

行政院所屬各機關因公出國人員出國報告書  
(出國類別：實習)

赴比利時魯汶大學 Dr.Ghoos 實驗室研習  
碳-13 胃排空檢驗劑研製及其應用之心得報告

服務機關：行政院原子能委員會核能研究所

出國人 職 稱：薦任助理研究員

姓 名：樊修秀

出國地區：比利時

出國期間：90年05月30日至90年08月29日

報告日期：90年10月26日

## 摘 要

因應「碳-13 消化系統疾病口服檢驗劑之開發及其應用推廣」分項計畫之實際需求、前瞻性及了解有關碳-13 胃排空檢驗劑開發之現況與呼氣檢驗技術之研發工作，於 90 年 5 月 30 日至 90 年 8 月 29 日期間，赴比利時魯汶大學附設 Gasthuisberg 胃腸吸收科 Dr.Ghoos 教授實驗室進行相關之研究實習，為期三個月。實習包括：(1)碳-13 標幟藥物之比較與選擇。(2)試驗餐之設計。(3)呼氣樣品之收集方法、頻率與時間。(4)碳-13 呼氣樣品之測定方法與儀器。(5)實驗結果之數學分析模式與方法。(6)其他碳-13 呼氣試驗法之展望等。

實習期間，承蒙 Dr.Ghoos 教授之於胃排空理論之指導、Dr. Geypens 於研習期間，巨細靡遺的指導相關細節與研究原理，內容精關充實，受益匪淺，及消化吸收科眾夥伴於生活上熱心、親切之照料與協助。

# 目 次

## 摘 要

(頁碼)

一、目 的 . . . . .	1
二、過 程 . . . . .	2
三、心 得 . . . . .	7
四、建 議 . . . . .	53
五、附 錄 . . . . .	54
六、附 圖 . . . . .	186
七、附 表 . . . . .	192
八、參 考 文 獻 . . . . .	196

## 附 錄

- 附錄一：研習期間之人體實驗同意書與個人資料
- 附錄二：第一階段-碳-13 胃排空呼氣檢測之實驗設計
- 附錄三：第一階段-碳-13 胃排空呼氣分析數據  
(Omelet test meal I)
- 附錄四：第一階段-碳-13 胃排空呼氣分析數據  
(Omelet test meal II)
- 附錄五：第一階段-碳-13 胃排空呼氣檢測實驗報告
- 附錄六：第二階段-碳-13 胃排空呼氣檢測之實驗設計
- 附錄七：第二階段-碳-13 胃排空呼氣分析數據  
(Pan-cake test meal I)
- 附錄八：第二階段-碳-13 胃排空呼氣分析數據  
(Pan-cake test meal II)
- 附錄九：第二階段-碳-13 胃排空呼氣分析數據  
(Pan-cake test meal III)
- 附錄十：第二階段-碳-13 胃排空呼氣檢測實驗報告
- 附錄十一：CF-IRMS 於呼氣樣品分析時間縮減改良之實驗報告
- 附錄十二：Gasthuisberg 醫院之例行呼氣檢查項目
- 附錄十三：人體臨床試驗審查法規文件
- 附錄十四：BIOMED project no.PL93-1239 報告
- 附錄十五：碳-13 呼氣胃排空試驗法之世界各國發展現況

## 附 圖

附圖一：碳-13 呼氣胃排空檢測原理圖

附圖二：正常  $^{13/14}\text{CO}_2$  分泌性曲線 ( $^{13/14}\text{CO}_2$  excretion curve)

附圖三：碳-13 胃排空 omelet 試驗餐之製備流程

附圖四：碳-13 胃排空 pan-cake 試驗餐之製備流程

附圖五：歷年 Gasthuisberg 醫院於呼氣檢查項目病例統計圖

## 附 表

附表一：試驗餐成分熱量表

附表二：Gasthuisberg 醫院於碳-13 呼氣檢測胃排空之成本分析

附表三：Gasthuisberg 醫院於例行胃排空呼氣檢查正常值

## 一、 目的

近年來臨床研究報告顯示，胃食道逆流、非潰瘍性消化不良、糖尿病及巴金森氏症等疾病皆與胃排空異常有相當程度之關連，目前臨床上已有多種藥物(例如：erythromycine)被用以改善胃蠕動功能。但在胃排空功能檢測方面，缺乏實用、可靠而方便之方法。

目前本國有關『碳-13 呼氣試驗法檢驗胃排空』之臨床技術及有關碳-13 標幟新藥物之開發，其臨床需求性與實用性為國內外腸胃科學界所肯定，但其技術則處開發階段。

比利時魯汶大學附設 Gasthuisberg 醫院胃腸吸收科 Dr. Ghoo 為歐洲共同體國家大型計畫之 co-ordinator，其所領導之穩定同位素研發實驗室(Lab. “ Digestie Absorptie ”)，歷史悠久，成果卓著，於 1993 年所首創「碳-13 呼氣試驗法檢驗胃排空技術」，該技術已申請英國專利，迄今成為該院例行檢測項目。

本所民生應用領域之 91-94 年分項計劃：「碳-13 胃排空檢驗劑之研製及其應用研究」之需求，計劃主持人李瑞成先生於 89 年 10 月實際赴該實驗室與 Dr.Ghoo 討論胃排空檢驗劑研發方向，故職奉派實際赴該機構研習胃排空檢驗劑之研製、檢測程序及其應用<sup>(1,2)</sup>。

## 二、 過程

日期(星期)	內 容	備註
5/30(三) 5/31(四)	行程(台北-布魯塞爾)	
6/1 (五)	報到—並由實驗室負責人 Dr.Geypens 帶領參觀實驗室，介紹實驗室成員約 15 人，參觀各實驗室及該處之功能。	
6/2 (六) 6/3 (日)	整理資料及假日休息。	
6/4 (一)	比利時國定假日放假。	
6/5 (二)	該實驗室以 $^{13}\text{C}$ -octanoic acid 作為標幟藥物，非採用 $^{13}\text{C}$ -octanoate, sodium salt，是否 $^{13}\text{C}$ -octanoate, sodium salt 可用來當標幟藥物？ 第一階段：omelet 試驗餐實驗：撰寫實驗設計、同意書及 POST 相關表單。	
6/6 (三)	Omelet testmeal 1 volunteer: Amanda (butter) 公開徵求志願者，並說明實驗內容。	
6/7 (四)	呼氣樣品分析與數據分析。	
6/8 (五)	了解碳-13 呼氣胃排空檢測法之理論。 了解碳-13 呼氣胃排空檢測法之計算原理。	
6/9 (六) 6/10 (日)	整理資料及假日休息	
6/11 (一)	Omelet testmeal 2 volunteer: Amanda (butter)	
6/12 (二)	呼氣樣品分析與數據分析。 碳-13 呼氣胃排空檢測法之計算。	
6/13 (三)	了解碳-13 呼氣胃排空檢測法之計算原理。	
6/14 (四)	碳-13 呼氣胃排空檢測法之 EXCEL 運算系統建立。	
6/15 (五)	碳-13 呼氣胃排空檢測法之 EXCEL 運算系統建立。	
6/16 (六) 6/17 (日)	整理資料及假日休息	
6/18 (一)	了解碳-13 呼氣胃排空檢測法之理論。	
6/19 (二)	Omelet testmeal 1 volunteer: Amanda (oil) Omelet testmeal 1 volunteer: Karin Omelet testmeal 1 volunteer: Michiel	
6/20 (三)	呼氣樣品分析與數據分析。	
6/21 (四)	Omelet testmeal 1 volunteer: Butaye	
6/22 (五)	Omelet testmeal 2 volunteer: Karin	
6/23 (六) 6/24 (日)	整理資料及假日休息	
6/25 (一)	呼氣樣品分析與數據分析。 Omelet testmeal 2 volunteer: Michiel。 收到 Mr.Lee 電子郵件，收集資料並回覆相關問題。	

6/26 (二)	呼氣樣品分析與數據分析。 收集資料並回覆電子郵件相關問題。	
6/27 (三)	呼氣樣品分析與數據分析。 Omelet testmeal 1 volunteer: Katrien Omelet testmeal 1 volunteer: Karen Omelet testmeal 1 volunteer: Femke 收集資料並回覆電子郵件相關問題。	
6/28 (四)	呼氣樣品分析與數據分析。 Omelet testmeal 2 volunteer: Amanda (butter) Omelet testmeal 2 volunteer: Michiel Omelet testmeal 1 volunteer: Wim Omelet testmeal 1 volunteer: Nancy	
6/29 (五)	呼氣樣品分析與數據分析。 Omelet testmeal 1 volunteer: Von Beas	
6/30 (六)	撰寫六月定期報告。	
7/1 (日)	整理資料及假日休息。	
7/2 (一)	呼氣樣品分析與數據分析。 Omelet testmeal 2 volunteer: Von Beas 提報六月定期報告。	
7/3 (二)	呼氣樣品分析與數據分析。	
7/4 (三)	Omelet testmeal 1 volunteer: Wim	
7/5 (四)	Omelet testmeal 2 volunteer: Katrien Omelet testmeal 2 volunteer: Femke	
7/6 (五)	呼氣樣品分析與數據分析。 Omelet testmeal 2 volunteer: Nancy 收到所內 Mr.Lee 電子郵件，詢問有關試驗餐設計。	
7/7 (六)	整理資料及假日休息	
7/8 (日)		
7/9 (一)	收到所內計畫主持人 Mr.Lee 電子郵件，詢問有關質譜分析試驗。	
7/10 (二)	進行該醫院之例行呼氣試驗法項目	
7/11 (三)	收到所內計畫主持人 Mr.Lee 電子郵件，詢問有關質譜分析試驗。	
7/12 (四)	進行標幟分子與試驗餐結合度之了解	
7/13 (五)	收集該實驗室之研發計畫報告	
7/14 (六)	整理資料及假日休息	
7/15 (日)		
7/16 (一)	與實驗室負責人 Dr.Geypens 討論第一階段實驗之統計分析	
7/17 (二)	與實驗室負責人 Dr.Geypens 請教 deconvolution	
7/18 (三)	第二階段：pan-cake 試驗餐實驗：撰寫實驗設計、同意書及 POST 相關表單。	
7/19 (四)	收到計畫主持人 Mr.Lee 電子郵件，收集丁副所長批示之產值、專利等相關問題： I.產品之需求?!可能之產值?!本胃排空方法較其他方法之競爭利基?!	

	II.其他國家發展現況?!智慧財產權狀況?!比利時臨床試驗之規範(Guideline)?	
7/20 (五)	詢問 Dr.Geypens 有關胃排空方法之智慧財產權事宜。	
7/21 (六) 7/22 (日)	整理資料及假日休息 撰寫第一階段實驗報告。	
7/23 (一)	Omelet testmeal 2 volunteer: Karen 呼氣樣品分析與數據分析。	
7/24 (二)	完成第一階段實驗，並與 Dr.Geypens 討論 Omelet 實驗結果。 與 Dr.Geypens 討論後續 Pan-cake 實驗設計。 進行 <sup>13</sup> C-MTG 實驗	
7/25 (三)	分析 <sup>13</sup> C-MTG 實驗數據 了解縮短 CF-IRMS 分析時間之質譜儀參數設定	
7/26 (四)	Pan-cake testmeal III volunteer: Amanda 呼氣樣品分析與數據分析。 獲得有關胃排空方法之智慧財產權事宜。	
7/27 (五)	Pan-cake testmeal I volunteer: Femke Pan-cake testmeal III volunteer: Katrien Pan-cake testmeal II volunteer: Karen Pan-cake testmeal III volunteer: Sara Pan-cake testmeal I volunteer: Claudia 提報七月定期報告。	
7/28 (六) 7/29 (日)	整理資料及假日休息	
7/30 (一)	呼氣樣品分析與數據分析。	
7/31 (二)	Pan-cake testmeal I volunteer: Sara Pan-cake testmeal I volunteer: Claudia	
8/1 (三)	呼氣樣品分析與數據分析。	
8/2 (四)	了解比利時臨床試驗之規範相關事宜	
8/3 (五)	Pan-cake testmeal II volunteer: Sara Pan-cake testmeal I volunteer: Roel Pan-cake testmeal II volunteer: Claudia	
8/4 (六) 8/5 (日)	整理資料及假日休息	
8/6 (一)	呼氣樣品分析與數據分析。 Pan-cake testmeal I volunteer: Karen Pan-cake testmeal I volunteer: INA	
8/7 (二)	呼氣樣品分析與數據分析。 Pan-cake testmeal II volunteer: Karen Pan-cake testmeal II volunteer: INA	
8/8 (三)	呼氣樣品分析與數據分析。	
8/9 (四)	Pan-cake testmeal II volunteer: Roel Pan-cake testmeal I volunteer: Noel	
8/10 (五)	呼氣樣品分析與數據分析。	

8/11 (六) 8/12 (日)	整理資料及假日休息	
8/13 (一)	呼氣樣品分析與數據分析。 Pan-cake testmeal III volunteer: Karen Pan-cake testmeal II volunteer: Amanda Pan-cake testmeal III volunteer: Noel Pan-cake testmeal III volunteer: INA	
8/14 (二)	呼氣樣品分析與數據分析。 Pan-cake testmeal I volunteer: Roel	
8/15 (三)	比利時國定假日放假	
8/16 (四)	Pan-cake testmeal I volunteer: Amanda Pan-cake testmeal II volunteer: Femke Pan-cake testmeal I volunteer: Katrien Pan-cake testmeal III volunteer: Karen Pan-cake testmeal II volunteer: Noel	
8/17 (五)	呼氣樣品分析與數據分析。	
8/18 (六) 8/19 (日)	整理資料及假日休息	
8/20 (一)	收集碳-13 胃排空呼氣試驗法之其他國家發展現況資料。	
8/21 (二)	與 Dr.Geypens 討論第二階段 pan-cake 實驗結果。	
8/22 (三)	準備口頭報告。	
8/23 (四)	口頭報告(oral presentation)	
8/24 (五)	與 Dr.Geypens、Dr.Ghoos 討論 Pan-cake testmeal III volunteer: Femke Pan-cake testmeal II volunteer: Katrien Pan-cake testmeal I volunteer: Karen	
8/25 (六) 8/26 (日)	整理資料及假日休息	
8/27 (一)	呼氣樣品分析與數據分析。	
8/28 (二) 8/29 (三)	返程(布魯塞爾-台北)。	
8/30 (四)	回所報到。	

### 三、心得

- ✦ 此次奉派赴比利時魯汶大學附設 Gasthuisberg 醫院之穩定同位素研發實驗室(Lab. “ Digestie Absorptie ” ),共同參與碳-13 呼氣胃排空實驗與規劃，實際吸收國外先進實驗室之寶貴技術及經驗，受益匪淺。
- ✦ 從碳-13 呼氣胃排空試驗之基本理論、碳-13 標幟藥物之比較與選擇、試驗餐之設計與製作、呼氣樣品之收集方法、頻率與時間到實驗結果之數學分析模式與方法等，實際參與設計與討論，獲得完整系統的概念與架構。
- ✦ 除碳-13 胃排空呼氣檢測法外，進一步得到該實驗室目前應用碳-13 呼氣試驗法於各臟器功能之臨床檢測項目訊息，可作為本計畫之未來研發重點觸角之延伸。
- ✦ 於此研習階段，Dr.Ghoos 及 Dr.Geypens 巨細靡遺、不厭其煩之指導，不但讓職在碳-13 胃排空呼氣試驗法獲得完整相關之研究概念外，且備受禮遇，使此次研習成果豐碩，於此誠摯的獻上深深的謝意。

(一)

## (一) 前言：

腸胃道最重要的功能是消化、吸收攝取食物，藉以獲得身體所需的各種養分。而在整個過程中，胃扮演一相當重要的角色。當其排空有問題時，即可能導致噁心、嘔吐、腹痛、食慾不振等症狀。所以，胃排空速度檢查，對於診斷胃部運動障礙及治療扮演一重要角色。

## (二) 胃排空生理學<sup>(3)</sup>：

胃可分成二部分，近端胃包括胃底部(fundus)和胃體部之上半部(upper part of body)，負責液體食物之排空，遠端胃包括胃體部之下半部，胃竇(antrum)與幽門(pylosus)，負責固體食物之排空(附圖一)。

胃與十二指腸之壓力差，使胃以線性方式進行液體胃排空，壓力差來自於胃底部緩慢收縮，吞嚥及胃膨脹會抑制此種收縮，使胃底部充當尚未消化食物之貯藏處，而這種緩慢的抑制性鬆弛是迷走神經控制的，迷走神經的切斷會停止這種控制，而使液態食物排空加快，一般認為其化學媒介是 dopamine 及 enkephalin。相對的，胃排空固體食物是由胃體下半部及胃竇規則的蠕動收縮引發的(頻率為每分鐘三次)，胃的收縮加上緊閉的幽門，可以將食物研磨成小顆粒，較小的食物顆粒(直徑 1-2 毫米)可以由幽門排出至十二指腸，而較大的食物顆粒則留在胃內繼續加以研磨及消化，同樣地，固體食物排空也受迷走神經控制，而最具影響力的賀爾蒙是 gastrin。

在空腹時，胃竇部，幽門及十二指腸共同產生三階段運動波，稱為餐間移動複合波 (IMMC: Interdigestive Migrating Motor Complex)，約每二小時為一個週期：第一期：活動靜止期(約 45-60 分鐘)。第二期：胃竇部規律收縮及十二指腸不規律收縮期(約 30-45 分鐘)。第三期：胃竇部，幽門及十二指腸規律收縮期(約 5-15 分鐘)。

而一些無法完全消化，大於 2 毫米之剩餘顆粒，會在第三期 IMMC 時排出，從胃產生強而有力的收縮，將仍未消化之食物由開啟的幽門，推入十二指腸及小腸中，這種週期性的 IMMC 之控制可能是來自於中樞神經系統。而 motilin 是引發此種收縮之賀爾蒙，而糖尿病性胃輕癱患者常缺乏第三期 IMMC，這可能是此類病患好發胃糞石的原因之一。

### (三) 胃排空的測定:

食糜(chyme)其胃排空的速率( $dv/dt$ )可以用下列的方程式表示:

$$dv/dt = (P_s - P_d)/R_p$$

$P_s$ : 表示來自胃部的壓力

$P_d$ : 表示十二指腸的壓力

$R_p$ : 表示當食物通過幽門時的阻力

胃排空動作的發生來自於胃部與十二指腸之間的壓力差足以克服通過幽門時的阻力。相對的，液體通過胃十二指腸間的阻力很小，

故液體胃排空則為胃部與十二指腸之間的壓力差所造成的結果。也就是說，壓力差來自於胃內壓力(intragastric pressure)的變化，而此壓力的調節受近端胃所控制，當胃處在舒張狀態下時，胃底部(fundus)和緩的收縮將液體推向胃竇(antrum)與幽門(pylorus)，而當胃在收縮狀態下，則增加 antral 膨脹並避免液體回流至胃底部。

對固體食物胃排空而言，排空速率主要來自於將大分子顆粒研磨成小分子顆粒的速率而定，此過程稱為 Trituration。

對混合型食物胃排空而言，液體部分排空快於固體部分，一般我們的飲食中包括脂肪，在室溫下部分脂肪呈現液態狀(*aqueous phase*)，所以脂肪排空的情形可分為兩部分—脂肪 *oil phase* 排空慢於 *aqueous phase*，且 *oil phase* 排空相同於固體食物排空情形<sup>(4)</sup>。

胃排空受若干因子影響；包括食物體積、溫度或黏稠性、重力、運動及壓力外，主要控制胃排空之來源則為食物營養成分及小腸的回饋控制。營養成分主要與能量密度(energy density)有關，換言之，碳水化合物及蛋白質排空快於脂肪。但是若食入大量的食物或能量密度大的食物，則單位時間下的排空情況，無法維持排空固定之卡路里的食物到小腸中<sup>(5)</sup>。所以，胃排空延遲被認為是特殊的營養成分與小腸受體(receptor)的交互作用產生的。在小腸中存在四種受體(包括：osmoreceptors、lipid receptors、pH receptors 及 amino acid receptors)，

目前有關受體的作用機制，尚未清楚，就目前了解，當十二指腸中出現脂肪時，會導致胃排空延遲<sup>(6)</sup>。

#### (四) 胃排空檢查法<sup>(7)</sup>

目前已發展出多種方法用於胃排空速率之測定，其中以放射性同位素閃爍圖譜檢查法(Isotope Scintigraphy)在臨床上最廣為使用，且目前國內已有健保給付。因其具非侵入性，又可同時評估液體及固體食物之排空速度，而常作為其他胃排空檢查之參考金標準。但由於病人受檢時，必須長時間(三小時以上)佔用高貴儀器(two head camera)，以致無法普遍應用。

顯影劑放射線照像法(Radio-Opaque Marker, ROM)，可直接顯現腸胃道結構及其活動情形，但有輻射過度暴露的危險。

胃抽出液分析法(Double Sampling Technique)，乃分析某段時間內胃之內含物濃度之變化，因具侵襲性，目前亦不常用於臨床。

超音波圖譜分析法(Ultrasonography)，其優點為非侵入性，不具放射危險，但因需高度技術且受檢者本身之條件亦會影響檢查之可行性，故亦未廣泛使用。

胃電阻圖像分析法(Applied Potential Tomography, APT)，雖具有非侵入性，無放射性、便宜，方便等優點，但因電極片對體表檢測部位的敏感性及需服用低導電之液體，實用性仍有待評估。

磁振造影法，除評估胃排空速度外，亦可觀察胃的結構，但因費用昂貴，目前只限於研究。

追蹤劑法因再現性低，判讀困難，臨床上亦未廣泛運用。

碳-13 胃排空呼氣試驗法(<sup>13</sup>C-Gastric Emptying Breath Test)，具有下列之優點：無侵襲性，無輻射線、操作簡單、方便、於普通門診場所即可進行，故可多人同時測定，此外成本低廉<sup>(1)</sup>。

#### (五) 碳-13 胃排空呼氣試驗法：

##### 1. 緣由與檢測原理：

胃排空之檢查乃是以放射性同位素閃爍圖譜分析法(radioscintigraphic)進行檢測，且此法亦為胃排空檢查之金標準(Gold Standard)，但基於考量此法在大量群體及試驗餐設計研究之限制，Dr.Ghoos 等研究人員冀尋求出另一簡便方法來取代。

早於 1989 年，Dr.Ghoos 即開始著手於胃排空呼氣試驗之研究，最初由 Mixtriglyceride 實驗中發現唯一不受胃中 Lipase 作用的分子為 octanoic acid，則著手後續的研究，直至 1993 年，發表第一篇以 <sup>13</sup>C-octanoic acid 之呼氣試驗法檢測胃排空之專業文獻<sup>(7)</sup>，爾後引起各多國之研究單位共同投入此項研究。

碳-13 呼氣胃排空試驗法檢測原理：胃排空或是肝功能等之呼氣試驗法屬於器質性分析，主要是分析當食入營養物質後其消化

與吸收的代謝能力。利用選定特殊之放射性碳-14 或非放射性的碳-13 標幟藥物，讓病患經空腹後食入試驗餐一段時間，標幟分子已被排空到小腸吸收及代謝，循環至肺後產生出碳-13 二氧化碳而呼出體外，以試管採取病人由口吐出之呼氣樣品，經過分析呼氣中之  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  比值與適合曲線分析計算後，可知半排空時間(half gastric emptying time)、延遲時間(lag phase)及排空係數(emptying coefficient)等胃排空重要臨床數據，藉以評估胃排空之情況。

目前以碳-13 呼氣試驗法進行胃排空之檢測包括有成人固體、液體胃排空之檢查外，甚至於包括嬰兒之胃排空檢查。採用之標幟分子計有  $^{13}\text{C}$ -octanoic acid<sup>(8-14)</sup>、 $^{13}\text{C}$ -glycine<sup>(9)</sup>、 $^{13}\text{C}$ -sodium acetate<sup>(15)</sup> 與  $^{13}\text{C}$ -*Spirulina platensis*<sup>(16,17)</sup> 等分子，本次研習採用之標幟分子  $^{13}\text{C}$ -octanoic acid，於後詳述。

1995 年德國研究學者 Braden B. 以碳-13 醋酸鈉( $^{13}\text{C}$ -sodium acetate)作為液體胃排空之研究材料，醋酸鈉分子特性：親水性、胃吸收性不佳及被吸收後會快速的代謝<sup>(15)</sup>。Dr.Ghoos 未曾以此標幟藥物進行實驗，其原因在於，醋酸鈉是一個分子量為 61 的小分子且其代謝可發生在體內的任何位置，也就是說，胃並非為此標幟藥物唯一速率限制步驟(rate-limiting step)，所以，以此藥物進行液體胃排空之研究是不智的。再者，固體胃排空比液體來的慢，

但根據 1972 年 pelot D.以胃排空異常病患群進行檢測，55% 病患其固體與液體胃排空是延遲的，45% 病患其固體胃排空異常但液體胃排空正常<sup>(18)</sup>。

碳-13 呼氣胃排空試驗法成功的應用在成年人胃排空研究，相對地，1996 年 Dr.Ghoos 將此法應用在 Preterm Infant 胃排空研究，試驗餐採用低碳-13 豐度背景值( $^{13}\text{C}_{\text{PDB}} = -24.19$ )的奶粉(如：NAN 1-雀巢奶粉)、 $^{13}\text{C}$ -octanoic acid 與 1g polyethylene glycol 混合而成的。取樣方法以先空腹 3 小時後，食入試驗餐，前半小時每 5 分鐘取樣一次，後三小時半每 15 分鐘取樣一次而至結束，亦得到不錯之結論<sup>(19)</sup>。

更進一步比較餵食母乳與市售奶粉之嬰兒其胃排空情形，發現餵食母乳之嬰兒其半排空時間( $t_{1/2}$ ；47 分鐘)快於餵食市售奶粉之半排空時間( $t_{1/2}$ ；65 分鐘)，二者有顯著性差異<sup>(20)</sup>。

## 2. 碳-13 標幟藥物之比較與選擇

「碳-13 標幟分子」的選取，須符合下列條件：

- (1) 真正具有評估體內消化、吸收與代謝功能之能力。
- (2) 碳-13 標幟分子來源可為生物化學合成或天然。
- (3) 碳-13 標幟藥物之  $^{13}\text{C}$  豐度須在 95%以上。
- (4) 與試驗餐之結合度佳且不受胃液之分解作用影響。

(5)可快速被小腸吸收後經由肝門循環攜帶至肝臟中代謝。

有關  $^{13}\text{C}$ -octanoic acid 劑量選取，Dr.Ghoos 選用 100mg  $^{13}\text{C}$ -octanoic acid 作為研究及例行檢測之劑量，而根據 2001 年英國 Glasgow 大學 Wyse CA 教授進行呼氣研究，將試驗餐(II~V)個別加入 0mg(II)、125mg(III)、250mg(IV)、500mg(V)之  $^{13}\text{C}$ -octanoic acid 與空白試驗(I)，進行呼氣結果比較，發現試驗餐 III、IV 與 V 之  $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$  是可被偵測得到的，且個體間及個體內的差異性小<sup>(12)</sup> 更加佐證 Dr.Ghoos 於劑量之採用。

該實驗室曾以  $^{13}\text{C}$ -octanoic acid， $^{13}\text{C}$ -tristearine， $^{13}\text{C}$ -octanoic acid， $^{13}\text{C}$ -octanoic acid， $^{13}\text{C}$ -octanoic acid 等標幟藥物進行與蛋黃之結合試驗比較，發現以  $^{14}\text{C}$ -octanoic acid 之結合度最佳，而  $^{13}\text{C}$ -octanoic acid 與蛋黃之結合試驗結果，則經由模擬方式(即指將 100mg  $^{13}\text{C}$ -octanoic acid 與相同含量之 74kBq  $^{14}\text{C}$ -octanoic acid 混合均勻)得到的。發現在三小時，其活性仍維持 95.6%以上<sup>(6)</sup>。

選擇  $^{13}\text{C}$ -octanoic acid 的原因：固體胃排空採用  $^{13}\text{C}$ -octanoic acid 在於：(1)在 37 胃酸(pH 值 2.3)環境下  $^{13}\text{C}$ -octanoic acid 可和固體胃排空試驗餐緊密結合，若將蛋白與蛋黃分開，則更可確認其結合性。(2)同樣的， $^{13}\text{C}$ -tristearine 與固體試驗餐結合性佳，但此分子必須先經過水解，才可被小腸吸收及代謝而以二氧化碳型

式呼出,其代謝速率比  $^{13}\text{C}$ -octanoic acid 緩慢 相對的,  $^{13}\text{C}$ -octanoic acid 無論在代謝及吸收上均十分快速,乃在於分子本身的特性: (1)  $^{13}\text{C}$ -octanoic acid 是一個具有 8 個碳原子,中等長度的脂肪酸分子,存在於日常生活常見的奶油,椰子及食用油中。(2)不受胃酸影響<sup>(21)</sup>。(3)可快速被小腸吸收後經由肝門循環攜帶至肝臟中代謝。(4)因不易與 fatty-acid binding protein 結合,故不易被酯化。(5)中等長度之脂肪酸分子與血清蛋白(serum albumin)結合成為水溶性分子而運送。一般來說,長鏈脂肪酸分子在淋巴系統中以不溶性乳糜微粒(insoluble chylomicrons form)運輸,因此,  $^{13}\text{C}$ -octanoic acid 到達肝臟的速度快。(6) $^{13}\text{C}$ -octanoic acid 進入肝內代謝途徑,不與三酸甘油酯(triglyceride)結合,大多以  $^{13}\text{CO}_2$  形式呼出。(7) $^{13}\text{C}$ -octanoic acid 代謝不受碳水化合物之影響<sup>(6,20)</sup>。

### 3. 試驗餐之製作與設計：

食物的內容、份量與形態,對於胃排空影響甚大,因此測定時受試者應食用一致而等量的標準試驗餐。由各國之研究報告顯示,試驗餐的總熱量約在 250~350 大卡,內容一般皆包括蛋白質、醣類、脂肪等重要營養素,而其體積、大小與重量約在 10 分鐘內可以讓受試者食畢,以縮短排空之干擾因子<sup>(1)</sup>。

試驗餐的製作方式,可分為兩種,早期使用現製(fresh made)

的方式，但在臨床實務上以及定量上頗有困難，最近數年(約 1998 年後)，則有預製(pre-made)的方式，例如在工廠內預製成餅乾後，可以貯存備用，在臨床較為方便，但是由於食品之保存期限無法長久，一有腐壞，其中所含的碳-13 標幟藥物即連帶損失。Dr. Ghoo 實驗室與民間食品公司合作設計第三種製作方式，即所謂即製式(instant prepare)，將  $^{13}\text{C}$ -octanoic acid 加入溶在蛋黃中，經過冷凍乾燥與數種食品原料粉末均勻混合後以鋁箔真空包裝，不僅保存期限可以延長，在臨床檢驗時只要加水並以微波爐加熱，即可迅速製成試驗餐，此種方式兼具前兩方式之優點，頗值得學習。

試驗餐成分來源：碳-13 胃排空呼氣試驗法之試驗餐成分組合，可分為「碳-13 標幟分子」與「試驗餐」等二類。

(1). 「碳-13 標幟分子」的選取：已於前述。

(2). 「試驗餐」的選取：

- ⊕ 製作過程簡單及易於製備。
- ⊕ 試驗餐型式必須儘量符合大多數人常吃之飲食。
- ⊕ 試驗餐之  $^{13}\text{C}$  豐度值應符合人體呼氣之基線值。

試驗餐的設計，必須儘可能為日常生活中普遍的飲食，如此才可表示出真正胃排空之狀態，一般來說，試驗餐食物材料來源可為  $\text{C}_3$  或  $\text{C}_4$  植物，但兩者特性不一樣，由於  $\text{C}_4$  植物的不同光合

作用途徑,使得碳同位素分離(carbon isotope fractionation)程度少於 C<sub>3</sub> 植物,所以 C<sub>4</sub> 植物所製造出分子其碳-13 豐度高於 C<sub>3</sub> 植物所製的<sup>(6)</sup>。

就所了解,歐洲飲食來源多為 C<sub>3</sub> 植物,所以食物對實驗數據之影響可被忽略,依據上述理由,故 Dr.Ghoos 實驗室未進行任何試驗餐各成分之碳-13 豐度測定。

#### 4. <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> 含量之運算方程式建立:

當個體食入含高豐度的碳-13 標幟藥物,經過人體吸收代謝後,而呼出含 <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> 之氣體,再經由續流式質譜分析儀(CF-IRMS)分析此氣體樣品,可將 delta 碳-13( $\delta^{13}\text{C}$ )此數值轉換成為每小時可重獲 <sup>13</sup>C 百分比(percentage <sup>13</sup>C recovery per hour)<sup>(22)</sup>,其計算公式如下:

$$\% \text{ dose/h} = \frac{\text{mmol excess } ^{13}\text{C}_t \text{ (a)}}{\text{mmol excess } ^{13}\text{C administered (b)}} \dots(\text{equation 1})$$

(a) mmol excess <sup>13</sup>C<sub>t</sub> 式子表示不同時間下呼氣 delta 碳-13 數值。且需依據不同個體的身高體重換算的二氧化碳產生量(CO<sub>2</sub> production)計算式來修正。公式如下:

$$\frac{\% ^{13}\text{C}_t - \% ^{13}\text{C}_{t_0}}{100} \times \text{CO}_2 \text{ production} \dots\dots\dots(\text{equation 2})$$

$$\% ^{13}\text{C} = \frac{(\delta t / 1000 + 1) \times 0.0112372}{((\delta t / 1000 + 1) \times 0.0112372) + 1} \dots\dots\dots(\text{equation 3})$$

$\% ^{13}\text{C}_t$ : 表示食入標幟藥物後時間點 t, 呼氣中重獲  $^{13}\text{C}$  百分比/小時。

$\% ^{13}\text{C}_{t_0}$ : 表示在時間點 0, 呼氣原有  $^{13}\text{C}$  百分比/小時。

$\delta t$ : 表示在時間點 t, 呼氣之  $\delta^{13}\text{C}$  量測值。

0.0112372: 表示 PDB 參考氣體之  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  比值。

$\text{CO}_2$  production: 表示不同之個體內生性  $\text{CO}_2$  之計算<sup>(23)</sup>。

$$\text{CO}_2 \text{ production} = 300 \text{ mmol} \times \text{BSA/h} \dots\dots\dots(\text{equation 4})$$

體表面積(BSA ; body surface area)之定義:

$$\text{BSA} = W^{0.5378} \times H^{0.3964} \times 0.024265 \dots\dots\dots(\text{equation 5})$$

W = weight (kg) ; H = height (cm)

(b) mmol excess  $^{13}\text{C}$  administered 式子表示在不同時間下投入之碳-13

標幟藥物含量。公式如下 :

$$\left( \frac{\% ^{13}\text{C}_s - \% ^{13}\text{C}_{t_0}}{100} \right) \times \frac{m}{M} \times n \dots\dots\dots(\text{equation 6})$$

$\% ^{13}\text{C}_s$  = 表示此標幟藥物之  $^{13}\text{C}$  百分比/小時。

$\% \text{}^{13}\text{C}_{t_0}$  = 表示在時間點 0，呼氣原有  $^{13}\text{C}$  百分比/小時。

$m$  = 表示標幟藥物之分子量。

$M$  = 表示投入的標幟藥物之重量。

$n$  = 表示投入的標幟藥物之碳-13 原子數。

5. 放射性同位素閃爍圖譜分析法---適合曲線(curve fitting)數學方程式建立：

在 1988 年以前許多研究對於固體食物的胃排空為一種雙相 (biphasic) 排空方式，排空延遲時間(lag time ;  $t_{lag}$ ) 被視為胃研磨固體食物成小分子所需花費的時間，目前有關延遲時間( $t_{lag}$ ) 的定義可分為兩種；(一)為胃研磨食物成為 <2mm 的分子所需的時間，(二)為排空 5%(或 10%)食物所花費的時間，因為未能將 lag phase 以適合之曲線給數量化，所以長久以來備受爭議。Siegel, J.A<sup>(24)</sup>於 1988 年以雞肝與雞蛋中加入標幟放射性同位素(Tc-99m)進行實驗，假設前述理論正確，則食入不同食物(如:雞肝與雞蛋)的 lag time 比較來說，雞肝之  $t_{lag}$  一定大過於雞蛋之  $t_{lag}$ 。結果證實最初  $t_{lag}$  確實來自於胃研磨食物所造成的。所得之放射性同位素閃爍圖譜顯影結果，以時間作為 x 座標及試驗餐滯留百分比(%fractional meal retention)作為 y 座標繪圖，可知假設在時間為零時，放射性同位素在胃體中保有最強放射性活性，將之當成滯留百分之百(100% retention)，隨著時間的增長，放射性同

位素滯留百分比呈現指數型下降曲線，我們將之稱為同位素之滯留曲線(retention curve)。

Siegel, J.A 並提出修正之冪指數模式(modified power exponential model)來評估 lag time 及胃排空速率(gastric emptying rate; k) , 其方程式如下:

$$y(t) = 1 - (1 - e^{-kt})^\beta \dots\dots\dots \text{(equation 7)}$$

y(t) : fractional meal retention at time t。

k : gastric emptying rate。

$\beta$  : the extrapolated y-intercept from the terminal portion of the curve。

由 equation 7可知，y(t)為在時間 t 下，試驗餐滯留百分比隨時間增加而下降，k 值為胃排空速率(gastric emptying/min) ,  $\beta$ 值為由適合曲線方程式後端之直線外推至 y 軸，與 y 軸之交叉點。

#### 6. 放射性同位素閃爍圖譜法---半排空時間( $t_{1/2}$ )及排空延遲時間( $t_{lag}$ )

方程式之建立：

由 Siegel, J.A 提出<sup>(24)</sup>，敘述如下：

##### (A) 半排空時間( $t_{1/2}$ )之計算：

由 equation 7 計算半排空時間，以 y(t)=0.5 運算則得到 equation 8。

$$t = -1/k \ln(1 - 2^{-1/\beta}) \dots\dots\dots(\text{equation 8})$$

(B) 排空延遲時間( $t_{lag}$ )之計算:

由 equation 7 經過二次微分後，得到下列方程式 equation 9：

$$t = \ln \beta/k \dots\dots\dots (\text{equation 9})$$

7. 碳-13/碳-14 胃排空檢測呼氣法---適合曲線數學方程式之建立：

1993 年 Dr. Ghooos 首創此一數學分析模式後，各國學者皆加以沿用，在計畫主持人參訪 Dr.Ghooos 實驗室之討論會中，Dr. Ghooos 特別指出，上述兩條曲線的形狀是決定各參數數值的關鍵，而三個胃排空數據則取決於各參數之數值<sup>(1)</sup>。近年來，文獻上曾出現不同之數學分析模式，如下所述，無論是何種分析模式，似乎不易遵循，目前仍以 Dr. Ghooos 之數學模式分析較為一般學者所通用。

目前共有四位學者提出有關碳-13 胃排空呼氣檢測適合曲線方程式及  $t_{1/2}$   $t_{lag}$  計算方式之建立：(1)美國休士頓 Meretek Diagnostics 公司 P.D.Klein 教授<sup>(16)</sup>，(2)美國明尼蘇達州 Mayo 臨床基金會 Choi 教授(generalized linear multiple regression analysis)<sup>(11)</sup>、(3)義大利 Genoa 內科部門 C.Mansi 教授(neural network analysis)<sup>(25)</sup>與(4)比利時魯汶大學附設 Gasthuisberg 醫院 Dr.Ghooos 教授<sup>(7)</sup>，分別敘述如下：

(1) 美國休士頓 Meretek Diagnostics 公司 P.D.Klein 教授：

於 2000 年提出新的線性數學模式，期望能縮短取樣時間與

減少參數  $m$  的影響。方法：以碳-13 標幟於單細胞的藍綠藻 (*Spirulina platensis*) 進行呼氣試驗研究，並與同位閃爍圖譜分析法作相關比較。藍綠藻一般作為食品添加物，其成分含 50%-60% 蛋白質、30% 澱粉與 10% 脂肪，與麵粉、鹽等製成餅乾，用以測定固體胃排空檢測。取樣時間點縮減四點，分別為空腹 Baseline、食入試驗餐後 75 分鐘、90 分鐘與 180 分鐘之呼氣樣品取樣。其呼氣數據進行線性迴歸分析後，經由下列公式進行半排空及延遲時間之計算。

$$t_{1/2} = 1/LP_{1/2} \quad LP_{1/2} = 0.0097 + 0.0021^{13}C_{90} - 0.0012^{13}C_{180}$$

$$t_{lag} = 1/LP_{lag} \quad LP_{lag} = 0.0250 + 0.0063^{13}C_{75} - 0.0012^{13}C_{180}$$

(2) 美國明尼蘇達州 Mayo 臨床基金會 Choi 教授：

Choi 教授於 1997 年提出以  $y=m(1-e^{-kt})^\beta$  方程式作  $^{13/14}CO_2$  累積性曲線 ( $^{13/14}CO_2$  accumulation curve) 的適合度曲線分析，並以修正之  $t_{1/2}$  及  $t_{lag}$  計算公式來評估胃排空。如下所列。

$$t_{1/2} = [-1/k \ln (1-(0.5)^{1/\beta})]$$

$$t_{lag} = [-1/k \ln (1-(0.1)^{1/\beta})]$$

與 Dr.Ghoos 所提之計算公式相比，其差異在於對  $t_{lag}$  計算的不同。

(3) 義大利 Genoa 內科部門 C.Mansi 教授：

於 1999 年，以與 Dr.Ghoos 相同方法(每 15 分鐘取樣直至六小時)進行胃排空呼氣檢測，並以 AP2003 同位素比值分析儀分析樣品，將數據進行分類；共分為四群，A 群：正常半排空時間為  $70\text{min}\pm 20\text{min}$ ，B 群：輕微延遲半排空時間( $> 2\text{ SD}$ )，C 群：中度延遲半排空時間( $> 4\text{ SD}$ )與 D 群：重度延遲半排空時間( $> 6\text{ SD}$ )之數學模式，並以  $9\times 9$  matrix neural network analysis 分析，並與 Dr.Ghoos 所得數據結果相較，發現經分群後之數據可達 98.33%可信度，甚至於減少取樣時間點為六點(分別為 30 分鐘、60 分鐘、90 分鐘、120 分鐘、180 分鐘與 240 分鐘)，仍可達 92%可信度，但可惜的是，未見後續之文獻發表。

(4) 比利時魯汶大學附設 Gasthuisberg 醫院 Dr.Ghoos 教授：

目前有關碳-13/碳-14 胃排空呼氣法適合曲線(curve fitting)之數學方程式有兩種;第一種為數學專家所建議的，其方程式： $Y = at^b e^{-ct}$ (簡稱 abc model)，第二種為以放射性同位素閃爍分析結果所推導出的，其方程式: (1) PDR (percentage of dose recovery);  $Y = mk\beta e^{-kt}(1-e^{-kt})^{\beta-1}$ ，(2) CPDR (cumulative percentage of dose recovery);  $Y = m(1-e^{-kt})^\beta$ (簡稱  $mk\beta$  model)。

本篇主探討第二種方程式作為胃排空檢測之應用。

一般來說，胃排空呼氣檢測可以得到兩類曲線:第一類為

$^{13/14}\text{CO}_2$  分泌性曲線 ( $^{13/14}\text{CO}_2$  excretion curve) , 就稱為 PDR (percentage of dose recovery) 曲線 , 此曲線表示隨時間的增加 , 人體所呼出  $^{13/14}\text{CO}_2$  的變化 , 可分為三部份:(1)上升坡度段(ascending slope) , (2) 分泌頂峰段 (excretion peak) 及 (3) 指數型下降段 (descending exponential) (如附圖二) 第二類為  $^{13/14}\text{CO}_2$  累積性曲線 ( $^{13/14}\text{CO}_2$  accumulation curve) , 稱為 CPDR (cumulative percentage of dose recovery) 曲線 , 此曲線表示隨時間的增加 , 人體呼出之  $^{13/14}\text{CO}_2$  含量的累積性變化。

若將放射性同位素閃爍分析法所得到的圖形作以 x 軸為中心作垂直反轉 180 度則得到以碳-14/碳-13 標幟藥物進行胃排空呼氣檢測研究所得之 CPDR 圖形 , 換言之 , 兩類方法所得之結果圖形在時間為零時 , 放射性同位素閃爍分析圖形具有 100% retention , 相對的 , 胃排空呼氣檢測則為零。又假設 100% retention 當成 1 , 以 1 減去滯留曲線 , 經運算可得出胃排空累積曲線 , 但並非所有個體之胃排空在時間為零時 , 滯留百分比起始點為 1 , 故假設胃體總量為 m , 則推導出 equation 10。此方程式即是在胃排空檢測結果之 CPDR 曲線之緣由。

$$Y(t) = m(1 - e^{-kt})^\beta \dots\dots\dots \text{(equation 10)}$$

將 CPDR 曲線進行微分即可轉換成 PDR 曲線。

$$dY/dt = mk\beta e^{-kt} (1 - e^{-kt})^{\beta-1} \dots\dots\dots \text{(equation 11)}$$

Equation 11 即為 PDR 曲線，相對的，將 PDR 曲線作積分運算可得到 CPDR 曲線，CPDR 曲線每一個時間點(t)的數據乃依據 PDR 在 t 及 t-1 時間點數值之平均值乘上時間變化  $\Delta t$  再加上 CPDR 在 t-1 時間點數值(見 equation 12)。

$$CPDR = \int PDR$$

$$CPDR_t = CPDR_{t-1} + \left( \frac{PDR_t + PDR_{t-1}}{2} \right) * \Delta t \dots\dots(\text{equation 12})$$

綜合上述，我們可瞭解到碳-13/碳-14 胃排空檢測呼氣法之適合曲線數學方程式，是由 Siegel, J.A 利用放射形同位素閃爍分析法提出修正之冪指數模式之數學方程式所推導出來，且經由上述所列公式，可以清楚的知道，CPDR 及 PDR 曲線中各參數代表之意義。

8. 碳-13/碳-14 胃排空檢測呼氣法---半排空時間( $t_{1/2}$ )及排空延遲時間( $t_{lag}$ )方程式之建立:

⊕ **mkb model :**

半排空時間( $t_{1/2}$ )之計算：由 equation 7 [ $Y(t)=(1-e^{-kt})^\beta$ ] 方程式推導

半排空時間，令  $Y(t)=0.5$ ，則可得到下列方程式：

$$t = -1/k \ln (1-2^{-1/\beta}) \dots\dots\dots(\text{equation 13})$$

排空延遲時間( $t_{lag}$ )之計算：由 equation 7 經過二次微分後，得到

下列方程式 equation14 :

$$t = \ln \beta/k \dots \dots \dots \text{(equation 14)}$$

⊕ **abc model:**

半排空時間( $t_{1/2}$ )公式推導與計算 : 此模式之半排空時間( $t_{1/2}$ )數學公式推導屬於純數學之計算 , 其方程式如下 :

$$(\text{gammainv}(0.5;b+1;1/c)*60) \dots \dots \dots \text{(equation 15)}$$

排空延遲時間( $t_{lag}$ )公式推導與計算 : 由  $Y = at^b e^{-ct}$  進行二次微分 , 可得到方程式 equation 16。

$$b/c = t \dots \dots \dots \text{(equation 16)}$$

9. 碳-13/碳-14 胃排空檢測呼氣法---半排空時間( $t_{1/2}$ )及排空延遲時間( $t_{lag}$ )方程式之修正:

1993 年該實驗室以同時進行碳-13 呼氣試驗法(mk $\beta$  model 或 abc model 模式)與放射性同位素閃爍分析法 , 根據兩者所得  $t_{1/2}$  及  $t_{lag}$  迴歸分析之相關性 , 可以發現兩種方法之間的差異 ; 在  $t_{1/2}$  為 66 分鐘及  $t_{lag}$  為 60 分鐘 , 故修正迴歸分析方程式<sup>(6)</sup> , 如下所示 :

⊕ **mkb model:**

半排空時間( $t_{1/2}$ )之修正 :

$$t_{1/2} = (-1/k \ln (1-2^{-1/\beta})*60-66)/1.12 \dots \dots \dots \text{(equation 17)}$$

排空延遲時間( $t_{lag}$ )之修正 :

$$t_{lag} = (\ln \beta/k*60-60)/0.94 \dots \dots \dots \text{(equation 18)}$$

⊕ **abc model:**

半排空時間( $t_{1/2}$ )之修正：

$$t_{1/2} = ((\text{gammainv}(0.5;b+1;1/c)*60-66)/1.12)\dots\dots\dots(\text{equation 19})$$

排空延遲時間( $t_{lag}$ )之修正：

$$t_{lag} = (b/c*60-60)/0.94 \dots\dots\dots(\text{equation 20})$$

2000 年法國研究學者 Delbende B. 得到相同之結果，並提出以碳-13 呼氣試驗法檢查胃排空，無論個體間(inter-)與個體內(intra-)的再現性(reproducibility)相當好，而且，對胃排空異常之診斷可達 67%的敏感性與 80%特異性<sup>(13)</sup>。

由 abc model 做適合曲線分析時結果所得到的圖形來看，ln a 並非半排空時間，僅與曲線高度有關<sup>(5)</sup>。

#### 10. 碳-13 胃排空檢測結果---呼氣曲線 deconvolution 之分析<sup>(26)</sup>

胃排空呼氣試驗法得運算得到的 PDR 呼氣曲線結果，屬於分泌型曲線(excretion curve)，並不能直接代表胃排空情形，因為有內生性 CO<sub>2</sub> 會影響 PDR 曲線。所以將呼氣曲線做 deconvolution 分析，主要希望能排除身體內生性 CO<sub>2</sub> 與標幟藥物後續消化作用(postgastric processing)之影響，而得到真正胃的半排空時間數據及延遲時間數值。

以三個數學模式來推論碳-13 呼氣試驗法檢測胃排空過程：

- (1) 固體試驗餐從嘴中食入後排空到幽門之階段，稱為 M(t)。

(2) 標幟藥物被吸收，代謝及至  $\text{CO}_2$  呼出，稱為  $D(t)$ 。

(3) 從嘴食入固體試驗餐到  $\text{CO}_2$  呼出之完整過程，稱為  $T(t)$ 。

1998 年 Meas<sup>(14)</sup> 在基於下列假設成立，而提出上述的推論：

(1) 試驗餐必須限制在 10 分鐘內食畢，以食畢之時間點當成零點。

(2) 試驗餐到達胃時，並不會立即離開， $M(t)$  屬於一種連續性功能。

(3) 同樣的，一部份試驗餐離開胃，但無法立即被代謝呼出，而被偵測，所以  $D(t)$  亦屬於一種連續性功能。

(4) 已被代謝之藥物總量( $D(t)$ )與已離開胃部之藥物總量( $M(t)$ )成比例關係。

(5) 基於上述所言，完整過程  $T(t)$  亦屬於連續性的功能。

(6) 在每一個時間點，無論  $M(t)$ ， $D(t)$  或  $T(t)$  大於 zero。

(7) 上述  $M(t)$ ， $D(t)$  或  $T(t)$  不可能為 zero。

經過 deconvolution 修正後呼氣數據在與同位素閃爍圖譜分析法作相關比較，可見半排空時間( $t_{1/2}$ )相關  $r=0.98$ ，延遲時間( $t_{lag}$ )相關  $r=0.85$ 。於臨床診斷之檢驗方法，一般以要求快速簡便為目的，經詢問 Dr.Geypens 得知，以應用 Equation 17~20 分析胃排空呼氣數據就已經足夠，不需再經繁複的將曲線作 deconvolution 修正。

#### 11. 碳-13 呼氣胃排空數據與放射性同位素法數據之相關：

近年來，相當多的文獻探討有關碳-13 呼氣胃排空數據與放射性

同位素法數據之相關性,可以見到其相關性大約為 0.7 以上,Dr.Ghoos 實驗結果再經過 deconvolution 修正後,其與同位素閃爍圖譜分析法作相關比較,可見半排空時間( $t_{1/2}$ )相關  $r=0.98$ ,延遲時間( $t_{lag}$ )相關  $r=0.85$ 。

同時,法國 Delbende B.研究兩者相關性為  $r=0.744$ ,且呼氣試驗法其再現性結果佳。個體間變異性( $CV_{inter}$ )為 24%與個體內變異性( $CV_{intra}$ )為 15%,若將呼氣試驗法用以檢測胃排空異常之病患,可達 67%敏感性(sensitivity)與 80%特異性(specificity)<sup>(13)</sup>。

#### (六) 碳-13 胃排空呼氣試驗法存在之問題:

##### 1. $t_{1/2}$ 及 $t_{lag}$ 之臨床應用價值,兩者是否相同?

曾做過  $t_{1/2}$  及  $t_{lag}$  之間的相關研究,有可能兩者毫無相關或存在正相關,並沒有絕對的關係,但是,兩者若成正相關則兩者之存在價值是重複的。且一般醫師較為感興趣的是半排空時間( $t_{1/2}$ ),就理論上來說,延遲時間( $t_{lag}$ )存在兩種爭議: (1)延遲時間( $t_{lag}$ )的定義為何? (2)延遲時間( $t_{lag}$ )可用數學方程式估算出嗎?

目前有關延遲時間( $t_{lag}$ )的定義可分為兩種:一為胃研磨食物成為 $<2mm$ 的分子所需的時間,另一為排空 5%(或 10%)食物所花費的時間,不管是屬於何種定義,都有一個疑問存在,那就是胃對食物的研磨本身受許多因素影響(例如:情緒,賀爾蒙或其他身體狀

況)，所以，直至目前為止，我們無法知道什麼是正確的定義。再者，以何種數學方程式來估算，才最具代表性。

## 2. 有關速率限制步驟(rate-limiting step):

B.D.Maes 於 1998 以六位健康自願者進行實驗，將 74kBq 之 [<sup>14</sup>C]Octanoic acid 做 0, 1, 2 小時的十二指腸內直接給藥 (intraduodenal administration)<sup>(26)</sup>，發現每一次的藥物注射後約十分鐘，其 <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 分泌增加，且個體間之變異性極小，由此推論胃排空是代謝 [<sup>14</sup>C]Octanoic acid 的主要速率步驟。且從以往與放射性同素閃爍分析法結果相較，均成正相關。

## 3. 取樣時間的重要性:

無論是以哪種方法進行分析，都有共同問題存在，取樣的時間愈長愈能代表胃排空的情形，一般例行呼氣試驗法檢查以四小時為主，至於取樣之頻率與時間，則認為每 15 分鐘取一次樣即可達高準確性<sup>(9)</sup>，呼氣樣品之採取，而採樣之方式、頻率與時間則可影響測定的準確性以及檢驗的成本。如直接以試管採樣要比用氣袋取樣要來得方便與經濟，但可能會降低準確性，權衡之後 Dr. Ghooos 則採用了試管直接取樣的方式。

## (七) 研習期間所進行之碳-13 胃排空呼氣實驗：

前言：(第一階段)

自 1993 年起迄今，Dr.Ghoos 針對以碳-13 呼氣試驗法檢測固體或液體之胃排空功能<sup>(7)</sup>，更於 2000 年以冷凍乾燥之  $^{13}\text{C}$ -octanoic acid-yolk 進行試驗餐設計專利。2000 年，美國研究學者以  $^{13}\text{C}$ -octanoate-muffin 進行相似實驗，並聲稱獲得不錯之結果<sup>(16)</sup>，故有研究學者質疑， $^{13}\text{C}$ -octanoic acid 及  $^{13}\text{C}$ -octanoate, sodium salt 兩類分子其性質不相同，其胃排空情形會相同嗎？

與實驗室負責人 Dr.Geypens 討論此行之研究計劃方向，該實驗室目前以冷凍乾燥之  $^{13}\text{C}$ -octanoic acid 與 pan-cake 粉末混合成試驗餐，若  $^{13}\text{C}$ -octanoic acid 及  $^{13}\text{C}$ -octanoate sodium salt 所得之胃排空結果相似，則未來可考慮以  $^{13}\text{C}$ -octanoate sodium salt 取代  $^{13}\text{C}$ -octanoic acid。故設計本次實驗，冀求達成下列目標：

1. 從基本試驗餐之製作，呼氣樣品收集之方法，頻率及時間到試驗結果之數學分析方法選取及適合曲線之計算，進行完整實驗以作一連串的整體瞭解。
2. 比較  $^{13}\text{C}$ -octanoic acid 及  $^{13}\text{C}$ -octanoate sodium salt 兩種標幟藥物於胃排空之呼氣檢測的差異性。
3. 自上述比較實驗之結果，再作進一步探討。

#### ⊕ 實驗規劃：

1. 健康自願者之徵求：我們欲以 10 個自願者進行人體試驗，在

比利時欲進行人體試驗，必須先向自願者說明試驗之緣由及安全性之考量，再經同意確認願意參加此試驗，則需簽署相關文件;包括同意書及填寫個人資料(附錄一)後，安排時間以進行實驗。

## 2. 實驗設計：(附錄二)

## 3. 實驗材料：

- (1) 試管 26 支：2 支基線呼氣，24 支試驗呼氣樣品及吸管一支。
- (2) 密封包裝冷凍吐司 2 片。
- (3) 白開水 150ml。
- (4) 試驗餐製作器具：不沾鍋及鏟，量杯 2 個，迷你打蛋器，新鮮雞蛋一顆，奶油約 4~5 克。
- (5) 試驗餐製作程序(如附圖三)

## 4. 實驗方法：

- (1) 自願者試驗前需空腹六小時以上。
- (2) 先取自願者之基線(baseline)氣體樣品(2 支試管)。
- (3) 請自願者限於 10 分鐘內吃完試驗餐，並以每 15 分鐘吐氣 1 支試管，直到六小時實驗結束，共計 24 支試管。
- (4) 呼氣樣品之分析：利用 Europa Scientific 公司之 CF-IRMS 質譜儀進行氣體樣品分析。

(5) Excel 數學適合曲線(curve fitting)之建立：以 Microsoft Excel 軟體進行六小時之呼氣樣品之適合曲線分析。

(6) 半排空時間( $t_{1/2}$ )及胃排空延遲時間( $t_{lag}$ )之計算。

## 5. 結果與討論：

將健康自願者之呼氣樣品經過 CF-IRMS 分析測定後(附錄三、四)，再經 Excel 運算結果求出個別  $t_{1/2}$  及  $t_{lag}$ 。Volunteer no. 1 重複進行三次  $^{13}\text{C}$ -octanoic acid 實驗，發現其呼氣曲線約在 135 分鐘與 240 分鐘時之樣品分析出現兩個高峰，且其中二次以 butter 作為平底鍋預熱之用，有非常明顯之半排空時間( $t_{1/2}$ )嚴重延遲，分別為 170 分鐘與 138 分鐘。但以食用油作為預熱物質時， $^{13}\text{C}$ -octanoic acid 之  $t_{1/2}$  為 111 分鐘與  $^{13}\text{C}$ -octanoate 結果( $t_{1/2}$  為 101 分鐘)相似，基於此點，我們將其數據給剔除，並以其他九位健康自願者之數據進行統計分析。

統計分析以兩種方式進行：(1) t-test analysis，(2) Altman-Bland analysis。

(1)t-test analysis:

兩組(第一組： $^{13}\text{C}$ -octanoic acid，第二組： $^{13}\text{C}$ -octanoate)數據分別以 Shapiro-Wik's W test 分析(若  $p\text{-value}>0.05$ ，則為常態分佈)，結果發現  $^{13}\text{C}$ -octanoic acid 之  $p\text{-value}=0.9321$ ， $^{13}\text{C}$ -octanoate, sodium salt 之  $p\text{-value}=0.6697$ ，表示兩組數據皆屬於常態分佈，

故我們進行 t-test 統計分析。結果  $p\text{-value}=0.90$  ( $p>0.05$ )，表示兩者間並無統計上差異存在，由此可知，兩種碳-13 標幟藥物結合在蛋黃(yolk)中，用於胃排空檢測的效果是相同的。

(2) Altman-Bland analysis:

在以往的實驗中，我們以兩種實驗  $t_{1/2}$  數據(例如: scintigraphy 與 breath test)進行相關性  $R^2$  之比較，可以了解到彼此之間的關聯性。就本實驗來說，應用 Altman-Bland 分析方法來比較兩組結果是否相同?以  $^{13}\text{C}$ -octanoic acid 及  $^{13}\text{C}$ -octanoate 實驗所得之  $t_{1/2}$  時間平均值(Mean)與差異值(Difference)作圖，我們發現差異平均值(mean difference)為-1，以差異平均值進行 upper 與 lower 之 95%信賴區間(confidence interval)分析，可知差異性  $\text{Difference}=0$  存在信賴區間之中，由此可知兩標幟藥物間並無差異存在，其結果與 t-test 分析結果相仿。

由 9 位自願者之實驗數據可知兩種碳-13 標幟藥物結合在蛋黃(yolk)所製成之 omelet 試驗餐，就胃排空檢測的效果是相同的，但必須考量的是樣品數(sample size)的大小，假設 15 分鐘的差異有生理上的意義，且有 90% power，我們需要 24 個位自願者之實驗數據。另外，從結果可知數據分佈在約 60~100 分鐘之間，接下來實驗設計，可考慮讓自願者服用藥物；加速胃排空之藥物(如: erythromycin)；或延遲胃排空之藥物(如:

propantheline), 擴大數據分布範圍, 是否仍為無差異性存在。(附錄五)。

另外, 若將  $^{13}\text{C}$ -octanoic acid 或  $^{13}\text{C}$ -octanoate 兩種標幟藥物與蛋黃混合並經冷凍乾燥後所製成之 pan-cake 試驗餐, 其胃排空呼氣檢測的差異性為何? 故進行第二階段實驗。

前言: (第二階段)

自第一階段結果, 我們知道以  $^{13}\text{C}$ -octanoic acid 或  $^{13}\text{C}$ -octanoate 標幟在蛋黃中, 其  $t_{1/2}$  排空時間之結果沒有統計上差異性存在, 將  $^{13}\text{C}$ -octanoic acid 或  $^{13}\text{C}$ -octanoate 兩種標幟藥物與蛋黃混合並經冷凍乾燥後所製成之 pan-cake 試驗餐及直接混合  $^{13}\text{C}$ -octanoate 與各類 pan-cake 成分所成之試驗餐, 此三者之胃排空呼氣檢測的差異性為何?

⊕ 實驗規劃:

1. 健康自願者之徵求: 與第一階段程序相同, 徵求 10 個自願者進行人體試驗, 並說明試驗緣由及安全性考量, 經自願者同意確認其願意, 簽署同意書及填寫個人資料之相關文件(附錄一), 並安排時間以進行實驗。
2. 實驗設計: (附錄六)
3. 實驗材料製備:

- (1) 試管 26 支：2 支基線呼氣，24 支試驗呼氣樣品及吸管一支。
- (2) 試驗餐製作器具：不沾鍋及鏟，迷你打蛋器，食用油。
- (3) 白開水：150ml。
- (4) pan-cake 試驗餐之製備：(附圖四)。
- (5) pan-cake 試驗餐成分熱量表(附表一)

#### 4. 實驗方法：

- (1) 自願者試驗前需空腹六小時以上。
- (2) 先取自願者之基線(baseline)氣體樣品(2 支試管)。
- (3) 請自願者限於 10 分鐘內吃完試驗餐，並以每 15 分鐘吐氣 1 支試管，直到六小時實驗結束，共計 24 支試管。
- (4) 呼氣樣品之分析：利用 Europa Scientific 公司之 CF-IRMS 質譜儀進行氣體樣品分析。
- (5) Excel 數學適合曲線(curve fitting)之分析：以 Microsoft Excel 軟體進行六小時之呼氣樣品之適合曲線分析，其方程式之建立。
- (6) 半排空時間( $t_{1/2}$ )及胃排空延遲時間( $t_{lag}$ )之計算。

#### 6. 結果與討論：

將健康自願者之呼氣樣品經過 CF-IRMS 分析測定後(附錄七、八、九)，再經 Excel 運算求出個別  $t_{1/2}$  及  $t_{lag}$  結果。統計分

析以兩種方式進行: (1) ANOVA analysis , (2) Altman-Bland analysis。

ANOVA analysis:

將 pan-cake test meal I, II, III 三組  $t_{1/2}$  數據分別以 Shapiro-Wik's W test 分析判別, 皆屬於常態分佈, 故我們進行 one-way ANOVA 統計分析。結果  $p\text{-value}=0.398$  ( $p>0.05$ ), 表示三者間並無統計上差異存在, 不同試驗餐製作方式, 其兩標幟藥物的半排空時間, 並無差異存在。

Altman-Bland analysis:

以三個實驗所得之  $t_{1/2}$  時間平均值 (Mean) 與差異值 (Difference) 作圖, 我們發現 I-II、I-III 與 II-III 差異平均值 (mean difference) 分別為 8.0、9.0 及 2.00, 以差異平均值進行 upper 與 lower 之 95% 信賴區間 (confidence interval) 分析, 可知差異性  $\text{Different}=0$  落在信賴區間之中。可知不同試驗餐製作方式, 其兩標幟藥物的半排空時間, 並無差異存在。

相同於第一階段之結果討論必須考量的是樣品數 (sample size) 的大小, 假設 15 分鐘的差異有生理上的意義, 且有 90% power, 我們需要 24 個位自願者之實驗數據。另外, 從圖十五可知數據分佈在約 60~140 分鐘之間, 同樣的, 我們可探討在服用加速或延遲胃排空藥物後, 擴大數據分布範圍, 是否仍為無

差異性存在。

從第一及第二階段實驗數據來看，半排空時間不相同是否因試驗餐製備方式，限制吃完試驗餐之時間，熱量，大小，體積或重量所造成的？接下來實驗分為兩個方向，(一)增加實驗自願者人數，(二)若將 pan-cake I ( $^{13}\text{C}$ -octanoate 直接混合各粉末所製成 pan-cake 試驗餐)置於胃液中三小時，其  $^{13}\text{C}$  活性為何？

若經由上述之後續實驗結果，仍具有相似的結果，則未來可考慮以  $^{13}\text{C}$ -octanoate 取代  $^{13}\text{C}$ -octanoic acid，且不需考慮其藥物必須要結合於蛋黃之中。(附錄十)。

#### (八) 碳-13 呼氣試驗法檢測胃排空檢測之專利探討：

目前有關以碳-13 呼氣試驗法檢測胃排空檢測之專利，計有美國專利二件、英國及其他地區專利二件，分述如下：

##### 1. 美國專利：

(1)專利編號：US5707602

專利名稱：Measurement of Gastric Emptying

專利核可時間：13 Jan 1998

專利申請人：P.D.Klein 教授

發明摘錄：首創以碳-13 標幟於單細胞的藍綠藻(*Spirulina platensis*)，與麵粉、鹽等製成餅乾。方法為利用將

單細胞光合藍綠藻(*Spirulina platensis*)培養在富含 99atom%  $^{13}\text{CO}_2$  氣體下，培養一段時間後，成為碳-13 藍綠藻。於製備烘烤餅乾前加入，成為固體胃排空試驗餐，讓已空腹之病患食入餅乾與固體試驗餐，每 10 分鐘收集呼氣氣體直至 120 分鐘結束。

(2)專利編號：US5785949

專利名稱：Measurement of Liquid Phase Gastric Emptying

專利核可時間：28 July 1998

專利申請人：P.D.Klein 教授

發明摘錄：利用將單細胞光合藍綠藻(*Spirulina platensis*)培養在富含 99atom%  $^{13}\text{CO}_2$  氣體下，培養一段時間後，成為碳-13 藍綠藻。稱取 150mg 碳-13 藍綠藻加入 120ml 白葡萄汁，即為液體胃排空試驗餐。並於同時製備餅乾，作為固體胃排空試驗餐，讓已空腹之病患食入餅乾與液體試驗餐，每 10 分鐘收集呼氣氣體直至 120 分鐘結束。

## 2.英國及其他地區專利：

(1) 專利編號：WO0061197

專利名稱：Assessment of Gastric Emptying

專利時間：19 Oct 2000

專利申請人：M.A. Ajami 教授

發明摘錄：利用標幟碳-13 之線性或環形 acyl aminoacid peptidomimetic 食品添加物加入食物中所製成之固體胃排空試驗餐，以相似做法，進行胃排空功能評估。

(2)專利申請編號：GB0007315.5

專利申請名稱：Gastric Emptying Test-kit and Method of Testing Gastric Emptying of Solid Meal

專利申請時間：27 May 2000

專利申請人：K.U. Leuven R & D

發明摘錄：該實驗室與 OVOFOOD 麵粉公司共同合作製作，將<sup>13</sup>C-Octanoic acid 溶在蛋黃中，混合均勻，並經過冷凍乾燥後成粉末狀，再與各類成分(如麵粉等)合成試驗餐成品，並裝入厚鋁袋中密封，則可寄達醫院使用。

但奇怪的是，英國專利似乎無法適用在台灣，此點連 Dr.Geypens 也十分質疑，經詢問法律相關人員得知，目前台灣並未屬於專利國際組織內，所以專利法律權限適用全世界，而台灣除外。換言之，本所可以製作及應用相似試驗餐，適用範圍僅限於台灣，無

法銷售至其他國家，否則會觸犯專利著作權法。

(九) 實驗室三部質譜儀分析用途：

目前擁有三部續流式同位素比值質譜分析儀(CF-IRMS)，其中二部廠牌為英國 Europa Scientific Inc.公司出品，另一部氣相層析質譜儀(GC-MS)，用以測定高豐度同位素含量及代謝產物之鑑定。

1. 第一部 CF-IRMS(機型 Europa Scientific):用於同時進行 H<sub>2</sub> 及 D 之分析，就所了解此質譜儀應用在運動員之飲食熱量估計應用上，藉以分析運動員肢身體分泌液體(如尿液，汗水及唾液等)來了解運動員之代謝狀況，並知道需多少食物熱量需求。其分析方法為利用試管取樣些許身體分泌液體(如尿液)，將 H<sub>2</sub> 氣體灌入試管中，並加少量催化劑以加速液體中之氫離子交換，化學反應完成後，則將試管中氫氣抽出，進入質譜分析。
2. 第二部 CF-IRMS(機型 Europa Scientific)：進行日常之例行呼氣試驗樣品分析，就所了解，該實驗室進行數項之例行分析項目，包括 <sup>13</sup>C aminopyrine, <sup>13</sup>C aminopyrine, <sup>13</sup>C-glycine, <sup>13</sup>C-urea Urea breath test, bile acid, bacterium overgrowth, <sup>13</sup>C-mixtriglyceride, <sup>13</sup>C-lactose, <sup>13</sup>C-sucrose, <sup>13</sup>C-protein 檢測及胃排空 gastric emptying, <sup>13</sup>C-fructose, <sup>13</sup>C-leucine <sup>13</sup>C-LUR, <sup>13</sup>C-sucrose, H<sub>2</sub> breath test 檢測法，共十三個項目。

### 3. 第三部 GC-MS：目前應用於血液中之 $^{13}\text{C}$ -Leucine 含量研發。

#### (十) 質譜儀應用於呼氣檢測分析之技術精進：

該實驗室利用正常人體呼氣(Ref/ $\text{CO}_2$ )作為例行分析之參考氣體來源，每個月需置備參考氣體(Ref/ $\text{CaCO}_3$ )進行人體呼氣(Ref/ $\text{CO}_2$ )之校正。

其方法已先將乾淨的試管平放，稱取 0.2g ortho-phosphoric acid (Fluka; 99%)放入試管底部(注意：不要碰到管壁)，再稱取 0.02g calcium carbonate ( $\delta^{13}\text{C}_{\text{PDB}} = -11.01\%$ ， $\delta^{18}\text{O}_{\text{PDB}} = -23.60\%$ ；此數值依據參考標準 NBS-18 與 NBS-19 而定)，放入試管約中央位置，將橡皮塞瓶蓋塞好，並以針頭將試管抽真空後，搖晃試管使兩種物質混合產生  $\text{CO}_2$  氣體，靜置 30 分鐘，以針頭抽取 1ml 的反應氣體，打入乾淨真空試管中，此即為定期校正之  $\text{CO}_2$  氣體(Ref/ $\text{CaCO}_3$ )(共準備四支)，利用此氣體作為參考氣體來校正人體呼氣之  $\delta^{13}\text{C}$  與  $\delta^{18}\text{O}$  數值。。

#### (十一) 質譜儀分析技術之精進：

該實驗室為因應日益繁多的氣體樣品分析量，以提高續流式同位素比值分析質譜儀(continuous-flow isotope ratio mass spectrometry)的 GC 溫度及增加流速來縮短分析時間，取得儀器參數設定數值之實驗報告，如附錄十一。

(十二) Gasthuisberg 醫院之例行呼氣檢查項目(附錄十二)

1. 由表單中可知，首先發展的是 urea breath test，再來 bile acid，bacterium overgrowth 及 aminopyrine 之檢測，最後發展的是胃排空檢測法，共十三個項目。
2. bacterium overgrowth：之檢測乃利用  $^{13}\text{C}$ -lactose 被細菌代謝而產生  $^{13}\text{CO}_2$  及  $\text{H}_2$ ，因此分析這兩個項目其異常  $^{13}\text{CO}_2$  值及  $\text{H}_2(>20 \text{ ppm})$ ，病患取得二組試管，每組各十支試管。
3. Lipid absorption 檢測：乃利用  $^{13}\text{C}$ -Mixed Triglyceride(MTG) 250mg 混合於高營養的 chocolate 中，總重 30g 的試驗餐。

(十三) 魯汶大學附設 Gasthuisberg 醫院之例行呼氣檢查現況：

1. 例行呼氣檢查項目之健保給付：

Gasthuisberg 醫院內有關呼氣檢查項目共計十三項，其檢測費用如下表，比利時具有完善之健保給付制度，其方式為病患至醫院就醫並付出該診察檢測費用，醫院就每個月所進行之檢測項目統計成表，呈報健保給付單位，核可後，退回約 80%之費用於該病患的銀行帳戶中。

	費用(單位:比利時法郎)
$^{13}\text{C}$ -aminopyrine	5444
$^{13}\text{C}$ -octanoic acid + $^{13}\text{C}$ -glycine	
$^{13}\text{C}$ -octanoic acid	5444
$^{13}\text{C}$ -glycine	5444
$^{13}\text{C}$ -urea	5444

<sup>13</sup> C-mixtriglyceride	5444
<sup>13</sup> C-lactose+ <sup>13</sup> C-sucrose	
<sup>13</sup> C-lactose	5444
<sup>13</sup> C-sucrose	5444
<sup>13</sup> C-protein	5444
<sup>13</sup> C-LUR	5444
<sup>13</sup> C-sucrose	5444
H <sub>2</sub> breath test	2512
<sup>13</sup> C-leucine	5444
<sup>13</sup> C-fructose	5444

2. 例行呼氣檢查項目之逐年統計表：

歷年 Gasthuisberg 附設醫院在穩定同位素分析之病例個數統計表(附圖五)。可見到有三項檢測項目有逐年增加之趨勢，分別為 <sup>13</sup>C-octanoic acid，<sup>13</sup>C-mixtriglyceride 與 <sup>13</sup>C-leucine 等三項，主要針對 gastric emptying，lipid malabsorption 與 protein maldigestion 等器質性功能或代謝功能異常之探討。

3. 呼氣檢測胃排空之成本分析表：

胃排空檢測成本約 2,500 比利時法郎，比利時之健保給付約為 5,000 比利時法郎，剩下的即為該院之收入，有關成本分析之細目(附表二)。

4. 胃排空之檢測流程：

魯汶大學附設 Gasthuisberg 醫院現階段有關胃排空檢測，目前以碳-13 胃排空呼氣試驗法已[完全取代]放射性同位素閃爍法(Scintigraphy)。

目前進行碳-13 胃排空檢測之原因有兩類：(一)上消化道：指當病患描述在吃完食物之後，有反嘔之不舒服之感或是食物逆流至食道之徵兆，醫師會直接考慮進行此試驗。(二)下消化道：病患描述下腹部時有絞痛或常放屁，進行其他十二指腸方面之檢查，並未發現有任何異常時，此時，醫師會考慮是否為胃排空異常所造成之病兆，進而採取本檢測方法。由此可知，現今碳-13 胃排空檢測法屬於第一線之檢驗方法。

5. 該院進行人體臨床試驗之相關資訊：

比利時政府並未具任何法律條文來限制有關穩定同位素之研發，但欲申請進行穩定同位素之人體臨床試驗相關研究計劃，研究人員需提供一份計劃書(如附錄十三)，通過該院相關領域之學者或專家所組成的評審委員會之審定後，才可執行相關之臨床試驗。比利時衛生主管當局認為碳-13 標幟藥物皆為一般熟知的人體營養素或代謝產物，毒性甚低，而碳-13 同位素為天然穩定同位素，亦無安全性之顧忌，而當做口服檢驗試劑，劑量小，使用次數亦不頻繁，因此碳-13 標幟藥物不必取得藥品許可證，或國家臨床試驗核可，只須各醫院人體試驗審查通過即可使用，該實驗室數十年來，有關碳-13 標幟藥物之各項臨床試驗，從未發生任何不良反應<sup>(1)</sup>。

6. 呼氣胃排空之檢驗方法與流程：

1. 取出 pan-cake 鋁箔袋(商品名: GASTRO-PAN; OVOFOOD 公司提供), 將 pan-cake 粉末倒入在盒子中,先微波數秒。
2. 加入 70ml 開水, 並以迷你攪拌器攪拌均勻成糊狀。
3. 將不沾平底鍋加少許油或奶油預熱。
4. 倒入攪拌液煎成薄餅(有點類似台灣的蛋餅), 即成試驗餐。
5. 將製好的試驗餐、約 150ml 開水及刀叉放在盤中, 備用。
6. 先讓病人吐二支 baseline 呼氣樣品。
7. 並限於十分鐘內吃完試驗餐, 吃完試驗餐後開始計時, 以每 15 分鐘進行吐氣取樣直到 4 小時結束。
8. 數據分析及整合報告, 有關碳-13 胃排空呼氣檢測之正常值, 見附表三。

(十四) 過去已完成之穩定同位素研究計劃：

Dr.Ghoos 教授所領導的實驗室(Lab. Of “Digestion & Absorption”), 負責整合歐洲 16 個研究中心, 進行了參個歐洲共同體, 有關穩定同位素之研發計畫, 共分為三項：

1. Application of Stable Isotopes in Clinical Medicine。

計畫編號：BIOMED I project PL93-1239(附錄十四)

計畫期間：1993~1996

計畫簡介：科學界希望可將穩定同位素應用在生物醫學診斷，但十多年來，卻無法順利推展。探究其原因包括有：穩定同位素之分析儀器昂貴僅限於某些大型研究室使用、實驗室缺乏與外界良好連結管道、缺乏標準診斷程序方法之建立、受制於新標幟藥物之有限應用範疇等。由 SIGN 機構中 BIOMED 團體集結 25 個核心實驗室來推動相關研究，其目的在於：

1. 建立呼氣試驗法(breath test)來診斷幽門螺旋桿菌感染之標準化方法。
2. 建立(1)脂肪吸收不良(fat malabsorption)之呼氣診斷法；(2)胃排空(gastric emptying)呼氣試驗法；(3)蛋白質消化(protein digestion)呼氣試驗法等之概念。
3. 持續探討有關碳水化合物代謝(carbohydrate metabolism)及肝功能(liver function)診斷之影響因子。

除此之外，進行各實驗室之同位素比值質譜分析儀(isotope ratio mass spectrometry；IRMS)之分析效能確認。

2. The Development of Novel continuous Flow Isotope Ratio Mass spectrometers and New Technologies for Their Use.

計畫編號：BCR no.4132

計畫期間：1994~1997

### 3. Continuous-Flow Isotope Ratio Mass Spectrometry

計畫編號：M&T no. 4132

計畫期間：1995~1998

擴大續流式同位素比值分析技術(continuous-flow isotope ratio mass spectrometry)的應用範圍，遍及 D、<sup>15</sup>N、<sup>13</sup>C 以及 <sup>18</sup>O 穩定同位素，於消化道的營養、器官功能及藥物之代謝等方面之應用研究。至於胺基酸的代謝、蛋白質消化與吸收、代謝產物的鑑定與定量則又加入氣體層析質譜分析技術(GC/MS)以及同位素稀釋技術之輔助(isotope dilution technique)<sup>(1)</sup>。但上述(二)與(三)等二項計畫並無完整之報告書提供。

#### (十五) 目前執行之穩定同位素研究計劃：

##### 1. SIGN 歐洲共同計劃：

共有八個實驗室或機構參與此歐洲共同計劃，包括荷蘭 Groningen 大學；法國里昂 Nutrition 公司；比利時魯汶大學；法國 yogurt 製造公司；法國 Nantes 研究中心；蘇格蘭 Glasgow 大學；瑞典 Lund 大學及倫敦一家顧問公司。

該計劃研究方向主要探討不同來源(如：馬鈴薯；米及小麥)之澱粉(starch)其品質為何?主要有三方面的研究：小腸通過時間(small intestine transit time)、結腸消化能力(colon digestibility)與結腸發酵作用(colon fermentation)。

以碳-13 呼氣試驗法作為小腸通過時間(small intestine transit time)與結腸消化能力(colon digestibility)之研究方法，而結腸發酵作用(colon fermentation)之研究方法有兩種；一為以 Lactose-<sup>[15N]</sup>ureide 進行 N-15 之分析，另一則為進行微生物方面的研究<sup>(27)</sup>。

## 2. FWO 研究計劃

過去進行直腸發酵(colonic fermentation)相關研究,應用三種方法：(一)利用氣相層析質譜儀(GC-MS)探討人體糞便之揮發氣體研究<sup>(27)</sup>，(二)經口食入 D-protein (D-phenylalanine)後排於尿液中之含重氫之酚(deuterated phenol)濃度<sup>(28)</sup>，(三)食入 <sup>15</sup>N-lactose uriede 後其 <sup>15</sup>N 於尿液中之含量<sup>(27)</sup>。

## 3. GBOU 研究計劃

GBOU 研究計劃屬於學術界與產業界共同成立的研究計劃，其目的在於將理論學術之研究結果具體呈現於實際產業上。

參與該計劃共有三所大學：(1)魯汶 KU( Katholieke University)

大學進行穩定同位素分析，(2)布魯塞爾 VU 大學探討發酵作用與層析實驗及(3)根特 RU 大學則進行有關微生物方面之研究。研究目的主要希望找到可以偵測直腸活性(colonic activity)之 pre-biotics 或 pro-biotics 的生物標的物(biomarker)，就目前來說，選定  $^{15}\text{N}$ -lactose-uriede 為 biomarker。

所謂的『Probiotic』就是指像乳酸菌、雙叉桿菌...等這些有益於腸道健康的菌類，他們能夠預防致病壞菌的腸道生長，並能增進腸道內的消化與特殊營養素的吸收與代謝。

『Prebiotic』則是指腸道益菌所需要的某些特殊營養素，可以幫助益菌的生長，如：寡糖和某些特殊的維生素、礦物質..等。

#### (十六) 現今碳-13 呼氣胃排空試驗法之世界各國發展現況

據資料顯示，全球約十幾個機構公司進行相關研究及商品銷售，包括美國 Masstrace、Metabolic Solution Inc、Martek、Meretek、Oridion 及 Tri-Med 等 6 家公司；英國 BSIA(Bureau of Stable Isotope Analysis)公司；西班牙 ISOMED 公司；德國 INFAI 公司與加拿大 Isodiagnostika Inc.，共計有十家公司。

Metabolic Solution Inc.公司已具有胃排空試劑組(名稱: GMBT)，但尚未獲得美國衛生署之認可。INFAI 公司具有兩種胃排空檢測試劑，用於固體胃排空檢測試劑(品名: Gastromotal<sup>®</sup>)與液

體胃排空檢測試劑(品名: Gastro-Acet<sup>®</sup>) , 尚未獲得歐洲共同體政府之許可。加拿大 Isodiagnostika Inc. 出版針對碳-13 呼氣試驗法之專書 , 但索價 995 加幣。其他公司多半具碳-13 尿素驗菌劑試劑組 (<sup>13</sup>C-UBT)。 (附錄十五)。

#### 四、建議

✦ 加強其他碳-13 呼氣試驗法所需之核心技術與設施。

在穩定同位素之研發與分析領域中，核研所穩定同位素實驗室一直積極拓展分析服務之範疇，已具備對人體呼氣與土壤之同位素比值分析核心技術與設備之建立，若欲開發各類相關檢驗項目，須加強其他碳-13 呼氣試驗法所需之核心技術建立。

✦ 以核研所穩定同位素實驗室為基礎，與國內外研究機構與大學合作，相互交流研發上之經驗，以提升研究創新之能力。

比利時魯汶大學附設 Gasthuisberg 醫院之穩定同位素研發實驗室目前所進行之大型實驗，乃結合各大學及專業研發實驗室，其達到分工團結，共同創作之力量，可作為本所未來研發團隊之參考。

✦ 與國內外著名專業研究機構與大學連繫，加強核研所與國際間的交流，並藉以培養更多之專業人才。

除碳-13 胃排空呼氣檢測法外，比利時魯汶大學 Dr.Ghoos 實驗室更多元化應用碳-13 呼氣試驗法於各臟器功能之臨床檢測，應積極持續與比利時魯汶大學之該實驗室保持密切聯繫，未來可與該機構合作，以達技術交流與培養更多之專業人才。