

## ·临床诊断·

# $^{13}\text{C}$ 呼气试验: 一种有益的消化系统疾病检测方法

毛奇琦 孙旭 严惟力

**【摘要】** 稳定性核素  $^{13}\text{C}$  呼气试验作为一种安全、简便、无创的检查, 可以对脏器功能进行实时定量的评价, 具有一定的敏感性和特异性, 日益受到临床医生青睐。该文综述国内外  $^{13}\text{C}$  呼气试验在消化系统疾病诊断领域的应用研究进展及其局限性, 并对其发展作一展望。

**【关键词】** 螺杆菌, 幽门; 胃排空; 肝功能试验;  $^{13}\text{C}$  呼气试验

## $^{13}\text{C}$ -breath test: a practical diagnostic stool in gastroenterology

MAO Qi-qi, SUN Xu, YAN Wei-li

(1. Department of Digestive Internal Medicine, Huashan Hospital of Fudan University, Shanghai 200040, China; 2. Department of Nuclear Medicine, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine)

**【Abstract】** As a stable isotope,  $^{13}\text{C}$ -breath test provide a non-invasive method to quantitatively assess organ functions. It is relatively simple to take  $^{13}\text{C}$ -breath test, which have good sensitivity and specificity. This review is aimed at providing advance in research of  $^{13}\text{C}$ -breath test and looking into the future of the art.

**【Key words】** Helicobacter pylori; Gastric emptying; Liver function tests;  $^{13}\text{C}$ -breath test

随着稳定性核素示踪技术的不断发展, 呼气试验已被广泛用于消化系统疾病诊断领域, 并因其无创、简便及可定量检测的优点, 引起学者们的广泛注意。而在幽门螺杆菌 (helicobacter pylori, HP) 感染诊断中的应用极大推动了呼气试验研究发展<sup>[1]</sup>。本文旨在综述国内外  $^{13}\text{C}$  呼气试验在消化系统疾病诊断领域的应用研究进展及其局限性, 并对其发展作一展望。

## 1 基本原理

$^{13}\text{C}$  呼气试验的基本原理是受试者摄入 (通常为口服) 经过稳定核素  $^{13}\text{C}$  标记的底物, 底物在体内代谢生成  $^{13}\text{CO}_2$ , 利用同位素比值质谱仪检测底物的最终代谢产物  $^{13}\text{CO}_2$  的变化来研究机体内代谢反应和生理过程。针对不同的研究目的, 人们专门设计了不同的  $^{13}\text{C}$  标记底物, 根据不同标记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终产物  $^{13}\text{CO}_2$  的排出速率和 (或) 累计排出率

的变化来研究机体内不同的代谢反应和生理过程。

## 2 临床应用

### 2.1 HP 感染的检测

$^{13}\text{C}$ -尿素呼气试验 ( $^{13}\text{C}$ -urea breath test,  $^{13}\text{C}$ -UBT) 诊断 HP 感染具有较高的敏感性、特异性及很好的可重复性, 多项研究及其荟萃分析表明, 其灵敏度和特异度均高于 95%<sup>[2]</sup>。虽然胃镜检查取黏膜做组织病理学检查和 HP 培养具有极好的特异性, 但是由于受细菌点状分布的影响和实验条件等影响, 常会出现假阴性的情况。 $^{13}\text{C}$ -UBT 不受上述因素影响, 加之无创伤、无放射性损伤等特点, 所以对于不愿或未曾接受胃镜检查的患者是最佳的选择<sup>[3]</sup>。HP 感染的血清学检测的准确性较  $^{13}\text{C}$ -UBT 低, 大约只有 80%, 在 HP 低感染率地区, 血清学检查的阳性预测值更低, 而且在成功根除 HP 后, 血清中抗体可持续阳性数月至数年之久。但血清学检测的阴性预测值很高, 其阴性结果基本可以排除 HP 感染的可能。粪便中 HP 抗原检测对温度变化较敏感, 必须在收集粪便标本后立即冷冻保存, 检查方法亦较繁琐, 故常用于不能配合进行  $^{13}\text{C}$ -UBT 检查的患儿中。有许多学者建议将  $^{13}\text{C}$ -UBT 用于抗 HP 感染效果监测和 HP 流行病学研究。在  $^{13}\text{C}$ -UBT 中, 患者呼出气中  $^{13}\text{CO}_2$  的变化值越大, 其检测结

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2009.03.001

基金项目: 1. 国家自然科学基金 (30770599); 2. 中国博士后科学基金 (2005038143); 3. 上海市教委科研创新项目 (09YZ82)

作者单位: 1. 200040 上海, 复旦大学附属华山医院消化科 (毛奇琦、孙旭); 2. 200127 上海, 交通大学医学院附属仁济医院核医学科 (严惟力)

通信作者: 严惟力 (E-mail: yan\_weili@126.com)

果的准确性也越高<sup>[2]</sup>。

但是应当指出, <sup>13</sup>C-UBT 与大多数 HP 感染诊断试验一样, 其敏感性和特异性受磷酸肌醇类药物和抗菌药物的影响。对于根除 HP 治疗后复查的患者, 应至少停用抗 HP 药物 4 周和停用磷酸肌醇类药物 1 周后进行, 否则假阴性率较高。在上消化道出血、行部分胃切除术和胃黏膜相关淋巴瘤患者, <sup>13</sup>C-UBT 假阴性率升高, 对此类患者最好能联合不同作用机制的检测手段明确其是否存在 HP 感染, 例如, <sup>13</sup>C-UBT 联合血清学检测或粪便 HP 抗原检测等。

## 2.2 胃排空检测

临床上检测胃排空的金标准是核素闪烁成像法, 但此法操作繁琐, 设备要求高, <sup>13</sup>C 呼气试验与之相比, 简便、无创, 较少受检查器械限制, 甚至可以在急重症患者床旁进行。通过使用 Wagner-Nelson 分析方法比较两者, 发现 <sup>13</sup>C 呼气试验与核素闪烁成像法有良好的相关性, 故其日益受到临床医生的青睐<sup>[4]</sup>。

目前, <sup>13</sup>C-辛酸呼气试验 (<sup>13</sup>C-octanoate breath test) 是最常用于检测胃排空的呼气试验, 主要是研究胃固体排空以及各种疾病状况下的胃排空和药物对胃排空的影响, 而 <sup>13</sup>C-乙酸呼气试验 (<sup>13</sup>C-acetate breath test) 在检测胃液体排空比 <sup>13</sup>C-辛酸更灵敏。近来, 随着对 <sup>13</sup>C-辛酸呼气试验解读方法学的改进, 使得 <sup>13</sup>C-辛酸呼气试验所得胃排空的参数可以与金标准所得的相关参数直接对应起来。但是, <sup>13</sup>C-辛酸呼气试验并非直接检测受试者胃排空情况, 这在某种程度上妨碍了其在临床上的广泛应用, 而新近的研究表明, 联合口服 <sup>2</sup>H-辛酸后的唾液检测 (主要是检测唾液中 <sup>2</sup>H 的量) 所得数据较单用 <sup>13</sup>C-辛酸呼气试验可更直接地反映受试者胃排空情况, 大大提高了 <sup>13</sup>C-辛酸呼气试验结果的可信度, 为其在临床上的广泛应用打下了坚实基础。除了用于功能性胃排空障碍 <sup>13</sup>C 呼气试验在器质性胃排空障碍患者中, 亦有很好的临床使用价值<sup>[5-6]</sup>。

## 2.3 肝脏功能评价

寻找一种简单易行且结果可靠的全面评估肝脏功能的方法, 在临床肝病工作中至关重要。<sup>13</sup>C 呼气试验与传统肝功能检测手段相比, 可以实时、定量评价患者肝脏功能, 且简单易行、无创伤, 与肝病临床指标和组织活检结果有良好的相关性, 所以

日益受到临床医生和学者的关注。目前, <sup>13</sup>C 呼气试验广泛应用于对不同原因所致肝功能损伤患者残留肝功能进行实时定量的评价、肝病治疗后随访及肝病预后评估。研究人员发现, 病毒性肝炎患者肝纤维化程度的变化往往伴随 <sup>13</sup>C 呼气试验结果相应改变, 两者存在一定相关性。Braden 等<sup>[7]</sup> 研究发现, 丙肝患者肝脏纤维化程度和 <sup>13</sup>C-美沙西丁呼气试验结果相关性良好, <sup>13</sup>C-美沙西丁呼气试验诊断无症状的早期肝硬化 (Child A 级) 的灵敏度为 95%, 特异度为 96.7%。Lalazar 等<sup>[8]</sup> 还发现, 在肝功能血清学正常的丙肝患者中, <sup>13</sup>C-美沙西丁呼气试验可以检测到患者业已存在的肝纤维化和炎症改变, 这在病毒性肝炎治疗中有重要意义。由于结果可靠稳定, 呼气试验有望取代肝穿刺活检用于丙型肝炎者抗病毒治疗后的随访<sup>[9]</sup>。除此之外, 研究人员还在拓展呼气试验在肝病领域中的应用, 例如肝移植手术时机的选择等。

大多数呼气试验用来检测肝细胞微粒体功能, 其中以氨基比林呼气试验 (<sup>13</sup>C-aminopyrine breath test) 和美沙西丁呼气试验 (<sup>13</sup>C-methacetin breath test) 的研究最多。前者有可能引起粒细胞缺乏症, 但其较少受肝脏血流量的影响, 所以可更专一地反映微粒体酶系的活性。后者虽在一定程度上受肝脏血流量影响, 但目前的研究结果表明, 与其他呼气试验相比, <sup>13</sup>C-美沙西丁呼气试验具有更快速、准确的优点, 可能是一种简便、敏感的肝病诊断和预后评估的检测手段<sup>[10]</sup>。<sup>13</sup>C-苯丙氨酸呼气试验 (<sup>13</sup>C-phenylalanine breath test) 主要是通过检测肝细胞质中苯丙氨酸羟化酶的活性来实时、定量评估急慢性肝病 (或肝衰竭) 患者的肝功能状况, 并能估计患者预后, 与临床上普遍应用的传统预后指标 (如肝功能 Child 分级) 有良好相关性。而且大量研究证实, <sup>13</sup>C-苯丙氨酸呼气试验结果与肝病患者的肝纤维化程度密切相关。在检测肝细胞线粒体功能的呼气试验中,  $\alpha$ -酮异戊酸呼气试验 ( $\alpha$ -ketoisovaleric acid breath test) 和甲硫氨酸呼气试验 (<sup>13</sup>C-methionine breath test) 是研究最多的, 主要用于检测各种肝病导致的线粒体结构异常所引起的线粒体功能异常。但是, 由于该研究领域相对年轻, 线粒体功能复杂, 还需要许多进一步的研究, 寻找合适的底物来检测复杂的线粒体功能和分别收集正常人与肝病患者的实验数据。

## 2.4 胰腺外分泌功能评价

与十二指肠插管法(金标准)相比,  $^{13}\text{C}$  呼气试验具有无创、操作简便的优点, 便于临床推广, 与胰腺影像学检查联合使用, 可以更好地诊断胰腺疾病。 $^{13}\text{C}$ -混合甘油三酯呼气试验在多种检测脂肪酶呼气试验中价值最高。 $^{13}\text{C}$ -淀粉呼气试验可用来检测淀粉酶的量, 但该试验敏感性不够, 因为只有在胰腺外分泌功能严重受损时, 小肠内的淀粉酶量才会不足。近来人们研究发现, 用  $^{13}\text{C}$ -卵白蛋白呼气试验测得的胰蛋白酶的量与十二指肠插管法所得数据有良好的相关性。 $^{13}\text{C}$  呼气试验尚用于胰腺外分泌功能障碍治疗后随访, 这点在儿童患者中显得尤为重要, 但是底物成本较高, 呼气标本收集耗时较长, 以及试验缺乏标准化, 限制了呼气试验在该领域的发展。

## 2.5 小肠细菌衍生的检测

临床上以插管法抽取空肠中肠液做细菌培养, 以细菌计数大于  $10^5/\text{ml}$  作为诊断小肠细菌过度生长的金标准。但是, 此法为侵入性检查, 患者痛苦大, 操作复杂, 而且极易被唾液等污染, 细菌培养亦较复杂, 难以在临床中广泛使用。 $^{13}\text{C}$  呼气试验与之相比具有无创、简便易行的优点。其基本原理是用核素标记不被小肠吸收、只能被结肠中细菌分解的底物, 正常人口服后只有在底物进入结肠后被细菌分解, 呼气中才出现  $\text{CO}_2$  的高峰, 在小肠细菌过度生长的患者中, 由于小肠中细菌过度生长, 所以在底物进入结肠前, 就在小肠细菌的作用下分解代谢, 所以呼气中提前出现一个高峰。但是, 高成本、低灵敏度妨碍了该试验的广泛应用, 而后者可能主要是因为并非每个小肠细菌过度生长的患者小肠中的菌群都含有能分解所服用底物的酶。除此之外, 有些患者存在胆汁酸在末端回肠吸收的情况, 从而导致假阳性的出现。目前, 临床上主要有  $^{13}\text{C}$ -木糖呼气试验、 $^{13}\text{C}$ -甘氨酸呼气试验和  $^{13}\text{C}$ -甘氨酸胆酸呼气试验, 但应用较少。氢呼气试验主要检测厌氧菌, 与碳呼气试验所检验菌群有所不同。

## 3 国内研究概况

早在 1986 年, 上海瑞金医院开展了呼气试验在肝病领域应用的研究。1994 年, 上海仁济医院开展  $^{13}\text{C}$ -UBT 检测 HP 感染是我国呼气试验研究的开端。北京协和医院江骥等探讨了  $^{13}\text{C}$ -尿素的给药

剂量、收集呼气样品的时间以及呼气样品平均化处理等因素对降低检测成本的可能性, 并使用此方法在胃癌高发地区——山东省临朐县进行了 HP 感染的流行病学调查。此后, 我国的科研工作者在该领域开展了卓有成效的工作, 在 HP 检测、胃排空检测以及胰腺外分泌检测方面等取得了可喜成果。华山医院在孙大裕带领下, 在评价肝功能和胰腺外分泌功能方面做了大量工作, 并举办了第二届全国呼气试验研讨会, 将国内该领域的研究推向一个新的高度。目前, 对  $^{13}\text{C}$  呼气试验的研究主要集中在定量评价肝病患者肝功能、胃排空检测以及新底物和检测仪器的研发等方面。

## 4 问题与展望

$^{13}\text{C}$  呼气试验作为一种安全、方便、可重复性的功能检测方法, 具有一定的敏感性和特异性, 在某些情况尚能作出定量评价, 这为其今后在临床中的广泛应用奠定了良好的基础。但是我们也应看到其不足之处, 例如, 所谓的“黑匣子”问题, 即由于我们无法知道关于从底物到  $\text{CO}_2$  这一代谢过程中每一步的情况, 也就无法排除体内外干扰因素对试验产生的影响, 使得我们对结果的解读产生偏倚; 再者, 有时底物代谢生成的  $\text{CO}_2$  并非只按我们假设的途径进行, 还可能由别的代谢途径生成, 这在解读结果的意义时应该考虑到。除此之外,  $\text{CO}_2$  排除基线量及基础代谢率、静息代谢率对试验结果产生的影响都应在评价试验结果时予以考虑。上述不足有待进一步研究解决。除此之外, 呼气试验将更多地用于检测各种特异酶系的活性, 以及这些酶系在应激、感染和治疗过程中的变化。例如, 在准备使用 5-氟尿嘧啶进行肿瘤化疗前给患者行  $^{13}\text{C}$ -尿嘧啶呼气试验, 将有助于发现二氢嘧啶脱氢酶缺乏的肿瘤患者, 从而预防使用 5-氟尿嘧啶化疗时可能出现的致死性不良反应。总之, 随着呼气样品采集和测试方法的改良, 将会发现更多有诊断价值的试验底物。

## 参 考 文 献

- [1] Braden B, Lembcke B, Kuker W, et al.  $^{13}\text{C}$ -breath tests: current state of the art and future directions. *Dig Liver Dis*, 2007, 39(9): 795-805.
- [2] Hirschl AM, Makristathis A. Methods to detect *Helicobacter pylori*: from culture to molecular biology. *Helicobacter*, 2007, 12 (Suppl

- 2): 6-11.
- [ 3 ] Ricci C, Holton J, Vaira D, Diagnosis of *Helicobacter pylori*: invasive and non-invasive tests. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2007, 21(2): 299-313.
- [ 4 ] Sanaka M, Yamamoto T, Nakayama S, et al. Reliability of the time to maximal [ $^{13}\text{C}$ ]excretion and the half-[ $^{13}\text{C}$ ]excretion time as a gastric emptying parameter: assessments using the Wagner-Nelson method. *J Smooth Muscle Res*, 2007, 43(5): 201-209.
- [ 5 ] Usai Satta P, Scarpa M, Oppia F, et al.  $^{13}\text{C}$ -octanoic acid breath test in functional and organic disease: critical review of literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2005, 9(5 Suppl 1): 9-13.
- [ 6 ] Sanaka M, Yamamoto T, Kuyama Y. Retention, fixation, and loss of the [ $^{13}\text{C}$ ]label: a review for the understanding of gastric emptying breath tests. *Dig Dis Sci*, 2008, 53(7): 1747-1756.
- [ 7 ] Braden B, Faust D, Sarrazin U, et al.  $^{13}\text{C}$ -methacetin breath test as liver function test in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 21(2): 179-185.
- [ 8 ] Lalazar G, Pappo O, Hershovici T, et al. A continuous ( $^{13}\text{C}$ ) methacetin breath test for noninvasive assessment of intrahepatic inflammation and fibrosis in patients with chronic HCV infection and normal ALT. *J Viral Hepat*, 2008, 15(10): 716-728.
- [ 9 ] Ocker M, Ganslmayer M, Zopf S, et al. Improvement of quantitative testing of liver function in patients with chronic hepatitis C after installment of antiviral therapy. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(35): 5521-5524.
- [ 10 ] Ilan Y. Review article: the assessment of liver function using breath tests. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 26(10): 1293-1302.
- (收稿日期: 2009-01-21)

## Gate's 法测定肾小球滤过率及其影响因素

吴哈 石洪成

**【摘要】**肾小球滤过率(GFR)是评估肾脏功能的重要指标,与其他测定方法相比,核医学肾动态显像 Gate's 法具有使用简便、结果准确的特点。影响该法检测结果的因素包括肾脏放射性计数、感兴趣区的勾画、肾脏深度等多种因素。

**【关键词】**肾小球滤过率;肾动态显像;Gate's 法

### Influencing factors of Gate's method to measure of glomerular filtration rate

WU Ha<sup>1,2</sup>, SHI Hong-cheng<sup>1</sup>

(1. Department of Nuclear Medicine, Zhongshan Hospital of Fudan University, Shanghai 200032, China; 2. Department of Nuclear Medicine, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China)

**【Abstract】** Glomerular filtration rate (GFR) is an important criterion to estimate renal function.  $^{99\text{Tc}}\text{-diethylenetriaminepentaacetic acid}$  renal dynamic imaging is one of method to measure GFR that it have the characteristics of simple and accurate. But the Gate's method may be influenced by many factors such as dose of imaging agent, outlined of regions of interest, kidney depth, and so on.

**【Key words】** Glomerular filtration rate; Dynamic imaging; Gate's method

应用 Gate's 法测定肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)源于 20 世纪 80 年代初期,因其较测定 GFR 的“金标准”——菊酚清除率法<sup>[1]</sup>的使用更为简便,同时兼有准确性高、无创、快速等特点,尤其是能够提供分肾功能,使其得到临床医生普遍认可并被广泛使用,已成为其他检测方法的参

照标准。近年来, GFR 检测方法的相关研究层出不穷,但核医学 Gate's 法测定 GFR 依然在临床发挥着无可替代的作用,近期的美国肾脏疾病及透析的临床实践指南中还在强调 GFR 的重要性<sup>[2]</sup>,就说明了这个问题。但核医学 Gate's 法不是一种完美的检测手段,本文对影响其结果的诸多因素进行分析并综述如下。

### 1 Gate's 法的建立

1982 年, Gates<sup>[3]</sup> 以  $^{99\text{Tc}}\text{-二亚乙基三胺五乙酸}$

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2009.03.002

作者单位: 1. 复旦大学附属中山医院核医学科(吴哈, 石洪成); 2. 复旦大学附属儿科医院核医学科(吴哈)

通信作者: 石洪成(E-mail: shihongcheng@sina.com)