

受理号: JSZ2300035

# 体外诊断试剂产品注册技术审评报告

产品中文名称: EB 病毒 IgM 抗体检测试剂盒(电化学发光法)

产品英文(原文)名称: Elecsys EBV IgM

产品管理类别: 第三类

申请人名称: 罗氏诊断公司 Roche Diagnostics GmbH

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 .....	5
三、临床评价概述.....	9
四、产品受益风险判定.....	10
综合评价意见.....	12

## 基本信息

### 一、申请人名称

罗氏诊断公司 Roche Diagnostics GmbH

### 二、申请人住所

Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

### 三、生产地址

Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

## 技术审评概述

### 一、产品概述

#### (一) 产品主要组成成分

包被链霉亲合素的微粒、生物素化的 Anti-h-IgM-抗体、钌标记的 EBV-抗原、阴性定标液、阳性定标液。(具体内容详见产品说明书)

#### (二) 产品预期用途

本产品用于体外定性检测人血清和血浆中的 EB 病毒 (EBV) IgM 抗体(包括 VCA、EA 和 IEA 抗原的 IgM 抗体, 但无法区分)。

本产品用于辅助诊断传染性单核细胞增多症和判定 EBV 感染阶段。

#### (三) 产品包装规格

100 测试/盒；300 测试/盒。

#### (四) 产品检验原理

ELISA-捕获原理。总检测时间：18 分钟。

第 1 次孵育：使用样本稀释液自动稀释样本。加入生物素化的 anti-h-IgM 特异性单克隆抗体片段。

第 2 次孵育：加入钌复合物标记的 EBV 特异性重组抗原和

包被链霉亲合素的微粒。该复合物在生物素和链霉亲合素的相互作用下结合到固相载体上。

将反应液吸入测量池中，通过电磁作用将微粒吸附在电极表面。除去未与微粒结合物质。给电极加以一定的电压，使复合物化学发光，并通过光电倍增器测量发光强度。

仪器通过软件（比较由样本反应产物获得的电化学发光信号值和先前定标获得的 cutoff 值）自动计算检测结果。

## 二、临床前研究概述

### （一）主要原材料

本产品的主要原材料包括：生物素化的 Anti-h-IgM-抗体，钌标记的 EBV-特异性抗原（包括 IEA/EA/VCA），EBV IgM 阳性人血清等。

主要原材料均为自行制备。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。

### （二）生产工艺及反应体系研究

申请人确定了最佳的生产工艺及反应体系。申请人对反应体系中样本量，R1，R2 和磁珠的体积等进行优化，最终确定了最佳反应体系。

### （三）分析性能评估

产品分析性能评估主要包括阴阳性符合率（准确度）、精密

度、最低检出限、分析特异性、钩状效应、包容性等研究。申请人提交了有效运行的质量管理体系下生产的三批产品进行的性能评估资料。

针对适用的样本类型，申请人采用 40 组同源血清、血浆样本进行了比对研究，血浆样本抗凝剂类型包括肝素锂、EDTA 二钾、EDTA 三钾，结果显示血清和血浆定性判断符合率 100%，三种抗凝剂对检测不产生干扰。

准确度评价中，申请人采用申报产品与 3 家对比试剂 SIEMENS Enzygnost Anti-EBV/IgM II, DiaSorin LIAISON EBV IgM, Abbott Architect EBV VCA IgM 对 200 余例样本进行了方法学比对研究。检测结果的阳性符合率和阴性符合率均超过 95%，总体一致率超过 90%。同时进行了 3 批批与批之间以及不同机型间的方法学比对研究，验证多批次试剂间及机型间的一致性。其中，批与批之间以及机型与机型间的阳性符合率和阴性符合率均超过 98%，总体一致率超过 97%。

精密度评价中，申请人使用 3 批试剂盒对阴性样本、cut-off 值附近样本、阳性样本以及质控品分别进行了重复性、中间精密度及再现性研究。检测结果均符合要求。

空白限 (LoB) 评价中，申请人先使用空白样本分别进行 60 次重复检测，最终确定本产品的 LoB，然后使用多份空白样本验

证 LoB, 验证结果符合要求。

检出限 (LoD) 评价中, 申请人先使用多个低浓度血清样本, 每个样本分别进行 30 次重复检测, 最终确定本产品 LoD, 然后使用多个低浓度样本验证 LoD, 验证结果符合要求。

交叉反应研究中, 申请人使用申报试剂盒检测由商品化检测方法鉴定为阳性的潜在的交叉反应性样本, 包含单纯疱疹病毒 II 型、水痘-带状疱疹病毒、乙型肝炎病毒、人疱疹病毒 6 型、肺炎支原体、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒 I 型、细小病毒 B19、弓形虫、风疹病毒、人类免疫缺陷病毒、甲型肝炎病毒、戊型肝炎病毒、ANA、SLE/dsDNA、类风湿因子、大肠埃希菌等。如果申报试剂盒获得有反应的检测结果, 还进行了同类产品检测来另外评估一致性。最终发现巨细胞病毒 IgM 样本、细小病毒 B19 IgM 样本和弓形虫 IgM 样本与 3 种 EBV IgM 检测 (Elecsys 和两个同类产品) 均有着一致的反应性。因此不能排除申报产品与弓形虫 IgM、巨细胞病毒 IgM 和细小病毒 B19 IgM 的交叉反应性, 并在说明书中进行提示。

干扰研究中, 申请人采用申报试剂盒对各种干扰物质进行评价, 具体为: 胆红素 ( $\leq 66 \text{ mg/dL}$  或  $\leq 1130 \mu\text{mol/L}$ )、血红蛋白 ( $\leq 1000 \text{ mg/dL}$  或  $\leq 0.621 \text{ mmol/L}$ )、脂肪乳剂 ( $\leq 2000 \text{ mg/dL}$ )、生物素 ( $\leq 4912 \text{ nmol/L}$  或  $\leq 1200 \text{ ng/mL}$ )、人 IgG

( $\leq 2.4$  g/dL)、人血清白蛋白 ( $\leq 7$  g/dL)，检测结果显示，所列浓度范围内的干扰物质对结果无影响。

申请人采用 N-乙酰半胱氨酸 (150 mg/L)、乙酰水杨酸 (30 mg/L)、氨苄西林钠 (75 mg/L)、抗坏血酸 (52.5 mg/L)、头孢西丁 (750 mg/L)、强力霉素 (18 mg/L)、肝素 (3300 IU/L)、左旋多巴 (7.5 mg/L)、甲基多巴 (22.5 mg/L)、甲硝唑 (123 mg/L)、利福平 (48 mg/L)、对乙酰氨基酚 (156 mg/L)、环孢菌素 (1.8 mg/L)、布洛芬 (219 mg/L)、茶碱 (60 mg/L)、苯丁唑 (321 mg/L) 和伊曲康唑 (50 mg/L) 共 17 种常用药物对检测性能的影响进行评估，检测结果显示，所列检测浓度的常用药物对结果无影响。

IgM 破坏性试验中，申请人采用申报试剂盒检测 6 份含有 EBV 特异性 IgM 抗体的样本。用二硫苏糖醇 (DTT) 对样本进行处理破坏 IgM，再次进行 EBV IgM 测试，检测结果均为阴性，符合要求。

钩状效应评价中，申请人对 3 个显示有 HOOK 效应可能性的样本进行稀释，检测是否有由于 HOOK 效应导致假阴性结果而产生风险。结果显示未发现高剂量钩状效应引起的假阴性结果，但也不能完全排除高剂量钩状效应的发生。

包容性研究中，申请人采用多份来自不同时间不同地域且

抗体水平接近检出限的 IEA、EA、VCA IgM 阳性样本进行了包容性验证，检测结果均符合要求。

#### **(四) 阳性判断值研究**

申请人使用申报试剂盒检测具有明确 EBV 感染状态的患者样本，测试了不同的预设 cut-off 公式，对其结果进行灵敏度和特异性分析。最终建立产品的 cut-off 公式。对 520 例常规 EBV 检测样本及 30 例急性感染期样本进行了可比性研究，初步验证了 cut-off 公式。最后进行了外部的 MCE 研究完成了 cut-off 公式的确认。验证和确认了试剂盒阳性判断值的合理性。

#### **(五) 稳定性研究**

申请人对本产品的实时稳定性、使用稳定性、运输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。

### **三、临床评价概述**

申请人在首都医科大学附属北京儿童医院、上海交通大学医学院附属瑞金医院、华中科技大学同济医学院附属同济医院、上海市儿童医院和杭州市第一人民医院共五家机构完成了临床试验。采用试验用体外诊断试剂与临床参考标准或已上市产品

进行比较研究试验，验证本产品的临床性能。入组样本包括：疑似 EB 病毒感染患者的血液样本，共计 1621 例。

针对 EBV 感染阶段的确定，试验结果显示，试验体外诊断试剂与临床参考标准比较的总体临床符合率为 94.3% (95%CI: 93.2%, 95.4%)，对于三个 EBV 感染确定阶段的符合率均达到 90% 以上。

针对 EA IgM 和 VCA IgM 联合检测性能的验证，共纳入 381 例样本，其中阳性样本 106 例，阴性样本 275 例，试验结果显示，试验体外诊断试剂与对比试剂的阳性符合率为 97.2% (95%CI: 92.0%, 99.0%)，阴性符合率为 99.3% (95%CI: 97.4%, 99.8%)，总符合率为 98.7% (95%CI: 96.9%, 99.4%)。本产品与对比方法检测不一致的样本，均结合第三方验证结果进行了详细分析。

综上所述，临床试验结果满足技术审评要求。

#### 四、产品受益风险判定

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，认为本产品可为辅助诊断传染性单核细胞增多症和判定 EBV 感染阶段提供一种有效的方式，认为该产品的上市为适用人群带来的受益大于风险，能够较大程度地满足医疗需求。但为保证用械安全，基于对主要剩余风险的规避，需要在说明书中

提示以下信息：

1. 无反应的 EBV IgM 结果结合有反应的 EBV VCA IgG 结果和无反应的 EBV EBNA IgG 结果并不能完全排除急性 EBV 感染的可能性。在急性感染早期，某些个体可能尚未产生可检出的 EBV IgM 抗体。对于这些个体中的一些，可能见到 Elecsys EBV VCA IgG 检测的有反应性结果以及 Elecsys EBNA IgG 检测的无反应结果，表明可能处于 EBV 感染的急性期。建议另外进行检测。
2. Elecsys EBV IgM 检测是一种定性检测方法。其数值结果并不表示 EBV 感染的特定阶段，因此不应与其他制造商的 EBV IgM 检测的数值结果进行比较。

## 综合评价意见

依据《医疗器械监督管理条例》(国务院令第739号)、《体外诊断试剂注册与备案管理办法》(国家市场监督管理总局令第48号)等相关医疗器械法规与配套规章,经对申请人提交的注册申报资料进行系统评价,申报产品符合安全性、有效性的要求,符合现有认知水平,建议准予注册。

2024年12月10日

附件:产品说明书

# EB 病毒 IgM 抗体检测试剂盒 ( 电化学发光法 ) 说明书

## Elecsys EBV IgM

### 【产品名称】

通用名称：EB 病毒 IgM 抗体检测试剂盒 ( 电化学发光法 )

英文名称：Elecsys EBV IgM

### 【包装规格】

100 测试/盒

### 【预期用途】

本产品用于体外定性检测人血清和血浆中的 EB 病毒 (EBV) IgM 抗体 (包括 VCA、EA 和 IEA 抗原的 IgM 抗体, 但无法区分)。

本产品用于辅助诊断传染性单核细胞增多症和判定 EBV 感染阶段。

cobas e 免疫测定分析仪的工作原理是电化学发光免疫分析“ECLIA”。

### 概要

EB 病毒, 也称为人疱疹病毒 4 (HHV4), 是 8 种已知的人疱疹病毒中的一种, 全球约 90 % 的人群在年轻时已经感染, 且通常很少引起并发症。这些感染大多数无症状或仅表现为轻微的非特异性症状。<sup>1</sup> 最常见的 EBV 相关疾病是症状性的急性原发性感染, 称为传染性单核细胞增多症 (IM), 主要感染青少年和年轻成人。

IM 的特征是包括发热、咽炎和颈淋巴结肿大的三联征, 通常是以支持疗法为主要治疗措施的自限性疾病。<sup>2</sup> 然而, 其早期和准确诊断仍具有临床价值, 因为 EBV 具有高度传染性, 在极少数情况下, 一些并发症可能造成严重的健康风险。<sup>1</sup> 在原发感染期间发生裂解复制后, EBV 终生潜伏, 主要存在于 B- 细胞中。<sup>3</sup> EBV 感染与多种自身免疫性疾病以及几种不同的恶性疾病 (包括淋巴瘤和癌症) 相关。<sup>4</sup> 免疫抑制可导致移植后淋巴组织增生性疾病 (PTLD), 这是一种致死性的 B- 细胞增殖失控性疾病。<sup>5</sup> EBV 主要通过唾液传播, 但也曾报告性传播以及通过实体器官和造血干细胞移植的传播。<sup>6</sup>

各种病毒、细菌和寄生虫病均可引起单核细胞增多症样症状, 尤其是在早期感染期间。<sup>7</sup> 通常采用生物标志物联合进行鉴别诊断, 以排除其他有类似症状的感染或状况, 例如急性 HIV 或 CMV 感染或弓形虫病。EBV 血清学也可用于测定移植植物供体和受体的免疫状况, 评估患者发生 PTLD 的风险, 这种风险可由既往 EBV 初次感染患者的新激活或新发 EBV 感染引起。<sup>8,9,10,11</sup>

针对 EBV 的特异性血清学检查通常用于确诊急性 EBV 感染, 因为其临床体征和症状的灵敏性或特异性并非很高。<sup>2</sup> 通常联合使用 3 种不同的生物标志物来确定 EBV 感染阶段: EBV 抗原的 IgM 抗体、EBV 病毒衣壳抗原 (VCA) 的 IgG 抗体和 EBV 核抗原-1 (EBNA-1) 的 IgG 抗体。<sup>12,13</sup> Anti-EBV IgM 和 anti-EBV VCA IgG 抗体通常可在疾病临床发作时检出。IgM 可保持阳性直到原发感染后 2 到 6 个月, 而 VCA IgG 抗体通常终身持续存在。EBNA-1 IgG 抗体通常在原发感染后 6-12 周内出现, 且终生持续存在。因此, 存在 IgM 和 VCA IgG 抗体, 缺乏 EBNA-1 IgG 抗体并结合典型的临床表现, 表明为急性感染。而缺乏 IgM 抗体以及存在 VCA IgG 和 EBNA IgG 抗体这表明既往感染和潜伏状态。<sup>12,13</sup> 对于癌症、移植、HIV/AIDS 和自身免疫综合症中的 EBV 监测, 则适用一些特定规则, 具体情况因疾病而异。<sup>12,14,15</sup>

### 【检验原理】

$\mu$ -捕获原理。总检测时间: 18 分钟。

(cobas e 411/cobas e 601, cobas e 602)

- 第 1 次孵育: 使用 Diluent Universal 2 以 1:20 自动稀释 10  $\mu$ L/8  $\mu$ L 样本。加入生物素化的 anti-h-IgM 特异性单克隆抗体片段 (75  $\mu$ L/60  $\mu$ L)。
- 第 2 次孵育: 加入钌复合物<sup>a)</sup>标记的 EBV 特异性重组抗原 (75  $\mu$ L/60  $\mu$ L) 和包被链霉亲合素的微粒 (40  $\mu$ L/32  $\mu$ L)。样本中的 Anti-EBV IgM 抗体与钌标记的 EBV 特异性重组抗原反应。该复合物在生物素和链霉亲合素的相互作用下结合到固相载体上。
- 将反应液吸入测量池中, 通过电磁作用将微粒吸附在电极表面。未与微粒结合的物质通过 ProCell/ ProCell M 除去。给电极加以一定的电压, 使复合物化学发光, 并通过光电倍增器测量发光强度。
- 仪器通过软件 (比较由样本反应产物获得的电化学发光信号值和先前定标获得的 cutoff 值) 自动计算检测结果。

a) Tris(2,2'-双吡啶)钌(H)-复合体 (Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup>)

### 【主要组成成分】

#### 试剂-工作溶液

试剂 rackpack (M, R1, R2) 标记为 EBVIGM。

M 包被链霉亲合素的微粒 (透明瓶盖), 1 瓶, 6.5

# EB 病毒 IgM 抗体检测试剂盒 ( 电化学发光法 ) 说明书

## Elecsys EBV IgM

mL: 包被链霉亲合素的微粒 0.72 mg/mL; 防腐剂(甲基异噻唑啉酮, 羟基吡啶)。

R1 生物素化的 Anti-h-IgM-抗体(灰色瓶盖), 1 瓶, 9 mL: 生物素化的 anti-h-IgM 单克隆抗体片段(小鼠) > 500 µg/L, MES<sup>b)</sup>缓冲液 50 mmol/L, pH 6.5; 防腐剂(甲基异噻唑啉酮, 羟基吡啶)。

R2 钉标记的 EBV-抗原(黑色瓶盖), 1 瓶, 9 mL: 钉复合物标记的 EBV-特异性抗原(包括 IEA/EA/VCA)(重组体, 大肠杆菌) > 50 µg/L, MES 缓冲液, 50 mmol/L, pH 5.8; 防腐剂(甲基异噻唑啉酮, 羟基吡啶)。

b) MES = 2-吗啉基乙磺酸

EBVIGM Cal1 阴性定标液 1(白色瓶盖, 冻干品), 1 瓶, 每瓶 1.0 mL: 人血清, 对 EBV IgM 无反应性; 缓冲液; 防腐剂(甲基异噻唑啉酮, 羟基吡啶)。

EBVIGM Cal2 阳性定标液 2(黑色瓶盖, 冻干品), 1 瓶, 每瓶 1.0 mL: 人血清, 对 EBV IgM 有反应性; 缓冲液; 防腐剂(甲基异噻唑啉酮, 羟基吡啶)。

### 提供的物品

参阅“试剂-工作溶液”章节。

- 2 × 4 试剂瓶用标签
- 2 个贴有标签的压盖式小空瓶

### 需要的物品(未提供)

- REF 08355428190, FreiControl EBV IgM/VCA IgG, 6 × 2.0 mL
  - REF 05192943190, Diluent Universal 2, 国械备 20160589, 2 × 36 mL 样本稀释液
  - REF 01776576322, CalSet Vials, 2 × 56 只压盖式小空瓶
  - 通用实验室设备
  - cobas e 分析仪
  - 蒸馏水或去离子水
- cobas e 411 分析仪所需辅助材料:
- REF 11662988122, 三丙胺缓冲液 ProCell, 国械备 20150369, 6 × 380 mL 系统洗液
  - REF 11662970122, 缓冲液 CleanCell, 国械备 20150053, 6 × 380 mL 测量池清洗液

- REF 11930346122, 清洗液 Elecsys SysWash, 国械备 20151113, 1 × 500 mL 附加洗液
  - REF 11933159001, 测量池清洗液适配器 Adapter for SysClean
  - REF 11706802001, 分析杯 AssayCup, 60 × 60 个反应杯
  - REF 11706799001, 分析吸头 AssayTip, 30 × 120 个吸头
  - REF 11800507001, 垃圾盒 Clean-Liner cobas e 601 和 cobas e 602 分析仪的辅助材料:
  - REF 04880340190, 三丙胺缓冲液 ProCell M, 国械备 20150369, 2 × 2 L 系统溶液
  - REF 04880293190, 缓冲液 CleanCell M, 国械备 20150053, 2 × 2 L 测量池清洗液
  - REF 03023141001, PC/CC 杯 PC/CC-Cups, 12 个, 用于在使用前预热三丙胺缓冲液 ProCell M 和缓冲液 CleanCell M
  - REF 03005712190, 试剂针清洗液 ProbeWash M, 国械备 20151640 号, 12 × 70 mL 清洗液, 用于运行终止和试剂更换期间冲洗试剂针。
  - REF 12102137001, 分析吸头/分析杯 AssayTip/AssayCup, 48 盘 × 84 分析杯或分析吸头, 废物袋
  - REF 03023150001, 废物盒 WasteLiner, 废物袋
  - REF 03027651001, 测量池清洗液适配器 SysClean Adapter M
- 所有分析仪的其他材料:
- REF 11298500316, 清洗液 ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 国械备 20151638 号, 5 × 100 mL 系统清洗液

### 【储存条件及有效期】

2~8°C 保存, 有效期 24 个月。

生产日期和失效日期: 见标签。

避免冷冻。

请垂直摆放 Elecsys 试剂盒, 以确保使用前自动混合过程中微粒充分混匀。

试剂/rackpack 稳定性:	
未开封试剂, 2~8°C	有效期内均可使用
开封试剂, 2~8°C	8 周
置于分析仪上	28 天

# EB 病毒 IgM 抗体检测试剂盒 ( 电化学发光法 ) 说明书

## Elecsys EBV IgM

定标液稳定性	
未开封试剂, 2~8 °C	有效期内均可使用
复溶后于 -20 °C (±5 °C) 下	16 周 (仅可冻融 1 次)
复溶后于 2~8 °C 下	4 周
置于 cobas e 411 分析仪上, 20~25 °C	最多 5 小时
置于 cobas e 601 和 cobas e 602 分析仪上, 20~25 °C	只可使用一次

复溶的定标液应直立放置以免定标液吸附在瓶盖上。

### 【适用仪器】

cobas e 411	cobas e 601	cobas e 602
.	.	

### 【样本要求】

#### 样本采集和制备

只有以下类型的样本可用于检测：

血清样本须用标准试管或有分离胶的真空管收集。

肝素锂、EDTA-K<sub>2</sub> 和 EDTA-K<sub>3</sub> 血浆。

可以使用含有分离胶的血浆管。

判断标准：阴性样本绝对偏差±0.25 个血清值的 COI 值 (cutoff index)；有反应性样本：回收率在血清值的 75~125 % 范围内。

20~25 °C 稳定保存 5 天, 2~8 °C 稳定保存 14 天, -20 °C (±5 °C) 稳定保存 3 个月。这些样本可冻融 3 次。

选择合适的试管或系统进行不同类型样本的采集，不是所有的试管都可用于检测。不同厂商的样本采集系统可能含有不同的物质，某些情况下会影响检测结果。如果采用原始试管（样本采集系统）处理样本，请参照试管/采集系统生产商提供的说明。

样本不能添加添加剂（灭菌剂，抗氧化剂或可能改变样本 pH 或离子强度的物质），以避免检测结果错误。混合样本和其它人造材料对不同的检测方法可能产生不同的影响，因而可能造成结果差异。

有沉淀的样本和解冻的样本检测前必须先作离心处理。

切勿使用加热灭活的样本。

检测前，请确保样本、定标液及质控品平衡至 20~25 °C。

考虑到可能存在的挥发效应，上机的样本、定标液和质控品应在 2 小时内分析/测定。

尚未确定 Elecsys EBV IgM 检测未用尿源样本或除血清和血浆以外的体液样本的性能。

### 【检验方法】

#### 试剂处理

试剂盒内的试剂 (M、R1、R2) 为即用型试剂，采用与系统兼容的试剂瓶提供。

#### 定标液：

准确添加 1.0 mL 蒸馏水或去离子水小心溶解瓶内物质，垂直加盖静置 15 分钟待其复溶。小心混匀，避免产生泡沫。

将复溶的定标液分装到所提供的带有标签的压盖式小空瓶内

cobas e 411 分析仪：20~25 °C 下定标过程中，复溶的定标液只可放置在分析仪上。每次吸样完毕后，立即将定标液盖紧直立置 2~8 °C 保存。

考虑到可能存在的挥发效应，每瓶定标液最多使用 3 次。

cobas e 601 和 cobas e 602 分析仪：除非在分析仪上需要使用整瓶定标液进行定标，否则应将新鲜的复溶定标液分装于压盖式小空瓶内 (CalSet Vials)。将提供的标签贴在这些小瓶上。将这些分装定标液保存在 2~8 °C 或 -20 °C (±5 °C) 下备用。

分装的定标液只限一次定标使用。

正确操作需要的所有信息通过相应的试剂条形码读取。

请注意：两个小瓶标签，以及其它标签（如果提供）均包含有 2 个不同的条形码。黄色标志的条形码仅用于 cobas 8000 系统。如果使用 cobas 8000 系统，请将瓶盖转动 180° 到正确位置，使得系统能够读出条形码。像往常一样将小瓶放在仪器上。

### 测定

要优化检测性能，请遵照本说明书中有关分析仪的相关指导。并参考分析仪的相应操作手册-具体测定说明。

使用前分析仪自动对微粒进行再混匀。通过试剂条形码读取测试具体参数。在特殊情况下，分析仪无法自动读取条形码信息时，请输入条形码标签上的 15 位数字序列。

将冷藏试剂平衡至大约 20 °C 左右，并放置在分析仪的试剂盘 (20 °C) 内。避免产生泡沫。分析仪能

# EB 病毒 IgM 抗体检测试剂盒 ( 电化学发光法 ) 说明书

## Elecsys EBV IgM

自动调节试剂温度和开、关各试剂盒瓶盖。

### 定标液：

将复溶的定标液放入到样本区内。

所有必需的定标相关信息都可通过条形码阅读自动获取。

定标完成后, 将定标液保存于 2~8 °C 或弃去 (cobas e 601 和 cobas e 602 分析仪)。

### 定标

EBV IgM 尚无国际标准品。

定标频率：新批号试剂必须使用 EBVIGM Cal1、

EBVIGM Cal2 和新鲜试剂进行定标 (新试剂盒在分析仪上注册不能超过 24 小时)。

根据可接受的实验室定标验证, 可以延长定标周期。

以下情况建议重新进行定标：

- 使用同一批号试剂 8 周后
- 在分析仪上使用同一试剂盒 7 天后
- 根据需要：如失控

### 质量控制

质控采用 PreciControl EBV IgM/VCA IgG。

各浓度质控至少每 24 小时内检测一次, 每次更换试剂盒或定标后也须进行质控。

各实验室可根据各自的情况设定合适的质控限和质控周期。质控测定值必须处于规定的质控限内。若失控每个实验室必须采取相应的纠正措施。

如果需要应重复检测有关样本。

质控应遵循适用的政府法规和当地指南。

### 计算

分析仪通过 EBVIGM Cal1 和 EBVIGM Cal2 的测量值自动计算 cutoff 值。样本的结果分为有反应性, 临界或无反应性, 并以 COI 值 (COI; 样本信号值 /cutoff 值) 表示。

Cutoff 值的计算公式如下所示：

$$COI = Cal1 + 0.31 * Cal2$$

### 稀释

采用 Diluent Universal 2 进行自动样本预稀释。

### 【阳性判断值】

数字结果	结果信息	解释
COI < 0.6	无反应性	EBV-特异性 IgM* 阴性

COI ≥ 0.6 到 < 1.0	临界	EBV-特异性 IgM 未定*
COI ≥ 1.0	有反应性	EBV-特异性 IgM 阳性

c)建议将此结果与采用 Elecsys EBV VCA IgG 检测和 Elecsys EBV EBNA IgG 检测获得的结果结合起来进行解释 (关于 EBV 感染阶段的确定, 请参见下表)。\* 可能为 EA IgM, IEA IgM 或 VCA IgM.

测定结果高于 cutoff 值的程度与样本中抗体总量无关。

由于使用的方法不同, 不同制造商的测定法得出的给定样本的 EBV IgM 结果可以不同。

对于 EBV 感染阶段的血清学测定, Elecsys EBV IgM 检测仅应当与 Elecsys EBV VCA IgG 检测和 Elecsys EBV EBNA IgG 检测结合使用。

根据文献中的描述, 在使用 Elecsys EBV 检测方法时, 建议使用以下结果解释表来确定 EBV 感染阶段。<sup>12,18,19</sup>

Elecsys 检测的结果信息			对应于 EBV 感染阶段
EBV IgM	EBV VCA IgG	EBV EBNA IgG	
无反应性	无反应性	无反应性	血清学阴性
无反应性	临界	无反应性	
临界	无反应性	无反应性	推测为 EBV 感染早期*
有反应性	无反应性	无反应性	
临界	临界	无反应性	
有反应性	临界	无反应性	EBV 感染的急性期
有反应性	有反应性	无反应性	
临界	有反应性	无反应性	
有反应性	有反应性	有反应性	推测为一过性 EBV 感染期*
有反应性	临界	有反应性	
临界	有反应性	有反应性	
临界	临界	有反应性	
无反应性	有反应性	有反应性	
无反应性	临界	有反应性	
无反应性	有反应性	无反应性	分离的 VCA IgG 反应性*
无反应性	无反应性	有反应性	分离的 EBNA IgG 反应性*

对于标有星号 (\*) 的感染阶段以及上表中未列出的任何其他结果消息组合, 则认为 EBV 感染阶段不确定。对于这些情况, 建议进行额外和/或随访检测。

<sup>12</sup>

EBV 感染后的个体免疫反应有很大<sup>12</sup> 的差异性, 而且不同制造商的检测方法的检测结果可能不同。不同制造商的检测结果不应互换使用。

### 【检验方法的局限性】

# EB 病毒 IgM 抗体检测试剂盒 ( 电化学发光法 ) 说明书

## Elecsys EBV IgM

### 限制性-干扰因素

检测以下内源性物质和药物对检测性能的影响。经检测在所列浓度范围内的干扰物质对结果无影响。

#### 内源性物质

化合物	测试浓度
胆红素	$\leq 1130 \mu\text{mol/L}$ 或 $\leq 66 \text{ mg/dL}$
血红蛋白	$\leq 0.621 \text{ mmol/L}$ 或 $\leq 1000 \text{ mg/dL}$
脂肪乳剂	$\leq 2000 \text{ mg/dL}$
生物素	$\leq 4912 \text{ nmol/L}$ 或 $\leq 1200 \text{ ng/mL}$
人血清白蛋白	$\leq 7 \text{ g/dL}$
人 IgG	$\leq 2.4 \text{ g/dL}$

判断标准：对于  $\text{COI} \geq 1.0$  的样本，偏差  $\leq 20\%$ 。对于  $\text{COI} < 1.0$  的样本，偏差  $\leq 0.2 \text{ COI}$ 。

无反应的 EBV IgM 结果结合有反应的 EBV VCA IgG 结果和无反应的 EBV EBNA IgG 结果并不能完全排除急性 EBV 感染的可能性。在急性感染早期，某些个体可能尚未产生可检出的 EBV IgM 抗体。对于这些个体中的一些，可能见到 Elecsys EBV VCA IgG 检测的有反应性结果以及 Elecsys EBNA IgG 检测的无反应结果，表明可能处于 EBV 感染的急性期。建议另外进行检测。

有反应的 EBV IgM 检测结果结合无反应的 EBV VCA IgG 结果和无反应的 EBV EBNA IgG 结果不足以证实为 EBV 感染的急性期。建议另外进行检测。

有反应的 EBV IgM 检测结果结合有反应的 EBV VCA IgG 结果和有反应的 EBV EBNA IgG 结果不足以证实为一过性 EBV 感染。个别病例 IgM 抗体升高在首次感染后可持续存在数年。建议另外进行检测。

与很多  $\mu$  捕获法相似，非特异性的 IgM 会对检测有影响。非特异性的 IgM 抗体会导致 Elecsys EBV IgM 检测阳性样本的结果值降低。

急性 EBV 感染过程中的多克隆 B-细胞活化可导致产生非特异性 IgM 抗体。<sup>20,21</sup>

原发 CMV 感染、原发细小病毒 B19 感染或原发弓形虫感染的患者的血清可在 Elecsys EBV IgM 检测中显示出阳性结果。已知 EBV IgM 检测存在这些潜在的干扰性。<sup>22, 23, 24</sup>

Elecsys EBV IgM 检测是一种定性检测方法。其数值结果并不表示 EBV 感染的特定阶段，因此不应与其他制造商的 EBV IgM 检测的数值结果进行比较。

采用 Elecsys EBV IgM 检测未发现高剂量钩状效应引起的假阴性结果，但也不能完全排除高剂量钩状效应的发生。

使用 Elecsys EBV IgM 试剂盒对来源于不同时间和地域的多份 EBV IgM 抗体阳性样本进行包容性检测，结果均与预期结果相符。

对于 HIV 患者、接受免疫抑制治疗的患者或患有其它可导致免疫抑制的疾病的患者，可能适用不同的血清学特征解释。<sup>12,15</sup>

#### 药物

体外对 17 种常用药物进行检测。未发现有其他药物影响检测结果。

#### 常用药物

药物	检测浓度 mg/L
N-乙酰半胱氨酸	150
乙酰水杨酸	30
氨苄西林钠	75
抗坏血酸	52.5
头孢西丁	750
强力霉素	18
肝素	3300 IU/L
左旋多巴	7.5
甲基多巴	22.5
甲硝唑	123
利福平	48
对乙酰氨基酚	156
环孢菌素	1.8
布洛芬	219
茶碱	60
苯丁唑	321
伊曲康唑	50

少数病例中极高浓度的分析物特异性抗体、链霉亲合素或钌抗体会影响检测结果。通过适当的试验设计可将影响因素降到最低。

为了明确 EBV 感染阶段，应始终联合进行 3 种 Elecsys 检测，并应当结合患者病史、临床症状和其他发现对结果加以评估。

**cobas e 601 和 cobas e 602 分析仪：**如果 Elecsys EBV VCA IgG/Elecsys EBV IgM 检测方法联合使用，确认这些检测输入到系统软件的“特殊清洗”部分，并核查选择了“步骤 1”(执行清洗)。请参考操作说明书。本产品中包含 IEA/EA/VCA 抗原，用于体外定性检测人血清和血浆中的 EB 病毒 (EBV) IgM 抗体 (包

# EB 病毒 IgM 抗体检测试剂盒 ( 电化学发光法 ) 说明书

## Elecsys EBV IgM

括 VCA 、 EA 和 IEA 抗原的 IgM 抗体，但无法区分 )

### 【产品性能指标】

#### 特殊性能数据

分析仪的代表性性能指标如下所示。

各个实验室获得的数据可能不同。

#### 精密度

根据 CLSI ( 临床和实验室标准协会 ) 的方案 ( EP05-A3 )，使用 Elecsys 试剂、样本和质控品测定精密度：每天 2 次重复检测，共 21 天 ( n = 84 )。获得如下结果：

cobas e 411 分析仪					
样本	重复性		中间精密度		
	平均 COI	SD COI	CV %	SD COI	CV %
HSP <sup>d)</sup> ，阴性	0.228	0.002	1.1	0.005	2.3
HSP，接近 cutoff 值/阴性	0.900	0.023	2.6	0.027	3.0
HSP，接近 cutoff 值/阳性	1.09	0.018	1.6	0.022	2.0
HSP，阳性	1.19	0.023	2.0	0.028	2.3
HSP，强阳性	3.78	0.181	2.1	0.265	3.0
PC <sup>e)</sup> EBV IgM/VCA IgG 1	0.275	0.003	1.1	0.008	2.7
PC EBV IgM/VCA IgG 2	2.47	0.039	1.6	0.060	2.4

d) HSP = 人样本 ( 血清 / 血浆 )

e) PC = PreciControl

cobas e 601 和 cobas e 602 分析仪：					
样本	重复性		中间精密度		
	平均 COI	SD COI	CV %	SD COI	CV %
HSP，阴性	0.241	0.004	1.5	0.007	2.8
HSP，接近 cutoff 值/阴性	0.923	0.016	1.7	0.022	2.4
HSP，接近 cutoff 值/阳性	1.10	0.022	2.0	0.027	2.5
HSP，阳性	1.23	0.016	1.3	0.024	2.0
HSP，强阳性	9.11	0.199	2.2	0.199	2.2
PC EBV IgM/VCA IgG 1	0.295	0.004	1.2	0.009	3.0
PC EBV IgM/VCA IgG 2	2.50	0.034	1.4	0.048	1.9

#### 分析特异性

使用 Elecsys EBV IgM 检测方法检测了潜在的交叉

反应性样本 ( 商品化检测方法将其鉴定为潜在交叉反应性分析物阳性 )。如果获得有反应的 Elecsys EBV IgM 检测结果，还进行了 2 种竞品检测来另外评估一致性。在内部检测了 169 份样本，另外在外部检测了 49 份样本作为多中心评估研究的一部分。

		Elecsys EBV IgM 检测结果		
含有潜在的交叉反应性分析物	N	无反应性	临界	有反应性
CMV IgM	33**	22	5	6
HSV-1 IgG	13	12	1	0
VZV IgG	10	10	0	0
细小病毒 B19 IgM	35**	32	1	2
弓形虫 IgM	18	15	2	1

		Elecsys EBV IgM 检测结果		
含有潜在的交叉反应性分析物	N	无反应性	临界	有反应性
Rubella IgM	12	12	0	0
HIV ( 总抗体 )	10	8	2	0
HAV ( 总抗体 )	10	9	1	0
HAV IgM	10	10	0	0
HBV ( 对 HBsAg 和 HBeAg 有反应 )	10	10	0	0
HEV IgM	3	3	0	0
HAMA	10	10	0	0
ANA	12	11	1	0
SLE/dsDNA	10	9	1	0
类风湿因子	15	15	0	0

\*\*排除了 6 个 CMV IgM 样本和 1 个细小病毒 B19 IgM 样本，因为发现它们与 3 种 EBV IgM 检测 ( Elecsys 和两个竞品 ) 有着一致的反应性。不能排除与弓形虫 IgM 、 CMV IgM 和细小病毒 B19 IgM 的交叉反应性。

反应性可能与其他病毒的 IgM 抗体的交叉反应性有关，或与其他病原体诱导的非特异性多克隆 B- 细胞活化引起的 EBV IgM 的重新出现有关。<sup>20,21,22,23,24</sup>

#### 检出限

检出限 = 1.0 COI

#### 相对特异性和相对灵敏度

评估了一共 1734 份样本的相对灵敏度和特异性 ( 实验室每日常规要求对 1068 份样本进行 EBV 检测，其中含有 467 份推认为急性期的样本和 199 份推认为血清阴性的样本 )。所有样本均采用 Elecsys EBV IgM 检测、 Elecsys EBV VCA IgG 检测和 Elecsys EBV EBNA IgG 检测 ( 称为 Elecsys EBV 检测组 )，

# EB 病毒 IgM 抗体检测试剂盒 ( 电化学发光法 ) 说明书

## Elecsys EBV IgM

以及 2 种不同的竞品 EBV 检测组进行检测。EBV 感染阶段是由 Elecsys EBV 检测组 ( 根据“结果解释”一节中的表 ), 以及根据竞品使用说明由竞品检测组来确定。样本的 EBV 感染的最终指定阶段是由 3 个 EBV 检测组中至少 2 个一致的 EBV 感染阶段来确定 ( 多数方法 ) 。如果对于一份样本 , 3 个 EBV 检测组中的每个都提出了不同的 EBV 感染阶段 , 则无法确定 EBV 感染阶段 , 该样本从下面所示的性能计算中排除。

### 相对灵敏度

在计算中 , 包括了 414 份指定阶段为“EBV 感染急性期” (n = 397) 或“确认 EBV 感染早期” ( 如果至少 1 家制造商给出了有反应的 VCA IgG 结果 ; n = 17) 的样本。结果如下表所示。

		Elecsys EBV IgM 检 测结果		95% 置信区间		
样本队 列	N	与感 染阶 段一 致	与感 染阶 段不 一致	相对灵 敏度	下限	上限
EBV 感 染急性 期和确 认为早 期	414	407	7	98.31 %	96.55 %	99.18 %

### 相对特异性

在计算中 , 包括了 1174 份指定阶段为“EBV 血清学阴性” (n = 318) 或“既往 EBV 感染” (n = 856) 的样本。结果如下表所示。

		Elecsys EBV IgM 检测结果		95% 置信区间		
样本队 列	N	与感 染阶 段一 致	与感 染阶 段不 一致	相对特异 性	下限	上限
EBV 血 清学阴 性	318	314	4	98.74 %	96.81 %	99.51 %
既 往 EBV 感 染	856	830	26	96.96 %	95.59 %	97.92 %
联合 分 析	1174	1144	30	97.44 %	96.38 %	98.20 %

### EBV 感染阶段的确定

EBV 感染阶段是由 Elecsys EBV 检测组 ( 根据“结果

解释”一节中的表 ), 以及根据其使用说明由 2 个竞品 EBV 检测组来确定。

使用多数方法 , 为每个样本指定一个 EBV 感染阶段。下表显示了通过 Elecsys EBV 检测关联多数方法分类为每个 EBV 感染阶段的样本数量。

EBV 感染阶段	Elecsys EBV 检测组关联多数方法分类的各 EBV 感染阶段的样本数量	通过 Elecsys EBV 检测组取得一致分类的样本百分比
血清学阴性	310/318	97.48 %
急性感染	369/397	92.95 %
既往感染	826/856	96.50 %
总数	1505/1571	95.80 %

此外 , 根据多数方法 , 145 份样本分类为某个“不确定的 EBV 愄染阶段” ( 假定为早期、过渡期、分离的 VCA IgG 或分离的 EBNA IgG ) , 并有 18 份样本不可能采用多数方法 ( 通过 3 个不同的 EBV 检测组发现了 3 个不同的 EBV 感染阶段 ) 。

### 境内临床试验结果

境内临床试验在 5 家临床试验中心进行 , 采用试验用体外诊断试剂与临床参考标准或已上市产品进行比较研究试验 , 验证本产品的临床性能。入组样本包括疑似 EB 病毒感染患者的血液样本 , 共计 1621 例。针对 EBV 感染阶段的确定 , 试验结果显示 , 试验体外诊断试剂与临床参考标准比较的总体临床符合率为 94.3% , 对于三个 EBV 愄染确定阶段的符合率均达到 90% 以上。针对 EA IgM 和 VCA IgM 联合检测性能的验证 , 试验体外诊断试剂与对比试剂的阳性符合率为 97.2% , 阴性符合率为 99.3% , 总符合率为 98.7% 。

### 【注意事项】

仅用于体外诊断。

在使用本试剂盒时必须遵循所有实验室试剂操作的注意事项。

所有废弃物必须按照当地法规进行处置。

专业人员可要求获得安全数据报告。

根据欧洲法规 (EC) 第 1272/2008 号 , 该试剂盒成分分级如下 :



警告

# EB 病毒 IgM 抗体检测试剂盒 ( 电化学发光法 ) 说明书

## Elecsys EBV IgM

H317 可能引起皮肤过敏反应。

H412 对水生生物有长期有害效应。

### 预防:

P261 避免吸入灰尘/烟尘/气体/雾/蒸汽/喷雾。

P273 避免释放到环境中。

P280 佩戴防护手套。

### 应对:

P333+ P313 如果出现皮肤刺激或皮疹: 获得医学建议/关注。

P362 + P364 脱去受污染的工作服, 重新使用前清洗污染的工作服。

### 处置:

P501 由获得许可的废物处理厂处理内容物/容器。

产品安全性标签依据 EU GHS 指南

联系电话: 所有国家: +49-621-7590

所有人类材料应视为具有潜在感染性。所有源于人血液 (EBVIGM Cal1, EBVIGM Cal2) 的产品均由献血者血液单独制备而成, 并经检测显示 HBsAg 及 HCV 和 HIV 抗体阴性。

所应用的检测方法经 FDA 认可或符合欧洲法令 98/79/EC 附件 II 列表 A。

含有 anti-EBV IgM (EBVIGM Cal2) 的血清经  $\beta$  内稀内脂和 UV 射线灭活。

但由于任何灭活或检测方法都不能绝对地排除潜在感染的风险, 故该产品仍需视作患者样本一样处理。如果出现暴露, 就应当按照责任卫生监管机构的指令进行处理。<sup>16,17</sup>

避免试剂和样本 (样本、定标液和质控品) 形成泡沫。

产品的生产日期是由每批产品最终包装日期决定, 产品的有效期是由各原料的最短保存时间来决定; 而产品的失效期则是由每批产品生产时的原料已存在时间来动态决定的, 所以生产日期 + 有效期不一定等于失效期。

要了解更多信息, 请参见分析仪相关操作手册、相应使用说明书、产品信息和所有必需物品的说明书 (如果适用于你所在国家)。

此说明书中使用的点 (句点/停止点) 作为十进制分隔符, 以标记十进制数字的整数部分和小数部分之间的分隔。未使用千分位分隔符。

### 【标识的解释】

除了 ISO 15223-1 标准中列出的那些符号和标志外, Roche Diagnostics 还采用下列符号和标志 (对于美国: 所使用的符号定义参见 dialog.roche.com):

CONTENT	试剂盒成分
SYSTEM	试剂可使用的分析仪/设备
REAGENT	试剂
CALIBRATOR	校准品
→	复溶后体积
GTIN	全球贸易项目代码

### 【参考文献】

- 1 Odumade OA, Hogquist KA, Balfour HH Jr. Progress and Problems in Understanding and Managing Primary Epstein-Barr Virus Infections. Clin Microbiol Rev 2011;24(1):193-209.
- 2 Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious Mononucleosis. N Engl J Med 2010;362(21):1993-2000.
- 3 Kerr JR. Epstein-Barr virus (EBV) reactivation and therapeutic inhibitors. J Clin Pathol 2019;72(10):651-658.
- 4 Okano M, Gross TG. Acute or Chronic Life-Threatening Diseases Associated With Epstein-Barr Virus Infection. Am J Med Sci 2012;343(6):483-489.
- 5 Gulley ML, Tang W. Using Epstein-Barr Viral Load Assays To Diagnose, Monitor, and Prevent Posttransplant Lymphoproliferative Disorder. Clin Microbiol Rev 2010;23(2):350-366.
- 6 Dunmire SK, Verghese PS, Balfour HH Jr. Primary Epstein-Barr virus infection. J Clin Virol 2018;102:84-92.
- 7 Hurt C, Tammaro D. Diagnostic Evaluation of Mononucleosis-Like Illnesses. Am J Med 2007;120(10):911 e1-8.
- 8 Green M, Michaels MG. Epstein-Barr Virus Infection and Posttransplant Lymphoproliferative Disorder. Am J Transplant 2013;13:41-54.
- 9 Dudley C, Harden P. Renal Association Clinical Practice Guideline on the Assessment of the Potential Kidney Transplant Recipient. Nephron Clin Pract 2011;118 Suppl 1:c209-224.
- 10 Nowalk A, Green M. Epstein-Barr Virus. Microbiol Spectr 2016;4(3).
- 11 European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). Guide to the quality and safety of organs for transplantation. 7th ed: Council of Europe; 2018.
- 12 De Paschale M, Clerici P. Serological diagnosis of

# EB 病毒 IgM 抗体检测试剂盒 ( 电化学发光法 ) 说明书

## Elecsys EBV IgM

- Epstein-Barr virus infection: Problems and solutions. World J Virol 2012;1(1):31-43.
- 13 Rea TD, Ashley RL, Russo JE, et al. A Systematic Study of Epstein-Barr Virus Serologic Assays Following Acute Infection. Am J Clin Pathol 2002;117(1):156-161.
- 14 Crowley A, Connell J, Schaffer K, et al. Is There Diagnostic Value in Detection of Immunoglobulin G Antibodies to the Epstein-Barr Virus Early Antigen? Biores Open Access 2012;1(6):291-296.
- 15 Middeldorp JM. Epstein-Barr Virus-Specific Humoral Immune Responses in Health and Disease. In: Munz Ch, editor. Epstein Barr Virus Volume 2 One Herpes Virus: Many Diseases. Springer; 2015;289-324.
- 16 Occupational Safety and Health Standards: Bloodborne pathogens.(29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.
- 17 Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.
- 18 Hess RD. Routine Epstein-Barr Virus Diagnostics from the Laboratory Perspective: Still Challenging after 35 Years. J Clin Microbiol 2004;42(8):3381-3387.
- 19 Klutts JS, Ford BA, Perez NR, et al. Evidence-based Approach for interpretation of Epstein-Barr virus serological patterns. J Clin Microbiol 2009;47(10):3204-3210.
- 20 Rosen A, Gergely P, Jondal M, et al. Polyclonal Ig production after Epstein-Barr virus infection of human lymphocytes in vitro. Nature 1977;267(5606):52-54.
- 21 Montes CL, Acosta-Rodriguez EV, Merino MC, et al. Polyclonal B cell activation in infections: infectious agents' devilry or defense mechanism of the host? J Leukoc Biol 2007;82(5):1027-1032.
- 22 Landry ML. Immunoglobulin M for Acute Infection: True or False? Clin Vaccine Immunol 2016;23(7):540-545.
- 23 Berth M, Bosmans E. Acute Parvovirus B19 Infection Frequently Causes False-Positive Results in Epstein-Barr Virus- and Herpes Simplex Virus-Specific Immunoglobulin M Determinations Done on the Liaison Platform. Clin Vaccine Immunol 2009;16(3):372-375.
- 24 Lang D, Vornhagen R, Kothe M, et al. Cross-reactivity of Epstein-Barr virus-specific immunoglobulin M antibodies with cytomegalovirus antigens containing glycine homopolymers. Clin

Diagn Lab Immunol 2001;8(4):747-756

### 【基本信息】

注册人/生产企业名称: 罗氏诊断公司 Roche Diagnostics GmbH

住 所: Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

生产地址: Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

联系方式:

售后服务单位名称:

联系方式:

代理人名称: 罗氏诊断产品(上海)有限公司

住 所: 中国(上海)自由贸易试验区希雅路 330 号 7 号厂房第二层 I 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】

# EB 病毒 IgM 抗体检测试剂盒 ( 电化学发光法 ) 说明书

## Elecsys EBV IgM

### 【产品名称】

通用名称：EB病毒IgM抗体检测试剂盒（电化学发光法）

英文名称：Elecsys EBV IgM

### 【包装规格】

300测试/盒

### 【预期用途】

本产品用于体外定性检测人血清和血浆中的EB 病毒 (EBV) IgM 抗体 (包括 VCA、EA 和 IEA 抗原的 IgM 抗体, 但无法区分)。

本产品用于辅助诊断传染性单核细胞增多症和判定 EBV 感染阶段。

cobas e 免疫测定分析仪的工作原理是电化学发光免疫分析“ECLIA”。

### 概要

EB病毒, 也称为人疱疹病毒4 (HHV4) , 是8种已知的人疱疹病毒中的一种。全球约90 %的人群在年轻时已经感染, 且通常很少引起并发症。这些感染大多数无症状或仅表现为轻微的非特异性症状。<sup>1</sup>最常见的EBV相关疾病是症状性的急性原发性感染, 称为传染性单核细胞增多症 (IM) , 主要感染青少年和年轻成人。<sup>1,2</sup>的特征是包括发热、咽炎和颈淋巴结肿大的三联症, 通常是以支持疗法为主要治疗措施的自限性疾病。<sup>2</sup>然而, 其早期和准确诊断仍具有临床价值, 因为EBV具有高度传染性, 在极少数情况下, 一些并发症可能造成严重的健康风险。<sup>1</sup>在原发感染期间发生裂解复制后, EBV终生潜伏, 主要存在于B-细胞中。<sup>3</sup>EBV感染与多种自身免疫性疾病以及几种不同的恶性疾病 (包括淋巴瘤和癌症) 相关。<sup>4</sup>免疫抑制可导致移植后淋巴组织增生性疾病 (PTLD) , 这是一种致死性的B-细胞增殖失控性疾病。<sup>5</sup>EBV主要通过唾液传播, 但也曾报告性传播以及通过实体器官和造血干细胞移植的传播。<sup>6</sup>

各种病毒、细菌和寄生虫病均可引起单核细胞增多症症状, 尤其是在早期感染期间。<sup>7</sup>通常采用生物标志物联合进行鉴别诊断, 以排除其他有类似症状的感染或状况, 例如急性HIV或CMV感染或弓形体病。EBV血清学也可用于测定移植植物供体和受体的免疫状况, 评估患者发生PTLD的风险, 这种风险可由既往EBV初次感染患者的重新激活或新发EBV感染引起。<sup>8,9,10,11</sup>针对EBV的特异性血清学检查通常用于确诊急性EBV

感染, 因为其临床体征和症状的灵敏性或特异性并非很高。<sup>2</sup>通常联合使用3种不同的生物标志物来确定EBV感染阶段: EBV抗原的IgM抗体、EBV病毒衣壳抗原 (VCA) 的IgG抗体和EBV核抗原-1 (EBNA-1) 的IgG抗体。<sup>12,13</sup>Anti-EBV IgM和anti-EBV VCA IgG抗体通常可在疾病临床发作时检出。IgM可保持阳性直到原发感染后2到6个月, 而VCA IgG抗体通常终身持续存在。EBNA-1 IgG抗体通常在原发感染后6-12周内出现, 且终生持续存在。因此, 存在IgM和VCA IgG抗体, 缺乏EBNA-1 IgG抗体并结合典型的临床表现, 表明为急性感染。而缺乏IgM抗体以及存在VCA IgG和EBNA IgG抗体这表明既往感染和潜伏状态。<sup>12,13</sup>对于癌症、移植、HIV/AIDS和自身免疫综合症中的EBV监测, 则适用一些特定规则, 具体情况因疾病而异。<sup>12,14,15</sup>

### 【检验原理】

$\mu$ -捕获原理。总检测时间: 18 分钟。

(cobas 8000 e 801, cobas pro e 801, cobas e 402)

- 第1次孵育: 使用 Diluent Universal 以 1:20 自动稀释 6  $\mu$ L 样本。加入生物素化的 anti-h-IgM 特异性单克隆抗体片段(45  $\mu$ L)。
- 第2次孵育: 加入钌复合物<sup>a)</sup>标记的 EBV 特异性重组抗原(45  $\mu$ L)和包被链霉亲合素的微粒(24  $\mu$ L)。样本中的 Anti-EBV IgM 抗体与钌标记的EBV-特异性重组抗原反应。该复合物在生物素和链霉亲合素的相互作用下结合到固相载体上。
- 将反应液吸入测量池中, 通过电磁作用将微粒吸附在电极表面。未与微粒结合的物质通过 ProCell II M 除去。给电极加以一定的电压, 使复合物化学发光, 并通过光电倍增器测量发光强度。
- 仪器通过软件 (比较由样本反应产物获得的电化学发光信号值和先前定标获得的 cutoff 值) 自动计算检测结果。

a) Tris(2,2'-双吡啶)钌(II)-复合体 ( $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ )

### 【主要组成成分】

#### 试剂-工作溶液

cobas e pack (M, R1, R2) 标记为 EBVIGM。

M 包被链霉亲合素的微粒, 1 瓶, 14.1 mL: 包被链霉亲合素的微粒 0.72 mg/mL; 防腐剂 (甲基异噻唑啉酮, 羟基吡啶)。

R1 生物素化的 Anti-h-IgM-抗体, 1 瓶, 19.7 mL:

# EB 病毒 IgM 抗体检测试剂盒 ( 电化学发光法 ) 说明书

## Elecsys EBV IgM

生物素化的 anti-h-IgM 单克隆抗体片段(小鼠)> 500  $\mu\text{g/L}$ , MES<sup>b)</sup>缓冲液 50 mmol/L, pH 6.5; 防腐剂(甲基异噻唑啉酮, 羟基吡啶)。

R2 钎标记的 EBV-抗原, 1 瓶, 19.7 mL: 钎复合物标记的 EBV-特异性抗原(包括 IEA/EA/VCA) (重组体, 大肠杆菌)> 50  $\mu\text{g/L}$ , MES 缓冲液, 50 mmol/L, pH 5.8; 防腐剂 (甲基异噻唑啉酮, 羟基吡啶)。

b) MES= 2-吗啉基乙磺酸

EBVIGM Cal1 阴性定标液 1 (冻干品), 1 瓶, 每瓶 1.0 mL: 人血清, 对 EBV IgM 无反应性; 缓冲液; 防腐剂 (甲基异噻唑啉酮, 羟基吡啶)。

EBVIGM Cal2 阳性定标液 2 (冻干品), 1 瓶, 每瓶 1.0 mL: 人血清, 对 EBV IgM 有反应性; 缓冲液; 防腐剂 (甲基异噻唑啉酮, 羟基吡啶)。

### 提供的物品

参阅“试剂-工作溶液”章节。

- 2 × 4 试剂瓶用标签
- 2 个贴有标签的压盖式小空瓶

### 需要的物品 (未提供)

- REF 08355428190, PreciControl EBV IgM/VCA IgG, 5 × 2.0 mL
- REF 07299001190, Diluent Universal, 45.2 mL 样本稀释液, 国械备 20171131 号
- REF 11776576322, CalSet Vials, 2 × 56 只压盖式小空瓶
- 通用实验室设备
- cobas e 分析仪
- 蒸馏水或去离子水

cobas e 402 和 cobas e 801 分析仪所需附加材料:

- REF 06908799190, 三丙胺缓冲液 ProCell II M, 国械备 20171106 号, 2 × 2 L 系统溶液
- REF 04880293190, 缓冲液 CleanCell M, 国械备 20150053, 2 × 2 L 测量池清洗液
- REF 07485409001, 储液杯 Reservoir Cup, 8 个, 用于供应三丙胺缓冲液 ProCell II M 和缓冲液 CleanCell M
- REF 06908853190, 清洗液 PreClean II M, 国械备 20171159 号, 2 × 2 L 洗液
- REF 05694302001, 分析吸头/分析杯托盘, 6 盘 × 6 叠 × 105 个分析吸头和 105 个分析杯, 3 个废物

盒

- REF 07485425001, 清洁杯 Liquid Flow Cleaning Cup, 2 个, 用于检测单元 LFC 保养时供应清洗液 ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean
- REF 07485433001, 预清洗清洁杯 PreWash Liquid Flow Cleaning Cup, 1 个, 用于预清洗单元 LFC 保养时供应清洗液 ISE Cleaning Solution /Elecsys SysClean
- REF 11298500316, 清洗液 ISE Cleaning Solution/Elecsys SysClean, 国械备 20151638 号, 5 × 100 mL 系统清洗液

### 【储存条件及有效期】

2~8°C 保存, 有效期 24 个月。

生产日期和失效日期: 见标签。

避免冷冻。

请垂直摆放 cobas e pack, 以确保使用前自动混合过程中微粒充分混匀。

### cobas e pack 稳定性:

未开封试剂, 2~8°C	有效期内均可使用
置于分析仪上	16 周

### 定标液稳定性

未开封试剂, 2~8 °C	有效期内均可使用
复溶后于 2~8 °C 下	4 周
复溶后于 -20 °C (±5 °C) 下	16 周 (仅可冻融 1 次)
置于分析仪上, 20~25 °C	只可使用一次

复溶的定标液应直立放置以免定标液吸附在瓶盖上。

### 【适用仪器】

cobas e 801 ( cobas 8000 e 801 和 cobas pro e 801 ), cobas e 402

### 【样本要求】

#### 样本采集和制备

只有以下类型的样本可用于检测:

血清样本须用标准试管或有分离胶的真空管收集。

肝素锂、EDTA-K<sub>2</sub> 和 EDTA-K<sub>3</sub> 血浆。

可以使用含有分离胶的血浆管。

判断标准: 阴性样本绝对偏差 ±0.25 个血清值的 COI 值 (cutoff index); 有反应性样本: 回收率在血清值的

# EB 病毒 IgM 抗体检测试剂盒 ( 电化学发光法 ) 说明书

## Elecsys EBV IgM

75-125 % 范围内。

20~25 °C 稳定保存 5 天, 2~8 °C 稳定保存 14 天, -20 °C (±5 °C) 稳定保存 3 个月。这些样本可冻融 3 次。选择合适的试管或系统进行不同类型样本的采集, 不是所有的试管都可用于检测。不同厂商的样本采集系统可能含有不同的物质, 某些情况下会影响检测结果。如果采用原始试管 (样本采集系统) 处理样本, 请参照试管/采集系统生产商提供的说明。

样本不能添加添加剂 (灭菌剂, 抗氧化剂或可能改变样本 pH 或离子强度的物质), 以避免检测结果错误。混合样本和其它人造材料对不同的检测方法可能产生不同的影响, 因而可能造成结果差异。

有沉淀的样本和解冻的样本检测前必须先作离心处理。

切勿使用加热灭活的样本。

检测前, 请确保样本和定标液平衡至 20~25 °C。

考虑到可能存在的挥发效应, 上机的样本和定标液应在 2 小时内分析/测定。

尚未确定 Elecsys EBV IgM 检测采用尸源样本或除血清和血浆以外的体液样本的性能。

### 【检验方法】

#### 试剂处理

试剂盒内的试剂 (M、R1、R2) 为即用型试剂, 采用 cobas e pack 提供。

#### 定标液:

准确添加 1.0 mL 蒸馏水或去离子水小心溶解瓶内物质, 垂直加盖静置 15 分钟待其复溶。小心混匀, 避免产生泡沫。

将复溶的定标液分装到所提供的带有标签的压盖式小空瓶内

除非在分析仪上需要使用整瓶定标液进行定标, 否则应将新鲜的复溶定标液分装于压盖式小空瓶内 (CalSet Vials)。将提供的标签贴在这些小瓶上。

将这些分装定标液保存在 2~8 °C 或 -20 °C (±5 °C) 下备用。

分装的定标液只限一次定标使用。

正确操作需要的所有信息通过 cobas e pack 获得。

#### 测定

要优化检测性能, 请遵照本说明书中有关分析仪的相关指导。并参考分析仪的相应操作手册-具体测定说明。

使用前分析仪自动对微粒进行再混匀。

将冷藏试剂的 (储存于 2~8 °C) cobas e pack 放置在试剂管理器上。避免产生泡沫。分析仪能自动调节试剂温度和开、关 cobas e pack。

#### 定标液:

将复溶的定标液放入到样本区内。

读取所有必需的定标相关信息。

#### 定标

EBV IgM 尚无国际标准品。

定标频率: 新批号试剂必须使用 EBVIGM Cal1、EBVIGM Cal2 和新鲜试剂进行定标 (新 cobas e pack 在分析仪上注册不能超过 24 小时)。

根据可接受的实验室定标验证, 可以延长定标周期。

以下情况建议重新进行定标:

- 使用同一批号试剂 8 周后
- 在分析仪上使用同一 cobas e pack 7 天后
- 根据需要: 如失控

#### 质量控制

质控采用 PreciControl EBV IgM/VCA IgG。

各浓度质控至少每 24 小时内检测一次, 每次更换 cobas e pack 或定标后也须进行质控。

各实验室可根据各自的情况设定合适的质控限和质控周期。质控测定值必须处于规定的质控限内。若失控每个实验室必须采取相应的纠正措施。

如果需要应重复检测有关样本。

质控应遵循适用的政府法规和当地指南。

#### 计算

分析仪通过 EBVIGM Cal1 和 EBVIGM Cal2 的测量值自动计算 cutoff 值。样本的结果分为有反应性, 临界或无反应性, 并及 COI 值 (COI; 样本信号值/cutoff 值) 表示。

Cutoff 值的计算公式如下所示:

$$CO = Cal1 + 0.31 * Cal2$$

#### 稀释

采用 Diluent Universal 进行自动样本预稀释。

#### 【阳性判断值】

数字结果	结果信息	解释
COI < 0.6	无反应性	EBV-特异性 IgM

# EB 病毒 IgM 抗体检测试剂盒 ( 电化学发光法 ) 说明书

## Elecsys EBV IgM

		阴性
COI ≥ 0.6 到 < 1.0	临界	EBV-特异性 IgM 未定 <sup>c)</sup>
COI ≥ 1.0	有反应性	EBV-特异性 IgM 阳性

c)建议将此结果与采用 Elecsys EBV VCA IgG 检测和 Elecsys EBV EBNA IgG 检测获得的结果结合起来进行解释 (关于 EBV 感染阶段的确定, 请参见下表)。

测定结果高于 cutoff 值的程度与样本中抗体总量无关。

由于使用的方法不同, 不同制造商的测定法得出的给定样本的 EBV IgM 结果可以不同。

对于 EBV 感染阶段的血清学测定, Elecsys EBV IgM 检测仅应当与 Elecsys EBV VCA IgG 检测和 Elecsys EBV EBNA IgG 检测结合使用。

根据文献中的描述, 在使用 Elecsys EBV 检测方法时, 建议使用以下结果解释表来确定 EBV 感染阶段。<sup>12,18,19</sup>

Elecsys 检测的结果信息			对应于 EBV 感染阶段
EBV IgM	EBV VCA IgG	EBV EBNA IgG	
无反应性	无反应性	无反应性	血清学阴性
无反应性	临界	无反应性	
临界	无反应性	无反应性	推测为 EBV 感染早期*
有反应性	无反应性	无反应性	
临界	临界	无反应性	EBV 感染的急性期
有反应性	临界	无反应性	
有反应性	有反应性	无反应性	推测为一过性 EBV 感染期*
临界	有反应性	无反应性	
有反应性	有反应性	有反应性	既往 EBV 感染
有反应性	临界	有反应性	
临界	有反应性	有反应性	分离的 VCA IgG 反应性*
临界	临界	有反应性	
无反应性	有反应性	有反应性	分离的 EBNA IgG 反应性*
无反应性	临界	有反应性	
无反应性	有反应性	无反应性	
无反应性	无反应性	有反应性	

对于标有星号 (\*) 的感染阶段以及上表中未列出的任何其他结果消息组合, 则认为 EBV 感染阶段不确定。对于这些情况, 建议进行额外和/或随访检测。<sup>12</sup>

EBV 感染后的个体免疫反应有很大<sup>12</sup>的差异性, 而且不同制造商的检测方法的检测结果可能不同。不同制造商的检测结果不应互换使用。

### 【检验方法的局限性】

#### 限制性-干扰因素

检测以下内源性物质和药物对检测性能的影响。经检测在所列浓度范围内的干扰物质对结果无影响。

#### 内源性物质

化合物	测试浓度
胆红素	≤ 1130 μmol/L 或 ≤ 66 mg/dL
血红蛋白	≤ 0.621 mmol/L 或 ≤ 1000 mg/dL
脂肪乳剂	≤ 2000 mg/dL
生物素	≤ 4912 nmol/L 或 ≤ 1200 ng/mL
人血清白蛋白	≤ 7 g/dL
人 IgG	≤ 2.4 g/dL

判断标准: 对于 COI ≥ 1.0 的样本, 偏差 ≤ 20%。对于 COI < 1.0 的样本, 偏差 ≤ 0.2 COI。

无反应的 EBV IgM 结果结合有反应的 EBV VCA IgG 结果和无反应的 EBV EBNA IgG 结果并不能完全排除急性 EBV 感染的可能性。在急性感染早期, 某些个体可能尚未产生可检出的 EBV IgM 抗体。对于这些个体中的一些, 可能见到 Elecsys EBV VCA IgG 检测的有反应性结果以及 Elecsys EBNA IgG 检测的无反应结果, 表明可能处于 EBV 感染的急性期。建议另外进行检测。

有反应的 EBV IgM 检测结果结合无反应的 EBV VCA IgG 结果和无反应的 EBV EBNA IgG 结果不足以证实为 EBV 感染的急性期。建议另外进行检测。有反应的 EBV IgM 检测结果结合有反应的 EBV VCA IgG 结果和有反应的 EBV EBNA IgG 结果不足以证实为一过性 EBV 感染。个别病例 IgM 抗体升高在首次感染后可持续存在数年。建议另外进行检测。

与很多 μ 捕获法相似, 非特异性的 IgM 会对检测有影响。非特异性的 IgM 抗体会导致 Elecsys EBV IgM 检测阳性样本的结果值降低。

急性 EBV 感染过程中的多克隆 B-细胞活化可导致产生非特异性的 IgM 抗体。<sup>20,21</sup> 原发 CMV 感染、原发细小病毒 B19 感染或原发弓形体感染的患者的血清可在 Elecsys EBV IgM 检测中显示出阳性结果。已知 EBV IgM 检测存在这些潜在的干扰性。<sup>22,23,24</sup>

Elecsys EBV IgM 检测是一种定性检测方法。其数值结果并不表示 EBV 感染的特定阶段, 因此不应与其他制造商的 EBV IgM 检测的数值结果进行比较。

# EB 病毒 IgM 抗体检测试剂盒 ( 电化学发光法 ) 说明书

## Elecsys EBV IgM

采用 Elecsys EBV IgM 检测未发现高剂量钩状效应引起的假阴性结果，但也不能完全排除高剂量钩状效应的发生。

使用 Elecsys EBV IgM 试剂盒对来源于不同时间和地域的多份 EBV IgM 抗体阳性样本进行包容性检测，结果均与预期结果相符。

对于 HIV 患者、接受免疫抑制治疗的患者或患有其它可导致免疫抑制的疾病的患者，可能适用不同的血清学特征解释。<sup>12,15</sup>

### 药物

体外对 17 种常用药物进行检测。未发现有其他药物影响检测结果。

### 常用药物

药物	检测浓度 mg/L
N-乙酰半胱氨酸	150
乙酰水杨酸	30
氨苄西林钠	75
抗坏血酸	52.5
头孢西丁	750
强力霉素	18
肝素	3300 IU/L
左旋多巴	7.5
甲基多巴	22.5
甲硝唑	123
利福平	48
对乙酰氨基酚	156
环孢菌素	1.8
布洛芬	219
茶碱	60
苯丁唑	321
伊曲康唑	50

少数病例中极高浓度的分析物特异性抗体、链霉亲合素或钌抗体会影响检测结果。通过适当的试验设计可将影响因素降到最低。

为了明确 EBV 感染阶段，应始终联合进行 3 种 Elecsys 检测，并应当结合患者病史、临床症状和其他发现对结果加以评估。

本产品中包含 IEA/EA/VCA 抗原，用于体外定性检测人血清和血浆中的 EB 病毒 (EBV) IgM 抗体（包括 VCA、EA 和 IEA 抗原的 IgM 抗体，但无法区分）。

### 【产品性能指标】

#### 特殊性能数据

分析仪的代表性性能指标如下所示。

各个实验室获得的数据可能不同。

### 精密度

根据 CLSI (临床和实验室标准协会) 的方案 (EP05-A3)，使用 Elecsys 试剂、样本和质控品测定精密度：每天 2 次重复检测，共 21 天 (n = 84)。获得如下结果：

cobas e 402 和 cobas e 801 分析仪					
样本	重复性		中间精密度		
	平均值 COI	SD COI	CV %	SD COI	CV %
HSP <sup>d)</sup> , 阴性	0.197	0.002	1.2	0.023	11.4
HSP, 接近阈值/阴性	0.943	0.012	1.3	0.023	2.4
HSP, 接近阈值/阳性	1.08	0.017	1.6	0.023	2.2
HSP, 阳性	1.32	0.013	1.0	0.028	2.1
HSP, 强阳性	10.3	0.120	1.2	0.364	3.5
PC <sup>e)</sup> EBV IgM/VCA IgG 1	0.254	0.003	1.3	0.021	8.2
PC EBV IgM/VCA IgG 2	2.63	0.022	0.8	0.070	2.7

d) HSP = 人样本 (血清/血浆)

e) PC = PreciControl

### 分析特异性

使用 Elecsys EBV IgM 检测方法检测了潜在的交叉反应性样本 (商品化检测方法将其鉴定为潜在交叉反应性分析物阳性)。如果获得有反应的 Elecsys EBV IgM 检测结果，还进行了 2 种竞品检测来另外评估一致性。在内部检测了 169 份样本，另外在外部检测了 49 份样本作为多中心评估研究的一部分。

	Elecsys EBV IgM 检测结果			
含有潜在的交叉反应性分析物	N	无反应性	临界	有反应性
CMV IgM	33**	22	5	6
HSV-1 IgG	13	12	1	0
VZV IgG	10	10	0	0
细小病毒 B19 IgM	35**	32	1	2
弓形虫 IgM	18	15	2	1
Rubella IgM	12	12	0	0
HIV (总抗体)	10	8	2	0
HAV (总抗体)	10	9	1	0
HAV IgM	10	10	0	0
HBV (对 HBsAg 和 HBeAg 有反应)	10	10	0	0
HEV IgM	3	3	0	0

# EB 病毒 IgM 抗体检测试剂盒 ( 电化学发光法 ) 说明书

## Elecsys EBV IgM

HAMA	10	10	0	0
ANA	12	11	1	0
SLE/dsDNA	10	9	1	0
类风湿因子	15	15	0	0

\*\*排除了6个CMV IgM样本和1个细小病毒B19 IgM样本，因为发现它们与3种EBV IgM检测（Elecsys和两个竞品）有着一致的反应性。不能排除与弓形虫IgM、CMV IgM和细小病毒B19 IgM的交叉反应性。

反应性可能与其他病毒的IgM抗体的交叉反应性有关，或与其他病原体诱导的非特异性多克隆B-细胞活化引起的EBV IgM的重新出现有关。<sup>20,21,22,23,24</sup>

### 检出限

检出限=1.0 COI

### 相对特异性和相对灵敏度

评估了一共1734份样本的相对灵敏度和特异性（实验室每日常规要求对1068份样本进行EBV检测，其中含有467份推测为急性期的样本和199份推测为血清阴性的样本）。所有样本均采用Elecsys EBV IgM检测、Elecsys EBV VCA IgG检测和Elecsys EBV EBNA IgG检测（称为Elecsys EBV检测组），以及2种不同的竞品EBV检测组进行检测。EBV感染阶段是由Elecsys EBV检测组（根据“结果解释”一节中的表），以及根据竞品使用说明由竞品检测组来确定。样本的EBV感染的最终指定阶段是由3个EBV检测组中至少2个一致的EBV感染阶段来确定（多数方法）。如果对于一份样本，3个EBV检测组中的每个都提出了不同的EBV感染阶段，则无法确定EBV感染阶段，该样本从下面所示的性能计算中排除。

### 相对灵敏度

在计算中，包括了414份指定阶段为“EBV感染急性期”（n = 397）或“确认EBV感染早期”（如果至少1家制造商给出了有反应的VCA IgG结果；n = 17）的样本。结果如下表所示。

样本队列	N	Elecsys EBV IgM 检测结果		相对灵敏度	95 % 置信区间	
		与感染阶段一致	与感染阶段不一致		下限	上限
EBV 感染急性期和确认为早	414	407	7	98.31 %	96.55 %	99.18 %

期				
---	--	--	--	--

### 相对特异性

在计算中，包括了1174份指定阶段为“EBV血清学阴性”（n = 318）或“既往EBV感染”（n = 856）的样本。结果如下表所示。

样本队列	N	Elecsys EBV IgM 检测结果		相对特异性	95 % 置信区间	
		与感染阶段一致	与感染阶段不一致		下限	上限
EBV 血清学阴性	318	314	4	98.74 %	96.81 %	99.51 %
既往 EBV 感染	856	830	26	96.96 %	95.59 %	97.92 %
联合分析	1174	1144	30	97.44 %	96.38 %	98.20 %

### EBV感染阶段的确定

EBV感染阶段是由Elecsys EBV检测组（根据“结果解释”一节中的表），以及根据其使用说明由2个竞品EBV检测组来确定。

使用多数方法，为每个样本指定一个EBV感染阶段。下表显示了通过Elecsys EBV检测关联多数方法分类为每个EBV感染阶段的样本数量。

EBV感染阶段	Elecsys EBV 检测组关联多数方法分类的各EBV感染阶段的样本数量	通过Elecsys EBV 检测组取得一致分类的样本百分比
血清学阴性	310/318	97.48 %
急性感染	369/397	92.95 %
既往感染	826/856	96.50 %
总数	1505/1571	95.80 %

此外，根据多数方法，145份样本分类为某个“不确定的EBV感染阶段”（假定为早期、过渡期、分离的VCA IgG或分离的EBNA IgG），并有18份样本不可能采用多数方法（通过3个不同的EBV检测组发现了3个不同的EBV感染阶段）。

### 境内临床试验结果

境内临床试验在5家临床试验中心进行，采用试验用体外诊断试剂与临床参考标准或已上市产品进行比较研究试验，验证本产品的临床性能。入组样本包括疑似EB病毒感染患者的血液样本，共计1621

# EB 病毒 IgM 抗体检测试剂盒 ( 电化学发光法 ) 说明书

## Elecsys EBV IgM

例。针对 EBV 感染阶段的确定，试验结果显示，试验体外诊断试剂与临床参考标准比较的总体临床符合率为 94.3%，对于三个 EBV 愄染确定阶段的符合率均达到 90% 以上。针对 EA IgM 和 VCA IgM 联合检测性能的验证，试验体外诊断试剂与对比试剂的阳性符合率为 97.2%，阴性符合率为 99.3%，总符合率为 98.7%。

### 【注意事项】

仅用于体外诊断。

在使用本试剂盒时必须遵循所有实验室试剂操作的注意事项。

所有废弃物必须按照当地法规进行处置。

专业人员可要求获得安全数据报告。

根据欧洲法规 (EC) 第 1272/2008 号，该试剂盒成分分级如下：



#### 警告

H317 可能引起皮肤过敏反应。

H412 对水生生物有长期有害效应。

#### 预防:

P261 避免吸入灰尘/烟尘/气体/雾/蒸汽/喷雾。

避免释放到环境中。

佩戴防护手套。

#### 应对:

P333+ P313 如果出现皮肤刺激或皮疹：获得医学建议/关注。

P362 + P364 脱去受污染的工作服，重新使用前清洗污染的工作服。

#### 处置:

P501 由获得许可的废物处理厂处理内容物/容器。

产品安全性标签依据EU GHS指南

联系电话：所有国家：+49-621-7590

所有人源材料应视为具有潜在感染性。所有源于人血液 (EBVIGM Cal1, EBVIGM Cal2) 的产品均由献血者血液单独制备而成，并经检测显示HBsAg及HCV和HIV抗体阴性。

所应用的检测方法经FDA认可或符合欧洲法令

98/79/EC附件II列表A。

含有anti-EBV IgM (EBVIGM Cal2) 的血清经β丙稀内酯和UV射线灭活。

但由于任何灭活或检测方法都不能绝对地排除潜在感染的风险，故该产品仍需视作患者样本一样处理。如果出现暴露，就应当按照责任卫生监管机构的指令进行处理。<sup>16,17</sup>

避免试剂和样本（样本、定标液和质控品）形成泡沫。

产品的生产日期是由每批产品最终包装日期决定，产品的有效期是由各原料的最短保存时间来决定；而产品的失效期则是由每批产品生产时的原料已存在时间来动态决定的，所以生产日期+有效期不一定等于失效期。

要了解更多信息，请参见分析仪相关操作手册、相应使用说明书、产品信息和所有必需物品的说明书（如果适用于你所在国家）。

此说明书中使用的点（句点/停止点）作为十进制分隔符，以标记十进制数字的整数部分和小数部分之间的分隔。未使用千分位分隔符。

### 【标识的解释】

除了 ISO 15223-1 标准中列出的那些符号和标志外，Roche Diagnostics 还采用下列符号和标志（对于美国：所使用的符号定义参见 dialog.roche.com）：

CONTENT	试剂盒成分
SYSTEM	试剂可使用的分析仪/设备
REAGENT	试剂
CALIBRATOR	校准品
→	复溶后体积
GTIN	全球贸易项目代码

### 【参考文献】

- 1 Odumade OA, Hogquist KA, Balfour HH Jr. Progress and Problems in Understanding and Managing Primary Epstein-Barr Virus Infections. Clin Microbiol Rev 2011;24(1):193-209.
- 2 Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious Mononucleosis. N Engl J Med 2010;362(21):1993-2000.
- 3 Kerr JR. Epstein-Barr virus (EBV) reactivation and therapeutic inhibitors. J Clin Pathol 2019;72(10):651-658.
- 4 Okano M, Gross TG. Acute or Chronic Life-Threatening Diseases Associated With Epstein-Barr Virus Infection. Am J Med Sci 2012;343(6):483-489.

# EB 病毒 IgM 抗体检测试剂盒 ( 电化学发光法 ) 说明书

## Elecsys EBV IgM

- 5 Gulley ML, Tang W. Using Epstein-Barr Viral Load Assays To Diagnose, Monitor, and Prevent Posttransplant Lymphoproliferative Disorder. *Clin Microbiol Rev* 2010;23(2):350-366.
- 6 Dunmire SK, Verghese PS, Balfour HH Jr. Primary Epstein-Barr virus infection. *J Clin Virol* 2018;102:84-92.
- 7 Hurt C, Tammaro D. Diagnostic Evaluation of Mononucleosis-Like Illnesses. *Am J Med* 2007;120(10):911 e1-8.
- 8 Green M, Michaels MG. Epstein-Barr Virus Infection and Posttransplant Lymphoproliferative Disorder. *Am J Transplant* 2013;13:41-54.
- 9 Dudley C, Harden P. Renal Association Clinical Practice Guideline on the Assessment of the Potential Kidney Transplant Recipient. *Nephron Clin Pract* 2011;118 Suppl 1:c209-224.
- 10 Nowalk A, Green M. Epstein-Barr Virus. *Microbiol Spectr* 2016;4(3).
- 11 European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). Guide to the quality and safety of organs for transplantation. 7th ed: Council of Europe; 2018.
- 12 De Paschale M, Clerici P. Serological diagnosis of Epstein-Barr virus infection: Problems and solutions. *World J Virol* 2012;1(1):31-43.
- 13 Rea TL, Ashley RL, Russo JE, et al. A Systematic Study of Epstein-Barr Virus Serologic Assays Following Acute Infection. *Am J Clin Pathol* 2002;117(1):156-161.
- 14 Crowley A, Connell J, Schaffer K, et al. Is There Diagnostic Value in Detection of Immunoglobulin G Antibodies to the Epstein-Barr Virus Early Antigen? *Biores Open Access* 2012;1(6):291-296.
- 15 Middeldorp JM. Epstein-Barr Virus-Specific Humoral Immune Responses in Health and Disease. In: Muniz Ch, editor. *Epstein Barr Virus Volume 2 One Herpes Virus: Many Diseases*. Springer; 2015;289-324.
- 16 Occupational Safety and Health Standards: Bloodborne pathogens. (29 CFR Part 1910.1030). Fed. Register.
- 17 Directive 2000/54/EC of the European Parliament and Council of 18 September 2000 on the protection of workers from risks related to exposure to biological agents at work.
- 18 Hess RD. Routine Epstein-Barr Virus Diagnostics from the Laboratory Perspective: Still Challenging after 35 Years. *J Clin Microbiol* 2004;42(8):3381-3387.
- 19 Klutts JS, Ford BA, Perez NR, et al. Evidence-based Approach for interpretation of Epstein-Barr virus serological patterns. *J Clin Microbiol* 2009;47(10):3204-3210.
- 20 Rosen A, Gergely P, Jondai M, et al. Polyclonal Ig production after Epstein-Barr virus infection of human lymphocytes in vitro. *Nature* 1977;267(5606):52-54.
- 21 Montes CL, Acosta-Rodriguez EV, Merino MC, et al. Polyclonal B cell activation in infections: infectious agents' devilry or defense mechanism of the host? *J Leukoc Biol* 2007;82(5):1027-1032.
- 22 Landry ML. Immunoglobulin M for Acute Infection: True or False? *Clin Vaccine Immunol* 2016;23(7):540-545.
- 23 Berth M, Bosmans E. Acute Parvovirus B19 Infection Frequently Causes False-Positive Results in Epstein-Barr Virus- and Herpes Simplex Virus-Specific Immunoglobulin M Determinations Done on the Liaison Platform. *Clin Vaccine Immunol* 2009;16(3):372-375.
- 24 Lang D, Vornhagen R, Rothe M, et al. Cross-reactivity of Epstein-Barr virus-specific immunoglobulin M antibodies with cytomegalovirus antigens containing glycine homopolymers. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001;8(4):747-756.

### 【基本信息】

注册人/生产企业名称：罗氏诊断公司 Roche Diagnostics GmbH

住 所： Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

生产地址： Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

联系方式：

售后服务单位名称：

联系方式：

代理人名称：罗氏诊断产品(上海)有限公司

住 所：中国(上海)自由贸易试验区希雅路 330 号 7 号厂房第二层 I 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】