

^{14}C -氨基比林呼气试验在肝脏疾病中的应用

唐恭顺, 匡安仁

唐恭顺, 匡安仁, 四川大学华西医院核医学科 四川省成都市 610041
项目负责人: 匡安仁, 610041, 四川省成都市, 四川大学华西医院核医学科.
tgs028@hotmail.com
电话: 028-85422400 传真: 028-85422696
收稿日期: 2003-11-18 接受日期: 2004-02-01

摘要

肝脏是药物代谢解毒器官, 药物介入肝功能试验包括肝细胞微粒体、线粒体和细胞质功能试验三类。 ^{14}C -氨基比林在肝细胞微粒体代谢, ^{14}C -氨基比林呼气试验(ABT)定量反映肝细胞功能, ABT值与肝组织学损害严重程度和病情严重程度密切相关。肝炎、肝硬化、酒精性肝病、脂肪肝和肝癌时ABT值降低, 原发性胆汁性肝硬化早期ABT值正常。ABT可及早发现肝移植术后排斥反应, 可作为肝动脉栓塞化疗术、门腔分流术及药物治疗效果随访手段。ABT是门脉性肝硬化、酒精性肝病、肝移植术的预后因子。 ^{14}C -氨基比林呼气试验安全、价廉、方便、非侵入, 有望临床常规使用。

唐恭顺, 匡安仁. ^{14}C -氨基比林呼气试验在肝脏疾病中的应用. 世界华人消化杂志 2004;12(5):1184-1187

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/12/1184.asp>

0 引言

肝脏代谢药物的能力可作为肝功能指标。 ^{14}C -氨基比林在肝细胞微粒体内代谢, 其代谢过程反映肝细胞微粒体功能。1975年便有人用口服 ^{14}C -氨基比林法, 测定呼出气 $^{14}\text{CO}_2$, 获得肝病患者的药物定量肝代谢功能、诊断肝脏疾病、随访疗效、估计预后^[1]。但目前临床上仍未普遍开展 ^{14}C -氨基比林呼气试验(ABT)。

同时, 肝脏疾病是危害人类健康的重要疾病群, 全世界约有3.5亿人呈乙肝病毒持续感染状态, 美国2000年死于肝硬化和肝癌者达26 552人, 居死因的第12位^[2]。

因此, 本文以ABT或aminopyrine breath test为关键词, 从PubMed和OVID数据库收集筛选文献, 借助四川大学图书馆医学馆刊物, 综述ABT的临床研究成果和存在的问题。

1 原理和方法

1.1 药物定量肝功能试验 不同药物有不同代谢途径, 反映不同方面的肝细胞功能, 现有的药物定量肝功能试验可分为三类。

1.1.1 肝细胞微粒体功能 (1)非选择性细胞色素P450功能试验: 氨基比林呼气试验、安替比林呼吸试验、三

甲双酮试验。(2)选择性细胞色素P450功能试验: 氯唑沙宗呼吸试验、非那西丁呼吸试验、乙酰胺甲氧基苯呼吸试验、咖啡因呼吸试验、安定呼吸试验、红霉素呼吸试验、利多卡因呼吸试验、咪唑安定呼吸试验。1.1.2 肝细胞质功能 半乳糖呼吸试验和苯丙氨酸呼吸试验。代谢发生在细胞质, 因而反映细胞质功能。

1.1.3 肝细胞线粒体功能 α -酮戊二酸呼吸试验和蛋氨酸呼吸试验。常用于评价酒精导致的肝细胞线粒体损害。

1.2 ABT

1.2.1 氨基比林代谢 氨基比林体内过程和代谢已较清楚。口服氨基比林后, 血药峰时1.5 h, 生物半衰期2-3 h, 血浆蛋白结合率15%。氨基比林主要在肝细胞微粒体代谢, 经细胞色素P450同工酶系, 特别是UT-2、UT-4、PB-4和MC-5代谢, 原形排除很少^[3]。 ^{14}C 标记在氨基比林的氮甲基上, ^{14}C -氨基比林和氨基比林的化学性质、生物学行为完全相同。主要代谢途径: (1)N-去甲基化形成4-甲氨基安替比林、4-氨基安替比林和甲醛。甲醛又进一步氧化为重碳酸盐, 其中30%的重碳酸盐以 $^{14}\text{CO}_2$ 形式呼出, 其余储存于体内。(2)酰化形成4-乙酰氨基安替比林和4-甲酰氨基安替比林。N-去甲基化是氨基比林代谢的限速步骤^[4]。

一般认为, 4-甲氨基安替比林MAA是微粒体产生的主要代谢物^[3]。但也有证据表明口服氨基比林后24 h尿中4-乙酰氨基安替比林含量最高^[5]。

1.2.2 ABT方法 (1)口服 ^{14}C -氨基比林(0.5-2 μCi)后, 30-120 min某时点令受试者向液闪瓶内(海胺2 mL, 乙醇2 mL)吹气。当2 mmol的 CO_2 与海胺完全反应pH小于9时, 指示剂百里酚酞(thymolphthalein)由蓝色变为无色。(2)测定出每mmol CO_2 中 $^{14}\text{CO}_2$ 的放射性计数。(3)由每小时每公斤体重平均产生9 mmol内源性 CO_2 , 计算出累计2 h(或其他时段)呼出气的放射性计数。(4)求出累计2 h(或其他时段)呼出气放射性计数占给予量的百分比^[1]。百分比法是目前最常用的计算方法, ABT值正常范围界于5-10%间, 各实验室应建立自己的正常值。

2 临床应用

2.1 慢性肝炎 ABT值降低是由于慢性肝炎时肝细胞损害、肝纤维化。肝组织病损越重, ABT值越低。慢性肝炎患者ABT值与肝组织炎症、纤维化分级和Child-Pugh评分明显相关^[6]。慢性活动性肝炎较慢性迁延性肝炎ABT值降低更明显。

2.2 门脉性肝硬化

2.2.1 ABT与肝硬化严重程度 大量报道肝硬化患者ABT值明显低于正常人. 肝组织纤维化评分与ABT值呈负相关^[7].

肝硬化的确诊和组织学损害严重程度的判断以肝活检为金标准, 该法患者不易接受. 肝功能损害严重程度常用 Child-Pugh 评分表示, 临床医师又以有无腹水、肝性脑病、门脉高压将肝硬化分为代偿期和非代偿期. 寻找一种能诊断肝硬化、与肝硬化组织学损害程度平行、与 Child-Pugh 评分呈正相关, 代偿期和非代偿期有较大差异的无创性检查是临床医生的愿望. 门脉性肝硬化患者肝细胞数量减少, ABT值下降, 较好地满足了这一需求. 如果ABT与传统肝生化检查、超声检查相结合, 能更好地达到这一目的.

2.2.2 疗效评价 ABT反映术后肝功能变化比其他方法灵敏. Horsmans et al^[8]报道, 门腔静脉分流术后 6-12 mo ABT值明显下降, 12-24 mo 间保持稳定. 而同期凝血酶原时间、血清白蛋白、胆红素无明显改变.

ABT可评价肝硬化经颈静脉肝内门体支架分流术疗效^[9]. 如术后门静脉压力下降, ABT值没有明显变化, 说明疗效好、未损害肝功能.

2.2.3 预后评价 理想的预后分析模型是仅用几个主要因素正确判断患者预后, 并能通过观察这几个因素的变化, 研究某种处理方案的有效性. ABT反映肝硬化患者肝细胞残留数量, 是独立的预后因素, 是预后分析模型的理想指标^[10].

定期测定ABT对评价预后具有重要意义. 进展期肝硬化患者ABT值进行性下降, 到死前 1a, ABT下降更明显^[10]. 建议每 4-6 mo 测定 1 次.

ABT值也用于评价门腔静脉分流术预后, 术后生存 1 a 以上者术前ABT值明显高于 1 a 以下者^[8].

2.3 慢性肝炎和肝硬化的鉴别诊断 慢性肝炎是否有肝硬化是临床医生面临的难题, 只有肝活检才能明确诊断. ABT可无创性提示慢性肝炎和肝硬化. 通常ABT值轻度降低时慢性肝炎可能性大, 明显降低时肝硬化可能性较大.

文献显示, 持续丙型肝炎病毒感染者, ABT值在肝组织学正常、炎变、硬化三组间有较大差距($P < 0.005$)^[7].

2.4 酒精性肝病 酒精使肝细胞线粒体损害. 长期饮酒使肝细胞脂肪变性, 继之酒精性肝炎、肝细胞坏死、纤维化、肝硬化, 重者出现肝功能衰竭.

2.4.1 酒精代谢过程 饮入酒精主要在小肠吸收, 经肝细胞质内乙醇脱氢酶作用生成乙醛, 再经胞质乙醛脱氢酶1和线粒体乙醛脱氢酶2作用生成乙酸, 最终生成 CO_2 和 H_2O ^[11]. 一般认为乙醛脱氢酶2是限速酶, 但也有人认为乙醇代谢率决定于肝功能, 而不是乙醇脱氢酶和乙醛脱氢酶.

2.4.2 ABT用于诊断 长期饮酒无肝硬化者ABT值增加, 有酒精性肝硬化时ABT值降低^[12], 但血清酶学指标和血浆蛋白不能鉴别饮酒者有无肝硬化.

2.4.3 评价病损程度 ABT值与酒精性肝病组织学损害严重程度平行^[13].

2.4.4 评价预后 ABT值是预后因素, ABT值越高, 预后越好. ABT值小于 1%、1-2%、大于 2% 三组的 4 a 生存率分别是 17%, 35%, 68%. 酒精性肝硬化ABT值大于 2% 者 1 a 死亡率仅 11%, 小于 2% 者达 53.5%^[14].

2.4.5 评价疗效 戒酒改善肝功能可用ABT评价. 酒精性代偿性肝硬化者戒酒 1 wk 后, ABT值明显增加^[13]. 戒酒数年后ABT值增加 0.14%^[15].

ABT可用于评价肝药物代谢能力. 苯巴比妥能诱导正常人氨基比林代谢, 不能使酒精性肝硬化ABT值回升, 因肝脏已耗尽对氨基比林的代谢储备能力.

双硫仑戒酒是因其抑制乙醛脱氢酶活性, 使血中乙醛增多. 乙醛导致正常人恶心、外周血管阻力下降使血压下降、心输出量增加出现心悸和面色潮红. 但服用双硫仑后的症状个体差异很大, 且通常不能使酒精性肝病患者出现上述症状, 误导用药. 乙醛增多使ABT值增高且二者相关性好, 双硫仑治疗中ABT值和血浆乙醛浓度呈正相关. 由于ABT简便、间接反映血浆乙醛浓度, 可用于指示双硫仑已用量、监测和预防双硫仑-乙醛中毒.

2.5 原发性胆汁性肝硬化 原发性胆汁性肝硬化是原因不明的肝内胆道疾病. 胆汁郁积不影响氨基比林代谢, ABT用于诊断胆汁淤积性疾病作用有限. 原发性胆汁性肝硬化早期ABT正常, 后期肝细胞衰竭时ABT值明显降低.

ABT可用于鉴别胆汁淤积和肝细胞疾病. 高胆红素血症时, 如果ABT值降低, 则说明是肝细胞疾病, 如果ABT正常则可能是胆汁淤积性肝病. ABT不是原发性胆汁性肝硬化的预后指标^[16].

2.6 脂肪肝 包括非酒精性脂肪肝炎(steatohepatitis)和非酒精性脂肪肝病(NASH). 肥胖、糖尿病、高甘油三酯血症等是脂肪肝的危险因素^[17]. 脂肪肝肝功能可用ABT、血清胆红素、白蛋白、凝血酶原时间评价.

由于细胞色素P450酶系活性降低, 脂肪肝 ^{14}C 排出速度减慢, $^{14}\text{CO}_2$ 排除率较正常人低^[1].

2.7 原发性肝癌 原发性肝细胞癌术前一般是依据CT进行分期, 再结合体征和症状进行综合考虑是否手术. 术前决策时有一部分患者处于“灰色区域”, 手术的风险是术后肝功能衰竭, 此时用ABT可以帮助决定是否手术.

ABT可用于评价肝动脉栓塞化疗术(TACE)安全性, Bianco et al^[18]观察到15例肝硬化合并肝癌患者TACE术前和术后 1 d、7 d 的ABT值无明显改变, 因此认为TACE安全.

ABT反映肝细胞药物代谢能力, 一般认为TACE术后需待ABT正常才能行肝部分切除术.

2.8 肝移植

2.8.1 排异反应 肝移植术后无排异反应时, ABT值进行性增加; 发生排异反应时, ABT值降低^[19].

ABT 诊断排异反应比其他指标灵敏, 推荐术后连续检测 ABT 值^[20]. 转氨酶、胆红素、凝血酶原时间、胆汁排出和体温变化无明显规律. 排异反应者用甲基强的松龙治疗好转后 ABT 值恢复正常. 因此 ABT 可用于监测排异反应的疗效.

2.8.2 预后 研究表明, ABT 预测移植术后与腹水和 Child-Puff 评分相当甚至更好^[21-22].

3 ABT 的影响因素

慢性肝病患者的近期用药情况、并发症有无、一般情况和基础代谢水平等因素影响 ABT, 解释结果时应注意如下因素.

3.1 近期用药 许多药物和环境因素干扰 ABT. 如苯巴比妥、导眠能、苯妥英、类固醇、螺内酯、双硫仑诱导氨基比林去甲基化, 使 ABT 值增加. 相反, 甲氟咪胍、别嘌呤醇、阿苯达唑、细胞增生抑制药、干扰素、流行性感胃接种、接触杀虫剂、外源性雌性激素抑制氨基比林去甲基化, 使 ABT 值降低^[23].

3.2 基础代谢率 ABT 受基础代谢率的影响较大. ¹⁴C-氨基比林的终末代谢产物 ¹⁴CO₂ 将溶入机体 CO₂ 中央池, 因此机体实际内源性 CO₂ 产量影响 ABT 的结果. 例如强体力活动、发热、甲亢、进餐使 ABT 值增加, 睡眠不足、甲低、低温使 ABT 值降低.

3.3 并发症 肝硬化并发充血性心力衰竭和慢性肾功能不全时, ABT 值降低.

3.4 生活习惯 吸烟使 ABT 值增加. 酒精抑制氨基比林去甲基化, 饮酒后 ABT 值降低^[24]. 作 ABT 前应当告诉患者禁烟酒.

3.5 年龄和性别 成人随年龄增长 ABT 值逐渐降低, 性别间 ABT 无差异. 婴儿 ABT 值与年龄呈正相关, 且男婴 ABT 明显高于女婴. 建议各实验室应建立不同年龄段儿童 ABT 正常值.

3.6 营养状况 慢性肝病伴营养不良者很常见, 其与 ABT 的关系尚不清楚. 有人认为营养不良, 特别是蛋白质摄入不足可使安替比林、茶碱清除率减低, 但目前文献数量有限^[25-26].

另外, 胃肠功能也影响口服给药法 ABT 值.

4 安全性

ABT 安全, 同一个受试者可以重复检查. 有报道长期服用氨基比林可导致 1/40 000 患者粒细胞缺乏. ABT 口服的氨基比林仅有 5×10^{-6} - 1×10^{-5} mmol/L, 未见引起粒细胞缺乏的报道. 一次 ABT, 每个受试者仅接受 0.5-2.5 mrem 照射, 低于 1 次胸透辐照量^[15].

肝脏疾病肝细胞损害时 ABT 值降低, ABT 值与病情严重程度、肝脏组织学损害程度密切相关. ABT 可用于随访疗效和评价预后. ABT 简便、无创、廉价、安全, 有望成为临床常规项目.

目前 ABT 临床应用不普遍的原因可能与如下因素

有关: (1) 支持依据研究数量不足: 作为诊断性试验, 缺乏前瞻性具有活检资料的大样本多中心研究结果; 作为评价药物、手术、戒酒后的疗效指标研究例数太少, 并缺乏与常规生化指标评价疗效时的对比研究和相关性研究; 作为预后因素, 应有依据支持 ABT 是各种预后因素中的最佳因素之一, 能准确估计预后, 并能反映病毒性或酒精性肝病的病理生理和病损程度. (2) 技术因素: 必须使用液闪仪; 受检者需等待 30 min-2 h.

我们面临如下问题: 药物定量肝功能试验种类多, 应选择哪一种进行深入研究? ABT 能否作为肝穿刺活检前的筛选试验? ABT 能否鉴别诊断肝硬化代偿期和失代偿期? ABT 可引用的近期研究文献较少, 我们应进一步丰富 ABT 用于各种肝病诊断、疗效随访、预后价值的研究, 为 meta 分析提供材料.

5 参考文献

- Hepner GW, Vesell ES. Quantitative assessment of hepatic function by breath analysis after oral administration of (¹⁴C) aminopyrine. *Ann Intern Med* 1975;83:632-638
- Minino AM, Arias E, Kochanek KD, Murphy SL, Smith BL. Deaths: final data for 2000. *Natl Vital Stat Rep* 2002;50:1-119
- Imaoka S, Inoue K, Funae Y. Aminopyrine metabolism by multiple forms of cytochrome P-450 from rat liver microsomes: simultaneous quantitation of four aminopyrine metabolites by high-performance liquid chromatography. *Arch Biochem Biophys* 1988;265:159-170
- Slusher LB, Park SS, Gelboin HV, Vesell ES. Studies on the metabolism of aminopyrine, antipyrine and theophylline using monoclonal antibodies to cytochrome P-450 isozymes purified from rat liver. *Biochem Pharmacol* 1987;36:2359-2367
- Agundez JA, Martinez C, Benitez J. Metabolism of aminopyrine and derivatives in man: in vivo study of monomeric and polymorphic metabolic pathways. *Xenobiotica* 1995;25:417-427
- Herold C, Heinz R, Niedobitek G, Schneider T, Hahn EG, Schuppan D. Quantitative testing of liver function in relation to fibrosis in patients with chronic hepatitis B and C. *Liver* 2001;21:260-265
- Giannini E, Fasoli A, Chiarbonello B, Malfatti F, Romagnoli P, Botta F, Testa E, Polegato S, Fumagalli A, Testa R. ¹³C-aminopyrine breath test to evaluate severity of disease in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:717-725
- Horsmans Y, Lejeune D, Geubel AP, Otte JB, Pauwels S. Hepatic [¹⁴C]aminopyrine demethylation capacity after portocaval shunting. Comparative study in patients with and without arterialization of portal vein. *Dig Dis Sci* 1993;38:2177-2182
- Baron A, Gulberg V, Sauter G, Waggenshauser T, Reiser M, Gerbes AL. Effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) on quantitative liver function tests. *Hepatogastroenterology* 1998;45:2315-2321
- Merkel C, Morabito A, Sacerdoti D, Bolognesi M, Angeli P, Gatta A. Updating prognosis of cirrhosis by Cox's regression model using Child-Pugh score and aminopyrine breath test as time-dependent covariates. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998;30:276-282
- Li TK, Yin SJ, Crabb DW, O'Connor S, Ramchandani VA. Genetic and environmental influences on alcohol metabolism in humans. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:136-144
- Lewis KO, Nicholson G, Lance P, Paton A. Aminopyrine breath test in alcoholic liver disease and in patients on enzyme-inducing drugs. *J Clin Pathol* 1977;30:1040-1043
- Saunders JB, Lewis KO, Paton A. Early diagnosis of alcoholic cirrhosis by the aminopyrine breath test. *Gastroenterology* 1980;79:112-114