

¹³C-尿素呼气试验诊断儿童幽门螺杆菌感染相关影响因素

耿甜 李中跃

重庆医科大学附属儿童医院消化科, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014

通信作者: 李中跃, Email: lizhongyue1001@hotmail.com



扫码阅读电子版

【摘要】 ¹³C-尿素呼气试验是诊断儿童幽门螺杆菌感染最常用的非侵入性检查。自应用以来, 该试验已在禁食时间、标记尿素的用量及剂型、试餐的类型、呼气样本的收集时间、检测呼气样本的设备、¹³CO₂/¹²CO₂ 的基线增量分界值及试验结果的表示等方面进行了多次修改以提高其诊断准确性。¹³C-尿素呼气试验在诊断儿童幽门螺杆菌感染和评估根除治疗效果方面显示良好的性能, 但在婴幼儿中有较高的假阳性结果, 可能是受口腔菌群、内源性 CO₂ 及固定标记尿素剂量的给药方式的影响。而检查前服用质子泵抑制剂、抗生素、铋剂等药物, 低细菌密度及消化性溃疡出血这些因素将导致假阴性结果。现就¹³C-尿素呼气试验诊断儿童幽门螺杆菌感染的相关影响因素作一综述。

【关键词】 ¹³C-尿素呼气试验; 幽门螺杆菌; 儿童

基金项目: 重庆市科卫联合医学科研项目 (2019ZDXM045)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn101070-20201117-01770

Influencing factors of ¹³C-urea breath test in the diagnosis of Helicobacter pylori infection in children

Geng Tian, Li Zhongyue

Department of Gastroenterology, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China

Corresponding author: Li Zhongyue, Email: lizhongyue1001@hotmail.com

【Abstract】 The ¹³C-urea breath test is the most widely applied non-invasive test to diagnose Helicobacter pylori (Hp) infection in children. The fasting time, dose and formulation of labeled urea, type of test meal, time of breath collection, device to detect breath samples, cut-off value of exhaled ¹³CO₂/¹²CO₂ breath delta value and the interpretation of results have been modified to improve the accuracy. The ¹³C-urea breath test possesses a good performance in diagnosing Hp infection and evaluating the eradication of infection after treatment in children. However, the high false-positive results in young children are caused by oral flora, endogenous CO₂ and fixed dose of labeled urea. In addition, taking proton pump inhibitors, antibiotics and bismuth before test, low bacterial density and peptic ulcer bleeding will lead to false negative results. This study aims to review the influencing factors of ¹³C-urea breath test in the diagnosis of Hp infection in children.

【Key words】 ¹³C-urea breath test; Helicobacter pylori; Child

Fund program: Science and Health Joint Medical Research Program of Chongqing (2019ZDXM045)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn101070-20201117-01770

幽门螺杆菌(Hp)是一种革兰阴性杆菌, 于1983年首次从胃黏膜活检标本中分离出^[1]。Hp感染与慢性胃炎、消化性溃疡、胃癌及胃黏膜相关淋巴样组织(MALT)淋巴瘤等胃肠道疾病的发生有关; 在儿童中, Hp感染可能还与口臭、生长发育落后、营养不良和难治性缺铁性贫血等胃肠外表现有关^[2]。尿素呼气试验(UBT)是诊断儿童Hp感染最常用的非侵入性检查, 易于操作、无创、无痛苦, 在诊断Hp感染及评估根除治疗效果方面均具有良好的准确性^[2-3]。用于UBT的碳同位素有¹³C和¹⁴C两种^[4]。¹³C是¹²C的天然稳定同位素, 与¹⁴C相比没有放射性, 更安全, 更适用于儿童。自Graham等^[5]在1987年首次报道了¹³C-UBT用于诊断Hp感染, 至今已进行了多次修改, 包括禁食时间、标记尿素的用量及剂型、试餐的类型、呼气样本的收集时间、检测呼气样本所采用的设备、¹³CO₂/¹²CO₂的基线增量(DOB)分界值及试验结果的表示等方面。上述因素均可影响¹³C-UBT的结果进而影响其准确性^[6], 现就¹³C-UBT诊断儿童Hp感染的相关影响因素

作一综述, 以期为临床实践提供参考。

1 ¹³C-UBT的原理

Hp能产生脲酶, 一种能将尿素分解为氨和二氧化碳(CO₂)的酶。受试者服用含¹³C同位素标记的尿素试剂后, 定植在胃黏膜中的Hp将其分解为¹³CO₂, ¹³CO₂扩散到血液中, 并随呼吸从肺部排出。收集呼出的气体作为样本, 分别在服用尿素试剂前与服用后一段时间收集气体作为呼气基线样本和呼气试验样本, 利用检测设备检测呼气样本中¹³CO₂的量。结果以¹³CO₂/¹²CO₂的DOB值表示, 即摄取尿素试剂后的¹³CO₂/¹²CO₂与基线时¹³CO₂/¹²CO₂的差值。该方法对空气中¹³CO₂/¹²CO₂的相对富集程度进行了量化, DOB值表明呼出空气中¹³CO₂与¹²CO₂比值的变化。当DOB值超过一定界值, 即可诊断Hp感染。该试验利用Hp感染患者胃内有大量脲酶的特性, 通过检测呼气样本中¹³CO₂与¹²CO₂比值的变化, 间接反映Hp的感染。

2 影响¹³C-UBT 结果的因素

2.1 禁食时间 在进行尿素呼气试验前,通常要求受试者进行一段时间的禁食,以避免餐食对试验结果的影响。对同一受试者在隔夜禁食和餐后分别给予尿素试剂的研究显示,儿童^[7]和成人^[8]餐后的平均 DOB 值均显著降低。但 Moayyedi 等^[9]对同一受试者在禁食和非禁食条件下进行呼气试验的研究中未发现显著差异。在新的数据明确阐明这个问题之前,为保证结果的准确性,北美/欧洲儿科胃肠病、肝病和营养学会(NASPGHAN/ESPGHAN)的指南建议儿童应在空腹条件下进行呼气试验^[2]。

2.2 标记尿素试剂的用量及剂型 标记尿素的剂量已从 Graham 等^[5]在最初的研究中使用的 350 mg (5 mg/kg) 逐渐减少,目前已提出了多种不同的剂量。研究表明,超过 125 mg 的剂量是不必要的,而 25 mg 不能提供较好的准确性^[10-11]。同成人一样,75 mg 的尿素在儿童中运用最广泛,在保持较好准确性的同时降低成本,获得更好的效益^[12]。此外,50 mg 的尿素也在儿童中显示出优异性能^[7]。在儿童中进行的 UBT,尿素的剂量还可取决于儿童的体质量或年龄。Cadranel 等^[13]在儿童中进行的研究显示,当尿素剂量按 2 mg/kg (最大值 100 mg) 给予时显示良好的敏感性 & 特异性。尿素暴露于口腔菌群可能会导致尿素底物水解,导致 UBT 结果出现假阳性。研究人员设计用胶囊或片剂的形式来避免这一影响,尿素胶囊、片剂在成人 UBT 研究中显示出很好的效果^[14-15]。但这些给药途径同时又带来了其他问题,如尿素胶囊、片剂在胃内的溶解和分布情况,以及尿素溶解前从胃排空的可能,从而导致的假阴性结果。目前尿素溶液仍是使用最广泛的剂型,关于胶囊、片剂等类型的尿素试剂在儿童中的应用价值仍需更多的研究来探索。

2.3 试餐的类型 UBT 中给予的试餐具有延缓胃排空、增强尿素底物在胃内的分布以及促进尿素底物与 Hp 反应的作用。试餐种类繁多,包括布丁、冰淇淋、各种饮料等。柠檬酸溶液是目前使用最广泛的试餐之一,其价格便宜、易获取,且能增强脲酶的活性,提高尿素水解量,获得更高、更快¹³CO₂ 浓度。尿素试剂与柠檬酸溶液的搭配在成人和儿童中均获得了良好的结果^[16-17]。但柠檬酸味道苦涩不易被儿童接受,苹果汁、橙汁味道良好,易被患儿接受,可作为替代品。但有观点认为试餐并不是绝对要求,取消试餐具有耐受性好、试验更简便、快速、经济等优点^[12]。Rowland 等^[7]在儿童中进行的将尿素试剂溶解在 50 mg 葡萄糖聚合物溶液及 7.5 mL 水中的试验显示无需试餐也有较好的敏感性。NASPGHAN/ESPGHAN 的指南建议儿童进行 UBT 时,应提供酸性饮料,如苹果汁、橙汁或柠檬酸溶液作为试餐,以提高尿素酶活性^[2]。

2.4 呼气样本的收集时间 在 Graham 等^[5]的最初方案中,每 10 min 收集 1 个呼吸样本,共持续 3 h。随后测试逐渐简化,目前普遍采用 2 个样本,即在给予尿素试剂前收集呼出气体作为基线样本,给予尿素试剂后一段时间收集呼出气体作为试验样本。采样过早(如 5 min 或 10 min)可能会因为口腔细菌的脲酶活性而产生假阳性结果,采样过晚可能会因为尿素从胃中排空而产生假阴性结果^[12]。Rowland 等^[7]的研究显示,在 15 min 进行的检测较在 30 min 进行的检测特异性低;而 Wang 等^[18]研究显示在 15 min 检测较在 30 min 获得了更好的敏感性和特异性。其他的采样时间,如 20 min、40 min、60 min 均在不同的研究中得到验证^[8, 19-20]。目前普遍采用的样本收集时间为摄入尿素试剂后

30 min,避免了口腔或肠道细菌脲酶的影响,同时保证较好的准确性。

2.5 检测呼气样本的设备 用于检测¹³C-UBT 呼气样本的常用设备有同位素质谱仪(IRMS)和非色散同位素选择红外光谱仪(NDIRS)。IRMS 的测量精度高、性能稳定,但价格昂贵、分析时间相对较长,相比之下,NDIRS 性能不如质谱仪稳定,但操作简单,价格适中,更受发展中国家的青睐,且研究已证明 IRMS 与 NDIRS 在诊断 Hp 感染准确性方面无明显差异,均显示良好的准确性^[21]。

2.6 DOB 分界值 ¹³C-UBT 的结果以 DOB 值表示。判断呼气试验结果是阳性还是阴性的分界值最初为 5.0‰,随后又通过受试者工作曲线、聚类分析等方法得到分界值,在不影响试验敏感性 & 特异性的情况下,分界值可以降低到 3.5‰ 或 3.0‰^[12]。也有学者在研究中使用 2.5‰、4.5‰、6.0‰ 等值作为分界值^[12]。但目前最佳的 DOB 分界值的取值仍存争议。DOB 值的大小受多种因素影响,包括测试者的年龄、性别、民族等特征及呼气试验所使用的尿素剂量、试餐、采样时间及检测设备。目前普遍推荐和采用的分界值多在 3.0‰ ~ 5.0‰ 之间(尤其 4.0‰ 最常用)^[12]。Yang 和 Seo^[22]的研究显示,4.0‰ 的分界值更适用于成人及年长儿,而在婴幼儿(尤其 ≤ 6 岁)中最佳分界值为 7.0‰。Dondi 等^[23]研究发现,在 5 岁以下儿童中将截止值从 5.0‰ 调整为 8.0‰,试验结果的特异性从 95.5% 提高至 98.1%。Leal 等^[6]对¹³C-UBT 诊断儿童 Hp 感染的 meta 分析显示,在 6 岁以下的儿童中,DOB 分界值 ≥ 6.0‰ 提高了诊断准确性。但关于儿童¹³C-UBT 的研究数量有限,以及¹³C-UBT 试验方案的多样性,目前尚无足够的证据推荐儿童¹³C-UBT 的最佳 DOB 取值。

2.7 试验结果的表示 ¹³C-UBT 的结果以 DOB 表示,结果表达为千分率(‰),并基于国际标准物质拟箭石化石(PDB)进行校正,反映呼出气体中¹³CO₂/¹²CO₂ 的变化。呼出气体中¹³CO₂ 的富集程度不仅取决于标记尿素剂量和 Hp 脲酶水解标记尿素的量,还取决于个体¹²CO₂ 的产生量和¹³CO₂ 在体内的¹²CO₂ 和碳酸氢盐池中的稀释程度。内源性 CO₂ 的产生受年龄、性别、体质量和身高等因素的影响^[24]。为消除个体间的人体测量差异对试验结果的影响,有学者提出了尿素水解率(UHR)这一概念^[25]。内源性 CO₂、UHR 的计算公式如下:消耗能量(EE) = 1.4 × 基础代谢率(BMR) (应用 Schofield 体质量 - 身高方程计算^[24]) × 239 (kcal/d);内源性 CO₂ 产生量(V_{CO₂}) = EE/134.25 (mol/d);内源性 CO₂ 产生率 = (V_{CO₂} × 1 000)/(24 × 60) (mmol/min);UHR = V_{CO₂} × DOB × 0.346 294 (μg/min)。有研究评估了 6 岁以下儿童使用 DOB 或 UHR 时获得的结果,发现使用 UHR 时假阳性率较低,使用 UHR 校正了年龄、体质量和身高的影响,较 DOB 值提供了更好的结果^[26]。

3 ¹³C-UBT 诊断儿童 Hp 感染的优势

检测 Hp 感染的试验可分为侵入性与非侵入性,侵入性试验包括组织病理学、培养和快速尿素酶试验,均需上消化道内镜检查获得的黏膜组织活检标本作为基础;非侵入性试验包括血清、尿液或唾液中的 Hp 抗体检测、粪便 Hp 抗原检测和 UBT。上消化道内镜检查费用昂贵、操作复杂,且有出血和穿孔的风险,在儿科中的应用受一定限制。培养是唯一具有 100% 特异性的试验,但敏感性欠佳,耗时长;快速尿素酶试验简单、快速、经济;组织病理学检查能直接显示细菌的存在及黏膜炎症的类型,可识别

潜在的疾病病理(如萎缩、肠化生等),但上述检测均受到取样部位及取样数量的影响。由于 Hp 在胃内呈局灶性分布,取样不当易导致假阴性结果^[27]。在这方面,¹³C-UBT 具有对全胃进行取样,反映全胃 Hp 感染状况的优势,避免了取样不当造成的假阴性结果。非侵入性检测中检测血清、尿液和唾液中的 Hp 特异性抗体对临床诊断儿童 Hp 的感染不可靠。儿童免疫功能不成熟及感染时间较短,平均抗体水平较低,导致儿童抗体检测的敏感性较差。由于机体根除 Hp 后特异性抗体的持续存在,故也不能用于调查根除治疗是否成功^[28]。**粪便 Hp 抗原检测操作简单、价格便宜,仅需收集粪便标本,影响检测结果的因素可能有粪便标本的运输储存情况及检测试剂类型等。**基于单克隆抗体的粪便抗原试验较基于多克隆抗体的粪便抗原试验具有更好的敏感性和特异性^[2]。单克隆抗体的粪便抗原试验检测 Hp 的准确性与 UBT 相似,在呼气试验配合欠佳的患儿检测中具有一定的优势。一项在欧洲进行的多中心试验比较了¹³C-UBT、粪便 Hp 抗原试验、血清 Hp 抗体检测和尿液 Hp 抗体检测诊断儿童 Hp 感染的特异性和敏感性,¹³C-UBT 在 4 种方法中具有最高的敏感性(96%)^[29]。来自 Cochrane 的一项 meta 分析评估了 4 项试验(¹³C-UBT、¹⁴C-UBT、血清 Hp 抗体和粪便 Hp 抗原试验)诊断 Hp 感染的准确性^[3]:共纳入 101 项研究,11 033 例受试者,综合敏感性分别为¹³C-UBT:0.94(95% CI:0.89~0.94)、¹⁴C-UBT:0.92(95% CI:0.89~0.94)、血清学:0.84(95% CI:0.74~0.91)、粪便 Hp 抗原试验:0.83(95% CI:0.73~0.90),¹³C-UBT 在 4 项试验中有最高的敏感性。

4 ¹³C-UBT 在诊断儿童 Hp 感染中的应用

2017 年更新的 ESPGHAN/NASPGHAN 指南中指出,初诊 Hp 感染时不推荐非侵入性检查(¹³C-UBT、粪便 Hp 抗原试验等)作为独立诊断指标,但当组织学阳性是唯一可用的侵入性试验则结合非侵入性试验的阳性结果可支持儿童 Hp 感染的诊断^[30]。我国 2015 年制定的儿童幽门螺杆菌感染诊治专家共识也指出当组织 RUT 与病理学检查结果不一致时,应进一步完善¹³C-UBT 或粪便 Hp 抗原试验协助诊断,¹³C-UBT 不单独诊断儿童 Hp 感染^[31]。ESPGHAN/NASPGHAN 指南肯定了¹³C-UBT 在评估儿童 Hp 根除效果中的作用,¹³C-UBT 或粪便 Hp 抗原单克隆试验可用于判断治疗是否成功^[30]。我国则更推荐¹³C-UBT 作为评估根除治疗结果的首选方法,粪便抗原试验作为次选^[31]。

¹³C-UBT 诊断 Hp 感染在成人及 6 岁以上儿童中显示较好的准确性,而在 6 岁以下的儿童中则显示较高的假阳性率^[3,6,29,32]。对于 6 岁以下儿童的高假阳性结果,有几种可能的解释,其中之一为内源性 CO₂ 产生的影响^[6]。在内源¹²CO₂ 生成量较少的儿童中,DOB 值可能会相应增加,导致儿童比成人更多的假阳性结果^[6,26]。将 DOB 值表示为 UHR 部分解决了这个问题,此外,通过提高诊断 Hp 感染的 DOB 分界值也可提高准确性^[6,22]。由于内源性 CO₂ 产生受年龄、身高、体质量、性别等因素的影响,成人和儿童摄入等量的标记尿素可能会使幼儿¹³CO₂ 与¹²CO₂ 的同位素比值较成人高,从而产生较高的假阳性结果^[6,26]。基于体质量给予不同剂量尿素的方法可纠正这一因素的影响,但由于每次需计算尿素的剂量,该方法未得到推广^[13,33]。假阳性率高的另一个原因可能是口腔中存在产生脲酶的微生物,如唾液链球菌、奇异变形杆菌和肺炎克雷伯杆菌等^[34-35],幼儿相较于成人更易保

留尿素试剂在口腔中而不能及时吞咽。摄入标记尿素后清洗口腔或者使用尿素胶囊、尿素片剂等方法可降低口腔产脲酶细菌对尿素试剂的消耗从而提高准确性。同成人一样,检查前服用质子泵抑制剂(PPI)、抗菌药、铋剂等药物可降低 Hp 密度,影响脲酶活性从而导致儿童呼气试验的假阴性结果^[36]。因此,ESPGHAN/NASPGHAN 指南建议在进行呼气试验前,PPI 应停用 2 周以上,抗生素和铋剂需停用 4 周以上^[30]。另外低细菌密度可能是儿童出现假阴性结果的原因之一^[2]。在儿童中,Hp 的定植密度常低于成人。¹³C-UBT 反映全胃的脲酶活性,当胃中定植菌数量少时,脲酶活性总量低,¹³CO₂ 排泄的变化可能达不到检测的阈值,若儿童与成人使用同样的界值,可能导致儿童出现更多假阴性结果,但目前尚无证据推荐儿童¹³C-UBT 的最佳 DOB 值。消化性溃疡出血是导致 Hp 检测结果出现假阴性的另一原因。一项 meta 分析对消化性溃疡出血患者检测 Hp 感染的试验进行了比较,不同试验共纳入的研究及综合敏感性分别为:快速尿素酶试验(16 项):0.67(95% CI:0.64~0.70);组织病理学(10 项):0.70(95% CI:0.66~0.74);培养(3 项):0.45(95% CI:0.39~0.51);¹³C-UBT(8 项):0.93(95% CI:0.90~0.95);粪便抗原试验(6 项):0.87(95% CI:0.82~0.91);血清学(9 项):0.88(95% CI:0.85~0.90)^[37]。结果显示¹³C-UBT 敏感性最高,粪便 Hp 抗原检测敏感性欠佳,以活检为基础的快速尿素酶试验、组织学和培养等方法的敏感性较低,虽然血清学的准确性似乎不受出血的影响,但其是一种不准确的诊断方法,也不作推荐。这些研究多是在成人中进行的,儿童中消化性溃疡出血等并发症较成人少见,因此¹³C-UBT 在儿童出血性溃疡中的诊断价值还需进一步探索。

综上,¹³C-UBT 在诊断儿童 Hp 感染和评估根除治疗效果方面显示出良好的性能,是诊断儿童 Hp 感染和评估 Hp 根除治疗效果首选的非侵入性检查。缺乏一个明确的标准化方案是目前¹³C-UBT 存在的主要问题,尽管已开展大量关于¹³C-UBT 方法学研究,但试验方案的多样性限制了对汇总敏感性和特异性的估计。¹³C-UBT 在婴幼儿中具有较高的假阳性,通过从禁食时间、标记尿素的用量及制剂、受试餐的类型、呼吸样本的收集时间、测量呼气样本所采用的设备、DOB 分界值的取值及试验结果的表示等方面不断改进,优化¹³C-UBT 性能,从而提高诊断准确性,以期及时准确诊断儿童 Hp 感染,降低 Hp 相关疾病的发病率,减轻医疗负担。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis [J]. Lancet, 1983, 321 (8336): 1273-1275. DOI: 10.1016/S0140-6736(83)92719-8.
- [2] Koletzko S, Jones NL, Goodman KJ, et al. Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for Helicobacter pylori infection in children [J]. J Pediatr Gastr Nutr, 2011, 53 (2): 230-243. DOI: 10.1097/mpg.0b013e3182227e90.
- [3] Best LM, Takwoingi Y, Siddique S, et al. Non-invasive diagnostic tests for Helicobacter pylori infection [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018, 15 (3): CD012080. DOI: 10.1002/14651858.cd012080.pub2.
- [4] Logan R. Urea breath tests in the management of Helicobacter pylori infection [J]. Gut, 1998, 43 (Suppl 1): S47-50. DOI: 10.1136/gut.43.2008.s47.
- [5] Graham D, Evans Jr D, Alpert L, et al. Campylobacter pylori detected noninvasively by the 13-C-urea breath test [J]. Lancet, 1987, 329 (8543): 1174-1177. DOI: 10.1016/S0140-6736(87)92145-3.
- [6] Leal YA, Flores LL, Fuentes Pananó EM, et al. ¹³C-urea breath test for the diagnosis of Helicobacter pylori infection in children: a systematic review and meta-analysis [J]. Helicobacter, 2011, 16 (4): 327-337. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2011.00863.x.
- [7] Rowland M, Lambert I, Gormally S, et al. Carbon 13-labeled urea breath test for the diagnosis of Helicobacter pylori infection in children [J]. J Pediatr, 1997, 131 (6): 815-820. DOI: 10.1016/S0022-3476(97)

70026-x.

[8] Braden B, Duan LP, Caspary WF, et al. More convenient ¹³C-urea breath test modifications still meet the criteria for valid diagnosis of Helicobacter pylori infection [J]. *Z Gastroenterol*, 1994, 32(4):198-202.

[9] Moayyedi P, Braunholtz D, Heminbrough E, et al. Do patients need to fast for a ¹³C-urea breath test? [J]. *Eur J Gastroen Hepat*, 1997, 9(3):275-277. DOI:10.1097/00042737-199703 000-00010.

[10] Klein PD, Malaty HM, Martin RF, et al. Noninvasive detection of Helicobacter pylori infection in clinical practice; the ¹³C urea breath test [J]. *Am J Gastroenterol*, 1996, 91(4):690-694.

[11] Coelho LGV, Silva Jr AED, Coelho MCDF, et al. Does low dose ¹³C-urea breath test maintain a satisfactory accuracy in diagnosing Helicobacter pylori infection? [J]. *Arq Gastroenterol*, 2011, 48(2):104-108. DOI: 10.1590/s0004-28032011000200004.

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

[13] Cadranel S, Corvaglia L, Bontems P, et al. Detection of Helicobacter pylori infection in children with a standardized and simplified ¹³C-urea breath test [J]. *J Pediatr Gastr Nutr*, 1998, 27(3):275-280. DOI:10.1097/00005176-199809000-00001.

[14] Vaira D, Gatta L, Ricci C, et al. Accuracy of urea breath tests tablets after 10 minutes compared with standard 30 minutes to diagnose and monitoring Helicobacter pylori infection; a randomized controlled trial [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2009, 43(7):693-694. DOI: 10.1097/mcg.0b013e318193e487.

[15] Bielanski W, Konturek SJ. New approach to ¹³C-urea breath test; capsule-based modification with low-dose of ¹³C-urea in the diagnosis of Helicobacter pylori infection [J]. *J Physiol Pharmacol*, 1996, 47(3):545-553.

[16] Dominguez-Munoz 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.

[17] Kalach N, Briet F, Raymond J, et al. The 13 carbon urea breath test for the noninvasive detection of Helicobacter pylori in children; comparison with culture and determination of minimum analysis requirements [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1998, 26(3):291-296. DOI: 10.1097/00005176-199803000-00010.

[18] Wang WM, Lee SC, Wu DC, et al. Simplified ¹³C-urea breath test for the diagnosis of Helicobacter pylori infection - the availability of without fasting and without test meal [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2000, 16(12):607-613.

[19] Behrens R, Lang T, Keller KM, et al. Dual versus triple therapy of Helicobacter pylori infection; results of a multicentre trial [J]. *Arch Dis Child*, 1999, 81(1):68-70. DOI:10.1136/adc.81.1.68.

[20] Eltumi M, Brueton MJ, Francis N. Diagnosis of Helicobacter pylori gastritis in children using the ¹³C urea breath test [J]. *J Clin Gastroenterol*, 1999, 28(3):238-240. DOI:10.1097/00004836-199904000-00010.

[21] Coelho L, Reber M, Passos M, et al. Application of isotope-selective non-dispersive infrared spectrometry for the evaluation of the ¹³C-urea breath test; comparison with three concordant methods [J]. *Braz J Med Biol Res*, 1999, 32(12):1493-1497. DOI:10.1007/s005350050092.

[22] Yang HR, Seo JK. Diagnostic accuracy of the ¹³C-urea breath test in children; adjustment of the cut-off value according to age [J]. *J Gastroen Hepatol*, 2005, 20(2):264-269. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2004.03541.x.

[23] Dondi E, Rapa A, Boldorini R, et al. High accuracy of noninvasive tests to diagnose Helicobacter pylori infection in very young children [J]. *J Pediatr*, 2006, 149(6):817-821. DOI:10.1016/j.jpeds.2006.08.047.

[24] Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work [J]. *Hum Nutr Clin Nutr*, 1985, 39(1):5-41.

[25] Klein PD, Malaty HM, Czinn SJ, et al. Normalizing results of ¹³C-urea breath testing for CO₂ production rates in children [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1999, 29(3):297-301. DOI:10.1097/00005176-199909000-00011.

[26] Yang HR, Ko JS, Seo JK. Does the diagnostic accuracy of the ¹³C-urea breath test vary with age even after the application of urea hydrolysis rate? [J]. *Helicobacter*, 2008, 13(4):239-244. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2008.00608.x.

[27] Genta RM, Graham DY. Comparison of biopsy sites for the histopathologic diagnosis of Helicobacter pylori; a topographic study of H. pylori density and distribution [J]. *Gastrointest Endosc*, 1994, 40(3):342-345. DOI:10.1016/s0016-5107(94)70067-2.

[28] Guarner J, Kalach N, Elitsur Y, et al. Helicobacter pylori diagnostic tests in children; review of the literature from 1999 to 2009 [J]. *Eur J Pediatr*, 2010, 169(1):15-25. DOI:10.1007/s00431-009-1033-x.

[29] Mégraud F, European Paediatric Task Force on Helicobacter pylori. Comparison of non-invasive tests to detect Helicobacter pylori infection in children and adolescents; results of a multicenter European study [J]. *J Pediatr*, 2005, 146(2):198-203. DOI:10.1016/j.jpeds.2004.10.044.

[30] Jones NL, Koletzko S, Goodman K, et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN guidelines for the management of Helicobacter pylori in children and adolescents (update 2016) [J]. *J Pediatr Gastr Nutr*, 2017, 64(6):991-1003. DOI:10.1907/mpg.0000000000001594.

[31] 中华医学会儿科学分会消化学组.《中华儿科杂志》编辑委员会.儿童幽门螺杆菌感染诊治专家共识 [J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53(7):496-498. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2015.07.006. The Subspecialty Group of Gastroenterology, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; The Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics. Expert consensus on diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection in children [J]. *Chin J Pediatr*, 2015, 53(7):496-498. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2015.07.006.

[32] Ferwana M, Abdulmajeed I, Alhajahmed A, et al. Accuracy of urea breath test in Helicobacter pylori infection; meta-analysis [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(4):1305-1314. DOI:10.3748/wjg.v21.i4.1305.

[33] Delvin EE, Brazier JL, Deslandres C, et al. Accuracy of the [¹³C]-urea breath test in diagnosing Helicobacter pylori gastritis in pediatric patients [J]. *J Pediatr Gastr Nutr*, 1999, 28(1):59-62. DOI:10.1097/00005176-199901000-00014.

[34] Imrie C, Rowland M, Bourke B, et al. Limitations to carbon 13-labeled urea breath testing for Helicobacter pylori in infants [J]. *J Pediatr*, 2001, 139(5):734-737. DOI:10.1067/mpd.2001.118398.

[35] Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, et al. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity [J]. *J Clin Microbiol*, 2005, 43(11):5721-5732. DOI:10.1128/jcm.43.11.5721-5732.2005.

[36] 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/gutjnl2016-3.12288.

[37] Gisbert JP, Abairra V. Accuracy of Helicobacter pylori diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer; a systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101(4):848-863. DOI:10.1111/j.1572-0241.2006.00528.x.

(收稿日期:2020-11-17)
(本文编辑:臧赫)

• 广告目次 •

《中华实用儿科临床杂志》2022 年第 37 卷第 7 期广告目次

封 2 国药控股星鲨制药(厦门)有限公司
 对封 2 上海联合赛尔生物工程有限公司
 对中文目录 1 江苏爱朋医疗科技股份有限公司
 封 3 《中华医学杂志》社有限责任公司
 封 4 北京英诺特生物技术有限公司

维生素 D 滴剂(胶囊型)
 珍怡(注射用重组人生长激素)
 诺斯清(生理性海水鼻腔护理喷雾器)
 中华医学期刊全文数据库
 肺炎支原体 IgM 抗体、肺炎衣原体 IgM 抗体、
 呼吸道合胞病毒 IgM 抗体、腺病毒 IgM 抗体、
 柯萨奇病毒 B 组 IgM 抗体联合检测试剂盒(胶体金法)

