呼气试验

张厚德　编著

科学出版社
www.sciencep.com

呼气试验

张厚德　编著

科学出版社
北　京

内 容 简 介

呼气试验是指呼气成分的直接测定或测定摄入特定化合物后呼气中的标志性气体，从而实现对机体生理、病理状态的非侵入性判断。本书是第一部比较系统和完整地介绍呼气试验的专著，分为基础篇与临床篇，共21章。基础篇介绍了呼气试验的基本理论、方法学以及各类呼气试验的基本原理和方法、缺陷与对策；临床篇介绍呼气试验在心、肺、消化道、肾以及血液、代谢等器官或系统疾病诊治中的临床应用及其价值。本书是一部既有丰富基础理论、又有临床实用价值的高级参考书。

本书可供各级医院的临床医师和检验人员、科研人员、医学院校学生，尤其是从事或准备从事呼气试验的人员阅读参考。

图书在版编目(CIP)数据

呼气试验 / 张厚德编著. —北京：科学出版社，2007

ISBN 978-7-03-018928-8

Ⅰ. 呼… Ⅱ. 张… Ⅲ. 呼气－试验 Ⅳ. R322-33

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第065400号

责任编辑：农 芳 黄 敏 / 责任校对：曾 茹

责任印制：刘士平 / 封面设计：黄 超

版权所有，违者必究。未经本社许可，数字图书馆不得使用

科学出版社 出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码：100717

http://www.sciencep.com

中国科学院印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2007年5月第 一 版 开本：787×1092 1/16

2007年5月第一次印刷 印张：21 1/2

印数：1—2 000 字数：505 000

定价：68.00 元

(如有印装质量问题，我社负责调换〈科印〉)

编著和审阅专家

编　著　张厚德

主　审　袁世珍

审阅专家（按姓氏笔画为序）

马永健	深圳大学应用核物理技术研究所	博士　教授
文卓夫	中山大学附属第三医院消化科	博士　教授
伍　卫	中山大学附属第五医院心内科	博士　教授
刘思纯	中山大学附属第一医院消化科	博士　主任医师
刘剑鸿	深圳大学化学学院	博士　教授
苏卓娃	广东医学院附属南山医院中心实验室	教授
杜冀晖	广东医学院附属南山医院中心实验室	博士　副教授
邱鹏新	中山大学药理学教研室	研究员
张厚瑞	中国科学院广西植物研究所化学研究室	研究员
陈升汶	暨南大学第二临床医学院呼吸科	教授　博士生导师
陈　实	深圳市蛇口人民医院儿科	博士　主任医师
陈其奎	中山大学附属第二医院消化科	博士　教授　博士生导师
陈昊湖	中山大学附属第一医院消化科	博士　教授　博士生导师
郑家驹	苏州大学附属第一医院消化科	教授　博士生导师
胡品津	中山大学附属第一医院消化科	教授　博士后导师
段芳龄	郑州大学附属第二医院消化科	教授　博士后导师
袁世珍	中山大学附属第二医院消化科	教授　博士后导师
徐克成	广州复大肿瘤医院	教授
黄　民	同济大学理学院化学系	博士　教授
黄晋杰	深圳市中核海得威生物科技有限公司	高级工程师
曹掌歧	深圳市中核海得威生物科技有限公司	总工程师
常巨平	广东医学院附属南山医院肾内科	博士　教授
曾忠铭	广东医学院附属南山医院微生态学研究室	博士　教授

前　言

记忆中，我第一次接触“呼气试验”一词是在1987年夏。奉已故导师周展骥教授之命，在原广西医学院图书馆外文期刊室翻阅《柳叶刀》时，发现一篇题为“^{13}C - 尿素呼气试验非侵入检测幽门弯曲菌”的研究报告。吹气看病，叫人拍案！我立即着手翻译，欲投《国外医学·消化分册》。因实在弄不明白有关“质谱”、“丰度比”之类的概念，加之答辩在即的硕士学位论文又与此毫无关联，只好作罢。

转眼到了1995年秋，适逢全球幽门螺杆菌研究高潮迭起、临床急需简单可靠的诊断技术之际，我邂逅了深圳大学核物理所的马永健博士。俩人当即就合作开发适合国情的微剂量^{14}C - 尿素呼气试验诊断药盒达成共识。历数载筚路蓝缕，我们终于在新千年春节收到了一份厚礼：国家正式批文。如今，微剂量^{14}C - 尿素呼气试验诊断药盒已遍布大江南北。谈到这里，不得不提起消化界名家、河南大学医学院的段芳龄教授和中国微生态学泰斗、大连医学院的康白教授。正当我们的研究报告被各种“大牌”杂志编辑部例行“感谢您的来稿，但……”之时，两位前辈主办的《胃肠病学和肝病学杂志》和《中国微生态学杂志》连续数期在显要位置全文刊载我们的心血。更难忘怀的是，段教授还在1997年的一次全国学术大会上将论文广为散发，加上中山大学附属第一医院的胡品津教授和广州市第一人民医院的李喻元教授在会上的几句褒扬，令两位后生一夜之间变得“小有名气”起来。

尿素呼气试验令人难以置信的准确和简便驱使我和许多同仁一样，踏入了神奇的“呼气看病术”研究领域。我惊奇地发现，“呼气看病术”古已有之，中医“闻诊”更将其发展到了极致。不仅“闻其声而断虚实”，而且“闻其气而辨寒热”。但真正现代科学意义上的呼气试验则始于公元1784年（清·乾隆四十九年）。这一年，现代化学之父、法国化学家拉瓦锡发现人和动物呼吸要消耗氧气并排出二氧化碳。简言之，呼气试验其实就是通过呼气成分的直接测定或测定摄入特定化合物后呼气中的标志性气体，实现对机体生理、病理状态的非侵入性判断。经过200多年的探索，特别是近几十年的发展和尿素呼气试验的成功推动，“呼一口气”现在不仅可以大致判断糖尿病患者是否并发了酮症酸中毒、肝硬化病人是否并发了肝性脑病、哮喘病人是否即将再发、精神分裂症病人是否病情减轻，“呼一口气”还可以十分准确地测出机体的能量代谢率、总体水量、心排血量、肺闭合容积、胃排空速率、肾衰透析效果、红细胞寿命等，“呼一口气”甚至还被用于太空人气体引爆飞船的风险评估、地质灾难中的幸存者搜救等……

面对如此精彩纷呈的天地，我决意编一部专著与学界同仁共赏。然而，事情远非想象那么简单。虽素材采集不过是滑动鼠标之力，但浩瀚信息却令人如坠烟海，一时间茫然不知如何分门别类、提要勾玄，以致废纸等身。幸得广州复大肿瘤医院的徐克成教授指点迷津，他的创作风格令我茅塞顿开，遂以背景介绍、试验演示、分析讨论的“三步曲”法将洋洋五十万余言字梳理成基础、临床两篇，共21章。为防止出现重大疏谬误导读者，又拜请我的博士生导师、中山大学附属第二医院已步古稀之年的袁世珍教授出面，邀请学界各行权威

此为试读，需要完整PDF请访问：www.ertongbook.com

对书稿批阅润笔，拙作顿时生辉。呜呼，成也！掩稿一气长舒间不禁想起苏东坡的话来："假以十年，何事不成！"我是幸运的，只用了五年！

蒙科学出版社垂爱，《呼气试验》付梓矣。除了期盼同仁抬爱，尚祈读者海涵。我终究是一名消化内科大夫，对呼气试验这一庞大体系的展示，自是无法达到高屋建瓴、百密而无一疏的境界。智者千虑，尚有一失，况愚人乎！我已尽了最大努力。若此书能对我国呼气试验的发展有所促进，则于愿足矣！

张厚德

广东医学院附属南山医院

2006 年 12 月 21 日于深圳南山荔园秀林新居

目　录

基　础　篇

第一章　呼气试验概论 …… (3)
第二章　呼气组成与气样采集 …… (19)
　第一节　呼气组成 …… (19)
　第二节　气样采集 …… (21)
第三章　气样分析 …… (28)
　第一节　常用分析方法 …… (28)
　第二节　气样物质浓度表示方法及换算 …… (42)
　第三节　测量校正 …… (44)
第四章　氧和二氧化碳分析 …… (47)
第五章　内源痕迹气体分析 …… (52)
　第一节　氨气 …… (53)
　第二节　一氧化氮 …… (57)
　第三节　一氧化碳 …… (61)
　第四节　过氧化氢 …… (65)
　第五节　烃类 …… (68)
　第六节　醇类 …… (78)
　第七节　丙酮 …… (82)
　第八节　其他成分 …… (85)
第六章　呼气冷凝液分析 …… (86)
　第一节　成分来源与生成机制 …… (86)
　第二节　制样与分析 …… (89)
　第三节　常见检测分子及意义 …… (92)
第七章　不溶惰性气体冲洗技术 …… (98)
　第一节　不溶惰性气体及稀释原理 …… (98)
　第二节　冲洗技术基本原理 …… (100)
　第三节　问题与对策 …… (105)
第八章　可溶气体吸收试验 …… (107)
　第一节　可溶指示气体与气 - 液扩散 …… (108)
　第二节　吸收试验及其应用 …… (114)
　第三节　问题与对策 …… (117)

第九章　H_2/CH_4呼气试验 …… (120)
第一节　H_2和CH_4 …… (120)
第二节　基本原理和方法 …… (125)
第三节　临床应用概况 …… (128)
第四节　问题与对策 …… (132)
第十章　$^{13/14}CO_2$呼气试验 …… (138)
第一节　碳同位素标记示踪剂 …… (139)
第二节　基本原理和方法 …… (142)
第三节　临床应用概况 …… (147)
第四节　问题与对策 …… (149)
第十一章　重水呼气试验 …… (156)
第一节　重水与表观分布容积 …… (156)
第二节　基本原理和方法 …… (161)
第三节　总体水量测量方法比较 …… (164)

临　床　篇

第十二章　能量代谢测定 …… (169)
第十三章　肺功能评估 …… (179)
第一节　功能残气量测定 …… (179)
第二节　闭合容积测定 …… (184)
第三节　气体分布测定 …… (189)
第四节　气道黏膜血流量测定 …… (189)
第五节　通气/血流比值测定 …… (193)
第六节　弥散功能测定 …… (198)
第七节　其他肺呼吸功能测定 …… (203)
第八节　气道炎症、肺癌等生化标志物检测 …… (204)
第十四章　心功能评估 …… (209)
第一节　心排血量测定 …… (209)
第二节　肺组织容积与肺血管外水量测定 …… (218)
第三节　心血管功能相关痕迹气体检测 …… (219)
第十五章　口臭诊断 …… (221)
第十六章　胃病学应用 …… (231)
第一节　胃酸分泌测定 …… (231)
第二节　幽门螺杆菌检测 …… (234)
第三节　胃排空测定 …… (243)
第十七章　肠病学应用 …… (256)
第一节　小肠传递时间测定 …… (257)
第二节　小肠细菌过生长诊断 …… (263)

第三节　小肠黏膜完整性评估 …… (273)
第四节　糖类吸收不良症诊断 …… (279)
第五节　结肠疾病诊治应用 …… (291)
第十八章　肝功能评估 …… (295)
第十九章　胰腺外分泌功能评估 …… (310)
第二十章　肾脏病学应用 …… (322)
第一节　血液透析剂量评估 …… (322)
第二节　灌洗液吸收综合征诊断 …… (325)
第三节　呼气烃类改变 …… (325)
第二十一章　红细胞寿命测定 …… (328)

基　础　篇

此为试读，需要完整PDF请访问：www.ertongbook.com

第一章　呼气试验概论

- 呼气试验是指呼气成分的直接测定或测定摄入特定化合物后呼气中的标志性气体，实现对机体生理、病理状态的非侵入性判断
- 闻诊是原始的呼气试验，现代呼气试验始于18世纪法国化学家拉瓦锡发现呼吸消耗氧气、排出二氧化碳。Fick心排血量测定原理和糖尿病人呼气含有大量丙酮是呼气试验在19世纪的两大事件。20世纪是呼气试验全面发展的时期，$^{13/14}$C-尿素呼气试验诊断胃幽门螺杆菌感染的巨大成功，推动着呼气试验在近二十余年广泛开展
- 呼气试验的方法学大致分呼气成分直接检测和指示剂呼气试验两大类型。前者包括高浓度气体分析、痕迹气体分析和呼气冷凝液分析，后者有核素示踪和非核素指示两种形式
- 呼气试验的应用主要集中在临床医学，大多数试验以脏器功能评估为主，少数项目用于具体疾病诊断，部分项目的准确性已达到或接近金标准方法
- 黑箱分析是呼气试验最大的固有缺陷。减少黑箱内容和研究限速步骤是避免黑箱分析缺陷的两大策略
- 能用于临床诊治过程的呼气试验项目现在还为数不多，但已能从这些项目的效果看到呼气试验的光明前景

众所周知，疾病诊断需要综合分析来自病史采集、体格检查、实验室检查和器械检查四大方面的证据才能完成，其中实验室检查在现代疾病诊断过程中所扮演的角色越来越重要。血液检验、尿液检验、粪便检验是医生和公众熟悉的三大实验室检查。还有一类被称之为呼气试验（breath tests）的实验室检查，原本默默无闻，只因$^{13/14}$C-尿素呼气试验诊断胃幽门螺杆菌感染的巨大成功而在近二十余年备受关注，研究蜂起，成果丰硕。所谓呼气试验，其实是指通过呼气成分的直接测定或测定摄入特定化合物后呼气中的标志性气体，实现对机体生理、病理状态的非侵入性判断。“呼一口气”不仅可以大致判断糖尿病患者是否并发了酮症酸中毒、肝硬化病人是否并发了肝性脑病、哮喘病人是否即将再发、精神分裂症病人是否病情减轻，“呼一口气”还可以十分准确地测出机体的能量代谢率、总体水量、心排血量、肺闭合容积、胃排空速率、肾功能衰竭透析效果、红细胞寿命等，“呼一口气”甚至还用于飞船被太空人气体引爆的风险评估、地质灾难中的幸存者搜救等。这种神奇的“呼气看

病术”让许多人颇感陌生疑惑。本书因此而著，首章是其轮廓。

一、呼气试验发展史

“呼气看病术”并非现代发明。四大文明古国均有不少关于根据气味辨病的有趣传说和文献记载。中医“望、闻、问、切”中的“闻诊”更是将“呼气看病”发展到了极致，不仅“闻其声而断虚实”，而且“闻其气而辨寒热”。

图 1-1　安东尼·劳伦特·拉瓦锡（1743～1794）

现代科学意义上的呼气试验始于 18 世纪末叶法国化学家安东尼·劳伦特·拉瓦锡（Antoine Laurent Lavoisier）的研究[1~3]。拉瓦锡因为发现了氧气（oxygen，O_2）、揭示燃烧的本质是物质剧烈的氧化反应而被誉为现代化学之父（图 1-1～图 1-2）。公元 1784 年，通过呼气分析，拉瓦锡还发现了人和动物呼吸过程竟然和煤的燃烧一样，消耗 O_2 并排出二氧化碳（carbon dioxide，CO_2）。鼠呼吸和煤燃烧时，它们所排出的 CO_2 量如果相等，则二者所释放的热量也几乎相等。食物似乎以某种形式在体内“燃烧”。这一发现不仅揭示了生物呼吸的本质，而且奠定了现代能量研究的基础。当今临床的间接能量代谢测定技术，实际上就是通过呼吸分析，测定机体在一段时间内的耗氧量和 CO_2 产量，最后根据化学中的定比定律关系换算出测定单位时间能量消耗[4,5]。如果还有“现代呼气试验之父”一说，则仍非拉瓦锡莫属。

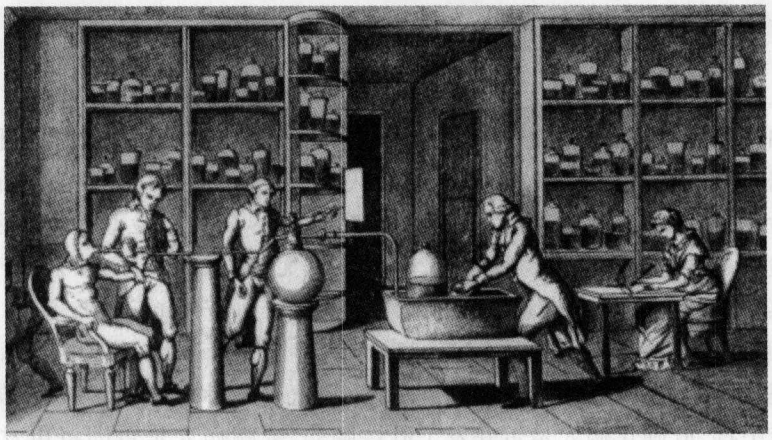

图 1-2　现代呼气试验的诞生

此图展示拉瓦锡（右二）进行呼气试验时的场景，由拉瓦锡夫人（右一）绘制，现藏于美国宾夕法尼亚大学图书馆（引自 http://mattson.creighton.edu/History_Gas_Chemistry/Lavoisier.html）

德国生理学家和发明家阿道夫·菲克(Adolph Fick)是19世纪对现代呼气试验做出杰出理论贡献的科学家[6](图1-3)。这位极具数学与物理学天赋的天才,26岁时(1855年)就根据气-液扩散研究结果总结出物理学中的Fick第一扩散定律。1870年,他将气-液扩散理论用于肺泡气与肺泡毛细血管血流之间的气体交换研究,提出了著名的Fick心排血量计算等式[7]。公式表述如下:如果氧气呈稳态扩散吸收,而且肺泡末端毛细血管的血氧气分压等于肺泡氧分压,那么,机体的耗氧量与动脉-混合静脉血氧含量差的比值将等于有效心排血量;以CO_2计算,结果也是一样的,即有效心排血量也等于CO_2产量与混合静脉-动脉血CO_2含量差的比值。根据Fick原理,直接Fick法心排血量测定术与间接Fick法心排血量测定术相继于1886年和1905年问世[8,9]。直接Fick法通过呼气分析耗氧量或CO_2产量,通过心导管及外周动脉穿刺取样分析血气含量。此项技术已于1940年获得成功并于1950年荣获得诺贝尔奖,成为当今心排血量测定的金标准[10]。间接Fick法则通过重复呼吸CO_2或呼吸外源可溶气体的途径,完全依靠呼气分析来实现心排血量的无创测定。经过近百余年的艰苦探索,终于在近几年进入临床[10]。间接Fick法还分别在1959年和1988年成功用于肺血管外水量和气道黏膜血流量的测定[11~14]。19世纪已载入史册的事件还有重症糖尿病患者呼气呈"烂苹果味"的阐明[2,3],利用原始的比色测定技术发现,这种"烂苹果味"系患者大量呼出丙酮所致。这是有关内源痕迹气体(endogenous trace gas)研究的最早记载。

图1-3　阿道夫·菲克
(1829~1901)

20世纪是呼气试验全面发展的世纪,每隔10年都有极具影响的新发现或新方法产生。前20年主要是间接Fick测定法的开创时期。最初Loewy等[8]通过支气管导管采取肺泡气样分析O_2和CO_2的办法完成。Plesch[15]随后改为体外采样,使间接Fick法完全无创。Krogh等[16]1912年通过呼吸外源NO_2的办法完成测量。

20世纪20年代在主要研究O_2、CO_2的同时,呼气试验发展到对"无用"的氮气(N_2)的利用。1923年,Van Slyke等[17]报道了闭合N_2稀释平衡试验测定肺功能残气量,试验至今还在临床使用。所谓功能残气量是指平静呼气末肺内的气体含量,肺量计无法测定。N_2的大气含量高达78%,但它并不参与气体交换,在肺内外浓度相同。因此,从开放呼吸空气的条件下突然改在已知容积的闭合通路中呼吸纯氧气,肺内N_2将被稀释洗出。根据物质稀释前后质量不变的原理,测定通路稀释平衡时的N_2浓度便可算出肺功能残气量。照此原理,更为患者乐于接受的开放性N_2冲洗试验和非N_2不溶惰性气体冲洗技术相继于1940年和1954年问世[18~20]。功能残气量是目前婴儿惟一可测的肺功能指标[21]。

20世纪30年代值得呼气试验发展史记载的事件是Evans[22]利用特制的玻璃瓶采集测定肺泡气样镭、氡等放射性核素,用以了解矿工的放射性接触强度。现行卫生学中有关评估有害物质肺暴露的方法即在此基础上发展而来[23]。

20世纪40年代引人关注的事件是Fowler观察到呼气末N_2浓度突然升高的奇特现象。N_2是非呼吸交换气体,按当时的认识水平推理,呼气末N_2浓度不应有此变化。随后20多年的研究证明,这是胸内压梯度造成上下肺区非同步呼吸,肺上区气体先进后出、N_2被浓缩的

缘故。闭合容积、气体分布不均的概念由此产生，相伴的是一口气 N_2 试验和惰性气体弹丸试验的诞生[24~27]。

20 世纪 50 年代是核素示踪剂呼气试验的萌芽时期。稳定核素 ^{18}O 标记的 $C^{18}O$ 最先被用于肺扩散容量测定。随着 ^{14}C 等放射性核素标记技术及其液体闪烁测定技术的出现，很快就有一些学者给实验动物或人摄入 $NaH^{14}CO_3$、^{14}C-木糖等 ^{14}C-标记化合物，通过测定呼气 $^{14}CO_2$ 的办法进行活体物质代谢示踪研究[28,29]。

20 世纪 60 年代必须特别介绍的成就是内源 CO 的证明。1963 年，Coburn 等[30,31]通过隔绝外界空气的重复呼吸法，发现了血液一氧化碳血红蛋白浓度随着重复呼吸时间的延长而升高，彻底证明了既往关于 CO 存在内源性的推测。Coburn 还特别提出，如果内源性 CO 是来自于红细胞血红蛋白中的血红素分解反应，那么，根据 CO 呼出率推算正常人的红细胞寿命应当是 120 天。这一推算数值竟与金标准 ^{51}Cr-标记红细胞试验结果完全一致。因为当时的注意力主要集中在 CO 的来源问题上，所以，红细胞寿命测定的临床价值并没有受到太多注意。直到 1992 年，Strocchi 等[32]才将 CO 产率测定法改良简化后用于临床。试验耗时不足 30 min，而 ^{51}Cr-红细胞标记法则需要数周观测才能完成。CO 产率测定法无疑给基础和临床带来了极大的便利[33~35]。

20 世纪 70 年代是呼气试验在消化领域闪亮登场的年代。最先亮相的是 Levitt 等[36]报道的乳糖氢呼气试验诊断乳糖酶缺乏症。因为哺乳动物细胞代谢不产生氢气（hydrogen，H_2）和甲烷（methane，CH_4），正常人呼气中的 H_2 和 CH_4 的惟一来源是结肠细菌对食物残渣中碳水化合物的无氧酵解，所以，小肠黏膜乳糖酶缺乏症患者在长时间空腹后口服乳糖液，未消化的乳糖将最终被排入结肠，引起呼气 H_2/CH_4 浓度急剧上升。由于准确而又简单，乳糖氢呼气试验很快就取代了原有的小肠黏膜活检标本酶活力测定及血液耐量试验[37]。根据相同原理，诊断各类碳水化合物吸收不良症的氢呼气试验紧随其后纷纷登场，如蔗糖氢呼气试验[38]、果糖氢呼气试验等。学者们还发现口服葡萄糖后呼气 H_2 显著升高几乎是小肠细菌过生长的同义语，因为葡萄糖极易被小肠完全吸收，严重小肠病变也罕有多余的葡萄糖进入结肠。后来又发现乳果糖呼气试验既可评估胃肠动力又可诊断小肠细菌过生长[41,42]。乳果糖是一种人工合成的非吸收性双糖，正常情况下只有到达结肠后才被细菌分解产气。那么，从口服乳果糖到呼气中 H_2 急升的时间便是口-盲肠通过时间。若小肠细菌过生长时，便会出现两次产气反应，形成所谓特征性的双峰图形。前苏联学者更是将宇航员呼气（直肠排气）H_2/CH_4 检测常规列入太空食品配制研究，因为 H_2 和 CH_4 都是可燃性气体，在密闭的太空仓内达到一定浓度时有引发爆炸、火灾的危险[42]。

紧随其后的是 $^{14}CO_2$ 呼气试验。1971 年，Fromm 等[43]利用 ^{14}C-甘氨胆酸呼气试验研究胆酸代谢，旋即被 Sherr 等[44]用于小肠细菌过生长的诊断。1973 年，Lautenberg 和 Bicher[45]报道的 ^{14}C-氨基比林呼气试验将呼气试验从肠道疾病诊断引向了“定量肝功能测定”。氨基比林是一种解热镇痛药，体内代谢主要由肝细胞微粒体 P450 混合功能氧化酶分两步去除 N-甲基，后者可彻底氧化成 CO_2。因此，口服 N-甲基 ^{14}C-标记氨基比林，测定呼气 $^{14}CO_2$ 呼出率可以反映肝脏微粒体功能。由于当时正处于研究药物清除率定量评估肝储备功能时期，不用抽血的呼气试验自然备受推崇。^{14}C-半乳糖呼气试验、^{13}C-咖啡因

呼气试验等“定量肝功能试验”接踵而来[46~56]。Chen 等于 1974 年报道的^{14}C-三棕榈酸甘油呼气试验又使胰腺外分泌功能评估从 72 h 粪脂定量改为“呼一口气”完成[57~59]。呼气分析(breath analysis)或呼出气测定(exhaled air measurement)的称谓也在这一时期更多地被称为呼气试验。

其他领域的呼气试验在 20 世纪 70 年代同样取得了长足进步。多种惰性气体排出技术成了测定肺通气/血流比值的金标准[60]。另外特别值得一提的是,1971 年美国 Pauling 等[61]利用气相色谱分析法,从人呼出气样和尿样顶层气中检出了 200 多种挥发性有机物(volatile organic compounds, VOCs)。这一发现让学者们深感呼气成分的复杂性。Reily 等[62]1974 年在著名杂志 *Science* 上发表的论文“乙烷的演变:脂质过氧化的新指标”更激发了人们对内源痕迹气体(endogenous trace gases)的研究热情。

20 世纪最后 20 年是呼气试验井喷的年代。1982 年,澳大利亚病理学家 Warran 和消化科医师 Marshell 在人胃黏膜发现了一种后来被称为幽门螺杆菌(*H. pylori*)的微生物。随后的全球性研究证明,幽门螺杆菌是慢性胃炎和消化性溃疡最主要的致病因子,它完全改变了人们关于上消化道疾病病因的传统观念。检测和根除幽门螺杆菌感染在消化不良的诊治过程中起到十分重要的作用。1986 年 5 月,美国 Graham 等[63]率先报道了^{13}C-尿素呼气试验(^{13}C-urea breath test, ^{13}C-UBT)。同年 6 月,Bell 等[64]即以信稿的方式报道了他用^{14}C-UBT 对 Graham 的报道的验证(图 1-4)。此后的重复试验发现,无论^{13}C-UBT 还是^{14}C-UBT,其准确性之高,几乎令人难以置信[65,66]。由于正值幽门螺杆菌研究高潮,这种不用胃镜检查取样就能准确查出细菌的呼气试验便以惊人的速度风行全球。今天,许多小诊所都开设了这项检查。

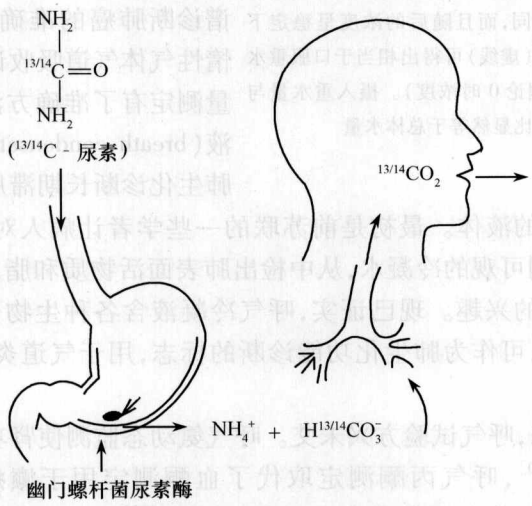

图 1-4　$^{13/14}$C-尿素呼气试验原理

包括人类在内的哺乳动物细胞不含尿素酶,任何组织尿素酶活性阳性即表明微生物的存在。虽然能分泌尿素酶的微生物有多种,但含有高活性尿素酶而又能在胃黏膜长期定植的微生物基本只有幽门螺杆菌一种。因此,口服一定剂量的$^{13/14}$C-尿素后出现呼气$^{13/14}CO_2$含量明显升高几乎就是幽门螺杆菌感染的同义语

$^{13/14}$C-UBT 的巨大成功，极大地刺激了呼气试验的发展。效果并非初时那样理想，而一度降温的各种$^{13/14}CO_2$呼气试验、氢呼气试验又纷纷被消化科医生重新启动研究，众多准确的新型呼气试验如雨后春笋般地破土而出，如诊断胃酸缺乏症的镁-氢呼气试验[67,68]、测定胃排空速率的$^{13/14}$C-辛酸/乙酸呼气试验[69,70]、确定肝微粒体 CYP3A4 活性的$^{13/14}$C-红霉素呼气试验[51]、评价脂肪消化吸收障碍的^{13}C-Hiolin 呼气试验等[71~73]。不仅如此，标记与测量技术也取得了长足发展，例如：无放射性损伤之虞的^{13}C 大量取代原来的^{14}C-标记化合物[74]，红外$^{13}CO/^{12}CO_2$比值分析仪取代了昂贵的气体同位素比值质谱仪[75]，甲烷与氢的同步测定又解决了氢呼气试验过程中非产氢者的无效结果[76~79]。

$^{13/14}$C-UBT 巨大成功的影响远不止于消化系统疾病诊治。重水呼气试验（heavy water breath test）一举成为机体总水量测量的金标准（图 1-5）[80,81]，内源性 CO 呼出率测定使临床常规红细胞寿命测定成为可能[32~35]，呼气异戊二烯水平测定被用于机体胆固醇代谢状态监测[83]，乙烷、戊烷等烃类化合物测定用于移植排斥监测、心理障碍和精神疾病辅助诊断[83,84]。即便是长期不受重视的口臭，也因手提式挥发性硫化物测试仪的问世而催生了数千家口臭专门诊所，还隔年召开国际口臭专题研讨会[85,86]。呼吸系统的研究成果更是数不胜数。呼气内源性 NO 被发现对哮喘监测具有重大价值[87~90]，以内源痕迹气体图谱诊断肺癌的准确性高于 80%[91~93]，不溶惰性气体气道吸收试验使活体气道黏膜血流量测定有了准确方法[13,14]。此外，呼气冷凝液（breath condensate）的广泛研究更是一改肺生化诊断长期滞后的局面。所谓呼气冷凝液是指呼气遇冷而成的液体。最初是前苏联的一些学者让病人对着盘曲在冰水盆中塑料管子吹气，很快收集到可观的冷凝水，从中检出肺表面活物质和脂质过氧化产物[94,95]，这些报道引起了学者广泛的兴趣。现已证实，呼气冷凝液含各种生物分子，它们主要来自气道黏膜和肺泡表面液体，可作为肺生化功能诊断的标志，用于气道炎症状态和氧化应激状态的有效监测[96~99]。

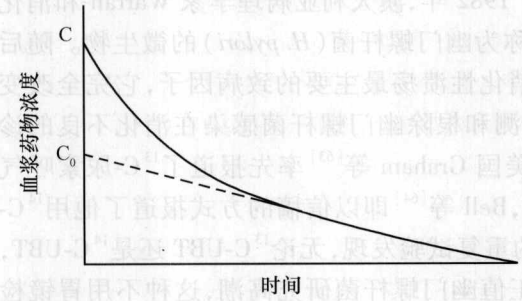

图 1-5　重水呼气试验测量总体水量

口服一定剂量的重水，全身分布平衡时，包括呼气水在内的体液重水浓度将处处相同，而且随后的浓度呈稳定下降，以此稳定下降速率反推（虚线）可得出相当于口服重水后瞬时达到平衡的浓度（理论 0 时浓度）。摄入重水量与理论 0 时浓度之比显然等于总体水量

进入 21 世纪以来，呼气试验方兴未艾。呼气氨动态监测使肾功能衰竭血液净化效果的即时评估成为现实[100]，呼气丙酮测定取代了血酮测定用于癫痫患儿生酮饮食日常监控[101]，废墟气体探测用于地质灾难中的幸存者搜救[102]，甚至兽医也开始用呼气试验诊断马的消化不良（图 1-6）[103]。

至于现代呼气试验在我国的发展史，基本可用“引进国外先进技术”一言以蔽之。随着国力的逐年增强，这种情形正在发生悄然改变。2000 年苏州和 2002 年上海全国呼气试验专题研讨会的成功举办，标志着已有不少学者加入到了呼气试验的研究行列[104,105]，相信终有创新成果出自国人之手。

此为试读，需要完整PDF请访问：www.ertongbook.com