

第三次全国幽门螺杆菌感染若干问题共识 报告（2007·庐山）

中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组/幽门螺杆菌科研协作组

迄今为止，我国已发布了两次关于幽门螺杆菌（*H. pylori*）若干问题的共识意见，第一次是1999年海南三亚会议提出的海南共识，于2000年发表；第二次是2003年安徽桐城会议提出的桐城共识，于2004年发表。其后，我国对*H. pylori*处理中的一些重要问题又有了新的认识和见解，欧洲2000年Maastricht II和2005年Maastricht III共识报告对我们也有所启示，故中华医学会消化病学分会*H. pylori*学组于2007年8月10-12日于江西庐山召开了第三次全国*H. pylori*共识会议，全国60多位专家对*H. pylori*感染的若干问题达成了新的共识，提出本次庐山共识，现报告如下。

一、*H. pylori*感染根除治疗适应证（见表1、表2）

表1 2003 年桐城共识*H. pylori*根除适应证

<i>H. pylori</i> 阳性疾病	必须	支持	不明确
消化性溃疡	✓		
早期胃癌术后	✓		
胃黏膜相关淋巴组织（MALT）淋巴瘤	✓		
有明显异常的慢性胃炎	✓		
计划长期使用非甾体抗炎药（NSAID）	✓		
部分功能性消化不良（FD）		✓	
胃食管反流病（GERD）		✓	
胃癌家族史		✓	
个人强烈要求治疗者			✓
胃肠道外疾病			✓

修改说明：

1. 将桐城共识中“有明显异常的慢性胃炎”修改为“慢性胃炎伴胃黏膜萎缩、糜烂”：桐城共识中“有明显异常的慢性胃炎”指合并糜烂、中-重度萎缩、中-重度肠化或轻-中度异型增生。我国新的慢性胃炎共识报告（2006年）已将胃黏膜萎缩、糜烂或有消化不良症状的*H. pylori*阳性慢性胃炎作为根除*H. pylori*的适应证^[1]。该共识意见将肠化生定义为有萎缩（化生性萎缩），异型增生常与萎

缩、肠化生伴存，而Maastricht III的根除适应证中对萎缩程度未作限定^[2]。因此“慢性胃炎伴胃黏膜萎缩、糜烂”与“有明显异常的慢性胃炎”基本相当，但表述更明确，且与慢性胃炎共识一致。

表2 2007 年庐山共识*H. pylori*根除适应证

<i>H. pylori</i> 阳性疾病	必须	支持
消化性溃疡	✓	
早期胃癌术后	✓	
胃MALT 淋巴瘤	✓	
慢性胃炎伴胃黏膜萎缩、糜烂	✓	
慢性胃炎伴消化不良症状		✓
计划长期使用NSAID		✓
胃癌家族史		✓
不明原因缺铁性贫血		✓
特发性血小板减少性紫癜（ITP）		✓
其他 <i>H. pylori</i> 相关性胃病（如淋巴细胞性胃炎、胃增生性息肉、Ménétrier病）		✓
个人要求治疗		✓

2. 将桐城共识中“FD”修改为“慢性胃炎伴消化不良症状”。桐城共识推荐对部分FD根除*H. pylori*，但对“部分”未作界定。Maastricht III已将Maastricht II中提出的FD根除适应证修改为非溃疡性消化不良（NUD），而且后者证据等级为1a，推荐级别为A（均为最高级别）^[2]。由于FD的诊断受病程限制（6个月），而NUD则否，因此探讨根除*H. pylori*对消化不良疗效的新荟萃分析中也以NUD替代了FD^[3]。在*H. pylori*阳性FD或NUD的治疗策略中，根除*H. pylori*有相对较高的费用-疗效比优势^[4]。鉴于国内对NUD的定义、慢性胃炎与FD的关系等问题存在一定争议，易造成误解，因此对“*H. pylori*阳性的NUD”（几乎均有慢性胃炎）用“慢性胃炎伴消化不良症状”来表述。

3. 关于*H. pylori*感染与GERD：庐山共识已将CERD从根除*H. pylori*的适应证中删除，因

为根除H. pylori并不是为了治疗GERD, 故将CERD列入根除H. pylori的适应证中不符合逻辑。至于H. pylori感染与GERD 之间的关系, Maastricht III中提到H. pylori感染率与GERD 之间存在某些负相关性, 其本质尚未明确, 但根除H. pylori不会影响GERD患者应用质子泵抑制剂(PPI)的治疗效果, 对于需长期应用PPI维持治疗的H. pylori阳性GERD患者, 应根除H. pylori^[2]。

4. 将“个人强烈要求治疗者”是否根除H. pylori从“不明确”修改为“个人要求治疗”, 年龄<45岁, 无报警症状者, 支持根除H. pylori; 年龄≥45岁或有报警症状者则不予支持, 需先行内镜检查。在治疗前需向受治者解释清楚这一处理策略潜在的风险(漏检胃癌、掩盖病情、药物不良反应等)。Maastricht II和Maastricht III中均推荐对“患者要求”者根除H. pylori(证据等级5, 推荐级别A)。世界胃肠病学组织制定的发展中国家H. pylori感染临床指南^[5]指出, H. pylori处理的良好临床实践要点是: 治疗所有H. pylori阳性者, 但如无意进行治疗, 就不要进行检测[Good Practice Point(GPP): Treat everyone who tests positive but do not test if not intending to treat]。鉴于国内一些医院和单位将H. pylori的检测作为体检项目之一, 这部分H. pylori感染者成为临床医师的处理难题: 如给予根除治疗, 这不是我们的共识指征; 如不予治疗, 今后发生较严重的H. pylori相关性疾病(如消化性溃疡及其并发症、胃癌)是谁的责任? 将符合条件的“个人要求治疗”者作为根除适应证就解决了这一问题。

5. 将H. pylori阳性的不明原因缺铁性贫血、ITP、其他H. pylori相关性胃病(如淋巴细胞性胃炎、胃增生性息肉、Ménétrier病)作为支持根除H. pylori的适应证。不明原因的缺铁性贫血、ITP已作为Maastricht III推荐的H. pylori根除适应证^[2]。随机对照研究证实根除H. pylori对淋巴细胞性胃炎^[6]、胃增生性息肉^[7]的治疗有效, 多项报道^[8-10]证实根除H. pylori对Ménétrier病的治疗有效。鉴于这些疾病临床上少见, 或缺乏其他有效的治疗方法, 且根除H. pylori治疗已显示有效, 因此

作为支持根除H. pylori的适应证。

二、H. pylori感染的诊断

(一) H. pylori感染诊断说明

1. H. pylori感染的诊断方法: 包括侵入性和非侵入性两类方法。侵入性方法依赖胃镜活检, 包括快速尿素酶试验(RUT)、胃黏膜直接涂片染色镜检、胃黏膜组织切片染色镜检(如WS银染、改良Giemsa染色、甲苯胺蓝染色、免疫组化染色)、细菌培养、基因检测方法[如聚合酶链反应(PCR)、寡核苷酸探针杂交等]、免疫快速尿素酶试验(IRUT)。而非侵入性检测方法不依赖内镜检查, 包括:¹³C/¹⁴C尿素呼气试验(UBT)、粪便H. pylori抗原(HpSA)检测(依检测抗体可分为单抗和多抗两类)、血清和分泌物(唾液、尿液等)抗体检测、基因芯片和蛋白芯片检测等, 患者依从性较好。临床常用H. pylori诊断方法的敏感性和特异性见表3。

表3 常用H. pylori检测方法的敏感性和特异性

检测项目	敏感性(%)	特异性(%)
细菌培养	70 ~ 92	100
病理切片染色	93 ~ 99	95 ~ 99
快速尿素酶试验(RUT)	88 ~ 98	88 ~ 98
¹³ C/ ¹⁴ C尿素呼气试验(UBT)	90 ~ 99	89 ~ 99
粪便H. pylori抗原检测(HpSA)	89 ~ 96	87 ~ 94
血清H. pylori抗体检测	88 ~ 99	86 ~ 99

注: 因技术方法、试剂和仪器的不同, 结果可有差异

2. H. pylori感染的诊断标准: 诊断标准中, 不再推出2003年桐城共识中提到的临床标准和科研标准, 以下方法检查结果阳性者可诊断H. pylori现症感染: ①胃黏膜组织RUT、组织切片染色、H. pylori培养三项中任一项阳性; ②¹³C或¹⁴C UBT阳性; ③HpSA检测(单克隆法)阳性; ④血清H. pylori抗体检测阳性提示曾经感染(H. pylori根除后, 抗体滴度在5至6个月后降至正常), 从未治疗者可视为现症感染。

3. H. pylori感染的根除标准: 首选推荐非侵入性方法, 在根除治疗结束至少4周后进行, 符合下述三项之一者可判断H. pylori根除: ①¹³C或¹⁴C UBT阴性(证据等级1b); ②HpSA检测(单克隆法)阴性(证据等级1b); ③基于胃窦、胃体两个部位取材的RUT均阴性(证据等级2b)。

4. H. pylori诊断技术的使用说明:

H. pylori感染的诊断方法众多,各有优缺点,各诊断和根除标准在使用过程中有着不同的适应证和注意事项。参照Maastricht III和相关资料

表4 H. pylori诊断方法使用说明

文献,我们推荐在H. pylori诊断过程中遵循下列使用说明(见表4)。

推荐使用	推荐等级	推荐级别	参考文献
使用抑酸药者应在停药至少两周后进行检查	1b	A	11, 12
血清学检测仍是流行病学调查的首选,唾液和尿液H. pylori抗体检测适用于儿童H. pylori感染的流行病学调查	1b	A	13, 14
血清学检测在如下情况下可作为现症感染的诊断手段:消化性溃疡出血、胃MALT淋巴瘤、萎缩性胃炎、近期或正在使用PPI或抗生素	2a	B	11, 12, 15, 16
胃黏膜有活动性炎症高度提示存在H. pylori感染;活动性消化性溃疡患者排除NSAID因素后,H. pylori感染的可能性95%。因此在上述情况下,如H. pylori检测阴性,则高度怀疑假阴性的可能。不同时间或多种方法检测可取得更可靠的结果	1b	B	12, 17, 18
RUT阳性就可以进行H. pylori根除治疗	2a	A	2

(二) 修改说明:

1. 将桐城共识中H. pylori感染诊断的“临床标准”和“科研标准”合二为一。因为临床研究本来来自于临床,所以只能有一个诊断标准,而且也便于操作。

2. RUT准确性>90%,且在1h之内可获得结果,RUT阳性就可以进行治疗^[2]。应注意RUT有假阴性的可能。

3. 消化性溃疡出血、胃MALT淋巴瘤、萎缩性胃炎、近期或正在使用PPI或抗生素时,有可能使许多检测方法(血清学检测除外),包括RUT、细菌培养、组织学以及UBT呈现假阴性,此时推荐血清学试验或通过多种检查方法确认^[2, 15, 16]。

三、H. pylori根除治疗方案

(一) 一线治疗(见表5)

表5 一线治疗方案

治疗方案	参考文献
PPI/RBC(标准剂量)+C(0.5g)+A(1.0g)	2, 19
PPI/RBC(标准剂量)+C(0.5g)/A(1.0g)+M(0.4g)/F(0.1g)	2, 19
PPI(标准剂量)+B(标准剂量)+C(0.5g)+A(1.0g)	20
PPI(标准剂量)+B(标准剂量)+C(0.5g)+M(0.4g)/F(0.1g)	20-22

修改说明:

1. PPI三联7d疗法仍为首选(PPI+两种抗生素)^[23]。
2. 甲硝唑耐药率≤40%时,首先考虑PPI+

M+C/A^[2]。

3. 克拉霉素耐药率≤15%~20%时,首先考虑PPI+C+A/M^[2]。

4. RBC三联疗法(RBC+两种抗生素)仍可作为一线治疗方案。

5. 为提高H. pylori根除率,避免继发耐药,可以将四联疗法作为一线治疗方案。

6. 由于H. pylori对甲硝唑和克拉霉素耐药^[24],呋喃唑酮、四环素和喹诺酮类(如左氧氟沙星和莫西沙星)因耐药率低、疗效相对较高,因而也可作为初次治疗方案的选择^[25-28]。

7. 在H. pylori根除治疗前至少2周,不得使用对H. pylori有抑制作用的药物PPI、H₂受体拮抗剂(H₂RA)和铋剂,以免影响疗效。

8. 对多次治疗失败者,可停药一段时间(2-3个月或半年),目的是使H. pylori恢复原来的活跃状态,为以后根除H. pylori时提高其根除率。

9. 治疗方法和疗程:各方案均为1日2次,疗程7d或10d(对于耐药严重的地区,可考虑适当延长至14d,但不要超过14d)。服药方法:PPI早晚餐前服用,抗生素餐后服用。

(二) 补救治疗或再次治疗(见表6)

表6 补救治疗方案

治疗方案	参考文献
PPI(标准剂量)+B(标准剂量)+M(0.4 tid)+T(0.75bid)/T(0.5tid)	19, 29-30
PPI(标准剂量)+B(标准剂量)+	

F (0.1) + T (0.75 bid) / T (0.5tid)	19, 31
PPI (标准剂量) + B (标准剂量) + F (0.1) + A (1.0)	32-34
PPI (标准剂量) + L (0.5 qd) + A (1.0)	27, 35-36

表5 和表6 中的代号、剂量和服药方法说明:

PPI: 目前有埃索美拉唑 (E) 20mg、雷贝拉唑 (R) 10mg、兰索拉唑 (L) 30 mg、奥美拉唑 (O) 20 mg 和泮托拉唑 (P) 40mg。

RBC (雷尼替丁枸橼酸铋) 350 mg。

C: 克拉霉素; A: 阿莫西林; M: 甲硝唑; F: 呋喃唑酮; T: 四环素; L: 左氧氟沙星; B: 铋剂 (枸橼酸铋钾、果胶铋等)。

修改说明:

1. 治疗原则: 四联疗法 (PPI+铋剂+两种抗生素) 仍为首选^[2]。再次治疗应视初次治疗的情况而定, 尽量避免重复初次治疗时的抗生素。

2. 较大剂量甲硝唑 (0.4g, 3次/d) 可克服其耐药, 四环素耐药率低, 两者价格均较便宜, 与PPI和铋剂组成的四联疗法可用于补救治疗或再次治疗。

3. 呋喃唑酮耐药率低, 疗效较好, 但要注意药物的不良反应。

4. 对于甲硝唑和克拉霉素耐药者应用喹诺酮类药物如左氧氟沙星^[36]或莫西沙星^[37]作为补救治疗或再次治疗可取得较好的疗效。国内对喹诺酮类抗生素的应用经验甚少, 选用时要注意观察药物的不良反应。

5. 治疗方法和疗程: 各方案均为1日2次 (除表中特别标明者), 疗程7d或10d (对于耐药严重的地区, 可考虑延长疗程至14d以增加H. pylori根除率, 但不要超过14d^[38]。在治疗过程中必须密切观察药物的不良反应。

(三) 个体化治疗

实际上对任何患者的治疗, 包括一线治疗、补救治疗或再次治疗都是根据具体情况来进行的, 即均有“个体化”的含意, 但此处的“个体化治疗”是针对H. pylori根除治疗多次失败的患者, 分析其失败原因和提出处理方法。对根除治疗失败者建议按以下方法进行处理。

1. 了解患者以前治疗时用药的依从性, 判断治疗失败的原因。

2. 有条件者根据药敏试验结果选择有效抗生素^[24, 39]。

3. 近年文献报道序贯治疗^[40-42]对初治者有较高疗效 (90%以上), 但我国相关资料尚少, 需在这方面进行研究。

4. 推荐使用其他抗生素, 如喹诺酮类^[37, 43]、呋喃唑酮、四环素等。

5. 对多次治疗失败者, 可考虑停药一段时间 (2~3个月或半年), 使细菌恢复原来的活跃状态, 以便提高下一次治疗的H. pylori根除率。

参考文献

- [1] 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见. 全国第二届慢性胃炎共识会议2006年9月14-16日上海. 胃肠病学 2006; 11: 674-684.
- [2] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut 2007;56:772- 781.
- [3] Moayyedi P, Deeks J, Talley NJ, et al. An update of the Cochrane systematic review of Helicobacter pylori eradication therapy in nonulcer dyspepsia: resolving the discrepancy between systematic reviews. Am J Gastroenterol 2003;98:2621- 2626.
- [4] Talley NJ, Vakil NB, Moayyedi P. American gastroenterological association technical review on the evaluation of dyspepsia. Gastroenterology 2005;129:1756- 1780.
- [5] 世界胃肠病学组织(WGO-OMGE)临床指南--发展中国家幽门螺杆菌感染. 胃肠病学 2007;12:40-52.
- [6] Madisch A, Miehke S, Neuber F, et al. Healing of lymphocytic gastritis after Helicobacter pylori eradication therapy--a randomized, double-blind, placebo-controlled multicentre trial. Aliment Pharmacol Ther 2006;23:473-479.
- [7] Haruma K, Kamada T, Sugiu K, et al. Gastric hyperplastic polyp is one of the diseases for which H.pylori eradication is recommended. Nippon Rinsho 2005;63(Suppl 11):285-287.
- [8] Santolaria Piedrafita S, Conde García R, Abascal Agorreta M, et al. Resolution of Ménétrier's disease after eradication of Helicobacter pylori infection. Gastroenterol Hepatol 2004;27:357-361.
- [9] Jung JH, Hong SJ, Lee MS. Resolution of

- Ménétrier's disease after *Helicobacter pylori* eradication. *Korean J Gastroenterol* 2006;48:1-3.
- [10] Di Vita G, Patti R, Aragona F, et al. Resolution of Ménétrier's disease after *Helicobacter pylori* eradicating therapy. *Dig Dis* 2001;19:179-183.
- [11] Gatta L, Vakil N, Ricci C, et al. Effect of proton pump inhibitors and antacid therapy on ¹³C urea breath tests and stool test for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2004;99:823-829.
- [12] Bravo LE, Realpe JL, Campo C, et al. Effects of acid suppression and bismuth medications on the performance of diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2380-2383.
- [13] Laheij RJ, Straatman H, Jansen JB, et al. Evaluation of commercially available *Helicobacter pylori* serology kits: a review. *J Clin Microbiol* 1998;36:2803-2809.
- [14] Bourke B, Ceponis P, Chiba N, et al. Canadian *Helicobacter* Study Group Consensus Conference: Update on the approach to *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents--an evidencebased evaluation. *Can J Gastroenterol* 2005;19:399-408.
- [15] Kokkola A, Rautelin H, Puolakkainen P, et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in patients with atrophic gastritis: comparison of histology, ¹³C- urea breath test, and serology. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:138-141.
- [16] Lehours P, Ruskone-Fourmesttraux A, Lavergne A, et al. Which test to use to detect *Helicobacter pylori* infection in patients with lowgrade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma? *Am J Gastroenterol* 2003;98:291-295.
- [17] Schilling D, Demel A, Adamek HE, et al. A negative rapid urease test is unreliable for exclusion of *Helicobacter pylori* infection during acute phase of ulcer bleeding. A prospective case control study. *Dig Liver Dis* 2003;35:217-221.
- [18] 王继德, 陈焯, 徐克强, 等. 幽门螺杆菌感染几种诊断方法的准确性评价. *中华消化内镜杂志* 2000;17:248-249.
- [19] 中华医学会消化病学分会. 对幽门螺杆菌若干问题的共识意见(2003·中国). *中华医学杂志* 2004;84:522-523.
- [20] 牟方宏, 胡伏莲, 杨桂彬, 等. 质子泵抑制剂四联疗法作为幽门螺杆菌根除治疗一线方案的临床研究. *胃肠病学* 2007;12:531-534.
- [21] Fischbach L, Evans EL. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:343-357.
- [22] 成虹, 魏虹, 胡伏莲. 枸橼酸铋雷尼替丁三联与兰索拉唑三联及四联疗法根除幽门螺杆菌的研究. *中国新药杂志* 2004;13:441-444.
- [23] Mégraud F. Update on therapeutic options for *Helicobacter pylori*-related diseases. *Curr Infect Dis Rep* 2005;7:115-120.
- [24] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组/全国幽门螺杆菌科研协作组. 中国幽门螺杆菌耐药状况以及耐药对治疗的影响——全国多中心临床研究. *胃肠病学* 2007;12:525-530.
- [25] Wong WM, Wong BC, Lu H, et al. One-week omeprazole, furazolidone and amoxicillin rescue therapy after failure of *Helicobacter pylori* eradication with standard triple therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:793-798.
- [26] Gisbert JP, Morena F. Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:35-44.
- [27] Saad RJ, Schoenfeld P, Kim HM, et al. Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for persistent *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:488-496.
- [28] Nista EC, Candelli M, Zocco MA, et al. Moxifloxacin-based strategies for first-line treatment of *Helicobacter pylori* infection.

- Aliment Pharmacol Ther 2005;21:1241-1247.
- [29] Uygun A, Ozel AM, Yildiz O, et al. Comparison of three different second-line quadruple therapies including bismuth subcitrate in Turkish patients with non-ulcer dyspepsia who failed to eradicate *Helicobacter pylori* with a 14-day standard first-line therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:42-45.
- [30] Rodgers C, van Zanten SV. A meta-analysis of the success rate of *Helicobacter pylori* therapy in Canada. *Can J Gastroenterol* 2007;21:295-300.
- [31] Treiber G, Ammon S, Malfertheiner P, et al. Impact of furazolidone-based quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* after previous treatment failures. *Helicobacter* 2002;7:225-231.
- [32] Daghighzadeh H, Emami MH, Karimi S, et al. One-week versus two-week furazolidone-based quadruple therapy as the first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection in Iran. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:1399-1403.
- [33] Nijevitch AA, Shcherbakov PL, Sataev VU, et al. *Helicobacter pylori* eradication in childhood after failure of initial treatment: advantage of quadruple therapy with nifuratel to furazolidone. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:881-887.
- [34] Fakheri H, Merat S, Hosseini V, et al. Low-dose furazolidone in triple and quadruple regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:89-93.
- [35] Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, et al. Levofloxacin-vs. ranitidine bismuth citrate-containing therapy after *H.pylori* treatment failure. *Helicobacter* 2007;12:68-73.
- [36] Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, et al. Third-line rescue therapy with levofloxacin is more effective than rifabutin rescue regimen after two *Helicobacter pylori* treatment failures. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1469-1474.
- [37] Cheon JH, Kim N, Lee DH, et al. Efficacy of moxifloxacin-based triple therapy as second-line treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2006;11:46-51.
- [38] Ford A, Moayyedi P. How can the current strategies for *Helicobacter pylori* eradication therapy be improved? *Can J Gastroenterol* 2003;17(Suppl B):36B-40B.
- [39] Toracchio S, Cellini L, Di Campli E, et al. Role of antimicrobial susceptibility testing on efficacy of triple therapy in *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1639-1643.
- [40] Zullo A, Gatta L, De Francesco V, et al. High rate of *Helicobacter pylori* eradication with sequential therapy in elderly patients with peptic ulcer: a prospective controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1419-1424.
- [41] Francavilla R, Lionetti E, Castellaneta SP, et al. Improved efficacy of 10-Day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in children: a randomized trial. *Gastroenterology* 2005;129:1414-1419.
- [42] Scaccianoce G, Hassan C, Panarese A, et al. *Helicobacter pylori* eradication with either 7-day or 10-day triple therapies, and with a 10-day sequential regimen. *Can J Gastroenterol* 2006;20:113-117.
- [43] Bago P, Vcev A, Tomic M, et al. High eradication rate of *H.pylori* with moxifloxacin-based treatment: a randomized controlled trial. *Wien Klin Wochenschr* 2007;119:372-378.
- (资料整理: 胡伏莲、胡品津、刘文忠、王继德、吕农华、萧树东、张万岱、成虹、谢勇)

国家环境保护总局办公厅

环办函[2002]143号

关于批准 C-14 尿素胶囊用于幽门螺杆菌 感染体内诊断放射性豁免管理申请的函

深圳中核海得威生物科技有限公司：

你公司《关于 C-14 尿素胶囊使用的放射性豁免管理申请》收悉。我局已于 2002 年 4 月 16 日在北京召开专家审查会，并于 5 月 11 日赴深圳进行生产现场检查，完成了对上述申请的技术审查。

鉴于含有 0.75 微居的 C-14 尿素胶囊用于幽门螺杆菌感染体内诊断，对环境、患者和医生，其辐射影响都是非常微小的，从辐射防护的角度判断都是安全的；在诊断过程中产生的废物可作为普通废物处理。因此，含有 0.75 微居的 C-14 尿素胶囊用于幽门螺杆菌感染体内诊断，无须采取任何辐射防护措施。我局决定批准你公司关于 0.75 微居的 C-14 尿素胶囊用于幽门螺杆菌感染体内诊断的放射性豁免管理的申请。

- 1 -

本批准不适用于 C-14 尿素胶囊用于幽门螺杆菌感染体内
诊断之外的任何其他用途。

特此函复。

附件:1. 关于“C-14 尿素胶囊使用的放射性豁免管理申请”
专家审查纪要(简称“审查纪要”)

2. 关于 C-14 尿素胶囊生产企业—深圳中核海得威生
物科技有限公司现场检查纪要(简称“检查纪要”)



主题词:环保 放射性 药品 批准 函

抄 送:国家药品监督管理局办公厅,广东省环境保护局

国家环境保护总局办公厅

2002年5月20日印发

Nuclear Regulatory Commission
美国原子能管理委员会
Office of Public Affairs
公共事务办公室
Washington DC 20555
No. 97-176
November 26, 1997

NRC CHANGES REGULATIONS TO PERMIT EXEMPT DISTRIBUTION OF RADIOACTIVE DIAGNOSTIC DRUG

美国原子能管理委员会修改规范，批准对放射性诊断药物销售的豁免

The Nuclear Regulatory Commission is amending its regulations to allow a specific radioactive drug used to diagnose stomach ulcers to be distributed to any person for administration to humans. Before this change, only physicians authorized by the NRC or Agreement States could receive and administer the drug.

美国原子能管理委员会正在修正其规定，允许一种用于诊断胃溃疡的放射性药物销售给任何个人用于口服。在作出修改之前，只有经美国原子能管理委员会（NRC）或 Agreement States（NRC 的一个管理组织）授权的医生才能接收和使用该药物。

The revised regulation allows any person to receive, possess, use and transfer capsules containing one microcurie carbon-14 urea each for diagnostic use in patients. The NRC has determined that the capsules present an insignificant radiation risk, and therefore believes that regulatory control of the diagnostic use of the drug for radiation safety is not necessary.

修正后的规定允许任何人接收、持有、使用和运输一种诊断用的含有 1 微居里 C-14 尿素的胶囊。美国原子能管理委员会已经判定

胶囊的辐射风险是十分微小可忽略不计的，因此，认为没有必要因为出于辐射安全考虑而对该诊断用药物进行法规控制。

Under the amendments, physicians or other health care workers will not need to be authorized users in order to administer the drug, and physicians will not need to refer their patients to nuclear medicine physicians. This should result in cost savings to patients, insurers, and the health care industry.

根据修正案，医生或其他医疗工作者均无需经授权而使用该药物，而普通医师也不需要将他们的病人转诊给核医学医师，因而可为患者、保险公司和医疗保健行业节约成本。

A proposed rule on this subject was published in the Federal Register for public comment on June 16. Minor changes made to the rule as a result of comments received are discussed in a Federal Register notice that will be published shortly.

针对该主题提出的法规已经在 6 月 16 日的联邦注册公报的公众意见栏中发布，并根据收到的公众意见而作出了细微修改并进行讨论，这一讨论不久之后就会在联邦注册公报中公布。

美国原子能管理委员会发布的对于一微居里 C-14 尿素胶囊的豁免规定

NUCLEAR REGULATORY COMMISSION
美国原子能管理委员会

10 CFR Parts 30 and 32
10 CFR 第 30 和 32 部分

RIN 3150-AF70

联邦注册日期: 1997 年 12 月 2 日 (第 62 卷, 231 号)

Exempt Distribution of a Radioactive Drug
Containing One Microcurie of Carbon-14
Urea

对一种含有 1 微居里 C-14 尿素的放射性药品销售的豁免规定

AGENCY: Nuclear Regulatory Commission.
机构: 美国原子能管理委员会

ACTION: Final rule.
效力: 最终规定。

Sec.30.21 Radioactive drug: Capsules
containing carbon-14 urea for "in vivo"
diagnostic use for humans.

第 30.21 部分 放射性药物: 含有 C-14 尿素

的胶囊, 用于对人类进行体内诊断。

(a) Except as provided in paragraphs (b) and (c) of this section, any person is exempt from the requirements for a license set forth in Section 81 of the Act and from the regulations in this part and part 35 of this chapter provided that such person receives, possesses, uses, transfers, owns, or acquires capsules containing 37 kBq (1 micro Ci) carbon-14 urea (allowing for nominal variation that may occur during the manufacturing process) each, for "in vivo" diagnostic use for humans.

(a) 除本章节 (b) 与 (c) 段落中所规定的, 任何人接收、持有、使用、运输、拥有或获取含有 37kBq (1 微居里) C-14 尿素的胶囊 (允许生产过程中的名称变更), 用于对人类进行体内诊断, 均可豁免本法案第 81 章节陈述的许可要求, 也可豁免该部分及本章节第 35 部分中的规定。

以上资料可在美国原子能管理委员会官方网站查询, 网址如下:

<http://www.nrc.gov/reading-rm/doc-collections/news/1997/97-176.html>

<http://www.nrc.gov/reading-rm/doc-collections/cfr/part030/part030-0021.html>

NOTICE OF EXEMPTION -- Carbon 14 Urea Breath Test to Detect Presence of H. Pylori Bacteria

关于用于检测幽门螺杆菌的碳 14 尿素呼气试验的豁免通知

NOTICE OF EXEMPTION

豁免通知

Effective Date: March 20, 1998

生效日：1998 年 3 月 20 日

In an effort to be consistent with 10 CFR 30.21, the Department of Health exempts from regulation the receipt and use of radioactive material to allow unlicensed persons to receive capsules of one micro curie of carbon 14 urea for “in vivo” diagnostic tests.

为与 10CFR30.21 规定相一致，卫生处豁免了对放射性物质获取和使用许可的规定，允许无许可证人员获取含有一微居里 C-14 尿素的胶囊，用于进行体内诊断。

Carbon 14 urea capsules are used in breath tests to detect the presence of H. pylori bacteria, which causes stomach ulcers. The small doses of carbon 14 from these tests are of little significance to human health and the environment and the potential long-term

impacts from any releases of carbon 14 as a result of these tests are insignificant. This exemption is effective from the date of publication in the Florida Administrative Weekly, March 20, 1998, Volume 24, No. 12, Part XII.

碳 14 尿素胶囊用于呼气试验以检测胃溃疡的病因幽门螺杆菌。从这些呼气试验中获取的小剂量碳-14 对人类健康和环境影响不大，并且试验产生的 C-14 排放量就其潜在的长远影响而言也是极其微小的。该豁免自 1998 年 3 月 20 日的佛罗里达州行政周刊第 24 卷第 12 号第十二部分中发布公告之日起生效。

¹⁴C-尿素呼气试验的环境影响

马永健

(深圳大学核技术应用联合研究所, 广东深圳 518060)

摘要: ¹⁴C-尿素呼气试验(¹⁴C-UBT)具有无创伤、无痛苦、无交叉感染的优点。本工作对¹⁴C-UBT向环境释放¹⁴C的活度与天然宇生¹⁴C和各种其他人工活动向环境释放¹⁴C的活度进行比较。假设每年实施1000万次27.75kBq的¹⁴C-UBT,且永久使用的极端情况下,¹⁴C-UBT每年对地球环境释放¹⁴C的量与天然宇生¹⁴C的年产量相比仅占其0.028%,其带给公众的年有效剂量极限高值仅为 $3.33 \times 10^{-3} \mu\text{Sv}$,即¹⁴C-UBT对环境的影响极小。

关键词: ¹⁴C-尿素呼气试验(¹⁴C-UBT); 幽门螺杆菌(Hp); 环境影响; 有效剂量

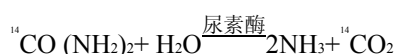
中图分类号: R817.44; R144.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-7512(2004)02-0117-05

¹⁴C-尿素呼气试验(¹⁴C-UBT)是诊断人胃中幽门螺旋杆菌(Helicobacter Pylori, Hp)感染的重要方法,具有无创伤、无痛苦、无交叉感染的优点^[1]。但由于所用的标记核素¹⁴C为放射性核素,且半衰期较长,其对受试者的内照射和对自然环境的影响一直是人们所担心的问题。本工作拟比较¹⁴C-UBT活动向环境释放¹⁴C的活度与天然宇生¹⁴C及各种其他人工活动向环境释放¹⁴C的活度,计算实施¹⁴C-UBT带给公众的年有效剂量极限高值,并分析和评价实施¹⁴C-UBT对环境的影响。

1 ¹⁴C-UBT 1

1.1 ¹⁴C-UBT的原理

Hp可产生丰富的尿素酶,若人胃中有Hp存在,则口服尿素快速被尿素酶分解,成为二氧化碳和氨气:



二氧化碳和氨气溶于胃液中形成碳酸氢盐和铵,碳酸氢盐被吸收进入血液,经肺部以¹⁴CO₂形式呼出,并被收集在液闪瓶中,再进行液闪测定。若胃内无Hp,则绝大部分尿素被吸收后从尿液中排出,而不从肺部排出。利用这种差别即可十分准确地诊断人胃内Hp感染。

1.2 ¹⁴C-UBT 的特点和意义

Hp是1983年由澳大利亚学者Marshall^[2]首次发现的,经过十年研究,1994年国际消

化病学界取得共识:Hp是绝大部分胃溃疡和慢性胃炎的病因^[3]。胃溃疡发作久治不愈,胃酸只是外因,Hp感染则是内因,世界卫生组织已将Hp列为I类致癌原。根除Hp可使胃溃疡一年复发率降至5%以下,从而使久治不愈的胃病得到根治。诊断Hp的方法有6种,其中4种诊断方法均要通过做胃镜、活检才能进行,为创伤性方法;标记尿素呼气试验和血清学方法为无创伤性方法。除了部分初诊病人需进行胃镜检查以排除胃癌的可能性之外,只为诊断Hp而去做胃镜活检检查,不仅让患者十分痛苦,又容易交叉感染,一般不易被接受。上述原因又会使患者错过一次性根治胃病的机会,病情复发后又给治疗带来新困难。因此需要有一种轻松方便、准确、安全的Hp检查方法,才能保证一次性根

收稿日期: 2004-02-02; 修回日期: 2004-03-28

基金项目: 国家科技部中小企业科技创新基金资助项目(00C26214420391)

作者简介: 马永健(1963-),男(汉族),福建福州人,理学博士,核技术应用研究专业

除Hp, 从而根治胃病, 减少复发。标记尿素呼气试验即是灵敏、特异性强、安全、简便、快捷的无创伤性医学诊断方法, 被国际消化病学界誉为HP最佳诊断方法^[3]。血清学方法虽也基本无创伤性, 但不能实时判断感染状况。

标记尿素呼气试验又分为¹³C标记和¹⁴C标记两种。前者因为测试仪器的购置和运行费用昂贵, 且¹³C-尿素价格高, 尤其不适合在发展中国家使用; 而¹⁴C-UBT所需测量仪器仅为简单的液闪仪(最近又有人研制了专用于¹⁴C-UBT的盖革-米勒计数仪^[4]), ¹⁴C的用量经最优化研究后, 每次诊断仅需27.75kBq (0.75 μCi)^[4], 试剂价廉且安全。美国食品和药品管理局(FDA)已于1997年5月9日正式批准¹⁴C-UBT应用于临床^[5]。

¹⁴C-UBT的唯一缺点在于¹⁴C的半衰期较长, 但这一缺点也因每次检查所用¹⁴C的活度降低和固体胶囊剂型的使用而得到克服。口服27.75kBq¹⁴C给病人造成的内照射平均剂量仅1.59 μSv^[6], 小于人正常生活的自然环境本底照射剂量。固体胶囊剂型使得医生给病人施行检查的操作极简单, 日实际操作量不超过180人次, 每次27.75kBq条件下, 等效日操作量小于5 × 10⁴Bq^[7]。因此微剂量¹⁴C-UBT诊断对受试者和操作者均十分安全^[6]。

2 地球环境中的天然¹⁴C

环境中¹⁴C的来源包括通过宇宙射线产生的¹⁴C和人类活动产生的¹⁴C(20世纪40年代后)两种, 本节讨论天然宇生¹⁴C。

自从地球诞生以来, 在宇宙射线的作用下, ¹⁴C在大气层、生物圈和岩石层通过不同的核反应, 并以几乎不变的速率生成, 年产量为1PBq^[8]。按此生成速率推算, 设地球¹⁴C生成与衰变达到平衡时的总活度为A(t), 则有:

$$-d[A(t)e^{-0.693t/T_{1/2}}]/dt = 1 \text{ PBq} \quad (1)$$

其中活度A(t)的单位为Bq; t为时间, 单位为a, 故

$$-[dA(t)/dt] [e^{-0.693t/T_{1/2}}] = - (0.693/T_{1/2}) \times A(t) + 1 \text{ PBq/a} \quad (2)$$

平衡时衰变量等于生成量, 故:

$$dA(t)/dt = 0 \quad (3)$$

将(3)代入(2)有:

$$- (0.693/T_{1/2}) \times A(t) + 1 \text{ PBq} = 0 \quad (4)$$

将T_{1/2}=5730a 代入(4)得:

$$A(t) = 1 \text{ PBq} \times 5730 / 0.693 = 8.27 \text{ EBq} \quad (5)$$

此即地球环境中所含¹⁴C的总活度, 同时可见平衡时的总活度A(t)正比于每年的增量(1PBq)。在这样的环境中每人每年食入¹⁴C的量为20kBq, 所致有效剂量为12 μSv^[8]。

3 环境中的人工¹⁴C

3.1 大气层核试验产的¹⁴C

从20世纪50年代到1962年底, 世界上进行了大量的大气层核试验。此后进行的不太频繁的大气层核试验直到1980年基本停止。由大气层核实验产生并弥散到全球的¹⁴C的活度是0.22EBq^[8]。

3.2 核反应堆(主要是核电厂)产生的¹⁴C

核反应堆产生¹⁴C的量与其功率和运行时间直接相关, 对于核电厂而言, 即是与发电量直接相关。从20世纪50年代开始建核电厂至1989年期间, 共发电量列于表1^[8]。

由表1可见, 1989年当年核电发电量为211.4 GW; 累计到1989年, 世界总核电发电量为1844 GW。而每产生1GW核电所释放¹⁴C的量的平均值为0.62kBq/W^[8], 因此1989年当年核电厂产生的和截至1989年累计产生的¹⁴C的活度分别为131.1TBq和1.14PBq。

3.3 医疗、教育、工业应用¹⁴C的生产量

全球医疗、教育、工业应用¹⁴C的年产量为0.05PBq^[8]。日本1989年使用非封闭¹⁴C的量为616GBq^[8]。

表1 全球核反应堆发电量^[8]

年份	发电量/GW						总计
	压水堆	沸水堆	气冷堆	重水堆	轻水堆	快中子增殖堆	
1970年以前	5.53	3.18	18.92	0.41	0.74	0	28.8
1970	2.54	1.53	3.67	0.18	0.17	0	8.1
1971	4.07	3.47	4.16	0.57	0.17	0.008	12.5
1972	5.52	5.30	5.15	0.85	0.17	0.006	17.0
1973	7.90	6.63	4.44	1.82	0.82	0.005	21.6
1974	12.12	8.20	5.28	2.02	0.84	0.11	28.6
1975	20.34	10.16	5.19	1.93	1.49	0.15	39.3
1976	22.70	13.38	5.55	2.45	2.15	0.11	46.3
1977	29.84	14.14	5.88	2.74	2.79	0.036	55.4
1978	34.00	18.86	5.68	3.81	3.44	0.17	66.0
1979	33.37	20.89	5.79	4.60	4.74	0.22	69.6
1980	40.08	21.18	5.56	4.81	4.74	0.55	76.9
1981	50.94	22.93	5.38	5.19	6.03	0.58	91.0
1982	56.06	25.20	6.00	5.03	6.68	0.52	99.5
1983	63.92	26.04	6.48	6.52	8.94	0.54	112.4
1984	78.80	31.27	7.00	7.29	8.87	0.61	133.8
1985	94.82	37.76	7.46	8.29	11.41	0.67	160.4
1986	105.3	40.07	6.89	9.53	8.74	0.77	171.3
1987	117.3	43.15	6.86	10.33	11.05	0.81	189.5
1988	128.6	44.21	7.93	10.77	11.93	0.67	204.1
1989	135.9	44.23	8.13	10.33	11.99	0.81	211.4
总计	1050	442	137	99.5	108	7.4	1844

4 ¹⁴C-尿素在自然环境中的降解、自然界中的¹⁴C的循环及存在形式

尿素在自然环境中不能长期存在,数百种细菌可产生分解尿素的尿素酶,而且在酸性、碱性环境中它也能分解^[8],¹⁴C在自然环境中以无机盐、有机化合物、CO₂(或CO)等形式存在。大气中的¹⁴C很快被氧化成¹⁴CO₂,植物通过光合作用将¹⁴CO₂转化为植物体的一部分,动物以植物为食而使¹⁴C成为动物体的一部分,动植物的机体被氧化释放¹⁴C回大气或腐烂将¹⁴C带进土壤中又被植物吸收利用,¹⁴C就是这样在自然界中不断循环,因此无论何种化学形态的¹⁴C在地球环境中最终将平衡存在,¹⁴C所产生剂量的空间变异性在防护方面并无意义^[8]。¹⁴C对人体的内照射剂量取决于¹⁴C进入人体的途径和物理化学状态,而¹⁴C环境对公众的长期影响与¹⁴C的物理化学形态无关,仅取决于¹⁴C在所有C元素中的比活度,其值为230Bq/kg。

5 ¹⁴C-UBT与其他来源的¹⁴C对环境影响的比较

5.1 天然和各类人工¹⁴C的量与一次¹⁴C-UBT

所用¹⁴C量的比较

由于每次¹⁴C-UBT诊断所需要¹⁴C活度已最优化为27.75kBq,因此天然和人工¹⁴C的量可折算成实施¹⁴C-UBT的次数,计算结果列于表2。

 表2 天然和各类人工¹⁴C的量与释放等量的¹⁴C所需实施¹⁴C-UBT的次数

¹⁴ C的来源组别	¹⁴ C活度/Bq	相当于实施 ¹⁴ C-UBT次数
天然年产量	10 ¹⁵	3.6 × 10 ¹⁰
1989年核电产量	1.31 × 10 ¹⁴	4.72 × 10 ⁹
全球医疗、教育、工业应用(年均产量)	5 × 10 ¹³	1.8 × 10 ⁹
日本医疗、教育、工业应用(1989年当年)	6.16 × 10 ¹¹	2.22 × 10 ⁷
大气层核试验产生并弥散全球的累计量	2.2 × 10 ¹⁷	7.9 × 10 ¹²
天然平衡总量	8.27 × 10 ¹⁸	2.98 × 10 ¹⁴

5.2 使用 ^{14}C -UBT可能向环境释放的最大 ^{14}C 量与天然和各类人工 ^{14}C 量的比较

流行病学统计资料显示,50%的人曾经患过胃炎,10%~20%的人得过消化性溃疡。如果把上腹部疼痛、胀闷、呕吐、嗝气、呃逆、食欲不振等不适症状统计在内,可以说几乎人人都有过胃病。假设一年内约10%的人有一定程度的上消化道不适,全国按12亿人口计,有一定程度的上消化道不适人群约为1.2亿左右,此人群中约有10%会(需要)去看医生,以其中50%接受 ^{14}C -UBT检查、每人平均1.5次计(阳性感染者需要复查),每年实施 ^{14}C -UBT的次数不会超过1千万人次,释放的 ^{14}C 活度为 $2.78 \times 10^{11}\text{Bq}$ 。在市场导入期,全国年用量不会超过50万人次,释放 ^{14}C 的活度为 $1.39 \times 10^{10}\text{Bq}$ 。

按年实施1000万(10^7)次 ^{14}C -UBT计算,则 ^{14}C -UBT向环境释放 ^{14}C 的年总量与表2中的天然 ^{14}C 年产量和各类人工 ^{14}C 的年释放量的比较结果如下:①与天然宇生 ^{14}C 年产量比,仅占其0.028%;②与1989年全球核电厂向环境释放 ^{14}C 的量相比,仅占其0.21%;③与全球每年用于医疗、教育、工业领域 ^{14}C 的量比,仅占其0.56%;④与日本1989年一年用于医疗、教育和工业领域的 ^{14}C 量比,仅占其45%;⑤与大气层核试验产生 ^{14}C 的累计量相比,仅占其0.00013%。

天然宇生 ^{14}C 带给公众的年有效剂量为 $12 \mu\text{Sv}$,故若每年进行1000万次 27.75 kBq 活度的 ^{14}C -UBT,则带给公众的年有效剂量不会超过 $3.33 \times 10^{-3}\text{LSv}$,因此造成的环境影响也十分微小。另外,从长期角度看,一种诊断方法不可能永久使用,因此,其长期影响比上述估算的结果要小得多。

6 小结

使用 ^{14}C -UBT方法对环境影响极小,因此

从环境角度看, ^{14}C -UBT方法可以推广应用。

参考文献:

- [1] 马永健,张厚德,陈观榕,等. 在诊断Hp ^{14}C -UBT中 ^{14}C -尿素的最低有效活度的研究^[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 1997, 6 (2): 157~159.
- [2] Marshall BJ. Unidentified Curved Bacilli on Gastric Epithelium in Active Chronic Gastritis [J]. Lancet, 1983, 2: 1 273.
- [3] Editorial Board of Am J Gastroenterol. Helicobacter Pylori: Consensus Reached: Peptic Ulcer is on the Way to Becoming an Historic Disease[J]. Am J Gastroenterol, 1994, 89: 1 137.
- [4] Olga Hegedus, Johan Ryden, Ann-Sofie Rehnberg, et al. Validated Accuracy of a Novel Urea Breath Test for Rapid Helicobacter Pylori Detection and In-office Analysis [J]. Eur J Gastroenterol & Hepatol, 2002, 14 (5): 513~520.
- [5] FDA. Drug Approvals for May 1997 (Original Application: 020497) [S]. 1997205229.
- [6] Stubbs JB, Marshall BJ. Radiation Dose Estimates for the Carbon-14-Labeled Urea Breath Test [J]. J Nucl Med, 1993, 34 (5) : 821~825.
- [7] GB 8703288, 放射防护规定[S].
- [8] 联合国原子辐射效应科学委员会(UCEAR). 电离辐射与效应[M]. 北京: 原子能出版社, 1995. 38.

The Influence of ¹⁴C-urea Breath Test on Environment

MA Yong-jian

(The Institute of Applied Nuclear Technology , Shenzhen University , Shenzhen 518060, China)

Abstract: ¹⁴C-urea breath test (¹⁴C-UBT) is introduced briefly, which shows that ¹⁴C-UBT is an excellent noninvasive method for detecting helicobacter pylori (HP) with safety, simplicity and speed. The amount of ¹⁴C released to environment by practising ¹⁴C-UBT is much less than that of ¹⁴C in environment from both natural and artificial sources. The ¹⁴C released by ¹⁴C-UBT with ⁷27.75 kBq each time and 10 times per year is

only 0.028% of ¹⁴C generated from natural sources per year, if this quantity of ¹⁴C-UBT is used per year for ever, it brings an individual person to bear an extra effective radiation dosage of $3.33 \times 10^{-3} \mu\text{Sv}$. So the influence of ¹⁴C-UBT on environment could be neglectible.

Key words: ¹⁴C-urea breath test (¹⁴C-UBT); helicobacter pylori (HP); influence on environment; effective radiation dosage

(Continued from page 116)

¹⁴C 标记尿素呼吸检验辐射剂量估算和评价

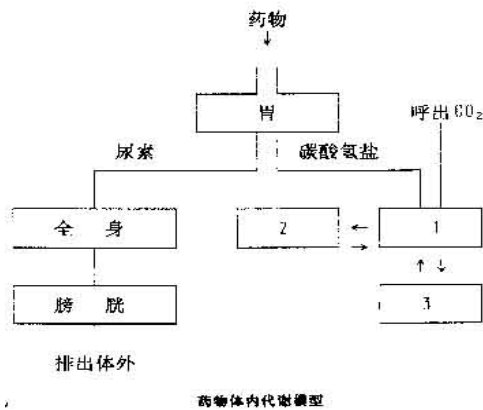
-----中国原子能科学研究院

用标记尿素药物（以下简称药物）进行呼吸检验是诊断幽门螺旋杆菌（Hp）相关胃炎的重要手段。目前，该方法在国际上已被普遍用于临床。我们基于文献上发表的药物体内代谢模型，按照医学内辐射剂量学（MIRD）标准^[1]计算了用药物进行呼吸检验的内辐射剂量，并结合我国有关辐射防护标准进行了评价。

一、药物代谢模型

在实验的基础上，文献^{[2][3][4][5]}建立了药物的体内代谢模型。

由文献^[2]模型，在 Hp 的作用下药物在胃内部分分解并被吸收，然后分为两个分支代谢，即碳酸氢盐分支和尿素分支，见下图。



文献^[3]指出，对于 Hp 阳性（Hp+）病人，胃内药物的 60% 分解为碳酸氢盐，¹⁴C 以呼出 CO₂ 形式排出体外，其余的 40% 仍为尿素形式最后从泌尿系统排出体外；对于 Hp 阴型（HP-）病人，胃内药物的 30% 分解为碳酸氢盐，70% 保留尿素形式。计算吸收剂量时，将以上比例分别用碳酸氢盐模型和尿素模型累加。

由文献^{[4][2]}药物在胃内分解并被吸收进入上图两个代谢分支，过程的生物半衰期为 4.62 分钟即 0.077 小时。¹⁴C 物理半衰期很长（5730 年）^[6]远大于生物半衰期，因此，

代谢的有效半衰期等于生物半衰期。从而，口服单位活度的药物后，胃内 ¹⁴C 的活度变化为，

$$q_s(t) = e^{-9.00t} \text{-----} \textcircled{1}$$

t 为时间，0 ≤ t ≤ ∞，单位：小时，下同。

上图碳酸氢盐代谢模型中的三个室（1，2，3）分别表示高血流器官（1）、低血流器官（2）和其余部分（3）。单位活度的 ¹⁴C-碳酸氢盐在三室的活度变化为^[2]：

$$q_1(t) = 0.2810 * e^{-0.666t} + 0.7189 * e^{-8.052t} + 5.55E-5 * e^{-0.00058t} \text{-----} \textcircled{2}$$

$$q_2(t) = 0.5442 * e^{-0.666t} - 0.5443 * e^{-8.052t} + 8.14E-5 * e^{-0.00058t} \text{-----} \textcircled{3}$$

$$q_3(t) = -0.1292 * e^{-0.666t} - 0.0273 * e^{-8.052t} + 0.15654 * e^{-0.00058t} \text{-----} \textcircled{4}$$

肺和肾为高血流器官，其中的血量分布分别占高血流器官血量总和的 0.196/0.837 和 0.032/0.837^[7]。计算吸收剂量时，q₁(t) 分别乘以上述比例即得肺和肾的值；q₁(t) 的其余部分与 q₂(t)、q₃(t) 累加算作身体其余部分的分布。

尿素从除胃以外身体的其余部分排向膀胱的生物半衰期为 6 小时^[7]。

膀胱的排尿过程采用文献^[8]报导的膀胱动态模型。

文献^[5]通过实验得到，对于 Hp+ 和 Hp- 病人，单位活度的 ¹⁴C-Na₂CO₃ 经静脉注入后，5 小时内 ¹⁴C 以 CO₂ 形式呼出体外百分比的平均值可用下式表示：

$$y = 2.4607e^{-0.0951t} + 0.6142e^{-0.0123t} \text{-----} \textcircled{5}$$

t：时间，单位：分钟。

二、吸收剂量计算方法

按照医学内辐射剂量学（MIRD）标准^[1]计算了用药物进行呼吸检验的内辐射剂量，基本计算公式为：

$$D_j = A_0 * \int q_j(t) dt * \sum_k S(j,k) = A_0 * \int q_j(t) dt * \sum_k \sum_i \Delta I \phi_{ijk}$$

式中，D_j 为 j 器官的吸收剂量；A₀ 为口

服药物的活度； $q_i(t)$ 为器官中放射性活度随时间的变化； $S(j,k)$ 为以 K 为源器官， K 为靶器官，单位累积活度的吸收剂量，即 S 因子； Δ_i 为 i 型辐射每单位累积活度发射的平均能量； ϕ_{ijk} 为比吸收系数。

计算时， $q_i(t)$ 取自上述药物的代谢模型； ^{14}C 的 $i=1$ ，纯 β 射线，衰变一次发射的平均

能量为 0.054MeV ； ϕ_{ijk} 数据取自文献^[9]。

三、吸收剂量计算结果

分别对成年男性和女性口服药物后的吸收剂量进行了计算，结果列于表 1、表 2，计算有效剂量当量时的权重因子取自 GB8703-88^[10]。

器 官	Hp+	Hp-
	mGy/MBq	mGy/MBq
胃	2.3E-02	3.90E-02
肺	1.3E-03	2.50E-03
红骨髓	4.5E-02	8.60E-02
骨表面	3.1E-02	5.80E-02
肾	1.1E-03	2.20E-03
睾丸	3.4E-02	6.50E-02
膀胱壁	1.4E-01	1.00E-01
其余	3.4E-02	6.50E-02
	mSv/MBq	mSv/MBq
有效剂量当量	3.8E-02	6.2E-02
	排尿周期 4.8 小时	

器 官	Hp+	Hp-
	mGy/MBq	mGy/MBq
胃	3.00E-02	5.00E-02
肺	1.90E-03	3.80E-03
红骨髓	5.60E-02	1.10E-01
骨表面	4.20E-02	7.90E-02
肾	1.70E-03	3.30E-03
卵巢	4.40E-02	8.40E-02
子宫	4.40E-02	8.40E-02
膀胱壁	1.90E-01	1.40E-01
其余	4.40E-02	8.40E-02
	mSv/MBq	mSv/MBq
有效剂量当量	4.90E-02	8.00E-02
	排尿周期 4.8 小时	

四、评价

1. 成年女性病人比成年男性病人有效剂量当量大一些，这是因为前者的器官重量普遍较后者小^[9]。

2. 在所有器官中，膀胱壁的吸收剂量最大，服药后可采取其他手段促使排尿，缩短排尿周期以减少膀胱壁的吸收剂量^[2]。

3. 按病人每次检验药物用量含 ^{14}C $2.78 \times 10^{-2} \text{MBq}$ ($0.75 \mu\text{Ci}$) 计算，根据上述计算结果，对于成年男性病人：Hp+，有效剂量当量为： $1.05 \times 10^{-3} \text{mSv/次}$ ，Hp-，有效剂量当量为： $1.72 \times 10^{-3} \text{mSv/次}$ ；对于成年女性病人：Hp+，有效剂量当量为： $1.36 \times 10^{-3} \text{mSv/次}$ ，Hp-，有效剂量当量为： $2.22 \times 10^{-3} \text{mSv/次}$ 。因此，一次检验导致的有效剂量当量很小。

4. 按成年男性、成年女性、Hp+、Hp- 等比例计算，检验一次平均有效剂量当量为 $1.59 \times 10^{-3} \text{mSv}$ 。GB 8703-88 中规定，公众个人年有效剂量当量为 1mSv ^[10]，即每人每年允许接受 629 次检验。

5. 若每个法人单位，为每人每年的检验次数小于（或等于）6 次、总检验小于等于 629000 人次，从放射性实践的角度出发，检验活动符合豁免管理条件^[11]。

6. 从放射性物质操作概念评价，药剂师分装药物、为病人服药的操作作为简单操作。 ^{14}C 为低毒组核素，若药剂师每日药物操作量小于（或等于）5MBq（即约 180 个病人的用量），操作符合豁免管理条件^[11]。

7. 按 Hp+、Hp- 等比例计算，根据药物代谢模型，药物在胃内分解为碳酸氢盐的平均比例为 45%。由⑤及文献^[12]参考人体模型，检验（药物用量为 $2.78 \times 10^{-2} \text{MBq}$ ）时，1 小时内病人呼出气体 ^{14}C 平均浓度为 $5.41 \times 10^3 \text{Bq/M}^3$ ，不属于放射性废气^[13]。

8. 按 Hp+、Hp- 等比例计算，根据药物代谢模型，药物在胃内保留尿素的平均比例为 55%。尿素从体内排向膀胱的生物半衰期为 6 小时^[8]。按文献^[12]参考人体模型和文献^[8]膀胱动态模型，检验（药物用量为

2.78*10⁻²MBq) 时, 计算得出病人尿中 ¹⁴C 最大浓度为 2.32*10⁴Bq/M³, 不属于液态放射性废物^[13]。

五、参考文献

1.Loevinger R,Berman M:A revised schema for calculating the absorbed dose from biologically distributed radionuclides Medical Internal Radiation Dosimetry pamphlet no.1, revised edition ,New York, HY, Society of Nuclear Medicine, 1976

2.Jame B .Stubbs and Barry J.Marshall: Radiation dose estimates for the carbon-14-labeled urea breath test ,the Journal of Nuclear Medicine, Vol.34, No.5, May 1993, 821-825

3.Marshall BJ, Surveyor I: Carbon -14 breath test for the diagnosis of Campylobacter pylori associated gastritis,J.Nucl.Med.1988,29,11-16

4.Marshall BJ, Plankey MW, et al .: A 20 min breath test for Helicobacter pylori,Am. J. Gastroenterol, 1991,86,438-445

5.Yap SH, Hafkenschied JCM, et al.: Estimation of radiation dosage and transmutation effect of ¹⁴C involved in measuring rate of albumin synthesis with ¹⁴C

carbonate, J. Nucl. Med. ,1975,16,642-648

6.刘运柞,常用放射性衰变纲图,原子能出版社,北京, 1982

7.Powers WJ, et al.: Radiation absorbed dose estimates for oxygen -15 radiopharmaceuticals (H215O,C15O,O15O)in newborn infants, J. Nucl. Med., 1988,29,1961-1970

8.Cloutier RJ, et al.: Dose to the fetus from radionuclides in the bladder, Health Phys 1973,25,147-161

9.Cristy M, Eckerman KF, Specific absorbed fractions of energy at various age from internal photon sources, Oak Ridge National Laboratory Report ORNL/TM-8361 Vol. 1,5 &7, 1987

10.放射防护规定,中华人民共和国国家标准 GB 8703-88

11.辐射源和实践的豁免管理原则,中华人民共和国国家标准, GB13367-92

12.ICRP Publication 30 (Part 1,2,3), ICRP, Pergamon Press,1979

13.放射性分类标准,中华人民共和国国家标准, GB 9133-88



No radiation protection reasons for restrictions on ^{14}C urea breath tests in children

M Gunnarsson, PhD ¹ S Leide-Svegborn, PhD ^{1,2} K Stenström, PhD ³ G Skog, PhD ⁴ L-E Nilsson, BSc ⁵ R Hellborg, PhD ³ and S Mattsson, PhD ¹

¹ Department of Radiation Physics, Lund University, Malmö University Hospital, SE-205 02 Malmö, ² Department of Laboratory and Imaging Sciences, Malmö University College, Malmö University Hospital, SE-205 02 Malmö, ³ Department of Nuclear Physics, Lund University, Box 118, SE-221 00 Lund, ⁴ Department of Quaternary Geology, Lund University, Tornavägen 13, SE-223 63 Lund ⁵ Department of Clinical Physiology, Lund University, Malmö University Hospital, SE-205 02 Malmö, Sweden

Traditional ^{14}C urea breath tests are normally not used for younger children because the radiation exposure is unknown. High sensitivity accelerator mass spectrometry and an ultra-low amount (440 Bq) of ^{14}C urea were therefore used both to diagnose *Helicobacter pylori* (HP) infection in seven children, aged 3–6 years, and to make radiation dose estimates. The activity used was 125 times lower than the amount normally used for older children and 250 times lower than that used for adults. Results were compared with previously reported biokinetic and dosimetric data for adults and older children aged 7–14 years. ^{14}C activity concentrations in urine and exhaled air per unit administered activity for younger children (3–6 years) correspond well with those for older children (7–14 years). For a child aged 3–6 years who is HP negative, the urinary bladder wall receives the highest absorbed dose, 0.3 mGy MBq⁻¹. The effective dose is 0.1 mSv MBq⁻¹ for the 3-year-old child and 0.07 mSv MBq⁻¹ for the 6-year-old child. For two children, the 10 min and 20 min post- ^{14}C administration samples of exhaled air showed a significantly higher amount of ^{14}C activity than for the rest of the children, that is 6% and 19% of administered activity exhaled per hour compared with 0.3–0.9% (mean 0.5%) of administered activity exhaled per hour indicating that these two children that is were HP positive. For a 3-year-old HP positive child, absorbed dose to the urinary bladder wall was 0.3 mGy MBq⁻¹ and effective dose per unit of administered activity was 0.4 mSv MBq⁻¹. Using 55 kBq, which is a normal amount for older children when liquid scintillation counters are used for measurement, the effective dose will be approximately 6 μSv to a 3-year-old HP negative child and 20 μSv to a HP positive child. Thus there is no reason for restrictions on performing a normal ^{14}C urea breath test, even on young children.

核辐射保护因素不限制 ^{14}C 尿素呼气试验应用于儿童

M Gunnarsson, PhD¹ S Leide-Svegborn, PhD^{1,2} K Stenström, PhD³ G Skog,
PhD⁴ L-E Nilsson, BSc⁵ R Hellborg, PhD³ and S Mattsson, PhD¹

¹ Department of Radiation Physics(放射物理学系), Lund University(兰德大学), Malmö University Hospital(马尔默大学附属医院), SE-205 02 Malmö(SE-205 02 马尔默), Sweden(瑞典)。

过去由于其辐射暴露的未知性, ^{14}C 尿素呼气试验通常不应用于儿童身上。本试验通过使用高灵敏度加速质谱分析法对7个服用了极低剂量(440Bq) ^{14}C 尿素的3-6岁的儿童进行Hp感染检测, 以评估放射剂量。本试验所使用的放射剂量低于年长儿童使用量的1/125, 不及成人使用量的1/250。将试验结果与此前成人及7-14岁年长儿童的生物动力学和剂量测定数据比较发现: 每单位尿液及呼气中高度集中的 ^{14}C 放射物质在3-6岁年幼儿童身上和在7-14岁年长儿童身上水平相当。对Hp阴性的3-6岁儿童检测结果发现, 尿道膀胱壁吸收了高浓度的放射剂量, 0.3 mGy MBq⁻¹。3岁儿童的有效剂量是0.1 mSv MBq⁻¹, 而相应地6岁儿童的有效剂量是0.07 mSv MBq⁻¹。其中两个孩子,

对其服用 ^{14}C 10分钟及20分钟后的呼气样品的分析显示, 他们的 ^{14}C 放射性(每小时呼出放射性为6%和19%)显著高于其他儿童(每小时呼出放射性为0.3-0.9%, 平均0.5%), 此结果表明这两个孩子呈Hp阳性。对于一个3岁Hp阳性儿童而言, 尿道膀胱壁吸收的剂量是0.3 mGy MBq⁻¹, 而每单位口服放射物质的有效剂量是0.4 mSv MBq⁻¹。55kBq的剂量普遍适合年长儿童, 而3岁Hp阴性儿童的有效剂量大约为6 μ Sv, 3岁Hp阳性儿童的有效剂量约为20 μ Sv。因此, 目前没有任何理由限制 ^{14}C 尿素呼吸试验的对象, 即使是年幼的儿童。

附: 文章摘自 British Journal of Radiology 75(2002),982-986

尿素^[14c]呼气试验药盒使用的安全性

夏振民

(中国药品生物制品检定所,北京 100050)

尿素^[14C]的安全性有两个方面:一是化学安全性,另一是碳^[14C]核素的辐射安全性。在化学安全性方面,尿素作为利尿脱水药,其用量一般每次 0.5-1.0g/kg,静脉滴注,因此一次口服微量尿素,不会引起任何毒副作用。至于它的辐射安全性,可能是人们最关心的、本文的目的也正在于此。

国家药品监督管理局 2000 年批准了尿素^[14C]呼气试验药盒上市,用于诊断幽门螺旋杆菌感染。但是不久遭到非议,成为核医学发展史上,难得地惊动了国家领导人的大事。事隔 4 年,现在可以公开事情的始末了。

中国的放射性药品,绝大多数是根据国外文献资料报道,进行模仿研发的,尿素^[14C]呼气试验药盒也不例外。该药盒在研发、申报过程中,即 1997 年 5 月 9 日美国食品、药品管理局(US FDA)批准了尿素^[14C]呼气试验药盒上市,同年 12 月 2 日美国核管理委员会发布信息,该药盒从放射性物质中豁免(Exempt from Radioactive Materials)。

国家卫生部对此十分重视,在批准该药盒进入临床前,以“卫药特发[1997]第 513 号致函国家环保局《关于请对碳-14 尿素呼气试验对环境的影响进行评估的函》。1997 年国家环保局以不监函[1997]116 号函复卫生部药政管理局《关于同意在有限范围内试用碳-14 尿素呼气试验药盒的函》。根据国家环保局意见,国家药品监督管理局于 1999 年下达了《关于加强碳^[14C]-尿素呼气试验药盒管理的通知》(国药管安[1999]219 号)通知明确规定:未经批准,任何单位不得生产经营碳^[14C]-尿素呼气试验药盒;年生产量报批后方可组织生产;产品由企业直接销售不得经过任何中介单位和个人;药盒要在有条件的医疗机构使用;药盒不得用于人群胃病普查等。自 2000 年至今只批准了两家生产企业生产。

在批准尿素^[14C]呼气试验药盒上市前,国家药品监督管理局作出对生产、使用如此周密的安排,充分说明政府对人民生命安全、环境保护的重视。但是,“2000 年 4 月 27 日中共中央办公厅、国务院办公厅信访局印发的《来信摘要》(226)”却出现了如下报道“北京协和、上海仁济等 9 所医院“数十名教授”致信朱镕基、吴邦国同志、希望关注碳-14 尿素呼气试验药盒的使用。

信中说,最近国家药品监督管理局将半衰期约 5800 年的放射性核素碳-14 批准为不设防护措施的常用呼气试剂,国内数家公司已开始在国内大量推销碳-14 尿素呼气试验药盒。碳-14 尿素呼气试验是美国等国家的学者于十几年前开发,在医学上用于胃幽门螺杆菌检测的方法之一,当时在发明曾严格控制在科研和研期临床的小范围内使用。由于其采用了半衰期为 5800 年的放射性核素碳-14,很快引起许多国家的重视,并明令禁止使用。我国约有 7 亿人感染胃幽门螺杆菌,如果接受这种诊断,大量的碳-14 通过呼气排到大气中,势必对民族、社会及全球性的环保产生严重影响。根据国家环保局意见,国家药品监督管理局于 1999 年下达了《关于加强碳^[14C]-尿素呼气试验药盒管理的通知》(国药管安[1999]219 号)通知明确规定:未经批准,任何单位不得生产经营碳^[14C]-尿素呼气试验药盒;年生产量报批后方可组织生产;产品由企业直接销售不得经过任何中介单位和个人;药盒要在有条件的医疗机构使用;药盒不得用于人群胃病普查等。自 2000 年至今只批准了两家生产企业生产。

在批准尿素^[14C]呼气试验药盒上市前,国家药品监督管理局作出对生产、使用如此周密的安排,充分说明政府对人民生命安全、环境保护的重视。但是,“2000 年 4 月 27 日中共中央办公厅、国务院办公厅信访局印发的《来信摘要》(226)”却出现了如下报道“北京协和、上海仁济等 9 所医院“数十名教授”致信朱镕基、吴邦国同志、希望关注碳-14 尿素呼气试验药盒的使用。

信中说,最近国家药品监督管理局将半衰期约 5800 年的放射性核素碳 - 14 批准为不设防护措施的常用呼气试剂,国内数家公司已开始在国内大量推销碳 - 14 尿素呼气试验药盒。碳 - 14 尿素呼气试验是美国等国家的学者于十几年前开发,在医学上用于幽门螺杆菌检测的方法之一,当时在发明曾严格控制科研和研期临床的小范围内使用。由于其采用了半衰期为 5800 年的放射性核素碳 - 14,很快引起许多国家的重视,并明令禁止使用。我国约有 7 亿人感染幽门螺杆菌,如果接受这种诊断,大量的碳 - 14 通过呼气排到大气中,势必对民族、社会及全球性的环保产生重大影响。来信希望引起高度重视。”2000 年 5 月 4 日,朱总理在《来信摘要》上批示:并请岚清同志阅,请郑筱萸同志速处。

2000 年 5 月是全国首次执行 7 天连续长假日,国家药监局于 5 月 8 日以国管办[2000]181 号“关于尿素碳^{[14]C}呼气试验有关情况的函”回复国务院办公厅信访局。同时派员赴协和、仁济医院深入调查,并于 6 月 20 日在京召开“碳^{[14]C}尿素呼气试验药盒专家论证会”到会包括了国内各方面的顶级专家,有中科院资深院士—中华核医学学会及《中华核医学杂志》的创始人王世真、中科院资深院士—中国核学会同位素学会及《同位素》杂志创始人核化学专家肖伦、工程院院士—核辐射与防护专家潘自强、工程院院士—放射化学与放射药物专家刘元芳、刘伯里等。

专家们指出,碳^{[14]C}在自然界是普遍存在的。一方面它来自宇宙线的中子轰击氮原子,不断生成碳^{[14]C};另一方面运行中的核电站,也会产生碳^{[14]C};此外,在大气层进行核试验也会产生碳^{[14]C}。大气中的碳^{[14]C}很快氧化为二氧化碳碳^{[14]CO₂},并参与大气循环。碳^{[14]C}衰变后,转变为氮^{[14]N}(稳定)。自然界中的碳和氮和于永久性平衡。绿色植物光合作用,碳^{[14]C}进入植物体,以植物为食的动物及人体内均存在碳^{[14]C},是不奇怪的。人类没有因为放射性物质碳^{[14]C}的存在,影响人类自身的生存和发展。

人们在生活中并没有感觉到碳^{[14]C}放射性的存在,是因为碳^{[14]C}发出的射线很难被测和。存在于任何容器中的碳^{[14]C}发出的射线,对其周围,没有任何辐射影响(而用液体闪烁仪可以容易地测知)。

以上两方面说明微量碳^{[14]C}对人的内、外照射均不会造成任何危害。具此国家环境保护总局办公厅 2002 年 5 月 20 日以环办函[2002]143 号“关于批准 C-14 尿素胶囊用于幽门螺杆菌感染体内诊断放射豁免管理申请的函”指出:“鉴于含有 0.75 微居的 C-14 尿素胶囊用于幽门螺杆菌感染体内诊断,对环境、患者和医生,其辐射影响都是非常小的,从辐射防护的角度判断都是安全的;在诊断过程中产生的废物可作为普通废物处理。因此,含有 0.75 微居的 C-14 尿素胶囊用于幽门螺杆菌感染体内诊断,无须采取任何辐射防护措施。我局决定批准你公司关于 0.75 微居的 C-14 尿素胶囊用于幽门螺杆菌感染体内诊断的放射性豁免管理的申请。”

本批准不适用于 C-14 尿素胶囊用于幽门螺杆菌感染体内诊断之外的任何其他用途。”

人们提出的碳^{[14]C}安全性问题,最具有威胁性的理由是其物理半衰期为 5730 年,使人产生畏惧心理。其实,5730 年的物理半衰期并不是引入体内最长的放射性核素,例如,目前在临床核医学最常用的含钨碳^{[99m]Tc}药品,其物理半衰期是 6 小时,可是钨碳^{[99m]Tc}衰变后的子体是钨碳^{[99]Tc},后者仍然是放射性核素,其半衰期为 2.14×10^5 年(20 多万年)。但至今没有任何国家提出规定对钨碳^{[99m]Tc}豁免;人们也没有对使用钨碳^{[99m]Tc}提出质疑。那么为什么对碳^{[14]C}这样一种每个人体内都存在、又是可以豁免放射性管理的核素发难呢?或许可能出于希望推广尿素碳^{[13]C}呼气试验药盒,碳^{[13]C}不涉及所谓的‘放射性安全’问题,但是要解决碳^{[13]C}以及碳^{[13]C}尿素的生产、制备并普及碳^{[13]C}的测量,在国内仍需花费时间和财力,就目前来讲,国内还没有生产碳^{[13]C}以及尿素的单位;进一步开展其应用,也必然增加受检者的经济负担;只有国家的科学技术发展到尿素^{[13]C}生产和应用普有后,尿素^{[14]C}的生产和应用也就自然没有市场了。