

受理号：JSZ2000041

体外诊断试剂产品注册技术审评报告

产品中文名称：脑炎/脑膜炎多重病原体核酸联合检测
试剂盒（封闭巢式多重 PCR 熔解曲线法）

产品英文（原文）名称：FilmArray® Meningitis/Encephalitis
(ME) Panel

产品管理类别：第三类

申请人名称：拜奥法尔诊断有限责任公司
BioFire Diagnostics, LLC

国家药品监督管理局

医疗器械技术审评中心

目 录

基本信息.....	3
一、 申请人名称.....	3
二、 申请人住所.....	3
三、 生产地址.....	3
技术审评概述.....	4
一、 产品概述.....	4
二、 临床前研究概述.....	7
三、 临床评价概述.....	29
四、 产品受益风险判定.....	32
综合评价意见.....	35

基本信息

一、申请人名称

拜奥法尔诊断有限责任公司 BioFire Diagnostics, LLC

二、申请人住所

515 Colorow Drive, Salt Lake City, Utah 84108, USA

三、生产地址

515 Colorow Drive, Salt Lake City, Utah 84108, USA

技术审评概述

一、产品概述

(一) 产品主要组成成分

本试剂盒包含以下组分，主要组成成分见表 1。

表 1 试剂盒主要组成成分

序号	名称	主要成分
1	FilmArray ME 测试条	每个测试条内含裂殖酵母程序质控品、清洗缓冲液、洗脱缓冲液、PCR1 和 PCR2 预混液、Tris-EDTA 缓冲液、PCR1 引物和 PCR2 引物阵列
2	样本缓冲液	由盐酸胍、Triton X100、醋酸钠和水组成，置于一次性使用安瓿瓶中
3	溶解液	试剂水化用水，置于一次性使用蓝色注射管中
4	一次性使用红色样本注射管	/
5	独立包装移液管	/

(二) 产品预期用途

本产品用于体外定性检测具有脑膜炎及/或脑炎体征及/或症状的人群的脑脊液 (CSF) 样本中的 14 种细菌、病毒和酵母菌的核酸。包括：大肠埃希菌 K1 株、流感嗜血杆菌、单核细胞增生李斯特菌、脑膜炎奈瑟菌（有荚膜）、无乳链球菌、肺炎链球菌；巨细胞病毒、肠道病毒、单纯疱疹病毒 1 型、单纯疱疹病毒 2 型、人疱疹病毒 6 型、人双埃可病毒、水痘-带状疱疹病毒；新型隐球菌（新生/格特）。

中枢神经系统（CNS）感染是引发脑及/或脑周围的脑膜组织炎症（即脑炎、脑膜炎；在此统称为 ME）的原因。约有 15% 的感染具有致死性，而其他可能会导致终身残疾，例如截肢、视力和听力缺陷、癫痫和学习/记忆功能异常。本产品可用于从脑脊液（CSF）中检测鉴定出 14 种潜在在中枢神经系统感染相关病原体。可在大约一小时左右通过本产品检测获得所测样本的结果。

本产品是诊断脑膜炎及/或脑炎相关的病原体的一种辅助手段，所得检测结果应结合其他临床、流行病学和实验室数据使用。检测的结果不应用作诊断、治疗或其他患者处置决策的唯一依据。阳性结果不能排除与产品未涵盖的微生物存在共感染的情况。检测到的病原体不一定是疾病的明确病因。阴性结果并不能排除中枢神经系统（CNS）感染。

（三）产品包装规格

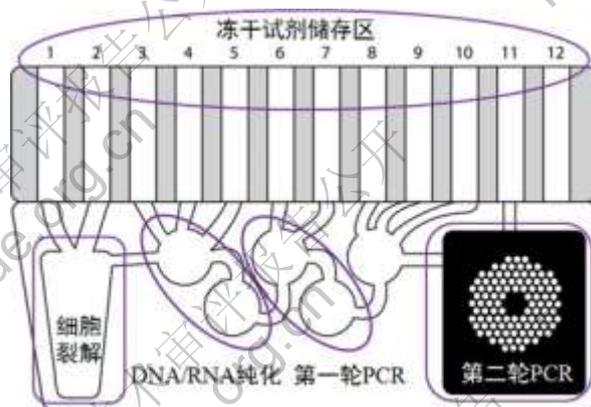
货号（RFIT-ASY-0118）：30 测试/盒；

货号（RFIT-ASY-0119）：6 测试/盒。

（四）产品检验原理

本产品采用多重巢式 PCR 扩增并结合熔解曲线分析，对通过腰椎穿刺获得的脑脊液样本中的上述 14 种病原体核酸进行检测。

产品是一种一次性封闭检测试剂，其中包含分离、扩增和检测所需的所有成分。测试条的硬质塑料组件内装有冻干试剂。测试条的软质塑料部分含有多个囊泡，在其中进行各个反应步骤。产品结构如下图所示。



用户将样本加载到测试条中，随后将测试条放入 FilmArray 系统，由仪器自动进行以下操作及检测：

1. 核酸纯化：核酸纯化发生在测试条的前三个反应区。样本通过瓷珠进行机械研磨破碎，并配合相应化学试剂通过磁珠技术进行样本中核酸的捕获、洗涤和洗脱释放。

2. 逆转录和第 1 轮多重 PCR：测试条检测的部分病原体属于 RNA 病毒，因此在扩增前需运行逆转录步骤将病毒 RNA 转化为 cDNA。纯化后的核酸溶液与预热的预混试剂混合以启动逆转录步骤和随后的多重 PCR 反应，第 1 阶段 PCR 的反应体系中包含数十对引物，多个 PCR 反应同时在一个反应体系中进行，用于富集样本中存在的病原体核酸片断。

3. 第 2 轮巢氏 PCR：第 1 阶段 PCR 反应的产物经稀释后与含有 DNA 结合染料的第二轮 PCR 试剂混合。将该混合溶液分配到第

2阶段PCR的102孔阵列当中。该阵列的各个孔位中已包含用于不同病原体检测的引物（每种在不同的孔位中重复三次）和阳性质控模板材料，用于检测各种待测病原体的特定核酸序列。第2阶段PCR反应使用的巢式引物结合在第1阶段多重PCR反应特异性产物内部，提高了反应的灵敏度和特异性。

4. DNA 熔解曲线分析：在第2阶段PCR反应之后，系统缓慢升高温度并监测和分析第2阶段PCR反应阵列中每个孔的荧光来生成熔解曲线。特定PCR产物解链时的温度（熔解温度或 T_m ）恒定且可预测，FilmArray 软件自动评估每个检测病原体在三个重复孔中的数据来报告结果。

二、临床前研究概述

（一）主要原材料

1. 主要原材料的选择

本产品的主要原材料包括：DNA 聚合酶、逆转录酶、dNTPs、引物等。引物由申请人设计并生产，其他主要原材料均购自外部供应商。申请人选择有资质的供应商提供的原料，通过功能性试验，确定了原材料的适用性，制定了各主要原材料的质量标准并经检验合格。

2. 企业参考品和质控品设置情况

每个检测试剂均包含两个质控品：RNA 过程质控品和 PCR2 质控，在每次检测中随样本运行。RNA 过程质控品为真实样本，即纯化的粟酒裂殖酵母。酵母菌为冻干形态，在装载样本后得以溶解，并经历检测过程的各个阶段，包括裂解、核酸纯化、逆转

录、第 1 轮 PCR、稀释、第 2 轮 PCR 和熔解曲线分析。阳性结果表示测试条中的所有步骤均执行成功。PCR2 质控由一对退火的互补寡核苷酸组成，在产品生产中与其他引物一起添加在阵列中，参与 PCR2 扩增反应，用于确认 PCR2 扩增步骤中阵列填充和荧光检测的正确性。

企业内部参考品包括阳性参考品和阴性参考品。阳性质控品由涵盖检测范围内所有病原体不同亚型的混合物组成。阴性参考品用于确保测试条未出现因污染或非特异性扩增而引起的非预期的阳性结果。

(二) 生产工艺及反应体系研究

申请人通过对试剂主要生产工艺如冻干工艺的研究，确定了最佳生产工艺。申请人对反应体系中样本量、引物浓度、DNA 聚合酶、逆转录酶、dNTPs、离子的浓度以及逆转录的时间及温度、PCR1 和 PCR2 的退火延伸时间及温度、循环数的选择等进行优化，并通过验证最终确定了最佳反应体系。

(三) 分析性能评估

本产品分析性能评估内容包括最低检出限、包容性、分析特异性、精密度、干扰物质和竞争性抑制等。申请人提交了有效运行的质量体系下生产的三批产品在适用机型 FilmArray、FilmArray 2.0 和 FilmArray Torch 上进行了性能评估。

1. 最低检出限

通过对含有已知浓度的一种至五个微生物（细菌、病毒和酵母菌）的系列稀释样本进行检测，对本产品的检出限进行预估。

通过对含有预估检出限浓度分析物的样本进行 20 次重复检测，来确认检出限。如果在 20 次重复检测中至少 19 次为阳性 (19/20=95%)，则可确认检出限。14 种病原体的检出限数据如下。

微生物	菌种/分离株	最低检出限
细菌		
大肠埃希菌 K1 株	大肠埃希菌 K1, 菌株 C5 [Bort], O18ac:K1:H7 型 ATCC 700973	1×10^3 CFU/mL
流感嗜血杆菌	流感嗜血杆菌, 菌株 AMC 36-A-1 [572], b 型, 生物型 I ATCC 10211	1×10^3 CFU/mL
单核细胞增生李斯特菌	单核细胞增生李斯特菌, 菌株 1071/53, 4b 型 ATCC 13932	1×10^3 CFU/mL
脑膜炎奈瑟菌 (有荚膜)	脑膜炎奈瑟菌, 菌株 M-1574 [199/W135] ATCC 43744	100 CFU/mL
无乳链球菌	无乳链球菌, 模式菌株, G19, B 群 ATCC 13813	1×10^3 CFU/mL
肺炎链球菌	肺炎链球菌, 菌株 SV 1, 血清型 1 ATCC 33400	100 个细胞/mL
病毒		
巨细胞病毒	巨细胞病毒, 菌株 AD-169 Zeptomatrix 0810003CF	100 TCID ₅₀ /mL
肠道病毒 (A-D 属)	柯萨奇病毒 A6, A 属, 菌株 Gdula ATCC VR-1801	50 TCID ₅₀ /mL
	柯萨奇病毒 A9, B 属 Zeptomatrix 0810017CF	5 TCID ₅₀ /mL

	柯萨奇病毒 A17, C 属, 菌株 G-12 ATCC VR-1023	5 TCID ₅₀ /mL
	EV 70, D 属, 菌株 J670/71 ATCC VR-836	50 TCID ₅₀ /mL
单纯疱疹病毒 1 型	单纯疱疹病毒 1 型, 菌株 MacIntyre Zeptomatrix 0810005CF	250 TCID ₅₀ /mL
单纯疱疹病毒 2 型	单纯疱疹病毒 2 型, 菌株 MS Zeptomatrix 0810006CF	50 TCID ₅₀ /mL
人疱疹病毒 6 型	HHV-6A, 菌株 U1102 NCPV 0003121v	1 × 10 ⁴ 拷贝数 /mL
	HHV-6B, 菌株 HST NCPV 0006111v	1 × 10 ⁴ 拷贝数 /mL
人双埃可病毒	人双埃可病毒, 3 型 Zeptomatrix 0810147CF	500 TCID ₅₀ /mL
水痘-带状疱疹 病毒	水痘-带状疱疹病毒, 菌株 Ellen Zeptomatrix 0810171CF	0.10 TCID ₅₀ /mL
酵母菌		
新型隐球菌 (新生/格 特)	新生隐球菌, 格鲁比变种, 模式菌 株, H99 [H99JP, NYSD 1649] ATCC 208821	100 CFU/mL
	格特隐球菌, 菌株 A6MR38, AFLP6C, VGIIc ATCC MYA-4877	100 CFU/mL

2. 包容性

选择能够代表测试条包容性的 101 个分离株进行检测, 所选分离株能够代表病原体相关的种属、亚种或血清型, 在接近检出限浓度的水平进行检测。结果显示测试条能正确检出所有分离株。同时对本产品可以检测却无法进行实验测试的不常见的菌株或血

清型进行了生物信息学分析以预测其反应性，未观察到任何漏检情形。

微生物	分离株 ID	来源	类型 / 菌株	检测浓度
大肠埃希菌 K1 株	ATCC 700973	ATCC	血清型 O18ac:K1:H7	1×10^3 CFU/mL
	BEI NR-17666	BEI	血清型 O2:K1:H4	3×10^3 CFU/mL
	BEI NR-17674	BEI	血清型 O16:K1:H-	3×10^3 CFU/mL
	NCTC 9007	NCTC	血清型 O9:K1:H-	3×10^3 CFU/mL
	NCTC 9045	NCTC	血清型 O45:K1:H10	3×10^3 CFU/mL
流感嗜血杆菌	ATCC 51907	ATCC	非分型 [菌株 Rd [KW20]]	3×10^3 CFU/mL
	ATCC 11116	ATCC	非分型埃及生物群 [菌株类型, 180-a]	3×10^3 CFU/mL
	ATCC 9006	ATCC	a 型 [菌株 AMC 36-A-3]	3×10^3 CFU/mL
	ATCC 31512	ATCC	b 型 [菌株 Rab]	3×10^3 CFU/mL
	ATCC 10211	ATCC	b 型 [生物型 1]	1×10^3 CFU/mL
	ATCC 49699	ATCC	c 型 [菌株 C 9007]	3×10^3 CFU/mL
	ATCC 9008	ATCC	d 型 [菌株 AMC 36-A-6]	3×10^3 CFU/mL
	ATCC 8142	ATCC	e 型 [菌株 AMC 36-A-7]	3×10^3 CFU/mL
	ATCC 700223	ATCC	f 型 [菌株 GA-1264]	3×10^3 CFU/mL

微生物	分离株 ID	来源	类型 / 菌株	检测浓度
单核细胞增生李斯特菌	FSL-J2-020	Cornell U	1/2a 型	3×10^3 CFU/mL
	FSL-C1-056	Cornell U	1/2a 型	3×10^3 CFU/mL
	FSL-J2-064	Cornell U	1/2b 型	3×10^3 CFU/mL
	HUM-2009042206	CDPH	1/2b 型	3×10^3 CFU/mL
	FSL-J1-110	Cornell U	4b 型	3×10^3 CFU/mL
	ATCC 13932	ATCC	4b 型	1×10^3 CFU/mL
脑膜炎奈瑟菌 (有荚膜)	ATCC 43744	ATCC	血清型 W135	100 CFU/mL
	ATCC 13077	ATCC	血清型 A	300 CFU/mL
	ATCC 13090	ATCC	血清型 B	300 CFU/mL
	ATCC 13102	ATCC	血清型 C	300 CFU/mL
	ATCC 13113	ATCC	血清型 D	300 CFU/mL
	ATCC 35561	ATCC	血清型 Y	300 CFU/mL
	DNA (ctrA 变体) Jaton 等	具有变体 ctrA 基因的 DNA	CtrA 变体	300 CFU/mL
无乳链球菌	ATCC 13813	ATCC	血清型 Ia/c	1×10^3 CFU/mL
	ATCC 12403	ATCC	血清型 III	3×10^3 CFU/mL
	ATCC BAA-611	ATCC	血清型 V	3×10^3 CFU/mL
	临床分离株 20100107CI03	临床分离株	未知	3×10^3 CFU/mL
	NCTC 8017	NCTC	未知	3×10^3 CFU/mL

微生物	分离株 ID	来源	类型 / 菌株	检测浓度
肺炎链球菌	ATCC 33400	ATCC	血清型 1	100 个细胞 /mL
	ATCC BAA-334	ATCC	血清型 4	300 个细胞 /mL
	ATCC BAA-341	ATCC	血清型 5	300 个细胞 /mL
	NCTC 11900	NCTC	血清型 11A	300 个细胞 /mL
	ATCC 700672	ATCC	血清型 14	300 个细胞 /mL
	ATCC 700673	ATCC	血清型 19A	300 个细胞 /mL
	ATCC 49619	ATCC	血清型 19F	100 个细胞 /mL
巨细胞病毒	Zeptomatrix 0810003CF (ATCC VR-538)	Zeptomatrix	AD-169	100 TCID ₅₀ /mL
	ATCC VR-977	ATCC	Towne	1.3 × 10 ⁴ 拷贝数/mL
	ATCC VR-1590	ATCC	Merlin	1.3 × 10 ⁴ 拷贝数/mL
	ATCC VR-807	ATCC	Davis	1.3 × 10 ⁴ 拷贝数/mL
	NCPV 0302162v	NCPV	Toledo	1.3 × 10 ⁴ 拷贝数/mL
肠道病毒 涵盖 A、B、C、D 所有 4 组	ATCC VR-1801	ATCC	柯萨奇病毒 A6, A 组	50 TCID ₅₀ /mL
	ATCC VR-168	ATCC	柯萨奇病毒 A10, A 组	50 TCID ₅₀ /mL
	NCPV 0812071v	NCPV	柯萨奇病毒 A16, A 组	50 TCID ₅₀ /mL

微生物	分离株 ID	来源	类型 / 菌株	检测浓度
	NCPV 0812215v	NCPV	肠道病毒 71, A 组	50 TCID ₅₀ /mL
	Zeptomatrix 0810017CF	Zeptomatrix	柯萨奇病毒 A9, B 组	5 TCID ₅₀ /mL
	NCPV 0812078v	NCPV	柯萨奇病毒 B1, B 组	50 TCID ₅₀ /mL
	NCPV 0812142v	NCPV	柯萨奇病毒 B2, B 组	50 TCID ₅₀ /mL
	Zeptomatrix 0810074CF	Zeptomatrix	柯萨奇病毒 B3, B 组	15 TCID ₅₀ /mL
	Zeptomatrix 0810075CF	Zeptomatrix	柯萨奇病毒 B4, B 组	15 TCID ₅₀ /mL
	Zeptomatrix 0810019CF	Zeptomatrix	柯萨奇病毒 B5, B 组	50 TCID ₅₀ /mL
	Zeptomatrix 0810076CF	Zeptomatrix	埃可病毒 6, B 组	50 TCID ₅₀ /mL
	Zeptomatrix 0810077CF	Zeptomatrix	埃可病毒 9, B 组	15 TCID ₅₀ /mL
	NCPV 0901047v	NCPV	埃可病毒 18, B 组	50 TCID ₅₀ /mL
	ATCC VR-35	ATCC	埃可病毒 5, B 组	50 TCID ₅₀ /mL
	ATCC VR-46	ATCC	埃可病毒 16, B 组	50 TCID ₅₀ /mL
	ATCC VR-49	ATCC	埃可病毒 19, B 组	50 TCID ₅₀ /mL
	ATCC VR-1660	ATCC	埃可病毒 30, B 组	50 TCID ₅₀ /mL
	ATCC VR-1023	ATCC	柯萨奇病毒 A17, C 组	5 TCID ₅₀ /mL
	ATCC VR-850	ATCC	柯萨奇病毒 A21, C 组	15 TCID ₅₀ /mL
	ATCC VR-583	ATCC	柯萨奇病毒 A24, C 组	15 TCID ₅₀ /mL

微生物	分离株 ID	来源	类型 / 菌株	检测浓度
	ATCC VR-836	ATCC	肠道病毒 70, D 组	50 TCID ₅₀ /mL
	Zeptomatrix 0810237CF	Zeptomatrix	肠道病毒 68 (又名鼻病毒 87), D 组	50 TCID ₅₀ /mL
单纯疱疹病毒 1 型	Zeptomatrix 0810005CF	Zeptomatrix	MacIntyre	250 TCID ₅₀ /mL
	ATCC VR-733	ATCC	F	4.5×10 ³ 拷贝数/mL
	ATCC VR-260	ATCC	HF	4.5×10 ³ 拷贝数/mL
	ATCC VR-1493	ATCC	KOS	4.5×10 ³ 拷贝数/mL
	ATCC VR-1778	ATCC	ATCC-2011-1	4.5×10 ³ 拷贝数/mL
单纯疱疹病毒 2 型	Zeptomatrix 0810006CF	Zeptomatrix	MS	50 TCID ₅₀ /mL
	ATCC VR-734	ATCC	G	3.9×10 ³ 拷贝数/mL
	ATCC VR-1779	ATCC	ATCC-2011-2	3.9×10 ³ 拷贝数/mL
	NCPV 0406272v	NCPV	131596	3.9×10 ³ 拷贝数/mL
	NCPV 0104152v	NCPV	HG52	3.9×10 ³ 拷贝数/mL
人疱疹病毒 6 型	NCPV 0003121v	NCPV	6A - 菌株 U1102	1×10 ⁴ 拷贝数/mL
	NCPV 0006111v	NCPV	6B - 菌株 HST	1×10 ⁴ 拷贝数/mL
	ATCC VR-1480	ATCC	6B - 菌株 SF	3×10 ⁴ 拷贝数/mL
	Zeptomatrix	Zeptomatrix	6B - 菌株 Z29	3×10 ⁴ 拷贝数

微生物	分离株 ID	来源	类型 / 菌株	检测浓度
	0810072CF			/mL
人双埃可病毒	Zeptomatrix 0810145CF	Zeptomatrix	血清型 1	1.5×10^3 TCID ₅₀ /mL
	Zeptomatrix 0810146CF	Zeptomatrix	血清型 2	1.5×10^3 TCID ₅₀ /mL
	Zeptomatrix 0810147CF	Zeptomatrix	血清型 3	500 TCID ₅₀ /mL
	Zeptomatrix 0810148CF	Zeptomatrix	血清型 4	1.5×10^3 TCID ₅₀ /mL
	Zeptomatrix 0810149CF	Zeptomatrix	血清型 5	5×10^3 TCID ₅₀ /mL (10× LoD)
	Zeptomatrix 0810150CF	Zeptomatrix	血清型 6	1.5×10^3 TCID ₅₀ /mL
水痘-带状疱疹病毒	Zeptomatrix 0810171CF	Zeptomatrix	Ellen (ATCC VR-1367)	0.10 TCID ₅₀ /mL
	Zeptomatrix 0810172CF	Zeptomatrix	分离株 A	5×10^3 拷贝数 /mL
	Zeptomatrix 0810173CF	Zeptomatrix	分离株 B	5×10^3 拷贝数 /mL
	Zeptomatrix 0810168 CF	Zeptomatrix	菌株 275	5×10^3 拷贝数 /mL
	ATCC VR- 916	ATCC	Webster	5×10^3 拷贝数 /mL
新型隐球菌 (新生/格 特)	ATCC 32045 新生隐球菌	ATCC	未知血清型 菌株类型, CBS 132	300 CFU/mL
	ATCC 208821 新生隐球菌	ATCC	血清型 A, 菌株 H99 型格鲁比变种	100 CFU/mL
	ATCCMYA- 4564	ATCC	血清型 A 菌株 WM148, VNI	300 CFU/mL

微生物	分离株 ID	来源	类型 / 菌株	检测浓度
	新生隐球菌		型	
	ATCC MYA-4566 新生隐球菌	ATCC	血清型 AD 菌株 WM628, VNIII 型	300 CFU/mL
	ATCC MYA-4567 新生隐球菌	ATCC	血清型 D 菌株 WM629, VNIV 型	300 CFU/mL
	ATCC MYA-4560 格特隐球菌	ATCC	血清型 B 菌株 WM179, VGI 型	300 CFU/mL
	ATCC MYA-4094 格特隐球菌	ATCC	血清型 B 菌株 R272, VGIIb 型	300 CFU/mL
	ATCC MYA-4877 格特隐球菌	ATCC	未知血清型 菌株 R38, VGIIc 型	100 CFU/mL
	ATCC MYA-4562 格特隐球菌	ATCC	血清型 B 菌株 WM161, VGIII 型	300 CFU/mL
	ATCC MYA-4563 格特隐球菌	ATCC	血清型 C 菌株 WM779, VGIV 型	300 CFU/mL

3.分析特异性

共检测了 115 种测试条未包含的有潜在交叉反应的微生物，来评价测试条的分析特异性。以生物信息学分析为补充，确定潜在的交叉反应性序列或微生物。生物信息学分析表明，流感嗜血

杆菌检测可能与溶血嗜血杆菌、副流感嗜血杆菌和唾液嗜血杆菌发生交叉反应；肠道病毒检测可能与鼻病毒发生交叉反应；新型隐球菌可能与淀粉隐球菌发生交叉反应。试验检测确认了上述生物信息学分析所预测的交叉反应性。其他病原体经检测未发现交叉反应，生物信息学分析未预测到其他交叉反应性。生物信息学分析所预测的其他嗜血杆菌属、鼻病毒见于上呼吸道，但极少在脑脊液中分离出来。淀粉隐球菌是新型隐球菌的近邻，不会感染人类。

微生物	检测的分离株	检测浓度
大肠埃希菌（非 K1 株）	ATCC 43888	2.56E+07 CFU/mL
费格森埃希菌	ATCC 35469	6.30E+07 CFU/mL
赫氏埃希菌	ATCC 33650	1.34E+07 CFU/mL
伤口埃希菌	ATCC 33821	2.61E+07 CFU/mL
杜克雷嗜血杆菌	ATCC 51622	1.50E+07 cells/mL
溶血嗜血杆菌 ^a	ATCC 33390	1.00E+06 CFU/mL
唾液嗜血杆菌 ^a	CCUG 13788	1.17E+09 CFU/mL
副溶血嗜血杆菌	ATCC 49700	4.85E+07 CFU/mL
副流感嗜血杆菌 ^a	ATCC 9796	5.15E+06 CFU/mL
伊氏李斯特氏菌	ATCC 49954	1.16E+07 CFU/mL
无害李斯特氏菌	ATCC 33090	1.11E+07 CFU/mL
脑膜炎奈瑟球菌（无荚膜）	临床分离株	1.27E+07 CFU/mL
淋病奈瑟菌	Zeptomatrix 0801482	3.90E+06 CFU/mL
乳糖奈瑟球菌	ATCC 23970	2.20E+06 细胞/mL

微生物	检测的分离株	检测浓度
粘液奈瑟球菌	ATCC 19695	1.72E+07 CFU/mL
干燥奈瑟球菌	ATCC 9913	3.23E+07 CFU/mL
咽峡炎链球菌 F型 (Anginosus/Milleri 型)	ATCC 33397	3.15E+07 CFU/mL
牛链球菌 D型	ATCC 33317	1.32E+07 CFU/mL
停乳链球菌 C/G型	NCTC 8543	9.10E+06 CFU/mL
中链球菌 F型	BEI HM-368	9.50E+06 细胞/mL
缓症链球菌 (tigurinus) H组 (Mitis/Oralis)	ATCC 15914c	4.35E+07 CFU/mL
变异链球菌 E型	ATCC 25175	5.90E+06 细胞/mL
口腔链球菌 H组 (Mitis/Oralis)	ATCC 10557	2.26E+07 CFU/mL
假肺炎链球菌 H组	ATCC BAA-960	5.50E+07 细胞/mL
酿脓链球菌 A型	ATCC 19615	7.80E+06 CFU/mL
唾液链球菌 唾液链球菌 组	ATCC 13419	7.00E+06 细胞/mL
血链球菌 H 组	ATCC 10556	1.05E+07 CFU/mL
金黄色葡萄球菌	ATCC BAA-1691	2.53E+07 CFU/mL
头状葡萄球菌	ATCC 27842	5.20E+06 CFU/mL
表皮葡萄球菌	ATCC 12228	1.95E+07 CFU/mL
溶血葡萄球菌	ATCC 29968	3.95E+06 CFU/mL
人葡萄球菌	ATCC 25615	3.80E+05 CFU/mL
路邓葡萄球菌	ATCC 43809	3.50E+07 CFU/mL
腐生葡萄球菌	ATCC 15305	1.34E+07 CFU/mL
蜡样芽胞杆菌	ATCC 7064	3.65E+06 CFU/mL

微生物	检测的分离株	检测浓度
枯草芽孢杆菌	ATCC 49760	9.10E+06 CFU/mL
纹带棒状杆菌	ATCC BAA-1293	1.78E+07 细胞/mL
解脲棒状杆菌	ATCC 43044	9.65E+06 细胞/mL
结核分歧杆菌 (DNA 提取物)	ATCC 27294D-2	1.00E+09 拷贝数/mL
痤疮丙酸杆菌	ATCC 6919	1.12E+07 细胞/mL
弗氏柠檬酸杆菌	ATCC 43864	5.15E+07 CFU/mL
克氏柠檬酸杆菌	ATCC 27156	3.55E+07 CFU/mL
阪崎肠杆菌	ATCC 29544	1.06E+08 CFU/mL
产气肠杆菌	ATCC 13048	9.60E+07 CFU/mL
阴沟肠杆菌	ATCC 13047	1.15E+08 CFU/mL
肺炎克雷伯菌	ATCC 33495	7.65E+06 CFU/mL
摩氏摩根菌	ATCC 25830	4.50E+08 CFU/mL
成团泛菌	ATCC 27155	6.90E+05 CFU/mL
奇异变形杆菌	ATCC 29906	4.45E+07 CFU/mL
邦戈尔沙门氏菌	SGSC RKS3041	8.65E+07 CFU/mL
肠道沙门氏菌	SGSC RKS4194	8.05E+07 CFU/mL
粘质沙雷氏菌	ATCC 27137	1.24E+06 CFU/mL
鲍氏志贺氏菌	ATCC 9207	4.80E+07 CFU/mL
福氏志贺氏菌	ATCC 29903	3.60E+07 CFU/mL
索氏志贺菌	ATCC 9290	4.35E+07 CFU/mL
铜绿假单胞菌	ATCC 27853	6.40E+07 CFU/mL
梅毒螺旋体	尼克尔斯菌株	5.00E+07 单位/mL
鲍曼不动杆菌	ATCC 19606	5.33E+08 CFU/mL
鲁氏不动杆菌	ATCC 15309	8.73E+08 CFU/mL

微生物	检测的分离株	检测浓度
脑膜炎奈瑟菌	ATCC 13253	8.10E+08 CFU/mL
屎肠球菌	ATCC 51858	8.00E+08 CFU/mL
粪肠球菌	ATCC BAA-2573	8.33E+08 CFU/mL
沃氏葡萄球菌	ATCC 25614	7.8E+08 CFU/mL
少动鞘氨醇单胞菌	ATCC 29837	7.40E+08 CFU/mL
人类疱疹病毒 7 型 (又称红疹虫病毒)	Zeptomatrix 0810071CF	4.57E+05 TCID ₅₀ /mL
人类疱疹病毒 8 型 (又称卡波西肉瘤病毒)	Zeptomatrix 0810104CF	4.17E+04 TCID ₅₀ /mL
鼻病毒 A1 ^b	Zeptomatrix 0810012CFN	1.70E+04 TCID ₅₀ /mL
鼻病毒 A16 ^b	ATCC VR-283	5.01E+04 TCID ₅₀ /mL
鼻病毒 B3 ^b	ATCC VR-483	3.55E+04 TCID ₅₀ /mL
鼻病毒 B83 ^b	ATCC VR-1193	1.70E+04 TCID ₅₀ /mL
腺病毒 A12	ATCC VR-863	8.89E+05 TCID ₅₀ /mL
腺病毒 B35	ATCC VR-718	1.58E+06 TCID ₅₀ /mL
腺病毒 C2	ATCC VR-846	1.58E+06 TCID ₅₀ /mL
腺病毒 D20	Zeptomatrix 0810115CF	4.17E+04 TCID ₅₀ /mL
腺病毒 E4 新泽西 2005	UIRF ^b AdV E4p3	8.51E+06 TCID ₅₀ /mL
腺病毒 F41	ATCC VR-930	2.81E+06 TCID ₅₀ /mL
冠状病毒 229E	Zeptomatrix 0810024CF	2.45E+04 TCID ₅₀ /mL
冠状病毒 NL63	BEI NR-470	1.70E+04 TCID ₅₀ /mL
冠状病毒 OC43	ATCC VR-759	2.19E+05 TCID ₅₀ /mL
甲型流感 H1N1	Zeptomatrix	3.80E+05 TCID ₅₀ /mL

微生物	检测的分离株	检测浓度
A/Brisbane/59/07	0810036CF	
甲型流感 H1N1-2009 A/SwineNY/01/2009	Zeptomatrix 0810109CF	4.17E+04 TCID ₅₀ /mL
甲型流感 H3N2 A/Wisconsin/67/2005	Zeptomatrix 0810138CF	2.45E+04 TCID ₅₀ /mL
乙型流感病毒 B/FL/04/06	Zeptomatrix 0810037CF	5.01E+04 TCID ₅₀ /mL
副流感病毒 1 型 (PIV1)	Zeptomatrix 0810014CF	4.17E+04 TCID ₅₀ /mL
副流感病毒 2 型 (PIV2)	Zeptomatrix 0810015CF	5.01E+04 TCID ₅₀ /mL
副流感病毒 3 型 (PIV3)	Zeptomatrix 0810016CF	6.61E+05 TCID ₅₀ /mL
副流感病毒 4 型 (PIV4)	Zeptomatrix 0810060CF	2.82E+07 TCID ₅₀ /mL
呼吸道合胞病毒 A	Zeptomatrix 0810040ACF	4.17E+04 TCID ₅₀ /mL
轮状病毒	NCPV 0904053v	1.00E+12 TCID ₅₀ /mL
麻疹病毒	BEI NR-44362	2.80E+03 TCID ₅₀ /mL
流行性腮腺炎病毒	Zeptomatrix 0810079CF	1.51E+05 TCID ₅₀ /mL
风疹病毒	ATCC VR-315	1.58E+05 TCID ₅₀ /mL
登革热病毒 2 型 (高温灭活)	Zeptomatrix 0810089CFHI	1.17E+04 TCID ₅₀ /mL
西尼罗河病毒 (灭活)	Zeptomatrix NATWNV-0005	5.00E+03 拷贝数/mL
拉克罗斯脑炎病毒 (灭活)	ATCC VR-744	1.00E+03 单位/mL
圣路易斯脑炎病毒 (热灭活)	Zeptomatrix 0810080CFHI	5.37E+07 TCID ₅₀ /mL

微生物	检测的分离株	检测浓度
BK 多瘤病毒	ATCC VR-837	2.81E+04 TCID ₅₀ /mL
JC 多瘤病毒	ATCC VR-1583	1.58E+04 TCID ₅₀ /mL
细小病毒 B19 (灭活)	Zeptomatrix NATPARVO-0004	1.00E+06 IU/mL
乙型肝炎病毒 (HBV) (DNA 提取物)	Zeptomatrix NATHBV-0003	5.00E+03 IU/mL
丙型肝炎病毒 (HCV) (灭活)	Zeptomatrix NATHCV-0005	1.00E+04 IU/mL
人类免疫缺陷病毒 (HIV) (灭活)	Zeptomatrix NATHIV-LIN	1.00E+05 IU/mL
乙型脑炎病毒	BEI NR-9592 (基 因组 RNA)	1.4E+05 基因 组拷贝数/mL
浅白隐球酵母菌	ATCC 34140	4.80E+04 CFU/mL
淀粉隐球菌。	ATCC 56469	1.19E+06 CFU/mL
罗伦隐球酵母菌	ATCC 18803	4.45E+04 CFU/mL
指甲隐球酵母菌	ATCC 66033	1.95E+05 CFU/mL
蒴果绒黑粉类酵母菌	ATCC 42399	3.35E+06 CFU/mL
烟曲霉菌	ATCC 204305	1.14E+05 CFU/mL
白色念珠菌	ATCC 10231	1.01E+06 CFU/mL
克鲁斯假丝酵母菌	ATCC 90878	1.95E+06 CFU/mL
近平滑假丝酵母菌	ATCC 90875	6.75E+05 CFU/mL
热带假丝酵母菌	ATCC 66029	2.40E+05 CFU/mL
福氏耐格里变形虫 (DNA 提取物)	ATCC 30174-D	1.00E+05 拷贝数/mL
刚地弓形虫	ATCC 40050	1.90E+06 CFU/mL

a. 溶血嗜血杆菌在 1.00E+06 CFU/mL 以上浓度检测结果报告为流感嗜血杆菌，唾液嗜血杆菌在 1.17E+09 CFU/mL 时进行检测结果报告为流感嗜血杆菌，副流感嗜血杆菌在

5.15E+06 CFU/mL 时无交叉反应，当以更高浓度 2.64E+08 CFU/mL 检测时报告为流感嗜血杆菌

- b. 鼻病毒的检测结果为肠道病毒
- c. 淀粉隐球菌检测结果为新型隐球菌/格特隐球菌

4 精密度

研究考虑了不同研究中心、日内/日间、操作者间、测试条批次间以及不同仪器间带来的潜在变化，采用涵盖所有靶标的菌株/毒株样本进行精密度研究，研究样本包含阴性、弱阳性和中等阳性浓度水平。研究结果显示，对于所有分析物，试剂盒均有很好的检测重现性，每种检测的 T_m 值标准差小于 $\pm 0.5^\circ\text{C}$ ， $CV \leq 1\%$ 。

5. 干扰试验和竞争性抑制

评估了脑脊液样本中可能存在的或在样本采集和检测时可能引入的潜在干扰物质对产品检测性能的影响，包括葡萄糖、乳酸、蛋白质、白细胞、人类基因组 DNA、血液等内源性物质和转运培养基、消毒剂等。研究结果显示在本研究所示的检测浓度下，所有物质均未对检测试剂检测结果造成干扰。故试剂盒检测结果不受内源/外源干扰物质影响。

干扰物	检测浓度
葡萄糖	990 mg/dL
乳酸	220 mg/dL
蛋白质（白蛋白）	1,500 mg/dL
免疫球蛋白 (IgG)	1000 mg/dL
白细胞	10,000 cells/ μL
葡萄糖	990 mg/dL

乳酸	220 mg/dL
蛋白质 (白蛋白)	1,500 mg/dL
免疫球蛋白 (IgG)	1000 mg/dL
白细胞	10,000 cells/ μ L
人类基因组DNA	20 ng/ μ L
人全血	10% (v/v)
血红蛋白	200mg/dL (2 mg/mL)
转运-分离 (T-I) Medium	50% (v/v)
病毒转运培养基(VTM)	50% (v/v)
乙醇	7% (v/v)
漂白剂	0.1% (v/v)

同时评估了潜在竞争性或干扰性病毒及其他微生物对测试条性能的影响。研究显示高浓度微生物对测试条检出效果无影响。

竞争性抑制	测试浓度
大肠埃希菌 K1 株	1.02×10^8 CFU/mL
柯萨奇病毒 A9	2.19×10^5 TCID ₅₀ /mL
单纯疱疹病毒 1 型	1.95×10^6 TCID ₅₀ /mL
新生隐球菌	8.10×10^5 CFU/mL
病毒或微生物干扰	测试浓度
艾巴氏病毒	1.64×10^9 TCID ₅₀ /mL
甲型流感病毒 H1N1-2009 亚型	2.45×10^4 TCID ₅₀ /mL
疮疱丙酸杆菌	1.12×10^7 个细胞/mL
表皮葡萄球菌	1.95×10^7 CFU/mL
大肠埃希菌 (非 K1)	1.38×10^8 CFU/mL
金黄色葡萄球菌	8.55×10^6 CFU/mL

白色念珠菌	1.01×10^6 CFU/mL
-------	---------------------------

(四) 阳性判断值研究

第 2 轮 PCR 完成后，FilmArray 仪器对 PCR 产物执行熔解分析并测量每个孔产生的荧光信号。FilmArray 软件进行检测试剂分析和病原体分析，并报告检测结果。

1. 检测试剂分析：本产品中包含与每一种病原体相对应的检测试剂。首先通过熔解曲线分析和重复测试分析判断检测试剂的结果是否为阳性。

熔解曲线分析：FilmArray 软件评估第 2 轮 PCR 阵列每个孔的 DNA 熔解曲线，以确定该孔中是否存在 PCR 产物。如果熔解曲线显示存在某种 PCR 产物，则该分析软件将计算该曲线的熔解温度 (T_m)。然后将 T_m 值与该检测的预期 T_m 范围进行比较。如果软件确定熔解曲线为阳性且 T_m 值在病原体特定的 T_m 范围之内，则熔解曲线被称为阳性曲线。如果软件确定熔解曲线为阴性或 T_m 值不在病原体特定的 T_m 范围之内，则熔解曲线被称为阴性曲线。

重复测试分析：鉴定完熔解曲线之后，软件将评估每个检测的三个重复。如果一个检测三条相关的熔解曲线中至少有两条为阳性曲线，且其 T_m 值相差在 1°C 范围内，该检测称为阳性检测。不符合以上标准的检测称为阴性检测。

2. 病原体分析：本产品中流感嗜血杆菌、单纯疱疹病毒 2 型和水痘-带状疱疹病毒含两个检测试剂，两个检测试剂中任意一

个的检测结果为阳性时报告为检出。其他病原体含单一检测试剂，当该检测试剂为阳性时，报告检出。

3. 申请人通过对人工样本和临床样本的检测确定了熔解曲线的阈值。根据不同病原体扩增子的熔解特性和扩增子序列的 T_m 预测模型，通过对数据库序列及 FilmArray 系统检测临床样本和人工样本的 T_m 数据，确定了 T_m 值的可接受的范围。通过 FilmArray 系统收集的分析性能和临床性能检测数据最终验证确认了 T_m 值的范围。

病原体	检测试剂	Tm值范围
巨细胞病毒	CMV	[82.6,88.0]
新型隐球菌（新生/格特）	Cryptococcus	[79.2,84.7]
大肠埃希菌K1	Ecoli 3	[80.0,84.9]
肠道病毒	EV2	[83.9,91.5]
人疱疹病毒 6型	HHV6	[80.4,85.9]
流感嗜血杆菌	Hinfluenzae 1	[75.7,81.4]
	Hinfluenzae 2	[78.1,84.0]
人双埃可病毒	HPeV	[79.2,84.7]
单纯疱疹病毒1型	HSV1	[87.3,92.6]
单纯疱疹病毒 2型	HSV2 1	[71.7,77.0]
	HSV2 2	[84.1,90.7]
单核细胞增生李斯特菌	Lmonocytogenes	[77.6,83.1]
脑膜炎奈瑟菌	Nmeningitidis	[76.2,81.9]
无乳链球菌	Sagalactiae	[78.5,84.2]
肺炎链球菌	Spneumoniae	[80.4,85.5]
水痘-带状疱疹病毒	VZV 1	[85.9,91.2]
	VZV 2	[79.3,83.7]

（五）稳定性研究

申请人对本产品的实时稳定性、开封稳定性和样本稳定性进行了研究，确定了在各种条件下本产品及样本的有效保存时间。

实时稳定性：在推荐温度下储存 18 个月，在不同时间点，使用含有每种测试条检测病原体的合成转录物混合物和微生物混合物样本对 3 个批次的测试条进行评价。所有测试条均得出预期

结果。上述结果支持产品在 15 ~ 25°C 下储存，有效期 12 个月。

开封稳定性：在进行实时稳定性研究的每个时间点同时进行开封稳定性研究。结果表明在试剂条开封后 30 分钟内水化、60 分钟后运行检测不影响产品的性能，表明试剂盒在其 12 个月的有效期内具有良好的使用稳定性。

样本稳定性：通过检测在脑脊液基质中添加的病原体样本来确定样本稳定性。样本以室温储存或冷藏储存。在规定时间点使用测试条进行检测，研究确认样本在室温储存 1 天（24 小时）或冷藏储存 7 天时可稳定检出。

三、临床评价概述

申请人在境内和境外多家临床试验机构开展了临床试验，对产品临床性能进行确认。

境外临床试验在 11 家研究中心完成，包括：University of California, San Diego, CA（加利福尼亚大学圣地亚哥分校医学院）、Primary Children's Hospital, Salt Lake City, UT（犹他大学儿童医学中心）、Diagnostic Laboratory Services The Queen's Medical Center, Aiea, HI（夏威夷皇后医学中心）、Nationwide Children's Hospital, Columbus, OH（美国全国儿童医院）、Children's Hospital Los Angeles, Los Angeles, CA（洛杉矶儿童医院）、The Ohio State University Medical Center, Columbus, OH（俄亥俄州立大学医学中心）、Loyola University Medical Center, Chicago, IL（芝加哥洛约拉大学医学中心）、Lifespan/Rhode Island Hospital, Providence, RI（罗德岛医院）、The Johns Hopkins Hospital, Baltimore, MD（约

翰霍普金斯医院)、University of Maryland Medical Center, Baltimore, MD (马里兰大学医学中心)、Detroit Medical Center, Detroit, MI (底特律医学中心)。临床试验资料符合《接受医疗器械境外临床试验数据技术指导原则》要求。

在此基础上,考虑到境内外受试人群差异、临床环境差异以及病原体流行株及分布情况的差异等情形,申请人在复旦大学附属华山医院、中国医学科学院北京协和医院、上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心、首都医科大学附属北京儿童医院开展境内临床试验。

境内和境外临床试验设计类型、对比方法和统计学分析相同。

临床试验中针对细菌检测(包括:大肠埃希菌 K1 株、流感嗜血杆菌、单核细胞增生李斯特菌、脑膜炎奈瑟菌(有荚膜)、无乳链球菌、肺炎链球菌)采用申报产品与细菌培养鉴定进行比较研究的方法评价产品临床性能,对于病毒(包括:巨细胞病毒、肠道病毒、单纯疱疹病毒 1 型、单纯疱疹病毒 2 型、人疱疹病毒 6 型、人双埃可病毒、水痘-带状疱疹病毒)和新型隐球菌采用申报产品与实验室参考方法(两组巢式 PCR 扩增后双向 Sanger 测序)进行比较研究的方法评价产品临床性能。

临床试验入组样本包括前瞻性入组和回顾性入组。境内境外临床试验共前瞻性入组 2079 例样本,回顾性入组 237 例样本,其中境内入组 521 例样本,境外入组 1795 例样本。受试者年龄段覆盖 < 2 个月到 65 岁以上,受试者年龄分布基本符合流行病学规律。纳入统计的大肠埃希菌 K1 株阳性样本 4 例,阳性符合率 100%;

流感嗜血杆菌阳性样本 4 例，阳性符合率 100%；单核细胞增生李斯特菌阳性样本 3 例，阳性符合率 100%；脑膜炎奈瑟菌（有荚膜）阳性样本 7 例，阳性符合率 100%；无乳链球菌阳性样本 3 例，阳性符合率 66.7%；肺炎链球菌阳性样本 24 例，阳性符合率 100%；巨细胞病毒阳性样本 4 例，阳性符合率 100%；肠道病毒阳性样本 87 例，阳性符合率 95.40%；单纯疱疹病毒 1 型阳性样本 28 例，阳性符合率 100%；单纯疱疹病毒 2 型阳性样本 44 例，阳性符合率 97.73%；人疱疹病毒 6 型阳性样本 48 例，阳性符合率 77.08%；水痘-带状疱疹病毒阳性样本 30 例，阳性符合率 100%；人双埃可病毒阳性样本 12 例，阳性符合率 91.67%；新型隐球菌阳性样本 26 例，阳性符合率 100%；各病原体检测阴性符合率置信区间下限均在 98.5% 以上。境外临床试验初次检测成功率为 98.9%，境内成功率 97.7%。

鉴于脑炎、脑膜炎患者样本收集较为困难，且该产品为临床急需诊断产品，申请人进一步提交了补充证据，对产品临床性能进行进一步确认，包括本产品所有检测病原体临床分离株不同浓度水平添加模拟样本检测性能评价。结果显示，阳性符合率、阴性符合率均不低于 95%。

综上，该产品关键临床试验设计符合《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》要求，作为临床急需产品，综合现有临床试验数据，认为产品临床性能基本满足临床要求。

该产品上市后应进一步收集临床连续应用数据，基于文献报道的脑炎/脑膜炎患者脑脊液中被测病原体阳性率水平，以及上

市前临床试验基础，建议申请人在至少 5 家临床机构，收集不少于 2000 例适用人群的检测数据，结合临床诊断结果、实验室参考方法检测结果以及临床治疗情况，进行统计分析。本产品检测结果与临床诊疗结果不一致的应进行进一步解释。临床机构出具临床应用评价报告，并附临床应用数据表，按照法规要求签字盖章。

四、产品受益风险判定

（一）受益评估

该试剂盒用于体外定性检测具有脑膜炎及/或脑炎体征及/或症状人群的脑脊液样本中的 14 种细菌、病毒和酵母菌的核酸。包括：大肠埃希菌 K1 株、流感嗜血杆菌、单核细胞增生李斯特菌、脑膜炎奈瑟菌（有荚膜）、无乳链球菌、肺炎链球菌；巨细胞病毒、肠道病毒、单纯疱疹病毒 1 型、单纯疱疹病毒 2 型、人疱疹病毒 6 型、人双埃可病毒、水痘-带状疱疹病毒；新型隐球菌。该产品的应用获益主要在于加快脑炎脑膜炎的病原学诊断，从而使临床尽早开展有针对性的治疗，降低脑炎脑膜炎这种严重疾病给患者带来的疾病负担和经济负担。同时早期治疗可以减少抗生素带来的副作用，并减少抗生素耐药的发生。在适用人群（有脑炎、脑膜炎疑似症状的病例）中的受益比例约为 7.7%。根据文献报道，目标被测病原体约能够覆盖感染性脑炎、脑膜炎的 85%，根据临床试验结果，目标被测病原体阳性的脑炎脑膜炎患者中 93.6% 可以受益。

（二）风险评估

该产品主要的风险来自于假阳性和假阴性结果，细菌性脑膜炎假阴性率约 0.585%，所有被测病原体综合假阴性率约 6.4%，试剂检测假阳性率低于 1%。假阳性结果可能导致不必要的抗生素治疗及由此产生的不必要的毒副作用。人疱疹病毒 6 型和巨细胞病毒会可能以潜伏形式存在，在其他病原体导致的感染期间被再激活，阳性检测结果可能不代表引起感染的真实病因，从而造成错误的诊断并延误治疗。假阴性的检测结果也会导致诊断及治疗延误或导致错误的治疗。因此本产品不应用作诊断、治疗或其他处置决策的唯一依据，必须与患者的病史、流行病学数据和其他数据结合使用，由医生进行检测结果解读。

该试剂盒检测取决于正确的样本采集、处理以及试验操作。使用者须了解检测过程中可能存在的潜在风险及检测的局限性，详见产品说明书中【检验方法的局限性】。微生物和扩增产物污染可能导致错误的检测结果，应特别关注说明书中所列的实验室注意事项。

（三）风险受益评价结论

根据申请人提供的申报资料，经综合评价，在目前认知水平上，认为该产品能够较大程度地满足医疗需求，预期为适用人群带来的受益大于风险。

为确保使用安全，基于对主要剩余风险的防控，在产品说明书中提示以下信息。

1. 预期用途：本产品用于体外定性检测具有脑炎和/或脑膜炎体征和/或症状的人群的脑脊液(CSF)样本中的 14 种细菌、病毒和

酵母菌的核酸。包括：大肠埃希菌 K1 株、流感嗜血杆菌、单核细胞增生李斯特菌、脑膜炎奈瑟菌（有荚膜）、无乳链球菌、肺炎链球菌；巨细胞病毒、肠道病毒、单纯疱疹病毒 1 型、单纯疱疹病毒 2 型、人疱疹病毒 6 型、人双埃可病毒、水痘-带状疱疹病毒；新型隐球菌（新生/格特）。本产品是诊断脑膜炎及/或脑炎相关的病原体的一种辅助手段，所得检测结果应结合其他临床、流行病学和实验室数据使用。检测的结果不应用作诊断、治疗或其他患者处置决策的唯一依据。阳性结果不能排除与产品未涵盖的微生物存在共感染的情况。检测到的病原体不一定是疾病的明确病因。阴性结果并不能排除中枢神经系统(CNS) 感染。

2. 检验方法的局限性：人疱疹病毒 6 型和巨细胞病毒可能以潜伏形式存在，在其他病原体导致的感染期间被再活化，包括本产品不检测的、可能引发脑膜炎/脑炎的细菌（例如结核杆菌或 HIV）。被本产品检出时，人疱疹病毒 6 型和巨细胞病毒应仅在适当临床环境下且征询专家意见后被视为脑膜炎/脑炎的可能病因。

3. 其他警示及注意事项：产品说明书中介绍了该产品检验方法的局限性及使用中的注意事项。

综合评价意见

申请人申请进口第三类医疗器械注册，该产品为创新医疗器械（创新编号：CQTS1700271），注册申报资料符合现行要求，依据《医疗器械监督管理条例》（国务院令第 680 号）、《体外诊断试剂注册管理办法》（原国家食品药品监督管理总局令第 5 号）等相关医疗器械法规与配套规章，经系统评价后，建议准予注册。申请人在该产品上市后需在至少 5 家临床机构，收集不少于 2000 例适用人群的检测数据，结合临床诊断结果、实验室参考方法检测结果以及临床治疗情况，进行统计分析。本产品检测结果与临床诊疗结果不一致的应进行进一步解释。临床机构出具临床应用评价报告，并附临床应用数据表，按照法规要求签字盖章。

2022 年 8 月 4 日

附件：产品说明书

脑炎/脑膜炎多重病原体核酸联合检测试剂盒(封闭巢式多重PCR熔解曲线法)说明书

【产品名称】

通用名称：脑炎/脑膜炎多重病原体核酸联合检测试剂盒(封闭巢式多重 PCR 熔解曲线法)

英文名称：FilmArray® Meningitis/Encephalitis (ME) Panel

【包装规格】

货号 (RFIT-ASY-0118)：30 测试/盒；

货号 (RFIT-ASY-0119)：6 测试/盒

【预期用途】

该产品用于体外定性检测具有脑膜炎及/或脑炎体征及/或症状的人群的脑脊液 (CSF) 样本中的 14 种细菌、病毒和酵母菌的核酸。包括：大肠埃希菌 K1 株、流感嗜血杆菌、单核细胞增生李斯特菌、脑膜炎奈瑟菌（有荚膜）、无乳链球菌、肺炎链球菌；巨细胞病毒、肠道病毒、单纯疱疹病毒 1 型、单纯疱疹病毒 2 型、人疱疹病毒 6 型、人双埃可病毒、水痘-带状疱疹病毒；新型隐球菌（新生/格特）。

中枢神经系统 (CNS) 感染是引发脑及/或脑周围的脑膜组织炎症（即脑膜炎、脑炎、脑膜脑炎；在此统称为 ME）的原因。约有 15% 的感染具有致死性，而其他可能会导致终身残疾，例如截肢、视力和听力缺陷、癫痫和学习/记忆功能异常。¹ 脑炎/脑膜炎多重病原体核酸联合检测试剂盒(封闭巢式多重 PCR 熔解曲线法) (FilmArray ME Panel) 可用于从脑脊液 (CSF) 中检测鉴定出 14 种潜在中枢神经系统感染相关病原体(如下)。可在大约一小时左右通过 FilmArray ME Panel 检测获得所测样本的结果。

可检出微生物概述

细菌

Escherichia coli (大肠埃希菌) K1 菌株约占从脑脊液中分离出的 E. coli (大肠埃希菌) 的 80%。²虽然大多数 E. coli (大肠埃希菌) 是寄生在人类和动物肠道中的无害肠道微生物，但部分大肠埃希菌会引发胃肠道疾病和肠道外感染（例如，尿路感染、菌血症和脑膜炎）。与脑膜炎相关的 E. coli (大肠埃希菌) 含有致病因子，这些致病因子会扩散到血液中、破坏正常的宿主细胞功能、浸润内皮细胞并进入中枢神经系统组织，形成其发病机理。³ K1 抗原是一种能够防止细菌进入免疫系统的荚膜。需要特别关注早产儿和新生儿中的此类感染，这些年龄组中分别约 45% 或 30% 脑膜炎病例由其引发，致死率分别为 13% 或 25%。⁴ 成年人不大常见此类感染，一般是无菌器官在创伤或外科手术后接触胃肠道内容物导致的机会性感染；报告的成人致死率为 28~36%。^{5,6}

Haemophilus influenzae (流感嗜血杆菌) 是仅分离自人类的 gram-negative coccobacillus (革兰氏阴性球杆菌)。⁷

Haemophilus influenzae (流感嗜血杆菌) 根据是否存在多糖荚膜分为两类菌株。^{7,8} 有荚膜菌株进一步分为六种血清型 (a 到 f)。在 b 型 **Haemophilus influenzae (流感嗜血杆菌)** 结合疫苗广泛使用之前, b 型 **Haemophilus influenzae (流感嗜血杆菌)** 引起 80% 以上的侵袭性 **Haemophilus influenzae (流感嗜血杆菌)** 感染, 主要在五岁以下儿童中发病, 7 致死率为 3% 到 6%, 有 20% 到 30% 的机率导致永久性后遗症, 包括轻度听力损失乃至智力迟钝。⁸ 在常规进行疫苗接种的地区, 大多数侵袭性 **Haemophilus influenzae (流感嗜血杆菌)** 感染由不定型菌株引起, 其仍然是引发脑膜炎的重要病因, 尤其是对于具有诸如耳炎或鼻窦炎、糖尿病、伴有脑脊液漏的脑部创伤等诱发条件的人群而言。⁹ 在美国, 因 **Haemophilus influenzae (流感嗜血杆菌)** 引发的脑膜炎发病率约为 0.08/10 万,¹ 据报道是在过去几十年内引发全球 20~50% 的细菌性脑膜炎病例的病原体。¹⁰

Listeria monocytogenes (单核细胞增生李斯特菌), 为 listeriosis (李斯特氏菌病) 的病原体, 是一种 gram-positive bacillus (革兰氏阳性杆菌), 普遍存在于土壤和水中, 在多达 5% 的健康成人的胃肠道中均有发现。^{11,12} listeriosis (李斯特氏菌病) 被认为是最严重的食源性细菌感染之一, 即使及时采取抗生素治疗, 也仍会导致很高的致死率 (11~60%)。^{12,13} 侵袭性 listeriosis (李斯特氏菌病) 可导致流产、败血症、脑膜炎和脑膜脑炎。罹患侵袭性 listeriosis (李斯特氏菌病) 的高风险人群包括: 孕妇、新生儿、胎儿和老人。^{2,11} 在美国, 每年因 **L. monocytogenes (单核细胞增生李斯特菌)** 引发的脑膜炎发病率约为 0.05/10 万,¹ 在美国以外地区是引发 0.5~2.0% 细菌性脑膜炎的病因。¹⁰

N. meningitidis (脑膜炎奈瑟菌) (有荚膜) 是苛养需氧型 gram-negative diplococcus (革兰氏阴性双球菌), 通常是因接触来自无症状带菌者的黏液或呼吸道分泌物传播。已知至少有 12 种不同的 **N. meningitidis (脑膜炎奈瑟菌)** 血清群, 其中六种与流行病有关 (A、B、C、W、X 和 Y 群)。¹⁴ 这些血清群被称作荚膜抗原类型, 一般仅将有荚膜的 **N. meningitidis (脑膜炎奈瑟菌)** 视为病原菌。Meningococcal disease (脑膜炎球菌病) (脊膜炎和/或脑膜炎球菌血症) 很少发生于发达国家, 但也可爆发且仍是发展中国家的一个公共健康问题。常在婴儿、儿童和青壮年中发病, 也见于拥挤的居住环境中 (如大学宿舍和军队营区)。在美国, 季节性发病高峰出现在晚冬和早春¹⁵, 年发病率约为 0.2/10 万。¹ 这类疾病可进展迅速 (24 小时之内), 导致低血压、多器官功能损伤、休克、外周局部缺血和截肢, 致死率约为 5~10%。¹⁶ 美国有六种获批的 meningococcal (脑膜炎球菌) 疫苗, 根据疫苗不同适用于不同的年龄组并涵盖了所有年龄段。¹⁷ 虽然全球范围内均广泛致力于疫苗开发, 但仍有数种 **N. meningitidis (脑膜炎奈瑟菌)** 血清群引发季节性发病高峰, 特别是在撒哈拉以南非洲地区。¹⁴ 在引进用于预防流行性 C 群脑脊膜膜炎的国家/地区, 观察到这种血清群疾病发病率的大幅下降。¹⁸

Streptococcus agalactiae (无乳链球菌) (B 群 Streptococcus (链球菌), 或 GBS) 是新生儿特别是早产儿脑膜炎的重要病因, 且通常与新生儿败血症同时发生。^{2,19} 新生儿疾病的最重要风险因素是 GBS 的母体定植。² 自 1996 年起, CDC 指南 (更新于 2010 年)²⁰ 便开始呼吁在生产前数小时对产妇进行预防性抗生素治疗, 这使得新生儿 GBS 发病率有所下降。²¹ 在成人患者中, GBS 与高龄或严重的基础健康状况有关。在美国, 总发病率预计为 0.25/10 万,¹ 而在过

去数十年, 欧洲新生儿GBS 疾病的发病率为出生人数的 0.2-2.4/1,000²²。新生儿和成人致死率分别为 10%²³和 25~30%。^{24,25}

Streptococcus pneumoniae (肺炎链球菌) 定植于上呼吸道, 是社区获得性肺炎中最常分离出的呼吸道病原体。它也是脑膜炎的主要病原体, 特别是儿科和老年患者, 尤其是那些具有基础疾病的患者; 在美国, 发病率约为 0.8/10 万¹, 也是非美国地区 20~31% 细菌性脑膜炎的病因。¹⁰ 其致死率也很高: 儿童和成人致死率分别为 8~15% 和 20~37%。²⁶ 在资源匮乏的国家/地区, 致死率接近 50%, 特别是存在 HIV 共感染的地区。²⁷ 在存活患者中, 高达 40% 患者报告有神经系统后遗症 (认知障碍、耳聋、癫痫)。^{28,29}

病毒

人类 **Cytomegalovirus (巨细胞病毒) (CMV)** 是疱疹病毒科 (Herpesviridae) 家族的一种双链 DNA 病毒。血清阳性率数据表明, 感染普遍存在于全球人群中, 发展中国家/地区感染率接近 100%³⁰, 美国感染率为 36~90%, 具体取决于年龄和人种/种族。³¹ CMV 的垂直传播可能导致先天性感染, 并伴有严重的长期后遗症, 但在健康人群中, 此类感染大多不被注意到, 或是表现为类似于单核细胞增多症的疾病。直至上世纪九十年代, 在高效抗逆转录病毒 (highly- active antiretroviral) 治疗出现之前, 预计约有一半的 HIV 感染患者发展为严重 CMV 感染, 主要为 CMV 视网膜炎、结肠炎或肺炎。³² 如果不予治疗, CMV 相关疾病可能危及这些群体的生命。

Enterovirus (肠道病毒) (EV) 是微小核糖核酸病毒科 (Picornaviridae) 中的小 RNA 病毒, 与从无症状或轻度感染到需要住院治疗的严重中枢神经系统疾病的人类疾病有关。儿童感染率最高, 大多数感染发生于夏季。³³ 最常见的肠道病毒血清型为 coxsackieviruses (柯萨奇病毒) A9 和 B1 型以及 echoviruses (埃可病毒) 6、9 和 18 型, 这些占血清型检测结果的 50% 以上。³³ 感染通过粪口和呼吸道途径传播, 在社区环境下可快速传播, 特别是在卫生状况恶劣的地区。³⁴ EV (肠道病毒) 是传染性脑炎/脑膜炎的常见病因之一, 据报告患病率为 5.5~30%, 具体取决于地区和患者人口统计学。

^{35,36,37}

Herpes simplex virus 1 和 2 (单纯疱疹病毒 1 型和 2 型) (HSV-1 和 HSV-2) 是疱疹病毒科 (Herpesviridae) 中的 DNA 病毒, 因感染这些病毒导致的扩散性皮肤溃疡得名。HSV-1 感染通常发生于幼年期, 主要表现为口腔病变, 而 HSV-2 主要与生殖器病变有关, 此感染通常发生在成年后, 且与性行为有关。初次感染 (多数情况下无症状) 后, HSV 便寄生于神经细胞中。病毒激活会导致病变或其他严重疾病 (例如中枢神经系统感染), 激活可能终生发生, 且与发烧、受伤、紫外线辐射 (日光)、情绪压力、激素水平异常以及免疫状态变化有关。³⁴ 在美国, HSV-1 的总血清阳性率约为 60%。³⁸ HSV-2 的总血清阳性率约为 16%, 但因年龄、性别和种族差异较大。³⁹ 在全球范围内, 预计约有 90% 的人感染 HSV-1, 而 HSV-2 较少见, 在感染人群中占 15~80%。⁴⁰ HSV 是病毒性脑炎的最常见病因之一, 也是脑膜炎的重要病因。在英国一项纳入逾 1600 份脑脊液样本的大型研究中, ⁴¹ 在 25 名 (1.5%) 患者 (几乎包括全部脑炎患者) 中检测出 HSV-1, 在 33 名 (1.9%) 患者 (几乎包括全部脑膜炎患者) 中检测出 HSV-2。脑脊液中的整体检出率约为 3%, 与最近在纽约州患者脑脊液中观察到的结果类似。³⁷ 此研究还观察到, HSV-1 和 HSV-2 在脑炎与脑膜炎中的分布类似。

Human herpesvirus 6 (人疱疹病毒 6 型) (HHV-6) 这种病毒分为两种: HHV-6A 和 HHV-6B。研究表明, 两岁以上的人群中有超过 95% 的人对其中一种或两种变体呈阳性,⁴²且由于病毒整合入宿主细胞中, 感染可能存在潜伏期。

HHV-6B 的原发感染会引起婴儿玫瑰疹, 而 HHV-6A 原发感染的临床表现仍不明确; 但是, 一些研究表明, HHV-6A 感染可能与炎症或神经系统疾病有关, 且与 HHV-6B 相比, HHV-6A 可能具有更高的嗜神经性。^{43,44} 这一假设得到了以下发现的支持: HHV-6 寄居于包括大脑在内的中枢神经系统组织中,⁴⁵这种情况可能引起组织损伤, 导致脑炎/脑膜炎。此外, 在最近一项研究中, 在 1.8% 的脑炎/脑膜炎患者的脑脊液中检出了 HHV-6。³⁷ 与 HHV-6 相关的中枢神经系统疾病同时见于儿童和成人中, 这表明原发感染期间可能侵袭中枢神经系统。⁴² 已知 HHV-6 在无症状患者中会重新激活, 且通过 PCR 在没有活动性 HHV-6 感染体征的健康人群中也可检测到。⁴⁶ 在正常脑组织中进行的 HHV-6 研究还表明, 在 85% 没有活动性感染体征的患者中, 通过 PCR 可鉴定出 HHV-6 DNA⁴⁷, 且在急性感染后 HHV-6 DNA 可能持续存在于脑脊液中。在一项纳入 56 名同种异体干细胞移植患者的研究中, 在 14 名 (27%) 无中枢神经系统症状患者的脑脊液中检测到 HHV-6 DNA。⁴⁸ 鉴于潜伏性感染的流行率和无症状再激活的可能, 应结合临床症状及补充性实验室检测结果, 仔细对阳性 HHV-6 结果进行判读。

Human parechovirus (人双埃可病毒) (HPEV) 是微小核糖核酸病毒科 (Picornaviridae) 的另一个属。在上世纪五十年代被发现时, HPEV 最初被归类为 Enterovirus (肠道病毒), 且至少鉴定出了十几种血清型。成人人群中的 HPEV-1 血清阳性率接近 100%, 其中大多数感染发生于幼年期。^{49,50,51} 与 EV (肠道病毒) 一样, 感染通过粪口和呼吸道途径传播, 最常见的症状见于轻度呼吸道疾病或胃肠道疾病。⁴⁹ 因 HPEV-1 而引发的中枢神经系统疾病较为罕见, 但 HPEV-3 与危重的疾病预后有关, 比如 3 个月以下儿童的败血症、脑炎、脑膜炎和肝炎等。⁵² 最近对患有疑似中枢神经系统疾病或败血症的婴儿脑脊液的研究表明, HPEV 检出率为 3~17%, 几乎全部是 HPEV-3。^{53,54,55} 对在 HPEV 相关中枢神经系统疾病中存活下来的婴儿进行磁共振成像研究表明, 脑白质出现了损伤, 且在之后出现发育障碍。⁵⁶

Varicella zoster virus (水痘-带状疱疹病毒) (VZV) 是疱疹病毒科 (Herpesviridae) 中的一种双链 DNA 病毒, 通常会诱导幼年期感染 (水痘) 并潜伏细胞中, 之后可能会再激活 (成年型带状疱疹)。VZV 主要通过感染人群的病毒颗粒气溶胶进行传播, 新宿主的感染开始于呼吸道的上皮细胞内。原发感染 (发烧和乏力, 伴有斑丘疹) 后, VZV 潜伏在神经系统的感觉性神经节中。³⁴ 在美国, 在出现疫苗之前, 近 90% 的人群感染 VZV。³⁴ 欧洲国家/地区报告的发病率类似。^{57,58} 在感染人群中, 有 10~30% 患者会出现带状疱疹 (一种沿着背神经节生长的疼痛性皮疹), 主要发生于晚年。^{59,60} 预计带状疱疹的全球发病率中位数为每年每 1000 人中 4.0~4.5 例,⁶¹ 这表示全球 VZV 再激活的频率较高。研究表明, 通过 PCR 可快速检测出老年、免疫功能正常的无症状人群 () 血液中的 VZV, 这表明再激活可发生于整个生命周期但通常可被免疫系统控制。^{62,63} 脑炎和脑膜炎是水痘和带状疱疹感染的并发症。一项研究显示, VZV 是具有脑炎/脑膜炎体征和症状患者中检出率排名第三的病毒, 在该研究人群中报告的检出率为 1.9%。³⁷ 美国现获准使用两种减毒 VZV 疫苗; 一种用于儿童接种以预防水痘, 另一种用于老年人接种以预防带状疱疹。⁶⁴

酵母菌

Cryptococcus neoformans 和 Cryptococcus gattii (新生隐球菌和格特隐球菌) 是存在于土壤和鸟粪中的致病真菌, 吸入并蔓延到其他器官系统 (特别是大脑和脑膜) 中可能会致病。在高达 50% 的 AIDS 患者中它是一种艾滋病定义性疾病

(AIDS-defining illness)。^{2,65} *C. gattii* (格特隐球菌) 感染比较少见, 但其发病率似乎有所增加。虽然 *C. gattii* (格特隐球菌) 感染一般与热带和亚热带气候有关, 但自上世纪九十年代以来, 加拿大, 英属哥伦比亚、美国太平洋西北地区、美国东北地区以及欧洲也报告有此类感染。^{66,67,68,69} *C. gattii* (格特隐球菌) 会导致免疫功能正常人群发病, 特别是具有基础性疾病的人群。²

该产品是诊断脑膜炎及/或脑炎相关的病原体的一种辅助手段, 所得检测结果应结合其他临床、流行病学和实验室数据使用。FilmArray ME Panel 检测的结果不应用作诊断、治疗或其他患者处置决策的唯一依据。阳性结果不能排除与 FilmArray ME Panel 中未涵盖的微生物存在共感染的情况。检测到的病原体不一定是疾病的明确病因。阴性结果并不能排除中枢神经系统 (CNS) 感染。此种检测方法并不能检测出中枢神经系统感染的全部病原体, 且临床使用时的灵敏度可能与说明书中所述有所差异。

FilmArray ME Panel 可与微生物培养、血清学分型以及药敏试验结合使用。

【检验原理】

FilmArray ME 测试条是一种用于封闭系统的一次性耗材, 包含了对腰椎穿刺获取的一份脑脊液样本中多种脑膜炎和脑炎相关病原体进行分离、扩增和核酸检测所需的所有化学成分。FilmArray ME 测试条的硬质塑料组件 (配件) 内装有冻干试剂。测试条的软质塑料部分被分成多个离散片区 (囊泡), 系统会在这些区域内执行所需的化学反应。

FilmArray ME 试剂盒用户将样本装载至 FilmArray ME 测试条内, 再将测试条放入 FilmArray 仪器/模块并开始测试。所有其他操作都会自动进行。

以下为检测过程的概要介绍:

1. 从真空密封包装中取出 FilmArray 测试条。由于 FilmArray ME 测试条是靠真空负压将溶液吸入, 因此在使用前务必保持测试条处于保护包装内, 以保证负压。
2. 将 FilmArray ME 测试条放入 FilmArray® 测试条上样平台 (Pouch Loading Station)。FilmArray® 测试条上样平台 (Pouch Loading Station) 通过带有颜色标记的箭头进行提示, 以确保测试条正确装载。
3. 使用 Hydration Injection Vial (溶解液注射管) 将 Hydration Solution (溶解液) 加入 FilmArray ME 测试条中。该注射管配有一根钝头不锈钢导管, 用于将溶液注入测试条中。将 Hydration Solution (溶解液) 注入测试条以溶解测试条配件内的冻干试剂。
4. 挤压 Sample Buffer (样本缓冲液) 安瓿瓶将样本缓冲液输入 Sample Injection Vial (样本注射管), 然后使用 Transfer Pipette (移液管) 加入脑脊液样本。盖紧 Sample Injection Vial (样本注射管) 的管帽并颠倒混匀。Sample Buffer (样本缓冲液) 中包含的试剂可促进核酸与磁珠结合以辅助核酸分离。
5. 使用 Sample Injection Vial (样本注射管) 将样本/缓冲液混合物加入 FilmArray ME 测试条中。加入样本混合物时, 测试条配件中的过程质控将被混入。过程质控监控测试条中发生的所有关键反应步骤。

6. 将测试条载入仪器/模块并启动运行。FilmArray 软件在屏幕上提供了动画来演示开始运行所需的步骤。
7. 完成运行后查看测试报告中的结果。

以下概要介绍了FilmArray 运行期间发生的操作和反应过程：

1. **核酸纯化** - 核酸纯化发生在测试条的前三个反应区。样本通过搅动（研磨）方式裂解，系统通过磁珠技术捕获、洗涤和洗脱释放的核酸。这些步骤大约需要十分钟，研磨器在运行的第一分钟会发出尖锐的嘎嘎声。
2. **逆转录和第 1 阶段多重 PCR** - FilmArray ME 测试条鉴定的部分病原体是 RNA 病毒，因此在扩增前运行逆转录 (RT) 步骤将病毒 RNA 转化为 cDNA。纯化的核酸溶液与预热的预混液 (Master Mix) 混合以启动逆转录步骤和随后的多重 PCR 热循环。第 1 阶段 PCR 反应用于富集样本中存在的核酸靶序列。
3. **第 2 阶段 PCR** - 第 1 阶段 PCR 的产物经稀释后与新鲜配制的含 DNA 荧光染料 (LCGreen® Plus, BioFire Defense, LLC) 的第二阶段 PCR 试剂混合。该混合溶液分配到第 2 阶段 PCR 的阵列当中。该阵列的孔中包含针对不同检测的引物（每种三个重复）和质控模板材料，用于检测各待测病原体的特定核酸序列。这些引物“嵌套”或设计在第 1 阶段多重 PCR 反应的特异性产物内部，提高了反应的灵敏度和特异性。
4. **DNA 熔解曲线分析** - 在第 2 阶段 PCR 之后，系统缓慢升高温度并监测和分析阵列中每个孔的荧光来生成熔解曲线。特定 PCR 产物解链时的温度（熔解温度或 T_m ）恒定且可预测，FilmArray 软件自动评估每个检测重复孔的数据来报告结果。有关数据解读和报告的说明，请参见本手册的结果解读部分。

FilmArray 软件控制仪器/模块的运行、采集和分析数据，并在运行结束后自动生成检测报告。整个过程需要大约一个小时。有关其他详细信息，请参见相应的 FilmArray 操作手册。

【主要组成成分】

RFIT-ASY-0118:

FilmArray ME 测试条	30 个
内含：裂殖酵母程序质控品、清洗缓冲液、洗脱缓冲液、PCR1 和 PCR2 预混液、Tris-EDTA 缓冲液、PCR1 引物和 PCR2 引物阵列	
样本缓冲液（一次性使用安瓿瓶）	30×1.0 mL
溶解液（一次性使用蓝色注射管）	30×1.5 mL
一次性使用红色样本注射管	30 个
独立包装移液管	30 个

RFIT-ASY-0119:

FilmArray ME 测试条	6 个
------------------	-----

内含：裂殖酵母程序质控品、清洗缓冲液、洗脱缓冲液、PCR1 和PCR2 预混液、Tris-EDTA 缓冲液、PCR1 引物和

PCR2 引物阵列

样本缓冲液（一次性使用安瓿瓶）	6×1.0 mL
溶解液（一次性使用蓝色注射管）	6×1.5 mL
一次性使用红色样本注射管	6 个
独立包装移液管	6 个

需要但未提供的材料

FilmArray 系统包括：

- FilmArray、FilmArray 2.0 或 FilmArray Torch 系统与软件
- FilmArray® 测试条上样平台（Pouch Loading Station）

【储存条件及有效期】

此检测试剂盒（包括试剂测试条和缓冲液）应于室温下（15~25°C）储存。禁止冷藏。有效期为 12 个月。

- 避免将任何材料储存在供热或冷却通风孔附近或有阳光直射的地方。
- 所有试剂盒组分应一起储存和使用。禁止使用来自其他试剂盒的组分。使用全部的测试条后，丢弃试剂盒中任何余下的组分。
- 检查有效期，禁止使用过期（超过测试条或试剂盒上标明的有效期）试剂。
- 在待检样本准备就绪前禁止将测试条从其包装中取出。测试条包装打开后，应尽快装载测试条（大约 30 分钟之内）。
- 测试条装载后，应尽快开始运行检测（60 分钟之内）。

【适用仪器】

FilmArray、FilmArray 2.0、FilmArray Torch

【样本要求】

本部分介绍与样本采集、制备和处理相关的要求，这些要求将有助于确保获得准确的检测结果。

脑脊液样本采集 - 通过腰椎穿刺采集脑脊液 样本，且不应进行离心处理。

最小样本量 - 需要使用 0.2 mL (200 μL) 的脑脊液 样本进行检测。

运输和储存 - 应使用 FilmArray ME Panel 尽快对样本进行处理和检测，虽然样本可在室温（约 23°C）下储存最长一天或在冷藏（约 4°C）条件下储存最长七天。

FilmArray ME Panel 不适用于检测从中枢神经系统的留置医疗器械中采集的样本。

【检验方法】

有关这些说明的更多详情和图示信息，请参阅 FilmArray 肺炎/脑膜炎多重病原体核酸联合检测试剂盒快速指南、FilmArray 培训视频或适当的 FilmArray 操作手册。

在处理测试条和样本时应使用手套和其他个人防护装备 (PPE)。一次仅应准备一个 FilmArray ME 测试条。样本加入测试条之后，应立即将其转移到仪器/模块中开始运行。运行完成后，应将测试条丢弃在生物废弃物容器内。

准备测试条

1. 使用新配置的 10% 漂白剂（或合适的消毒剂）彻底清洁工作区和 FilmArray® 测试条上样平台（Pouch Loading Station），然后用清水冲洗。
2. 通过撕开或切割锯齿状的外包装并打开保护性铝制包装罐，从真空密封的包装中取出测试条。

注：如果测试条的真空密封破损，测试条可能仍可以使用。尝试使用“测试条复溶”的步骤溶解测试条内试剂。如果溶解成功，继续检测。否则，丢弃测试条并使用新的测试条来检测样本。

3. 将测试条滑入 FilmArray® 测试条上样平台（Pouch Loading Station），确保测试条上的红色和蓝色标签与 FilmArray® 测试条上样平台（Pouch Loading Station）上的红色和蓝色箭头标记相匹配。
4. 将蓝色带帽的 Hydration Injection Vial（溶解液注射管）放入 FilmArray® 测试条上样平台（Pouch Loading Station）中的蓝色孔。
5. 将红色带帽的 Sample Injection Vial（样本注射管）放入 FilmArray® 测试条上样平台（Pouch Loading Station）中的红色孔。

测试条复溶

1. 旋开并提起 Hydration Injection Vial（溶解液注射管），将蓝色的管帽留在 FilmArray® 测试条上样平台（Pouch Loading Station）的孔中。
2. 将插管尖端插入 FilmArray® 测试条上样平台（Pouch Loading Station）蓝色箭头正下方测试条的溶解液注射口中。快速用力下推，直到听到微弱的“砰”声并感觉阻力顿时消失。测试条利用真空负压吸入正确体积的液体。
3. 确认测试条内干粉已被溶解。将条形码标签翻转向下，查看液体是否进入试剂孔（位于测试条硬质塑料部分的底部）。可能会看到较小的气泡。如果测试条内试剂无法溶解（冻干试剂为白色颗粒），重复步骤 2 以确认封口是否已刺破，或者使用新的测试条从准备测试条部分的步骤 2 开始重复执行以上操作。

准备样本混合液

1. 拿住 Sample Buffer（样本缓冲液）安瓿瓶，确保管口朝上。

注：在处理过程中小心操作以避免触碰管口，因为这样可能会引起污染。

2. 轻轻地挤捏安瓿瓶侧带纹理的袢扣直到该密封折断。
3. 在红色带帽的 Sample Injection Vial（样本注射管）正上方倒转样本缓冲液安瓿瓶，并重新用拇指和食指紧握底部。缓慢用力地将 Sample Buffer（样本缓冲液）挤入样本注射管，然后再挤一次。过多地挤压缓冲液安瓿瓶将产生大量气泡，因此应避免如此操作。
4. 充分混合患者样本。
5. 使用测试试剂盒中提供的 Transfer Pipette（移液管）吸取脑脊液（CSF）样本至 Transfer Pipette（移液管）的第二条线（大约 0.2 mL）。将样本加入 Sample Injection Vial（样本注射管）内的 Sample Buffer（样本缓冲液）中。将 Transfer Pipette（移液管）丢弃在生物废弃物容器中并盖紧 Sample Injection Vial（样本注射管）的盖子。

注：将样本加入 **Sample Injection Vial（样本注射管）** 之后切勿使用 **Transfer Pipette（移液管）** 来混合样本。

6. 从 FilmArray® 测试条上样平台（Pouch Loading Station）取出 Sample Injection Vial（样本注射管），轻轻倒转注射管至少 3 次，以混合样本。
7. 将 Sample Injection Vial（样本注射管）放回至 FilmArray® 测试条上样平台（Pouch Loading Station）。

上样

1. 缓慢地旋出 Sample Injection Vial（样本注射管），使其脱离红色管帽，然后悬停 3~5 秒。取出 Sample Injection Vial（样本注射管），将红色的管帽留在 FilmArray® 测试条上样平台（Pouch Loading Station）的孔中。
2. 将插管尖端插入 FilmArray® 测试条上样平台（Pouch Loading Station）红色箭头正下方测试条的加样口中。快速用力下推，直到听到微弱的“砰”声并感觉阻力顿时消失。测试条利用真空负压吸入正确体积的液体。
3. 确认已上样。将条形码标签翻转向下，查看液体是否进入紧挨着样本加载口的试剂孔中。如果测试条无法从 Sample Injection Vial（样本注射管）中吸取样本，应将此测试条丢弃。换用新的测试条并从“准备测试条”部分开始重复以上操作。
4. 将 Sample Injection Vial（样本注射管）和 Hydration Injection Vial（溶解液注射管）丢弃在相应的生物危害物锐器收纳盒中。
5. 在测试条标签上给出的区域记录 Sample ID（样本 ID）（或者粘贴条形码 Sample ID（样本 ID））并从 FilmArray® 测试条上样平台（Pouch Loading Station）取出测试条。

运行测试条

FilmArray 软件屏幕上包括逐步的演示，在执行运行的整个过程中为操作者提供指南。以下给出 FilmArray、FilmArray 2.0 和 FilmArray Torch 系统的简要说明。有关更详细的说明，请参见适当的 FilmArray 操作手册。

FilmArray 和 FilmArray 2.0

1. 确保 FilmArray 系统已通电并且软件已启动。
2. 按照屏幕说明和操作手册中所述的程序，将测试条放入仪器中，输入测试条、样本和操作者信息，然后开始运行。

测试条识别信息（Lot Number [批号] 和 Serial Number [序列号]）、Pouch Type（测试条类型）和 Protocol（试验方案）已预编入 FilmArray 测试条上的矩形条形码中。当扫描条形码时，这些信息将自动输入。如果无法扫描条形码，可以根据测试条标签上提供的信息手动将 Lot Number（批号）、Serial Number（序列号）、Pouch Type（测试条类型）和 Protocol（试验方案）输入相应的字段。强烈建议通过扫描条形码输入测试条信息，以减少数据输入错误。

3. 输入 Sample ID（样本 ID）。可以手动输入 Sample ID（样本 ID），或者如果使用了条形码 Sample ID（样本 ID），则可以使用扫码枪扫描输入。
4. 如有必要，从 Protocol（试验方案）下拉列表中选择并/或确认该样本类型的正确实验方案。
5. 在 Name（名称）和 Password（密码）字段中分别输入用户名和密码。

注： 研磨器在运行的第一分钟会发出尖锐的噪音（嘎嘎声）。

6. 开始运行。
7. 运行完成后，按照屏幕上的说明取出测试条，并立即将测试条丢入生物废弃物容器中。
8. 运行文件将自动保存在 FilmArray 数据库中，且可以查看、打印结果报告并/或将其另存为 PDF 文件。

FilmArray Torch 系统

1. 确保 FilmArray Torch 系统已开启。
2. 在触摸屏上选择一个可用的模块。
3. 使用条形码扫描仪扫描 FilmArray 测试条上的条形码。

测试条识别信息（Lot Number [批号] 和 Serial Number [序列号]）、Pouch Type（测试条类型）和 Protocol（试验方案）已预编入 FilmArray 测试条上的矩形条形码中。当扫描条形码时，这些信息将自动输入。如果无法扫描条形码，可以根据测试条标签上提供的信息手动将 Lot Number（批号）、Serial Number（序列号）、Pouch

Type（测试条类型）和Protocol（试验方案）输入相应的字段。强烈建议通过扫描条形码输入测试条信息，以减少数据输入错误。

4. 输入Sample ID（样本ID）。可以手动输入Sample ID（样本ID），或者如果使用了条形码Sample ID（样本ID），则可以使用条形码扫描仪扫描输入。
5. 将测试条插入模块确保测试条配件标签平放于测试条顶部，未折叠。当插入测试条时，模块将抓取测试条，将其拉入腔体中。
6. 如果必要，从Protocol（试验方案）下拉列表选择和/或确认一个试验方案。
7. 输入操作者的用户名和密码，然后选择Next（下一步）。

注：用户名的字体颜色为红色，直到该用户名被软件识别。

8. 审阅屏幕上已输入的运行信息。如果正确，则选择Start Run（启动运行）。

运行开始后，屏幕上将显示模块正在执行的步骤列表以及本次运行剩余的分钟数。

注：研磨器在运行的第一分钟会发出尖锐的噪音（嘎嘎声）。

9. 运行结束时，模块的状态变更为Finished（已完成），测试条部分弹出。
10. 选择Dashboard（仪表板）上的Finished（已完成）模块，以查看报告。
选择Print（打印）以打印报告，或选择Save（保存）将报告保存为文件
11. 从模块中取出测试条，立即将测试条丢弃在生物废弃物容器内。

注：取出测试条之后，只能通过 **Browse Runs**（浏览运行）功能查看报告。

质量控制

过程质控

每个测试条包含了两个过程质控：

1. RNA Process Control（RNA 过程质控）

RNA Process Control（RNA 过程质控）检测以粟酒裂殖酵母菌的RNA 转录序列为靶标。测试条中的酵母菌为冻干形态，在上样后得以溶解。质控物质经历了检测过程的各个阶段，包括裂解、核酸纯化、逆转录、第1阶段PCR、稀释、第2阶段PCR和DNA熔解曲线分析。阳性结果表示FilmArray ME测试条中的所有步骤均执行成功。

2. PCR2 Control（PCR2 质控）

PCR2 Control (PCR2 质控) 检测用于检测带有相应引物的阵列孔中的靶标冻干 DNA。阳性结果表明第 2 阶段 PCR 成功执行。

两个质控检测结果必须都为阳性, 检测才有效。如果任一质控检测结果为阴性, 检测报告右上角的 Controls (质控) 字段将显示 Failed (失败) 且所有结果都将被列为 Invalid (无效)。如果质控检测结果为阴性, 应使用新的测试条重新检测。

监控检测系统性能

如果 RNA Process Control (RNA 过程质控) 或 PCR2 Control (PCR2 质控) 的熔解温度值超出可接受的范围 (RNA Process Control [RNA 过程质控] 为 80.2-84.2; PCR2 Control [PCR2 质控] 为 74.1-78.1), FilmArray 软件将自动报告该运行为失败。根据当地或认证机构质量控制要求的规定, 用户可以通过对质控检测的 T_m 值进行趋势分析以监测系统, 并根据标准实验室质量控制实践保留记录。^{70,71} 请参见适当的 FilmArray 操作手册了解有关获取质控检测 T_m 值的说明。PCR2 Control (PCR2 质控) 用于所有的 FilmArray 测试条类型 (例如 RP、GI、ME 和 BCID) 中, 因此在同一个 FilmArray 系统或仪器/模块上使用多种测试条类型时, 可用于监测系统。

药物非临床研究质量管理规范建议: 定期运行外部阳性和阴性质控。分子级用水或人工脑脊液可用作外部阴性质控。之前鉴定阳性的脑脊液样本或加有已知微生物的阴性样本可用作外部阳性质控。适用情况下, 应按照相关的认证机构的要求使用外部质控。

【阳性判断值】

由 FilmArray 仪器软件自动判读, 以确定样本的检测结果为阳性或阴性。在 FilmArray 仪器确定阳性或阴性之前无需采取措施。

【检验结果的解释】

FilmArray 软件自动分析和解读检测结果, 并在检测报告中显示最终的结果 (请参阅 FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel 快速指南查看检测报告的示例)。FilmArray 软件执行的分析和检测报告的详细信息如下所述。

检测解读

第 2 阶段 PCR 完成后, FilmArray 仪器/模块对 PCR 产物执行高分辨率 DNA 熔解曲线分析并测量每个孔产生的荧光信号 (有关详细信息, 请参阅适当的 FilmArray 操作手册)。FilmArray 软件将进行多个分析并提供最终的检测结果。分析步骤如下所述。

熔解曲线分析。 FilmArray 软件评估第 2 阶段 PCR 阵列每个孔的 DNA 熔解曲线, 以确定该孔中是否存在 PCR 产物。如果熔解曲线显示存在某种 PCR 产物, 则该分析软件将计算该曲线的熔解温度 (T_m 值)。然后将该 T_m 值与该检测的

预期 Tm 值范围进行比较。如果软件确定熔解曲线为阳性且 Tm 值在检测特定的范围之内，则熔解曲线被称为阳性。如果软件确定熔解曲线为阴性或 Tm 值不在相应的范围之内，则熔解曲线被称为阴性。

重复测试的分析。 鉴定完熔解曲线之后，软件将评估每个检测的三个重复测试，确定该检测结果。三条相关的熔解曲线中至少有两条为阳性，且三条阳性熔解曲线中至少有两条的 Tm 值必须相近（相差在 1°C 范围内），该检测才称为阳性。不符合以上标准的检测称为阴性。

微生物解读

FilmArray ME Panel 对于病原体检测结果的判读 (Detected [已检出] 或 Not Detected [未检出]) 是基于其中包含的针对相应病原体检测的单个检测试剂 (大多数微生物) 或两个检测试剂的组合 (Haemophilus influenzae (流感嗜血杆菌)、Herpes simplex virus 2 (单纯疱疹病毒 2 型) 和 Varicella zoster virus (水痘-带状疱疹病毒)) 的检测结果得出的。对于由两个检测试剂检测的病原体，当其中一个检测试剂的检测结果为阳性或两个检测试剂的检测结果均为阳性时，报告 Detected (已检出) 结果，仅当两个检测试剂的检测结果均为阴性时，报告 Not Detected (未检出) 结果。

注： 样本中可能存在非 E. coli (大肠埃希菌) K1 株血清型，FilmArray ME Panel 不对此类血清型进行检测。

注： FilmArray ME Panel 不对 Neisseria meningitidis (脑膜炎奈瑟菌) 的非荚膜菌株进行检测。

注： FilmArray ME Panel 不区分潜伏性和活性 CMV 及 HHV-6 感染。检测到这些病毒可能表示原发感染、二次再活化或存在潜伏性病毒。应始终结合其他临床、实验室和流行病学信息对结果进行解读。

FilmArray ME Panel 检测报告

运行完成后，FilmArray ME Panel 检测报告会自动显示，具体包括三个部分：Run Summary (运行摘要)、Results Summary (结果摘要) 和 Run Details (运行详细信息) (请参阅 FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel 快速指南查看检测报告的示例)。检测报告可保存为 PDF 或进行打印。

检测报告的 **Run Summary** (运行摘要) 部分提供 Sample ID (样本 ID)、运行的时间和日期、质控结果和检测结果的全面总结。任何 Detected (已检出) 结果的微生物将列在摘要的相应字段。如果所有微生物检测结果都为阴性，则 Detected (已检出) 字段会显示 None (无)。Controls (质控) 将显示为 Passed (通过)、Failed (失败) 或 Invalid (无效)。有关质控的解读和质控失败情况下后续操作的详细信息，请参阅下文的 Controls (质控) 字段部分。

检测报告的 **Results Summary** (结果摘要) 部分列出了测试条所检测的每个目标的结果。每种微生物可能的结果为 Detected (已检出)、Not Detected (未检出) 或 Invalid (无效)。有关对检测结果的解读以及 Invalid (无效) 结果相关后续操作的详细信息，请参阅下文的 Results Summary (结果摘要) 部分。

Run Details (运行详细信息) 部分提供关于运行的详细信息，包括：测试条信息 (类型、批号和序列号)、Run Status (运行状态) (Completed [已完成]、Incomplete [未完成]、Aborted [已中止]、Instrument Error [仪器错误]、Instrument

Communication Error[仪器通信错误]或 Software Error[软件错误])、用于执行检测的试验方案、执行检测的操作员的身份信息以及用于执行检测的仪器/模块。

每个运行完成后,即可编辑 Sample ID(样本 ID)。如果此信息已更改,则检测报告会增加一个额外的名为 **Change History**(变更记录)的部分。Change History(变更记录)部分列出更改的字段、原始条目、修改条目、做出修改的操作员和修改日期。Sample ID(样本 ID)是报告中唯一可以更改的字段。

Controls(质控)字段

检测报告上的Controls(质控)字段将显示 Passed(通过)、Failed(失败)或 Invalid(无效)。如果运行成功完成(没有仪器/模块或软件错误)且测试条的两个质控检测(RNA Process Control[RNA 过程质控]和 PCR2 Control[PCR2 质控])都已成功执行,则 Controls(质控)字段将仅显示 Passed(通过)。如果运行成功完成(没有仪器/模块或软件错误)但测试条两个质控检测的一个或两个都失败,则 Controls(质控)字段将显示 Failed(失败)。如果质控结果为 Failed(失败),则试剂条上所有检测结果都将显示为 Invalid(无效),样本将需要使用新测试条重新检测。

表1 提供了一个摘要,对可能的质控结果和后续操作进行了说明。

表1.FilmArray ME Panel 检测报告中 Controls(质控)字段的解读

质控结果	说明	所需的操作	结果
Passed (通过)	运行已成功完成 以及 测试条的两个质控都已通过。	无	报告检测报告中的结果。
Failed(失败)	运行已成功完成 但 至少其中一个测试条质控(RNA Process Control[RNA 过程质控]和/或 PCR2 Control[PCR2 质控])失败。	使用新的测试条重新检测。	接受重新检测的结果。 如果错误仍然存在,有关进一步的说明信息,请联系技术支持。

质控结果	说明	所需的操作	结果
Invalid (无效)	质控无效, 因为运行未完成。 (这通常是软件或硬件错误)。	留意运行期间显示的任何错误代码和报告的 Run Details (运行详细信息) 部分中的 Run Status (运行状态)。有关进一步的说明信息, 请参阅适当的 FilmArray 操作手册或联系技术支持。 错误解决之后, 立即重新检测或使用另一台仪器/模块重新检测。	接受重新检测的有效结果。如果错误仍然存在, 有关进一步的说明信息, 请联系技术支持。

Result Summary (结果摘要)

Result Summary (结果摘要) 部分提供检测结果的完整列表。每种微生物可能的结果包括 Detected (已检出)、Not Detected (未检出) 和 Invalid (无效)。表 2 提供了每种解读的说明和获得最后结果所需的后续操作。

表2.结果和所需操作的报告

结果	说明	操作
Detected (已检出)	运行已成功完成 以及 测试条的质控都已成功 (Passed[通过]) 以及 基于以下要求, 相关检测的 3 次重复中至少 2 次检测解读为阳性: - 溶解曲线为阳性, 以及 - 溶解数据的 Tm 值处于检测特定限值内, 且 - 溶解数据的 Tm 值 相差不超过 1 °C。	报告结果。 注: 如果一份样本中的 2 种或多种微生物报告为 Detected (已检出) 结果, 建议重新对该样本进行检测以确认此多种微生物阳性结果。
Not Detected (未检出)	运行已成功完成 以及 测试条的质控都已成功 (Passed[通过]) 以及	报告结果。

结果	说明	操作
	所解读检测为阴性（未满足 Detected[已检出]所述的阳性检测的要求）。	
Invalid（无效）	运行未成功完成（Aborted[已中止]、Incomplete[未完成]、Instrument Communication Error[仪器通信错误]、Instrument Error[仪器错误]或 Software Error[软件错误]） 或者 测试条的质控均不成功（Failed[失败]）	有关说明，请参阅表 1 FilmArray 检测报告中 Controls（质控）字段的解读。

【检验方法的局限性】

- 仅凭处方使用。
- 当样本中微生物的浓度低于产品检出限时，可能会出现假阴性结果。在前瞻性临床研究中，通过标准培养对两份样本进行检测得出阳性结果，而使用 FilmArray ME Panel 的检测结果为阴性。
- 由于特定微生物的阳性前瞻性和回顾性样本数量较少，Escherichia coli（大肠埃希菌）、Haemophilus influenzae（流感嗜血杆菌）、Listeria monocytogenes（单核细胞增生李斯特菌）、Neisseria meningitidis（脑膜炎奈瑟菌）、Streptococcus agalactiae（无乳链球菌）、Cytomegalovirus（巨细胞病毒）以及 Human parechovirus（人双埃可病毒）的性能特征主要是利用人工临床样本确定的。
- 由于在前瞻性临床研究期间收集的特定微生物阳性样本数量较少，HSV-1、HSV-2、Human parechovirus（人双埃可病毒）、水痘、HHV-6 以及 C. neoformans/gattii（新型隐球菌（新生/格特））的性能特征也是利用回顾性临床样本确定的。
- FilmArray Meningitis/Encephalitis (ME) Panel 的性能仅在 FilmArray、FilmArray 2.0 和 FilmArray Torch 系统上确定。
- 本检测为定性检测，不提供样本中微生物的定量值。
- 本检测的结果必须与病患的临床病史、流行病学数据和其他数据结合使用，以供医生评估病情。
- 尚未针对无脑膜炎及/或脑炎体征和/或症状患者的脑脊液样本确定本检测的性能。
- 尚未针对免疫功能低下人群的脑脊液样本专门评估本检测的性能。
- 尚未评估抗生素治疗对检测性能的影响。
- 尚未针对任何测试条涵盖的微生物感染治疗过程监测确定本检测的性能。
- 本检测不适用于处理从留置医疗器械（例如脑脊液分流器）中采集的脑脊液。
- 在检测之前，不应将脑脊液样本进行离心处理。
- 本检测仅对标签中所列的干扰性物质的影响进行了评估。下文“干扰”部分所列干扰性物质之外的其他物质的干扰可能导致错误的结果。

- 阴性 FilmArray ME Panel 结果不能排除中枢神经系统感染的可能性，且不应用作诊断、治疗或其他处置决策的唯一依据。由于存在序列变异或检测基因靶标的重新排列、程序错误、样本中的抑制剂、技术错误、样本混淆或因 FilmArray ME 测试条未检测出的微生物导致的感染，存在出现假阴性结果的风险。检测结果也可能受同时进行的抗菌治疗或样本中低于检出限的微生物含量影响。
- 微生物核酸的检测取决于正确的样本采集、处理、运输、储存及制备。未能正确遵守这些步骤可能导致错误的结果。不正确的样本采集、运输或处理会导致假阳性及假阴性的风险。如果由于不适当的样本采集、运输或储存，RNA process control（过程质控）及 PCR 2 control（质控）将无法指示是否核酸已降解。
- 阳性和阴性预测值很大程度上取决于发病率。低发病率分析物更有可能得出假阳性结果。
- 病毒、细菌及酵母菌核酸可能一直存在于体内，而与微生物活力无关。检测到靶标微生物并不表示相应的微生物是临床症状的感染源或者病原体。
- HHV-6 或 CMV 可能以潜伏形式存在，在其他病原体导致的感染期间被再激活，包括 FilmArray ME Panel 未检测到的、可能引发脑膜炎/脑炎的细菌（例如 *Mycobacterium tuberculosis*（结核分支杆菌）或 HIV）。被 FilmArray ME 测试条检出时，HHV-6 或 CMV 应仅在适当临床环境下且征询专家意见后被视为脑膜炎/脑炎的可能病因。
- 在带状疱疹病例（带状疱疹：由 VZV 再激活引起）中，通常会出现病毒脱落到脑脊液中的情况。在这种情况下，VZV 可能不是中枢神经系统疾病的病因。
- 微生物和扩增产物污染可能导致错误的检测结果。应特别注意警告与注意事项部分所列的实验室注意事项。
- FilmArray ME Panel 检出的一些微生物，例如 *S. pneumoniae*（肺炎链球菌）和 *H. influenzae*（流感嗜血杆菌）可能会从健康人群的呼吸道中脱落。HSV-1 也可能从唇疱疹活跃或复发的人群身上脱落。应特别注意警告与注意事项部分所列的实验室注意事项。在样本采集及检测期间也应谨慎，以预防可导致假阳性结果的污染。
- 如果在一份样本中检出两种或以上不同的微生物，建议进行重新检测以确认此多种微生物的结果。
- 除了“分析特异性”部分所列微生物外，与其他微生物的交叉反应还可能导致错误的结果。可能会出现与人鼻病毒之间的交叉反应，但鼻病毒极少存在于人脑脊液中，且不是脑膜炎的公认病因。在样本采集及检测期间应谨慎，以防止与呼吸道感染有关的鼻病毒污染。
- 仅检测含有 K1 荚膜抗原的 *E. coli*（大肠埃希菌）菌株。不检测所有其他的 *E. coli*（大肠埃希菌）菌株/血清型。
- 仅检测 *N. meningitidis*（脑膜炎奈瑟菌）的有荚膜菌株。不检测无荚膜的 *N. meningitidis*（脑膜炎奈瑟菌）。

【产品性能指标】

期望值

在 FilmArray ME Panel 的前瞻性临床评估中，在约八个月（2014 年 2 月至 9 月）内，在美国 11 个研究中心采集并检测了 1560 份合格样本（通过腰椎穿刺采集的脑脊液）。由 FilmArray ME Panel 检出的阳性结果数量及百分比，按年龄分组，如下表所列。总的来说，FilmArray ME Panel 在共 136 份前瞻性样本中至少检出了一种微生物（8.7% 阳性率），共计 141 个分析物（在五份样本中观察到了共检出；见表 5）。

表3 前瞻性临床评估（2014年2月至9月）中按年龄组划分的期望值（由FilmArray ME Panel 确定）摘要

FilmArray ME Panel 结果	样本总量 (n=1560)	< 2个月 (n=299)	2-23个月 (n=143)	2-17岁 (n=197)	18-34岁 (n=224)	35-64岁 (n=522)	65+岁 (n=175)
细菌							
<i>E. coli</i> (大肠埃希菌) K1 株	3 (0.2%)	0 (0%)	1 (0.7%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (0.4%)	0 (0%)
<i>H. influenzae</i> (流感嗜血杆菌)	2 (0.1%)	0 (0%)	1 (0.7%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.2%)	0 (0%)
<i>L. monocytogenes</i> (单核细胞增生李斯特菌)	0 (0.0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>N. meningitidis</i> (脑膜炎奈瑟菌)	0 (0.0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>S. agalactiae</i> (无乳链球菌)	1 (0.1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.6%)
<i>S. pneumoniae</i> (肺炎链球菌)	16 (1.0%)	2 (0.7%)	2 (1.4%)	2 (1%)	3 (1.3%)	4 (0.8%)	3 (1.7%)
病毒							
CMV	6 (0.4%)	4 (1.3%)	0 (0%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	0 (0%)	0 (0%)
EV	51 (3.3%)	31 (10.4%)	5 (3.5%)	11 (5.6%)	4 (1.8%)	0 (0%)	0 (0%)
HSV-1	4 (0.3%)	0 (0%)	2 (1.4%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (0.4%)	0 (0%)
HSV-2	12 (0.8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.4%)	8 (1.5%)	3 (1.7%)
HHV-6	22 (1.4%)	9 (3%)	7 (4.9%)	2 (1%)	3 (1.3%)	1 (0.2%)	0 (0%)
HPeV	12 (0.8%)	12 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
VZV	7 (0.4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (1.3%)	3 (0.6%)	1 (0.6%)
酵母菌							
<i>C. neoformans/gattii</i> (新型隐球菌 (新生格特))	5 (0.3%)	1 (0.3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)	1 (0.6%)

表4 前瞻性临床评估中的 FilmArray ME Panel 阳性率；总体阳性率及按年龄组划分的阳性率

样本总量 (n=1560)	
阴性	1424 (91.3%)
阳性	136 (8.7%)
单一检出	131 (8.4%)
多个检出	5 (0.3%)
按年龄组划分的阳性率	
< 2个月 (n=299)	58 (19.4%)
2-23个月 (n=143)	17 (11.9%)
2-17岁 (n=197)	15 (7.6%)
18-34岁 (n=224)	15 (6.7%)
35-64岁 (n=522)	23 (4.4%)
65+岁 (n=175)	8 (4.6%)

在前瞻性临床评估中，FilmArray ME Panel 共报告在 5 份样本中检出了多种分析物（例如 混合感染）。这占据了阳性样本数的 3.7% (5/136)，占总检测样本数的 0.3% (5/1560)。共检出样本中每项 FilmArray ME Panel 结果的期望值如下表所列。

表5.前瞻性临床评估（2014年2月至9月）中共检出样本中分析物的期望值
（由FilmArray ME Panel 确定）

分析物	共检出样本 (n=5) 中的分布	
细菌		
<i>E. coli</i> (大肠埃希菌) K1 株	0	0%
<i>H. influenzae</i> (流感嗜血杆菌)	0	0%
<i>L. monocytogenes</i> (单核细胞增生李斯特菌)	0	0%
<i>N. meningitidis</i> (脑膜炎奈瑟菌)	0	0%
<i>S. agalactiae</i> (无乳链球菌)	1	20%
<i>S. pneumoniae</i> (肺炎链球菌)	2	40%
病毒		
CMV	1	20%
EV	1	20%
HSV-1	1	20%
HSV-2	1	20%
HHV-6	1	20%
HPeV	1	20%
VZV	1	20%
酵母菌		
<i>C. neoformans/gattii</i> (新型隐球菌 (新生/格特))	0	0%

临床研究和非临床研究已经证实，FilmArray ME Panel 在 FilmArray 和 FilmArray 2.0 系统上的性能特征相当，包括检出限（参见下文“检出限”章节）、阳性符合率、阴性符合率和重现性。非临床研究也证明在 FilmArray Torch 系统上具有相似性能特征。

注：FilmArray Torch 模块是重新配置为堆叠式系统的 FilmArray 2.0 仪器，以便在更小的工作区中获得更高的处理能力。

临床性能

在 2014 年 2 月至 9 月期间于美国 11 个地理位置各异的研究中心进行的一项多中心研究中，确定了 FilmArray ME Panel 的临床性能。采集了 2 月至 6 月期间招募的样本，并立即冷冻以便随后在来源实验室进行检测。共获取了 1643 份前瞻性脑脊液样本以供临床研究；剔除了其中 83 份样本。剔除样本的最常见原因是在招募样本后发现样本不符合纳入标准。最终数据集包含 1560 份样本，其中 545 份 (35%) 样本在检测之前已经过冷冻。表 6 提供了前瞻性研究中纳入的 1560 份样本的人口统计学信息。

表6. 前瞻性 FilmArray ME Panel 临床评估的人口统计学摘要

前瞻性研究样本 (%)	
新鲜	1015 (65%)
冷冻	545 (35%)
样本总数	1560
性别	样本数量 (%)
男性	797 (51%)
女性	763 (49%)
年龄组	样本数量 (%)
< 2 个月	299 (19%)
2-23 个月	143 (9%)
2-17 岁	197 (13%)
18-34 岁	224 (14%)
35-64 岁	522 (33%)
65+ 岁	175 (11%)
状态	样本数量 (%)
门诊	112 (7%)
住院	920 (59%)
急诊	528 (34%)

通过将 FilmArray ME Panel 对每种微生物的检测结果与下表中所示的相应参比/参考方法进行比较，对 FilmArray ME Panel 的检测性能进行了评估。

表7 用于 FilmArray ME Panel 临床评估的参比方法

FilmArray 分析物	参比方法	参比检测地点
<i>E. coli</i> (大肠埃希菌) K1 株	脑脊液细菌培养	来源实验室
<i>H. influenzae</i> (流感嗜血杆菌)		
<i>L. monocytogenes</i> (单核细胞增生李斯特菌)		
<i>N. meningitidis</i> (脑膜炎奈瑟菌)		
<i>S. agalactiae</i> (无乳链球菌)		
<i>S. pneumoniae</i> (肺炎链球菌)		
CMV	结合双向测序的 两种 PCR 检测 ^a	BioFire 实验室
EV		
HSV-1		
HSV-2		
HHV-6		
HPeV		
VZV		

FilmArray 分析物	参比方法	参比检测地点
<i>C. neoformans/gattii</i> (新型隐球菌 (新生/格特))		

^a 所有检测均以 FilmArray ME Panel 确定的序列以外的不同核酸序列为靶标。

此研究共评估了 1560 份样本。临床灵敏度或阳性符合率 (PPA) 的计算公式为 $100\% \times (TP / (TP + FN))$ 。真阳性 (TP) 表示此种分析物的 FilmArray ME Panel 和对照/参比方法检测结果都为阳性，而假阴性 (FN) 表示 FilmArray 的结果为阴性而参比方法的结果为阳性。特异性或阴性符合率 (NPA) 的计算公式为 $100\% \times (TN / (TN + FP))$ 。真阴性 (TN) 表示 FilmArray ME Panel 和对照/参比方法都测得了阴性结果，而假阳性 (FP) 表示 FilmArray ME Panel 的结果为阳性而参比方法的结果为阴性。计算了双侧 95% 置信区间。

表8 FilmArray ME Panel 前瞻性临床性能摘要 ^a

分析物	灵敏度 (与培养相比)			特异性 (与培养相比)		
	TP/ (TP + FN)	%	95% 置信区间	TN/ (TN + FP)	%	95% 置信区间
细菌						
<i>E. coli</i> (大肠埃希菌) K1 株	新鲜	1/1	100		1014/1014	100
	冷冻	1/1	100	-	543/544	99.8
	总计	2/2	100	34.2-100	1557/1558^{b,c}	99.9
<i>H. influenzae</i> (流感嗜血杆菌)	新鲜	1/1	100	-	1013/1014	99.9
	冷冻	0/0	-	-	545/545	100
	总计	1/1	100	-	1558/1559^d	99.9
<i>L. monocytogenes</i> (单核细胞增生李斯特菌)	新鲜	0/0	-	-	1015/1015	100
	冷冻	0/0	-	-	545/545	100
	总计	0/0	-	-	1560/1560	100
<i>N. meningitidis</i> (脑膜炎奈瑟菌)	新鲜	0/0	-	-	1015/1015	100
	冷冻	0/0	-	-	545/545	100
	总计	0/0	-	-	1560/1560	100
<i>S. agalactiae</i> (无乳链球菌)	新鲜	0/1	0.0	-	1013/1014	99.9
	冷冻	0/0	-	-	545/545	100
	总计	0/1^e	0.0	-	1558/1559^e	99.9
<i>S. pneumoniae</i> (肺炎链球菌)	新鲜	2/2	100	34.2-100	1008/1013	99.5
	冷冻	2/2	100	34.2-100	536/543	98.7
	总计	4/4	100	51.0-100	1544/1556^f	99.2
分析物	阳性符合率 (与 PCR 结合双向测序 结果相比)			阴性符合率 (与 PCR 结合双向测序 结果相比)		
	TP/ (TP + FN)	%	95% 置信区间	TN/ (TN + FP)	%	95% 置信区间

病毒							
CMV	新鲜	2/2	100	34.2-100	1010/1013	99.7	99.1-99.9
	冷冻	1/1	100	20.7-100	544/544	100	99.3-100
	总计	3/3	100	43.9-100	1554/1557^b	99.8	99.4-99.9
EV	新鲜	43/44	97.7	88.2-99.6	965/971	99.4	98.7-99.7
	冷冻	1/2	50.0	-	542/543	99.8	99.0-100
	总计	44/46^h	95.7	85.5-98.8	1507/1514^h	99.5	99.0-99.8
HSV-1	新鲜	1/1	100	-	1013/1014	99.9	99.4-100
	冷冻	1/1	100	-	543/544	99.8	99.0-100
	总计	2/2	100	34.2-100	1556/1558ⁱ	99.9	99.5-100
HSV-2	新鲜	6/6	100	61.0-100	1008/1009	99.9	99.4-100
	冷冻	4/4	100	51.0-100	540/541	99.8	99.0-100
	总计	10/10	100	72.2-100	1548/1550^j	99.9	99.5-100
HHV-6	新鲜	13/15	86.7	62.1-96.3	997/1000	99.7	99.1-99.9
	冷冻	5/6	83.3	43.6-97.0	535/536	99.8	99.0-100
	总计	18/21^k	85.7	65.4-95.0	1532/1536^k	99.7	99.3-99.9
HPeV	新鲜	9/9	100	70.1-100	1003/1006	99.7	99.1-99.9
	冷冻	0/0	-	-	545/545	100	99.3-100
	总计	9/9	100	70.1-100	1548/1551^l	99.8	99.4-99.9
VZV	新鲜	3/3	100	43.9-100	1010/1012	99.8	99.3-99.9
	冷冻	1/1	100	-	543/544	99.8	99.0-100
	总计	4/4	100	51.0-100	1553/1556^m	99.8	99.4-99.9
酵母菌							
<i>C. neoformans/gattii</i> (新型隐球菌(新生格特))	新鲜	0/0	-	-	1015/1015	100	99.6-100
	冷冻	1/1	100	-	540/544	99.3	98.1-99.7
	总计	1/1	100	-	1555/1559ⁿ	99.7	99.3-99.9

^a 灵敏度和特异性的性能指标仅针对使用脑脊液细菌培养的金标准作为对照方法的细菌分析物。阳性符合率和阴性符合率的性能指标针对使用 PCR/测序检测作为参比方法的所有其他分析物。

^b 利用独立 PCR 检测方法（以 FilmArray ME Panel 所确定的区域不同的一个核酸区域作为靶标）进行检测时，假阳性样本对 *E. coli*（大肠埃希菌）K1 株呈阴性。从临床角度排除了此患者的脑膜炎诊断。

^c 额外一名婴儿表现为脑脊液细胞增多 (WBC 3738) 和 *E. coli*（大肠埃希菌）菌血症。脑脊液培养和 FilmArray ME Panel 结果均为阴性，但没有关于利用抗生素进行先前治疗的信息可用，因此在临床上将此患者诊断为脑膜炎。

^d 利用独立 PCR 检测方法在一份假阳性样本中检出了 *H. influenzae*（流感嗜血杆菌），通过革兰氏染色也观察到了这一细菌；采集此样本的受试者收到医生关于革兰氏阴性菌脑膜炎的诊断。

^e 实验室报告称假阴性样本中存在的 *S. agalactiae*（无乳链球菌）含量极低（两个菌落）。利用独立 PCR 检测方法进行检测时，假阳性样本对 *S. agalactiae*（无乳链球菌）呈阴性。

^f 利用独立 PCR 检测方法在 5/12 份假阳性样本中检出了 *S. pneumoniae*（肺炎链球菌）；有关七份待确认假阳性样本的额外信息详见下文表 9。

- g 利用独立 PCR 检测方法在 1/3 份假阳性样本中检出了 CMV。
- h 利用独立 PCR 检测方法在 2/2 份假阴性样本中检出了 EV；进行 FilmArray ME 重新检测得出一份样本为阳性。利用独立 PCR 检测方法在 5/7 份假阳性样本中检出了 EV。
- i 利用独立 PCR 检测方法进行检测时，两份假阳性样本呈 HSV-1 阴性。
- j 利用独立 PCR 检测方法在 1/2 份假阳性样本中检出了 HSV-2；采集此样本的受试者收到医生关于 HSV 脑膜炎的诊断。
- k 利用独立 PCR 检测方法在 2/3 份假阴性样本和 1/4 份假阳性样本中检出了 HHV-6。
- l 利用独立 PCR 检测方法在 1/3 份假阳性样本中检出了 HPeV；采集此样本的受试者收到医生关于 HPeV 脑膜炎的诊断。在血液中检测出 HPeV 后，采集剩余两份样本的两名受试者收到医生关于 HPeV 感染的诊断。
- m 利用独立 PCR 检测方法在 1/3 份假阳性样本中检出了 VZV；采集此样本的受试者收到医生关于带状疱疹的诊断。在有 FP 结果的剩余两份样本中，其中一份样本是从确诊了耳带状疱疹的受试者中采集的。
- n 利用商品化抗原检测方法在 2/4 份假阳性样本中检出了 *C. neoformans/gattii*（新型隐球菌（新生/格特））。采用标准培养方法得出一份假阳性样本为阳性。有关 FilmArray ME Panel 关于 Cryptococcal（隐球菌）抗原检测的性能的额外信息详见下文。

在 12 份假阳性 *S. pneumoniae*（肺炎链球菌）结果中，其中七份无法利用独立 PCR 检测方法进行确认。对采集了这些样本的受试者进行了受试者医学数据审查，审查结果概括于下文表 9。没有证据表明这些受试者患有细菌性脑膜炎/脑炎。尚未确定导致这些假阳性结果的原因。

表 9. 得出待确认假阳性 *S. pneumoniae*（肺炎链球菌）结果的受试者的临床特征

受试者 年龄	脑脊液 WBC	FilmArray 结果	参比培养/ 研究 PCR ^a	病历中报告的诊断结果
<2 个月	3	阳性	阴性/阴性	感染，非 中枢神经系统（ <i>S. agalactiae</i> （无乳链球菌）尿液培养）
65+	2	阳性	阴性/阴性	无法获取
2-17	0	阳性	阴性/阴性	感染，非 中枢神经系统（毛囊炎）
<2 个月	3	阳性	阴性/阴性	感染，非 中枢神经系统（Parainfluenza virus（副流感病毒））
18-34	1	阳性	阴性/阴性	中枢神经系统疾病，非传染性（癫痫）
35-64	1	阳性	阴性/阴性	感染，非 中枢神经系统（乙型肝炎），多发性骨髓瘤
18-34	1	阳性	阴性/阴性	感染，非 中枢神经系统（贝尔氏麻痹）

^a此 PCR 方法与表 8 中脚注 f 所述的方法一样。

用于评估 FilmArray ME Panel 检测 *C. neoformans/gattii*（新型隐球菌（新生/格特））性能的参比方法为双向测序 PCR 检测。与实验室基于医生对一个受试者子集进行检测请求而进行的特定 *Cryptococcus*（隐球菌）检测的结果相比较，还计算了 FilmArray Panel 检测 *Cryptococcus*（隐球菌）的性能。对于可用的数据，表 10 显示了 FilmArray ME Panel 相对于隐球菌抗原检测(N=196)、标准培养方法(N=1560)以及真菌培养方法(N=23)的性能。显而易见，在八份隐球菌抗原阳性样本中，有七份与 FilmArray ME Panel 结果不一致。利用两种 PCR 参比检测方法进行检测时，全部七份样本均对 *Cryptococcus*（隐球菌）呈阴性。病历审查结果表明，每名受试者在样本采集之时正接受针对隐球菌性脑膜炎或隐球菌病的抗真菌治疗，且/或具有 *Cryptococcus*（隐球菌）感染病史。因此，在没有 PCR 和基于培养的微生物检测方法情况下，这些患者的阳性抗原结果可能是由于抗原的持续存在而不是存在活性微生物。

表10 FilmArray ME Panel 相对于其他参比方法的 *C. neoformans/gattii* (新型隐球菌(新生/格特)) 检测性能

隐球菌(<i>Cryptococcus</i>) 检测参比方法	阳性符合率			阴性符合率		
	TP/(TP + FN)	%	95% 置信区间	TN/(TN + FP)	%	95% 置信区间
隐球菌抗原	1/8 ^a	12.5	2.2-47.1	187/188 ^b	99.5	97.0-99.5
标准培养	2/3 ^c	66.7	20.8-93.9	1554/1557 ^d	99.8	99.4-99.9
真菌培养	0/0	-	-	22/23 ^e	95.7	79.0-99.2

a 在临床中心利用隐球菌抗原检测得出七份样本为阳性，但利用标准培养、FilmArray ME Panel 以及两种参比检测方法检测都得出阴性结果。采集这些样本的全部七名受试者在腰椎穿刺之前接受了抗真菌治疗，且/或具有 *Cryptococcus* (隐球菌) 感染病史。利用隐球菌抗原、FilmArray ME Panel 及标准培养方法检测第八份样本得出阳性结果。

b 在 BioFire 利用隐球菌抗原检测试剂盒在一份假阳性样本中检出了 *Cryptococcus* (隐球菌)。

c 利用标准培养方法检测此假阴性样本也得出阳性结果，但利用 FilmArray ME Panel 及两种参比方法得出阴性结果。实验室报告称仅回收了一种菌落。

d 在 BioFire 利用隐球菌抗原检测试剂盒在 1/3 份假阳性样本中检出了 *Cryptococcus* (隐球菌) (这是与脚注 b 所述相同的假阳性样本)。

e 利用标准培养方法、在临床中心进行的隐球菌抗原以及两种参比方法检测得出一份假阳性样本为阴性，但在 BioFire 利用隐球菌抗原检测得出阳性结果 (这是与脚注 b 所述相同的假阳性样本)。

FilmArray ME Panel 共报告了 5 份样本，含有可分辨的多种微生物检出结果 (占全部样本比例的 0.3%，5/1560；占阳性样本数的 3.7%，5/136)。每个多分析物检出结果均包含两种微生物，其中至少有一种微生物未被对照/参比方法检出 (即每份样本包含至少一项假阳性结果)。

表11 FilmArray ME Panel 确定的共检出组合

共检出组合	样本数量	(仅由 FilmArray 检出的) 不一致分析物
CMV + <i>S. pneumoniae</i> (肺炎链球菌)	1	CMV
EV + HPeV	1	EV
HSV-1 + HHV-6	1	HSV-1
HSV-2 + <i>S. agalactiae</i> (无乳链球菌)	1	<i>S. agalactiae</i> (无乳链球菌)
<i>S. pneumoniae</i> (肺炎链球菌) + VZV	1	<i>S. pneumoniae</i> (肺炎链球菌)、VZV

FilmArray ME Panel 初次检测这些样本的总体检测成功率为 98.9% (1560/1577)；17 次检测未成功 (其中 11 次是由于检测未完成，6 次是由于质控失败)。未观察到测试条泄漏。

检测预选的冻存样本

在前瞻性临床研究中，数种分析物未被遇到或检出率低。为了补充前瞻性临床研究的结果，对 235 份预选的冻存样本 (其中 25 份为阴性) 进行了评估。选择这些冻存临床样本是因为它们先前对以下其中一种分析物的检测结果呈阳性：*Cryptococcus* (隐球菌)、CMV、*E. coli* (大肠埃希菌)、*H. influenzae* (流感嗜血杆菌)、HSV-1、HSV-2、HHV-6、HPeV、*L. monocytogenes* (单核细胞增生李斯特菌)、*N. meningitidis* (脑膜炎奈瑟菌)、*S. agalactiae* (无乳

链球菌)、*S. pneumoniae* (肺炎链球菌) 以及 VZV; 或者在先前实验室检测中呈阴性。在利用 FilmArray ME Panel 进行检测之前, 利用一种分子确认检测方法 (例如, PCR 结合双向测序) 对每份样本中是否存在 (或不存在) 预期分析物进行了验证。在 210 份样本中, 此参比方法确认了其中 150 份的历史结果(150/210; 71.4%); 仅经过确认的分析物被用于计算 PPA, 但全部样本均被用于 NPA 分析, 结果如表 14 中所示。

将所有待检样本分为若干“检测组”并随机处理, 以使用户执行 FilmArray ME Panel 检测时对预期检测结果保持未知。所检测样本的可用人口统计学摘要提供在表 12 中, FilmArray ME 检测的结果提供在表 13 中。

表12.人口统计学摘要

预选的冻存样本	
样本总数	235
性别	样本数量 (%)
男性	70 (30%)
女性	90 (38%)
未知	75 (32%)
年龄组	样本数量 (%)
<2 个月	5 (2%)
2-23 个月	19 (8%)
2-17 岁	19 (8%)
18-34 岁	33 (14%)
35-64 岁	65 (28%)
65+ 岁	26 (11%)
未知	68 (29%)

表13.FilmArray ME Panel 冻存的样本性能数据摘要

分析物	阳性符合率			阴性符合率		
	TP/ (TP + FN)	%	95% 置信区间	TN/ (TN + FP)	%	95% 置信区间
细菌						
<i>E. coli</i> (大肠埃希菌) K1 株	2/2	100	34.2-100	35/35	100	90.1-100
<i>H. influenzae</i> (流感嗜血杆菌)	3/3	100	43.9-100	39/39	100	91-100
<i>L. monocytogenes</i> (单核细胞增生李斯特菌)	1/1	100	-	41/41	100	91.4-100
<i>N. meningitidis</i> (脑膜炎奈瑟菌)	7/7	100	64.6-100	34/34	100	89.8-100
<i>S. agalactiae</i> (无乳链球菌)	2/2	100	34.2-100	40/40	100	91.2-100
<i>S. pneumoniae</i> (肺炎链球菌)	17/17	100	81.6-100	21/21	100	84.5-100
病毒						
CMV	7/8	87.5	52.9-97.8	181/181	100	97.9-100

分析物	阳性符合率			阴性符合率		
	TP/ (TP + FN)	%	95% 置信区间	TN/ (TN + FP)	%	95% 置信区间
HSV-1	16/16	100	80.6-100	156/157	99.4	96.5-99.9
HSV-2	33/34	97.1	85.1-99.5	136/136	100	97.3-100
HHV-6	12/16 ^a	75.0	50.5-89.8	168/168	100	97.8-100
HPeV	2/3	66.7	20.8-93.9	187/187	100	98.0-100
VZV	22/22	100	85.1-100	162/164	98.8	95.7-99.7
酵母菌						
C. neoformans/gattii (新型隐球菌(新生/格特))	19/19 ^b	100	83.2-100	171/171	100	97.8-100

a 两份样本经测序并确认为 HHV-6A，另外 14 份样本为 HHV-6B。在四份 FilmArray 假阴性样本中，其中一份经测序并确认为 HHV-6A，剩余三份假阴性样本确认为 HHV-6B。得出 HHV-6A 的 PPA 为 50% (1/2)，95% CI 为 9.5 - 90.5%；HHV-6B 的 PPA 为 79% (11/14)，95% CI 为 52.4 - 92.4%。

b 一份样本经测序并确认为 C. gattii (格特隐球菌)，18 份为 C. neoformans (新生隐球菌)。

检测人工样本

在以论证系统性能为目的的前瞻性和冻存检测研究中，检测的 Haemophilus influenzae (流感嗜血杆菌) 等数种分析物数量不足。为补充前瞻性和冻存数据，对人工样本进行了评估。利用先前经 FilmArray 及参比方法检出对全部 ME Panel 分析物呈阴性的剩余样本，制备了替代性样本。对于每种分析物，以 2 x LoD 浓度对至少 25 份样本加样，对于剩下的样本，使用每种微生物的至少五种不同定量菌株以涵盖临床相关范围的四种其他浓度进行加样。样本制备完成后与阴性 (未加样) 样本一起随机分配，使得用户在分析样本时对每份人工样本的分析物状态保持未知。对人工样本进行冷冻，然后分配到各个前瞻性临床研究中心进行检测。FilmArray 检测的结果如表 14 中所示。

表14 使用人工样本的 FilmArray ME Panel 性能

分析物	PPA			NPA		
	TP/ (TP + FN)	%	95% 置信区间	TN/ (TN + FP)	%	95% 置信区间
E. coli (大肠埃希菌) K1 株	47/49 ^a	95.9	86.3-98.9	245/245	100	98.5-100
H. influenzae (流感嗜血杆菌)	50/50	100	92.9-100	243/244	99.5	97.7-99.9
L. monocytogenes (单核细胞增生李斯特菌)	50/50	100	92.9-100	244/244	100	98.5-100
N. meningitidis (脑膜炎奈瑟菌)	75/75	100	95.1-100	219/219	100	98.3-100
S. agalactiae (无乳链球菌)	48/50 ^b	96.0	86.5-98.9	244/244	100	98.5-100
CMV	47/49 ^c	95.9	86.3-98.9	245/245	100	98.5-100
HHV-6	50/50	100	92.9-100	243/244	99.5	97.7-99.9
HPeV	50/50	100	92.9-100	244/244	100	98.5-100

a 在 2 x LoD 浓度下观察到一项 E. coli (大肠埃希菌) K1 株假阴性结果，在 0.2 x LoD 浓度下观察到一项 E. coli (大肠埃希菌) K1 株假阴性结果。

b 两项 S. agalactiae (无乳链球菌) 假阴性结果均是在 0.2 x LoD 浓度下观察到的。

c 两项 CMV 假阴性结果均是在 0.2 x LoD 浓度下观察到的。

FilmArray 2.0 临床比较

为论证与 FilmArray 2.0 配合使用时 FilmArray ME Panel 的性能与 FilmArray 相当，对一组涵盖 FilmArray ME Panel 上全部 14 种分析物的剩余、未识别脑脊液样本和人工脑脊液样本进行了评估。共检测了 149 份样本，其中包括 21 份临床样本和 128 份人工样本。在样本集中，每种分析物至少达到五倍数量。在两个系统上对全部样本进行了评估。FilmArray 检测的结果请见表 15（FilmArray 2.0 结果用分子表示，FilmArray 结果用分母表示）。

表15 在FilmArray 2.0 (FA2.0) 和FilmArray (FA) 上进行检测时 FilmArray ME Panel 的临床性能比较摘要

分析物		阳性符合率			阴性符合率		
		FA2.0/FA	%	95% 置信区间	FA2.0/FA	%	95% 置信区间
细菌							
E. coli (大肠埃希菌) K1 株	临床	0/0	-	-	21/21	100%	84.5-100%
	人工	5/6	83.3%	43.7-97.0%	122/122	100%	97.0-100%
	总计	5/6	83.3%	43.7-97.0%	143/143	100%	97.4-100%
H. influenzae (流感嗜血杆菌)	临床	0/0	-	-	21/21	100%	84.5-100%
	人工	10/10	100%	72.3-100%	118/118	100%	96.9-100%
	总计	10/10	100%	72.3-100%	139/139	100%	97.3-100%
L. monocytogenes (单核细胞增生李斯特菌)	临床	0/0	-	-	21/21	100%	84.5-100%
	人工	5/5	100%	56.6-100%	123/123	100%	97.0-100%
	总计	5/5	100%	56.6-100%	144/144	100%	97.4-100%
N. meningitidis (脑膜炎奈瑟菌)	临床	0/0	-	-	21/21	100%	84.5-100%
	人工	11/11	100%	74.1-100%	117/117	100%	96.8-100%
	总计	11/11	100%	74.1-100%	138/138	100%	97.3-100%
S. agalactiae (无乳链球菌)	临床	1/1	100%	20.7-100%	20/20	100%	83.9-100%
	人工	5/5	100%	56.6-100%	123/123	100%	97.0-100%
	总计	6/6	100%	61.0-100%	143/143	100%	97.4-100%
S. pneumoniae (肺炎链球菌)	临床	1/1	100%	20.7-100%	20/20	100%	83.9-100%
	人工	6/7	85.7%	48.7-97.4%	120/121	99.2%	95.5-99.9%
	总计	7/8	87.5%	52.9-97.8%	140/141	99.3%	96.1-99.9%
病毒							
CMV	临床	1/1	100%	20.7-100%	20/20	100%	83.9-100%
	人工	5/5	100%	56.6-100%	123/123	100%	97.0-100%
	总计	6/6	100%	61.0-100%	143/143	100%	97.4-100%
EV	临床	1/1	100%	20.7-100%	20/20	100%	83.9-100%
	人工	11/12	91.7%	64.6-98.5%	114/116	98.3%	93.9-99.5%
	总计	12/13	92.3%	66.7-98.6%	134/136	98.5%	94.8-99.6%
HSV-1	临床	3/3	100%	43.9-100%	18/18	100%	82.4-100%
	人工	3/3	100%	43.9-100%	125/125	100%	97.0-100%
	总计	6/6	100%	61.0-100%	143/143	100%	97.4-100%
HSV-2	临床	2/2	100%	34.2-100%	19/19	100%	83.2-100%
	人工	3/3	100%	43.9-100%	125/125	100%	97.0-100%
	总计	5/5	100%	56.6-100%	144/144	100%	97.4-100%
HHV-6	临床	3/3	100%	43.9-100%	18/18	100%	82.4-100%

分析物		阳性符合率			阴性符合率		
		FA2.0/FA	%	95% 置信区间	FA2.0/FA	%	95% 置信区间
	人工	9/9	100%	70.1-100%	117/119	98.3%	94.1-99.5%
	总计	12/12	100%	75.8-100%	135/137	98.5%	94.8-99.6%
HPeV	临床	0/0	-	-	21/21	100%	84.5-100%
	人工	8/8	100%	67.6-100%	120/120	100%	96.9-100%
	总计	8/8	100%	67.6-100%	141/141	100%	97.4-100%
VZV	临床	3/3	100%	43.9-100	18/18	100%	82.4-100%
	人工	4/4	100%	51.0-100%	124/124	100%	97.0-100%
	总计	7/7	100%	64.6-100%	142/142	100%	97.4-100%
酵母菌 (Yeast)							
C. neoformans/gattii (新型隐球菌 (新生/格特))	临床	2/2	100%	34.2-100%	19/19	100%	83.2-100%
	人工	15/15	100%	79.6-100%	112/113	99.1%	95.2-99.9%
	总计	17/17	100%	81.6-100%	131/132	99.2%	95.8-99.9%
总体一致性		117/120	97.5%	92.9-99.2%	1960/1966	99.7%	99.3-99.9%

对于 21 份临床样本，FilmArray ME Panel 显示出 100% 一致性。此外，评估人工样本时，也在 14 种分析物其中的 9 种分析物上观察到了 100% 一致性。偶尔观察到了差异结果，这可能是由于加样浓度接近 LoD 导致的差异化检测结果，或是在临床基质中的最初被定性为阴性的低含量（低于 LoD）分析物的意外检测结果。综合临床和人工样本的总体 PPA 为 97.5%，双侧 95% 置信区间 (95% CI) 下限为 92.9%，总体 NPA 为 99.7%，双侧 95% CI 的下限为 99.3%。

产品分析性能

检出限

通过对含有已知浓度的一种至五种微生物（细菌、病毒和酵母菌）的人工样本的稀释样本进行检测，对 FilmArray ME Panel 分析物的检出限 (LoD) 进行预估。通过对含有预计 LoD 浓度分析物的一份人工样本的 20 份重复样本进行检测，来确认 LoD。如果在 20 份检测的重复样本中的至少 19 份中检出该微生物 (19/20 = 95%)，则可确认 LoD。

每种 FilmArray ME Panel 分析物的确认后 LoD 列于表 16 中。已对 FilmArray、FilmArray 2.0 及 FilmArray Torch 系统上的每种分析物论证了此 LoD 浓度下至少 95% 重复样本的检测结果。对于细菌和酵母菌，LoD 以 CFU/mL 或 细胞数/mL 为单位表示，对于大多数病毒，LoD 以感染单位表示（组织培养感染剂量或 TCID₅₀/mL）。对于部分病毒和细菌，LoD（也）以定量实时 PCR 检测的分子定量方法确定的核酸拷贝数/mL 为单位列出。

注：CFU/mL 是一种活性细胞测量单位，可能会低估样本中包含的遗传物质含量，特别是对于 fastidious bacteria（苛养菌）而言（例如，N. meningitidis（脑膜炎奈瑟菌）和 S. pneumoniae（肺炎链球菌））。同样，分子定量方法受限于检测方法效率以及用于确定拷贝数/mL 的标准模板的特性。

表16 FilmArray ME Panel 分析物的检出限 (LoD)

ME Panel 检测结果	所检测的菌种/分离株	LoD 浓度	LoD 浓度下的检测结果 ^a
细菌			
<i>E. coli</i> (大肠埃希菌) K1 株	<i>E. coli</i> (大肠埃希菌) K1, 菌株 C5 [Bort]; O18ac:K1:H7 型 ATCC 700973	1x10 ³ CFU/mL	20/20 100%
<i>H. influenzae</i> (流感嗜血杆菌)	<i>H. influenzae</i> (流感嗜血杆菌), 菌株 AMC 36-A-1 [572] b 型, 生物型 I ATCC 10211	1x10 ³ CFU/mL	20/20 100%
<i>L. monocytogenes</i> (单核细胞增生李斯特菌)	<i>L. monocytogenes</i> (单核细胞增生李斯特菌), 菌株 1071/53, 4b 型 ATCC 13932	1x10 ³ CFU/mL	20/20 100%
<i>N. meningitidis</i> (脑膜炎奈瑟菌)	<i>N. meningitidis</i> (脑膜炎奈瑟菌), 菌株 M-1574 [199/W135] ATCC 43744	100 CFU/mL (~1.80x10 ³ 拷贝数/mL)	19/20 95%
<i>S. agalactiae</i> (无乳链球菌)	<i>S. agalactiae</i> (无乳链球菌), 模式菌株, G19, B 群 ATCC 13813	1x10 ³ CFU/mL	20/20 100%
<i>S. pneumoniae</i> (肺炎链球菌)	<i>S. pneumoniae</i> (肺炎链球菌), 菌株 SV 1, 血清型 I ATCC 33400	100 个细胞/mL (~1.50x10 ³ 拷贝数/mL)	19/20 95%
病毒			
CMV ^b	CMV, 菌株 AD-169 Zeptomatrix 0810003CF	100 TCID ₅₀ /mL (4.30x10 ³ 拷贝数/mL)	20/20 100%
EV (A-D 属)	Coxsackievirus A6 (柯萨奇病毒 A6), A 属, 菌株 Gdula ATCC VR-1801	50 TCID ₅₀ /mL	20/20 100%
	Coxsackievirus A9 (柯萨奇病毒 A9), B 属 Zeptomatrix 0810017CF	5 TCID ₅₀ /mL	20/20 100%
	Coxsackievirus A17 (柯萨奇病毒 A17), C 属, 菌株 G-12 ATCC VR-1023	5 TCID ₅₀ /mL	20/20 100%
	EV 70, D 属, 菌株 J670/71 ATCC VR-836	50 TCID ₅₀ /mL	20/20 100%
HSV-1	HSV-1, 菌株 MacIntyre Zeptomatrix 0810005CF	250 TCID ₅₀ /mL (1.51x10 ³ 拷贝数/mL)	20/20 100%
HSV-2	HSV-2, 菌株 MS Zeptomatrix 0810006CF	50 TCID ₅₀ /mL (1.29x10 ³ 拷贝数/mL)	20/20 100%
HHV-6	HHV-6A, 菌株 U1102 NCPV 0003121v	1x10 ⁴ 拷贝数/mL	19/20 95%
	HHV-6B, 菌株 HST NCPV 0006111v	1x10 ⁴ 拷贝数/mL	19/20 95%
HPeV	HPeV, 3 型 Zeptomatrix 0810147CF	500 TCID ₅₀ /mL	19/20 95%

ME Panel 检测结果	所检测的菌种/分离株	LoD 浓度	LoD 浓度下的检测结果 ^a
VZV	VZV, 菌株 Ellen Zeptomatrix 0810171CF	0.10 TCID ₅₀ /mL (1.66x10 ³ 拷贝数/mL)	20/20 100%
酵母菌			
<i>C. neoformans/gattii</i> (新型隐球菌 (新生格特))	<i>C. Neoformans</i> (新生隐球菌) 格鲁比变种, 模式菌株, H99 [H99JP, NYSD 1649] ATCC 208821	100 CFU/mL	20/20 100%
	<i>C. gattii</i> (格特隐球菌), 菌株 A6MR38, AFLP6C, VGIIc ATCC MYA-4877		20/20 100%

^a 检测数据来自在 FilmArray 系统上所执行的 LoD 确认检测。

^b 还在 FilmArray 和 FilmArray 2.0 系统上对世界卫生组织 (WHO) CMV 国际标准品 (NIBSC 09/162) 的系列稀释样本进行了检测。在低至 5.0x10³ IU/mL (IU = 国际单位) 的浓度下, 在 100% 重复样本 (10/10) 中检出了 CMV。

分析反应性 (包容性)

通过检测能够代表 FilmArray ME Panel 分析物多样性的分离株, 对 FilmArray ME Panel 的分析反应性 (包容性) 进行了评估。选择的分离株能够代表相关的种属、亚种或血清型。首先在接近 (1-3x) 检出限 (LoD) 浓度下检测分离株, 然后在 10x LoD 浓度下利用 FilmArray ME Panel 对全部分离株进行检测。在可能的情况下, 对那些 FilmArray ME Panel 可能检测到却没有进行实验测试的不常见的菌株或血清型进行了生物信息学序列分析, 以预测其反应性。

表 17 总结了基于经验数据的 ME Panel 反应性, 并提供了基于生物信息学分析的反应性预测注释, 所有检测的分离株列于表 18-19。未观察到 FilmArray ME Panel 存在任何反应性限制。

表17 FilmArray ME Panel 分析反应性 (包容性) 摘要

FilmArray ME Panel 测试结果	所检测和检出的分离株数量	检测浓度	所检测和检出的分离株
细菌			
<i>E. coli</i> (大肠埃希菌) K1 株	5	1000 - 3000 CFU/mL	仅 K1 血清型的 <i>E. coli</i> (大肠埃希菌) 菌株
<i>H. influenzae</i> (流感嗜血杆菌)	9	1000 - 3000 CFU/mL	<i>H. influenzae</i> (流感嗜血杆菌) 的非分型和分型 (a-f 型) 菌株
<i>L. monocytogenes</i> (单核细胞增生李斯特菌)	6	1000 - 3000 CFU/mL	<i>L. monocytogenes</i> (单核细胞增生李斯特菌) 的 1/2a、1/2b 以及 4b 型 ^a
<i>N. meningitidis</i> (脑膜炎奈瑟菌)	7	100 - 300 CFU/mL	有荚膜的 <i>N. meningitidis</i> (脑膜炎奈瑟菌) (血清型 W135、A、B、C、D、Y 以及 DNA 来自一个含 <i>ctrA</i> 基因变种的菌株)
<i>S. agalactiae</i> (无乳链球菌)	5	1000 - 3000 CFU/mL	<i>S. agalactiae</i> (无乳链球菌) 的多个血清型或分离株 (B 群链球菌 (Streptococcus))

FilmArray ME Panel 测试结果	所检测和检出的分离株数量	检测浓度	所检测和检出的分离株
<i>S. pneumoniae</i> (肺炎链球菌)	7	100 - 300 个细胞/mL	<i>S. pneumoniae</i> (肺炎链球菌) 的多个血清型
病毒			
CMV	5	100 - 300 TCID ₅₀ /mL (4.3x10 ³ - 1.3x10 ⁴ 拷贝数/mL)	Cytomegalovirus (巨细胞病毒) 的多个毒株
EV	22	5 - 150 TCID ₅₀ /mL	来自全部种属 (A-D) 及数个血清型的人类 Enterovirus (肠道病毒)、Coxsackievirus (柯萨奇病毒) 及 Echovirus (埃可病毒) 的代表性分离株 ^b
HSV-1	5	250 - 750 TCID ₅₀ /mL (1.5x10 ³ - 4.5x10 ³ 拷贝数/mL)	Herpes simplex virus 1 (单纯疱疹病毒 1 型) 的多个毒株
HSV-2	5	50 - 150 TCID ₅₀ /mL (1.3x10 ³ - 3.9x10 ³ 拷贝数/mL)	Herpes simplex virus 2 (单纯疱疹病毒 2 型) 的多个毒株
HHV-6	4	1x10 ⁴ - 3x10 ⁴ 拷贝数/mL	Human herpesvirus 6 (人类疱疹病毒 6 型) 的 A 和 B 变种
HPeV	6	500 - 5000 TCID ₅₀ /mL	Human parechovirus (人双埃可病毒) 的 1-6 血清型 ^c
VZV	5	0.1 - 0.3 TCID ₅₀ /mL (1.7x10 ³ - 5x10 ³ 拷贝数/mL)	Varicella zoster virus (水痘-带状疱疹病毒) 的多个毒株
酵母菌			
<i>C. neoformans/gattii</i> (新型隐球菌 (新生/格特))	10 (每个种属 5 个)	100 - 300 CFU/mL	新生 <i>Cryptococcus neoformans</i> (新生隐球菌) 和 <i>Cryptococcus gattii</i> (格特隐球菌) 的多个毒株、血清型和基因型

^a 可用序列的生物信息学预测, FilmArray ME Panel 将与 *L. monocytogenes* (单核细胞增生李斯特菌) 目前已表征的所有菌株和血清型发生反应。

^b 可用序列的生物信息学预测, FilmArray ME Panel 将与人类 Enterovirus (肠道病毒) (包括 enteroviruses (肠道病毒)、enteroviruses (柯萨奇病毒) 以及 echoviruses (埃可病毒)) 所有已知血清型 (> 100) 发生反应。

^c 基于序列分析, 还预测 FilmArray ME Panel 与 HPeV 血清型 7 和 8 发生反应。没有序列数据可用于预测与其他血清型之间的反应性。

表18 在接近 (1-3x) LoD 下检测和 FilmArray ME Panel 检出的细菌分离株

分离株	菌株/血清型信息	分离株 ID	菌株/血清型信息
<i>E. coli</i> (大肠埃希菌) K1 株		<i>S. agalactiae</i> (无乳链球菌)	
ATCC 700973	血清型 O18ac:K1:H7	ATCC 13813	血清型 Ia/c
BEI NR-17666	血清型 O2:K1:H4	ATCC 12403	血清型 III
BEI NR-17674	血清型 O16:K1:H-	ATCC BAA-611	血清型 V
NCTC 9007	血清型 O9:K1:H-	临床分离株 - 2010	未知血清型
NCTC 9045	血清型 O45:K1:H10	NCTC 8017	未知血清型

分离株	菌株/血清型信息	分离株 ID	菌株/血清型信息
<i>H. influenzae</i> (流感嗜血杆菌)		<i>N. meningitidis</i> (脑膜炎奈瑟菌)	
ATCC 51907	非分型[菌株 Rd [KW20]]	ATCC 43744	血清型 W135
ATCC 11116	非分型, 埃及嗜血杆菌(<i>aegyptius</i>)	ATCC 13077	血清型 A
ATCC 9006	a 型[菌株 AMC 36-A-3]	ATCC 13090	血清型 B
ATCC 31512	b 型[菌株 Rab]	ATCC 13102	血清型 C
ATCC 10211	b 型[生物型 1]	ATCC 13113	血清型 D
ATCC 49699	c 型[菌株 C 9007]	ATCC 35561	血清型 Y
ATCC 9008	d 型[菌株 AMC 36-A-6]	<i>ctrA</i> 变种	含 <i>ctrA</i> 基因变种的菌株 ⁷²
ATCC 8142	e 型[菌株 AMC 36-A-7]		-
ATCC 700223	f 型[菌株 GA-1264]	<i>S. pneumoniae</i> (肺炎链球菌)	
<i>L. monocytogenes</i> (单核细胞增生李斯特菌)		ATCC 33400	血清型 1
FSL-J2-020	1/2a 型	ATCC BAA-334	血清型 4
FSL-C1-056	1/2a 型	ATCC BAA-341	血清型 5
FSL-J2-064	1/2b 型	NCTC 11900	血清型 11A
临床分离株-2009 CDPH	1/2b 型	ATCC 700672	血清型 14
FSL-J1-110	4b 型	ATCC 700673	血清型 19A
ATCC 13932	4b 型	ATCC 49619	血清型 19F

表19 在接近 LoD (1-3x) 下检测和 FilmArray ME Panel 检出的病毒分离株

分离株	菌株/血清型信息	分离株 ID	菌株/血清型信息
CMV		HSV-1	
Zeptomatrix 0810003CF	菌株 AD-169	Zeptomatrix 0810005CF	菌株 MacIntyre
ATCC VR-977	菌株 Towne	ATCC VR-733	菌株 F
ATCC VR-1590	菌株 Merlin	ATCC VR-260	菌株 HF
ATCC VR-807	菌株 Davis	ATCC VR-1493	菌株 KOS
NCPV 0302162v	菌株 Toledo	ATCC VR-1778	亦称 ATCC-2011-1
EV		HSV-2	
ATCC VR-1801	Coxsackievirus A6 (柯萨奇病毒 A6)	Zeptomatrix 0810006CF	菌株 MS
Zeptomatrix 0810017CF	Coxsackievirus A9 (柯萨奇病毒 A9)	ATCC VR-734	菌株 G
ATCC VR-168	Coxsackievirus A10 (柯萨奇病毒 A10)	ATCC VR-1779	亦称 ATCC-2011-2
NCPV 0812071v	Coxsackievirus A16 (柯萨奇病毒 A16)	NCPV 0406272v	菌株 131596
ATCC VR-1023	Coxsackievirus A17 (柯萨奇病毒 A17)	NCPV 0104152v	菌株 HG52
ATCC VR-850	Coxsackievirus A21 (柯萨奇病毒 A21)	HHV-6	
ATCC VR-583	Coxsackievirus A24 (柯萨奇病毒 A24)	NCPV 0003121v	6A - 菌株 U1102
NCPV 0812078v	Coxsackievirus B1 (柯萨奇病毒 B1)	NCPV 0006111v	6B - 菌株 HST

分离株	菌株/血清型信息	分离株 ID	菌株/血清型信息
NCPV 0812142v	Coxsackievirus B2 (柯萨奇病毒 B2)	ATCC VR-1480	6B - 菌株 SF
Zeptomatrix 0810074CF	Coxsackievirus B3 (柯萨奇病毒 B3)	Zeptomatrix 0810072CF	6B - 菌株 Z29
Zeptomatrix 0810075CF	Coxsackievirus B4 (柯萨奇病毒 B4)	HPeV	
Zeptomatrix 0810019CF	Coxsackievirus B5 (柯萨奇病毒 B5)	Zeptomatrix 0810145CF	血清型 1
ATCC VR-35	Echovirus (埃可病毒) 5	Zeptomatrix 0810146CF	血清型 2
Zeptomatrix 0810076CF	Echovirus (埃可病毒) 6	Zeptomatrix 0810147CF	血清型 3
Zeptomatrix 0810077CF	Echovirus (埃可病毒) 9	Zeptomatrix 0810148CF	血清型 4
ATCC VR-46	Echovirus (埃可病毒) 16	Zeptomatrix 0810149CF	血清型 5 ^a
NCPV 0901047v	Echovirus (埃可病毒) 18	Zeptomatrix 0810150CF	血清型 6
ATCC VR-49	Echovirus (埃可病毒) 19	VZV	
ATCC VR-1660	Echovirus (埃可病毒) 30	Zeptomatrix 0810171CF	Ellen (亦称 ATCC VR-1367)
Zeptomatrix 0810237CF	Enterovirus (肠道病毒) 68 (亦称 Rhinovirus (鼻病毒) 87)	Zeptomatrix 0810172CF	分离株 A
ATCC VR-836	Enterovirus (肠道病毒) 70	Zeptomatrix 0810173CF	分离株 B
NCPV 0812215v	Enterovirus (肠道病毒) 71	Zeptomatrix 0810168 CF	菌株 275
		ATCC VR-916	Webster

^a 在5000 TCID₅₀/mL (10x LoD) 浓度下检出。所有其他检测的血清型是在 500-1500 TCID₅₀/mL (1-3x LoD) 浓度下检出的。

表20 在接近 (1-3x) LoD 下检测和 FilmArray ME Panel 检出的酵母菌分离株

分离株	菌株信息	分离株 ID	菌株信息
<i>C. neoformans</i> (新生隐球菌)		<i>C. neoformans</i> (格特隐球菌)	
ATCC 32045	未知血清型 模式菌株, CBS 132	ATCC MYA-4560	血清型 B 菌株 WM179, VGI 型
ATCC 208821	血清型 A, 菌株 H99 格鲁比变种的模式菌株	ATCC MYA-4094	血清型 B 菌株 R272, VGIIb 型
ATCC MYA-4564	血清型 A 菌株 WM148, VNI 型	ATCC MYA-4877	未知血清型 菌株 R38, VGIIc 型
ATCC MYA-4566	血清型 AD 菌株 WM628, VNIII 型	ATCC MYA-4562	血清型 B 菌株 WM161, VGIII 型
ATCC MYA-4567	血清型 D 菌株 WM629, VNIV 型	ATCC MYA-4563	血清型 C 菌株 WM779, VGIV 型

分析特异性 (交叉反应性和排他性)

通过检测高浓度的测试条中已涵盖 (利用 ME Panel 检测确定) 和测试条未涵盖 (不适合利用 ME Panel 检测确定) 的微生物, 评估了 FilmArray ME Panel 检测中非特异性扩增和检出的可能性 (交叉反应性)。

检测了多个测试条涵盖的微生物（见“检出限”部分中的表 16）和测试条未涵盖的微生物（见下文），并额外进行了生物信息学分析以确定潜在的交叉反应性序列或微生物。基于以下数个因素的组合选择用于检测的测试条未涵盖微生物：(1) 与 ME Panel 所检出种属的相关性（近邻），(2) 临床相关性，(3) 存在于脑脊液中的可能性，以及 (4) 与 ME Panel 检测引物的遗传相似性（通过生物信息学分析确定）。

在检测之前，进行了生物信息学分析以识别潜在的交叉反应性序列或微生物。分析表明，FilmArray ME Panel Haemophilus influenzae（流感嗜血杆菌）检测试剂可能与其他嗜血杆菌属（H. haemolyticus 溶血性嗜血杆菌, H. parainfluenzae 副流感嗜血杆菌, 以及 H. sputorum 唾液嗜血杆菌）发生交叉反应，且肠道病毒检测试剂可能会检出多个密切相关的人鼻病毒（Rhinovirus）血清型。嗜血杆菌属和鼻病毒主要存在于上呼吸道，极少从脑脊液中分离出来。表 21 列出了不在 FilmArray ME Panel 检测范围的细菌、病毒、真菌以及原生生物。基于培养物的浓度，所有微生物均是在最高可能浓度下检测的（一般来说，细菌为 $\geq 1.0 \times 10^6$ CFU/mL，病毒为 $\geq 1.0 \times 10^4$ 个单位/mL，真菌和原生生物为 $\geq 1.0 \times 10^5$ 个细胞/mL）。检测确认了生物信息学分析所预测的嗜血杆菌属及 Rhinovirus（鼻病毒）的交叉反应性，而且还观察到与 Cryptococcus amyloletus（淀粉隐球菌）之间的交叉反应性，这是 Cryptococcus neoformans（新生隐球菌）的近邻，不会感染人类。未预测或观察到任何其他交叉反应性。

注：处理脑脊液样本时应谨慎，以预防被呼吸道的 potentially cross-reactive commensal（潜在交叉反应性共生菌）或病原体污染。

表21 FilmArray ME Panel 测试条未涵盖微生物（交叉反应性微生物用粗体表示）

Gram-positive Bacteria (革兰氏阳性菌)	<i>Bacillus cereus</i> (蜡样芽胞杆菌)	<i>Bacillus subtilis</i> (枯草杆菌)	<i>Corynebacterium striatum</i> (纹带棒状杆菌)	<i>Corynebacterium urealyticus</i> (解脲棒状杆菌)
	<i>Enterococcus faecalis</i> (粪肠球菌)	<i>Enterococcus faecium</i> (屎肠球菌)	<i>Listeria ivanovii</i> (依氏李斯特菌)	<i>Listeria innocua</i> (无害李斯特菌)
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (结核分支杆菌)	<i>Propionibacterium acnes</i> (痤疮丙酸杆菌)	<i>Staphylococcus aureus</i> (金黄色葡萄球菌)	<i>Staphylococcus capitis</i> (头状葡萄球菌)
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (表皮葡萄球菌)	<i>Staphylococcus haemolyticus</i> (溶血葡萄球菌)	<i>Staphylococcus hominis</i> (人葡萄球菌)	<i>Staphylococcus lugdunensis</i> (里昂葡萄球菌)
	<i>Staphylococcus saprophyticus</i> (腐生葡萄球菌)	<i>Staphylococcus warneri</i> (沃氏葡萄球菌)	<i>Streptococcus anginosus</i> (咽峡炎链球菌)	<i>Streptococcus bovis</i> (牛链球菌)
	<i>Streptococcus dysgalactiae</i> (停乳链球菌)	<i>Streptococcus intermedius</i> (中间链球菌)	<i>Streptococcus mitis</i> (轻型链球菌) (<i>tigurinus</i>)	<i>Streptococcus mutans</i> (变异链球菌)
	<i>Streptococcus oralis</i> (口腔链球菌)	<i>Streptococcus pseudopneumoniae</i> (假肺炎链球菌)	<i>Streptococcus pyogenes</i> (酿脓链球菌)	<i>Streptococcus salivarius</i> (唾液链球菌)
	<i>Streptococcus sanguinis</i> (血链球菌)			
Gram-negative Bacteria (革兰氏阴性菌)	<i>Acinetobacter baumannii</i> (鲍曼不动杆菌)	<i>Acinetobacter lwoffii</i> (鲁氏不动杆菌)	<i>Citrobacter freundii</i> (弗氏柠檬酸杆菌)	<i>Citrobacter koseri</i> (克氏柠檬酸杆菌)
	<i>Cronobacter sakazakii</i>	<i>Elizabethkingia meningoseptica</i>	<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>

	(阪崎肠杆菌)	(脑膜败血症伊丽莎白菌)	(产气肠杆菌)	(阴沟肠杆菌)
	<i>Escherichia coli</i> (non-K1) (大肠埃希菌) (非K1株)	<i>Escherichia fergusonii</i> (费格森埃希菌)	<i>Escherichia hermannii</i> (赫氏埃希菌)	<i>Escherichia vulneris</i> (伤口埃希菌)
	<i>Haemophilus ducreyi</i> (杜克嗜血杆菌)	<i>Haemophilus haemolyticus</i> (溶血嗜血杆菌) ^a	<i>Haemophilus parahaemolyticus</i> (副溶血嗜血杆菌)	<i>Haemophilus parainfluenzae</i> (副流感嗜血杆菌) ^a
	<i>Haemophilus sputorum</i> (唾液嗜血杆菌) ^a	<i>Klebsiella pneumonia</i> (肺炎克雷伯菌)	<i>Morganella morganii</i> (摩氏摩根菌)	<i>Neisseria meningitidis</i> (Unencapsulated) (脑膜炎奈瑟菌) (无荚膜)
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (淋病奈瑟菌)	<i>Neisseria lactamica</i> (乳糖奈瑟菌)	<i>Neisseria mucosa</i> (粘液奈瑟菌)	<i>Neisseria sicca</i> (干燥奈瑟菌)
	<i>Pantoea agglomerans</i> (成团泛菌)	<i>Proteus mirabilis</i> (奇异变形杆菌)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (绿脓杆菌)	<i>Salmonella bongori</i> (邦戈尔沙门氏菌)
	<i>Salmonella enterica</i> (肠道沙门氏菌)	<i>Serratia marcescens</i> (粘质沙雷氏菌)	<i>Shigella boydii</i> (鲍氏志贺菌)	<i>Shigella flexneri</i> (福氏志贺菌)
	<i>Shigella sonnei</i> (宋内氏志贺菌)	<i>Sphingomonas paucimobilit</i> (少动鞘氨醇单胞菌)	<i>Treponema pallidum</i> (梅毒螺旋体)	
病毒	Adenovirus A12 (腺病毒 A12)	Dengue virus (Type 2) (登革病毒) (2型)	Human Rhinovirus B83 (人鼻病毒 B83) ^b	Parainfluenza virus 1 (副流感病毒 1 型)
	Adenovirus B35 (腺病毒 B35)	Epstein-Barr Virus (EB 病毒)	Influenza A H1N1 (甲型流感病毒 H1N1 亚型)	Parainfluenza virus 2 (副流感病毒 2 型)
	Adenovirus C2 (腺病毒 C2)	Hepatitis B virus (HBV) (乙型肝炎病毒)	Influenza A H1N1-2009 (甲型流感病毒 H1N1-2009 亚型)	Parainfluenza virus 3 (副流感病毒 3 型)
	Adenovirus D20 (腺病毒 D20)	Hepatitis C virus (HCV) (丙型肝炎病毒)	Influenza A H3N2 (甲型流感病毒 H3N2 亚型)	Parainfluenza virus 4 (副流感病毒 4 型)
	Adenovirus E4 (腺病毒 E4)	Human Herpesvirus 7 (人疱疹病毒 7 型)	Influenza B (乙型流感病毒)	Parvovirus B19 (细小病毒 B19)
	Adenovirus F41 (腺病毒 F41)	Human herpesvirus 8 (人疱疹病毒 8 型)	Japanese Encephalitis Virus (乙型脑炎病毒)	Respiratory Syncytial Virus (呼吸道合胞体病毒)
	BK polyoma virus (BK 多瘤病毒)	Human Immunodeficiency Virus (人类免疫缺陷病毒)	JC polyoma virus (JC 多瘤病毒)	Rotavirus (轮状病毒)
	Coronavirus 229E (冠状病毒 229E)	Human Rhinovirus A1 (人鼻病毒 A1) ^b	La Crosse Encephalitis Virus (拉克罗斯脑炎病毒)	Rubella Virus (风疹病毒)
	Coronavirus NL63 (冠状病毒 NL63)	Human Rhinovirus A16 (人鼻病毒 A16) ^b	Measles Virus (麻疹病毒)	St. Louis Encephalitis Virus (圣路易斯脑炎病毒)
	Coronavirus OC43 (冠状病毒 OC43)	Human Rhinovirus B3 (人鼻病毒 B3) ^b	Mumps Virus (腮腺炎病毒)	West Nile Virus (西尼罗河病毒)
真菌	<i>Aspergillus fumigatus</i> (烟曲霉菌)	<i>Candida krusei</i> (克柔念珠菌)	<i>Candida tropicalis</i> (热带假丝酵母)	<i>Cryptococcus amyloletus</i> (淀粉隐球菌) ^c
	<i>Candida albicans</i> (白色念珠菌)	<i>Candida parapsilosis</i> (近平滑念珠菌)	<i>Cryptococcus albidus</i> (浅白隐球菌)	<i>Cryptococcus laurentii</i> (罗伦隐球菌)
	<i>Cryptococcus uniguttulatus</i>	<i>Filobasidium capsuligenum</i>		

	(指甲隐球菌)	(荚果绒黑粉菌)	
致病原生物	<i>Naegleria fowleri</i> (纳氏虫)	<i>Toxoplasma gondii</i> (鼠弓形体)	

- a FilmArray ME Panel 检出为 *Haemophilus influenzae* (流感嗜血杆菌)。*H. Haemolyticus* (溶血嗜血杆菌) 是上呼吸道中的一种共生细菌, 极少从脑脊液中分离出。仅在 $> 1 \times 10^5$ CFU/mL 浓度下观察到交叉反应性。*H. parainfluenzae* (副流感嗜血杆菌) 和 *H. sputorum* (唾液嗜血杆菌) 是 *H. parainfluenzae* (副流感嗜血杆菌) 族中的密切相关物种, 通常被描述为上呼吸道的共生细菌, 很少从脑脊液中分离出来。在 $> 5.0 \times 10^6$ CFU/mL 的浓度下观察到与这些物种的交叉反应。
- b FilmArray ME Panel 检出为 Enterovirus (肠道病毒)。*Human Rhinoviruses* (人鼻病毒) 是呼吸道病原体, 极少从脑脊液中分离出。
- c FilmArray ME Panel 检出为 *Cryptococcus neoformans/gattii* (新型隐球菌 (新生/格特))。*C. amyloletus* (淀粉隐球菌) 不是从人体中分离出来的 (正常栖息环境为昆虫幼虫粪便)。

重现性

在 FilmArray 和 FilmArray 2.0 上进行了多中心和多系统重现性研究, 以确定 FilmArray Meningitis/Encephalitis (ME) Panel 的重现性。在三个检测中心 (FilmArray) 或在一个中心的三台检测系统上 (FilmArray 2.0) 对人工样本进行了重现性检测。该研究考虑了一系列因研究中心或检测系统、日期、操作者 (每个中心或检测系统至少两名操作者)、测试条批次 (至少三个) 以及仪器 (每个中心至少三台, 每个系统至少六台) 带来的潜在变化。样本中包含九种不同 ME Panel 分析物的不同组合, 每种分析物采用三种不同的浓度 (阴性、弱阳性和中度阳性)。在五个不同的日期对冷冻样本进行检测, 对于每份样本, 均在 FilmArray 上和 FilmArray 2.0 上对 90 个数据点进行检测。

每种分析物的结果摘要 (与预期结果的符合率 (%)) (按中心或系统划分) 请见表 22。每种阳性检测的 T_m 值重现性 (中心或系统内) 请见表 23。

经论证, 对于所有分析物, FilmArray ME Panel 在 FilmArray 与 FilmArray 2.0 上的重现性相似, 每种检测的 T_m 值标准差为 $\pm 0.5^\circ\text{C}$ 或以下。

注: 还在另一项类似研究中评估了 FilmArray ME Panel 结果在 FilmArray Torch 系统上的重现性, 得出了类似的结果 (在 $\geq 95.6\%$ 的所检样本中得出与预期 Detected [已检出] 和 Not Detected [未检出] 结果的一致性, 每种检测的 T_m 值标准差为 $\pm 0.5^\circ\text{C}$ 或以下)。

表22 FilmArray ME Panel 检测结果在 FilmArray 及FilmArray 2.0 上的重现性

检测结果 (检测的微生物/ 分离株)	测试浓度	预期结果	与预期结果的一致性							
			FilmArray				FilmArray 2.0			
			中心 A	中心 B	中心 C	所有中心 (95% 置信 区间)	系统 A	系统 B	系统 C	所有系统 (95% 置信 区间)
细菌										
E. Coli (大肠埃希菌) K1 株 (ATCC 700973)	中度阳性 3× LoD 3x10 ³ CFU/mL	Detected (已检出)	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96.0%-100%)	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96.0%-100%)
	弱阳性 1× LoD 1x10 ³ CFU/mL	Detected (已检出)	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96.0%-100%)	29/30 96.7%	29/30 96.7%	29/30 96.7%	87/90 96.7% (90.6%-99.3%)
	阴性 (无分析物)	Not Detected (未检出)	60/60 100%	60/60 100%	60/60 100%	180/180 100% (98.0%-100%)	60/60 100%	60/60 100%	60/60 100%	180/180 100% (98.0%-100%)
H. influenzae (流感嗜血杆菌) (ATCC 10211)	中度阳性 3× LoD 3x10 ³ CFU/mL	Detected (已检出)	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96.0%-100%)	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96.0%-100%)
	弱阳性 1× LoD 1x10 ³ CFU/mL	Detected (已检出)	29/30 96.7%	30/30 100%	30/30 100%	89/90 98.9% (94.0%-100%)	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96.0%-100%)
	阴性 (无分析物)	Not Detected (未检出)	60/60 100%	60/60 100%	60/60 100%	180/180 100% (98.0%-100%)	60/60 100%	60/60 100%	60/60 100%	180/180 100% (98.0%-100%)
L. monocytogenes (单核细胞增生李斯)	中度阳性 3× LoD 3x10 ³ CFU/mL	Detected (已检出)	29/30 96.7%	30/30 100%	30/30 100%	89/90 98.9% (94.0%-100%)	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96.0%-100%)

检测结果 (检测的微生物/ 分离株)	测试浓度	预期结果	与预期结果的一致性							
			FilmArray				FilmArray 2.0			
			中心 A	中心 B	中心 C	所有中心 (95% 置信 区间)	系统 A	系统 B	系统 C	所有系统 (95% 置信 区间)
特菌) (ATCC 13932)	弱阳性 1× LoD 1x10 ³ CFU/mL	Detected (已检出)	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96.0%-100%)	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96.0%-100%)
	阴性 (无分析物)	Not Detected (未检出)	60/60 100%	60/60 100%	60/60 100%	180/180 100% (98.0%-100%)	60/60 100%	60/60 100%	60/60 100%	180/180 100% (98.0%-100%)
N. meningitidis (脑膜炎奈瑟菌)	阴性 (无分析物)	Not Detected (未检出)	120/120 100%	120/120 100%	120/120 100%	360/360 100% (99.0%-100%)	120/120 100%	120/120 100%	120/120 100%	360/360 100% (99.0%-100%)
S. agalactiae (无乳链球菌) (ATCC 13813)	中度阳性 3× LoD 3x10 ³ CFU/mL	Detected (已检出)	29/30 96.7%	30/30 100%	27/30 90.0%	88/90 95.6% (89.0%-98.8%)	29/30 96.7%	30/30 100%	29/30 96.7%	88/90 97.8% (92.2%-99.7%)
	弱阳性 1× LoD 1x10 ³ CFU/mL	Detected (已检出)	26/30 86.7%	30/30 100%	27/30 90.0%	83/90 92.2% (84.6%-96.8%)	29/30 96.7%	29/30 96.7%	30/30 100%	88/90 97.8% (92.2%-99.7%)
	阴性 (无分析物)	Not Detected (未检出)	60/60 100%	60/60 100%	60/60 100%	180/180 100% (98.0%-100%)	60/60 100%	60/60 100%	60/60 100%	180/180 100% (98.0%-100%)
S. pneumoniae (肺炎链球菌)	阴性 (无分析物)	Not Detected (未检出)	118/120 98.3%	118/120 98.3%	118/120 98.3%	354/360 ^a 98.3% (96.4%-99.4%)	120/120 100%	120/120 100%	120/120 100%	360/360 100% (99.0%-100%)
病毒										
CMV	阴性 (无分析物)	Not Detected (未检出)	120/120 100%	120/120 100%	120/120 100%	360/360 100% (99.0%-100%)	120/120 100%	120/120 100%	120/120 100%	360/360 100% (99.0%-100%)

检测结果 (检测的微生物/ 分离株)	测试浓度	预期结果	与预期结果的一致性							
			FilmArray			FilmArray 2.0				
			中心 A	中心 B	中心 C	所有中心 (95% 置信 区间)	系统 A	系统 B	系统 C	所有系统 (95% 置信 区间)
EV Coxsackievirus A9 (柯萨奇病毒 A9) (Zeptomatrix 0810017CF)	中度阳性 3× LoD 15 TCID ₅₀ /mL	Detected (已检出)	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96.0%-100%)	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96.0%-100%)
	弱阳性 1× LoD 5 TCID ₅₀ /mL	Detected (已检出)	30/30 100%	30/30 100%	28/30 93.3%	88/90 97.8% (92.2%-99.7%)	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96.0%-100%)
	阴性 (无分析物)	Not Detected (未检出)	60/60 100%	60/60 100%	60/60 100%	180/180 100% (98.0%-100%)	60/60 100%	60/60 100%	60/60 100%	180/180 100% (98.0%-100%)
HSV-1	阴性 (无分析物)	Not Detected (未检出)	120/120 100%	120/120 100%	120/120 100%	360/360 100% (99.0%-100%)	120/120 100%	120/120 100%	120/120 100%	360/360 100% (99.0%-100%)
HSV-2 (Zeptomatrix 0810006CF)	中度阳性 3× LoD 150 TCID ₅₀ /mL	Detected (已检出)	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96.0%-100%)	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96.0%-100%)
	弱阳性 1× LoD 50 TCID ₅₀ /mL	Detected (已检出)	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96.0%-100%)	30/30 100%	30/30 100%	29/30 96.7%	89/90 98.9% (94.0%-100%)
	阴性 (无分析物)	Not Detected (未检出)	60/60 100%	60/60 100%	60/60 100%	180/180 100% (98.0%-100%)	60/60 100%	60/60 100%	60/60 100%	180/180 100% (98.0%-100%)
HHV-6	阴性 (无分析物)	Not Detected (未检出)	120/120 100%	119/120 99.2%	120/120 100%	359/360 99.7% (98.5%-100%)	120/120 100%	120/120 100%	120/120 100%	360/360 100% (99.0%-100%)

检测结果 (检测的微生物/ 分离株)	测试浓度	预期结果	与预期结果的一致性							
			FilmArray				FilmArray 2.0			
			中心 A	中心 B	中心 C	所有中心 (95% 置信 区间)	系统 A	系统 B	系统 C	所有系统 (95% 置信 区间)
HPeV (Zeptomatrix 0810147CF)	中度阳性 3× LoD 1.5×10 ³ TCID ₅₀ /mL	Detected (已检出)	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96.0%-100%)	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96.0%-100%)
	弱阳性 1× LoD 500 TCID ₅₀ /mL	Detected (已检出)	29/30 96.7%	30/30 100%	30/30 100%	89/90 98.9% (94.0%-100%)	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96.0%-100%)
	阴性 (无分析物)	Not Detected (未检出)	60/60 100%	60/60 100%	60/60 100%	180/180 100% (98.0%-100%)	60/60 100%	60/60 100%	60/60 100%	180/180 100% (98.0%-100%)
VZV (Zeptomatrix 0810171CF)	中度阳性 3× LoD 0.3 TCID ₅₀ /mL	Detected (已检出)	29/30 96.7%	30/30 100%	30/30 100%	89/90 98.9% (94.0%-100%)	30/30 100%	30/30 100%	29/30 96.7%	89/90 98.9% (94.0%-100%)
	弱阳性 1× LoD 0.1 TCID ₅₀ /mL	Detected (已检出)	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96.0%-100%)	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96.0%-100%)
	阴性 (无分析物)	Not Detected (未检出)	60/60 100%	60/60 100%	60/60 100%	180/180 100% (98.0%-100%)	60/60 100%	60/60 100%	60/60 100%	180/180 100% (98.0%-100%)
酵母菌 (YEAST)										
C. neoformans/ gattii (新型隐球菌 (新生/格特))	中度阳性 30× ^b or 3× LoD 3×10 ³ CFU/mL (FilmArray) 300 CFU/mL (FilmArray 2.0)	Detected (已检出)	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96.0%-100%)	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96.0%-100%)

检测结果 (检测的微生物/ 分离株)	测试浓度	预期结果	与预期结果的一致性							
			FilmArray			FilmArray 2.0				
			中心 A	中心 B	中心 C	所有中心 (95% 置信 区间)	系统 A	系统 B	系统 C	所有系统 (95% 置信 区间)
C. gattii (格特隐球菌) (ATCC MYA-4877)	弱阳性 10x^b 或 1x LoD 1x10 ³ CFU/mL (FilmArray) 100 CFU/mL (FilmArray 2.0)	Detected (已检出)	30/30 100%	30/30 100%	30/30 100%	90/90 100% (96.0%-100%)	30/30 100%	30/30 100%	28/30 93.3%	88/90 97.8% (92.2%-99.7%)
	阴性 (无分析物)	Not Detected (未检出)	60/60 100%	60/60 100%	60/60 100%	180/180 100% (98.0%-100%)	60/60 100%	60/60 100%	60/60 100%	180/180 100% (98.0%-100%)

a 报告了六例假阳性 *S. pneumoniae* (肺炎链球菌) 结果。这些非预期结果在三个检测中心、不同样本、不同日期以及不同测试条批次均观察到。全部重复性检测中观察到的 *S. pneumoniae* (肺炎链球菌) 假阳性结果的总发生率为 < 1%。

b 对于综合 *Cryptococcus neoformans/gattii* (新型隐球菌 (新生/格特)) 检测结果, 在 FilmArray 系统上, *C. gattii* (格特隐球菌) 是在相当 10x 和 30x LoD 浓度下检测的, 而在 FilmArray 2.0 系统上, *C. gattii* (格特隐球菌) 是在预期 1x 和 3x LoD 浓度下检测的。

表23 选定 FilmArray ME Panel 检测在 FilmArray 及 FilmArray 2.0 上的 Tm 值重现性 (°C)

检测结果 (检测的微生物 分离株)	检测试剂	检测浓度 (x LoD)	平均 Tm (°C) (±StDev)							
			FilmArray				FilmArray 2.0			
			中心 A	中心 B	中心 C	所有中心	系统 A	系统 B	系统 C	所有系统
RNA Process Control (RNA 过程质控)	yeastRNA		82.4	82.5	82.0	82.3	81.7	81.9	81.7	81.8
			±0.2	±0.3	±0.2	±0.3	±0.3	±0.3	±0.3	±0.3
PCR2 Control (PCR2 质控)	PCR2		76.5	76.6	76.1	76.4	75.5	75.7	75.5	75.6
			±0.1	±0.3	±0.2	±0.3	±0.3	±0.3	±0.3	±0.3
细菌										
E. Coli (大肠埃希菌) K1 株 (ATCC 700973)	Ecoli 3	3× LoD	82.9	82.8	82.6	82.8	82.1	82.3	82.1	82.2
			±0.1	±0.3	±0.1	±0.3	±0.3	±0.3	±0.3	±0.3
		1× LoD	83.0	83.1	82.6	82.9	82.2	82.4	82.3	82.3
			±0.1	±0.3	±0.2	±0.3	±0.3	±0.3	±0.3	±0.3
H. influenzae (流感嗜血杆菌) (ATCC 10211)	Hinfluenzae 1	3× LoD	78.6	78.6	78.2	78.5	77.9	77.9	77.7	77.8
			±0.1	±0.4	±0.2	±0.4	±0.3	±0.3	±0.2	±0.3
		1× LoD	78.6	78.7	78.3	78.5	78.0	78.0	77.9	78.0
			±0.2	±0.3	±0.2	±0.3	±0.3	±0.3	±0.3	±0.3
	Hinfluenzae 2	3× LoD	82.0	81.9	81.6	81.8	81.0	81.1	81.0	81.0
			±0.1	±0.4	±0.2	±0.3	±0.2	±0.2	±0.2	±0.2
1× LoD	82.0	82.0	81.7	81.9	81.2	81.3	81.2	81.2		
	±0.1	±0.3	±0.2	±0.3	±0.2	±0.2	±0.3	±0.2		
L. monocytogenes (单核 细胞增生李斯特菌) (ATCC 13932)	Lmonocytogenes	3× LoD	80.4	80.6	80.2	80.4	80.0	80.1	80.0	80.0
			±0.2	±0.3	±0.2	±0.3	±0.4	±0.3	±0.3	±0.3
		1× LoD	80.5	80.6	80.1	80.4	80.0	80.1	79.9	80.0
			±0.2	±0.4	±0.2	±0.4	±0.4	±0.3	±0.2	±0.3
S. agalactiae (无乳链球菌) (ATCC 13813)	Sagalactiae	3× LoD	82.0	82.0	81.6	81.9	81.1	81.3	81.2	81.2
			±0.1	±0.3	±0.2	±0.3	±0.3	±0.3	±0.2	±0.3
		1× LoD	82.1	82.2	81.7	82.0	81.2	81.4	81.2	81.3
			±0.1	±0.3	±0.2	±0.3	±0.3	±0.2	±0.2	±0.3

检测结果 (检测的微生物/ 分离株)	检测试剂	检测浓度 (x LoD)	平均Tm (°C) (±StDev)								
			FilmArray				FilmArray 2.0				
			中心 A	中心 B	中心 C	所有中心	系统 A	系统 B	系统 C	所有系统	
病毒											
EV (Coxsackievirus A9) (Zeptomatrix 0810017CF)	EV2	3× LoD	89.7	89.7	89.3	89.6	89.1	89.3	89.2	89.2	
			±0.1	±0.3	±0.2	±0.3	±0.3	±0.3	±0.3	±0.3	
		1× LoD	89.7	89.7	89.3	89.6	89.1	89.3	89.2	89.2	
			±0.1	±0.4	±0.2	±0.3	±0.3	±0.3	±0.2	±0.3	
HSV-2 (Zeptomatrix 0810006CF)	HSV2 1	3× LoD	75.6	75.5	75.1	75.4	74.6	74.8	74.6	74.7	
			±0.3	±0.3	±0.3	±0.3	±0.3	±0.3	±0.3	±0.3	
		1× LoD	75.9	76.0	75.4	75.7	74.9	75.1	74.9	75.0	
	±0.2		±0.2	±0.3	±0.4	±0.3	±0.3	±0.3	±0.3		
	HSV2 2		3× LoD	88.8	88.9	88.4	88.7	88.1	88.3	88.2	88.2
		±0.2		±0.4	±0.2	±0.3	±0.3	±0.3	±0.2	±0.3	
1× LoD		88.9	89.0	88.5	88.8	88.2	88.5	88.3	88.3		
	±0.2	±0.3	±0.2	±0.4	±0.3	±0.3	±0.2	±0.3			
	HPeV (Zeptomatrix 0810147CF)	HPeV	3× LoD	82.8	82.8	82.5	82.7	82.2	82.3	82.1	82.2
±0.2				±0.4	±0.2	±0.3	±0.3	±0.3	±0.2	±0.3	
1× LoD			82.8	82.9	82.5	82.7	82.3	82.3	82.2	82.3	
		±0.2	±0.3	±0.2	±0.3	±0.3	±0.2	±0.3	±0.3		
		VZV (Zeptomatrix 0810171CF)	VZV 1	3× LoD	88.9	89.0	88.5	88.8	88.5	88.5	88.4
±0.2					±0.4	±0.2	±0.4	±0.4	±0.2	±0.2	±0.3
1× LoD	89.0			89.0	88.5	88.8	88.5	88.5	88.3	88.4	
	±0.2		±0.5	±0.2	±0.4	±0.3	±0.3	±0.2	±0.3		
	VZV 2		3× LoD	82.0	82.1	81.7	81.9	81.5	81.5	81.4	81.5
±0.1				±0.3	±0.2	±0.3	±0.3	±0.2	±0.2	±0.2	
1× LoD		82.1	82.1	81.7	82.0	81.5	81.5	81.4	81.5		
	±0.1	±0.4	±0.2	±0.3	±0.3	±0.2	±0.2	±0.2			
	酵母菌										
		30×^a (FilmArray)	82.0	82.0	81.6	81.8	81.2	81.4	81.3	81.3	

检测结果 (检测的微生物/ 分离株)	检测试剂	检测浓度 (x LoD)	平均Tm (°C) (±StDev)							
			FilmArray				FilmArray 2.0			
			中心 A	中心 B	中心 C	所有中心	系统 A	系统 B	系统 C	所有系统
C. neoformans/gattii (新型隐球菌 (新生/格特)) (ATCC MYA-4877)	Cryptococcus	3x LoD (FilmArray 2.0)	±0.1	±0.3	±0.2	±0.3	±0.3	±0.3	±0.3	±0.3
		10x ^a (FilmArray)	82.0	82.1	81.6	81.9	81.3	81.5	81.3	81.4
		1x LoD (FilmArray 2.0)	±0.2	±0.2	±0.2	±0.3	±0.3	±0.4	±0.2	±0.3

^a 对于综合 *Cryptococcus neoformans/gattii* (新型隐球菌 (新生/格特)) 检测结果, 在 FilmArray 系统上, *C. gattii* (格特隐球菌) 是在 10x 和 30x LoD 浓度下检测的, 而在 FilmArray 2.0 系统上, *C. gattii* (格特隐球菌) 是在预期 1x 和 3x LoD 浓度下检测的。

干扰物质

评估了脑脊液样本中可能存在的或在样本采集和检测期间引入的潜在干扰物质对 FilmArray ME Panel 性能的影响。将每种物质加入含相当于大约 3x LoD 浓度的代表性 ME Panel 微生物的人工样本中。加入样本中的物质浓度等于或大于脑脊液样本中预期的最高含量（基于正常或脑膜炎/脑炎脑脊液的参考浓度，如表 24 中所示）。

所评估的大多数物质对 FilmArray ME Panel 质控检测或微生物检测结果没有影响。获取了有效的结果，且在含有相关及/或升高含量的内源性物质（例如乳糖、葡萄糖、蛋白质(≤ 15 mg/mL)、白细胞、人类基因组 DNA 以及血液）的样本、加入到转运培养基以及含有乙醇的样本中均检出了每种微生物（见表 24）。观察到高含量的蛋白质（白蛋白 > 15 mg/mL）或浓度 > 0.1% (v/v) 的漂白剂对样本造成干扰或破坏。

表24潜在干扰物质对 FilmArray ME Panel 的影响

内源性物质	脑脊液的参考浓度		测试浓度	干扰结果
	正常	脑膜炎/脑炎		
葡萄糖	40-70 mg/dL ⁷³ (0.4-0.7 mg/mL)	≤70 mg/dL ⁷⁴ (≤0.7 mg/mL)	990 mg/dL (9.9 mg/mL)	无干扰
乳酸	10-20 mg/dL ⁷⁰ (0.1-0.2 mg/mL)	>30 mg/dL ⁷⁵ (>0.3 mg/mL)	220 mg/dL (2.2 mg/mL)	无干扰
蛋白质 [白蛋白] ^a	45 mg/dL 总蛋白 (0.45 mg/mL) ⁷¹	50-500 mg/dL 总蛋白 (0.5-5.0 mg/mL) ⁷¹	5000 mg/dL (50 mg/mL)	干扰 ^b
			4000 mg/dL (40 mg/mL)	干扰 ^b
			1500 mg/dL (15 mg/mL)	无干扰
			500 mg/dL (5 mg/mL)	无干扰
			100 mg/dL (1 mg/mL)	无干扰
免疫球蛋白 (IgG)	0-8.0 mg/dL (0.0-0.08 mg/mL) ⁷⁶	>8.0 mg/dL (>0.08 mg/mL)	1000 mg/dL (10 mg/mL)	无干扰
白细胞 (WBC)	0-20 个细胞/μL ⁷⁷	5-5000 个细胞/μL ⁷⁰	10,000 个细胞/μL	无干扰
人类基因组 DNA ^c	≤0.068 ng/μL	≤17 ng/μL	20 ng/μL	无干扰
人全血 ^c		无 ^d	10% (v/v)	无干扰
血红蛋白		无 ^d	200mg/dL (2 mg/mL)	无干扰
转运培养基			测试浓度	结果
转运-分离 (T-I) 培养基			50% (v/v)	无干扰
病毒转运培养基 (VTM)			50% (v/v)	无干扰
消毒剂			测试浓度	结果
乙醇			7% (v/v)	无干扰
漂白剂			1% (v/v) [样本中含 570 ppm 氯]	干扰 ^e
			0.1% (v/v) [57 ppm 氯]	无干扰
			0.01% (v/v) [5.7 ppm 氯]	无干扰

^a脑脊液中正常含量的白蛋白为 0.0-0.27 mg/mL 或⁷⁵约为总蛋白的一半。

^b 仅在明显大于脑脊液样本中预期最高总蛋白含量的浓度下观察到干扰（对于样本中的一种或多种分析物为“Not Detected（未检出）”结果）。

^c 观察到额外的 HHV-6 检测结果。怀疑或确认检测到这种病毒是因为病毒整合的结果，⁷⁸而不是非特异性交叉反应性或来自物质本身的干扰。

^d 由于穿刺（腰椎穿刺）或蛛网膜下腔出血的缘故，脑脊液样本中可能存在血液（及血红蛋白）。

^e 虽然测试条质控检测的功能正常，但未检出任何微生物。进一步研究表明，未检出微生物是由于在检测之前漂白剂对样本中的核酸造成破坏（氧化或其他破坏）所致。

注： 由于存在来自蛋白质的潜在干扰和漂白剂对样本的潜在破坏，在检测可能含有异常高含量蛋白质 (> 15 mg/mL) 的脑脊液样本或检测之前可能暴露至漂白剂的样本时，FilmArray 阴性检测结果的判读需谨慎。

注： 虽然未发现转运培养基会干扰 FilmArray ME Panel 检测，但此测试条未经验证可用于检测转运培养基中的脑脊液样本。

还评估了潜在竞争性或干扰性病毒及其他微生物对 FilmArray ME Panel 性能的影响（表 25）。在含有相当于大约 3x LoD 浓度的代表性 ME Panel 微生物的人工样本中，加入高浓度的 ME Panel 可检出的其他病毒、细菌或真菌（竞争性抑制）或不可检出的微生物（病毒或微生物干扰）。获取了有效的结果，且在含有额外的高水平测试条涵盖的或未涵盖微生物的样本中均检出了 3x LoD 的 ME Panel 微生物。

表 25 潜在竞争性或干扰性病毒和其他微生物对 FilmArray ME Panel 的影响

竞争性抑制	测试浓度	结果
Escherichia coli（大肠埃希菌）(K1 株)	1.02×10 ⁸ CFU/mL	无抑制/干扰
Coxsackievirus A9（柯萨奇病毒 A9） (Enterovirus（肠道病毒）)	2.19×10 ⁵ TCID ₅₀ /mL	无抑制/干扰
Herpes simplex virus 1（单纯疱疹病毒 1 型）	1.95×10 ⁶ TCID ₅₀ /mL	无抑制/干扰
Cryptococcus neoformans（新生隐球菌）	8.10×10 ⁵ CFU/mL	无抑制/干扰
病毒或微生物干扰	测试浓度	结果
Epstein-Barr Virus（艾巴氏病毒）	1.64×10 ⁹ TCID ₅₀ /mL	无干扰
Influenza A H1N1-2009（甲型流感病毒 H1N1-2009 亚型）	2.45×10 ⁴ TCID ₅₀ /mL	无干扰
Propionibacterium acnes（痤疮丙酸杆菌）	1.12×10 ⁷ 个细胞/mL	无干扰
Staphylococcus epidermidis（表皮葡萄球菌）	1.95×10 ⁷ CFU/mL	无干扰
Escherichia coli（大肠埃希菌）（非 K1 株）	1.38×10 ⁸ CFU/mL	无干扰
Staphylococcus aureus（金黄色葡萄球菌）	8.55×10 ⁶ CFU/mL	无干扰
Candida albicans（白色念珠菌）	1.01×10 ⁶ CFU/mL	无干扰

境内临床试验数据

在境内 4 家临床试验机构进行的临床研究中，共对 521 份样本进行了分析。通过将考核试剂对每种微生物的检测方法与细菌培养或测序方法进行比较，评估了产品的临床性能。结果如下。

表 26:样本数据分析汇总表

分析物	阳性符合率 (与细菌培养相比)			阴性符合率 (与细菌培养相比)			总符合率 (与细菌培养相比)		
	TP/(TP+FN)	%	95% 置信区间	TN/(TN+FP)	%	95% 置信区间	(TN+TP)/(TP+TN+FN+FP) ^a	%	95% 置信区间
细菌									
大肠埃希菌 K1	0/0	-	-	517 ^b /519	99.6	98.6-99.9	517/519	99.6	98.6-99.9
流感嗜血杆菌	0/0	-	-	517 ^c /519	99.6	98.6-99.9	517/519	99.6	98.6-99.9
单核增生李斯特菌	2/2	100	34.2-100	514 ^d /517	99.4	98.3-99.8	516/519	99.4	98.3-99.8
脑膜炎奈瑟菌	0/0	-	-	517 ^e /519	99.6	98.6-99.9	517/519	99.6	98.6-99.9
无乳链球菌	0/0	-	-	517 ^f /519	99.6	98.6-99.9	517/519	99.6	98.6-99.9
肺炎链球菌	3/3	100	43.9-100	511 ^g /516	99.0	97.8-99.6	514/519	99.0	97.8-99.6
分析物	阳性符合率 (与PCR 结合双向测序的结果相比)			阴性符合率 (与PCR 结合双向测序的结果相比)			总符合率 (与 PCR 结合双向测序的结果相比)		
	TP/(TP+FN)	%	95% 置信区间	TN/(TN+FP)	%	95% 置信区间	(TN+TP)/(TP+TN+FN+FP) ^a	%	95% 置信区间
病毒									
巨细胞病毒	1/1	100	-	519 ^h /520	99.8	98.9-100	520/521	99.8	98.9-100
肠道病毒	32 ⁱ /33	97.0	84.7-99.5	487 ^j /488	99.8	98.8-100	519/521	99.6	98.6-99.9
单纯疱疹病毒 1 型	10 ^k /10	100	72.2-100	510 ^l /511	99.8	98.9-100	520/521	99.8	98.9-100
单纯疱疹病毒 2 型	-	-	-	520 ^m /521	99.8	98.9-100	520/521	99.8	98.9-100
人疱疹病毒 6 型	7/11	63.6	35.4-84.8	505 ⁿ /510	99.0	97.7-99.6	512/521	98.3	96.7-99.1
人双埃可病毒	-	-	-	521 ^o /521	100	99.3-100	521/521	100	99.3-100
水痘带状疱疹病毒	4/4	100	51.0-100	516 ^p /517	99.8	98.9-100	520/521	99.8	98.9-100
酵母菌									
新型隐球菌 (新生格特)	6/6	100	61.0-100	515/515	100	99.3-100	521/521	100	99.3-100

a:阳性符合率 (PPA) 的计算公式为 $100\% \times [TP / (TP + FN)]$ 。真阳性 (TP) 表示此种特定分析物的 FilmArray ME Panel 和对照/参比方法检测结果都为阳性, 而假阴性 (FN) 表示 FilmArray 的结果为阴性而参比方法的结果为阳性。阴性符合率 (NPA) 的计算公式为 $100\% \times [TN / (TN + FP)]$ 。真阴性 (TN) 表示 FilmArray ME Panel 和对照/参比方法均为阴性结果, 而假阳性 (FP) 表示 FilmArray ME Panel 的结果为阳性而参比方法的结果为阴性。总符合率的计算公式为: $100\% \times [(TN + TP) / (TP + TN + FN + FP)]$ 。

^b:使用确认方法在 1/2 例大肠埃希菌 K1 假阳性样本中发现大肠埃希菌 K1 存在。

^c:流感嗜血杆菌检测有 2 例假阳性。使用确认方法在 2 例假阳性样本中进行流感嗜血杆菌调查, 结果不确定。

^d:使用确认方法在 3 例单核增生李斯特菌假阳性样本中均发现单核增生李斯特菌存在。

^e:使用确认方法在 1/2 例脑膜炎奈瑟菌假阳性样本中发现脑膜炎奈瑟菌存在。

^f:使用确认方法在 2/2 例无乳链球菌假阳性样本中均发现无乳链球菌存在。

^g:使用确认方法在 3/5 例肺炎链球菌假阳性样本中发现肺炎链球菌存在。

^h:巨细胞病毒 1 例真阳性为回顾性样本。1/1 例假阳性样本使用参比方法复测提示该样本中存在巨细胞病毒。

ⁱ:1 例肠道病毒假阴性样本考核试剂复测为阳性。

^j:单纯疱疹病毒 1 型检测的真阳性样本中有 1 例为回顾性样本。

^k:1 例单纯疱疹病毒 2 型假阳性样本使用参比方法复测提示存在单纯疱疹病毒 2 型病毒。

^l:人疱疹病毒 6 型检测有 5 例考核试剂检测结果为阳性, 参比方法检测结果为阴性, 5 例人疱疹病毒 6 型假阳性样本复测参比方法, 2/5 例样本中发现人疱疹病毒 6 型。

^m:使用参比方法复测在 1/1 例假阳性样本中发现水痘带状疱疹病毒存在。

进行人工添加研究以补充临床试验中未检出真阳性的病原体: 大肠埃希菌 K1、流感嗜血杆菌、脑膜炎奈瑟菌、无乳链球菌、单纯疱疹病毒 2 型和人双埃可病毒。共计检测 140 例人工添加病原体样本 (其中包含 30 例无任何病毒添加的阴性样本作为对照)。检测结果如下。

表 27:人工添加样本数据分析汇总表

分析物	阳性符合率			阴性符合率			总符合率		
	TP/(TP+FN)	%	95% 置信区间	TN/(TN+FP)	%	95% 置信区间	(TN+TP)/(TP+TN+FN+FP)	%	95% 置信区间
细菌									
大肠埃希菌 K1	30/30	100	88.6-100	110/110	100	96.6-100	140/140	100	97.3-100
流感嗜血杆菌	39/39	100	91.0-100	101/101	100	96.3-100	140/140	100	97.3-100
脑膜炎奈瑟菌	10/10	100	72.2-100	130/130	100	97.1-100	140/140	100	97.3-100
无乳链球菌 ^a	28/30	93.3	78.7-98.2	110/110	100	96.6-100	138/140	98.6	94.9-99.6
病毒									
单纯疱疹病毒 2 型	20/20	100.0	83.9-100	120/120	100	96.9-100	140/140	100	97.3-100
人双埃可病毒 ^b	27/30	90.0	74.4-96.5	110/110	100	96.6-100	137/140	97.9	93.9-99.3

a: 在 2 x LoD 浓度下和 20 x LoD 浓度下各观察到一例无乳链球菌的假阴性结果。上述两例样本复测后均为检出。

b: 在 0.2 x LoD 浓度下观察到两例人双埃可病毒的假阴性结果，在 2 x LoD 浓度下观察到一例人双埃可病毒假阴性结果。

两例 0.2 x LoD 浓度的样本因浓度较低，复测后未检出。2 x LoD 浓度样本复测后检出。

【注意事项】

一般注意事项

1. 仅供体外诊断使用。
2. 本器械仅限由医生或根据医生的处方销售给患者或临床实验室；仅可由医生、在医生的限制下或遵照医嘱使用。
3. 经过培训的医务人员应结合患者的体征和症状以及其他诊断性测试的结果仔细判读FilmArray ME Panel 的结果。
4. FilmArray ME 测试条仅与FilmArray 系统配套使用。
5. 务必检查测试条上的有效期，切勿使用过期的测试条。
6. FilmArray 测试条储存在独立真空包装罐内。为了保护测试条真空的完整性以便正常测试，在拆开任何测试条的包装准备使用之前，请确保有 FilmArray 仪器/模块可用且可用于测试。

安全注意事项

1. 穿戴个人防护装备 (PPE)，包括（但不限于）一次性无粉手套和实验服。保护皮肤、眼睛和粘膜。操作试剂或样本时勤换手套。
2. 处理所有样本和废弃材料时，应将其视为可能为传染源。遵守 CDC/NIH Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories⁷⁹和 CLSI 文档 M29 Protection of Laboratory Workers from Occupationally Acquired Infections⁸⁰中所列的安全指南，以及其他适用的指南。
3. 遵照您所在机构关于处理生物样本的安全程序。
4. 根据联邦、州和地方法规处置本检测中使用的材料，包括试剂、样本和用过的缓冲液管。
5. Sample Buffer（样本缓冲液）属于以下类别：急性毒性（类别 4）、严重的眼睛伤害（类别 1）和皮肤刺激（类别 2）。有关详细信息，请参阅 FilmArray 试剂盒的安全数据表(SDS)。
6. Sample Buffer（样本缓冲液）与漂白剂或其他消毒剂混合后会产生有毒化合物。

警告：禁止将漂白剂加入 Sample Buffer（样本缓冲液）或样本废液中。

实验室注意事项

1. 防止微生物污染

由于 FilmArray ME Panel 十分灵敏，因此务必通过遵守本说明书中所述检测程序确保样本和工作区不被污染，包括遵守以下指南：

- 应在生物安全柜中操作样本。如果未使用生物安全柜，在处理样本时，应使用隔离操作台（如 AirClean PCR 工作台）、防溅罩（如 Bel-Art Scienceware Splash Shields）或防护面罩。
- 不应将脑脊液病原体检测（例如培养）所用的生物安全柜用于样本制备或测试条上样。
- 在处理样本前，使用合适的清洁剂（如新配制的 10% 的漂白剂或类似的消毒剂）彻底清洗工作区和 FilmArray® 测试条上样平台（Pouch Loading Station）。为避免残余液积留和可能损坏样本或来自消毒剂的干扰，用清水擦拭消毒过的表面。
- 一次只处理一份样本和测试条。
- 使用清洁手套从散装包装袋中取出实验用品，不使用时，再次密封散装包装袋。
- 每处理一个新的样本时，应更换手套并清洁工作区。

2. 防止扩增产物污染

对于 PCR 检测常见的顾虑是 PCR 扩增产物被工作区污染导致的假阳性结果。因为 FilmArray ME 测试条是一个封闭系统，如果在测试完成后一直保持测试条完好无损，扩增产物污染的风险就很低。遵守以下指南以防止扩增产物污染：

- 运行完成后立即将用过的测试条丢弃到适当的物废弃物容器内。
- 测试运行后避免对测试条的多余操作。
- 避免测试条接触锋利边缘或任何可能引起穿刺的物体。
- 使用清洁手套从散装包装袋中取出实验用品，不使用时，再次密封散装包装袋。

警告：如果观察到测试条的外部有液体，应立即将液体和测试条一并丢弃在生物废弃物容器内。

必须按照适当的 FilmArray 操作手册中的说明对仪器/模块和工作区进行去污染处理。

Copyright 2007-2017, BioFire Diagnostics, LLC.保留所有权利。

FilmArray 软件、Detector 和 Metacall 软件模块 © 2002-2017 BioFire Diagnostics, LLC。

BioFire Diagnostics、BioFire、BioFire 徽标、FilmArray 和 LCGreen 是 BioFire Diagnostics, LLC 或 BioFire Defense, LLC 的商标，并且是在美国的注册商标。

本手册中出现的所有其他产品和品牌都是其各自所有者的商标或注册商标。

购买本产品包括取得有限的、不可转让的许可证，其遵守列于 BioFire Diagnostics 的网站 (<http://www.biofire.com/Legal-Notices/>) 并由 BioFire 和 University of Utah Research Foundation 所有的一项或多项美国专利的特定声明。

保修信息

产品保修信息提供于：

<http://www.biofire.com/support/>

对于美国境外的客户，请联系当地的 bioMérieux 销售代表或授权经销商了解保修信息。

【标识的解释】

ISO 15223-1:2012					
医疗器械 - 与医疗器械标签、标记以及所提供信息一起使用的符号					
5.1.1 	制造商	5.1.2 	欧共体授权代表	5.1.4 	使用截止日期 (YYYY-MM-DD)
5.1.5 	批次代码 (批号)	5.1.6 	货号	5.1.7 	序列号
5.2.8 	如果包装破损, 请勿使用	5.3.2 	避免日照	5.3.7 	温度限制
5.4.2 	禁止重复使用	5.4.3 	请参阅使用说明	5.5.1 	体外诊断医疗器械
5.5.5 	含量足够用于 <n> 次检测				
联合国全球化学品统一分类和标签制度 (GHS) (ST/SG/AC.10/30)					
	严重的眼部伤害, 类别1		急性毒性, 类别4 和皮肤刺激, 类别2		
欧洲议会和欧洲理事会关于体外诊断医疗器械的欧盟指令 98/79/EC					
	符合欧盟要求				
制造符号 (BioFire Diagnostics, LLC)					
	提供在线使用说明		可通过电话获取使用说明		
标签中符号的使用 - 81 FR 38911, 文件编号 (FDA-2013-N-0125)					
Rx Only	仅凭处方使用。				

【参考文献】

- ¹ Thigpen, M. C. *et al.* Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. *N. Engl. J. Med.* **364**, 2016–2025 (2011).
- ² Versalovic, J. & American Society for Microbiology. *Manual of clinical microbiology*. (ASM Press, 2011).
- ³ Kim, B. Y., Kang, J. & Kim, K. S. Invasion processes of pathogenic *Escherichia coli*. *Int. J. Med. Microbiol.* **295**, 463–470 (2005).
- ⁴ Gaschnigard, J. *et al.* Neonatal Bacterial Meningitis: 444 Cases in 7 Years. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **30**, 212–217 (2011).
- ⁵ Lu, C. H., Chang, W. N., Chuang, Y. C. & Chang, H. W. The prognostic factors of adult gram-negative bacillary meningitis. *J. Hosp. Infect.* **40**, 27–34 (1998).
- ⁶ Gower, D. J., Barrows, A. A., 3rd, Kelly, D. L., Jr & Pegram, S., Jr. Gram-negative bacillary meningitis in the adult: review of 39 cases. *South. Med. J.* **79**, 1499–1502 (1986).
- ⁷ Agrawal, A. & Murphy, T. F. Haemophilus influenzae infections in the H. influenzae type b conjugate vaccine era. *J. Clin. Microbiol.* **49**, 3728–3732 (2011).
- ⁸ Ladhani, S. *et al.* Invasive Haemophilus influenzae Disease, Europe, 1996-2006. *Emerging Infect. Dis.* **16**, 455–463 (2010).
- ⁹ Brouwer, M. C., van de Beek, D., Heckenberg, S. G. B., Spanjaard, L. & de Gans, J. Community-acquired Haemophilus influenzae meningitis in adults. *Clin. Microbiol. Infect.* **13**, 439–442 (2007).
- ¹⁰ Mandell, Douglas, and Bennett's *Principles and Practice of Infectious Diseases*. (Elsevier).
- ¹¹ Wing, E. J. & Gregory, S. H. *Listeria monocytogenes*: clinical and experimental update. *J. Infect. Dis.* **185 Suppl 1**, S18–24 (2002).
- ¹² Disson, O. & Lecuit, M. Targeting of the central nervous system by *Listeria monocytogenes*. *Virulence* **3**, 213–221 (2012).
- ¹³ Vázquez-Boland, J. A. *et al.* *Listeria* pathogenesis and molecular virulence determinants. *Clin. Microbiol. Rev.* **14**, 584–640 (2001).
- ¹⁴ World Health Organization. Meningococcal meningitis fact sheet, February, 2015. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs141/en/>
- ¹⁵ Munro, R. Meningococcal disease: treatable but still terrifying. *Intern Med J* **32**, 165–169 (2002).
- ¹⁶ Pollard, A. J., Nadel, S., Ninis, N., Faust, S. N. & Levin, M. Emergency management of meningococcal disease: eight years on. *Arch. Dis. Child.* **92**, 283–286 (2007).
- ¹⁷ Cohn, A. C. *et al.* Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* **62**, 1–28 (2013)
- ¹⁸ McIntyre, P. B., O'Brien, K. L., Greenwood, B. & van de Beek, D. Effect of vaccines on bacterial meningitis worldwide. *Lancet* **380**, 1703–1711 (2012).
- ¹⁹ Andersen, J., Christensen, R. & Hertel, J. Clinical features and epidemiology of septicaemia and meningitis in neonates due to *Streptococcus agalactiae* in Copenhagen County, Denmark: a 10 year survey from 1992 to 2001. *Acta Paediatr.* **93**, 1334–1339 (2004).
- ²⁰ Verani, J. R., McGee, L., Schrag, S. J. & Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm Rep* **59**, 1–36 (2010).
- ²¹ Schrag, S. J. *et al.* Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N. Engl. J. Med.* **342**, 15–20 (2000).
- ²² Rodriguez-Granger, J. *et al.* Prevention of group B streptococcal neonatal disease revisited. The DEVANI European project. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **31**, 2097–2104 (2012).
- ²³ Heath, P. T. *et al.* Group B streptococcal disease in UK and Irish infants younger than 90 days. *Lancet* **363**, 292–294 (2004).
- ²⁴ Dunne, D. W. & Quagliarello, V. Group B streptococcal meningitis in adults. *Medicine (Baltimore)* **72**, 1–10 (1993).
- ²⁵ Domingo, P. *et al.* Group B streptococcal meningitis in adults: report of twelve cases and review. *Clin. Infect. Dis.* **25**, 1180–1187 (1997).
- ²⁶ Brouwer, M. C., Tunkel, A. R. & van de Beek, D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin. Microbiol. Rev.* **23**, 467–492 (2010).
- ²⁷ Scarborough, M. *et al.* Corticosteroids for bacterial meningitis in adults in sub-Saharan Africa. *N. Engl. J. Med.* **357**, 2441–2450 (2007).
- ²⁸ Baraff, L. J., Lee, S. I. & Schriger, D. L. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **12**, 389–394 (1993).
- ²⁹ Østergaard, C., Konradsen, H. B. & Samuelsson, S. Clinical presentation and prognostic factors of *Streptococcus pneumoniae* meningitis according to the focus of infection. *BMC Infect. Dis.* **5**, 93 (2005).
- ³⁰ Kothari, A., Ramachandran, V. G., Gupta, P., Singh, B. & Talwar, V. Seroprevalence of cytomegalovirus among voluntary blood donors in Delhi, India. *J Health Popul Nutr* **20**, 348–351 (2002).
- ³¹ Staras, S. A. S. *et al.* Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988-1994. *Clin. Infect. Dis.* **43**, 1143–1151 (2006).
- ³² Drew, W. L. Cytomegalovirus Disease in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era. *Curr Infect Dis Rep* **5**, 257–265 (2003).

- ³³ Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Nonpolio enterovirus and human parechovirus surveillance --- United States, 2006-2008. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **59**, 1577-1580 (2010).
- ³⁴ Specter, S. *Clinical virology manual*. (ASM Press, 2009).
- ³⁵ Cabrerizo, M. *et al.* Molecular characterization of enteroviruses associated with neurological infections in Spain, 2008. *J. Med. Virol.* **85**, 1975-1977 (2013).
- ³⁶ Slika, S., Abbas, F. & Mahfouz, R. Implementation of the Cepheid Xpert EV assay for rapid detection of enteroviral meningitis: experience of a tertiary care center and a technical review. *Genet Test Mol Biomarkers* **17**, 232-235 (2013).
- ³⁷ Dupuis, M. *et al.* Molecular detection of viral causes of encephalitis and meningitis in New York State. *J. Med. Virol.* **83**, 2172-2181 (2011).
- ³⁸ Xu, F. *et al.* Trends in herpes simplex virus type 1 and type 2 seroprevalence in the United States. *JAMA* **296**, 964-973 (2006).
- ³⁹ Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Seroprevalence of herpes simplex virus type 2 among persons aged 14-49 years--United States, 2005-2008. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **59**, 456-459 (2010).
- ⁴⁰ Wald, C. in *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis* (eds. Arvin, A., Campadelli-Fiume, G. & Mocarski, E. *al.*, et) (Cambridge University Press, 2007).
- ⁴¹ Read, S. J. & Kurtz, J. B. Laboratory diagnosis of common viral infections of the central nervous system by using a single multiplex PCR screening assay. *J. Clin. Microbiol.* **37**, 1352-1355 (1999).
- ⁴² Braun, D. K., Dominguez, G. & Pellett, P. E. Human herpesvirus 6. *Clin. Microbiol. Rev.* **10**, 521-567 (1997).
- ⁴³ Bates, M. *et al.* Predominant human herpesvirus 6 variant A infant infections in an HIV-1 endemic region of Sub-Saharan Africa. *Journal of Medical Virology* **81**, 779-789 (2009).
- ⁴⁴ Álvarez-Lafuente, R., las Heras, V. De, Bartolomé, M., Picazo, J. J. & Arroyo, R. Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis and Human Herpesvirus 6 Active Infection. *Archives of Neurology* **61**, 1523 (2004).
- ⁴⁵ Luppi, M., Barozzi, P., Maiorana, A., Marasca, R. & Torelli, G. Human herpesvirus 6 infection in normal human brain tissue. *J. Infect. Dis.* **169**, 943-944 (1994).
- ⁴⁶ Hall, C. B. *et al.* Human herpesvirus-6 infection in children. A prospective study of complications and reactivation. *N. Engl. J. Med.* **331**, 432-438 (1994).
- ⁴⁷ Chan, P. K., Ng, H. K., Hui, M. & Cheng, A. F. Prevalence and distribution of human herpesvirus 6 variants A and B in adult human brain. *J. Med. Virol.* **64**, 42-46 (2001).
- ⁴⁸ Ogata, M. *et al.* Human Herpesvirus 6 (HHV-6) Reactivation and HHV-6 Encephalitis After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Multicenter, Prospective Study. *Clinical Infectious Diseases* **57**, 671-681 (2013).
- ⁴⁹ Stanway, G., Joki-Korpela, P. & Hyypiä, T. Human parechoviruses--biology and clinical significance. *Rev. Med. Virol.* **10**, 57-69 (2000).
- ⁵⁰ Tauriainen, S. *et al.* Human parechovirus 1 infections in young children--no association with type 1 diabetes. *J. Med. Virol.* **79**, 457-462 (2007).
- ⁵¹ Westerhuis, B. *et al.* Human parechovirus seroprevalence in Finland and the Netherlands. *J. Clin. Virol.* **58**, 211-215 (2013).
- ⁵² Harvala, H., Wolthers, K. C. & Simmonds, P. Parechoviruses in children: understanding a new infection. *Curr. Opin. Infect. Dis.* **23**, 224-230 (2010).
- ⁵³ Sharp, J. *et al.* Characteristics of young infants in whom human parechovirus, enterovirus or neither were detected in cerebrospinal fluid during sepsis evaluations. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **32**, 213-216 (2013).
- ⁵⁴ Walters, B. *et al.* Detection of human parechovirus (HPeV)-3 in spinal fluid specimens from pediatric patients in the Chicago area. *J. Clin. Virol.* **52**, 187-191 (2011).
- ⁵⁵ Renaud, C. *et al.* Introduction of a novel parechovirus RT-PCR clinical test in a regional medical center. *J. Clin. Virol.* **51**, 50-53 (2011).
- ⁵⁶ Verboon-Macielek, M. A. *et al.* Human parechovirus causes encephalitis with white matter injury in neonates. *Ann. Neurol.* **64**, 266-273 (2008).
- ⁵⁷ Pierik, J. G., Gumbs, P. D., Fortanier, S. A., Van Steenwijk, P. C. & Postma, M. J. Epidemiological characteristics and societal burden of varicella zoster virus in the Netherlands. *BMC Infectious Diseases* **12**, 110 (2012).
- ⁵⁸ Bonanni, P. *et al.* Varicella vaccination in Europe - taking the practical approach. *BMC Medicine* **7**, 26 (2009).
- ⁵⁹ Dworkin, R. H. *et al.* Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin. Infect. Dis.* **44 Suppl 1**, S1-26 (2007).
- ⁶⁰ Thomas, S. L. & Hall, A. J. What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster? *Lancet Infect Dis* **4**, 26-33 (2004).
- ⁶¹ Yawn, B. P. & Gilden, D. The global epidemiology of herpes zoster. *Neurology* **81**, 928-930 (2013).
- ⁶² Mainka, C., Fuss, B., Geiger, H., Höfelmaier, H. & Wolff, M. H. Characterization of viremia at different stages of varicella-zoster virus infection. *J. Med. Virol.* **56**, 91-98 (1998).
- ⁶³ Schünemann, S., Mainka, C. & Wolff, M. H. Subclinical reactivation of varicella-zoster virus in immunocompetent and immunocompetent individuals. *Intervirology* **41**, 98-102 (1998).
- ⁶⁴ Gilden, D., Mahalingam, R., Nagel, M. A., Pugazhenthii, S. & Cohrs, R. J. Review: The neurobiology of varicella zoster virus infection. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* **37**, 441-463 (2011).
- ⁶⁵ Hasimoto e Souza, L. K. *et al.* Clinical and microbiological features of cryptococcal meningitis. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **46**, 343-347 (2013).

- ⁶⁶ Marr, K. A. *Cryptococcus gattii* as an important fungal pathogen of western North America. *Expert Rev Anti Infect Ther* **10**, 637–643 (2012).
- ⁶⁷ McCulloh, R. J. *et al.* *Cryptococcus gattii* genotype VGI infection in New England. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **30**, 1111–1114 (2011).
- ⁶⁸ Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Emergence of *Cryptococcus gattii*-- Pacific Northwest, 2004–2010. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **59**, 865–868 (2010).
- ⁶⁹ Hagen, F. *et al.* Autochthonous and Dormant *Cryptococcus gattii* Infections in Europe. *Emerging Infectious Diseases* **18**, 1618–1624 (2012).
- ⁷⁰ Statistical Quality Control for Quantitative Measurement Procedures: Principles and Definitions; NCCLS Approved Guideline. (2006).
- ⁷¹ User Protocol for Evaluation of Qualitative Test Performance; NCCLS Approved Guideline. (2008).
- ⁷² Jaton, K., Ninet, B., Bille, J. & Greub, G. False-Negative PCR Result Due to Gene Polymorphism: the Example of *Neisseria meningitidis*. *Journal of Clinical Microbiology* **48**, 4590–4591 (2010).
- ⁷³ Braunwald, E. *Principles of Internal Medicine*. (2001).
- ⁷⁴ Solomon, T., Hart, I. J. & Beeching, N. J. Viral encephalitis: a clinician's guide. *Practical Neurology* **7**, 288–305 (2007).
- ⁷⁵ R A Komorowski, S G Farmer, G A Hanson, and L L Hause. Cerebrospinal fluid lactic acid in diagnosis of meningitis. *J Clin Microbiol.* **8**, 89–92 (1978).
- ⁷⁶ SFIN - Clinical: Cerebrospinal Fluid (CSF) IgG Index. at <<http://www.mayomedicallaboratories.com/test-catalog/Clinical+and+Interpretive/8009>>
- ⁷⁷ Seehusen, D. A., Reeves, M. M. & Fomin, D. A. Cerebrospinal fluid analysis. *Am Fam Physician* **68**, 1103–1108 (2003).
- ⁷⁸ Morissette, G. & Flamand, L. Herpesviruses and Chromosomal Integration. *Journal of Virology* **84**, 12100–12109 (2010).
- ⁷⁹ Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. (2009).
- ⁸⁰ Protection of Laboratory Workers From Occupationally Acquired Infections; Approved Guideline M29.

【基本信息】

注册人/生产企业名称：BioFire Diagnostics, LLC 拜奥法尔诊断有限责任公司

住 所：515 Colorow Drive, Salt Lake City, Utah 84108, USA

生产地址：515 Colorow Drive, Salt Lake City, Utah 84108, USA

联系方式：

网 址：

售后服务单位/代理人名称：梅里埃诊断产品（上海）有限公司

住所：中国（上海）自由贸易试验区富特西一路 383 号 A2 楼第 4 层 A 部位联

系方式：

【医疗器械注册证编号/产品技术要求编号】

【说明书核准日期及修改日期】