

关于尿素碳 13 呼气试验使用药物剂型及剂量说明

前言：以下为某企业或代表撰写的文章《尿素[13C]片呼气试验药盒 45mg 片剂与 75mg 散剂及 75mg 胶囊剂的比较》，现针对原文进行详细的解剖分析：

尿素[¹³C]试剂作为 ¹³C-呼气试验的底物，自 20 世纪末至今已历经几代产品的完善，逐渐发展成现在低剂量、服用方便且能有效避免结果假阳性或假阴性的片剂（存疑点一），其历史沿革及产品的完善过程大致如下：

第一代产品：二十世纪 90 年代末期意大利生产的 ¹³C-尿素水溶剂及加拿大生产的粉状散剂或颗粒剂（国内仿制品如北京勃然药业生产的 75mg 散剂（存疑点二）），该产品也出现在 ¹³C-呼气试验推广的初期，如加拿大试剂在中国批准上市的时间是 1999 年，该种剂型缺乏对很多影响实验结果的因素的认识和考虑，譬如该产品因为都是要先溶解后饮服（存疑点三），势必接触口腔内的杂菌，容易造成很多的假阳性（存疑点四），另外更大的缺陷在于这一类剂型都加入了大量的柠檬酸，而 ¹³C-尿素很容易和柠檬酸起反应形成一种新的化合物—¹³C-氨基甲酯，而该化合物不能被幽门螺杆菌的尿素酶所分解，此情况下自然会出现很多假阴性，故这一类早期产品目前在国外已不再沿用（存疑点五）。

第二代产品：法国等国家生产的 ¹³C-尿素胶囊剂（国内仿制品如深圳中核海得威生物科技有限公司生产的 75mg 纯尿素胶囊，国家药监局 2005 年批准上市），该类剂型有诸多问题，譬如：胶囊剂因为是非完全密封的包装，故很容易潮解（存疑点六），¹³C-尿素潮解后会产生 ¹³CO₂和 NH₃，跑到空气中去了，故我们屡屡可以看到，原来很大的一个胶囊，最后皱缩成一个米粒儿大小的异物。另外，胶囊剂因为有厚的胶囊皮，在胃内崩解速度太慢，长达 20 分钟之久（存疑点七），并且，即使好不容易崩解开了，胶囊内的药粉也会粘附在像口香糖一样的胶囊皮上（胶囊由动物明胶制成，粘度极高，阻碍了药粉在胃内的扩散），而幽门螺旋杆菌在胃内是灶性分布的，这样就好严重影响了检测结果的准确性。最近全国医疗行业在集中查处毒胶囊的药品，很多省市已经明令禁用胶囊药剂。在此大背景下，远离胶囊制剂是最明智的选择（存疑点八）。

第三代产品：最近几年，瑞士、德国、澳大利亚等国家开始研发并生产片剂（大都为 50mg 剂型），国内制品如北京海德润医药集团有限公司生产的 45mg 片

剂，于 2008 年获准在国内上市。该类剂型在前面两代产品的基础上进行了改进：1、因为有膜衣包被片剂，故避免了口腔杂菌的假阳性（存疑点九）。2、膜衣的包被有效隔绝空气中的水分，有效避免潮解。3、加入崩解剂让服下的片剂在 1 分钟内崩解，迅速释出有效成分，让试验结果更准确，并大大缩短取样时间至 15 分钟。4、由于技术上的改进，故可以 45mg 的小剂量获得与 75mg 剂量同等的结果，并且由于尿素毕竟是人体的代谢废物，越小的剂量对人体越有益，45mg 片剂显然满足了这个要求（存疑点十）。

综上所述：45mg¹³C-尿素片剂是迄今技术上最先进、最完善的¹³C-呼气试验底物，它有效地解决了早期剂型的假阳性假阴性问题、潮解问题、代谢废物摄入过多问题，并大大缩短了试验时间，堪称完美（“完美”的说法过于极端，世界前 10 名医疗企业罗氏，其著名的 PCT 检测虽然精准度高达 98%以上，但是也无法称为完美）

以上文章的内容存在许多与客观事实不符、言辞不严谨不科学的地方，具体如下：

存疑点一：

尿素[¹³C]试剂作为¹³C-呼气试验的底物，自 20 世纪末至今已历经几代产品的完善，逐渐发展成现在低剂量、服用方便且能有效避免结果假阳性或假阴性的片剂。

客观事实：

1. 结果假阳性或假阴性是所有检测手段都无法完全避免的情况，并没有哪一种检测的灵敏度及特异性能达到 100%，这是基本医学常识！
2. 目前所有国内外市场上使用的尿素呼气试验用于检测幽门螺杆菌，均需要使用到检测仪器及配套试剂盒。造成假阳性或假阴性的结果不能仅限于该试剂盒运用到的尿素药物的剂型，还取决于环境、检测仪器、人为操作、受试者身体状况或服药史、试剂质量问题等其他许多因素，所谓的“低剂量及片剂”，并不是尿素呼气试验中避免假阳性或假阴性的唯一标准。

存疑点二：

国内仿制品如北京勃然药业生产的 75mg 散剂。

客观事实：

根据国家药监局查询所得北京勃然药业生产的尿素[13C]试剂剂型为颗粒剂。如下图：



The screenshot shows the NMPA website interface. At the top, there is the NMPA logo and name in Chinese and English. To the right, there are links for 'China Drug Supervision', 'China Pharmacy', 'China Drug APP', 'Email', and 'Government Information Reporting'. Below this is a search bar with the placeholder text '请输入关键字'. The main navigation bar includes 'Home', 'Institution Overview', 'Government Openness', 'Drugs', 'Medical Devices', and 'Cosmetics'. The 'Drugs' section is selected, and a sub-menu 'Domestic Drugs' is visible. The product information displayed is as follows:

批准文号	国药准字H20061169
产品名称	尿素 [13C] 呼气试验诊断试剂盒
英文名称	Urea [13C] Breath Test Kit
商品名	
剂型	颗粒剂
规格	每瓶5g,含尿素 [13C] 75mg; 每瓶3.3g,含尿素 [13C] 50mg
生产单位	北京勃然制药有限公司
生产地址	北京市昌平区科技园流村工业区
产品类别	化学药品

存疑点三、四：

譬如该类产品因为都是要先溶解后饮服，势必接触口腔内的杂菌，容易造成很多的假阳性

客观事实：

并不是所有添加柠檬酸或需要服用试餐的产品都需要把尿素进行溶解。日本及美国厂家，加拿大及法国的尿素碳 13 呼气试验厂家的尿素碳 13 均为片剂，其片剂在生产压片之前均已混入酸化剂，最终呈现出来的是一颗已含有酸化剂的尿素碳 13 片剂。此外，无论是颗粒剂还是片剂，进入口中都会直接接触口腔中的杂菌，只有胶囊剂才能最大限度地保护尿素药物直接进入胃部，具体可参照肠溶胶囊剂的原理。

存疑点五：

13C-尿素很容易和柠檬酸起反应形成一种新的化合物—13C-氨基甲酯，而该化合物不能被幽门螺杆菌的尿素酶所分解，此情况下自然会出现很多假阴性，故这一类早期产品目前在国外已不再沿用。

客观事实：

日本大冢、日本住友制药，加拿大 HELIKIT 至今都在使用酸化剂配方，这种“国外早已不再沿用”的说法实属于歪曲事实。且柠檬酸仅仅为其中一种酸化剂，某些厂家（如德国 INFAI）并不使用柠檬酸，而是直接饮用橙汁。

存疑点六：

胶囊剂因为是非完全密封的包装，故很容易潮解。

客观事实：

无论是何种剂型的药物，若保存或密封不当都会造成药物受潮而变形的结果，胶囊剂、片剂及颗粒剂均会出现此类情况。另外该原文所说的“胶囊剂是非完全密封的包装”并不专业，胶囊壳固然不是密封的，但是厂家生产时都会把单个胶囊装入药用 PVC 硬片中，外层再用铝箔袋进行密封。片剂药物亦是如此。

存疑点七：

胶囊剂因为有厚的胶囊皮，在胃内崩解速度太慢，长达 20 分钟之久。

客观事实：

1. 固体制剂（胶囊剂、片剂）口服后经胃肠道崩解成小颗粒，药物被释放出来起作用。根据中国药典 2015 年版描述，普通胶囊剂崩解时限为 30 分钟以内，普通口服片剂崩解时限为 15 分钟以内，请注意用词“以内”。尿素是普通的可溶性药物，海得威的尿素^[13C]胶囊的崩解时限为 2~3 分钟，符合中国药典规定的普通胶囊崩解时限为 30 分钟以内。
2. 无论药物的崩解时限是多少，目前国外原研厂家、国内尿素碳 13 呼气试验领头厂家，其试验均设定在 30 分钟后吹气，因为经过各自厂家的临床试验验证，该时间段是收集受检者 CO₂ 气体的最佳时段。

存疑点八：

最近全国医疗行业在集中查处毒胶囊的药品，很多省市已经明令禁用胶囊药剂。在此大背景下，远离胶囊制剂是最明智的选择。

客观事实：

中国“毒胶囊”事件是指 2012 年央视曝光的河北一些企业用石灰处理皮革废料制成工业明胶（这类胶囊重金属铬超标），随后被绍兴新昌一些企业用来制成药用胶囊，从而流入药品企业，进入患者腹中。事件至今已经隔了 7 年，目前

没有类似事件的报道。各种剂型的药物都是人类根据需求而发明的产品，不同剂型的药物均有其存在的意义。远离胶囊剂这种说法实属可笑，使用“毒胶囊”是某些药企的不道德行为，不能说因为毒胶囊事件而否定所有的胶囊药物。正如最近的假疫苗事件，人类并不会因此而不再生产使用疫苗制剂。再如“三聚氰胺奶粉”事件，人类也并不会因此不喝牛奶。

存疑点九：

国内制品如北京海德润医药集团有限公司生产的 45mg 片剂，于 2008 年获准在国内上市。该类剂型在前面两代产品的基础上进行了改进：因为有膜衣包被片剂，故避免了口腔杂菌的假阳性。

客观事实：

胶囊剂亦可减少口腔杂菌的干扰，但是不能认为完全避免，这是医学常识，该原作者用词过于绝对，不符合医疗行业的科学严谨的态度。

存疑点十：

由于技术上的改进，故可以 45mg 的小剂量获得与 75mg 剂量同等的结果，并且由于尿素毕竟是人体的代谢废物，越小的剂量对人体越有益，45mg 片剂显然满足了这个要求。


存疑点：请列举清楚是什么技术上的改进？是关于仪器方面？还是仅仅是因为片剂的技术。另外，请提供用 45mg 检测与 75mg 检测能达到等同结果的科研数据。

客观事实：


国外同类厂家（如德国 INFAI，美国原研厂家 OTSUKA 等）的尿素[13C]（剂量 45mg-50mg）仅用于 12 岁以下儿童，而 75mg-100mg 用于成人。用于成人的尿素剂量若太小，即“药物有效剂量不足而达不到所需的血药浓度”，则会容易造成假阴性的结果。此外，现国内的趋势是仿制药均需通过一致性评价，即对已经批准上市的仿制药，按与原研药品质量和疗效一致的原则，分期分批进行质量一致性评价，仿制药需在质量与药效上达到与原研药一致的水平。若尿素[13C]45mg 与国外的 75mg 或 100mg 用于成人能达到同样的检测效果，未来需要通过一致性评价作证明。

具体参考资料如下：

1. 德国厂家 INFAI 资料表明：尿素碳 13 剂量 45mg 用于儿童，75mg 用于成人和青少年。




Helicobacter Test INFAI®
Performance of the test




Sampling of the 00-minute value t_0

Before performing the test, the patient should have fasted 4-6 hours, preferably overnight. The test starts with the collection of the baseline breath samples (t_0). The breath is collected either in a sampling tube (MS-version) or in a breath bag (IR-version) by gently blowing through a straw.





Administration of ^{13}C -urea (test solution)

After drinking 200 ml of orange juice (100 ml of pure orange juice for children) or a solution of 1 g citric acid diluted in 200 ml of water to delay gastric emptying, the test solution is prepared. The enclosed ^{13}C -urea (45 mg for children or 75 mg for adults and adolescents) is dissolved in 30 ml of water and taken immediately.



Sampling of the 30-minute value t_{30}

30 minutes after administration of the test solution, the second breath samples are collected (t_{30}). Barcoded labels are provided to ensure safe and distinctive identification during analysis. Breath samples should be dispatched to INFAI or other qualified laboratories in the box provided.



2. 由胡伏连教授主编的《幽门螺杆菌感染的基础与临床》一书第 557 页中提及“检测药品 ^{13}C -尿素的含量直接影响检测的准确性，目前国际上已经批准用于临床的药品含量规格有：100mg、75mg、50mg、45mg 等，小剂量的 50mg 和 45mg 规格一般用于儿童，成人则使用 100mg 或 75mg 规格，降低 ^{13}C 尿素含量，则敏感度降低”。

(第三版)

幽门螺杆菌感染的 基础与临床

胡伏莲 周殿元 主编

八、新进展——红外光谱检测法

检测药品¹³C-尿素的含量直接影响检测的准确性，目前国际上已经批准用于临床的药品含量规格有：100mg、75mg、50mg、45mg等，小剂量的50mg和45mg规格一般用于儿童，成人则使用100mg或75mg规格，降低¹³C尿素含量，则敏感度降低。

¹³C-尿素呼气试验的检测方法目前有同位素质谱法和红外光谱法。如前所述同位素质谱法灵敏度较高，但价格昂贵，一般要求批量检测，不适合临床推广应用。

红外光谱法是近年来针对质谱法缺点而开发的测量方法，可进行单样品或多样品的测定，利于临床推广使用。不同厂家仪器的精度有所不同，目前德国菲舍尔公司生产的HeliFAN型¹³C红外光谱仪，可达到0.1%精度（测量样品82%±10次的平均值）和很高的稳定性（图56-6）。

综上所述，文章《尿素[13C]片呼气试验药盒45mg片剂与75mg散剂及75mg胶囊剂的比较》里面对于各种剂型及剂量的尿素碳13的描述并不客观，缺乏科学严谨的态度，容易误导医护人员及受检者对尿素呼气试验的正确认知。每个产品都有其存在的原因及意义，其目的都是为了帮助医护人员诊断及治疗疾病，帮助广大人民群众追求健康的生活，作为医药从业者，应以科学、客观、中肯的态度去看待同类的产品或技术，而文章《尿素[13C]片呼气试验药盒45mg片剂与75mg散剂及75mg胶囊剂的比较》的作者显然既无基本的医学常识，也缺乏职业道德和素养，应受到批评和谴责。