

Xpert[®] MTB/RIF ULTRA

REF GXMTBRIF-ULT-CN-10

REF GXMTBRIF-ULT-CN-50

结核分枝杆菌和利福平耐药基因检测试剂盒（实时荧光 PCR-熔解曲线法）说明书

【产品名称】

通用名称：结核分枝杆菌和利福平耐药基因检测试剂盒（实时荧光PCR-熔解曲线法）

英文名称：Xpert® MTB/RIF Ultra

【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 以及来自结核患者的结核分枝杆菌复合群阳性的痰液样本和痰沉淀样本中的利福平耐药相关的 *rpoB* 基因突变。本产品无法明确具体的突变类型。

本产品用于肺结核病的辅助诊断和利福平耐药结核病的辅助诊断。

【概要和说明】

全球范围内约有 17 亿人感染 MTB。¹2018 年，1000 万人罹患活动性结核，145 万人因该病失去生命。²肺结核可以通过空气进行传播，这使其成为一种高传染性疾病。鉴于肺结核的感染性，快速准确的诊断是治疗和控制结核病的重要因素。

肺结核的治疗方案包括多种药物长期给药，这种方案通常疗效显著。然而，结核分枝杆菌可能会对一种或多种药物产生耐药性，使其难以治愈。抗结核治疗中四种常用的一线药物为异烟肼（INH）、利福平（亦称甲哌利福霉素、RIF）、乙胺丁醇（EMB）和吡嗪酰胺（PZA）。据世界卫生组织记录证实，RIF 单耐药极为少见，通常显示对其他多种抗结核药物均有耐药性。³ 利福平耐药在耐多药（MDR-TB）菌株（定义为对利福平和异烟肼同时耐药）中最为常见，报告的频率超过 95%。^{4,5,6} 如发现对 RIF 或其他一线药物的耐药性，通常表明需要进行完整的药敏试验，包括对二线药物进行检测。

TB 和 RIF 耐药相关 *rpoB* 基因突变的分子检测大大减少了药物敏感性结核病与耐多药结核病的诊断时间。Xpert® MTB/RIF Ultra 可使用未经处理的痰液样本和痰沉淀样本，并在 80 分钟内完成检测。MTB 和 RIF 耐药的快速检测可让医生在一次就诊期间对患者做出关键的治疗管理决策。

【检验原理】

GeneXpert 全自动医用 PCR 分析系统是整合了样本处理、核酸扩增、使用实时 PCR 和熔解曲线法对简单或复杂样本中靶标序列进行检测等功能于一体的全自动分析系统。该系统由仪器、计算机、条形码扫描器和用于运行患者样本检测及查看结果的预装软件组成。该系统要求使用装有 PCR 试剂以及用于运行 PCR 程序的一次性 GeneXpert 检测盒。检测盒为独立包装，可将样本间交叉污染的风险降至最低。关于系统的完整说明，请参考 *GeneXpert Dx* 全自动医用 PCR 分析系统操作手册或 *GeneXpert Infinity* 全自动医用 PCR 分析系统操作手册。

Xpert® MTB/RIF Ultra 试剂盒包括用于检测 MTB 和 RIF 耐药的试剂，样本处理质控（SPC）用

于监控靶标细菌的正确处理并监测 PCR 反应及随后的熔解曲线检测中是否存在抑制物。探针检查质控（PCC）用于确认试剂再水化、检测盒中PCR反应管的罐装、探针完整性和染料稳定性。

Xpert® MTB/RIF Ultra 试剂盒中的引物可扩增包含 81 个碱基对的 *rpoB* 基因“核心”区域片段，以及多拷贝插入序列 *IS1081* 和 *IS6110* 的基因片段。使用四种 *rpoB* 探针进行的熔解曲线分析可区分保守野生型序列和与 RIF 耐药相关的核心区突变。由于大多数 TB 菌株中存在多拷贝插入序列，两个插入序列的探针可增强对结核分枝杆菌复合群的检测。

【主要组成成分】

Xpert® MTB/RIF Ultra 试剂盒中含有足够处理 10 份样本或 50 份样本的试剂。

试剂盒包含以下组分：

Xpert® MTB/RIF Ultra检测盒（带集成反应管）	10人份 / 盒	50人份 / 盒
• 1号珠（冻干，含有引物、探针）	2份 / 检测盒	2份 / 检测盒
• 2号珠（冻干，含有探针、酶、dNTP）	2份 / 检测盒	2份 / 检测盒
• 3号珠（冻干，含有芽孢杆菌）	1份 / 检测盒	1份 / 检测盒
• 试剂1 （三羟甲基氨基甲烷、乙二胺四乙酸、表面活性剂）	4 mL / 检测盒	4 mL / 检测盒
• 试剂2 （三羟甲基氨基甲烷、乙二胺四乙酸、表面活性剂）	4 mL / 检测盒	4 mL / 检测盒
样本处理液试剂瓶	10	50
• 样本处理液（异丙醇、氢氧化钠）	8 mL / 瓶	8 mL / 瓶
一次性移液管	12支 / 盒	60支 / 盒
CD	1 张/盒	1 张/盒
• 检测定义文件（ADF）		
• 将ADF导入软件中的说明		

备注 样本处理液（SR）可为无色至黄色至琥珀色。颜色可能随时间推移而加深，但对性能无影响。

备注 可在 www.cepheid.com 或 www.cepheidinternational.com“支持（SUPPORT）”选项下获取安全数据表（SDS）。

备注 本产品内冻干珠中的牛血清白蛋白（BSA）仅采用美国源牛血浆生产。未给牛饲喂反刍动物蛋白或其它动物性蛋白；牛通过了宰前及宰后检测。处理过程中，材料未掺入其它动物材料。

备注 移液管的标记线表示需要转移至检测盒的样本最小体积。仅用于此目的。所有其他移液管必须由实验室提供。

需要但未提供的材料

- GeneXpert Dx 全自动医用 PCR 分析系统或 GeneXpert Infinity 全自动医用 PCR 分析系统（不同配置的货号不同）：GeneXpert 仪器、计算机、条码扫描仪和操作手册。
 - 对于 GeneXpert Dx 系统：软件版本 4.7b 或更高版本
 - 对于 GeneXpert Infinity 系统：软件版本 6.4b 或更高版本
- 打印机
- 防泄漏、无菌旋盖收集容器

- 一次性手套
- 标签和 / 或不褪色记号笔
- 样本处理用无菌移液管

【储存条件及有效期】

- 2~28 °C 保存，有效期 18 个月。
- 准备好进行试验时，才可打开检测盒盖。
- 请勿使用超过失效日期的试剂或检测盒。
- 生产日期及失效日期：见包装标签。

【适用仪器】

全自动医用PCR 分析系统：

规格型号：GX-I R2、GX-II R2、GX-IV R2、GX-XVI R2、GeneXpert IV、GeneXpert XVI、Infinity-48s、Infinity-80。

【样本要求】

样本采集

遵循所在机构的样本采集流程。

按照所在机构的标准程序收集痰液或诱导痰液。对未经处理的痰液或浓缩 / 去污染的痰沉淀进行检测。参见表 1 确定充足的样本体积。

表1. 所需样本体积

样本类型	一次检测的最小体积	最大样本体积	样本与样本处理液 (SR) 比例
痰沉淀	0.5 mL	2.5 mL	1:3 ^a
未处理痰液	1 mL	4.0 mL	1:2

a. 当用于一次检测的样本体积为 0.7 mL 或更多时，样本与 SR 比应为 1:2。

储存和运输

痰沉淀：重悬沉淀物在 2~8°C 条件下可储存 7 天。

未处理痰液：对于痰液的运输和储存，在 35°C 条件下最多 3 天，在 2~8°C 条件下最多 10 天。

如必要，未处理痰液样本在 35~45°C 条件下最多可储存 15 天。

样本制备

1. 针对未处理痰液的程序

体积要求：需要≥1 mL未处理痰液。

1. 将检测盒放置于室温。在每个Xpert® MTB/RIF Ultra检测盒上标记样本ID。请参阅图1。

备注 在检测盒侧面书写或粘贴ID标签。请勿将标签粘贴在检测盒盖上或检测盒上现有的二维条形码上。

2. 收到置于防漏痰液收集容器中的样本后，小心打开痰液收集容器盖，检查内容物确保无食物颗粒或其他固体颗粒。

备注 拒绝含明显食物颗粒或其他固体颗粒的样本。



图1. 打开样本容器

3. 将约2倍体积的SR加入痰液中（SR: 痰液以2:1进行稀释）。

备注 将剩余SR和试剂瓶弃入化学废物容器中。



图2. 2:1稀释示例 (8 mL SR: 4 mL痰液)



图3. 2:1稀释示例 (2 mL SR: 1 mL痰液)

- 放回并旋紧盖子。剧烈振摇10~20次或涡旋振荡至少10秒。

备注 往复运动一次为一次振摇。

- 在室温下孵育样本10分钟。

- 剧烈振摇样本10~20次或涡旋振荡至少10秒。室温下额外孵育样本5分钟。

备注 确保样本完全液化。如果样本未液化，重复该步骤。

2. 去污染、浓缩痰液沉淀物的程序

备注 拒绝含明显食物颗粒或其他固体颗粒的样本。

体积要求：根据 Kent 和 Kubica¹² 方法制备的痰沉淀，在 67 mM 磷酸盐/H₂O 缓冲液中重悬后，可使用 Xpert[®] MTB/RIF Ultra 进行检测。重悬后，至少保留 0.5 mL 重悬沉淀物用于 Xpert[®] MTB/RIF Ultra 检测。对于所有体积小于 0.7 mL 的样本，执行步骤 1~6。这些步骤需要将 3 份样本处理液 (SR) 加入至 1 份沉淀物中，以获得足够体积 (约 2mL) 从而达到试剂盒最佳检测性能。

如果样本体积等于或大于 0.7 mL，则可将 2 份 SR 加入至 1 份沉淀物中，来制备充足的供试体积。例如应将 1.4 mL SR 添加至 0.7 mL 沉淀物中。这些体积的比例为 2 份 SR 比 1 份沉淀物。

- 将检测盒放置于室温。在每个Xpert[®] MTB/RIF Ultra检测盒上标记样本ID。

备注 在检测盒侧面书写或粘贴ID标签。请勿将标签粘贴在检测盒盖或检测盒的二维码上。



图4. 用永久记号笔在检测盒上标记

2. 通过涡旋振荡对沉淀物进行混合，或使用移液管适当吹打以确保所有微生物均被悬起。
3. 使用移液管将0.5 mL的重悬沉淀物转移至旋盖锥形试管中用于Xpert® MTB/RIF Ultra检测。

备注

如不立即使用，则需在2~8°C下储存重悬沉淀物。不得使用已冷藏大于7天的重悬沉淀物进行Xpert® MTB/RIF Ultra检测。

4. 使用移液管将1.5 mL Xpert® MTB/RIF Ultra样本处理液（SR）转移至0.5 mL重悬沉淀物中。拧紧盖子。
5. 剧烈振摇10~20次或涡旋振荡至少10秒。

备注

往复运动一次为一次振摇。

6. 室温下静置10分钟，然后剧烈振摇样本10~20次或涡旋振荡至少10秒。
7. 在室温下额外孵育样本5分钟。

【检验方法】

准备检测盒

备注

如果使用GeneXpert Dx仪器，应尽快开始检测，并在将经样本处理液处理过的样本加入检测盒后4小时内进行检测。样本加入检测盒后，在开始检测前4小时内，应将检测盒置于室温。如果使用GeneXpert Infinity系统，在将经样本处理液处理过的样本加入检测盒后30分钟内，确保开始检测并将检测盒放在传送带上。剩余有效期由Xpertise软件跟踪，以便在4小时的机载效期前运行检测。

1. 打开检测盒盖，然后打开样本容器。
2. 使用所提供的移液管，将液化样本吸入至刚好高于移液管上指示线的位置。请参阅图5。如果体积不足，请勿进一步处理样本。



图5. 吸取液体至移液管上的指示线处

3. 将样本转移至Xpert® MTB/RIF Ultra检测盒的样本室。缓慢加入样本，以最大程度降低气溶胶形成的风险。请参阅图6。



图6. 将去污染后的液化样本置入检测盒样本室

4. 盖好检测盒盖。如需复检，剩余的液化样本可在2~8°C下保存长达4小时。

开始检测

重要信息 如果使用GeneXpert Dx系统，在开始检测前，确保系统正在运行GeneXpert Dx软件（4.7b或更高版本），并且将正确的检测定义文件导入到软件中。

重要信息 如果使用GeneXpert Infinity系统，在开始检测前，确保系统正在运行Xpertise软件（6.4b或更高版本），并且将正确的检测定义文件导入到软件中。

本部分列出了运行试验的基本步骤。关于使用说明详情，根据所应用的不同仪器型号，请参阅GeneXpert Dx系统操作手册或GeneXpert Infinity系统操作手册。

备注 如果系统管理员变更系统的默认工作流程，则遵守的步骤可能不同。

1. 打开GeneXpert 仪器：
 - 如欲使用GeneXpert Dx 仪器，首先需开启 GeneXpert Dx 仪器，然后再开启电脑。GeneXpert 软件将自动启动。如若不然， 双击 Windows® 桌面上 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。双击 Windows®桌面上 Xpertise 软件的快捷方式图标。Xpertise 软件将自动启动。如若不然，双击 Windows®桌面上 Xpertise 软件的快捷方式图标。
2. 使用您的用户名和密码登录 GeneXpert 仪器系统软件。
3. 在 GeneXpert 系统窗口中，点击创建测试（Create Test）（GeneXpert Dx）或指令（Orders）和指令测试（Order Test）（Infinity）。打开创建测试（Create Test）窗口。打开扫描患者 ID 条码（Scan Patient ID barcode）对话框。
4. 扫描或键入患者 ID。如果键入患者 ID，确保键入的患者 ID 正确。患者 ID 与测试结果相关联，并将出现在“查看结果（View Results）”窗口和所有报告中。打开创建测试（Create Test）窗口。打开扫描患者 ID 条码（Scan Patient ID barcode）对话框。
5. 扫描或键入样本 ID。如果键入样本 ID，应确保键入的样本 ID 正确。样本 ID 与测试结果相关联，并将出现在“查看结果（View Results）”窗口和所有报告中。打开扫描检测盒条码（Scan Cartridge Barcode）对话框。
6. 扫描检测盒上的条码。使用条码信息，软件将自动在复选框中填写以下字段：选择的测试、试剂批次 ID、检测盒 SN 和失效日期。

备注 如果检测盒上的条码未扫描，则使用新检测盒重复检测。如果您已在软件中扫描了检测盒条码，但检测定义文件不可用，则会出现一个屏幕，指示系统中未加载检测定义文件。如果出现此屏幕，请联系 Cepheid技术支持部。

7. 点击“开始测试（Start Test）”（GeneXpert DX）或“提交（Submit）”（Infinity）。在显示的对话框中，输入您的密码（如有需要）。
8. 对于 GeneXpert Infinity 系统，将检测盒置于传送带上。检测盒将自动装载，试验将开始运行，同时用过的检测盒将被自动置于废弃物容器中。

或者

对于 GeneXpert Dx 仪器：

- a) 绿灯闪烁时，打开仪器模块门，装载检测盒。
- b) 关闭模块门。开始试验，同时绿灯停止闪烁。试验结束时，灯熄灭。
- c) 打开模块门之前，需等待系统打开门锁。然后取出检测盒。
- d) 根据贵机构标准操作规程，将使用过的检测盒弃入适当的样本废弃物容器中。

查看和打印结果

本部分列出了查看和打印结果的基本步骤。关于如何查看和打印结果的更多说明详情，根据所应用的型号，请参阅GeneXpert Dx系统操作手册或GeneXpert Infinity系统操作手册。

1. 点击“查看结果（View Result）”图标查看结果。
2. 试验完成时，点击查看结果窗口上的“报告（Report）”按钮查看和 / 或生成PDF报告文件。

【阳性判断值】

本试剂盒的阳性判断值为Ct=37。

【检验结果的解释】

质量控制

每个检测盒均含有样本处理质控（SPC）和探针检查质控（PCC）。

样本处理质控（SPC）

确保样本经过正确处理。SPC 包含无传染性的孢子，并以干孢子块形式包含在每个检测盒中，用于证实 MTB 已经过充分处理。SPC 验证了当 MTB 存在时，其是否发生裂解，并验证样本处理的充分性。此外，此质控还可检测实时PCR 中与样本相关的抑制。

SPC 在阴性样本中应为阳性，在阳性样本中既可为阴性也可为阳性。如果满足经确认的验收标准，则 SPC 合格。如果阴性检测中未检测到 SPC，则检测结果“无效”。

探针检查质控（PCC）

PCR反应开始前，Xpert MTB/RIF Ultra会测量探针发出的荧光信号，以监测微珠再水化、反应管的灌装、探针的完整性和染料的稳定性。如果满足规定的验收标准，则PCC合格。

结果判读

GeneXpert仪器系统根据实测荧光信号和嵌入式计算算法产生结果。结果在“查看结果（View Results）”窗口显示。具体示例见图7、图8和图9，所有可能的结果列表见表3。

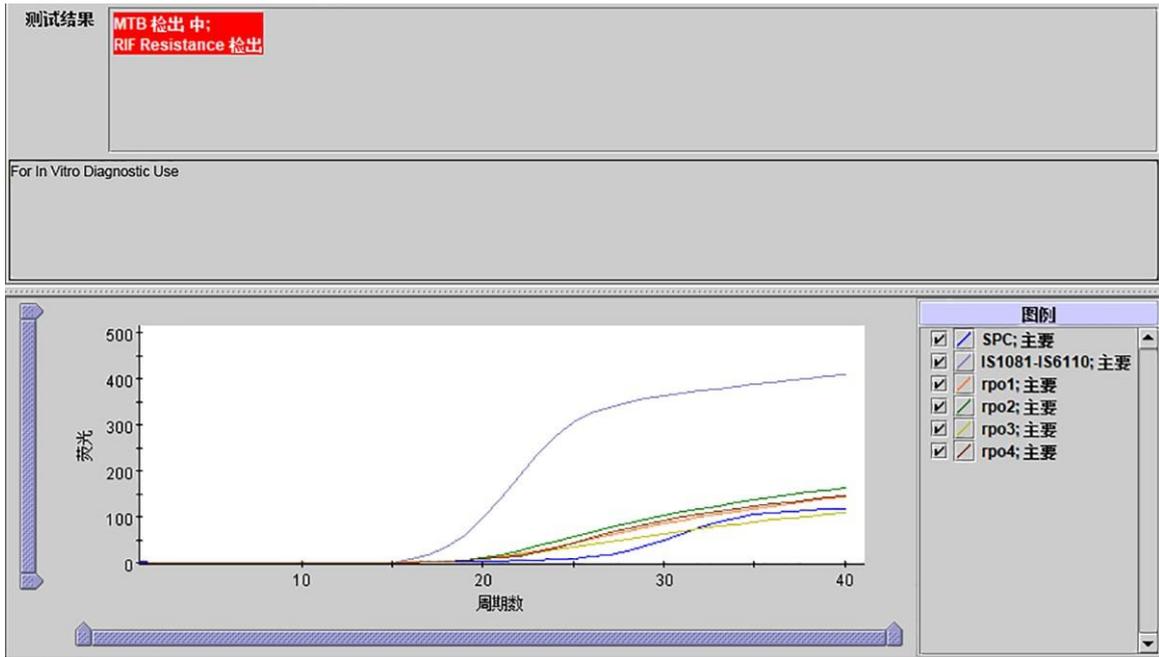


图7. MTB检出中; RIF Resistance检出 (GeneXpert Dx详细用户视图)

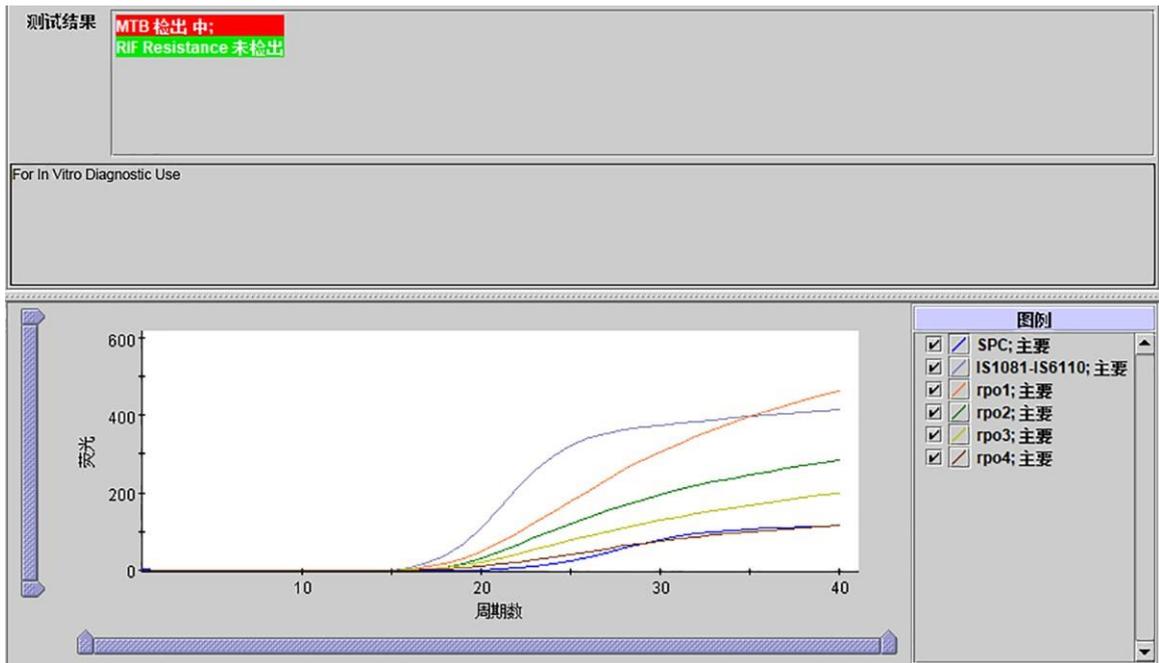


图8. MTB检出中; RIF Resistance未检出 (GeneXpert Dx详细用户视图)

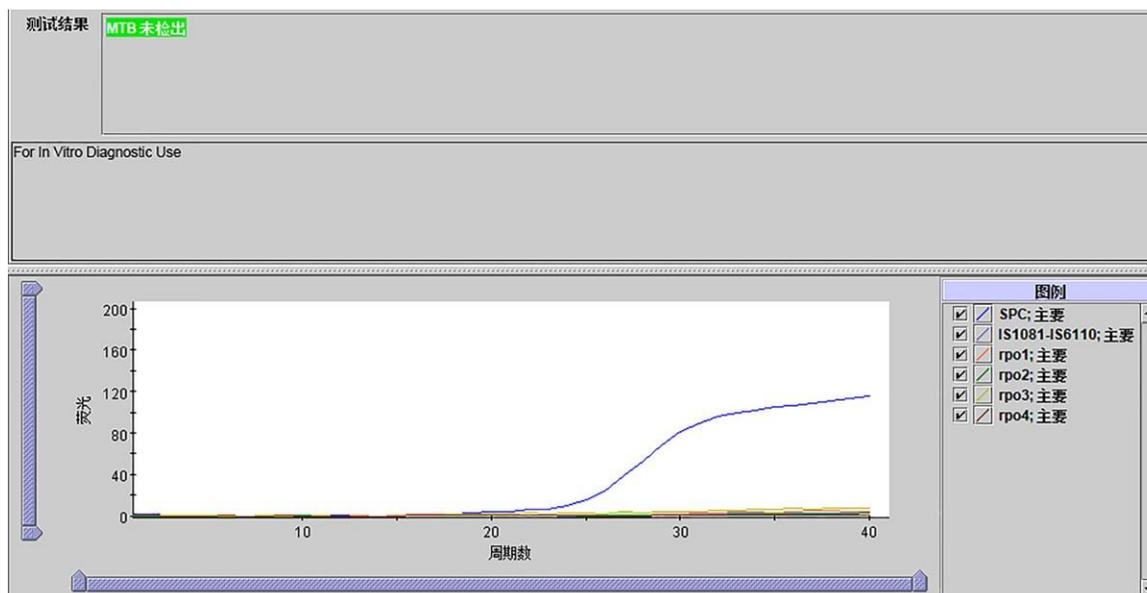


图9. MTB未检出 (GeneXpert Dx详细用户视图)

表2. Xpert® MTB/RIF Ultra结果和判读

结果	判读
MTB 检出高; RIF Resistance 检出	样本中存在 MTB 靶标: <ul style="list-style-type: none"> 检测到 <i>rpoB</i> 基因靶序列突变。 SPC: NA (不适用)。由于 MTB 扩增与该质控存在竞争, 所以对 SPC 信号不做要求。 探针检查: 通过。所有探针检查结果均合格。
MTB 检出中; RIF Resistance 检出	
MTB 检出低; RIF Resistance 检出	
MTB 检出极低; RIF Resistance 检出	
MTB 检出高; RIF Resistance 未检出	样本中存在 MTB 靶标: <ul style="list-style-type: none"> 未检测到 <i>rpoB</i> 基因靶序列突变。 SPC: NA (不适用)。由于 MTB 扩增与该质控存在竞争, 所以对 SPC 信号不做要求。 探针检查: 通过。所有探针检查结果均合格。
MTB 检出中; RIF Resistance 未检出	
MTB 检出低; RIF Resistance 未检出	
MTB 检出极低; RIF Resistance 未检出	

表2. Xpert® MTB/RIF Ultra结果和判读 (续)

结果	判读
MTB 检出高; RIF Resistance 不明确	<p>样本中存在 MTB 靶标:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 由于无效的溶解峰, 无法确定 RIF 耐药。 • SPC: NA (不适用)。由于 MTB 扩增与该质控存在竞争, 所以对 SPC 信号不做要求。 • 探针检查: 通过。所有探针检查结果均合格。
MTB 检出中; RIF Resistance 不明确	
MTB 检出低; RIF Resistance 不明确	
MTB 检出极低; RIF Resistance 不明确	
MTB 检出微量; RIF Resistance 不明确	<p>样本中存在 MTB 靶标:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 由于信号检测不足, 无法确定 RIF 耐药。 • SPC: NA (不适用)。由于 MTB 扩增与该质控存在竞争, 所以对 SPC 信号不做要求。 • 探针检查: 通过。所有探针检查结果均合格。
MTB 未检出	<p>样本中未检出 MTB 靶标:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SPC: 合格。SPC 符合验收标准。 • 探针检查: 通过。所有探针检查结果均合格。
无效	<p>无法确定是否存在 MTB。SPC 不符合验收标准, 样本未经正确处理, 或 PCR 被抑制。重复检测。参见本文件的“重复检测程序”部分。</p> <ul style="list-style-type: none"> • MTB 无效: 无法确定是否存在 MTB DNA。 • SPC: 不合格。MTB 的靶标结果为阴性, SPC Ct 不在有效范围内。 • 探针检查: 通过。所有探针检查结果均合格。
错误	<p>无法确定是否存在 MTB。重复检测。参见本文件的“重复检测程序”部分。</p> <ul style="list-style-type: none"> • MTB: 无结果 • SPC: 无结果 • 探针检查: 不合格。所有或一个探针检查结果不合格。 <p>备注 如果探针检查合格, 则错误结果是由系统组件故障引起。</p>
无结果	<p>无法确定是否存在 MTB。重复检测。参见本文件的“重复检测程序”部分。无结果说明收集的数据不足。例如, 操作员停止了正在进行的试验。</p> <ul style="list-style-type: none"> • MTB: 无结果 • SPC: 无结果 • 探针检查: NA (不适用)

表 3. Xpert® MTB/RIF Ultra：所有可能结果

TB结果	RIF结果
MTB检出高	RIF Resistance检出
MTB检出高	RIF Resistance未检出
MTB检出高	RIF Resistance不明确
MTB检出中	RIF Resistance检出
MTB检出中	RIF Resistance未检出
MTB检出中	RIF Resistance不明确
MTB检出低	RIF Resistance检出
MTB检出低	RIF Resistance未检出
MTB检出低	RIF Resistance不明确
MTB检出极低	RIF Resistance检出
MTB检出极低	RIF Resistance未检出
MTB检出极低	RIF Resistance不明确
MTB检出微量 ^a	RIF Resistance不明确
MTB未检出	
无效	
错误	
无结果	

a 微量结果意味着检测到低水平的MTB，但未检测到RIF耐药结果。这是因为使用多拷贝靶标IS6110和IS1081使TB检测灵敏度增加，与采用单拷贝rpoB基因进行的RIF耐药检测相反。因此，无法在微量样本中获得RIF耐药或敏感性结果。微量样本始终报告为RIF Resistance不明确。

备注： MTB 检测结果的rpoB 有效Ct 值范围如下表所示：

检测结果	rpoB 最小有效 Ct	rpoB 最大有效 Ct
MTB 检出高	15.0	18.9
MTB 检出中	19.0	24.9
MTB检出低	25.0	28.9
MTB检出极低	29.0	40.0

重复测试

重复测试原因

如果出现以下检测结果之一，则使用新检测盒重复检测。

- “无效”结果提示SPC不合格。样本处理不当或PCR受到抑制。
- “错误”结果表示PCC不合格，并且可能由于反应管加样不当、检测到试剂探针完整性问题、超过最大压力限制或者GeneXpert模块故障而导致检测中止。
- “无结果”说明收集的数据不足。例如，操作员停止了正在进行的试验。

重复测试程序

如果有剩余的新鲜痰液或重新制备的痰沉淀，在运行检测前，始终使用新的SR对痰液或痰沉淀进行去污染和液化。参见“检测程序”或“针对未处理痰液的程序”部分。

如果剩余了足够的经SR处理后的样本，且在SR初次加入该样本后的4小时内，您可以使用剩余样本制备和处理新检测盒。复检时，始终使用新的检测盒，并立即开始检测。参见“准备检测盒”部分。

【检验方法的局限性】

由于对 MTB 的检测依赖于样本中存在的微生物数量，所以可靠结果依赖于正确的样本采集、处理和储存。错误的检测结果可能来自不当的样本采集、处理或储存、技术性错误、样本混淆或起始实验材料浓度不足。若要避免错误结果，必须严格遵守本说明书中的说明。

某些情况下，被检出“MTB 检出微量”结果的患者可能需要进一步的临床信息，并考虑其抗结核治疗决策的临床背景。

阳性检测结果不一定表明存在活微生物，但可据此推断存在 MTB 和利福平耐药。

引物或探针结合区域内的突变或多态性可能影响对新型或未知的 MDR-MTB 或利福平耐药菌株的检测，从而导致利福平假阴性结果。

尚未在低于 18 岁的患者中评价 Xpert® MTB/RIF Ultra 的性能。

Xpert® MTB/RIF Ultra 无法绝对证实利福平的敏感性，因为有可能存在该测试无法检出，但却在治疗后缺乏相应临床应答的利福平耐药机制。

对于使用 Xpert® MTB/RIF Ultra 同时检测出 MTB 复合群 DNA 和利福平耐药相关的 *rpoB* 突变基因的样本，应考虑进行其他药敏试验。

Xpert® MTB/RIF Ultra 性能取决于操作者的熟练程度和对检测程序的依从性。检测程序错误可能导致假阳性或假阴性结果。所有器械操作员均应接受适当的器械培训。

本试剂盒设定有用于识别利福平耐药的 T_m 窗口，为了防止出现利福平耐药假阴性或耐药假阳性的检测结果，对于极少数不包含在设定 T_m 窗口之内的 T_m 值，可能会报告“利福平耐药不明确”的检测结果。

【产品性能指标】

1. 分析性能指标

分析灵敏度（检出限）

该研究将结核分枝杆菌菌株 H37Rv 和牛分枝杆菌 BCG（卡介苗）加入至人类痰液和人类痰液沉淀物中进行稀释，以确定 Xpert® MTB/RIF Ultra 的分析灵敏度或检出限（LOD）。MTB 阳性结果的得出基于 IS108/IS6110 靶标的检出。

该研究同时使用了一株具有临床表征的利福平耐药结核分枝杆菌菌株（TDR125），其在 *rpoB* 基因 81 个碱基对的“核心”区域中具有 D516V 突变。将上述菌株稀释至人类痰液和人类痰液沉淀物中进行研究，以确定 Xpert® MTB/RIF Ultra 对利福平耐药的的分析灵敏度或检出限。

LoD 定义为在 95% 置信度时，能与阴性样本区分的、可重复检测出的最低浓度（CFU/mL）。

在 3 天内，对两个菌株的 5 至 8 种浓度（每种浓度至少 20 次重复检测）进行评价，并采用 Probit 概率单位分析确定 LoD。所声明的 LoD 总结在下表。

表4. Probit概率单位分析数据和声明的LoD (CFU/mL)

分枝杆菌种属	样本类型	声明的 LoD
牛分枝杆菌 (BCG)	痰液	30
	痰液沉淀物	33
结核分枝杆菌 (H37Rv)	痰液	12
	痰液沉淀物	11

表5. Probit概率单位分析数据和声明的利福平耐药LoD (CFU/mL)

分枝杆菌种属	样本类型	声明的 LoD
结核分枝杆菌 (TDR125)	痰液	1093
	痰液沉淀物	4000

分析反应性/包容性

使用 Xpert® MTB/RIF Ultra 对 41 株 MTB-复合群菌株进行 4 次重复检测，其中包括 20 株具有野生型 *rpoB* 核心区域的利福平敏感菌株以及 21 株携带 *rpoB* 核心区单核苷酸多态性的利福平耐药菌株。使用针对 DNA 检测而修改的 Xpert® MTB/RIF Ultra 方案，在 GeneXpert 上对 41 株 MTB 菌株的 DNA 样本进行了检测。该方案中最终反应组分、PCR 循环条件与用于患者样本检测的方案相同。突变株热裂解物（热处理细胞）和核酸（DNA）获自比利时和新泽西罗格斯大学，来源于疾病控制与预防中心（CDC）、美国菌种保藏中心（ATCC）以及联合国儿童基金会/UNDP/世界银行/WHO 热带病研究和培训特别计划。本检测正确识别出全部 20 株野生型菌株，并在全部 21 株携带 *rpoB* 核心区突变的利福平耐药菌株中，正确检出利福平耐药。

分析特异性 (排他性)

通过检测一个包含 61 种微生物的样本组对 Xpert® MTB/RIF Ultra 的分析特异性进行了评价。61 种微生物代表了常见的呼吸道病原体或在呼吸道中可能存在的、Xpert® MTB/RIF Ultra 检测中可能遇到的病原体和/或鼻咽菌群，其中包括 21 种细菌、2 种真菌、8 种病毒和 30 种非结核分枝杆菌 (NTM)。

在 $\geq 10^6$ CFU/mL 下检测所有细菌和真菌。在 $\geq 1 \times 10^5$ TCID₅₀/mL 下检测所有病毒。由于无法获得完整的微生物或由于生物安全限制而不能使用完整微生物，已在浓度 $\geq 10^6$ 拷贝/mL 下检测了 1 种细菌的 DNA 或 RNA。

本研究中使用的微生物和核酸均来自美国菌种保藏中心 (ATCC, Manassas, Virginia, USA) 和 Hardy Diagnostics (Santa Maria, CA, USA)。

所检测的 61 种微生物见下表。在最低浓度 $> 10^6$ CFU/mL 或 $> 10^6$ 拷贝/mL (适用于细菌和真菌

及基因组 DNA)， $\geq 10^5$ TCID₅₀/mL（适用于病毒）和 $\geq 10^6$ CFU/mL（适用于 NTM）下对 61 种微生物的检测时，未观察到交叉反应性。

表6. Xpert® MTB/RIF Ultra的分析特异性测定

细菌	NTM	病毒	真菌
鲍氏不动杆菌	鸟分枝杆菌鸟型亚种	冠状病毒	烟曲霉菌
肺炎嗜衣原体	隐藏分枝杆菌	人类偏肺病毒 (hMPV) 16型A1	白色念珠菌
弗氏柠檬酸杆菌	龟分枝杆菌	副流感病毒1型	
干燥棒状杆菌	戈登分枝杆菌	副流感病毒2型	
阴沟肠杆菌	嗜血分枝杆菌	副流感病毒3型	
大肠埃希菌	脓肿分枝杆菌	呼吸道合胞病毒A型	
流感嗜血杆菌	亚洲分枝杆菌	呼吸道合胞病毒B型	
肺炎克雷伯菌	浅黄分枝杆菌	鼻病毒	
卡他莫拉菌	偶发分枝杆菌偶发亚种		
脑膜炎奈瑟球菌	胃分枝杆菌		
粘液奈瑟菌	日内瓦分枝杆菌		
星状诺卡氏菌	胞内分枝杆菌		
铜绿假单胞菌	堪萨斯分枝杆菌		
金黄色葡萄球菌	马尔摩分枝杆菌		
表皮葡萄球菌	海分枝杆菌		
嗜麦芽窄食单胞菌	瘰疬分枝杆菌		
无乳链球菌	猿猴分枝杆菌		
缓症链球菌	苏加分枝杆菌		
变形链球菌	耐高温分枝杆菌		
肺炎链球菌	次要分枝杆菌		
化脓性链球菌	牝牛分枝杆菌		
	蟾蜍分枝杆菌		
	耻垢分枝杆菌		
	中庸分枝杆菌		
	外来分枝杆菌		
	产粘液分枝杆菌		
	戈地分枝杆菌		
	石氏分枝杆菌		
	草分枝杆菌		
	土地分枝杆菌		

非结核分枝杆菌 (NTM) 的微生物干扰

当模拟背景基质中存在较高浓度的几种非结核分枝杆菌 (NTM) 时，通过检测两种结核分枝杆菌 (MTB) 菌株 (H37Rv-mc2 6030 和 MTB-BCG 细胞)，对 Xpert® MTB/RIF Ultra 进行微生物干扰的评估。

用 6 株代表性 NTM 菌株 (鸟分枝杆菌、胞内分枝杆菌、堪萨斯分枝杆菌、隐藏分枝杆菌、脓肿分枝杆菌 19977、戈登分枝杆菌) 评估当 H37Rv-mc2 6030 存在时，非结核分枝杆菌 (NTM) 的微生物干扰作用。每个目标菌株和竞争菌株的组合均检测 5 份重复样本。共计 6 个混合菌株组合中，H37Rv-mc2 6030 浓度为 36 CFU/mL，NTM 浓度为 $\geq 1 \times 10^6$ CFU/mL，5 份重复样本在 3 倍 LoD 的浓度下均得到了有效结果。在本研究条件下，高浓度的 NTM 不会抑制 Xpert® MTB/RIF

Ultra 检测低水平结核分枝杆菌的能力，未观察到竞争抑制作用。

用 8 株代表性 NTM 菌株（鸟分枝杆菌 19250、胞内分枝杆菌 35771、堪萨斯分枝杆菌 12478、堪萨斯分枝杆菌 35776、隐藏分枝杆菌 51131、脓肿分枝杆菌 700868、戈登分枝杆菌 14470、戈登分枝杆菌 35760）评估当 MTB-BCG 细胞存在时，非结核分枝杆菌（NTM）的微生物干扰作用。每个目标菌株和竞争菌株的组合均检测 5 份重复样本。共计 8 个混合菌株组合中，MTB-BCG 细胞浓度为 90 CFU/mL，NTM 浓度为 $\geq 1 \times 10^6$ CFU/mL，5 份重复样本均得到了有效结果。在本研究条件下，高浓度的 NTM 不会抑制 Xpert® MTB/RIF Ultra 检测低水平结核分枝杆菌的能力，未观察到竞争抑制作用。

潜在干扰物质

采用人工痰液基质进行了此项研究，以评估潜在干扰物质对 Xpert® MTB/RIF Ultra 的影响。对总共 32 种潜在干扰物质进行了评价。潜在内源性干扰物质可能包括但不限于：血液、脓液（白细胞）、呼吸道细胞、粘蛋白、人 DNA 和胃酸。其他潜在干扰物质可能包括：麻醉剂、抗生素、抗菌药、抗结核药物、抗病毒药物、支气管扩张剂、吸入式支气管扩张药、鼻内流感活疫苗、杀菌漱口药、样本处理试剂，耶氏肺孢子虫药物、缓解过敏的顺势疗法药物、鼻用皮质类固醇、鼻用凝胶、鼻腔喷雾剂、口服麻醉药、口服祛痰剂、中和缓冲液和烟草。这些物质及其活性成分和检测的浓度列于下表。本研究包含了阳性样本和阴性样本。阳性样本采用了 BCG 细胞，在分析检测限浓度的 3 倍左右重复检测了 8 次或 9 次。阴性样本由无 MTB 菌株的各物质组成，对每种物质重复检测 8 次，以确定其对样本处理质控品（SPC）性能的影响。

在检测的 32 种潜在干扰物质中，均未观察到抑制作用。参见下表。

表7. 潜在干扰物质

物质/重复样本	描述/活性成分	检测浓度
血液	血液5% v/v（人）	5%（v/v）
杀菌漱口药	葡萄糖酸氯己定（0.12%），20%溶液	20%（v/v）
样本处理试剂	1%西吡氯铵，溶于2% NaCl中	0.5%（v/v）溶于1% NaCl中
样本处理试剂	1%西吡氯铵，溶于2% NALC中	0.5%（v/v）溶于1% NALC中
样本处理试剂	1%西吡氯铵，溶于2% NALC和25 mM柠檬酸盐中	0.5%（v/v）溶于1% NALC和12.5 mM柠檬酸盐中
胃酸	pH = 3~4的水溶液，用碳酸氢钠中和	100%（v/v）
人DNA/细胞	HeLa S3 1×10^7	10^6 个细胞/mL
抗菌药；抗生素	制霉菌素口服混悬剂，20%	20%（v/v）
白细胞（人）	WBC/Pus基质（30%血沉棕黄层；30%血浆；40% PBS）	100%（v/v）
麻醉药（气管内插管）	4%盐酸利多卡因	30%（v/v）
喷雾溶液	5% NaCl（w/v）	5%（w/v）
粘蛋白	5%黏蛋白（w/v）	5%（w/v）
抗菌药，全身	左氧氟沙星25 mg/mL	5 mg/mL（w/v）
鼻用皮质类固醇	500 mcg氟替卡松/喷雾	5 µg/mL（w/v）
吸入式支气管扩张药	2.5 mg/5 mL硫酸舒喘灵	75 µg/mL（w/v）
口服麻醉药	Orajel（20%苯佐卡因）	5%（w/v）
抗病毒药	阿昔洛韦，IV 50 mg/mL	50 µg/mL（w/v）
抗生素，鼻用软膏	新斯波林（400U杆菌肽，3.5 mg新霉素，5000U多粘菌素B）	5%（w/v）
烟草	Nicogel（40%烟草提取物）	0.5%（w/v）
抗结核药物	链霉素1 mg/ml	25 µg/mL（w/v）
抗结核药物	乙胺丁醇1 mg/mL	50 µg/mL（w/v）

物质/重复样本	描述/活性成分	检测浓度
抗结核药物	异烟肼1 mg/ml	50 µg/mL (w/v)
口服祛痰药	愈创甘油醚 (400mg/片)	5 mg/mL (w/v)
抗结核药物	吡嗪酰胺10 mg/mL	10 µg/mL (w/v)
鼻用凝胶 (顺势疗法)	Zicam凝胶	50% (w/v)
鼻用喷雾	1% 去氧肾上腺素	0.5% (v/v)
抗结核药物	利福平1 mg/ml	25 µg/mL (w/v)
变态反应缓解药 (顺势疗法)	茶树油 (< 5%桉叶素, > 35%萜二醇-4-01)	0.5% (v/v)
鼻内流感病毒活疫苗	FluMist流感病毒活疫苗	5% (v/v)
耶氏肺孢子虫药物	喷他脒	300 ng/mL (v/v)
支气管扩张药	肾上腺素 (注射剂)	1 mg/mL (w/v)
抗结核药物	阿莫西林	25 µg/mL (w/v)

携带污染评估

此研究是为证明在同一个 GeneXpert®模块中，当运行极高浓度的阳性样本后再运行阴性样本时，使用一次性、独立式包装的 Xpert® MTB/RIF Ultra 检测盒能够防止样本和扩增产物的携带污染进入阴性样本。

本研究使用了阴性样本和阳性样本。阴性样本由 7H9 培养基组成，将卡介苗（牛分枝杆菌疫苗株）BCG 细胞加入至 7H9 培养基得到浓度为 1×10^6 CFU/mL 的阳性样本。

开始检测之前，先在每个模块上运行阴性样本（NEG 1）。在最初的阴性样本检测之后，在同一个 GeneXpert 模块中处理高浓度阳性样本，随后立即对另 1 份阴性样本进行检测。在同一个 GeneXpert 模块上重复此过程 20 次，共计 41 次运行（10 份高水平阳性样本和 11 份阴性样本）。

再使用另一模块获取额外数据，从检测阴性样本（NEG 1-1）开始运行另外一组相同设置的测试，以防研究期间发生模块故障。此程序在另一 GeneXpert 模块运行，共重复 20 次。

在本研究条件下，两个 GeneXpert 模块检测的高浓度阳性样本和阴性样本均未观察到样本或扩增产物的携带污染迹象。

痰液样本中分枝杆菌的去污染分析

采用标准化定量结核菌培养方法测定 Xpert® MTB/RIF Ultra 样本处理液的去污染能力。在痰液样本中加入高浓度的活性牛型分枝杆菌，按 2:1 的比例将样本处理液与样本混合，并孵育 15 分钟。孵育后，将样本处理液/痰液的混合物稀释从而进行中和，再经过过滤然后进行培养。与未处理的对照组相比，处理后的痰液中牛型分枝杆菌的活性至少下降了 10^6 。

各实验室必须使用自己的标准化方法对样本处理液去污染性能的有效性进行确认，并且必须遵守推荐的生物安全性法规。

重复性

在一项多中心、设盲研究中，使用 5 个样本组成的样本组确定了试剂的重复性。使用 GeneXpert Dx 系统、Infinity-48 系统和 Infinity-80 系统在 3 家研究中心（一个内部，两个外部）进行检测。使用一个由 5 个样本组成的样本组进行测试，其中采用牛结核分枝杆菌（BCG）代表利福平敏感菌株，采用 NATtrol 结核分枝杆菌（货号：0601954NTS）代表利福平耐药菌株。结果见

下表。

在 $1 \times \text{LoD}$ （低浓度阳性）和 $2\sim 3 \times \text{LoD}$ （中浓度阳性）下检测上述两种微生物。同时还制备了不含微生物的阴性样本。将培养物加入模拟痰液基质制备样本组。

表8. 重复性结果总结

样本	研究中心1			研究中心2			研究中心3			样本总一致性%
	操作1	操作2	研究中心	操作1	操作2	研究中心	操作1	操作2	研究中心	
阴性	96%	100%	98%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	99.3%
	(23/24)	(24/24)	(47/48)	(24/24)	(24/24)	(48/48)	(24/24)	(24/24)	(48/48)	(143/144)
MTB低浓度阳性, RIF耐药	92%	100%	96%	96%	96%	96%	96%	100%	98%	96.5%
	(22/24)	(24/24)	(46/48)	(23/24)	(23/24)	(46/48)	(23/24)	(24/24)	(47/48)	(139/144)
MTB中浓度阳性, RIF耐药	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
	(24/24)	(24/24)	(48/48)	(24/24)	(24/24)	(48/48)	(24/24)	(24/24)	(48/48)	(144/144)
MTB低浓度阳性, RIF敏感	100%	100%	100%	100%	100%	100%	96%	100%	98%	99.3%
	(24/24)	(24/24)	(48/48)	(24/24)	(24/24)	(48/48)	(23/24)	(24/24)	(47/48)	(143/144)
MTB中浓度阳性, RIF敏感	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
	(23/23)	(24/24)	(47/47)	(24/24)	(24/24)	(48/48)	(24/24)	(24/24)	(48/48)	(143/143)

在阴性样本中，99.3%（143/144）被归类为阴性。所有 MTB 中浓度阳性样本均被归类为 MTB 检出，并得出正确的利福平耐药结果。

制备 MTB 低浓度阳性样本，目标浓度为检出限。在该浓度下，预计约 95% 的样本应呈阳性。共有 99.3%（143/144）的 MTB 低浓度阳性/RIF 敏感样本和 96.5%（139/144）的 MTB 低浓度阳性/RIF 耐药样本被归类为检出。

2. 临床性能特征

临床研究设计

通过检测痰液样本中MTB-复合群DNA以及RIF耐药相关突变，并与培养（固体和 / 或液体培养基）以及药敏试验（DST）结果比较，从而对Xpert® MTB/RIF Ultra的临床性能进行了评价。该项多中心研究使用了来自18岁或以上受试者的前瞻性和保存的直接（原始）痰液或浓缩沉淀物作为样本。受试者包括在研究开始的6个月内未接受过TB治疗或治疗少于3天的疑似肺结核患者（TB疑似患者）以及既往接受过TB治疗、疑似耐多药的结核病受试者（MDR TB疑似患者）。该研究在全球范围内实施（白俄罗斯、巴西、中国、格鲁吉亚、德国、印度、意大利、肯尼亚、秘鲁、南非、乌干达、越南和美国）。使用TB疑似患者的数据评价了Xpert® MTB/RIF Ultra对MTB检测的灵敏度和特异性；同时使用来自疑似MDR TB患者的数据，以评估RIF耐药的性能。

原始数据分析中包含的1985份样本均来自≥18岁的研究受试者，其中59%（n=1175）为男性，37%（n=734）为女性；4%（n=76）的性别未知或不可用。受试者来自不同的地区：11%（n = 217）来自美国（加利福尼亚、纽约和佛罗里达州），89%（n = 1768）来自美国之外的国家（白俄

罗斯、巴西、中国、格鲁吉亚、德国、意大利、印度、肯尼亚、南非、秘鲁、越南和乌干达)。

Xpert® MTB/RIF Ultra 性能与 MTB 培养法对比

在临床研究中，从每名研究受试者采集至多3份痰液样本。对于前瞻性样本，使用Xpert® MTB/RIF Ultra检测第一份痰液样本，其他两份样本用于TB培养。对于冻存样本，标准诊疗方法中得到的培养结果可用，使用第一份具有充足体积的样本进行Xpert® MTB/RIF Ultra检测。如果检测结果不确定（错误、无效或无结果），在体积充分时，复检样本。对于96.8%（1939/2004）的样本，MTB Ultra检测首次检测即成功（初始不确定率=3.2%）。对65例不确定病例中46例进行了复检，经复检均获得有效结果；19份样本未进行复检。总体检测成功率为99.1%（1985/2004）。总体不确定率为0.9%（19/2004）。对于已有Xpert® MTB/RIF Ultra结果的样本，对应受试者的抗酸杆菌（AFB）涂片情况通过金胺-O（AO）荧光染色或者Ziehl-Neelsen（ZN）涂片染色法确定。受试者的MTB培养情况需根据其7天内采集的所有样本的MTB培养结果确定。

下表将 Xpert® MTB/RIF Ultra检测MTB的性能（与MTB培养对比）按照AFB涂片情况进行分层。涂片阳性样本的灵敏度为99.5%（426/428），95%CI：98.3，99.9；涂片阴性样本的灵敏度为73.3%（200/273），95%CI：67.7，78.2。无论AFB涂片结果如何，Xpert® MTB/RIF Ultra的总特异性为95.5%（1222/1280），95%CI：94.2，96.5。参见下表。

表9. Xpert® MTB/RIF Ultra性能与MTB培养法的对比

		涂片 / 培养				总计
		阳性			阴性	
		AFB 涂片+	AFB 涂片-	总体培养+	总体培养-	
Xpert® MTB/RIF Ultra	MTB 检出	426	200	630 ^a	58	688
	MTB 未检出	2	73	75	1222	1297
	总计	428	273	705	1280	1985
涂片阳性性能： 灵敏度：99.5%（426/428），95% CI: 98.3, 99.9 涂片阴性性能： 灵敏度：73.3%（200/273），95% CI: 67.7, 78.2 总体性能： 灵敏度：89.4%（630/705），95% CI: 86.9, 91.4 特异性：95.5%（1222/1280），95% CI: 94.2, 96.5						

a. 4份培养阳性样本的涂片结果不可用。

下表将Xpert® MTB/RIF Ultra检测MTB的性能（与MTB培养对比）按照非美国和美国研究中心进行分层。在1985份样本中，有1768份样本来自非美国研究中心，217份来自美国研究中心。

表10. Xpert® MTB/RIF Ultra与MTB培养法的对比：非美国vs.美国研究中心

	非美国		美国	
	数量	百分比 (95% CI)	数量	百分比 (95% CI)
灵敏度 涂片阳性	380/382	99.5% (98.1, 99.9)	46/46	100.0% (92.3, 100)
灵敏度 涂片阴性	180/245	73.5% (67.6, 78.6)	20/28	71.4% (52.9, 84.7)

总体灵敏度	564/631 ^a	89.4% (86.7, 91.6)	66/74	89.2% (80.1, 94.4)
总体特异性	1080/1137	95.0% (93.6, 96.1)	142/143	99.3% (96.1, 99.9)

a. 4份培养阳性样本的涂片结果不可用。

按涂片类型对比 Xpert® MTB/RIF Ultra 性能与培养法

在AO染色法或者ZN染色法确定了AFB涂片结果的样本中，对Xpert® MTB/RIF Ultra检测MTB的性能与MTB培养法进行比较。结果见下表。在1985份样本中，1810份样本有AO涂片结果，175份有ZN涂片结果。

**表11. Xpert® MTB/RIF Ultra与MTB培养法的对比：
分别使用金胺-O (AO) 染色法和Ziehl-Neelsen (Zn) 热染法**

	金胺-O 染色法		Ziehl-Neelsen 热染法	
	数量	百分比 (95% CI)	数量	百分比 (95% CI)
灵敏度 涂片阳性	386/388	99.5% (98.1, 99.9)	40/40	100% (91.2, 100)
灵敏度 涂片阴性	153/219	69.9% (63.5, 75.6)	47/54	87.0% (75.6, 93.6)
总体灵敏度	543/611 ^a	88.9% (86.1, 91.1)	87/94	92.6% (85.4, 96.3)
总体特异性	1145/1199	95.5% (94.2, 96.5)	77/81	95.1% (88.0, 98.1)

a. 4份培养阳性样本的涂片结果不可用。

按样本类型对比 Xpert® MTB/RIF Ultra 性能与培养法

在未处理痰液和浓缩痰沉淀样本中，对Xpert® MTB/RIF Ultra检测MTB的性能与MTB培养法进行比较。结果见下表。在1985份样本中，有1543份为未处理痰液样本，442份为浓缩痰沉淀样本。

表12. 按样本类型对比Xpert® MTB/RIF Ultra与MTB培养法

	原始痰液		痰液沉淀物	
	数量	% (95% CI)	数量	% (95% CI)
灵敏度 涂片阳性	323/324	99.7% (98.3, 99.9)	103/104	99.0% (94.8, 99.8)
灵敏度 涂片阴性	168/229	73.4% (67.3, 78.7)	32/44	72.7% (58.2, 83.7)
总体灵敏度	495/557 ^a	88.9% (86.0, 91.2)	135/148	91.2% (85.6, 94.8)
总体特异性	937/986	95.0% (93.5, 96.2)	285/294	96.9% (94.3, 98.4)

a. 4份培养阳性样本的涂片结果不可用。

Xpert® MTB/RIF Ultra 性能与 RIF 药敏试验的对比

采用 Middlebrook 或 Lowenstein-Jensen 培养基琼脂比例法、Thermo Scientific Sensititre™结核分枝杆菌 MIC 平板或 BD BACTEC™ MGIT™960 SIRE 试验，对 MTB 阳性培养分离株进行药敏试验（DST）。通过与 MTB 分离株培养物的药敏试验结果对比，确定了 Xpert® MTB/RIF Ultra 检测 RIF 耐药相关突变的性能。

当检出 MTB-复合群的 *rpoB* 基因序列时，Xpert® MTB/RIF Ultra 会报告 RIF 耐药相关突变检测的结果。RIF 敏感性 / 耐药性的性能见下表。分析中排除了未进行 DST 检测的样本，以及结果为 **MTB 未检出，MTB 检出；RIF Resistance 不明确** 的样本。67 份报告 RIF 不明确结果的样本中，63 份的结果为 **MTB 检出微量；RIF Resistance 不明确**。

表13. Xpert® MTB/RIF Ultra性能与DST的对比

药敏试验				
		RIF 耐药	RIF 敏感	总计
Xpert® MTB/RIF Ultra	MTB 检出; RIF Resistance 检出	128	12 ^a	140
	MTB 检出; RIF Resistance 未检出	5 ^b	314	319
	总计	133	326	459
		灵敏度：96.2%（128/133），95% CI: 91.5, 98.4 特异性：96.3%（314/326），95% CI: 93.7, 97.9		

a. 对比有差异样本的测序结果：12例中有11例RIF耐药，剩余1例不可用。

b. 对比有差异样本的测序结果：5例中有4例RIF敏感，剩余1例不可用。

Xpert® MTB/RIF Ultra 性能与 Xpert® MTB/RIF 的性能比较

Xpert® MTB/RIF Ultra和Xpert® MTB/RIF均检测了1594份样本。两种检测的总体一致性百分比为96.5% [(1538/1594) 95%CI: 95.5, 97.3]。阳性百分比一致性和阴性百分比一致性分别为99.2% [(491/495) 95%CI: 97.9, 99.7] 和95.3% [(1047/1099) 95%CI: 93.8, 96.4]。

3. 境内临床性能评价

本临床试验在三家临床机构开展，纳入结核分枝杆菌复合群DNA检测的有效病例数为1079例，纳入利福平耐药相关的*rpoB*基因突变检测的有效病例数为669例，样本类型为痰液样本。

与国内已上市同类产品比较，Xpert® MTB/RIF Ultra对于痰液中结核分枝杆菌复合群DNA检测的阳性符合率、阴性符合率和总符合率分别为98.97%（95%CI: 97.37, 99.72）、94.08%（95%CI: 92.05, 95.72）和95.83%（95%CI: 94.46, 96.94），Kappa值为0.9112（95%CI: 88.59, 93.65）；与国内已上市同类产品比较，Xpert® MTB/RIF Ultra对于痰液中结核分枝杆菌利福平耐药相关*rpoB*基因突变检测的阳性符合率、阴性符合率和总符合率分别为98.38%（95%CI: 95.33, 99.66）、99.08%（95%CI: 97.67, 99.75）和98.87%（95%CI: 97.69, 99.55），Kappa值为0.9731（95%CI: 95.33, 99.29）。

与结核分枝杆菌培养及鉴定（金标准）结果比较，Xpert® MTB/RIF Ultra对于痰液中结核分枝

杆菌复合群DNA检测的敏感度、特异度和准确度分别为93.73%、85.22%、87.86%，Kappa 值为0.7357；与药敏试验（金标准）结果比较，Xpert® MTB/RIF Ultra对于痰液中结核分枝杆菌利福平耐药相关*rpoB*基因突变检测的敏感度、特异度和准确度分别为96.00%、94.46%和94.89%，Kappa 值为0.8766。

以痰液样本Xpert® MTB/RIF Ultra检测结果为对比，同源配对痰沉淀样本Xpert® MTB/RIF Ultra结核分枝杆菌复合群DNA检测结果的阳性符合率、阴性符合率和总符合率分别为94.74%、96.15%和95.52%，Kappa值为0.9094；同源配对痰沉淀样本Xpert® MTB/RIF Ultra结核分枝杆菌利福平耐药相关*rpoB*基因突变检测的阳性符合率、阴性符合率和总符合率分别为97.89%、100.00%和99.26%，Kappa值为0.9837。

临床试验结果证明：Xpert® MTB/RIF Ultra可用于临床痰液和痰沉淀样本中结核分枝杆菌复合群DNA检测及结核分枝杆菌利福平耐药相关*rpoB*基因突变的检测，其与国内已上市的同类试剂盒有很好的临床等效性，且与金标准的结果有很好的 consistency。

【注意事项】

警告与注意事项

- 所有生物样本（包括使用过的检测盒）均应视为具有传播性的传染源处理。由于通常无法确定哪些具有传染性，所以均应按照标准防范措施处理所有生物样本。样本处理指南可由美国疾病控制及预防中心⁷和美国临床和实验室标准协会⁸获取。
- 处理样本和试剂时，穿戴一次性防护手套、实验服和护目镜。处理样本和试剂后，彻底清洗双手。
- 遵循贵机构的化学品和生物样本安全处理规程。
- 不得使用其它试剂替代Xpert® MTB/RIF Ultra试剂。
- 除加样外，请勿打开Xpert® MTB/RIF Ultra检测盒盖。
- 不得使用自试剂盒取出后掉落的检测盒。
- 请勿使用加样后掉落、被摇晃或内容物溢出的检测盒。摇晃或掉落打开的检测盒均可能造成错误或不确定结果。
- 请勿将样本ID标签贴到检测盒盖或条形码标签上。
- 如果检测盒潮湿或盖密封已破损，请勿使用。
- 请勿使用反应管损坏的检测盒。
- 在同时处理多份样本时，一次仅能打开一个检测盒；在处理下一份样本前，加入经样本试剂处理过的样本并关闭检测盒盖。处理不同样本应更换手套。
- 每个Xpert® MTB/RIF Ultra检测盒仅能运行一次检测。请勿重复使用检测盒。
- 一次性移液管用于转移一份样本。请勿重复使用一次性移液管。
- 遵照《实验室管理规范》在处理不同患者样本间应更换手套，以避免样本或试剂污染。定期用10%漂白剂清洁工作台面 / 区域，并在处理样本之前和之后用70%乙醇或异丙醇再次擦拭工作台面。
- 生物样本、转移装置和使用过的检测盒均应被视为具有传播性的传染源，需要采用标准预

防措施进行处理。遵照贵机构环境废弃物处理规程，对使用过的检测盒和未使用的试剂进行适当处理。这些材料可能具有化学危险废弃物的特征，需要按照国家或地区具体程序予以处理。如果国家或地区法规中未明确废弃物适当处理的相关指示，应根据WHO（世界卫生组织）医疗废物处理处置指南，对生物样本和使用过的检测盒进行处理。¹¹

化学危害^{9, 10}

样本处理液：

- 含异丙醇
- 含有氢氧化钠
- 信号词：危险
- UN GHS危害图标：
- **UN GHS危害声明**
 - 易燃液体和蒸汽。
 - 造成严重皮肤烧伤和眼损伤。
 - 导致眼部严重伤害。
 - 怀疑可能导致基因缺陷。
 - 疑似损害生育能力或未出生婴儿。
 - 长期或反复暴露后，可能造成器官损伤。

• 预防声明

• 预防

- 使用前获得专门的操作说明。
- 操作前，阅读并理解所有安全注意事项。
- 远离热源、火花、明火和 / 或热表面。禁止吸烟。
- 保持容器紧闭。
- 严禁吸入烟雾、蒸汽和 / 或喷雾。
- 处理后要彻底洗手。
- 应穿戴防护手套 / 防护服 / 护目装置 / 面部保护装置。
- 按需穿戴个人防护设备。

• 应对措施

- 如发生火灾：使用适当灭火材料灭火。
- 如不慎吸入：将受害人转移至新鲜空气处，并保持利于呼吸的体位休息。
- 立即联系毒物中心或医生。
- 如果接触皮肤（或头发）：立即脱掉所有被污染的衣物。用水冲洗皮肤 / 洗澡。

- 受污染衣物再次使用前应清洗。
- 具体治疗，参见补充急救信息。
- 如不慎入眼：用水小心冲洗几分钟。如果佩戴隐形眼镜，并且容易取下，应取下隐形眼镜。继续冲洗。
- 如不慎吞入：冲洗口部。不得催吐。
- 如接触或怀疑接触：请就医。
- 如感觉不适，请获取医疗建议或就医。

• **储存 / 处置**

- 按照当地、地区、国家和 / 或国际法规处理内容物和 / 或容器。

【标识的解释】

符号	含义
	货号
	体外诊断医疗器械
	不得重复使用
	批号
	请查阅使用说明
	注意
	生产商
	生产国
	足够进行 n 次检测
	质控
	失效日期
	生产日期
	CE 标志-欧洲标准符合性
	温度限制
	生物危害
	易燃液体
	皮肤腐蚀
	严重健康危害

【参考文献】

1. WHO report 2018. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274453/9789241565646-eng.pdf?ua=1>.
2. WHO Global TB Report 2019. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329368/9789241565714-eng.pdf>.
3. Anti-tuberculosis resistance in the world: fourth global report. WHO/HTM/TB/2008.394.
4. 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.
5. Rattan A, Kalia A, Ahmad N. 1998. Multidrug-Resistant Mycobacterium tuberculosis: Molecular Perspectives, *Emerging Infectious Diseases*, Vol.4 No.2, <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol4no2/rattan.htm>.
6. Francis J. Curry National Tuberculosis Center and California Department of Public Health, 2008: Drug-Resistant Tuberculosis, A Survival Guide for Clinicians, Second Edition.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. 1993. Richmond JY and McKinney RW (eds). HHS Publication number (CDC) 93-8395.
8. Clinical and Laboratory Standards Institute. Protection of laboratory workers from occupationally acquired infections; Approved Guideline. Document M29 (refer to latest edition) .
9. REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on the classification labeling and packaging of substances and mixtures amending and repealing, List of Precautionary Statements, Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC (amending Regulation (EC) No 1907/2007).
10. Occupational Safety and Health Standards, Hazard Communication, Toxic and Hazardous Substances (March 26, 2012) (29 C.F.R., pt. 1910, subpart Z).
11. Kent PT, Kubica GP. 1985. Public Health Mycobacteriology—A Guide for Level III Laboratory, Centers of Disease Control, Atlanta, Publication no. PB 86-216546.
12. Helb, D. et al. Rapid Detection of Mycobacterium tuberculosis and Rifampin Resistance by Use of On-Demand, Near-Patient Technology. *Journal of Clinical Microbiology*. 2010. 48:1. 229-237.
13. Banada, P. et al. Containment of Bioaerosol Infection Risk by the Xpert MTB/RIF Assay and Its Applicability to Point-of-Care Settings. *Journal of Clinical Microbiology*. 2010. 48:10. 3551-3557.

【基本信息】

注册人/生产企业名称：瑞典赛沛公司

Cepheid AB

注册人/生产企业住所：Röntgenvägen 5, 171 54 Solna, Sweden

生产地址：Röntgenvägen 5, 171 54 Solna, Sweden

联系方式：

电话：+46 8 6843 7000

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 1 座 201 室

联系方式：

电话：4008210728

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

代理人名称：赛沛（上海）商贸有限公司

代理人地址：上海市长宁区福泉北路518号1座 201室

联系方式：

电话：4008210728

【医疗器械注册证编号/产品技术要求编号】

国械注进20233400073

【说明书批准日期及修改日期】

批准日期：2023 年 3 月 7 日

修改日期：2024 年 3 月

【商标、专利和版权声明】

Cepheid®、Cepheid 徽标、GeneXpert® 和 Xpert® 是 Cepheid 在美国和其他国家/地区的商标。所有其他商标均为其各自相应所有者的财产。本产品由 PHRI Properties 和新泽西州立罗格斯大学授权销售。根据其专利权，该产品只能用于人体体外诊断。

购买本产品即向购买者授予按照该使用说明使用该产品的不可转让权利。未通过明示、暗示或禁止反悔的方式授予任何其他权利。此外，购买本产品并不会被授予转售的权利。

版权© 2023-2024 Cepheid。保留所有权利。



Cepheid AB
Röntgenvägen 5
SE-171 54 Solna
Sweden