

Xpert[®] MTB-RIF

REF GXMTB/RIF-MIC-10

REF GXMTB/RIF-MIC-50

结核分枝杆菌 *rpoB* 基因和突变检测试剂盒

(实时荧光 PCR 法) 说明书

【产品名称】

通用名称：结核分枝杆菌 *rpoB* 基因和突变检测试剂盒（实时荧光 PCR 法）

英文名称：Xpert® MTB/RIF

【包装规格】

10 人份/盒，50 人份/盒。

【预期用途】

本产品用于体外定性检测痰液样本和痰沉淀样本中的结核分枝杆菌复合群DNA和利福平耐药相关的*rpoB*基因突变。

Xpert® MTB/RIF试剂盒是在GeneXpert®系统上运行的一种巢式实时荧光定量PCR方法的体外诊断试剂，本试剂盒检测结果仅用于临床辅助诊断，不可作为临床诊断和治疗的唯一依据。

概述说明

结核病是由结核分枝杆菌所引起的侵害人类多器官系统的传染病。全球约 20 亿人感染了结核分枝杆菌¹，每年大约有 900 万人患上活动性结核，200 万人因此死亡。活动性结核分枝杆菌，本质上主要存在肺部，是一种传染性很强的空气传播疾病。鉴于肺结核的传染性，快速、准确的诊断是结核预防、控制和治疗的一项重要因素。

肺结核的治疗包括多种药物的长期给药，正确的使用抗结核药物通常对结核治疗效果显著。然而，结核分枝杆菌有可能对一种或更多的药物产生耐药性，使治疗更加困难。四种常见的用于治疗结核病的一线药物包括：

异烟肼 (INH)

利福平 (RIF)

乙胺丁醇 (EMB)

吡嗪酰胺 (PZA)

与其他抗结核菌的耐药性相比，利福平单耐药的发生率较低，然而，利福平耐药可作为耐多药结核的指征²（耐多药结核病是指由至少是对异烟肼和利福平耐药的结核分枝杆菌引起的结核病）。据报道，利福平在多重耐药（耐多药结核）菌株中非常常见，其发生频率超过 95%^{3,4,5}。对利福平或其他第一线药物耐受，通常表明需要进行传统药敏试验对抗结核药物进行敏感性测试，包括对二线药物测试。

结核分枝杆菌及与利福平耐药性相关的 *rpoB* 基因突变的分子检测大大加快了结核、耐药结核，以及耐多药结核的诊断。Xpert MTB/RIF 的整个检测流程只需 2.5 小时内完成。利用 Xpert MTB/RIF 对结核分枝杆菌和利福平耐药性的快速检测，可以做到在患者就诊的同时，帮助医生做出对结核患者或是耐药结核患者的诊疗决定。

【检验原理】

GeneXpert®系统使用实时 PCR，整合并自动进行样品纯化、核酸扩增、单一或复杂样品中的目标序列测定。该系统包括检测仪器、个人电脑、条形码扫描以及预装的软件。该软件专为样品检测和结果显示而设计。该系统需使用单份/一次性的 Xpert 检测匣，检测匣内装有 PCR 反应试剂，以独立进行 PCR 处理，由于试剂盒采用自成一体的封闭设计，因此使得样品之间的交叉污染最小化。该系统的完整说明，请参阅 *GeneXpert Dx System* 操作手册或者 *GeneXpert Infinity system* 操作手册。

Xpert MTB/RIF 包括用于检测结核分枝杆菌和利福平耐药性的试剂以及样本处理质控 (SPC)，用于确认目标细菌的充分处理和监测是否有 PCR 反应抑制物质的存在。探针检查质控 (PCC) 用于确认试剂再水合、检测匣中 PCR 管加样、探针完整性和染料稳定性。

Xpert MTB/RIF 针对 *rpoB* 基因 81bp 利福平耐药核心区间 (RRDR) 设计引物、探针，检测其是否发生突变，进而用于辅助诊断是否为结核以及是否对利福平耐药 (*rpoB* 序列存在突变)。

【主要组成成分】

本试剂盒含有充足的试剂，规格为 10 人份/盒的试剂盒可检测 10 份样品或质控品；规格为 50 人份/盒的试剂盒可检测 50 份样品或质控品包括以下组分：

序号	组分	主要成分	10 人份/盒	50 人份/盒
1	内含反应管的检测匣		10 个	50 个
1.1	1 号珠	冻干，含有：引物（样本处理质控 SPC 正向引物、样本处理质控 SPC 反向引物、 <i>rpoB</i> 正向引物、 <i>rpoB</i> 反向引物）、探针（TaqMan 探针 CF3、CF4、CF5、CF6）、氯化钾（KCl）、氯化镁（MgCl ₂ ）、4-羟乙基哌嗪乙磺酸（HEPES, pH8.0）、牛血清白蛋白（BSA）	2 个/检测匣	2 个/检测匣
1.2	2 号珠	冻干，含有：聚合酶、探针（TaqMan 探针 CF1）、氯化钾（KCl）、氯化镁（MgCl ₂ ）、脱氧核糖核苷三磷酸（dNTPs）、4-羟乙基哌嗪乙磺酸（HEPES, pH7.2）、牛血清白蛋白（BSA）	2 个/检测匣	2 个/检测匣
1.3	3 号珠	冻干，含有：样本处理质控（约有 2000 个无传染性的球芽孢杆菌）	1 个/检测匣	1 个/检测匣

1.4	试剂 1	三羟甲基氨基甲烷 (Tris) 缓冲液、乙二胺四乙酸 (EDTA) 和表面活性剂	4 ml/检测 匣	4 ml/检测 匣
1.5	试剂 2	三羟甲基氨基甲烷 (Tris) 缓冲液、乙二胺四乙酸 (EDTA) 和表面活性剂	4 ml/检测 匣	4 ml/检测 匣
2	样品处理试剂(SR)	氢氧化钠、异丙醇	8ml×10瓶 /试剂盒	8ml×50瓶 /试剂盒
3	一次性移液管		12 支	60 支

注意:

注：样品处理试剂溶液应澄清，外观无色至金黄色。

注：检测试剂的安全数据表 (Safety Data Sheets, 简称 SDS) 可在

www.cepheid.com/tests-and-reagents/literature/msds/ 或

www.cepheidinternational.com 上查阅。

注：本产品中的牛血清白蛋白 (BSA) 的制备完全来自美国牛血浆。BSA 的生产也在美国进行。没有使用反刍动物蛋白质或任何其他动物蛋白饲喂动物；动物通过了宰前及宰后检验；在处理过程中，本材料未与其他动物材料相混。

注：移液管有一个标记刻度，表示需转移到检测匣的最低样品量。此移液管仅用于该目的。所有其他移液管须由实验室提供。

【储存条件及有效期】

2–28 °C 保存，有效期 24 个月。

请勿使用过期的试剂或检测匣。

在您准备好执行测试之前，请勿打开检测匣盖。

在打开检测匣盖后 30 分钟内使用检测匣。

检测匣在打开包装袋后可保持稳定达 7 天。

生产日期：见包装标签；

失效日期：见包装标签。

【适用仪器】

全自动医用 PCR 分析系统：

规格型号：

GeneXpert IV、GeneXpert XVI 、GX-I R2、 GX-II R2、 GX-IV R2、 GX-XVI R2、 Infinity- 48s、 Infinity-80。

其他必要设备与耗材

- 预装软件的 GeneXpert 系统（产品目录号因配置而异）包括：GeneXpert 检测仪器、个人电脑、条形码扫描仪及操作手册。
- 打印机（操作参见 GeneXpert Dx System 操作手册或者 GeneXpert Infinity System 操作手册）
- 无菌、带螺旋盖的、不渗漏的样品收集容器
- 一次性手套
- 标签和/或永久标记笔
- 无菌移液管（用于样本处理）

【样本要求】

（一） 痰样本收集

注：禁止使用含明显的食物颗粒或其他固体颗粒的样本。

注：在 GeneXpert Dx 系统容许的前提下（取决于系统的通道数），尽可能每次同时处理多份样品。具体严谨遵循处理 TB 的指导原则。

注：请遵照此章节收集合格、足量的痰样本

每份样品需收集至少 1 毫升痰液。在采集痰样本时，样本提供者需坐好或站好。在处理前，采集好的痰样本最好存放于 2-8 °C。若有必要，采集的痰样在 35 °C 下可存放 ≤ 3 天。在 4 °C 下则可存放 4-10 天。

正确的收集痰液的方法：

-
1. 患者应先用清水漱口 2 次；
 2. 打开痰样本收集容器的螺旋盖；
 3. 请患者深吸气，然后用力呼出，从肺部深处咳出痰，收集于样本容器中。注意将打开盖的容器靠近嘴边收集痰液，避免溅到容器盒外；
 4. 拧紧盒盖；
 5. 采集好的痰样应尽可能的保存于 2–8°C，包括送检途中。

(二) 痰沉淀处理步骤

容量要求—— 根据 Kent and Kubica⁸ 或《结核病实验室检验规程》的操作方法制备痰沉淀，并重悬于 67mM 的磷酸盐/水缓冲液 (PBS) 中，即可使用本试剂盒进行检测。若痰沉淀悬浮液也要用于实验室常规的涂片或培养，需确保至少有 0.5 毫升用于 Xpert MTB/RIF 的检测。

痰沉淀处理步骤：

1. 将痰样本加于 50ml 带有螺旋盖的前处理管；
2. 视样本性状，将 1-2 倍体积的 4% NaOH 加入前处理管中；
3. 旋紧处理管的螺旋盖；在涡旋振荡器上振荡 1 分钟左右直至痰样本充分液化；
4. 将前处理管置于生物安全柜内，室温静置 15 分钟；
5. 将 45ml of 0.067M PBS 加入液化好的痰液中，旋紧螺旋盖；
6. 将前处理管在 3000g 离心 20 分钟；
7. 去上清，加入 2ml PBS。

(三) 痰沉淀样品测试前处理

1. 在 Xpert MTB/RIF 检测匣侧壁标记样本序号 (ID)

注：检测匣正面为 2D 识别码，不能被标记覆盖；检测匣盖上有进样孔，不能放标记在盖上以防样品被标记污染而可能影响试验结果。

2. 用无菌移液管移取至少 0.5 毫升的痰沉淀悬浮至一个圆锥形、带螺旋盖的试管中，以进行检测。或者，痰沉淀悬浮可在原先的试管里进行处理。
3. 如果不立即检测，则将样本保存于 2-8°C 条件下。不要储存超过 12 小时。
4. 使用无菌移液管添加 1.5 毫升样品处理试剂 (SR) 至 0.5 毫升痰沉淀样本中，剧烈振

摇 10-20 次。**注：**一个来回是一次振摇。

5. 样本在室温下静置 15 分钟。在静置 5~10 分钟时，再次用力振摇 10~20 次。样本应充分液化，不应有未液化的有痰液细小块状物。来自非样本的颗粒物可能存在。

(四) 痰样本测试前处理

1. 给每个检测匣标记样品 ID。（写在了检测匣的侧面或贴上编号标签。）**请注意：**不要将标签放在盖上或阻挡检测匣的二维条码。

2. 样品放置在防漏痰液收集容器中。

3. 对于每个样品，旋开痰液收集容器的盖子，以样品处理试剂：样品 (v/v) 2:1 的比例加入样品处理试剂，盖上盖子，用力振摇 10~20 次。**注意：**一次往复运动是一次振摇。

4. 样品在室温下静置 15 分钟。在静置 5~10 分钟时，再次用力振摇 10~20 次。样本应充分液化，不应有未液化的有痰液细小块状物。来自非样本的颗粒物可能存在。

【检验方法】

(一) 准备 Xpert MTB/RIF 检测匣：

重要提示：将样品加入检测匣后，需在 30 分钟内开始运行检测。

1. 使用试剂盒内提供的专用无菌移液管，将液化的样品吸入，直至弯月面在移液管的最低标记之上。如果样品量不足，不要进行下一步。

2. 打开检测匣的盖子，将处理后的样品由检测匣的加样孔缓慢加入。见下图 1。**注意：**缓缓加入以避免形成气溶胶。

3. 关闭检测匣的盖子。确保盖子关紧。其余液化样本可以保存在 2-8°C 达 12 小时，以备重复检测使用。

重要提示：确保将检测匣放入 GeneXpert 系统仪器中。检测匣准备好后，需在 30 分钟内进行检测。

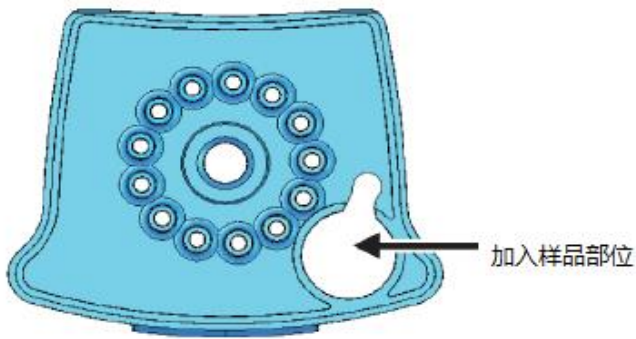


图 1. Xpert MTB/RIF 检测匣 (顶视图)

(二) 启动测试

重要：启动测试前，确保系统安装了 GX 软件，并且 Xpert MTB/RIF assay 输入软件中。

本节列出了运行测试的基本步骤。关于详细说明，请参阅 *GeneXpert Dx System* 操作手册或 *Gene Xpert Infinity System* 操作手册。

1. 开启GeneXpert仪器：

如欲使用GeneXpert Dx仪器，首先需开启GX Dx仪器，然后再开启电脑。GeneXpert软件可自启或需要双击Windows®桌面上的GeneXpert Dx软件的快捷方式图标。

或者

如欲使用GeneXpert Infinity仪器，首先需开启仪器。GeneXpert软件可自启或需要双击Windows桌面上的Xpertise软件的快捷方式图标。

2. 使用用户名及密码登录GeneXpert软件。

3. 点击GeneXpert系统窗口上的“创建测试” (Create Test) (GeneXpert Dx) 或“预定” (Orders) 和“预定测试” (Order Test) (Infinity)。

4. 扫描或输入患者ID (任选)。如果输入患者ID，需确保输入无误。患者ID见“查看结果”窗口左侧，同时显示相应的测试结果。

5. 扫描或输入样品ID (任选)。如果输入样品ID，需确保输入无误。样品ID见查看结果窗口左侧，同时展示相应测试结果。

6. 扫描Xpert MTB/RIF Assay检测盒上的条码。软件可根据条码信息自动填写下列内容：试剂批次ID、检测盒SN、失效日期和选定检测项目。

7. 点击“开始测试” (Start Test) (GeneXpert Dx) 或“提交” (Submit) (Infinity)。

在出现的对话框中输入密码。

8. 对于GeneXpert Infinity仪器，将检测盒置于传送带上。检测盒将自动加载，随后测试将开始运行，用过的检测盒将被置入废物箱中。

或者

对于GeneXpert Dx仪器：

- A. 开启仪器模块门，绿灯闪烁后，加载检测盒。
- B. 关闭模块门。测试开始后，绿灯停止闪烁。测试结束后，绿灯关闭。
- C. 待系统释放门锁后，再打开模块门，然后取出检测盒。
- D. 根据所在机构的标准做法，将用过的检测盒置入适当的标本废物箱中予以丢弃。

(三) 预览和打印结果

对于如何预览和打印结果的详细说明，请参见 *GeneXpert Dx System* 操作手册或者 *GeneXpert Infinity system* 操作手册。



图 2: GeneXpert Dx 系统授权用户结果预览窗口：检测到 MTB，检测到利福平耐药 (MTB DETECTED, Rif Resistance DETECTED)



图 3: GeneXpert Dx 系统授权用户结果预览窗口: 检测到 MTB, 未检测到利福平耐药 (即利福平敏感) (MTB DETECTED, RIF resistance NOT DETECTED)

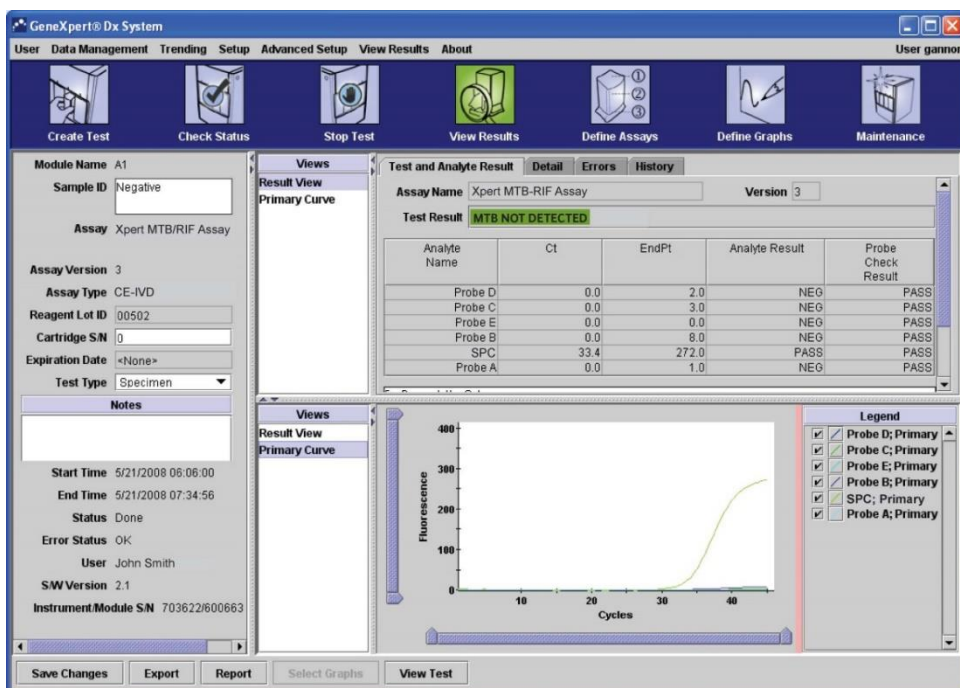


图 4: GeneXpert Dx 系统授权用户结果预览窗口: 未检测到 MTB (MTB NOT DETECTED)

【检验结果的解释】

Xpert MTB/RIF 检测结果通过 *GeneXpert® System* 测量荧光信号和内设的计算算法来判定, 由系统直接报告结果, 并在“预览结果”(View Results)窗口显示。较低的 Ct 值代表了较高的 DNA 模板起始浓度; 较高的 Ct 值代表了较低的 DNA 模板浓度。

检测到结核分枝杆菌

检测到结核分枝杆菌目标DNA

- 结核分枝杆菌检测-基于样品中结核分枝杆菌的Ct值，结核分枝杆菌结果将以高、中、低或非常低来显示。表1 列出了所显示的结核分枝杆菌结果的Ct值范围。

表1. 结核分枝杆菌检测结果和Ct值范围

结核分枝杆菌检测结果	Ct 范围
高	<16
中	16-22
低	22-28
非常低	>28

- 只有在检测到结核分枝杆菌的情况下，才显示利福平耐药的检测结果：检测到利福平耐药，未检测到利福平耐药，或利福平耐药不确定。利福平耐药的检测结果与结核分枝杆菌的检测结果以两条不同的曲线表示。
- 检测到利福平耐药：检测到*rpoB*基因突变，结果在有效的 ΔCt 设定值范围内。
- 利福平耐药不确定：结核分支杆菌的浓度非常低，不能确定是否耐药。
- 未检测到利福平耐药：未检测到*rpoB*基因突变
- 样本处理质控—不适用：因为结核分枝杆菌可与样本处理质控互相竞争，样本处理质控信号不是必须的。
- 探针检查质控—合格：所有的探针检测结果合格。

未检测到结核分枝杆菌

未检测到结核分枝杆菌目标DNA，样本处理质控满足接受标准。

- 未检测到结核分枝杆菌—未检测到结核分枝杆菌目标DNA。
- 样本处理质控—合格；样本处理质控结果在Ct有效范围内，并且终点超过最小设定值。
- 探针检查质控—合格；所有探针检测结果合格

未检测到利福平耐药

未检测到利福平耐药目标DNA，样本处理质控满足接受标准。

-
- 利福平耐药未检测到—利福平耐药目标DNA未检测到。
 - 样本处理质控—合格；样本处理质控结果在Ct有效范围内，并且终点超过最小设定值。
 - 探针检查质控—合格；所有探针检测合格。

无效

不确定是否存在结核分枝杆菌，用剩余样品重新进行检测。样本处理质控不满足接受标准，样品未正确处理或PCR被抑制。

- 结核分枝杆菌检测无效—不能确定结核分枝杆菌DNA是否存在。
- 样本处理质控—失败；结核分枝杆菌检测结果阴性，且样本处理质控Ct不在有效范围内。
- 探针检查质控—合格；所有探针检测结果合格。

错误

- 结核分枝杆菌—无结果。
- 样本处理质控—无结果。
- 探针检查质控—失败*；一个或多个探针检测结果失败。

*如果探针检测合格，该错误则是由系统部件故障引起。

无结果

- 结核分枝杆菌—无结果。
- 样本处理质控—无结果。
- 探针检查质控—不适用。

需重新检测的情况

如果出现以下的检测结果，使用新的检测匣重新进行检测或是采用另一种程序：

结果无效 (INVALID) :表明样本处理质控 (SPC) 不合格。表明样本未正确处理或 PCR 受到抑制。

结果错误 (ERROR) :表明探针检查质控 (PCC) 不合格，试验终止；可能原因包括反应管加样不当，探针受损或超过了最大压力限度，GeneXpert 模块故障等。

无结果 (NO RESULT) :表明检测系统没有收集到足够的结果。例如，实验操作者中途强制停止了测试。

质量控制

每个检测匣包括样本处理质控（SPC）和探针检查质控（PCC）。

样品处理质控（SPC）： 确保样品经过正确处理。在每一个检测匣中，样本处理质控均包含干孢子盒形式的非传染性孢子，用于判断结核分枝杆菌是否得到充分处理；如果存在有机体，样本处理质控可确认结核分枝杆菌的裂解已经发生，并可确认样品处理是否充分，反应是否完整；另外，样本处理质控可监测 PCR 体系中是否存在基因扩增抑制因子。样本处理质控在阴性标本中必须为阳性，在阳性标本中可能为阴性或阳性。如果符合验证过的接受标准，则样本处理质控为合格。如果在阴性测试中没有检测到样本处理质控，检测结果为“无效”。

探针检查质控（PCC）： 体系基线检测。在 PCR 反应开始之前，GeneXpert 系统从探针的荧光信号测量来监测冻干珠再水合、反应管加样、探针完整和染料稳定。探针检查如果符合指定的接受标准，则视为合格。

【检验方法的局限性】

Xpert MTB/RIF 性能通过使用该说明书中提供的程序进行验证而得到。对这些程序的修改可能改变试剂盒的性能。

本试剂盒的检测结果仅供临床参考，需结合其他实验室检查，影像学，及临床指征进行综合判断。

因为结核分枝杆菌的检测依赖于样本中细菌载量，可靠的结果依赖于正确的样本采集、处理和存储。错误的测试结果可能由样本采集不当、未遵循建议的样品采集程序、处理或贮存、技术性错误、样本混淆、或者起始样品浓度不够引起。为避免错误结果，必须认真遵守本说明书中的操作规程。

阳性检测结果并不一定意味着活性结核分枝杆菌存在。但可据此初步推定存在 MTB 或/和利福平耐药性。

检测结果可能受到先前的或同期抗菌药物治疗的影响。因此，不能使用该检测方法来评价治疗的成功或失败，因为经过抗菌治疗后，细菌 DNA 可能仍旧存在。

引物或探针结合区域的突变或多态性可能影响新型的或未知的 MDR-MTB 或利福平耐药性的菌株的检测，而形成假阴性结果。

【产品性能指标】

临床性能研究

本研究通过在两个不同地理位置的临床点，比较 Xpert MTB/RIF (运行于 GeneXpert 系统上) 与 1) 耐酸性杆菌 (AFB) 涂片镜检， 2) 液体和固体培养 (Becton Dickinson BACTEC™X MGIT™, Lowenstein-Jensen) 和 3) 药敏试验 (DST) (包含异烟肼，利福平，乙胺丁醇，链霉素和吡嗪酰胺) 的临床检测性能。研究点 1 位于一个结核病例高通报率的资源贫乏的地区的市区 (每 10 万居民 192 例)，并纳入了周边治疗中心经过临床筛选的结核疑似症状者。因此在此人群中的涂片阳性率大约为 62%。研究点 2 位于高耐多药结核病发病率的地区。研究的大部分参与者是耐多药结核 (MDR) 疑似症状者，约 30% 的涂片阳性率。

有早期结核病史的病例在研究点 1 和 2 的比例分别为 24% 和 56%。在这两个研究点，同时感染艾滋病的病例都低于 10%。提供了涂片显微镜检查和固体和液体培养结果的实验室是质量保证的参考实验室。研究点 1 的实验室紧邻医院；研究点 2 的痰液样本被保存与 4 °C，运送到参考实验室进行检测。本研究为前瞻性研究，病例纳入为咳嗽持续两周或更长的结核疑似症状者。在研究点 1，每个纳入的病例需在 72 小时内提供 3 份合格的足量的痰样本，研究点 2，需在 168 小时内提供。每位病例三个样本中的两个 (最少 1.5mL) 分别用胱氨酸 (N-乙酰半胱氨酸) / NaOH 溶液去污染处理，然后进行涂片镜检、培养、药敏试验 (DST) 和 Xpert MTB/RIF 检测 (涂片、Xpert MTB/RIF、培养采用同一个痰沉淀标本进行)。第三个样品直接涂片，并进行 Xpert MTB/RIF 检测。三份病例样本中，对最早产生的阳性培养物进行药敏试验 (DST)。

总体结果

在两个研究点对从 526 位病例收集到的 1697 样品进行了结核分支杆菌和利福平耐药性的检测，并与抗酸性杆菌涂片镜检和培养进行比较。

下面的表格列出涂片和培养的结果是对于每个病例的所有样本的总体结果，并与每个病例所有样本的 Xpert MTB/RIF 总体结果进行比较。涂片阴性结果定义为所有涂片阴性，或最多 1 个可疑涂片其余 2 个是阴性；涂片阳性结果定义为至少 1 份样本为阳性 1+ 或更高，或 2 个可疑涂片；培养阳性结果定义为至少一份样本培养为阳性。Xpert MTB/RIF 阳性结

果定义为至少一份样本 Xpert MTB/RIF 检测结果为阳性。

Xpert MTB/RIF 与培养的比较

表 2 总结了根据样本涂片情况分类的 Xpert MTB/RIF 结果与最后培养结果的比较。如果至少 1 个培养结果为阳性，病例定义为 MTB 培养阳性，而一个培养阴性病例定义为所有三份培养结果均为阴性。

表 2. Xpert MTB/RIF 与抗酸杆菌涂片和培养的比较

		涂片阴性 (AFB-)		涂片阳性 (AFB+)		
		培养阳性	培养阴性	培养阳性		
研究点1	Xpert MTB/RIF	检测到 MTB	10	0	199	PPV 100%
		未检测到 MTB	2	102	0	NPV 98.1%
		灵敏度	特异度			
		99.1%	100%			

		AFB-		AFB+		
		培养阳性	培养阴性	培养阳性		
研究点2	Xpert MTB/RIF	检测到 MTB	60	3	76	PPV 97.8%
		未检测到 MTB	5	69	0	NPV 93.2%
		灵敏度	特异度			
		96.5%	95.8%			

		AFB-		AFB+		
		培养阳性	培养阴性	培养阳性		
总体	Xpert	70	3	275	PPV	99.1%
	MTB/RIF	7	171	0	NPV	96.1%
		灵敏度		特异度		
		98.0%		98.3%		

对于涂片阴性、培养阳性(S- C+)的患者, Xpert MTB/RIF 分析的灵敏度为 90.9% (70/77) 和 100% (275/275) 。

研究点 1 和研究点 2 对涂片阴性、培养阴性 (S- C-) 的疑似症状者的特异度分别是 100% 和 95.8%。总体特异度为 98.3%。

表 3. 对于利福平Xpert MTB/RIF与药物敏感性检测相比的性能特点

		DST			
		利福平耐药性	利福平敏感性		
地点 1	Xpert	16	3	PPV	84.2%
	MTB/RIF	0	190	NPV	100%
		敏感性		特异性	
		100%		98.4%	

		DST		
		利福平耐药性	利福平敏感性	
地点 2	Xpert 性检测到	42	1	PPV 97.7%
	MTB/RIF 性未检测到	2	90	NPV 97.8%
		敏感性	特异性	
		95.5%	98.9%	

		DST		
		利福平耐药性	利福平敏感性	
合并	Xpert 检测到利福平耐药性	58	4	PPV 93.6%
	MTB/RIF 未检测到利福平耐药性	2	280	NPV 99.3%
		敏感性	特异性	
		96.7%	98.6%	

对于利福平耐药性而言，测试到的Xpert MTB/RIF敏感性为96.7%，特异性为98.6%（利福平易感性）。

分析性能研究

干扰物

本研究的目的是为评估痰液样品中其他物质对 Xpert MTB/RIF 检测潜在的抑制作用。这些其他物质包括但不限于：血液、脓、哺乳动物细胞和血红蛋白。这些物质以 5% 最终样品浓度（血液、脓、哺乳动物细胞）或 0.2%（血红蛋白）进行 Xpert MTB/RIF 性能检测。将每

种物质加到含有约 5 倍于检测限 (LoD) 的目标卡介苗细胞 (BCG) 的样品中, 并一式两份进行测定。

未观察到上述任何一种潜在的干扰物质有抑制作用。

分析灵敏度

本研究的目的是确定 Xpert MTB/RIF 分析灵敏度/检测限 (LoD) 的 95%置信区间。检测限定义为区别于阴性结果, 在 95%的置信水平, 可重复测定出的最少数量的菌落单位数 (colony forming units, CFU。检测方法: 在阴性临床痰样品中加入不同浓度的结核分枝杆菌 (MTB), 每个浓度重复 20 个平行检测样品。在本研究的研究条件下, 结果显示 MTB 检测限估计值为 131 CFU/mL, 95%置信区间为 106.2-176.4 CFU/mL。本研究采用 logistic 回归分析不同浓度的测得数据 (每个浓度水平的测试阳性数), 并以此回归模型确定检测限估计值和其置信区间。

置信区间通过在 logistic 模型上的大样本方差-协方差矩阵中使用最大似然估计法确定。

分析特异性(排他性)

本研究用 Xpert MTB/RIF 对 18 个非结核分枝杆菌 (Non-Tuberculosis Mycobacteria, NTM) 的培养物菌株进行检测。非结核分枝杆菌 (原名 Mycobacterium Other Than Tuberculosis, MOTT)。检测方法: 将下表 4 中每个分离菌株的两个或多个复制品添加至阴性痰液样本中, 在 10^6 CFU//mL 浓度下进行检测。

表 4.NTM 菌菌株 (用于分析特异性研究)

受检NTM菌株 (10^6 CFU/mL)			
1	鸟分枝杆菌(<i>M. avium</i>), SmT Mc2, 2500	10	日内瓦分枝杆菌 (<i>M. genevenses</i>), #51233
2	鸟分枝杆菌 (<i>M. avium</i>), SmD Mc2, 2501	11	蟾蜍分枝杆菌 (<i>M. xenopi</i>), #2278
3	细胞内分枝杆菌 (<i>M. intracellulare</i>), #35790	12	(<i>M. szulgai</i>), Cap E9-1997

4	细胞内分枝杆菌 (<i>M. intracellulare</i>), #35771	13	隐藏分枝杆菌 (<i>M. celatum</i>), #51131
5	堪萨斯分枝杆菌 (<i>M. kansasii</i>), #12478	14	海分枝杆菌 (<i>M. marinum</i>), Cap E10
6	瘰疬分枝杆菌 (<i>M. scrofulaceum</i>), Cap E5-1985	15	猿分枝杆菌 (<i>M. simiae</i>), #25275
7	马尔默分枝杆菌 (<i>M. malmoense</i>), #29571	16	洲分枝杆菌 (<i>M. asiaticum</i>), E1-1985
8	偶然分枝杆菌 (<i>M. fortuitum</i>), #35754	17	耐热分枝杆菌 (<i>M. thermoresistable</i>), e22-1985
9	龟分枝杆菌 (<i>M. chelonae</i>), #35749	18	转黄分枝杆菌 (<i>M. flavescens</i>), PoH 193D

在本研究条件下, Xpert MTB/RIF 检测结果为: 对上列所有 NTM 菌株检测, Xpert MTB 结果为阴性。

另外, 为了确定高浓度的 NTM 是否影响低浓度 MTB 的检测, 下表 5 中所列 NTM 菌株与 MTB 菌株 H37Rv, 按最终浓度分别为 10⁶CFU/mL NTM 和 200CFU/mL H37Rv, 混合在痰液样品中。

表 5. NTM 菌株 (用于对低浓度 MTB 检测影响研究)

受检NTM 菌株
鸟分枝杆菌 (<i>M. avium</i>), SmT Mc2, 2500
鸟分枝杆菌 (<i>M. avium</i>), SmD Mc2, 2501
细胞内分枝杆菌 (<i>M. intracellulare</i>), #35790
细胞内分枝杆菌 (<i>M. intracellulare</i>), #35771
堪萨斯分枝杆菌 (<i>M. kansasii</i>), #12478
马尔默分枝杆菌 (<i>M. malmoense</i>), #29571

检测结果: 六种菌株中的五种菌株对 200 CFU/mL 浓度的 MTB 的检测没有影响: 检测

信号与单独检测 H37Rv 相同。第六种-M. malmoeense, 在 10⁶CFU/mL 时产生微弱的影响, 但 10⁵ CFU/mL 浓度更低时则无影响。因此, 即使 10⁵ CFU/mL 浓度的 NTM, 其对 MTB 的检测无影响。

本研究用 Xpert MTB/RIF 对非分枝杆菌生物体 (Non-mycobacterial Organisms, n=61) 以 10⁶ 拷贝数/最终反应体积进行检测。非分枝杆菌生物体代表了痰液中或者口腔中大部分病原体、常见污染物和微生物群。Xpert MTB/RIF 检测结果: 表 6 所列的所有 61 种生物体均为 MTB 阴性。阳性和阴性对照也纳入在本研究中, 得到特异度为 100%。

表 6. 用于特异度检测菌种/株

鲍曼不动杆菌 (<i>Acinetobacter baumannii</i>)	副溶血嗜血杆菌 (<i>Haemophilus parahemolyticus</i>)	鲍氏志贺菌 (<i>Shigella boydii</i>)
醋酸钙不动杆菌 (<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>)	副流感嗜血杆菌 (<i>Haemophilus parainfluenzae</i>)	福氏志贺菌 (<i>Shigella flexneri</i>)
麦氏放线菌 (<i>Actinomyces meyeri</i>)	肺炎克氏杆菌 (<i>Klebsiella pneumoniae</i>)	金黄色葡萄球菌 (<i>Staphylococcus aureus</i>)
蜡样芽孢杆菌 (<i>Bacillus cereus</i>)	嗜肺性军团菌 (<i>Legionella pneumophila</i>)	头状葡萄球菌 (<i>Staphylococcus capitis</i>)
枯草芽孢杆菌 (<i>Bacillus subtilis</i>)	肠膜明串珠菌 (<i>Leuconostoc mesenteroides</i>)	表皮葡萄球菌 (<i>Staphylococcus epidermidis</i>)
副百日咳博德特氏菌 (<i>Bordetella parapertussis</i>)	格氏李斯特菌 (<i>Listeria grayi</i>)	溶血葡萄球菌 (<i>Staphylococcus haemolyticus</i>)
空肠弯曲菌 (<i>Campylobacter jejuni</i>)	卡他莫拉菌 (<i>Moraxella catarrhalis</i>)	玉米粥葡萄球菌 (<i>Staphylococcus hominis</i>)
白色念珠菌 (<i>Candida albicans</i>)	摩氏摩根氏菌 (<i>Morganella morganii</i>)	嗜麦芽窄食单胞菌 (<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>)
弗氏柠檬酸杆菌 (<i>Citrobacter freundii</i>)	肺炎支原体 (<i>Mycoplasma pneumoniae</i>)	马肠链球菌 (<i>Streptococcus equi</i>)
假白喉棒状杆菌 (<i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i>)	淋病奈瑟菌 (<i>Neisseria gonorrhoeae</i>)	化脓性链球菌 (<i>Streptococcus pyogenes</i>)
干燥棒状杆菌 (<i>Corynebacterium xerosis</i>)	乳酰胺奈瑟菌 (<i>Neisseria lactamica</i>)	无乳链球菌 (<i>Streptococcus agalactiae</i>)

产气肠杆菌 (<i>Enterobacter aerogenes</i>)	粘液奈瑟菌 (<i>Neisseria mucosa</i>)	缓症链球菌 (<i>Streptococcus mitis</i>)
阴沟肠杆菌 (<i>Enterobacter cloacae</i>)	厌氧消化链球菌 (<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>)	变形链球菌 (<i>Streptococcus mutans</i>)
鸟肠球菌 (<i>Enterococcus avium</i>)	牙龈卟啉单胞菌 (<i>Porphyromonas gingivalis</i>)	肺炎链球菌 (<i>Streptococcus pneumoniae</i>)
粪肠球菌 (<i>Enterococcus faecalis</i>)	产黑普氏菌 (<i>Prevotella melaninogenica</i>)	乳房链球菌 (<i>Streptococcus uberis</i>)
粪肠球菌 (<i>Enterococcus faecium</i>)	痤疮丙酸杆菌 (<i>Propionibacterium acnes</i>)	小韦荣球菌 (<i>Veillonella parvula</i>)
大肠杆菌 (2 型菌株) (<i>Escherichia coli strain type 2</i>)	奇异变形杆菌 (<i>Proteus mirabilis</i>)	
大肠杆菌 O157H7 (1 型菌株) (<i>Escherichia coli O157H7 Strain type 1</i>)	绿脓杆菌 (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	
核粒梭形杆菌 (<i>Fusobacterium nucleatum</i>)	伤寒杆菌 (<i>Salmonella typhi</i>)	
流感嗜血杆菌 (<i>Haemophilus influenzae</i>)	沙雷氏杆菌 (<i>Serratia marcescens</i>)	

分析的包容性

本研究从 79 个 MTB 菌株中提取的 DNA 样本，用 Xpert MTB/RIF 对 DNA 样本进行检测。与对病例样品检测相比，最后反应组份和 PCR 循环状况无改变。

70 种菌株来自 WHO/TDR，9 种来自新泽西牙医与医科大学实验室。总体而言，这些菌株代表了从 31 个国家的分离菌株，包含了 37 个含 13 种特异的 rpoB 核心区域突变的利福平耐药性分离菌株。这些包括在 TDR 数据库中发现的每一个独特的 rpoB 突变。阴性反应用水作为样品。

最终的 100µL 反应混合物包含分离菌株的 90 个基因拷贝。

如表 7 所示，Xpert MTB/RIF 正确地检测到所有 MTB 菌株和利福平耐药菌株。

表 7. 分析包容性

			Xpert MTB/RIF 结果		
			检测到MTB		未检测到MTB
			检测到RIF耐 药	未检测到RIF 耐药	
参考	MTB+	RIF耐药	37	0	0
		RIF敏感	0	42	0
	MTB-		0	0	52

对痰标本中的分枝杆菌的灭活能力分析

本试剂盒中样品处理试剂的灭菌能力通过采用标准化的定量结核菌培养法来确定。痰样本添加高浓度的活性牛分枝杆菌 (*M. bovis*)，与样品处理试剂混合，静置 15 分钟。静置后的样品处理试剂/痰混合液通过稀释和过滤，中和，然后进行分离培养。与未处理的参照相比，加样品处理试剂处理过的牛分枝杆菌 (*M. bovis*) 活性下降了 6 个对数值 (10^6)。

每个实验室必须以自身的标准化方法来确定样品处理试剂的灭菌能力，必须遵守推荐的生物安全规定。

【注意事项】

仅供体外诊断使用。

警告和预防措施

将所有的生物样本（包括用过的检测匣）均视为传染源。由于传染性的不确定性，因此对所有的生物样本均应小心处理。

样本处理的指导原则可以从美国疾病控制防御中心⁶和实验室标准协会获得（原临床实验室标准国家委员会）获得⁷。

在接触样本和试剂时穿戴一次性手套、实验室外套和眼部护具。在处理样品和检测试剂后彻底洗净双手。严格遵守所在机构的有关化学品和生物样品的安全规程。

Xpert MTB/RIF 检测血液、脑脊液、粪便或尿液等非呼吸道样本中的结核分枝杆菌复合

群的性能尚未得到证实。Xpert MTB/RIF 检测本说明书以外的其它方法处理的样本的性能尚未得到评估。

除非在添加已处理的样本时，请勿打开检测匣盖。

如果检测匣在添加了经过处理的样品后掉落或受到震荡，请勿使用检测匣。

如果检测匣出现潮湿或盖密封条似乎已破损，请勿使用检测匣。

如果检测匣中有损坏的反应管，请勿使用检测匣。

每个 Xpert MTB/RIF 检测匣用于处理一次测试。请勿重复使用经过处理的检测匣。


















根据您所在的机构和国家有关危险品的安全指南处置使用后的检测匣。此物质可能在美国联邦 EPA 资源保护恢复行动 (RCRA) 的有关危险废弃物要求特定处理要求之内。但由于可能联邦处置规定不同，请查阅本省法律或者本地法规。美国以外机构应参照本国家/地区的废弃物处置要求。

样品处理试剂含氢氧化钠 (PH>12.5)，对眼和皮肤有腐蚀性 (R34 欧盟风险。需对眼睛和皮肤进行保护)。

【参考文献】

1. WHO report 20081. http://www.who.int/tb/publications/global_report/2008
2. Anti-tuberculosis resistance in the world: fourth global report. WHO/HTM/TB/2008.394
3. Morris SL, Bai Gh, Suffys P, Portillo-Gomez L, Fairchok M, Rouse D. Molecular mechanisms of multidrug resistance in clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis. J Infect Dis 1995; 171:954-60
4. Ashok Rattan, Awdhesh Kalia, and Nishat Ahmad, Multidrug-Resistant Mycobacterium tuberculosis: Molecular Perspectives, Emerging Infectious Diseases, Vol.4 No.2, <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol4no2/rattan.htm>
5. Francis J. Curry National Tuberculosis Center and California Department of Public Health, 2008: *Drug-Resistant Tuberculosis, A Survival Guide for Clinicians*, Second Edition.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. Richmond JY and McKinney RW (eds) (1993). HHS Publication number (CDC) 93-8395.
7. Clinical and Laboratory Standards Institute (formerly National Committee for Clinical Laboratory Standards). Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Document M29 (refer to latest edition).
8. Kent PT, Kubica GP 1985. Public Health Mycobacteriology—A Guide for Level III Laboratory, Centers of Disease Control, Atlanta, Publication no. PB 86-216546.
9. Laboratory Services in Tuberculosis Control: Part II, Microscopy WHO/TB/98.258; p 1-61.
10. Laboratory Services in Tuberculosis control: Part III Culture. WHO/TB/98.258. p 1- 74.
11. NCCLS, Susceptibility testing of Mycobacteria, Nocardia, and other Aerobic Actinomycetes: Approved Standard. NCCLS document M24-A (ISBN 1- 56238-500-3). NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087 – 1898, USA. 2003

【标识的解释】

符号	含义
	目录号
	体外诊断医疗器械
	切勿重复使用
	批号
	参见使用说明
	警示
	生产商
	足够进行<n>次检测
	质控品
	失效日期
	生产日期
	温度限值
	生物风险
	易燃液体
	皮肤腐蚀
	严重健康危害
	警告



赛沛（苏州）医疗科技有限公司

中国（江苏）自由贸易试验区苏州片区

苏州工业园区桑田街218号苏州生物医

药产业园二期项目27号楼201单元



【基本信息】

注册人/生产企业名称：赛沛（苏州）医疗科技有限公司

住所：

中国（江苏）自由贸易试验区苏州片区

苏州工业园区桑田街 218 号苏州生物医

药产业园二期项目 27 号楼 201 单元

生产地址：

中国（江苏）自由贸易试验区苏州片区

苏州工业园区桑田街 218 号苏州生物医

药产业园二期项目 27 号楼 201 单元

联系方式：

电话：4008210728

网址：<http://www.cepheid.com/>

售后服务单位名称：赛沛（上海）商贸有限公司

售后服务单位地址：上海市长宁区福泉北路 518 号 10 座 401 室

联系方式：

电话：4008210728

邮箱：techsupportchina@cepheid.com/tscn@cepheid.com

【医疗器械注册证编号/产品技术要求编号】：国械注准 xxxxxxxxxxxx

【生产许可证编号】：苏药监械生产许 xxxxxxxx 号

【说明书批准日期及修改日期】

批准日期：xxxx 年 xx 月 x 日

修改日期：xxxx 年 xx 月

商标、专利和版权声明

Cepheid®、Cepheid标识、GeneXpert®、Xpert®和Xpress™均为Cepheid商标。

Windows®为Microsoft Corporation的商标。

购买此产品表明向买方授予根据包装说明书使用此产品的不可转让权利。未通过暗示或禁止明确授予任何其它权利。此外，买方无权将所购产品转卖给他人。

版权©Cepheid 2022。保留所有权利。



赛沛（苏州）医疗科技有限公司
中国（江苏）自由贸易试验区苏州片区
苏州工业园区桑田街 218 号苏州生物医
药产业园二期项目 27 号楼 201 单元