**行业和FDA工作人员指南草案**

**确定用于检测幽门螺杆菌的体外诊断器械的性能特性**

**指南草案**

**本指导性文件公布仅用于征询评论目的。**

**文件发布日期：2010年9月23日**

贵公司应在联邦公报发布通告宣布提供指南草案后90天内提交关于本文件草案的评论和建议。书面评论请提交至食品药品监督管理局，文档管理部（HFA-305）， 5630 Fishers Lane， rm. 1061， Rockville， MD 20852。电子评论请提交至[http：//www.regulations.gov](http://www.regulations.gov)。所有评论应注明文档编号，该编号位于宣布提供指南的联邦公报通告中。

有关本文件的问题，请联系Freddie M. Poole ，电话： 301-796-5457或电子邮件：Freddie.Poole@fda.hhs.gov。

定稿时，本文件将取代1992年9月17日发布的标题为“用于评估检测幽门螺杆菌抗体实验室试验的审查标准”的指南。

****

**美国卫生与公众服务部  
食品药品监督管理局  
器械与放射健康中心  
体外诊断和放射卫生办公室  
微生物学器械部**

**前言**

**其他副本**

其他副本可从互联网获得，网址为：http：//www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/uc m226966.htm。贵公司还可以向dsmica@fda.hhs.gov发送电子邮件请求来接收本指南的电子副本或发送传真请求到301-847-8149接收硬拷贝。请使用文件编号1712来标识贵公司所要求获得的指南。

**目录**

[I. 引言 4](#_Toc479508581)

[II. 背景 5](#_Toc479508582)

[III. 范围 5](#_Toc479508583)

[IV. 健康风险 6](#_Toc479508584)

[V. 确定性能特性 8](#_Toc479508585)

[A. 一般建议 8](#_Toc479508586)

[B. 对照 8](#_Toc479508587)

[C. 分析研究 9](#_Toc479508588)

[抗原表征 9](#_Toc479508589)

[反应临界值的确认 9](#_Toc479508590)

[分析灵敏度 9](#_Toc479508591)

[分析特异性 9](#_Toc479508592)

[精确性 11](#_Toc479508593)

[样本存储和运输条件 12](#_Toc479508594)

[D. 临床性能研究 13](#_Toc479508595)

[研究方案 13](#_Toc479508596)

[样本类型 14](#_Toc479508597)

[研究站点 14](#_Toc479508598)

[研究人群 14](#_Toc479508599)

[E. CLIA豁免 15](#_Toc479508600)

[VI. 参考文件 16](#_Toc479508601)

[附录 A -. 诊断幽门螺杆菌感染的内窥镜诊断性试验 17](#_Toc479508602)

**行业和FDA工作人员指南草案**

**确定用于检测幽门螺杆菌的体外诊断器械的性能特性**

|  |
| --- |
| ***定稿时，本指南草案代表食品药品监督管理局（FDA）在这一主题上的最新见解。其不会为任何人创造或赋予任何权利，也不对FDA或公众具有约束力。如果替代方法满足适用的法律、法规或其两者的要求，可以使用替代方法。如果贵公司希望讨论一种替代方法，请联系负责实施本指南的FDA工作人员。如果贵公司无法确定适当的FDA工作人员，请拨打本指南标题页上列出的合适的电话号码。*** |

1. **引言**

FDA拟发布本指南草案，为行业和本审查机构工作人员提供关于为适用于检测幽门螺杆菌（幽门螺杆菌）、各种类型的体外诊断器械（IVD）510（k）提交资料的最新建议。本文件是1992年9月17日发布的标题为“行业和FDA工作人员指南：用于评估检测幽门螺杆菌抗体实验室试验的审查标准”的指南修订版。其更新目的在于纳入替代试验方法，此类方法是除基于抗体的检测方法外，当前用于检测幽门螺杆菌的方法。在本文中讨论的此类方法包括粪便抗原试验、脲酶试验、血液和尿液抗体试验和碳 - 尿素呼吸试验。

FDA的指导性文件，包括本指南，不构成法律上可强制执行的责任。相反，指南说明本审查机构目前关于某一主题的见解，除非引用具体的法规或法定要求，否则应仅视为建议。在本审查机构指南中使用词语“应”是指建议或推荐进行某一事项，但非强制要求。

1. **背景**

本文件针对旨在确定诊断器械性能特性的研究提供建议，其中，此类器械用于直接或间接检测人血液、血清、尿液、粪便或呼吸样本中的幽门螺杆菌。FDA认为此类推荐研究将与适用于这些类型的试验的上市前通告[510（k）]提交资料相关。

拟销售IVD器械的制造商必须遵守联邦食品、药品和化妆品法案（FD＆C法案）的一般控制，其中，此类器械用于检测人类样本中是否存在幽门螺杆菌细菌。此外，除非豁免，其必须在销售器械之前获得上市前许可或批准（FD＆C法案510（k）、513、515； 21 U.S.C. 360（k）、360c、360e）。

本文件旨在补充21 CFR 807.87（上市前通告中需要的信息）和其他FDA资源，例如“上市前通告：510（k）”，网址为：http：//www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/HowtoMarketYourDevi ce / PremarketSubmissions / PremarketNotification510k / default.htm。

1. **范围**

本文件针对旨在确定IVD性能特性的研究提供建议，其中，此类器械用于检测人类样本中是否存在幽门螺杆菌。本指南中列出的检测方法包括血液和尿液抗体试验、粪便抗原试验、碳-13（13C）尿素呼吸和血液试验以及尿素酶试验。

本文件的范围限于现有分类中所述的器械，如下所示。

以下是现有幽门螺杆菌IVD分类法规：

**21 CFR 866.3110胎儿弯曲杆菌血清学试剂**

(a)*标识*。胎儿弯曲杆菌血清学试剂是由与用于从临床样本或源自临床样本的培养分离株中鉴定胎儿弯曲杆菌的荧光染料偶联的抗血清组成的器械。该鉴定有助于诊断由该细菌引起的疾病，并提供与这些疾病有关的流行病学信息。胎儿弯曲杆菌是羊和牛中出现堕胎的常见原因，并且有时可使人类患上心内膜炎（某些心脏膜的炎症）和肠炎（肠的炎症）。

(b)*分类*。I类（一般控制）。

21 CFR 866.3110中所述分类中的器械属于需要提供上市前通告的I类器械。

以下是根据21 CFR 866.3110批准的幽门螺杆菌器械的产品代码：

LYR – 幽门螺杆菌

MSQ – 试验尿素（呼吸或血液）

因此，贵公司的提交资料应提供以下信息：

* 该器械的诊断标识物（即13C、抗原或抗体）
* 该器械的方法或试验原理（例如，免疫测定、化学发光测定等）
* 样本制备方法
* 报告结果所需的时间长度（例如，开始试验后6-24小时内等）

1. **健康风险**

幽门螺杆菌是一种革兰氏阴性的微需氧性细菌，其存活于胃部和十二指肠。感染该微生物可使胃内膜出现慢性、低水平炎症，而此类炎症又与十二指肠炎和胃溃疡和胃癌的发展相关。80％以上的、感染该细菌的个体呈无症状性；然而，一些个体的病症会发展成为更严重的问题，如胃或十二指肠溃疡。常见投诉包括疼痛或不适（通常在上腹部）、腹胀、在食用少量食物后即感到充满、缺乏食欲、恶心、呕吐和粪便呈黑色或焦油色。伴有出血的溃疡可使血细胞计数较低以及疲劳。在世界上50％以上的人群中，其上胃肠道中存有幽门螺杆菌。感染在发展中国家中更为普遍。尽管个体通常在儿童时期就已被感染，但其传播途径仍未知[参考文献：1、2]。

幽门螺杆菌检测方法包括毛细管血液、血清和尿抗体试验（即，针对各种幽门螺杆菌表位检测IgG、IgA和/或IgM单克隆抗体、粪便抗原试验和13C尿素呼吸/血液试验， 其中患者应摄取13C标记的尿素。该细菌可代谢该尿素从而产生可在呼吸中检测的标记二氧化碳）和/或微生物培养。这些器械的性能可能受到一些药物的影响，例如非甾体抗炎药（NSAID）、质子泵抑制剂和抗生素，这些药物可影响幽门螺杆菌脲酶活性并且可能使基于尿素的试验给出假阴性结果。由于慢性幽门螺杆菌感染而出现的胃粘膜萎缩也可导致假阴性结果出现[参考文献：3、4]。

用于检测幽门螺杆菌的器械未能如预期发挥性能或未能正确地解释结果可能导致患者管理决定不正确。在管理个别患者的情况下，假阴性报告可能导致在提供（或未能提供）明确诊断、适当治疗、感染控制和预防措施方面产生延迟。假阳性报告可能导致进行不必要或不恰当的治疗或采用不必要的控制和预防措施。因此，确定这些器械的性能并解与使用这些器械相关的风险对于其安全有效使用来说至关重要。

由制造商进行、用于确定幽门螺杆菌检测器械的性能研究是确定这些器械的安全性和有效性或实质等同性的基础。微生物学器械部就使用内窥镜诊断性试验诊断幽门螺杆菌感染推荐的证实性试验在附录A中概述。

1. **确定性能特性**

我们建议贵公司提供贵公司研究方案的副本。这些方案应含有关于排除和入选标准、研究中使用的比较方法、所用样本的类型和数量、使用说明和科学合理的统计分析计划的信息。这些方案将使我们能够更好解读贵公司的数据，从而加快审查贵公司的提交资料。

提到临床实验室标准化协会（CLSI）标准或指南时，我们建议贵公司指明贵公司遵循标准或指南的具体方面。此外，贵公司应该说明是否以对标准的任何部分进行修改并对这些修改进行说明。

我们鼓励申办方联系微生物器械部来要求对其拟定研究和样本类型的选择进行审查。如果制造商难以获得样本，我们特别鼓励其寻求这种讨论类型。

1. **一般建议**

微生物学器械部建议使用内窥镜诊断性试验来确认和排除幽门螺杆菌感染的诊断。所需阳性或阴性试验的数量取决于这些试验是用于初始诊断（治疗前，用于确认感染）还是用于记录根除（治疗完成后）。基线感染和根除治疗后的定义需要单独考虑（根据所使用的内窥镜试验的数量和类型），因为在基线时，重要的是实现高特异性（低假阳性）来确认感染，而在进行治疗试验时，灵敏度对于排除感染（低假阴性）来说更为重要。我们已制定有关感染（或无感染）的定义来辅助申办方基于内窥镜试验来决定哪些患者应被视为感染、未感染或不可评估。重要的是要注意，这些术语有多个正确定义。其真阳性定义取决于内窥镜幽门螺杆菌诊断性试验的质量和数量。

本司认为临床研究仅需单一的阳性尿素酶试验，但是分析的可评价性需要阳性培养或阳性尿素酶试验和阳性病理诊断。如果培养呈阴性或缺失，并且病理诊断/脲酶试验结果不一致，则这些患者应被视为不可评估。（有关其他信息，请参见附录A）。

1. **对照**

进行下述性能研究时，我们建议贵公司在分析和临床研究期间每天进行适当的外部对照。适当外部对照的示例包括先前被表征为幽门螺杆菌阳性或阴性的临床样本，或可商购的阳性和阴性对照。

1. **分析研究**

我们建议贵公司执行以下研究：

抗原表征

贵公司应该将器械中所使用的抗原描述为底物。请简要说明抗原、生物菌株的生产、纯化过程等（贵公司可以将其标为“专有信息”）。如果贵公司使用的抗原是天然抗原，贵公司应该确定其来源，此外，我们建议贵公司提供选择该抗原的理由。

反应临界值的确认

我们建议贵公司说明并解释如何确定贵公司器械的反应临界值的基本原理。如果贵公司提供临床数据，贵公司应该确定研究中招募和治疗的患者数量、患者人群和用于确定幽门螺杆菌是否存在以对这些患者进行诊断的方法。数据应以图形方式呈现。

分析灵敏度

*检测限*

我们建议贵公司连续稀释幽门螺杆菌分析物（重复三次）来确定检测限（LoD），计算血清学测定和粪便抗原试验的分析灵敏度。LoD的定义为“提供95％检测率的样本中幽门螺杆菌抗原/抗体的浓度”。LoD可以通过在LoD浓度下额外重复至少20次，并在95％的时间内可检测到抗原、抗体或细菌来证实。

此外，我们建议贵公司说明样本类型、定义贵公司的灵敏度度量、提供贵公司的验收标准或提供数据摘要，其中，应说明如何向用户报告低于灵敏度水平的测量结果。我们建议贵公司参考CLSI文件EP17-A [参考文献： 5]。

分析特异性

*交叉反应性*

我们建议贵公司测试与类似微生物的潜在交叉反应性（参见下表1）。对于呼吸试验，贵公司应该纳入微生物（如变形杆菌），其存活在胃部并可能产生脲酶。我们建议贵公司鉴定该细菌并确认其滴度。应以107 cfu / ml或更高对细菌进行评价。我们鼓励申办方以表格形式呈现针对检测多种病原体的器械进行的交叉反应性研究结果，纳入所测微生物类型和浓度（以cfu / mL为单位）。

我们鼓励申办方使用表1所示的显示格式呈现针对检测多种病原体的器械进行的交叉反应性研究结果。

**表1.推荐用于分析特异性（交叉反应性）研究的微生物。**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **微生物** | **体外诊断性试验型** | | | |
|  | 血清/全血抗体 | 粪便抗原 | 尿液抗体 | 尿素酶呼吸 |
| 弯曲杆菌属 | √ | √ | √ |  |
| 芽孢杆菌属 | √ | √ | √ |  |
| 梭菌属 | √ | √ | √ |  |
| 肠杆菌属 | √ | √ | √ |  |
| 梭菌属 | √ | √ | √ |  |
| *白色念珠菌* | √ | √ | √ |  |
| 假单胞菌 | √ | √ | √ |  |
| *博氏疏螺旋体* | √ | √ | √ |  |
| *大肠杆菌* | √ | √ | √ |  |
| *流感嗜血杆菌* | √ | √ | √ |  |
| *变形菌属* |  |  |  | √ |

*干扰*

我们建议贵公司使用干扰物的医学相关浓度进行全面干扰研究，评估样本中存在的物质的潜在抑制作用。贵公司应以为贵公司测定确定的测定临界值对干扰进行测试。请参考CLSI文件EP7-A，“临床化学中的干扰试验；已批准指南“（2002）[参考文献： 6]，了解有关试验设计的更多信息，包括适用于选择干扰物的指南。

潜在干扰物质包括但不限于以下：白细胞、肠分泌物或粘液、脂肪和用于缓解腹泻或其它胃部症状的药物。此外，一些药物（如非甾体抗炎药（NSAID））可以影响幽门螺杆菌脲酶活性，并使基于尿素的试验给出假阴性结果。

我们建议贵公司提供以下项目内容：

* 所测干扰物的类型和水平
* 样本中幽门螺杆菌抗原的浓度
* 所测重复次数（至少3次）
* 计算干扰的定义或方法

此外，贵公司应该标识任何观察到的偏倚趋势（即，阴性或阳性），并指明在存在特定干扰物的情况下观察到的回收范围。与单列出平均回收率相比，这种方法可提供更多信息。我们建议贵公司说明确定无干扰的标准或级别。

贵公司可能无需对已经在文献或其他来源中确定的、贵公司测定的潜在干扰物进行其他干扰试验。但是，我们建议贵公司将其纳入标签中。

精确性

*实验室内精确性/重现性*

我们建议贵公司对含有工具或自动化组件的器械进行实验室内精确性研究。贵公司可以在内部执行这些研究，即在贵公司自己的公司内。此外，贵公司应测试变异性来源（如操作者，天数，测定运行等），至少须进行12天（不一定连续），其中，每天运行两次，每次运行对每个样本重复测试两次。这些试验天数应至少跨越两个校准周期。 试验组应由三个幽门螺杆菌样本组成，包括：

* “高阴性”样本（C5浓度）：分析物浓度低于临床临界值的样本，使得对该样本进行的重复试验的结果约95％为阴性（约5％的结果为阳性）
* “低阳性”样本（C95浓度）：分析物浓度刚好高于临床临界值的样本，使得对该样本进行的重复试验的结果约95％为阳性
* “中等阳性”样本：其分析物浓度可使约100％的试验结果预期为阳性的样本（例如，临床临界浓度的2至3倍左右）。

有关这些研究的实验设计、计算和陈述性能声明格式的信息和指南，贵公司可以参考CLSI文件EP5-A2，“临床化学器械的精确性性能评价；已批准指南“（1999）[参考文献：7]。

对于此内部研究，贵公司可以使用所提供的或推荐与贵公司器械一起使用的合并患者样本和质量控制材料。

贵公司应该提供以下列出的项目内容：

* 浓度的点估计
* 运行中和总精确性的标准偏差
* 执行精确性方案的站点
* 天数、运行数和观察结果
* 站点和/或操作者的数量

我们建议贵公司确定哪些因素（例如，试剂批号、操作者）保持不变、哪些因素在评估期间出现变化并说明贵公司所使用的计算方法，如果其不同于CLSI EP5-A2中“临床化学器械的精确性性能评价，已批准指南（1999）”所述的方法。[参考文献：7]。

CLSI文件EP5-A2 [参考文献： 7]和EP12-A [ 参考文献：8]含有有关设计和执行精确性研究的其他信息。

*重现性*

重现性研究的方案可能因测定形式而稍有不同。作为一般指南，我们建议使用以下方案：

* 评估贵公司的测试在三个测试站点（即两个外部站点和一个内部站点）的重现性。
* 使用长达五天试验方案，其中包括，每天至少运行两次（除非测定设计排除每天多次运行），每次运行时对每个小组成员重复试验三次。
* 每天，至少使两名操作者在各站点进行该试验。对于快速试验或护理点（POC）器械，我们建议，贵公司应在贵公司的评价中纳入更多器械来模拟该器械所适用的环境。
* 使用与上述重现性研究中所述相同的样本组。

CLSI文件，EP15-A2 [参考文献： 9]含有有关重现性研究设计的其他信息。

样本存储和运输条件

如果贵公司已针对样本存储条件提出意见，贵公司应该证明贵公司的器械对于在推荐存储期间的几个时间点和推荐温度范围存储的样本可产生相同结果。如果推荐使用特殊的选择性/运输介质（例如BHI-VAN培养基）进行存储或运输，则应进行适当的研究，证明该器械在样本保存在此类介质中时的性能与所述相同。

1. **临床性能研究**

我们建议贵公司进行前瞻性临床研究，针对贵公司在标签中声明的所有样本类型确定贵公司器械的性能。我们建议贵公司将器械与已确定方法或“黄金标准”进行比较，具体取决于幽门螺杆菌测定所需检测的分析物。内窥镜活检（进行此操作后，继续进行组织病理学确认、微生物培养和脲酶检测测定）被视为黄金标准。幽门螺杆菌是否存在可以通过在组织学样本中使用各种染色来证实，包括但不限于Geimsa、Warthin-Starry银染、吖啶橙和苏木精和伊红。[参考文献： 3]。从患者样本培养幽门螺杆菌需要提供微需氧条件并使用专门的培养基。在增长可见之前，培育期为3至4天，但有时可以长达7天。通过使用形态学、氧化酶、过氧化氢酶反应和阳性快速尿素酶试验将培养物分离物鉴定为幽门螺杆菌。幽门螺杆菌可大量并快速生产脲酶。此细菌物种的这种独特表型特征是验证其是否存在的推断试验的基础。可通过接种到尿素培养基或琼脂中来评价一部分活检样本是否存在尿素酶。阳性试验由基于碱度的培养基颜色的变化示出。其为验证微生物是否存在的推断试验（此时，微生物独立存在），并且此推断可通过培养微生物来进行确认。

研究方案

我们强烈建议贵公司制定详细的研究方案，其应包括，例如，

1. 患者入选和排除标准
2. 所需样本的类型和数量，
3. 完整使用说明，以及
4. 解释差异来防止数据产生偏倚的统计分析计划。

贵公司应该在贵公司的上市前提交资料中提供此方案和任何其他相关方案信息，例如：

1. 待测试的患者人群：危险因素包括先前使用抗微生物剂、暴露于幽门螺杆菌、暴露于胃酸抑制剂、宿主血清免疫球蛋白水平不良、高龄和宿主的潜在疾病的严重性。
2. 由幽门螺杆菌引起的可诊断疾病。
3. 试验适用的样本类型。液体或未成形粪便是优选的样本类型。不得使用成形粪便。
4. 采集样本的环境以及将使用该器械进行试验的站点类型。

我们鼓励申办方联系微生物器械部来要求对其拟定研究和样本类型的选择进行审查。

样本类型

我们建议贵公司为每种样本类型（例如血液，粪便等）纳入足够数量的前瞻性采集的样本，产生灵敏度结果，其中，其双侧95％置信区间（CI）的下限大于90％。通常，我们建议使用每种样本类型的参考方法对其数量在统计上具有显著性的阳性样本进行测试。贵公司可以使用新鲜或存档冷冻样本。如果对新鲜和冷冻样本均进行测试，贵公司应该单独分析数据。如果仅有有限数量的样本可用，我们建议贵公司联系微生物学器械部来讨论替代方案

研究站点

我们建议贵公司至少在三个临床站点进行贵公司的研究。对未批准和未许可的体外诊断器械（包括用于检测幽门螺杆菌的诊断器械）进行的临床研究受制于联邦食品、药品和化妆品法案（21 U.S.C. 360j）第520（g）节的器械临床研究豁免（IDE）规定。贵公司应考虑21 CFR第812部分如何适用于贵公司的特定研究，并参考21 CFR第50部分（知情同意）和21 CFR第56部分（机构审查委员会审查）来获得其他适用要求。可对新型细菌菌株进行检测的临床研究器械可满足21 CFR 812.3（m）中对“重大风险器械”的定义。根据21 CFR第812部分（21 CFR 812.20）的规定，对重大风险器械进行的临床研究需要向FDA提交IDE申请以供审查和批准。

我们建议对适用于护理点使用或快速试验的器械进行的性能评估至少包括一个临床实验室站点以及代表该器械适用的非实验室环境的站点（例如，医生办公室、急诊科）。为确定对进行试验的人员进行训练是否会影响该器械的性能，贵公司应使更有经验和训练有素的人员在临床实验室中以及受到的实验室训练可能较少的操作者在（2）该器械适用的非实验室站点中使用该器械进行试验。此外，贵公司应提供研究人员的姓名和获取样本的站点。贵公司还应该说明或提供在每个站点使用的临床研究方案。

研究人群

由于除检测幽门螺杆菌是否存在之外，对幽门螺杆菌感染的诊断还基于临床体征和症状，所以血清样本应该从有胃炎症状的患者获得。应对每例患者进行一次临床诊断，此类诊断可用于解释差异试验结果。这些结果不应用于更改该试验的初始结果。贵公司应该确定如何确定幽门螺杆菌是否存在于这些患者中。

贵公司应该提交示出试验结果如何与已确定参考方法类似的数据。我们建议贵公司制定一个可靠的统计分析计划，呈现比较试验结果。（贵公司应参考“2007年3月13日，行业和FDA指南：有关报告对诊断性试验进行评价的研究结果的统计指南 ”，其网址为：http：//www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/GuidanceDocuments/uc m071148.htm ）。

这些结果应以表格形式表示，其中，表格须示出阳性、阴性和模糊结果（即，示出新测定（行）与参考方法或黄金标准（列）之间一致性的2×2表）。贵公司可以对解决差异结果进行说明，并标识所有重复的试验结果；然而，这些结果不应用于更改该试验的初始结果。

另外，对患者的临床诊断也可以用于解释试验结果。基于与活检（培养和/或组织学诊断）或尿素呼吸试验的比较，该器械的诊断灵敏度和特异性应该在产品说明书的性能特性部分中呈现。贵公司还可以提交另一合法销售器械或适用于幽门螺杆菌抗体的检测方法的其他相关数据。

1. **CLIA豁免**

如果贵公司希望根据1988年临床实验室改进修正案（CLIA）为贵公司的器械申请CLIA豁免，我们建议贵公司咨询微生物学器械部的工作人员，了解具体研究的设计，支持贵公司的器械的CLIA豁免申请。行业和FDA工作人员指南，“对于体外诊断器械制造商申请1988年临床实验室改进修正案（CLIA）豁免的建议”，参见http：//www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/ GuidanceDo cuments / ucm070890.pdf。

1. **参考文件**
2. Granstrom M，Lehours P，Bengtsson C，MégraudF（2008年）。“幽门螺杆菌的诊断”。螺杆菌13（增刊 1）：7-12
3. Blaser MJ，Atherton JC（2004年2月）。“幽门螺杆菌的持久性：生物与疾病”。临床研究期刊113（3）：321-33
4. Fischbach L，Evans EL（2007年8月）。“荟萃分析：抗生素耐药性状态对三联和四联一线治疗幽门螺杆菌有效性的影响”。营养药理学与治疗学 26（3）：343-57
5. Graham DY，Shiotani A（2008年6月）。“治疗幽门螺杆菌感染的新困难”。 自然临床诊疗：胃肠病学与肝脏病学5（6）：321-31
6. 临床和实验室标准研究所。2004年。“测定检测限和定量限制的方案”；已批准指南（EP17-A）
7. 临床和实验室标准研究所。2005年。临床化学干扰试验；已批准指南 - 第二版（EP07-A2）
8. 临床和实验室标准研究所。 2004年。定量测量方法的精确性性能评价；已批准指南 - 第二版（EP05-A2）
9. 临床和实验室标准研究所。用于评价定性试验性能的用户方案；已批准指南 - 第二版（EP12-A2）
10. 临床和实验室标准研究所。精确性和真实性性能的用户验证；已批准指南 - 第二版（EP15-A2）
11. 临床和实验室标准研究所。2004年。商业制备微生物培养基的质量控制；已批准标准-第三版（M22-A3）
12. CDC NIH 指南，微生物和生物医学实验室的生物安全，第三版，1993年
13. 临床和实验室标准研究所，保护实验室工作人员免受工具生物危害以及通过血液、体液和组织传播的传染病，已批准指南（M29-A）

**附录 A -**. 诊断幽门螺杆菌感染的内窥镜诊断性试验

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 治疗前诊断 | | |  | 治疗前诊断 | | |  |
| 试验结果 | | | 患者状态 | 试验结果 | | | 患者状态 |
| 培养物 | 组织学 | 脲酶 |  | 培养物 | 组织学 | 脲酶 |  |
| 三个可用的试验 | | | | | | | |
| + | +/- | +/- | 已感染 | + | +/- | +/- | 已感染 |
| - | + | + | 已感染 | - | + | + | 已感染 |
| - | - | + | 未感染 | - | - | + | 已感染 |
| - | + | - | 未感染 | - | + | - | 已感染 |
| - | - | - | 未感染 | - | - | - | 已根除 |
| 两个可用的试验 | | | | | | | |
| + | + | 不适用 | 已感染 | + | + | 不适用 | 已感染 |
| + | - | 不适用 | 已感染 | + | - | 不适用 | 已感染 |
| - | + | 不适用 | 不可评价 | - | + | 不适用 | 已感染 |
| - | - | 不适用 | 未感染 | - | - | 不适用 | 已根除 |
| + | 不适用 | + | 已感染 | + | 不适用 | + | 已感染 |
| + | 不适用 | - | 已感染 | + | 不适用 | - | 已感染 |
| - | 不适用 | + | 不可评价\* | - | 不适用 | + | 已感染 |
| - | 不适用 | - | 未感染 | - | 不适用 | - | 已根除 |
| 不适用 | + | + | 已感染 | 不适用 | + | + | 已感染 |
| 不适用 | + | - | 不可评价 | 不适用 | + | - | 已感染 |
| 不适用 | - | + | 不可评价\* | 不适用 | - | + | 已感染 |
| 不适用 | - | - | 未感染 | 不适用 | - | - | 已根除 |
| 一个可用的试验 | | | | | | | |
| + | 不适用 | 不适用 | 已感染 | + | 不适用 | 不适用 | 已感染 |
| - | 不适用 | 不适用 | 不可评价 | - | 不适用 | 不适用 | 不可评价 |
| 不适用 | 不适用 | + | 不可评价\* | 不适用 | 不适用 | + | 已感染 |
| 不适用 | 不适用 | - | 不可评价 | 不适用 | 不适用 | - | 不可评价 |
| 不适用 | + | 不适用 | 不可评价 | 不适用 | + | 不适用 | 已感染 |
| 不适用 | - | 不适用 | 不可评价 | 不适用 | - | 不适用 | 不可评价 |

不适用 表示不可评价或结果缺失

\* 在基线时具有单一阳性尿素酶试验的患者可更准确视为已感染。