血清中 (1→3)-β-D-葡聚醣測定

FUNGITELL® 測定

使用說明

℞only

IVD

Σ 42

ASSOCIATES OF CAPE COD INCORPORATED
124 Bernard E. Saint Jean Drive • E. Falmouth, MA 02536 USA（美國）

電話: (508) 540-3444
免付費電話: (888) 395-2221
傳真: (508) 540-8680
技術支援: (800) 848-3248
客戶服務: (800) 525-8378

CE

PN001268-zh 修訂版 12 REF FT001 2023-06-13

請訪問 www.acciusa.com，獲取相應語言的使用說明。
本產品僅供體外診斷和專業人士使用。

1. 預期用途

Fungitell® 測定是一種基於蛋白酶原的比色測定，用於定性檢測具有侵襲性真菌感染症狀或具有使患者易患侵襲性真菌感染的身體狀況的患者血清中的 (1→3)-β-D-葡聚醣。(1→3)-β-D-葡聚醣是多種醫學上重要的真菌的主要細胞壁組分[1]，其血清濃度可用於輔助診斷深部真菌病和真菌血症[2]。陽性結果並不表明哪種真菌屬可能在引起感染。

(1→3)-β-D-葡聚醣滴度應與其他診斷檢查程序結合使用，如微生物培養、活檢樣本的組織學檢查和放射學檢查。

重要資訊
將此資訊提供給索取資料的醫師：某些真菌，比如隱球菌屬，它產生的 *(1→3)-β-D-*葡聚醣水平極低，可能不會導致血清 *(1→3)-β-D-*葡聚醣升高到足以通過測定檢測到[3,4]。另外，還觀察到毛霉目真菌感染，例如犁頭霉菌、毛霉菌和根霉菌[1,4]，此前並不知道它們會產生 *(1→3)-β-D-*葡聚醣，這些真菌也會產生較低水平的血清 *(1→3)-β-D-*葡聚醣滴度。此外，皮炎芽生菌的酵母階段幾乎不產生 *(1→3)-β-D-*葡聚醣，可能無法通過測定檢測到[5]。

在報告 Fungitell®測定檢測結果時要附上此聲明。

2. 摘要與說明

由機會性病原體引起的真菌感染的發生率不斷增加，尤其是免疫功能低下的患者[6,7,8]。作為機會性感染的侵襲性真菌病在血液系統惡性腫瘤和 AIDS 患者中很常見，並且導致越來越多的院內感染，特別是器官移植受體和其他接受免疫抑制治療的患者[9,10]。許多真菌病是通過吸入源自土壤、植物碎屑、空氣處理系統和/或暴露表面的真菌孢子感染的。有些機會性真菌在人體皮膚上、腸道和粘膜內就存在[11,12]。侵襲性真菌病和真菌血症的診斷通常基於非特異性診斷或放射學技術。最近，可供選擇的診斷方法中增加了真菌感染生物標誌物[5]。

機會性真菌病原體包括念珠菌屬、曲霉菌屬、鐮刀菌屬、毛孢子菌屬、釀酒酵母、枝頂孢屬、粗球孢子菌、莢膜組織胞漿菌、申克孢子絲菌、喙狀凸臍孢以及耶氏肺孢子菌。Fungitell® 測定可以檢測由這些生物和其他生物產生的 (1→3)-β-D-葡聚醣[1,8,13,14]。

3. 測定程序原理

Fungitell® 測定測量 (1→3)-β-D-葡聚醣。該測定基於對鰲變形細胞裂解液 (LAL) 轉導通路的改良[15,16,17,18]，圖 1. Fungitell® 試劑經過改良，消除細菌內毒素反應性，從而便通過 G 因子介導側轉導通路與 (1→3)-β-D-葡聚醣反應。(1→3)-β-D-葡聚醣會激活 G 因子，G 因子是一種絲氨酸蛋白酶原。被激活的 G 因子將無活性的促凝血酶轉化為有活性的凝血酶，後者又會從生色肽底物 Boc-Leu-Gly-Arg-pNA 裂解對硝基苯胺 (pNA)，產生一種生色團，即對硝基苯胺，吸收波長 405 nm。下文所述的 Fungitell® 動力學測定基於對樣本產生的光密度增加速率的測定。對照標準曲線判讀該速率，產生樣本中 (1→3)-β-D-葡聚醣濃度的估計值。

4. Fungitell® 試劑盒隨附的材料

Fungitell® 試劑盒供體外診斷使用。每個試劑盒隨附以下材料，這些材料足夠測定兩塊微量滴定板，110 個孔（每塊 55 個孔）：

- Fungitell® 試劑，一種凍乾 (1→3)-β-D-葡聚醣特異性 LAL（兩小瓶）。*Fungitell®* 試劑由鰲（即蠍鰲）變形細胞裂解液和 *Boc-Leu-Gly-Arg-pNA* 比色底物組成。其中不含人類或哺乳動物蛋白。
- Pyrosol® 重懸緩衝液（兩小瓶）。可單獨額外購買幾瓶 Pyrosol 重懸緩衝液（型錄號碼 BC051）。其組分為 *0.2 mol Tris* 緩衝液。

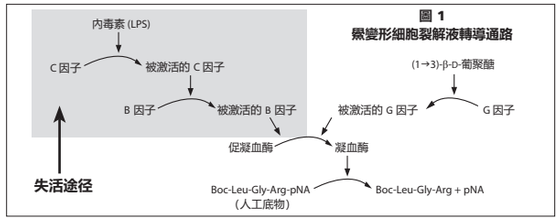

圖 1
鰲變形細胞裂解液轉導通路

- 葡聚醣標準品，茯苓聚糖凍乾 (1→3)-β-D-葡聚醣（兩小瓶）。要加入的試劑水液量在小瓶標籤上標明。根據內部參考標准校準。
- LAL 試劑水 (LRW)（兩瓶）
  附註：玻璃小瓶中的 20 ml 試劑級水 (RGW) 和 LRW 是等效的。
- 鹼性預處理液（兩小瓶），其中含 *0.125 mol KOH* 和 *0.6 mol KCl*

除標準品外，上述所有材料均不含干擾水平的 (1→3)-β-D-葡聚醣。

5. 需要但未提供的材料

所有材料皆不得含有干擾性葡聚醣。

- 移液器吸頭*（250 µL - 型錄號碼 PPT25 和 1000 µL - 型錄號碼 PPT10）
- 能夠移送 5-25 µL 和 100-1000 µL 液量的移液器
- 帶注射器頭的連續注射移液器，能夠移送 100 µL
- 試管*，用於標準品系列（校準曲線）製備和組合血清處理試劑的。(12 x 75 mm - 型錄號碼 TB240 或 13 x 100 mm - 型錄號碼 TB013)
- 孵育 (37°C) 板檢測儀，能夠在 405 nm 下讀板（最好能夠在 405 和 490 nm 下進行雙波長監測），動態範圍至少為 2.0 吸光度單位，並結合適當的基於計算機的動力學測定軟體。
- 用於分裝樣本的無菌、不含葡聚醣的試管。可以使用經認證無 RNAse、DNAse 和無熱原的試管。
- Parafilm®
- 96 孔微孔板* **附註：**Fungitell® 測定已使用具有以下特徵的板進行驗證：聚苯乙烯、無菌、無塗層、平底、不含干擾性 β 葡聚醣（根據 ACC 規範），單獨包裝。

* 這些產品由 Associates of Cape Cod, Inc. (ACC) 提供，經認證不含干擾性葡聚醣。

6. 試劑存放

- 將提供的所有試劑盒在 2-8°C 下避光存放。
- 重懸後的 Fungitell® 試劑應在 2-8°C 下存放並在 2 小時內使用。或者，重懸後的 Fungitell® 試劑可在 -20°C 下冷凍長達 20 天，解凍一次並使用。

7. ⚠警告和注意事項

- 請勿用嘴吸移任何材料。請勿在處理樣本或試劑盒試劑的區域吸菸或飲食。
- 遵守操作和本地安全法規。
- 處理可能具有傳染性或危險性的生物樣本時，請戴上防護手套。戴手套的手應始終被視為已污染；請勿用戴上手套的手接觸眼睛、嘴和鼻子。如果有氣溶膠污染的可能性，請戴上護目鏡和外科口罩。
- **附註：**內容物如有損壞，請勿使用試劑盒。
- 棄置：化學品和製劑的殘留物一般被視為危險廢棄物。此類廢棄物的棄置受國家和地區法律法規的約束。請聯絡本地管理當局或廢棄物管理公司，以獲取有關危險廢棄物棄置的建議。
- 所有 Fungitell® 試劑盒組分的安全數據表可從 ACC 網站下載：www.acciusa.com。

7.1 程序上的注意事項

Fungitell® 測定需要嚴密注意技術和檢測環境。對技術人員進行測定法和避免污染方面的全面培訓對於測定的有效性至關重要。

- 根據本地法規遵循良好的實驗室管理規範。該測定對污染和移液不准確很敏感。
- 建立一個清潔的測定環境。
- 請注意，來自人體、衣服、容器、水和空氣中灰塵的葡聚醣以及真菌顆粒污染可能會干擾 Fungitell® 檢測。
- 可能的污染源：含纖維素的材料，例如紗布、紙巾和紙板、帶棉塞的玻璃移液器和帶纖維素濾紙的移液器吸頭。外科紗布和海綿也可能會釋放大量的 (1→3)-β-D-葡聚醣[11,22]。有關與患者相關的其他污染源，請參閱檢測的「限制」部分。
- 請勿使用超過有效期的材料。

7.2 樣本處理

- 血樣採集和血清製備應按照適用的本地法規進行。樣本採集：血樣可收集在無菌血清製備管或血清分離管 (SST) 內，供製備血清使用。
- 樣本存放：血清樣本可在 2-8°C 下存放長達 15 天，或在 -20°C 下冷凍長達 27 天或在 -80°C 下存放長達 4 年。
- 樣本標示：樣本應按照機構認可的規范進行明確標示。

8. 測定程序

8.1 儀器設定和檢測程式設計

設定可能會因儀器和軟體不同而異。一般情況下，以下設定適用：設定板檢測儀軟體在 Vmean 模式下收集數據。查閱軟體手冊確定正確設定，以確保計算得出的值是收集的所有數據點的平均光密度變化速率。將檢測儀讀板時間間隔設定為 40 分鐘檢測期間軟體/儀器允許的最小值。軟體波長設定應為 405 nm 扣除 490 nm 下空白對照。建議同時使用兩種波長，但如果無法使用雙波長讀板，請在 405 nm 下讀取檢測並檢查每個患者樣本的動力學曲線是否存在干擾跡象（有關詳細資訊，請參閱第 9.0 節）。孵育溫度設定在 37°C。將混合/板搖動時間設定在開始讀板之前持續 5 – 10 秒。選擇曲線配合設定為「線性/線性」或等效。讀板開始應無任何遲延。

8.2 試劑盒中隨附的葡聚醣標準品的製備。

a. 以小瓶上標示的 LRW 液量溶解一小瓶葡聚醣標準品，製成 100 pg/ml 溶液。以中速到中高速渦旋至少 30 秒重懸標準品（溶液 1）。葡聚醣溶液應在 2-8°C 下存放並在三天內使用。下列步驟 b-e 所示為標準曲線製備方案示例。
b. 在無葡聚醣試管（溶液 2）中混合 500 µL LRW 和 500 µL 溶液 1，製備 50 pg/ml 標準品（溶液 2）。渦旋至少 10 秒。
c. 在無葡聚醣試管（溶液 3）中混合 500 µL LRW 和 500 µL 溶液 2，製備 25 pg/ml 標準品（溶液 3）。渦旋至少 10 秒。
d. 在無葡聚醣試管（溶液 4）中混合 500 µL LRW 和 500 µL 溶液 3，製備 12.5 pg/ml 標準品（溶液 4）。渦旋至少 10 秒。
e. 在無葡聚醣試管（溶液 5）中混合 500 µL LRW 和 500 µL 溶液 4，製備 6.25 pg/ml 標準品（溶液 5）。渦旋至少 10 秒。

8.3 開啟鹼性預處理液。

鹼性預處理液可將三螺旋葡聚醣轉化為單鏈葡聚醣[17,18]，後者在測定時更具反應性。此外，鹼性 pH 值可以使血清蛋白酶和抑製因子失活，這些蛋白酶和抑製因子會干擾測定。[24]

丟棄小瓶（根據實驗室程序），除非要在後續檢測中使用，在這種情況下，用 Parafilm（使用 Parafilm 面向背襯紙的一面）蓋上。

8.4 微量滴定板排列

在軟體中設定微量滴定板以及標準品 (Std)、陰性對照 (Neg) 和 21 個樣本 (Spl) 的佈局。建議採用以下佈局：

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A												
B		STD1 500	STD1 500		SPL1	SPL4	SPL7	SPL10	SPL13	SPL16	SPL19	
C		STD2 250	STD2 250		SPL1	SPL4	SPL7	SPL10	SPL13	SPL16	SPL19	
D		STD3 125	STD3 125		SPL2	SPL5	SPL8	SPL11	SPL14	SPL17	SPL20	
E		STD4 62,5	STD4 62,5		SPL2	SPL5	SPL8	SPL11	SPL14	SPL17	SPL20	
F		STD5 31,25	STD5 31,25		SPL3	SPL6	SPL9	SPL12	SPL15	SPL18	SPL21	
G		陰性	陰性		SPL3	SPL6	SPL9	SPL12	SPL15	SPL18	SPL21	
H												

將標準品濃度輸入軟體設定，分別為 500、250、125、62.5 和 31 pg/ml。

請注意，輸入的標準品濃度是上面第 8.2 節中製備的標準品濃度的五倍。這是因為測定中使用的標準品液量為每孔 25 µL，是所使用血清樣本液量的五倍（見下文第 8.5 b. 節）。因此，血清樣本相對於標準品實際上被稀釋了五倍。五倍標準濃度可以補償這種稀釋。

附註：如果已證明外孔的性能與內孔的性能相當，則可以使用外孔。

附註：標準曲線中不使用陰性對照。

8.5 加入血清和鹼性預處理液。

a. 室溫下解凍冷凍的血清樣本。充分渦旋所有樣本 - 以中速到中高速設定渦旋至少 30 秒。
b. 將 5 µL 血清樣本轉移到每個指定的孔 (Uk) 中，至少雙份。對每個血清樣本重複此操作。
c. 向每個含有血清的孔中加入 20 µL 鹼性預處理液。確保血清和預處理液滴相互接觸。
   附註：根據技術人員的個人偏好，步驟 b 和 c 的順序可顛倒。
   附註：為避免意外污染，請在向孔中加入樣本和試劑後給微孔板上蓋好蓋子。
d. 攪拌板 5 – 10 秒混合孔內容物（可以使用檢測儀的板攪拌功能），然後在孔育板檢測儀中在 37°C 下孵育 10 分鐘。

8.6 Fungitell® 試劑重懸。

附註：此操作可在預處理孵育過程中順便進行。重懸時機的一致性將提高再現性，因為 Fungitell® 反應在重懸時開始，儘管水平較低。

加入 2.8 ml LRW，然後使用 1000 µL 移液器加入 2.8 ml Pyrosol 重懸緩衝液，重懸一小瓶 Fungitell® 試劑。用 Parafilm（使用 Parafilm 面向背襯紙的一面）蓋上小瓶。輕輕旋動小瓶以完全溶解 - 請勿渦旋。

8.7 加入陰性對照和葡聚醣標準品。

在血清預處理孵育結束時（第 8.5 節 d.），從孵育板檢測儀中取出板，向板上加入標準品和陰性對照。推薦的標準品濃度模式：

a. 向孔 G2 和 G3 中加入 25 µL LRW。
b. 向孔 F2 和 F3 中加入 25 µL 的 6.25 pg/ml 標準品溶液 5，標示為 31.25 pg/ml。
c. 向孔 E2 和 E3 中加入 25 µL 的 12.5 pg/ml 標準品溶液 4，標示為 62.5 pg/ml。
d. 向孔 D2 和 D3 中加入 25 µL 的 25 pg/ml 標準品溶液 3，標示為 125 pg/ml。
e. 向孔 C2 和 C3 中加入 25 µL 的 50 pg/ml 標準品溶液 2，標示為 250 pg/ml。
f. 向孔 B2 和 B3 中加入 25 µL 的 100 pg/ml 標準品溶液 1，標示為 500 pg/ml。

8.8 Fungitell® 試劑添加和板孵育程序。

a. 使用連續注射移液器向每個孔（含陰性對照、標準品和樣本）中加入 100 µL Fungitell® 試劑。
b. 將板插入酶標儀（平衡至 37°C），取下蓋子並搖動 5-10 秒。

在 405 nm 扣除 490 nm 空白對照下**不帶蓋**讀板，在 37°C 下讀板 40 分鐘。附註：如果儀器在搖動和讀板之間沒有時間取下蓋子，請在取下蓋子的情況下搖動以確保在不蓋蓋子的情況下讀板。

9. 計算結果。

收集數據並分析如下：檢查檢測樣本的動力學曲線圖，並檢查與標準曲線相比是否有除平滑上升之外的其他形態。排除表明存在光學乾擾的曲線圖（例如其動力學形態不擬合標準曲線）。計算 0 到 40 分鐘之間所有點的平均光密度變化速率 (mAU/min)（由軟體完成）。從標準曲線插入樣本 (1→3)-β-D-葡聚醣濃度（由軟體完成）。

10. 質控

- 標準曲線（線性對線性）的相關係數 (r) 應 ≥ 0.980。
- 加入 25 µL LRW 的孔為陰性對照。陰性對照的速率結果（例如 mAU/min）值應小於最低標準速率的 50%。否則，應使用全新試劑重新測定。
- 處理複雜樣本。如果分析人員在樣本檢測中觀察到異常動力學形態，例如渾濁、變色或混濁的樣本（例如嚴重溶血、脂血或膽紅素含有過多的樣本），則必須用 LRW 稀釋樣本並重新檢測。在結果報告中，必須將結果乘以稀釋因子把稀釋因素考慮在內。**通常是在軟體設定中為樣本輸入稀釋因子，自動應用校正。**

附註：
- 檢測的每個使用者皆應制訂質控方案，以確保依據適用於其所在地的法規熟練進行檢測。
- 建議在進一步實驗室檢查和良好實驗室管理規範的背景下檢測血清對照樣本 (陰性、接近限值或強陽性)。Fungitell® 試劑盒中不包含這些內容。

11. 結果的判讀

陰性結果
(1→3)-β-D-葡聚醣值 < 60 pg/ml 判讀為陰性結果。

進行檢測的實驗室應告知主治醫師，並非所有真菌感染皆會導致血清 (1→3)-β-D-葡聚醣水平升高。有些真菌，如隱球菌屬[3,4]產生的 (1→3)-β-D-葡聚醣水平較低。毛霉屬，如犁頭霉菌、毛霉菌和根霉菌[1,4]已知不會產生 (1→3)-β-D-葡聚醣。與此類似，皮炎芽生菌在其酵母階段幾乎不產生 (1→3)-β-D-葡聚醣，芽生菌病患者通常在 Fungitell® 測定中 (1→3)-β-D-葡聚醣達不到可檢測水平[5]。

不確定結果
60 到 79 pg/ml 的值被視為不確定。建議做進一步的血清採樣和檢測。增加採樣和檢測頻率會提高診斷的效用。

陽性結果
(1→3)-β-D-葡聚醣值 ≥ 80 pg/ml 判讀為陽性結果。陽性結果並不表示肯定患病，應結合其他臨床發現來做出診斷。

12. 檢測的限制

- 真菌感染[10]的組織位置、血細胞包裹和某些真菌產生的 (1→3)-β-D-葡聚醣量可能會影響該待測物的血清濃度。向血流貢獻 (1→3)-β-D-葡聚醣能力的降低會降低檢測某些真菌感染的能力。
- 有些人的 (1→3)-β-D-葡聚醣水平會上升，落入不確定區域。在此類情況下，建議做進一步的監測性檢測。
- 患者檢測的頻率取決於真菌感染的相對風險。對於有風險的患者，建議每周至少採樣 2 到 3 次。

- 在血液透析患者[19,20,38]、接受某些分離血液製品（例如血清白蛋白和免疫球蛋白[23,25]）治療的受試者以及接觸含葡聚醣的紗布和外科海綿的樣本或受試者中均發現了陽性結果。手術中接觸含 (1→3)-β-D-葡聚醣的海綿和紗布後，患者血清 (1→3)-β-D-葡聚醣需要 3-4 天才能恢復到基線水平[21,22]。因此，選擇對手術患者的採樣時機時應考慮到這一點。
- 足跟或指尖採樣法不可取，因為用於備皮的浸透酒精的紗布（以及可能的皮膚表面積血）經證明會污染樣本。迄今為止的研究顯示，管路抽取或靜脈穿刺獲得的樣本之間無差異[26,27]。
- 有關導致 1→3)-β-D-葡聚醣假陽性的因素的綜合評價，請參閱 Finkelman, M.A.,《Journal of Fungi》(2021)[39]。
- 既有檢測水平是針對成人受試者的。嬰兒和小兒的正常和臨界值水平尚待研究[28,29]。

13. 性能特徵

13.1 臨界值和期望值

為確定 Fungitell® 測定（請參閱下面的比較檢測）的診斷敏感性和診斷特異性而開展的多中心前瞻性研究[13]表明，在發生各種真菌感染時 β 葡聚醣值會上升。水平在 80 pg/ml 或以上且有體徵和症狀時，受試者真菌感染呈陽性的預測值為 74.4% 至 91.7%。水平低於 60 pg/ml 且無體徵和症狀時，陰性預測值為 65.1% 至 85.1%。

13.2 臨床表現

通過開展一項多中心前瞻性研究驗證了 Fungitell® 測定的性能特徵[21]。研究將該檢測與其他檢測真菌病和真菌血症的標準方法（即血液培養、活檢樣本的組織病理學檢查和放射學體徵）進行了比較。

三百五十九 (359) 名受試者接受該測定檢測。從每個受試者獲得一個樣本。低風險受試者包括表面上健康的個體和在臨床研究點因真菌感染以外的原因入院的個體。在美國的六個臨床研究點進行了受試者招募。其中四個臨床研究點進行了測定，共檢測了 285 個樣本。ACC 對所有 359 個樣本進行了兩次檢測，但僅使用第二組結果來確定測定性能。第二組分析的結果與第一組無統計學差異。

•診斷敏感性

包括隱球菌病患者在內的整個受試者人群 (359) 的敏感性為 65.0% (60.1%-70.0% 95% 信賴區間 (CI)) (表 1)。

•診斷特異性

特異性為 81.1% (77.1%-85.2% CI)。當對 170 名真菌感染陰性受試者和表面上健康的個體進行分析時，該測定的特異性為 86.5% (82.8%-90.1% C.I.)。當包括另外 26 名真菌感染陰性但患有其他疾病的受試者時，觀察到的特異性為 81.1% (77.1%-85.2 % CI)。

表 1 ACC 各研究點 60-80 pg/ml 臨界值水平下的檢測結果

研究點	確認/疑似 敏感性>= 80 pg/ml			特異性 < 60 pg/ml			模棱兩可 60 <= X < 80	總計
	陽性/臨床陽性	**敏感性**	陽性預測值	陰性/臨床陰性	**特異性**	陰性預測值		
1	32/50	64.0	97.0	39/40	97.5	69.6	1	90
2	14/24	58.3	93.3	17/20	85.0	70.8	5	44
3	14/19	73.7	46.7	36/54	66.7	90.0	3	73
4	25/33	75.8	92.6	37/43	86.0	86.0	6	76
5	21/36	58.3	80.8	30/39	76.9	69.8	6	75
6	0/1	0.0	不適用	0/0	不適用	0.0	0	1
總計	106/163	65.0	80.9	159/196	81.1	76.8	21	359

當 ACC（359 個樣本）和臨床研究點（285 個樣本）獲得的結果與臨床診斷進行比較時，ACC 的敏感性為 64.3%（58.8%-69.9% CI）；研究點的敏感性為 61.5%（55.9%-67.2%CI）。ACC 的特異性為 86.6% (82.7%-90.6% CI)，而研究點的特異性為 79.6% (74.9%-84.3% CI)

念珠菌病

在前瞻性研究中，有 107 名受試者確診為念珠菌病。107 人中有 83 人 Fungitell® 經測定呈陽性。

一百七十五份念珠菌病庫樣本提供給 Associates of Cape Cod, Inc.，175 份中有 145 份經測定呈陽性。

曲霉病

共有 10 名受試者曲霉病陽性。10 人中有 8 人經測定呈陽性。

鐮刀菌病

三名受試者鐮刀菌病陽性。3 人中有 2 人經測定呈陽性。

抗真菌藥物治療

抗真菌藥物治療的存在與否對測定敏感性無統計學意義的影響。118 名受試者確認侵襲性真菌感染陽性，接受抗真菌治療。 82 名經測定呈陽性（敏感性，69.5%；61.2%-77.8% CI）。此外，二十四 (24) 名受試者確認陽性，但未接受任何抗真菌治療。18 名經測定呈陽性（敏感性，75%；57.7%-92.3% CI）。

13.3 檢測相關性

其中四個臨床研究點總共檢測了 285 個樣本。研究點檢測結果與 Associates of Cape Cod, Inc. 結果的相關性為 96.4%。Associates of Cape Cod, Inc. 與不同檢測研究點的相關性在 90.6% 到 99.2% 之間。

13.4 精確度

使用十 (10) 個不同的樣本評估了 Fungitell® 測定的精確度（即重複性和再現性），每個樣本在三個不同的日期由三個檢測研究點進行檢測。批間變異範圍為 0.9% 至 28.9%，作為重複性的一個衡量指標。批內值範圍為 3.9% 至 23.8%，作為再現性的一個衡量指標。兩項分析均排除了四 (4) 個陰性樣本。

13.5 測量範圍和線性

結果以 pg/ml 血清表示，範圍從不可檢測（< 31 pg/ml) 到 > 500 pg/ml，並由軟體打印出來或從標準曲線中讀取。準確值超過 500 pg/ml 需要用稀試劑水稀釋樣本並重新檢測。如「質控」一節所述，覆蓋 Fungitell® 測定測是範圍的標準曲線（線性對線性）的相關係數 (r) 應 ≥ 0.980，陰性對照的速率（例如 mAU/min）值應小於最低標準速率的 50%。否則，應使用全新試劑重新測定。

13.6 干擾物質

以下樣本狀況會干擾 Fungitell® 測定結果的準確度：

- 變色或混濁的樣本，如嚴重溶血、脂血或膽紅素含量過多的樣本，可能會對測定造成光學干擾。如果檢測此類樣本，應檢查檢測結果是否有光學干擾及/或異常動力學形態的證據。
- 免疫球蛋白 G 水平升高，比如可能由於多發性骨髓瘤而在血清中存在，在將 Fungitell® 添加到預處理血清後可能導致反應混合物中出現沉澱[30]。
- 截止撰寫本文時為止，除 (1→3)-β-葡聚醣外，無文獻談及 Fungitell® 試劑其他激活因子 G（(1→3)-β-葡聚醣檢測組分）。在一些已經斷言交叉反應的研究中，用純化的 (1→3)-β-葡聚醣酶處理假定的激活材料已經消除了信號，證明觀察到的激活是由於污染 (1→3)-β-葡聚醣導致的[13]。絲氨酸蛋白酶污染也可能導致 Fungitell® 反應混合物中釋放對硝基苯胺，但這些在預處理過程中會做失活處理。

14. 萱萃分析

此外，關於基於血清 (1→3)-β-D-葡聚醣的侵襲性真菌病診斷支持這一主題已經有許多同行評審的研究發表，包括診斷性能的萱萃分析[32,34,35,36,37]。

15. 符號圖例

	「有效期」		「參閱使用說明」
	「內容物足夠完成'N'次檢測」	EC REP	「授權代表」
LOT	「批號」	CE	「CE 標誌」
IVD	「體外診斷醫療器材」	℞only	「僅供處方使用」
REF	「型錄號碼」		「小心」
	「溫度限制」		「遠離陽光」
	「製造商」		

16. 授權代表

澳洲贊助商：Emergo Australia, Level 20, Tower II, Darling Park
201 Sussex Street, Sydney, NSW 2000, Australia（澳洲）

附註：與器材有關的嚴重事故應報告給製造商和使用者及/或患者所在成員國的主管當局。

17. 聯絡資訊

公司總部

Associates of Cape Cod, Inc.
124 Bernard E. Saint Jean Drive, East Falmouth, MA 02536-4445 USA（美國）
電話：(888) 395-2221 或 (508) 540-3444 • 傳真：(508) 540-8680
電子郵件：custservice@acciusa.com • www.acciusa.com

英國

Associates of Cape Cod Int'l., Inc.
Deacon Park, Moorgate Road, Knowsley, Liverpool L33 7RX, United Kingdom（英國）
電話：(44) 151–547–7444 • 傳真：(44) 151–547–7400
電子郵件：info@acciuk.co.uk • www.acciuk.co.uk

歐洲

Associates of Cape Cod Europe GmbH
Opelstrasse 14, D-64546 Mörfelden-Walldorf, Germany（德國）
電話：(49) 61 05–96 10 0

18. 修訂歷史記錄

修訂版 0 至 11：三重檢測變更為雙重檢測。以羅試劑水替代試劑級水。將 KCL 和 KOH 組分合為鹼性預處理液。從試劑盒中移除微孔板，根據需要提供，但不是隨附用品。變更歐盟代表並新增澳洲贊助商。小澄清、格式、符號新增、其他干擾物質。
修訂版 12：移除了歐盟代表 (EC REP) Emergo Europe

19. 參考文獻

1. Odabasi, Z., Paetznick, V., Rodriguez, J., Chen, E., McGinnis, M., and Ostrosky-Zeichner, L. 2006. Differences in beta-glucan levels of culture supernatants of a variety of fungi. Medical Mycology 44: 267-272.
2. De Pauw, B., Walsh, T.J., Donnelly, J.P. et al. 2008. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institutes of Allergy and Infectious disease Mycosis Study Group (EORTC/MSG) Concensus Group. Clin. Inf. Dis. 46: 1813-1821.
3. Miyazaki, T., Kohno, S., Mitutake, K., Maesaki, S., Tanaka, K-I., Ishikawa, N., and Hara, K. 1995. Plasma (1→3)-β-D-Glucan and fungal antigenemia in patients with candidemia, aspergillosis, and cryptococcosis. J. Clinical Microbiol. 33: 3115-3118.
4. Binder, U., Maurer, E., and Lass-Florl, C. 2014. Mucormycosis – from the pathogens to the disease. Lin. Microbiol. Infect. 20 (Suppl.6): 60-66.
5. Girouard, G., Lachance, C., and Pelletier, R. 2007. Observations of (1→3)-β-D-Glucan detection as a diagnostic tool in endemic mycosis caused by *Histoplasma* or *Blastomyces*. J. Med. Mycology 56: 1001-1002.
6. Walsh, T.J., Groll, A.H. Emerging fungal pathogens: evolving challenges to immunocompromised patients for the twenty-first century. Transpl. Infectious Dis. 1999: 1:247-261.
7. Fishman, J.A., Rubin, R.H. Infection in organ-transplant recipients. New England Journal of Medicine. 1998: 338:1741-1751.
8. Obayashi, T., Yoshida, M., Mori, T., Goto, H. Yasuoka, A., Iwasaki, H., Teshima, H., Kohno, S., Horichi, A., Ito, A., Yamaguchi, H., Shimada, K., and Kawai, T. 1995. Plasma (1→3)-β-D-Glucan measurement in diagnosis of invasive deep mycosis and fungal febrile episodes. Lancet. 345: 17-20.
9. Fridkin, S.K. and Jarvis, W.R. 1996. Epidemiology of nosocomial fungal infections. Clin. Micro. Rev. 9: 499-511.
10. Alexander, B., Diagnosis of fungal infection: new technologies for the mycology laboratory. Transpl. Infectious Dis. 2002: 4 (Suppl. 3):32-37
11. Lass-Florl, C. 2009. The changing face of epidemiology of invasive fungal disease in Europe. Mycoses. 52: 197-205.
12. Nucci, M. and Anaissie, E. 2009. Fungal infections in hematopoietic stem cell transplantation and solid organ transplantation - Focus on aspergillosis. Clin. Chest Med. 30: 295-306.
13. Litvintseva, A.P., Lindsley, M.D., Gade, L., Smith, R., Chiller, T., Lyons, J.L., Thakur, K.T., Zhang, S.X., Grgurich, D.E., Kerkering, T.M., Brandt, M.E., and Park, B.J. Utility of (1-3)-β-D-glucan testing for diagnostics and monitoring response to treatment during the multistate outbreak of fungal meningitis and other infections. J. Clin. Microbiol. 2015; 53:618-25.
14. Odabasi, Z., Mattiuzzi, G., Estey, E., Kantarijian, H., Saeki, F., Ridge, R., Ketchum, P., Finkelman, M., Rex, J., and Ostrosky-Zeichner, L. 2004. β-Glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: Validation, cut-off development, and performance in patients with Acute Myelogenous Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. CID 39: 199-205.
15. Iwanaga, S., Miyata, T., Tokunaga, F., and Muta, T. 1992. Molecular mechanism of hemolymph clotting system in *Limulus*. Thrombosis Res. 68: 1-32.
16. Tanaka, S., Aketagawa, J., Takahashi, S., Tsumuraya, Y., and Hashimoto, Y. 1991. Activation of a *Limulus* coagulation factor G by (1→3)-β-D-Glucans. Carbohydrate Res. 218:167-174.
17. Saito, H., Yoshioka, Y., Uehara, N., Aketagawa, J., Tanaka, S., and Shibata, Y. 1991. Relationship between conformation and biological response for (1→3)-β-D-Glucans in the activation of coagulation factor G from Limulus amebocyte lysate and host-mediated antitumor activity. Demonstration of single-helix conformation as a stimulant. Carbohydrate Res. 217:181-190.
18. Aketagawa, J., Tanaka, S., Tamura, H., Shibata, Y., and Saito, H. 1993. Activation of *Limulus* coagulation factor G by several (1→3)-β-D-Glucans: Comparison of the potency of glucans with identical degree of polymerization but different conformations. J. Biochem 113:683-686.
19. Kanda, H., Kubo, K., Hamasaki, K., Kanda, Y., Nakao, A., Kitamura, T., Fujita, T., Yamamoto, K., and Mimura, T. 2001. Influence of various hemodialysis membranes on the plasma (1→3)-β-D-Glucan level. Kidney International 60: 319-323.
20. Kato, A., Takita, T, Furuhashi, M., Takahashi, T., Maruyama, Y., and Hishida, A. 2001. Elevation of blood (1→3)-β-D-Glucan concentrations in hemodialysis patients. Nephron 89:15-19.
21. Kanamori, H., Kanemitsu, K., Miyasaka, T., Ameku, K., Endo, S., Aoyagi, T., Inden, K., Hatta, M., Yamamoto, N., Kunishima, H., Yano, H., Kaku, K., Hirakat, Y., and Kaku, M. 2009. Measurement of (1→3)-β-D-Glucan derived from different gauze types. Tohoku J. Exp. Med. 217: 117-121.
22. Mohr, J., Paetznick, V., Rodriguez, J., Finkelman, M., Cocanour, C., Rex, J., and Ostrosky-Zeichner, L. 2005. A prospective pilot survey of β-glucan (BG) seropositivity and its relationship to invasive candidiasis (IC) in the surgical ICU (SICU) ICAAC Poster #M-168.
23. Held J, Wagner D.β-d-Glucan kinetics for the assessment of treatment response in Pneumocystis jirovecii pneumonia. Clin Microbiol Infect. 2011;17:1118-22.
24. Tamura, H., Arimoto, Y., Tanaka, S., Yoshida, M., Obayashi, T, and Kawai, T. 1994. Automated kinetic assay for endotoxin and (1→3)-β-D-Glucan in human blood. Clin. Chim. Acta 226: 109-112.
25. Ogawa, M., Hori, H., Niiguchi, S., Azuma, E., and Komada, Y. 2004. False positive plasma (1→3)-β-D-Glucan following immunoglobulin product replacement in adult bone marrow recipient. Int. J. Hematol. 80: 97-98.
26. Racil, Z., Kocmanova, I., Lengerova, M., Weinbergerova, B., Buresova, L., Toskova, M., Winterova, J., Timilsina, S., Rodriguez, I., and Mayer, J. Difficulties in using 1,3-β-D-glucan as the screening test for the early diagnosis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies--high frequency of false-positive results and their analysis. J. Med. Microbiol. 2010; 59:1016-22.
27. Posteraro B., De Pascale, G., Tumbarello, M., Torelli, R., Pennisi,M.A., Bello, G., Maviglia, R., Fadda, G., Sanguinetti, M., and Antonelli, M. 2011 Early diagnosis of candidemia in intensive care unit patients with sepsis: a prospective comparison of (1→3)-β-D-glucan assay, *Candida* score, and colonization index. Crit Care.15: R249.
28. Smith, P.B., Benjamin, D.K., Alexander, B.D., Johnson, M.D., Finkelman, M.A., and Steinbach, W.J. 2007. (1→3)-β-D-Glucan levels in pediatric patients: Preliminary data for the use of the beta-glucan test in children. Clin. Vaccine Immunol. 14: 924-925.
29. Goudjil. S., Kongolo, G., Dusol, L., Imestouren, F., Cornu, M., Leke, A., and Chouaki, T. 2013. (1→3)-β-D-glucan levels in candidiasis infections in the critically ill neonate. J. of Materernal-Fetal and Neonatal Med. 26: 44-48.
30. Issa, N.C., Koo, S., Lynch, R.C., Gay, C., Hammond, S.P., Baden, L.R., Ghobrial, I.M., Finkelman, M.A., and Marty, F.M... 2012 Serum galactomannan and (1→3)-β-D-glucan assays for patients with multiple myeloma and Waldenstrom's macroglobulinemia. J.Clin. Microbiol. 50:1054-6.
31. Ostrosky-Zeichner, L., Alexander, B.D., Kett, D.H., Vazquez, J., Pappas, P.G., Saeki, F., Ketchum, P.A., Wingard, J., Schiff, R., Tamura, H., Finkelman, M.A., Rex, J.H. 2005. Multicenter clinical evaluation of the (1→3)-β-D-Glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. Clin. Inf. Dis. 41: 299-305.
32. Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Ntziora F, Michalopoulos A, Rafailidis PI, Falagas ME. β-D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis. Clin Infect Dis. 2011; 52:750-70.
33. Hou TY, Wang SH, Liang SX, Jiang WX, Luo DD, Huang DH. The Screening Performance of Serum 1,3-Beta-D-Glucan in Patients with Invasive Fungal Diseases: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. PLoS One. 2015 Jul 6;10:e0131602.
34. Lamoth F, Cruciani M, Mengoli C, Castagnola E, Lortholary O, Richardson M, Marchetti O. β-Glucan antigenemia assay for the diagnosis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: a systematic review and meta-analysis of cohort studies from the Third European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-3). Clin Infect Dis. 2012; 54:633-43.
35. Onishi A1, Sugiyama D, Kogata Y, Saegusa J, Sugimoto T, Kawano S, Morinobu A, Nishimura K, Kumagai S. Diagnostic accuracy of serum 1,3-β-D-glucan for *Pneumocystis jiroveci* pneumonia, invasive candidiasis, and invasive aspergillosis: systematic review and meta-analysis. J Clin Microbiol. 2012; 50:7-15.
36. Karageorgopoulos DE, Qu JM, Korbila IP, Zhu YG, Vasileiou VA, Falagas ME. Accuracy of β-D-glucan for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a meta-analysis. Clin Microbiol Infect. 2013; 19:39-49.
37. He S[1], Hang JP[2], Zhang L[2], Wang F[2], Zhang DC[1], Gong FH[4] A systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of serum 1,3-β-d-glucan for invasive fungal infection: Focus on cutoff levels. J Microbiol Immunol Infect; 2015 Aug;48:351-61.
38. Wong J, Zhang Y, Patidar A, Vilar E, Finkelman M, Farrington K. Is Endotoxemia in Stable Hemodialysis Patients an Artefact? Limitations of the *Limulus* Amebocyte Lysate Assay and Role of (1→3)-β-D **Glucan**. PLoS One. 2016 Oct 20;11(10):e0164978. doi: 10.1371/journal.pone.0164978. eCollection 2016.
39. Finkelman M. Specificity Influences in (1→3)-β-d-Glucan-Supported Diagnosis of Invasive Fungal Disease. J. Fungi (Basel) 2020 Dec 29;7(1):14

在我們的網站 Fungitell.com 上可找到更多參考文獻

可從 Fungitell.com 網站下載**檢測程序快速指南大綱**：
https://www.fungitell.com/pdfs/Fungitell_ProcedureOutline_PR18-016.pdf