

- 1983; 28 : 1135-1144
- 4 Jonson R et al. Med Biol Eng Comp, 1985; 25 : 1082-1083
- 5 Zeimer R et al. J Lab Clin Med, 1978; 91 : 24-31
- 6 Gorodetsky R et al. J Lab Clin Med, 1985; 105 : 44-51
- 7 Belkin M et al. Lancet, 1976; 1 : 391-392
- 8 Sheskin J et al. Int J Dermatol, 1977; 16 : 745-747
- 9 Sheskin J et al. Dermatologica, 1981; 163 : 145-150
- 10 Wielopolski L et al. Application of X-RF to measure strontium in human bone in vivo, BNL-31862, Upton, New York : Brookhaven National Laboratory, 1982
- 11 Ahlgren L et al. Phys Med Biol, 1981; 26 : 19-26
- 12 Hoffer PB et al. Radiology, 1971; 99 : 117-123
- 13 Grubb RL et al. Arch Neurol, 1973; 28 : 38-44
- 14 Magrini A et al. Eur J Nucl Med, 1979; 4 : 291-294
- 15 Kaufman L et al. IEEE Trans Nucl Sci, 1973; NS-20 : 402-410
- 16 El-Sharkawi AM et al. Lancet, 1986; 1 : 249-250
- 17 Bloch P et al. Med Phys, 1981; 8 : 308-311
- 18 Shapiro IM et al. Lancet, 1982; 1 : 1147-1150
- 19 Skerfving S et al. Biol Trace Elem Res, 1987; 13 : 241-251
- 20 Ahlgren L et al. Br J Ind Med, 1980; 37 : 109-113
- 21 Christoffersson JO et al. Arch Environ Health, 1987; 41 : 313-318
- 22 Shapiro IM et al. Environ Res, 1978; 17 : 46-52
- 23 Somervaille LJ et al. Phys Med Biol, 1989; 34 : 1833-1845
- 24 Frkkila J et al. Basic Life Sci, 1990; 55 : 263-265
- 25 Morgan WD et al. Biol Trace Elem Res, 1990; 26-27 : 407-414
- 26 Wielopolski L et al. Med Phys, 1989; 16 : 521-528
- 27 International Commission on Radiation Units and Measurements. Measurement of low-level radioactivity, ICRU Report 22, Washington DC : 1972
- 28 Amamo R et al. Int J Appl Radiat Isot, 1984; 35 : 123-127
- 29 Christoffersson JO et al. Environ Res, 1987; 42 : 489-499
- 30 Ellis KJ et al. Neurotoxicology, 1983; 4 : 164-168
- 31 Ahlgren L et al. Scand J Work Environ Health, 1976; 2 : 82-86
- 32 Schütz A et al. Arch Environ Health, 1987; 42 : 340-346
- 33 Nilsson U et al. Pharmacol Toxicol, 1991; 68 : 477-484
- 34 Grönberg T et al. Invest Radiol, 1983; 18 : 445-452
- 35 Jonson R et al. Phys Med Biol, 1988; 33 : 847-857
- 36 Jonson R et al. Acta Oncol, 1991; 30 : 315-319

¹³CO₂ 呼气试验在脂肪代谢研究中的应用

上海第二医科大学附属新华医院 王火强综述 吴继琮 吴靖川 谭天秩*审

摘 要: 脂肪吸收不良是常见的病症,但确诊较困难。胆盐缺乏、小肠粘膜受损及胰腺外分泌功能不全均可导致脂肪吸收不良,相互鉴别更是不易。用无创伤性、无放射性的¹³CO₂ 呼气试验不但能简便、可靠地诊断脂肪吸收不良,而且还能有效地作出胰源性与胰外性脂肪吸收不良的鉴别诊断。

近二十年来,利用²H、¹³C、¹⁵N 和¹⁸O 等稳定性核素进行的临床研究越来越受到重视[1-5]。其中特别是¹³C 标记物呼气试验,

由于方法简便、结果准确而深受欢迎,在临床研究中已被相继应用于糖代谢异常[6,7]、脂肪吸收障碍[8,9]、蛋白质代谢研究[10],

* 华西医科大学附一院

11)、回肠功能障碍和小肠细菌过度增殖^[12]、胃内幽门螺旋菌感染^[13, 14]、肝功能障碍^[15]等有关疾病的检测和诊断。

$^{13}\text{CO}_2$ 呼气试验用于脂肪吸收不良的检测被证明是可靠、简便而行之有效的办法，在脂肪吸收不良的诊断和胰源性与胰外性脂肪吸收不良的鉴别诊断中具有重要的实用价值^[16, 17]。

一、实验原理

长链甘油三酯的消化、吸收需在胆盐作用下乳化，在胰酶作用下分解为甘油一酯和脂肪酸，然后与胆盐作用形成微细的混合微团而经小肠粘膜吸收。即长链甘油三酯的吸收需要有足够的胆盐、正常的胰腺功能和完整的小肠粘膜三大要素，缺一不可。长链脂肪酸的吸收除不需要胰酶外，其他步骤同上。而短链、中链脂肪酸甘油三酯的消化、吸收则主要需胰酶的分解，短中链脂肪酸进入胃肠道后吸收完全，在肝脏迅速脱羧氧化。根据上述各种甘油三酯及脂肪酸的消化、吸收特点可见，当胆盐缺乏时， ^{13}C 标记的长链脂肪酸及其甘油三酯的消化吸收障碍，呼气中排出的 $^{13}\text{CO}_2$ 排出减少；当小肠粘膜受损时， ^{13}C 标记的长链脂肪酸及其甘油三酯也同样吸收减少；而当胰腺功能障碍时，则主要引起 ^{13}C 标记的各种甘油三酯消化吸收不良，而对各种脂肪酸的吸收影响不大。因此，用 ^{13}C 标记的脂肪酸或甘油三酯进行呼气试验，可以作出脂肪吸收不良的诊断。如联合应用几种 ^{13}C 标记物（包括脂肪酸和甘油三酯）或用胰酶治疗前后某种 ^{13}C -甘油三酯呼气试验结果的比较，还可以作出胰源性还是胰外性脂肪吸收不良的鉴别诊断。

二、实验方法及分析指标

1. ^{13}C 标记物

^{13}C -脂肪酸（如 ^{13}C -辛酸、软脂酸）和 ^{13}C -甘油三酯（如 ^{13}C -甘油三棕榈酸酯、甘油三油酸酯、甘油三辛酸酯）等多种 ^{13}C -标记物均可用于脂肪代谢的研究^[18-20]， ^{13}C 标记于羧基碳上。

2. 试验操作

(1)实验对象：多种疾病可以影响脂肪 $^{13}\text{CO}_2$ 呼气试验的结果，故受检者应无发热、无肝脏及甲状腺疾患、无阻塞性肺疾患、无高脂血症。

(2)方法：通常受检者需隔夜禁食，如一岁以下婴儿也需禁食4小时以上。先收集零时呼气样品作为测量本底，然后口服一定剂量的标记物和载体脂肪（通常为花生油或玉米油），每隔一小时收集一次呼气样品，一般需6~8小时。试验期间受检者需卧床休息并禁食。

(3)呼气样品的收集、制备及测定：样品可收集于塑料气袋或其它密封袋内。嘱受检者将呼出气吹入气袋内，每次半升左右即可。注意尽量收集后段呼出气，以减少上呼吸道贮留空气对测定结果的影响。样品制备的主要目的是除去呼气中的水份及氧、氮等杂质气体。通过一 CO_2 纯化装置^[21]，先后经干冰-酒精冷阱和液氮冷阱除去上述杂质，制备的纯化 CO_2 样品直接送质谱仪测量。样品进入测量系统后，质谱仪在计算机控制下自动采样三次，然后与标准 CO_2 气体作比较，经计算机对三次采样的数据进行综合处理，最后直接给出 $\delta^{13}\text{CO}_2$ 值。其含义是：

$$\delta^{13}\text{CO}_2 = \frac{(^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2)_{\text{样品}} - (^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2)_{\text{标准}}}{(^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2)_{\text{标准}}} \times 1000\%$$

3. 分析指标及结果计算

常用的分析指标有 $^{13}\text{CO}_2$ 呼出的峰值、

出峰时间、某段时间内曲线下面积和某段时间内 $^{13}\text{CO}_2$ 的累积排出量等。

将各时相的 $\delta^{13}\text{CO}_2$ 值减去零时的 $\delta^{13}\text{CO}_2$ 值即为该时相 $^{13}\text{CO}_2$ 丰度的变化($\Delta\delta^{13}\text{CO}_2$)，由此换算成该时相每mmol CO_2 中所回

收的标记 ^{13}C 的百分比按下式计算^[12, 22]：

$$^{13}\text{C}\% \text{ 剂量} / \text{mmol } \text{CO}_2 = \frac{\Delta\delta^{13}\text{CO}_2 \cdot R_{\text{PDB}}}{D} \times 100(1)$$

式中， $R_{\text{PDB}} = 0.011237$ ， D 为给入标记物的 ^{13}C mmol数。

$$D = \frac{^{13}\text{C} - \text{标记物量 (mg)}}{\text{标记物分子量}}$$

× 每mol分子标记的 ^{13}C 数 × 标记物的 ^{13}C 丰度

以各时相的 $^{13}\text{C}\%$ 剂量/mmol CO_2 对时间作图，可获 $^{13}\text{CO}_2$ 排出的时相曲线，从时相曲线上可获得 $^{13}\text{CO}_2$ 排出的峰值及出峰时间。如以 $\bar{\delta}$ 代表两相邻时相 $\Delta\delta^{13}\text{CO}_2$ 的平均值，则将 $\bar{\delta}$ 代替式(1)中的 $\Delta\delta^{13}\text{CO}_2$ ，可获得该两时相每mmol CO_2 的平均 ^{13}C 回收率。某段时间(T)内曲线下面积(S)可由下式求得：

$$S_T = \frac{\sum \bar{\delta}_T \cdot R_{\text{PDB}}}{D} \times 100$$

式中， R_{PDB} 和 D 的意义同上。从而又可获得某段时间(T)内 $^{13}\text{CO}_2$ 累积排出量：

$$^{13}\text{C}\% \text{ 剂量} / T = S_T \times \text{体重 (kg)} \times 9 \text{ mmol } \text{CO}_2 / \text{kg} \cdot \text{h}^{-1}$$

式中， $9 \text{ mmol } \text{CO}_2 / \text{kg} \cdot \text{h}^{-1}$ 是指正常人在休息状态下体内代谢所呼出的 CO_2 量。

三、临床应用

1. 脂肪吸收不良的诊断

过去对脂肪吸收不良的诊断主要依赖于72小时或96小时的粪便脂肪定量测定，需要每天进食脂肪70~100克，连续3~4天，收集期间的全部粪便。由于受检者可能出现恶心、呕吐、纳差等现象而导致脂肪的摄入量不足，或由于多种原因导致粪便收集不全，

所以这一方法经常会出现错误的结果^[23]。Schwabe等^[24]于1962年首次成功地应用放射性核素 ^{14}C 标记的甘油三辛酸酯呼气试验对脂肪痢患者进行检测。1977年，Watkins等^[8]用稳定核素 ^{13}C 标记的甘油三辛酸酯来检测儿童脂肪吸收不良，发现有胰腺囊性纤维化的病儿与正常儿童相比，呼气中排出的 $^{13}\text{CO}_2$ 明显减少，当这些病儿用胰酶治疗后，在观察的6小时内呼出的 $^{13}\text{CO}_2$ 增加了四倍，表明脂肪的吸收得到改善。朱晓鸣等^[18]用 ^{13}C -软脂酸进行呼气试验，发现有肠源性脂肪吸收不良的病人，呼出的 $^{13}\text{CO}_2$ 明显低于正常。由此可见， ^{13}C 标记的脂肪酸及其甘油三酯呼气试验可以代替传统的72或96小时粪便收集作为脂肪吸收不良的诊断方法。

2. 胰源性和胰外性脂肪吸收不良的鉴别诊断

^{14}C 和 ^{13}C 标记的脂肪酸及其甘油三酯呼气试验的应用，为脂肪吸收不良的病因学鉴别诊断提供了简便而有效的方法，尤其在鉴别脂肪吸收不良为胰源性还是胰外性的应用上更为有效。鉴别呼气试验的方法有2种：第一，由于脂肪酸的吸收不需胰脂酶的水解作用，而甘油三酯的吸收必须先经胰脂酶的水解，因此，可以同时^[16]或先后^[19, 25]利用 ^{13}C 或 ^{14}C 标记的脂肪酸及其甘油三酯，根据脂肪酸呼气试验正常而甘油三酯呼气试验异常，可作出胰源性脂肪吸收不良的诊断；第二，胰腺外分泌功能不全时胰脂酶缺乏，导致甘油三酯呼气试验的结果异常，但当给予外源性胰脂酶治疗后，可使第二次呼气试验的结果明显改善，因而也可据此作出胰源性脂肪吸收不良的诊断^[23]。前者，Watkins

等^[19]先后用¹³C标记的甘油三油酸酯、甘油三辛酸酯和棕榈酸呼气试验作出儿童脂肪吸收不良的诊断及其鉴别诊断。他们指出,如果甘油三辛酸酯和甘油三油酸酯呼气试验异常,而棕榈酸呼气试验正常,则脂肪吸收不良为胰源性,如均异常则为胰外性。朱晓鸣等^[16]同时应用¹³C-棕榈酸和¹⁴C-甘油三油酸酯进行呼气试验,发现肠源性脂肪吸收不良的患者,¹⁴CO₂和¹³CO₂的排出均显著减少,而胰源性脂肪吸收不良的患者,¹⁴CO₂的排出较正常者显著减少,¹³CO₂的排出则无明显差异;后者,Chen^[23]和Meeker^[26]先后报道了用含胰酶的Viokase浸膏进行治疗前后二次¹⁴C-甘油三棕榈酸酯呼气试验结果的比较,发现患有慢性胰腺炎、胰腺囊性纤维化或胰腺癌的病人,经Viokase浸膏治疗后,呼气试验结果比治疗前有明显改善,而患有短肠综合征、小肠粘膜疾患等病的患者,前后二次试验结果无明显差异。

最近,Vantrappen等^[17]同时测定¹³C-甘油三酯呼气试验在呼气中所排出的¹³CO₂含量及十二指肠液中胰脂酶的活性,发现正常人及胰腺疾病患者的¹³CO₂含量与其胰脂酶的活性之间呈明显的正相关,并指出¹³CO₂呼气试验可以准确地估价十二指肠液中胰脂酶的活性,在测定胰外分泌功能不全方面,其灵敏度为0.89,特异性为0.81。

我们用¹³C-甘油三棕榈酸酯呼气试验作为脂肪吸收不良的诊断及其鉴别诊断的方法^[20]。对5例正常人和7例有消化吸收不良的病人(其中4例慢性胰腺炎,3例小肠Crohn氏病)进行了试验,发现该试验对脂肪吸收不良检测的阳性率为7/7,特异性为5/5。之后又给7例病人用多酶片治疗后再次进行同样的呼气试验,可见慢性胰腺炎病人的呼气试验指标比治疗前有明显改善,而Crohn氏病病人的结果则无明显变化,从而对胰源性和肠源性脂肪吸收不良作出了鉴别。

¹³CO₂呼气试验这一无创伤性、无放射性的方法用以检测脂肪吸收不良,并进一步作出胰源性及胰外性脂肪吸收不良的鉴别,有助于慢性胰腺炎和其它胰腺疾病的诊断及胰腺外分泌功能不全的疗效判断,无疑具有重要的临床意义和诊断价值。

参 考 文 献

- 1 Kalhan SC et al. *Pediatr Res*, 1986; 20: 49
- 2 Ghos Y et al. *Biomed Environ Mass Spectrom*, 1988; 15: 447
- 3 Stein TP et al. *J Nutr*, 1986; 116: 1651
- 4 Dahms WT et al. *Metabolism*, 1989; 38: 197
- 5 Wong WW et al. *Am J Clin Nutr*, 1987; 45: 905
- 6 Acheson KJ et al. *J Lab Clin Med*, 1985; 41: 881
- 7 Lefeber HN et al. *Pediatr Res*, 1990; 28: 153
- 8 Watkins JB et al. *J Lab Clin Med*, 1977; 90: 422
- 9 Sulkers EJ et al. *Pediatr Res*, 1989; 26: 294
- 10 Cheng KN et al. *Clin Sci*, 1987; 73: 241
- 11 Beaufere B et al. *Pediatr Res*, 1990; 28: 147
- 12 Schoeller DA et al. *J Lab Clin Med*, 1981; 97: 439
- 13 Graham DY et al. *Lancet*, 1987; 23: 1174
- 14 Rauws EA. *Scand J Gastr*, 1989; 160: 25
- 15 Matsumoto K et al. *Digest Dis Sci*, 1987; 32: 344
- 16 朱晓鸣等. *中华核医学杂志*, 1986; 6: 228
- 17 Vantrappen GR et al. *Gastr* 1989; 96: 1126
- 18 朱晓鸣等. *中华核医学杂志*, 1987; 7: 135
- 19 Watkins JB et al. *Gastroenterology*, 1982; 82: 91
- 20 王火强等. 第三届全国核医学会议资料, 沈阳, 1989
- 21 Schoeller DA et al. *J Lab Clin Med* 1977; 90: 412
- 22 Helge H et al. *Proceedings of the third international conference ER Klein and PD Klein, Eds., Academic Press, NY*, 1979; 495
- 23 Chen I et al. *J Nucl Med* 1974; 15: 1125
- 24 Schwabe AD et al. *Gastroenterology*, 1962; 42: 285
- 25 Mills PR et al. *Scand J Gastr* 1979; 14: 913
- 26 Meeker HE et al. *Am J Gastr* 1980; 73: 227