

^{13}C 尿素呼气试验质量控制专家建议

中华医学会消化病学分会 中华医学会消化内镜学分会

通信作者: 陈旻湖, 中山大学附属第一医院消化内科, 广州 510080, Email: chenminhu@vip.163.com; 令狐恩强, 解放军总医院第一医学中心消化内科医学部, 北京 100853, Email: linghuenqiang@vip.sina.com

【摘要】 ^{13}C 尿素呼气试验 (^{13}C urea breath test, ^{13}C -UBT) 是检测幽门螺杆菌的最常用的非侵入性方法, 但质量控制标准参差不齐。中华医学会消化病学分会和中华医学会消化内镜学分会组织相关领域专家就 ^{13}C -UBT 的管理、质量控制、检测流程、结果解读等多个方面提出建议意见, 供开展 ^{13}C -UBT 的医疗机构参考。

【关键词】 碳同位素; 质量控制; ^{13}C 尿素呼气试验

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20210205-00092

Expert suggestion on quality control of ^{13}C urea breath test

Chinese Society of Digestive Diseases; Chinese Society of Digestive Endoscopy

Corresponding author: Chen Minhu, Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China, Email: chenminhu@vip.163.com; Linghu Enqiang, Department of Gastroenterology, The First Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China, Email: linghuenqiang@vip.sina.com

【Summary】 The ^{13}C urea breath test (^{13}C -UBT) is the most commonly used non-invasive method for detecting *Helicobacter pylori*, but the quality control standards are uneven. Chinese Society of Digestive Diseases and Chinese Society of Digestive Endoscopy organized experts in related fields to provide suggestions on ^{13}C -UBT management, quality control, testing procedures, result interpretation and other aspects, for reference of medical institutions where ^{13}C -UBT are performed.

【Key words】 Carbon isotopes; Quality control; ^{13}C urea breath test

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20210205-00092

幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, HP) 的检测方法分为侵入性和非侵入性, ^{13}C 尿素呼气试验 (^{13}C urea breath test, ^{13}C -UBT) 在非侵入性检测方法中最受推荐^[1-5]。 ^{13}C -UBT 已在各级医疗机构广泛开展, 但质量控制标准参差不齐。中华医学会消化病学分会及消化内镜学分会组织本领域专家就 ^{13}C -UBT 的质量控制进行认真讨论, 提出本建议意见, 供各级开展 ^{13}C -UBT 的医疗机构参考。

一、适用范围

本建议意见涉及 ^{13}C -UBT 的管理、检测室设施、检测人员、 ^{13}C -UBT 试剂、 ^{13}C -UBT 设备、检测流程、结果解读、药品不良反应等多个方面, 适用于开展 ^{13}C -UBT 的各级医疗机构。

二、 ^{13}C -UBT 管理要求

1. 检测区域设置

(1) ^{13}C 是稳定同位素, 具有“无衰变、无放射性、安全性高”等特点。 ^{13}C -UBT 可在各级医院、体检中心、诊所等医疗机构开展。

(2) 各级医疗机构可设立单独的 ^{13}C -UBT 检查室, 也可在内镜诊疗中心等科室设立 ^{13}C -UBT 检查区, 或设立在科室共用的多功能区。

2. 管理要求

(1) 应建立健全 ^{13}C -UBT 管理制度, 包括岗位职责、检查登记、设备运行、质量控制、校正、消毒、数据报告和不良反应的应急预案等。

(2) 消毒登记制度: 严格按照医疗环境的管理要求, 定期进行环境消毒并记录消毒时间、消毒方

式及人员。工作人员在受检者检测前后,均应按照医务人员手卫生规范,做好手卫生。

(3) 检测室和候检室应具备良好的通风条件。

三、¹³C-UBT 操作人员培训要求

根据工作量合理配置¹³C-UBT 检查区(室)的工作人员。工作人员须经相关规范化培训,在熟练掌握操作规程后,方可上岗,以保证¹³C-UBT 结果准确性。¹³C-UBT 检查过程中,工作人员应在检查前充分说明注意事项,及时发现并处理检查中潜在的不良事件。

四、¹³C-UBT 试剂质量控制

1. ¹³C-UBT 试剂核验及处理

(1) 检查试剂是否合格:¹³C-UBT 配套试剂包含¹³C-尿素试剂和气袋/试管。使用前需核对试剂所含尿素剂量及有效期,检查合格后,按说明书要求的储存条件妥善保存。

(2) 检测完成后的气袋/试管以普通医疗垃圾分类处理。

2. ¹³C-UBT 尿素的剂量:¹³C-尿素剂量越高,¹³C-UBT 检测准确性越高,但相应的成本会增加。75 mg 剂量的平均敏感度和特异度均达到 97% 以上^[6],其足够高的准确性使其更为国内外专家临床上所推荐。欧洲药品评估局(European Medicines Evaluation Agency, EMEA) 2005 年发布的指南指出,对于¹³C-UBT 中的¹³C-尿素剂量,75 mg 剂量用于成人,而 45 mg 剂量仅适用于儿童^[7]。

3. 试验餐的应用:由于胃内 *HP* 呈灶状分布,为保证检测的准确性,应尽量缩短¹³C-尿素的崩解和溶出时间,并在 30 min 内使其最大可能地均匀弥散至全胃,与 *HP* 充分接触。临床上常采用试验餐(test meal)的方法,如柠檬酸、果汁(苹果汁、橙汁等)以及其他半流食(蛋白质-脂肪-碳水化合物混合物)等。

柠檬酸在临床上应用最为广泛。柠檬酸能降低胃 pH 值,提高尿素酶活性,促进¹³C-尿素在胃内的弥散分布,增加其在胃内同 *HP* 接触的面积和时间^[8-13]。¹³C-尿素-柠檬酸溶液较为稳定,常温下可保存 2 周以上,临床上应用方便。

4. 气体采集时间:*HP* 主要定植于胃内,其活性维持需要 pH<6 的环境;而口腔、胃及小肠也有产尿素酶的非 *HP* 细菌,如变形杆菌等,其活性维持需要 pH>7^[11]。口服试剂后 10 min 内超基准值 δ (delta over baseline, DOB) 多受口腔内产尿素酶的杂菌影响,而 40 min 后的 DOB 值多受肠道内产尿素酶的

杂菌影响。因此,在 20~30 min 内采集气体更能准确反映胃内 *HP* 感染情况。由于 DOB 在 30 min 达到峰值,故临床上多建议口服试剂后 30 min 进行气体采集^[8, 11]。

五、¹³C-UBT 检测设备质量控制

根据《GB/T 18268.1-2010 测量、控制和实验室用的电设备 电磁兼容性要求 第 1 部分:通用要求》^[14]和《GB/T 17626.3-2016 电磁兼容 试验和测量技术 射频电磁场辐射抗扰度试验》^[15],仪器安装必须按照以下要求:

1. 设备安装环境要求:仪器需安装在室内,保持环境湿度<80%,温度 5~40℃,大气压 86~106 kPa,电源稳定。仪器平放在室内方便操作的位置,仪器四周与其他物体至少保留不小于 15 cm 的距离。仪器不宜放在阳光直射、灰尘较多、振动、周围有强烈磁场及电场的场所,避免放在靠近空调通风口及储存化学物品或包含化学气体的区域。

2. 质控操作流程:需严格按照产品使用手册中要求的质控方法操作。根据《GB/T 29790-2013 即时检测 质量和能力的要求》规定,应选择规范性质控产品,区分不同质控目的的参数标识等,以免误用^[16]。特别注意的是,设备停机超过 3 d 必须进行质控操作。

3. ¹³C 呼气检测仪校正:严格按照操作手册中规定的校正方法,使用符合质控的标准气体,对设备进行校正。建议每 48 小时校正一次。若校正过程中发现异常,需及时与设备厂家的售后工程师联系进行处理。

六、¹³C-UBT 操作流程

1. 检查前须知

(1) 为确保结果的准确性,检测前应停用抗生素、铋剂、含抗菌作用的中药 ≥ 4 周,停用质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)、H₂受体拮抗剂(H₂ receptor antagonists, H₂RAs) ≥ 2 周。

(2) 检测当日,应空腹或禁食 2 h 以上。

2. 检查前准备工作:检查¹³C-UBT 配套试剂包,并做好标识备用。

3. 气体采集操作规范(0 min):受检者保持端坐或立位,做正常呼吸(勿深呼吸),吹满气袋后拧紧。此为 0 min(本底)气体样本。

4. 服用试剂并等待 30 min:收集完 0 min 气体后,服用¹³C-尿素溶液并开始计时,等待 30 min,再次采集气体 1 次,期间禁食、禁水、禁烟,保持静坐或

轻微活动,避免剧烈活动。

5. 呼气样本检测及样本保存:工作人员收集好呼气样本后应及时检测。按照仪器操作规范,将 0 min、30 min 样本气袋插入相应进样口进行检测,检测完成后,输入信息并打印检测报告。若不能及时检测,应妥善保存呼气样本,做好登记工作。样本保存要求:温度 10~30 ℃,湿度<80%,避光、防潮;适宜保存时间:1 周内为宜,其准确度不受影响^[17-19]。

七、¹³C-UBT 检测报告的解读

1. ¹³C-UBT 检测结果表示方法

¹³C-UBT 检测结果 DOB 值表示如下:

$$\text{DOB} = \frac{\text{样气 } ^{13}\text{CO}_2 / ^{12}\text{CO}_2 \text{ 丰度比} - \text{底气 } ^{13}\text{CO}_2 / ^{12}\text{CO}_2 \text{ 丰度比}}{\text{PDB 标准物质 } ^{13}\text{CO}_2 / ^{12}\text{CO}_2 \text{ 丰度比}} \times 1000 (\%)$$

[PDB 指拟箭石化石 (pee dee belemnite, PDB), 是国际通用的碳同位素标准物质,其 ¹³C/¹²C 值为 0.011 236 9]

临床上多采用 DOB = 4.0‰ 作为检测的临界值 (cut-off value)。DOB < 4.0‰ 为阴性,即无 HP 感染;DOB ≥ 4.0‰ 为阳性,即存在 HP 感染。由于不同试剂采用的 DOB 可能不同,具体的结果判定要参考产品说明书。

2. 检测结果的可疑区间:接近临界值的检测结果为可疑区间,如 DOB = (4 ± 0.4)‰。

3. ¹³C-UBT 结果假阳性或假阴性的可能原因:以下情况可能造成 ¹³C-UBT 检测结果的假阴性或假阳性。

假阴性:(1) 饮食:未按要求禁食,胃内食物可影响试剂同胃壁接触;(2) 药物:包括 PPIs、H₂RAs、抗生素、铋剂、具有抗菌作用的中药 (黄连、大黄等);(3) 胃黏膜中-重度萎缩/肠上皮化生;(4) 部分胃切除术后,胃酸分泌减少或缺乏,胃排空过快;(5) 急性上消化道出血;(6) 胆汁反流性胃炎:高浓度的胆汁酸对 HP 活性具有较强的抑制作用。

假阳性:当胃内 pH > 7 时,其他产尿素酶的杂菌 (如变形杆菌、柠檬酸杆菌、阴沟肠杆菌等) 活性增加,可能会造成 ¹³C-UBT 检测结果假阳性。

八、药品不良反应的管理

¹³C-UBT 检测的不良反应较为罕见,包括过敏反应、皮肤刺痛感、皮疹、胃灼热感、呕吐、腹泻等。一旦发生不良反应,应及时处理,并按照不良事件程序进行报告。每年应对记录的不良事件进行分析总结,提出改进措施。

专家组组长:陈旻湖 (中山大学附属第一医院消化内科),

令狐恩强 (解放军总医院第一医学中心消化内科医学部)

专家组成员 (按姓名汉语拼音排序):白文元 (河北医科大学第二医院消化内科),包郁 (四川省肿瘤医院内镜诊治部),陈平 (内蒙古医科大学附属医院消化内科),陈卫刚 (石河子大学医学院第一附属医院消化内科),陈焯 (南方医科大学南方医院消化内科),党彤 (内蒙古科技大学包头医学院第二附属医院消化内科),董卫国 (武汉大学人民医院消化内科),范志宁 (江苏省人民医院消化内镜中心),郝建宇 (首都医科大学附属北京朝阳医院消化内科),和水祥 (西安交通大学第一附属医院消化内科),黄永辉 (北京大学第三医院消化科),冀明 (首都医科大学附属北京友谊医院消化内科),姜海行 (广西医科大学第一附属医院消化内科),姜慧卿 (河北医科大学第二医院消化内科),金震东 (海军军医大学第一附属医院消化内科),李景南 (北京协和医院消化内科),李文 (天津市人民医院内镜中心),李汛 (兰州大学第一医院普通外科),李延青 (山东大学齐鲁医院消化内科),刘思德 (南方医科大学南方医院消化内科),吕宾 (浙江中医药大学附属第一医院消化内科),梅浙川 (重庆医科大学附属第二医院消化内科),缪应雷 (昆明医科大学第一附属医院消化内科),沙卫红 (广东省人民医院消化内科),孙思予 (中国医科大学附属盛京医院内镜中心),覃山羽 (广西医科大学第一附属医院消化内科),庾必光 (遵义医科大学附属医院消化内科),汪芳裕 (解放军东部战区总医院消化内科),王邦茂 (天津医科大学总医院消化内科),王洛伟 (海军军医大学第一附属医院消化内科),王雯 (解放军联勤保障部队第九〇〇医院消化内科),王学红 (青海大学附属医院消化内科),王震宇 (天津市南开医院微创外科),吴开春 (空军军医大学第一附属医院消化内科),徐红 (吉林大学第一医院内镜中心),许国强 (浙江大学医学院附属第一医院消化内科),许洪伟 (山东省立医院消化内科),许树长 (同济大学附属同济医院消化内科),于红刚 (武汉大学人民医院消化内科),张国梁 (天津市第一中心医院消化内科),郑鹏远 (郑州大学第五附属医院消化科),智发朝 (南方医科大学南方医院消化内科),邹多武 (上海交通大学医学院附属瑞金医院消化内科)

主要执笔者:翟亚奇 (解放军总医院第一医学中心消化内科医学部),王邦茂 (天津医科大学总医院消化内科)

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌和消化性溃疡学组,全国幽门螺杆菌研究协作组,刘文忠,等. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告 [J]. 中华消化杂志, 2017, 37 (6): 364-378. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2017.06.002.
- [2] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence consensus report [J]. Gut, 2017, 66 (1): 6-30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288.

[3] Coelho L, Marinho JR, Genta R, et al. IVth Brazilian Consensus Conference on *Helicobacter Pylori* infection[J]. Arq Gastroenterol, 2018, 55(2) : 97-121. DOI: 10.1590/S0004-2803.201800000-20.

[4] Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/ Florence consensus report[J]. Gut, 2012, 61(5) :646-664. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302084.

[5] Kato M, Ota H, Okuda M, et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan; 2016 revised edition[J]. Helicobacter, 2019, 24(4) :e12597. DOI: 10.1111/hel.12597.

[6] Gisbert JP, Pajares JM. Review article: 13C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection—a critical review[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2004, 20(10) :1001-1017. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.02203.x.

[7] European Medicines Agency. *Helicobacter* test INFAI [Z/OL]. (2005-10-21) [2021-01-12]. https:// www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/helicobacter-test-infai # product-information-section.

[8] Domínguez-Muñoz JE, Leodolter A, Sauerbruch T, et al. A citric acid solution is an optimal test drink in the 13C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection[J]. Gut, 1997, 40(4) :459-462. DOI: 10.1136/gut.40.4.459.

[9] Graham DY, Miftahussurur M. *Helicobacter pylori* urease for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: a mini review [J]. J Adv Res, 2018, 13:51-57. DOI: 10.1016/j.jare.2018.01.006.

[10] Pantoflickova D, Scott DR, Sachs G, et al. 13C urea breath test (UBT) in the diagnosis of *Helicobacter pylori*: why does it work better with acid test meals? [J]. Gut, 2003, 52(7) :933-937. DOI: 10.1136/gut.52.7.933.

[11] 刘文忠. 柠檬酸在提高尿素呼气试验诊断幽门螺杆菌感染准确性中的作用[J]. 胃肠病学, 2020, 25(7) :428-430. DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2020.07.010.

[12] Graham DY, Runke D, Anderson SY, et al. Citric acid as the test meal for the 13C-urea breath test[J]. Am J Gastroenterol, 1999, 94(5) : 1214-1217. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01069.x.

[13] El-Serag HB, Kao JY, Kanwal F, et al. Houston consensus conference on testing for *Helicobacter pylori* infection in the United States[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2018, 16(7) :992-1002. e6. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.03.013.

[14] 中国机械工业联合会.GB/T 18268.1-2010 测量、控制和实验室用的电设备 电磁兼容性要求 第 1 部分:通用要求 [S/OL]. [2021-01-12]. http://std.samr.gov.cn/gb/search/gbDetailed?id=71F772D7DC0FD3A7E05397BE0A0AB82A%20%20%20%20GB/T%2018268.1-2010.

[15] 中国国家标准化管理委员会.GB/T 17626.3-2016 电磁兼容试验和测量技术 射频电磁场辐射抗扰度试验 [S/OL]. [2021-01-12]. http://std.samr.gov.cn/gb/search/gbDetailed?id=71F772D8172AD3A7E05397BE0A0AB82A%20GB/T%-2017626.3-2016.

[16] 国家药品监督管理局.GB/T29790-2013 即时检测 质量和能力的要求 [S/OL]. [2021-01-12]. http://std.samr.gov.cn/gb/search/gbDetailed?id=71F772D7EA80D3A7E05397BE0A0AB82A.

[17] Atkinson NS, Braden B. *Helicobacter Pylori* infection; diagnostic strategies in primary diagnosis and after therapy [J]. Dig Dis Sci, 2016, 61(1) :19-24. DOI: 10.1007/s10620-015-3877-4.

[18] Richter V, Gonzalez JO, Hazan S, et al. The validity of breath collection bags method in detecting *Helicobacter pylori* using the novel BreathID® Hp Lab System: a multicenter clinical study in 257 subjects [J]. Ther Adv Gastrointest Endosc, 2019, 12: 2631774519843401. DOI: 10.1177/2631774519843401.

[19] Perets TT, Shporn E, Boltin D, et al. Stability of (13) C-urea breath test samples over time in the diagnosis of *Helicobacter pylori* [J]. J Clin Lab Anal, 2016, 30(3) :231-234. DOI: 10.1002/jcla.21841.

(收稿日期:2021-02-05)
(本文编辑:钱程)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中华消化内镜杂志》2021 年可直接使用英文缩写的常用词汇

ERCP(经内镜逆行胰胆管造影术)	MRCP(磁共振胰胆管成像术)	PaO ₂ (动脉血氧分压)
EST(经内镜乳头括约肌切开术)	GERD(胃食管反流病)	PaCO ₂ (动脉血二氧化碳分压)
EUS(内镜超声检查术)	RE(反流性食管炎)	ALT(丙氨酸转氨酶)
EUS-FNA(内镜超声引导下细针抽吸术)	IBD(炎症性肠病)	AST(天冬氨酸转氨酶)
EMR(内镜黏膜切除术)	UC(溃疡性结肠炎)	AKP(碱性磷酸酶)
ESD(内镜黏膜下剥离术)	NSAIDs(非甾体抗炎药)	IL(白细胞介素)
ENBD(经内镜鼻胆管引流术)	PPI(质子泵抑制剂)	TNF(肿瘤坏死因子)
ERBD(经内镜胆道内支架放置术)	HBV(乙型肝炎病毒)	VEGF(血管内皮生长因子)
APC(氩离子凝固术)	HBsAg(乙型肝炎病毒表面抗原)	ELISA(酶联免疫吸附测定)
EVL(内镜下静脉曲张套扎术)	Hb(血红蛋白)	RT-PCR(逆转录-聚合酶链反应)
EIS(内镜下硬化剂注射术)	NO(一氧化氮)	