆氨基比林清除率、血清白蛋白以及碘溴肽钠滞留显著相关; 极低的ABT值与严重的预后具有非常密切的关系, 若结合临床生化指标, 能增加Child-Pugh分级对肝衰竭死亡诊断的精确性。Herold C等^[4]的研究也显示, 肝炎后肝硬化患者的ABT值与Child-Pugh分级显著相关且在Child A、B、C级患者中存在差异, 它能反映肝脏的功能储备和预后^[5]。Wensing C等^[6]对75例肝硬化尿钠平衡状况与包括ABT在内的4种定量肝功能测定结果进行对比后发现, ABT是唯一能预示尿钠水平的检查, 因此他们认为ABT结果能很好反映肝脏与肾脏损伤。

3.3 诊断酒精性肝病病情

由于甲醛脱羧生成二氧化碳需要充足的叶酸参与, 而酒精性肝硬化患者体内叶酸普遍缺乏, 所以ABT值降低。研究发现, ABT在诊断酒精性肝硬化出现以及预测酒精性肝硬化患者短期存活方面较之常规肝功能血液学检查更为可靠。Lotterer E等^[7]的研究显示, ABT能反映肝病严重程度、预后以及功能下降。ABT也被用于对戒酒者的检查, 它可以反映出禁酒和不禁酒的组间差别, 而其他各种实验室检查和Child-Pugh分级计分不能分辨。

3.4 区分原发性胆汁性肝硬化和胆汁淤积性肝硬化

由于摄入的DMAAP绝大部分在肝脏中代谢清除而并不经过肝肠循环, 所以它的清除不受胆汁淤积的影响。除极少严重患者, 绝大部分早期胆汁淤积性高胆红素血症患者DMAAP代谢正常, 早期原发性胆汁性肝硬化患者ABT值高于慢性活动性肝炎, 而进展期原发性胆汁性肝硬化患者由于肝细胞受损伤, 其ABT值降低, 所以可以用ABT鉴别胆汁淤积和肝细胞损伤引起的高胆红素血症。

3.5 预测手术干预的危险性、选择肝移植时机和监测肝移植效果

ABT能预计进行选择性和急性外科手术肝硬化患者的死亡率。对进行门静脉分流术的肝硬化患者行术前和术后的ABT结果显示, 术后存活一年以上者的ABT值显著高于一年内死亡者。

日前, 有关人类肝移植的ABT研究还非常有限。肝移植后常并发的局部缺血、感染、排斥反应、血流再灌注等因素均会影响常规肝功能检测的正确性, 而ABT检测移植肝活性细胞的代谢能力的特异性优于前者。Heideche CD等^[8]认为, 对肝移植患者进行每日ABT, 能较其他肝功能检查更好地预测急性排斥反应。

4 ABT结果的影响因素及临床应用的局限性

由于DMAAP具有较低的肝脏萃取率, 它在体内的代谢绝大部分依赖于肝脏细胞的代谢能力, 而较少受到肝脏门静脉血流的影响。

ABT作为反映肝功能及其储备能力的手段也存在其局限性。细胞色素P450可受许多内外因素

诱导或抑制,影响ABT结果,这些因素包括年龄、性别、营养状况、激素和化学药物等。研究发现,在新生儿、婴儿和小儿体内去甲基酶活性与年龄成正相关,且男性大于女性,但在更大些年龄者ABT值却显示进行性降低。充血性心脏损伤或慢性肾功能损害会降低DMAAP的N位去甲基。另外,药物干扰和环境中的其他因素可能是影响ABT结果的重要因素,如苯巴比妥、类固醇、螺内酯等药物能诱导体内N位去甲基酶的活性,而西美莫辛、别嘌醇、阿苯达唑、细胞静息药、干扰素以及流感疫苗等药物会抑制N位去甲基酶的活性。长期暴露在杀虫剂中,DMAAP N位去甲基能力也下降。吸烟也能使ABT值增加^[9],而在急性酒精摄入时,氨基比林的N位去甲基被抑制,慢性酒精摄入后则相反。

其他因素通过改变内源性CO₂的产量来改变ABT结果,如发热、体力活动、进食和甲状腺机能亢进使CO₂的产量增加,而睡眠、低体温和甲状腺机能减退则使CO₂的产量减少。

长期给予药理学剂量的DMAAP可能会造成粒细胞减少症,虽然这种并发症在呼气试验单次小剂量给予时从未见报道,但是在临床应用ABT时还是应该特别注意DMAAP使用的安全性。

综上所述,虽然临床应用ABT存在许多局限性,目前的研究资料也显示它可能几乎并不能给Child-Pugh计分提供更多的信息,但我们也应该看到它不失为一项安全、简便、即时、非侵害性的定量检测手段。ABT是目前评价有功能的肝脏微粒体量的主要试验之一,它对慢性肝炎的肝脏组织学检查是一项很好的补充,能有效判断肝脏硬化的存在,也可结合传统的肝功能血液学和影像学检查,对不能做活检或活检不能判定的肝病患者进行分级。ABT能应用于药物治疗效果评估、

肝病患者生存预测,也能为肝硬化患者手术干预、预后评估以及移植肝的功能监测提供有价值的信息。

参考文献:

- [1] Herold C, Heinz R, Niedobitek G, et al. Quantitative testing of liver function in relation to fibrosis in patients with chronic hepatitis B and C[J]. *Liver*, 2001, 21(4): 260-265.
- [2] Giannini E, Fasoli A, Chiarbonello B, et al. ¹³C-aminopyrine breath test to evaluate severity of disease in patients with chronic hepatitis C virus infection[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002, 16(4): 717-725.
- [3] Herold C, Berg P, Kupfal D, et al. Parameters of microsomal and cytosolic liver function but not of liver perfusion predict portal vein velocity in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C[J]. *Dig Dis Sci*, 2000, 45(11): 2233-2237.
- [4] Herold C, Heinz R, Radetspiel-Troger M, et al. Quantitative testing of liver function in patients with cirrhosis due to chronic hepatitis C to assess disease severity [J]. *Liver*, 2001, 21(1): 26-30.
- [5] Herold C, Canslmayer M, Ocker M, et al. Inducibility of microsomal liver function may differentiate cirrhotic patients with maintained compared with severely compromised liver reserve[J]. *J Gastroenterol Hepato*, 2003, 18(4): 445-449.
- [6] Wensing G, Lotterer E, Link I, et al. Urinary sodium balance in patients with cirrhosis: relationship to quantitative parameters of liver function[J]. *Hepatology*, 1997, 26(5): 1149-1155.
- [7] Lotterer E, Hogel J, Gaus W, et al. Quantitative liver function tests as surrogate markers for end-points in controlled clinical trials: a retrospective feasibility study[J]. *Hepatology*, 1997, 26(6): 1426-1433.
- [8] Heideche CD, Martin WG, Muller DF, et al. Acute liver allograft rejection and liver function: quantitative evaluation using the [¹⁴C]aminopyrine breath test[J]. *Transplant Proc*, 1993, 25(4): 2640-2641.
- [9] Caubet MS, Laplante A, Caille J, et al. [¹³C]aminopyrine and [¹³C]caffeine breath test: influence of gender, cigarette smoking and oral contraceptives intake[J]. *Isotopes Environ Health Stud*, 2002, 38(2): 71-77.