

• 国际合作学术研究 •

^{14}C -尿素呼吸试验检测胃幽门弯曲菌

胡品津¹ 李瑜元² 杜国光² 陈旻溯¹Stuart Hazell³ 章天予¹

(1. 附属一院内科 2. 广州市第一人民医院 3. Univ. of New South Wales, Australia)

提要 本文建立改良 ^{14}C -尿素呼吸试验。试验以 $5\mu\text{Ci}^{14}\text{C}$ -尿素与50mg非标记尿素加入高浓度奶粉溶液中同服。呼气分别在0、7、15、30、45、60、90分钟直接收集于1mmol氢氧化海胺中。呼出的 ^{14}C 量直接以dpm/mmol CO_2 表示。实验显示,在试餐后7至90分钟内,确诊为幽门弯曲菌阴性18例其dpm值均在200以下,而阳性17例则均在200以上;两者比较,在试餐后测定之任何时相,差异均有高度显著性($P < 0.05$)。 ^{14}C 呼出高峰期在试餐后30分钟,因此可以第30分钟呼气的dpm值大于200作为判断 ^{14}C -尿素呼吸试验之阳性标准。本文进而对46例呼吸试验结果与胃窦及胃体活检标本的培养及组织学检查结果进行比较,计算出呼吸试验的敏感性为100%、特异性为95.5%、阳性预测值为96.0%、阴性预测值为100%。该试验具有简易、可行、准确的优点,适于作为胃幽门弯曲菌感染流行病学调查之用。

关键词 幽门弯曲菌 ^{14}C -尿素呼吸试验 胃

利用幽门弯曲菌(*Campylobacter pylori*, 简称CP)具有高活性尿素酶的特点而建立的 ^{14}C -尿素呼吸试验^[1],作为一种非侵入性检测手段,可望应用于普通人群的CP感染调查。本文的研究旨在改良该试验方法,使之更有利于实际应用,并进而评价该试验检测胃幽门弯曲菌感染的准确性及其应用价值。

对象和方法

实验设计和病例选择 参加实验的病例来源于因上消化道症状而接受胃镜检查者。所有病例在检查前1个月内未接受过抗生素及铋剂治疗。实验分两个阶段进行。第一阶段为确定 ^{14}C -尿素呼吸试验诊断CP感染的临界值,选择经确诊CP感染阳性17例及阴性18例一共35例参加实验。第二阶段为评价该试验方法的准确性,随机抽取46例参加实验。完成呼吸试验后,其中2例接受De-Nol治疗4周,2例接受安慰剂治疗4周,治疗结束后3天内重复呼吸试验并作胃镜复查。

CP感染的诊断及标准 胃镜检查时

分别在胃窦部及胃体部各取3块活检,其中一块送CP培养^[2],另二块置10%福尔马林固定后常规病理切片,分别作HE染色及Warthin-Starry染色。CP感染的诊断标准为:任何一个部位的胃粘膜,CP培养及/或组织学CP检查阳性者定为CP感染阳性。

^{14}C -尿素呼吸试验 参照Marshall方法^[1]加以改良。呼吸试验在胃镜检查前或检查后7天内进行,试验前一天停服 H_2 受体拮抗剂,前一晚晚餐后禁食。用120ml开水溶解35g大庆牌超级全脂奶粉,置冷后加入50mg非标记尿素(分析纯),再加入2ml含 $5\mu\text{Ci}$ 的 ^{14}C -尿素(135KBq),制成试餐。饮服试餐前先收集受试者呼气作为本底(即0时),然后嘱受试者1次饮完试餐,分别收集7、15、30、45、60、90分钟的呼气。呼气收集法为:预先加入1ml氢氧化海胺(相当于1mmol)及1ml无水乙醇于液闪瓶内,再加入1%酚酞1滴。嘱受试者通过一条长约40cm带滴球的1次性输液管直接向液闪瓶内的液体吹气,吹气至溶液从紫红色变成彻底无色为止(此时即为吸收了

1mmol CO₂), 随即向瓶内加入液闪剂(甲苯 500ml含 PPO3.5g 及 POPOP 0.25g), 加盖旋紧。每次收集两瓶吹气。LKB1210型液闪计数器测定收集的 CO₂内¹⁴C之放射活性, 测出 dpm 减去本底, 取两瓶之平均值。¹⁴C-尿素呼吸试验结果直接以 dpm (每 mmol CO₂) 表示。第二阶段实验只需收集0时及¹⁴C呼出高峰期(本实验证明在试餐后30分钟)的呼气进行检测。

结 果

¹⁴C-尿素呼吸试验 诊断 CP 感染的标准

第一阶段试验35例一般资料见(表1)。确诊为 CP 阳性及阴性病例呼吸试验结果见(表2)。结果显示, 在试餐后7至90分钟内, CP 阴性18例其 dpm 值均在200以下, 而阳性17例 则均在 200以上; 两者比较, 在试餐后测定之任何时

相, 差异均有高度显著性 ($P < 0.005$)。¹⁴C 呼出高峰期在30分钟, 而且15分钟及45分钟与 30分钟 dpm 值颇为接近。因此可以 第 30 分钟 呼气之 dpm 值大于200作为判断¹⁴C-尿素呼吸 试验之阳性标准。

¹⁴C-尿素呼吸试验准确性的评价 第二阶段 46 例一般资料见(表3)。(图1)表示24 例 CP 阳性及 22例 CP 阴性者第 30 分钟呼气的 dpm值, 从图可见两者 dpm 值差异极其明显。 以第30分钟 dpm 值大于 200 作为呼吸试验阳性 判断标准, 将呼吸试验结果与 CP 培养及/或组 织学 CP 检查结果作比较(表4)。由表4求 出呼吸试验的敏感性为100%, 特异性为 65.5%, 阳性预测值为96.0%, 阴性预测值为 100%。

TABLE 1 Characteristics of 35 patients in stage 1 study

	number	mean age (yr)	sex		peptic ulcer	NUD*		
			male	female		normal	CSG	CAG
CP -	18	42	10	8	1	5	12	0
CP +	17	41	10	7	7	0	9	1

*NUD = non-ulcer dyspepsia, normal = normal gastric mucosa CSG = chronic superficial gastritis, CAG = chronic atrophic gastritis

TABLE 2 ¹⁴C-Urea breath test results in stage 1 study dpm ± SD (range)

	Time					
	7min	15min	30min	45min	60min	90 min
CP + (N = 17)	900 ± 404 (359~1563)	1138 ± 535 (483~2026)	1247 ± 542 (595~2222)	1116 ± 424 (535~1802)	1042 ± 378 (508~1676)	835 ± 312 (554~1413)
CP - (N = 18)	105 ± 43 (25~198)	60 ± 34 (22~160)	45 ± 21 (20~79)	50 ± 26 (11~100)	44 ± 28 (5~90)	51 ± 36 (8~123)

TABLE 3 Characteristics of 46 Patients in stage 2 study

	number	mean age (yr)	sex		peptic ulcer	NUD		
			male	female		normal	CSG	CAG
CP -	22	39	11	11	1	8	13	0
CP +	24	40	15	9	9	0	14	1

TABLE 4 Comparison of results of breath test with histology and culture

breath test	culture and/ or histology		
	positive	positive	negative
		24	1
positive			25
negative		0	21
		24	22
			46

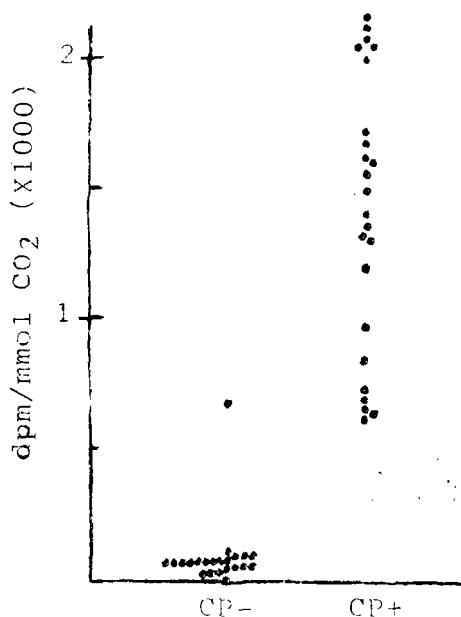


Fig.1 Breath test results in the 46 confirmed CP pos. and CP neg. patients

¹⁴C-尿素呼吸试验的重复性 两例CP阳性患者第30分钟 dpm 分别为2 040及1 520, 4周安慰剂治疗后复查分别为1 767及1 622,前后均在阳性范围,且数值接近。两例CP阳性患者4周De-Nol治疗后复查,分别从治疗前1 308及1 303降至54及62,胃镜复查胃粘膜活检培养及组织学检查证实CP已被清除。

讨 论

本文对¹⁴C-尿素呼吸试验作了某些改良:
①同时服用含氮高的试餐可延迟胃排空^[3,4],这样可使CP的尿素酶与¹⁴C-尿素有充分作用的面积及时间,从而使¹⁴CO₂生成量稳定在一段

适当的时间内(本文为试餐后15分钟至45分钟),既便于采样,又可能增大CP阳性患者与阴性患者¹⁴CO₂呼出量的差距^[4]。②同时加入适量非标记尿素,以供给CP尿素酶充分的作用底物。这对减少因口腔或胃内杂菌分解较多¹⁴C-尿素而形成的假阳性可能起相当重要作用。由于已有试餐延长胃排空,充足的底物可避免¹⁴C-尿素过快耗竭,因此并不会降低CP检出的敏感性。它的另一个好处是可减少放射性尿素的用量。③与多数作者不同^[1,3,4],本文没有采用体重或表面积去校正CO₂呼出量。其理由是,可能由于上述措施的应用,CP阴性的dpm值几乎接近本底,与CP阳性dpm值差异甚悬殊,个体CO₂呼出量的差异对结果计算影响甚微。④改良的呼吸试验,由于CP阳性患者¹⁴CO₂呼出高峰值恒定在相当一段时间内,因此实际工作中只需测定0及30分钟的呼气即可。方法和步骤简单、阴阳性值差距明显,结果稳定的方法学特别适用于大规模的人群调查,本文改良¹⁴C-尿素呼吸试验能满足这一要求。

实验结果显示,改良的¹⁴C-尿素呼吸试验敏感性达到100%,但有部分假阳性。假阳性可能与下列因素有关:①活检取材不足,呼吸试验的假阳性可能实际上是轻度CP感染^[6]。②胃内pH值升高时,口腔的共生菌可在胃内繁殖。因此检查前1天应停用H₂受体拮抗剂。至于如何避免假性无酸或低酸,或非CP感染的严重萎缩性胃炎伴低酸或无酸可能形成的假阳性,则尚待进一步研究。此外,严重的口腔感染或胃肠蠕动过块均有可能形成假阳性,前者的¹⁴C呼出高峰时间可能出现较早,而后者可能较晚,测定第30分钟的¹⁴C呼出量有助于避免由此而产生的假阳性。至于用提高呼吸试验阳性临界值来减少假阳性的设想似乎并不足取,因为可能漏掉部分轻度CP感染患者。以上分析尚待今后进一步考证。

欲要揭示CP的发病学意义,其中重要的一环将有赖于对CP感染流行病学的研究^[8]。血清学只能证实有过CP感染,而且目前尚未能很好解决抗原交叉反应对检测结果的影响。

^{13}C -尿素呼吸试验尽管无放射性污染之虑,但因设备复杂费用昂贵目前尚难广泛应用。本文建立的改良 ^{14}C -尿素呼吸试验简易可行,并首次证实同样适用于对中国人CP感染的检测,因此可推荐作为目前CP感染流行病学调查之用。 $5\mu\text{Ci}$ 的 ^{14}C 用量已证实并不构成对人体损害^[1],但在大规模应用中如何避免环境污染,应予注意。

参 考 文 献

- [1] Marshall BJ, et al. Carbon-14 urea breath test for the diagnosis of *Campylobacter pylori* associated gastritis. *J Nucl Med* 1988;29(1):11.
- [2] Goodwin CS, et al: Evaluation of cultural

techniques for isolating *Campylobacter pyloridis* from endoscopic biopsies gastric mucosa. *J Clin Pathol* 1985;38:1127.

- [3] Graham DY, et al. *Campylobacter pylori* detected noninvasively by the ^{13}C -urea breath test. *Lancet* 1987; I:1174.
- [4] Rauws EA, et al. ^{14}C -urea breath test in *C pylori* gastritis. *Gut* 1989;30(6):798.
- [5] Bayerdorffer E, et al: Topographic association between active gastritis and *Campylobacter pylori* colonisation. *J Clin Pathol* 1989;42:834.
- [6] Graham DY, et al. Epidemiology of *Campylobacter pylori* infection. *Gastroenterol Clin Biol* 1989;13:84-B.

^{14}C -UREA BREATH TEST FOR THE DETECTION OF *CAMPYLOBACTER PYLORI* INFECTION IN THE STOMACH

Hu Pinjin¹ Li Yuyuan² Du Guoguang²
Chen Minhu¹ Stuart Hazell³ Zhang Tianyu¹

- (1. Department of Internal Medicine, First Affiliated Hospital;
2. First Municipal People's Hospital of Guangzhou
3. University of New South Wales, Australia)

We have developed a modified ^{14}C -Urea breath test in which the subjects were given $5\mu\text{Ci}$ ^{14}C -urea (135KBq) with 50 mg non-radioactive urea added in high concentration powder milk solution. Breath samples were collected in 1 mmol hyamine hydroxide at 0, 7, 15, 30, 45, 60 and 90 min. The amount of ^{14}C at these times were expressed directly as dpm/ mmol CO_2 . The results revealed that all the values of dpm were below 200 in all the 18 *C. pylori* negative patients, but all above 200 in all the ^{17}C . *pylori* positive patients at any time between 7 and 90 min. The difference between negative and positive patients was highly significant at all time points after test meal ($P<0.005$). The peak time of ^{14}C exhaled was at 30 min after testmeal, therefore a peak value of 200 dpm at 30 min after testmeal was established as the cut off value between a positive and negative result. Our study also compared the outcome of the breath test to the results of culture and histology of endoscopically obtained antrum and body biopsies in 46 patients. The breath test discriminated the 24 positive patients and the 22 negative patients for *C. pylori* very well. The calculated sensitivity was 100%, specificity 95.5%, positive predictive value 96.0%, and negative predictive value 100%. We conclude that this modified ^{14}C -urea breath test is a simple noninvasive test that has excellent sensitivity and specificity for detection of *Campylobacter pylori* infection in the stomach and thus is well suited for epidemiological studies in the general population.

Key words *Campylobacter pylori* ^{14}C -Urea breath test Stomach