重组结核杆菌融合蛋白的临床综合评价Δ

倪晓凤[1*]，刁　莎[1]，何思颐[1]，焦雪峰[1]，程　晓[1]，陈　哲[1]，刘　峥[1]，曾力楠[1]，康德英[2]，吴　斌[3]，万朝敏[1,4]，应斌武[5]，张　慧[6]，赵荣生[7]，缪丽燕[8]，王　卓[9]，李晓宇[10]，刘茂柏[11]，蔡本志[12]，邱　峰[13]，孙　峰[14]，初乃惠[15]，林明贵[16]，沙　巍[17]，张伶俐[1#]（1.四川大学华西第二医院药学部/循证药学中心/国家药品监督管理局药物制剂体内外相关性技术研究重点实验室/出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室，成都　610041；2.四川大学华西医院中国循证医学中心，成都　610041；3.上海交通大学医学院附属仁济医院药剂科，上海　200127；4.四川大学华西第二医院儿科，成都　610041；5.四川大学华西医院实验医学科，成都　610041；6.四川大学华西医院感染管理部，成都　610041；7.北京大学第三医院药剂科，北京　100191；8.苏州大学附属第一医院药学部，苏州　215006；9.海军军医大学长海医院药学部，上海　200433；10.复旦大学附属中山医院药剂科，上海　200032；11.福建医科大学附属协和医院药学部，福州　350001；12.哈尔滨医科大学附属第二医院药学部，哈尔滨　150086；13.重庆医科大学附属第一医院药学部，重庆　400016；14.北京大学医药管理国际研究中心，北京　100191；15.首都医科大学附属北京胸科医院结核科，北京　101149；16.清华大学附属北京清华长庚医院感染科，北京　102218；17.同济大学附属上海市肺科医院结核科，上海　200433）

中图分类号　R981　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）04-0391-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.04.02

摘　要　目的　评价重组结核杆菌融合蛋白（EC）的有效性、安全性、经济性、创新性、适宜性和可及性，为遴选结核杆菌感染诊断和结核病辅助诊断的皮肤检测药品提供证据。**方法**　采用系统评价法分析EC与结核菌素纯蛋白衍生物（TB-PPD）的有效性和安全性；以最小成本分析、成本-效果分析、成本-效用分析评价EC与TB-PPD的短期经济性，采用成本-效用分析评价两者的长期经济性；采用系统评价法、改良德尔菲专家咨询法确定创新性、适宜性和可及性评价的指标，通过各指标的权重计算EC和TB-PPD的各维度的综合评分。**结果**　EC的有效性、安全性、经济性、创新性、适宜性评分均高于TB-PPD；两药的可负担性评分一致，EC的可获得性评分低于TB-PPD。考虑维度和指标权重后，EC的有效性、安全性、经济性、创新性、适宜性、可及性评分及其综合评分均高于TB-PPD。**结论**　相较于TB-PPD，EC的有效性、安全性、经济性、创新性、适宜性和可及性均表现更优；但在可及性维度下，EC的可获得性应进一步改善。

关键词　重组结核杆菌融合蛋白；结核菌素纯蛋白衍生物；结核病；诊断药品；临床综合评价

Clinical comprehensive evaluation of recombinant *Mycobacterium tuberculosis* fusion protein

NI Xiaofeng[1], DIAO Sha[1], HE Siyi[1], JIAO Xuefeng[1], CHENG Xiao[1], CHEN Zhe[1], LIU Zheng[1], ZENG Linan[1], KANG Deying[2], WU Bin[3], WAN Chaomin[1,4], YING Binwu[5], ZHANG Hui[6], ZHAO Rongsheng[7], MIAO Liyan[8], WANG Zhuo[9], LI Xiaoyu[10], LIU Maobai[11], CAI Benzhi[12], QIU Feng[13], SUN Feng[14], CHU Naihui[15], LIN Minggui[16], SHA Wei[17], ZHANG Lingli[1]（1. Dept. of Pharmacy/Evidence-Based Pharmacy Center/NMPA Key Laboratory for Technical Research on Drug Products *in vitro* and *in vivo* Correlation/Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children of Ministry of Education, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Evidence-based Medicine Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3. Dept. of Pharmacy, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127, China; 4. Dept. of Pediatrics, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 5. Dept. of Laboratory Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 6. Dept. of Infection Management, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 7. Dept. of

Δ **基金项目**　四川省科技计划项目（重点研发项目）（No. 2020YFS0035）

＊**第一作者**　药师，硕士。研究方向：循证临床药学研究与实践。电话：028-85503205。E-mail：nixiaofenger@163.com

＃**通信作者**　主任药师，博士生导师，博士。研究方向：循证药物决策与管理、循证临床药学研究与实践。电话：028-85503205。E-mail：zhanglingli@scu.edu.cn

Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 8. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, China; 9. Dept. of Pharmacy, Changhai Hospital, Naval Medical University, Shanghai 200433, China; 10. Dept. of Pharmacy, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China; 11. Dept. of Pharmacy, Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou 350001, China; 12. Dept. of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin 150086, China; 13. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 14. International Research Center for Medicinal Administration, Peking University, Beijing 100191, China; 15. Dept. of Tuberculosis, Beijing Chest Hospital, Capital Medical University, Beijing 101149, China; 16. Dept. of Infection, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, Tsinghua University, Beijing 102218, China; 17. Dept. of Tuberculosis, Shanghai Pulmonary Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200433, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To evaluate the effectiveness, safety, economy, innovation, suitability and accessibility of recombinant *Mycobacterium tuberculosis* fusion protein (EC), and to provide evidence for selecting skin detection methods for tuberculosis infection diagnosis and auxiliary diagnosis of tuberculosis. **METHODS** The effectiveness and safety of EC compared with purified protein derivative of tuberculin (TB-PPD) were analyzed by the method of systematic review. Cost minimization analysis, cost-effectiveness analysis and cost-utility analysis were used to evaluate the short-term economy of EC compared with TB-PPD, and cost-utility analysis was used to evaluate the long-term economy. The evaluation dimensions of innovation, suitability and accessibility were determined by systematic review and improved Delphi expert consultation, and the comprehensive score of EC and TB-PPD in each dimension were calculated by the weight of each indicator. **RESULTS** The scores of effectiveness, safety, economy, innovation and suitability of EC were all higher than those of TB-PPD. The affordability scores of the two drugs were consistent, while the availability score of EC was lower than those of TB-PPD. After considering dimensions and index weight, the scores of effectiveness, safety, economy, innovation, suitability, accessibility and the comprehensive score of EC were all higher than those of TB-PPD. **CONCLUSIONS** Compared with TB-PPD, EC performs better in all dimensions of effectiveness, safety, economy, innovation, suitability and accessibility. However, it is worth noting that EC should further improve its availability in the dimension of accessibility.

KEYWORDS recombinant *Mycobacterium tuberculosis* fusion protein; purified protein derivative of tuberculin; tuberculosis; diagnostic drugs; clinical comprehensive evaluation

结核病是由结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*,MTB)感染引起的慢性传染病,是严重危害人民健康的全球性公共卫生问题。据WHO统计,2020年结核病已成为全球第13位死因,且在单一传染病中位列第2位[1-2]。我国结核病负担高居全球第2位,据2021年全球结核病报告统计,MTB感染人数约3.5亿,新发结核病患者84.2万,其中病死率为3.80%[2-4]。

人体感染MTB后是否发病,取决于MTB数量、毒性大小及人体免疫力。感染后约5%的感染者会在短时间内发展为活动性结核病(active tuberculosis,ATB),而约95%的感染者体内的MTB会进入长期潜伏状态,这又称为潜伏性结核感染(latent tuberculosis infection,LTBI)[5]。LTBI人群庞大,已成为新发结核病的巨大源头,因此有效识别LTBI对控制结核病具有重要意义。2015年,WHO提出将开展LTBI系统筛查和干预作为终止结核病的重要策略之一[6]。我国《高危人群结核分枝杆菌潜伏感染检测及预防性治疗专家共识》亦指出,加强LTBI者的主动发现、筛查结核病患者密切接触者,是降低LTBI者发病率的重要措施[7]。

目前LTBI的诊断缺乏金标准,只能通过免疫学方法辅助诊断。结核菌素纯蛋白衍生物(purified protein derivative of tuberculin,TB-PPD)是一种将结核菌素作为抗原来诱发机体发生迟发型变态反应的诊断药品,具有成本低、检测方法简单、无需复杂的设备仪器及专门的实验室等特点,是临床判断LTBI常用和传统的皮肤检测药品。重组结核杆菌融合蛋白(recombinant *Mycobacterium tuberculosis* fusion protein,EC)为一种新型结核皮肤检测药品,由高效表达结核杆菌*ESAT6-CFP10*基因的大肠埃希菌,经发酵、分离和纯化后制成。EC的检测是否较TB-PPD更具优势,目前尚缺乏其有效性、安全性、经济性、创新性、适宜性和可及性6个维度的研究。因此,本研究以TB-PPD为对照,对EC进行临床综合评价,旨在为遴选MTB感染诊断和结核病辅助诊断的皮肤检测药品提供证据。

1 资料与方法

1.1 专家组成员构成

专家组成员的学科专业需涵盖临床、药学、护理学、诊断学及方法学，且在结核病诊断或治疗领域具有临床经验或研究背景；职称为副高级及以上职称并兼顾地域分布。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 研究类型 本研究纳入的文献类型为临床综合评价相关的原始研究、指南、共识及规范等。

1.2.2 研究对象 本研究未限制纳入人群的年龄、性别和种族等。

1.2.3 干预措施 在有效性、安全性和经济学评价中，限制干预组患者为EC，对照组患者为TB-PPD；在适宜性、可及性和创新性评价中，未限制干预组和对照组患者的干预措施。

1.2.4 排除标准 本研究的排除标准为：(1)无法获取原文的文献；(2)重复发表的文献；(3)非中英文文献。

1.3 文献检索策略

计算机检索临床指南数据库（国际指南协会数据库，英国卫生与临床优化研究所数据库，苏格兰、加拿大、澳大利亚、新西兰和日本指南数据库，中国医脉通临床指南库）、Medline、the Cochrane Library、Embase、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、万方数据库、维普网、卫生行政部门和行业协会的官方网站[国家卫生健康委（http://www.nhc.gov.cn/）、国家食品药品监督管理局（https://www.nmpa.gov.cn/）、中国防痨协会（http://www.cata1933.cn/）、全国团体标准信息平台（http://www.ttbz.org.cn/StandardManage/Detail/36819/）]。中文检索词为“重组结核分枝杆菌融合蛋白”“重组结核杆菌融合蛋白”“宜卡”“CFP10/ESAT6”；英文检索词为“recombinant *Mycobacterium tuberculosis* fusion protein”“CFP10/ESAT6”。检索时限均为建库或建站起至2022年2月。

1.4 资料提取与纳入文献质量评价

由2位研究者独立筛选文献，提取资料并交叉核对，若有争议，则通过讨论或与第3位研究者协商解决。提取资料包括：基本信息、患者基本特征、干预措施、结局指标、偏倚风险评价等。采用SYRCLE动物实验偏倚风险评估工具[8]评价动物实验研究的质量；采用诊断准确性试验质量评价工具（quality assessment of diagnostic accuracy studies，QUADAS-2）[9]评价诊断准确性研究的质量。

1.5 结局指标

1.5.1 有效性 采用系统评价法比较EC和TB-PPD的有效性。有效性结局指标包括：灵敏度、特异度、阳性似然比、阴性似然比。

1.5.2 安全性 安全性结局指标包括：上市前安全性为动物实验的毒理学评价结果；上市后安全性为不良反应类型及发生率。

1.5.3 经济性 以MTB感染的高危人群为目标人群，基于全社会角度，使用TreeAge Pro 2011软件，采用最小成本分析、成本-效果分析、成本-效用分析评价EC和TB-PPD的短期经济性；采用成本-效用分析评价长期经济性。药品成本数据来自米内网-中国医药信息数据库（https://www.menet.com.cn/），指标参数来自有效性指标的系统评价结果和相关参考文献。采用单因素敏感性分析及概率敏感性分析评估结果的稳定性。

1.5.4 适宜性、可及性和创新性 采用系统评价法初拟评价指标，采用改良德尔菲专家咨询法确定评价指标，根据指标内容和性质，通过检索文献、查询官网、查阅说明书、问卷调查等方法评价适宜性、可及性和创新性。

1.6 综合评分

利用专家评分法和乘积法确定各维度及指标权重。专家组成员根据研究结果，对EC和TB-PPD在各指标下的优劣进行评分，最终得到6个维度的综合评分＝各指标评分×各指标权重；分值越高，表示该诊断药品在该维度越优[10]。

1.7 分析方法

采用Meta-Disc 1.4软件进行有效性的Meta分析；采用RevMan 5.3软件进行安全性的Meta分析；不能进行Meta分析的数据，采用描述性分析。

2 结果

2.1 有效性评价结果

共有11篇文献报道了有效性[7,11−20]，其中标准2部[11−12]、指南2部[7,13]、专家共识3篇[14−16]，均推荐EC和TB-PPD用于MTB感染检测；1篇系统评价的结果显示，我国EC的灵敏度为86.06%[95%CI（82.39%，89.07%）][17]；3篇随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）经Meta分析合并后的结果显示，不区分人群时，EC和TB-PPD的灵敏度、阴性似然比比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）；EC的特异度、阳性似然比、诊断比值比、阳性预测值、阴性预测值均显著优于TB-PPD（$P<0.05$）[18−20]。结果见表1（详细结果见本团队已发表的文献[21]）。

表1 不区分人群时EC和TB-PPD有效性的Meta分析结果

药品	灵敏度(95%CI)/%	特异度(95%CI)/%	阳性似然比(95%CI)	阴性似然比(95%CI)	诊断比值比(95%CI)	阳性预测值(95%CI)/%	阴性预测值(95%CI)/%
EC	89.3(87.0,91.2)	85.5(84.1,86.8)	6.048(4.922,7.431)	0.177(0.087,0.360)	42.238(22.774,78.335)	66.0(63.3,68.7)	96.2(95.4,96.9)
TB-PPD	90.4(88.3,92.2)	47.3(45.4,49.2)	1.710(1.542,1.896)	0.220(0.159,0.306)	8.040(5.487,11.781)	35.1(33.2,37.1)	94.0(92.6,95.1)

2.2 安全性评价结果

1篇专家共识[14]、4篇RCT[18-20,22]报道了安全性。结果显示，EC和TB-PPD最常见的不良反应为注射部位瘙痒和疼痛，程度多为轻度，且未有严重不良反应发生（详细结果见本团队已发表的文献[21]）。

2.3 经济性评价结果

2.3.1 短期经济性 最小成本分析结果显示，针对灵敏度及其衍生效果指标（实际发现患者例数、避免新发患者例数、漏诊率），EC组患者的成本（98元）显著低于TB-PPD组（136.78元），EC组更经济。成本-效果分析结果显示，针对特异度及其衍生效果指标（误诊率），EC组患者的筛查总成本为980 000元、误诊率为5.88%，TB-PPD组患者的筛查总成本为1 367 800元、误诊率为59.27%；EC与TB-PPD相比，增量成本-效果比（incremental cost-effectiveness ratio，ICER）为7 263.53元/%，即每减少1%误诊率，EC组患者可减少7 263.53元，EC属于绝对优势方案。敏感性分析结果显示，上述结果稳定。成本-效用分析（1年）结果显示，EC组患者的总成本为579.049 0元、质量调整寿命年（quality-adjusted life year，QALY）为0.991 5，TB-PPD组患者的总成本为1 539.267 0元、QALY为0.986 5。与TB-PPD组相比，EC组患者的成本更低、QALY更高，增量成本-效用比（incremental cost-utility ratio，ICUR）为－192 043.6元/QALY，即每增加1个QALY，EC组患者可减少192 043.6元，EC属于绝对优势方案。敏感性分析结果显示，上述结果稳定（另文待发表）。

2.3.2 长期经济性 成本-效用分析（以我国人均预期寿命年，即77年[23]）结果显示，EC组患者的总成本为7 607.532 3元、QALY为9.464 5，TB-PPD组患者的总成本为15 430.520 5元、QALY为9.399 2；与TB-PPD组相比，EC组患者的成本更低、QALY更高，ICUR为－119 800.738 1元/QALY，即每增加1个QALY，EC组患者可减少119 800.738 1元，EC属于绝对优势方案。敏感性分析结果显示，上述结果稳定（另文待发表）。

2.4 创新性、适宜性和可及性评价结果

共确定24项指标，其中创新性指标6项，包括临床创新性3项和产业创新性3项；适宜性指标9项，包括技术适宜性4项和使用适宜性5项；可及性指标9项，包括价格指数1项、可负担性3项和可获得性5项。结果见表2。

表2 创新性、适宜性和可及性评价指标及评价方法

分类	评价指标	评价方法
创新性评价		
临床创新性（基本用药需求的满足程度）	存在临床需求（考虑疾病负担、临床需求）	文献研究
	填补临床空白（满足其他临床药品未能满足的健康需求）	
	存在技术创新（如新型检测原理、操作更便捷、储存更方便等）	
产业创新性（国产创新及研发生产能力）	国内自主研发产品	文献研究、查询国内及国外官方网站发布的专利/注册信息
	获得国内专利	
	获得国际专利	
适宜性评价（在适宜处方的指导下，通过适宜的方式精确地作用于目标人群）		
技术适宜性（药品标签标注、药品说明书、储存条件等方面）	标签标注完整性	核查药监部门相关规定
	说明书清晰性、完整性	查询药品说明书
	规格适宜性	
	储存条件便捷性、安全性	
使用适宜性（诊断操作是否适宜、诊断结果判读是否适宜、患者配合程度等）	诊断操作的难易程度	向医护人员发放问卷
	结果判读的难易程度	
	识别不良反应的难易程度	
	处理不良反应的难易程度	
	患者的配合程度	
可及性评价（价格水平、供应能力、患者负担情况）		
价格指数（药品价格与国际同类药品价格是否具有差异）	药品中位价格与国际同类药品的价格比	企业提供信息、查询第三方平台数据
可负担性（药品费用支出占人均可支配收入的比重）	单次诊断费用占城镇家庭年人均可支配收入的比例	查询国家统计局
	单次诊断费用占农村家庭年人均可支配收入的比例	
	纳入医保目录	查询医保目录
可获得性（患者获得药品的潜在机会，药品配备使用情况或有无短缺情况等）	药品短缺情况	查询短缺药信息直报系统
	药品生产能力	企业提供信息、查询第三方平台数据
	覆盖医疗机构的数量及地理分布	
	配送商业合作商的数量及地理分布	
	纳入基本药物目录	查询基本药物目录

2.4.1 创新性 EC和TB-PPD均是我国结核病防治的重要手段。EC的抗原为MTB特异性抗原，不易发生交叉反应[24]。TB-PPD的抗原为与卡介苗和非MTB相同或相似的抗原，易发生交叉反应[25]。EC属于国家1类新药，并获国内发明专利授权（专利号：ZL201510617780.9）；TB-PPD为我国改良研发而非自主研发产品[26]。

2.4.2 适宜性 EC和TB-PPD标签标注均完整。EC有3种规格（最小0.3 mL），适用于6个月及以上婴儿、儿童及65周岁以下成人；TB-PPD有2种规格（最小1.0 mL），适用于婴儿、儿童及成人。EC药品说明书详细列举了不良反应类型及发生率、药物相互作用、临床试验、药理毒理信息；TB-PPD药品说明书中未详细列举上述信息。EC用西林瓶包装，于2～8 ℃避光储存；TB-PPD用安瓿包装，于2～8 ℃避光储存。同时使用EC和TB-PPD的6家医院的调查问卷（共发放125份，共回收问卷125份，有效回收率为100%）结果显示，与TB-PPD相比，EC结果判读更容易、不良反应更易识别、处理难度更低、患者配合程度更高。

2.4.3 可及性 我国EC价格低于国际参考价格[27]，而TB-PPD价格高于国际参考价格[28]。根据国家统计局发布的《2021年居民收入和消费支出情况》[29]，EC药品支出占城市和农村家庭年人均可支配收入比例分别为0.21%、0.52%，TB-PPD分别为0.29%、0.72%。TB-PPD

已纳入《国家基本药物目录(2018年版)》和《国家医疗保险目录(2018年版)》,EC未纳入。

2.5 各维度评价指标的综合评分结果

确定有效性、安全性、经济性、创新性、适宜性和可及性的权重分别为18.09%、17.97%、15.84%、15.37%、16.55%、16.19%。EC的灵敏度、特异度、阳性似然比、阴性似然比、诊断比值比、曲线下面积(area under the curve,AUC)、阳性预测值、阴性预测值、不良反应类型、不良反应发生率、短期经济性、长期经济性、临床创新性、产业创新性、技术适宜性、使用适宜性、价格指数评分均高于TB-PPD;两药的可负担性评分一致,EC的可获得性评分低于TB-PPD。结果见表3。

表3 EC和TB-PPD的各维度评价指标的评分结果

维度	指标	EC评分	TB-PPD评分
有效性	灵敏度	4.31	3.85
	特异度	4.38	2.92
	阳性似然比	4.54	2.85
	阴性似然比	4.31	3.23
	诊断比值比	4.77	3.00
	AUC	4.38	3.08
	阳性预测值	4.62	2.92
	阴性预测值	4.54	3.31
安全性	不良反应类型	3.92	3.77
	不良反应发生率	3.85	3.46
经济性	短期经济性	4.46	3.15
	长期经济性	4.54	2.77
创新性	临床创新性	4.62	2.77
	产业创新性	4.54	2.31
适宜性	技术适宜性	4.54	3.31
	使用适宜性	4.31	3.54
可及性	价格指数	4.38	3.38
	可负担性	3.77	3.77
	可获得性	3.69	4.08

考虑权重后,EC的有效性(0.81 vs. 0.57)、安全性(0.70 vs. 0.57)、经济性(0.71 vs. 0.48)、创新性(0.70 vs. 0.39)、适宜性(0.73 vs. 0.57)、可及性评分(0.64 vs. 0.61)及其综合评分(4.29 vs. 3.27)均高于TB-PPD。结果见图1。

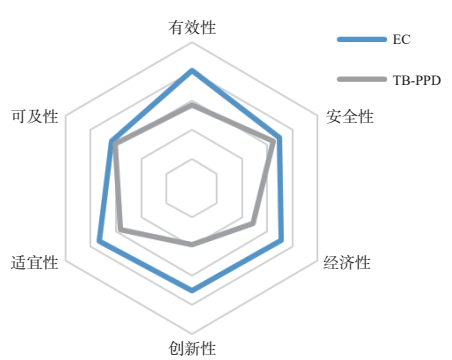


图1 EC和TB-PPD各维度的综合评分结果

3 讨论

在有效性方面,EC在特异度方面表现出一定优势,可有效减少因接种卡介苗或感染非MTB导致的假阳性概率。在安全性方面,EC与TB-PPD的安全性类似,均未见严重不良反应发生。在经济性方面,由于EC和TB-PPD作为诊断药品的特性,故分为短期经济性评价和长期经济性评价,短期经济性仅考虑诊断效果,以直接评价诊断效果的灵敏度、特异度等及1年成本-效用为结局指标;长期经济性考虑诊断药品的本质是帮助患者及时接受治疗,诊断效果不同会导致患者接受诊疗的时间和转归不同,因此通过长期经济性评价可获得因诊断药品效果不同引起的全生命周期治疗转归差异。由于LTBI诊断暂无金标准,目前仅依赖于检测试剂结果判断机体是否感染MTB,这仍存在一定的误差。因EC灵敏度与TB-PPD相似,但EC特异度优于TB-PPD,故使用EC后被误诊的患者更少,因误诊导致的治疗成本更低,QALY更高,同时因EC具有较低的假阳性率而显示出了更低的成本与更高的健康收益,从而EC表现出更具经济性。在创新性、适宜性方面,由于EC属于国家1类新药并获得专利证书,加之EC的药品说明书描述更全面、产品最小规格更接近单次人均用量,因此EC更具有创新性和适宜性。在可及性方面,EC的价格虽然更低,也在大多数基层医疗机构使用,但据全国医药经济信息网抽样调查显示,二级及以上医疗机构配备EC的仅1家,提示EC的可获得性不足[30]。

综上所述,EC作为国家1类新药,可用于MTB感染诊断、辅助结核病临床诊断,与TB-PPD均属于皮肤检验药品,具有无需抽血、无需仪器设备、操作便捷等特点;与TB-PPD相比,EC的有效性、安全性、经济性、创新性、适宜性和可及性均更优;但值得注意的是,EC应进一步改善可及性维度下的可获得性。本研究的局限性为:仅基于现有证据评价EC相较于TB-PPD的有效性、安全性、经济性、创新性、适宜性和可及性,因研究数量有限,尚无法针对不同人群开展亚组分析,无法开展基于原始研究的经济学评价,也无法获取TB-PPD的产能、生产和配送等数据,故所得结果存在一定局限性,后续尚待高质量的原始研究进一步证实。

参考文献

[1] GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories,1990-2019:a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. Lancet, 2020, 396(10258):1204-1222.

[2] World Health Organization. Global tuberculosis report 2021[R/OL].(2021-10-14)[2022-04-26].https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021.

[3] World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1:prevention tuberculosis preventive treatment[J]. Tuberc Lung Dis HIV Infect,2021

(2):86-92.
[4] CUI X J, GAO L, CAO B. Management of latent tuberculosis infection in China: exploring solutions suitable for high-burden countries[J]. Int J Infect Dis, 2020, 92: S37-S40.
[5] 何文英,黄新玲,郑丽英. 结核病感染预防与控制[M]. 武汉:华中科技大学出版社,2018:5.
[6] World Health Organization. Global tuberculosis report 2015[R/OL]. (2015-10-27) [2022-04-26]. https://www.who.int/publications/i/item/9789241565059.
[7] 中国疾病预防控制中心结核病预防控制中心. 中国结核病防治工作技术指南[M]. 北京:人民卫生出版社,2021:13.
[8] 陈匡阳,马彬,王亚楠,等. SYRCLE动物实验偏倚风险评估工具简介[J]. 中国循证医学杂志,2014,14(10):1281-1285.
[9] 邬兰,张永,曾宪涛. QUADAS-2在诊断准确性研究的质量评价工具中的应用[J]. 湖北医药学院学报,2013,32(3):201-208.
[10] 王楠. 疫苗纳入国家免疫规划评价指标体系的构建及其应用研究[D]. 北京:中国疾病预防控制中心,2021.
[11] 中国防痨协会. 新生入学体检结核病检查规范:T/CHATA 004—2020[S]. 北京:中国标准出版社,2020:1-17.
[12] 中国防痨协会. 学校肺结核患者密切接触者筛查及处置规范:T/CHATA 003—2020[S]. 北京:中国标准出版社,2020:1-20.
[13] 国家卫生健康委员会办公厅,教育部办公厅. 关于印发中国学校结核病防控指南的通知[EB/OL]. (2020-10-16)[2022-04-26]. http://www.moe.gov.cn/jyb_xxgk/moe_1777/moe_1779/202102/t20210218_513576.html.
[14] 周林,初乃惠,陆伟. 高危人群结核分枝杆菌潜伏感染检测及预防性治疗专家共识[J]. 中国防痨杂志,2021,43(9):874-878.
[15] 成诗明,周林,周新华. 非活动性肺结核诊断及预防发病专家共识[J]. 结核与肺部疾病杂志,2021,2(3):197-201.
[16] 卢水华,陆伟. 重组结核杆菌融合蛋白(EC)临床应用专家共识[J]. 中国防痨杂志,2020,42(8):761-768.
[17] KRUTIKOV M, FAUST L, NIKOLAYEVSKYY V, et al. The diagnostic performance of novel skin-based *in-vivo* tests for tuberculosis infection compared with purified protein derivative tuberculin skin tests and blood-based *in vitro* interferon-γ release assays: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Infect Dis, 2022, 22(2): 250-264.
[18] LI F, XU M, QIN C, et al. Recombinant fusion ESAT6-CFP10 immunogen as a skin test reagent for tuberculosis diagnosis: an open-label, randomized, two-centre phase 2a clinical trial[J]. Clin Microbiol Infect, 2016, 22(10): 889.e9-889.e16.
[19] XU M, LU W, LI T, et al. Sensitivity, specificity, and safety of a novel ESAT6-CFP10 skin test for tuberculosis infection in China: 2 randomized, self-controlled, parallel-group phase 2b trials[J]. Clin Infect Dis, 2022, 74(4): 668-677.
[20] 张慧. 重组结核分枝杆菌ESAT6-CFP10变态反应原的临床效用的评价及其相关统计方法研究[D]. 西安:中国人民解放军空军军医大学,2020.
[21] 程晓,陈哲,焦雪峰,等. 重组结核杆菌融合蛋白(EC)用于诊断结核分枝杆菌感染的有效性和安全性系统评价[J]. 中国防痨杂志,2022,44(9):917-926
[22] LI F, XU M, ZHOU L J, et al. Safety of recombinant fusion protein ESAT6-CFP10 as a skin test reagent for tuberculosis diagnosis: an open-label, randomized, single-center phase Ⅰ clinical trial[J]. Clin Vaccine Immunol, 2016, 23(9): 767-773.
[23] 国家卫生健康委员会. 2019年我国卫生健康事业发展统计公报[EB/OL]. [2022-04-26]. http:// www.gov.cn/guoqing/2021-04/09/content_5598657.htm.
[24] GUO S, XUE R, LI Y, et al. The CFP10/ESAT6 complex of *Mycobacterium tuberculosis* may function as a regulator of macrophage cell death at different stages of tuberculosis infection[J]. Med Hypotheses, 2012, 78(3): 389-392.
[25] FARHAT M, GREENAWAY C, PAI M, et al. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria?[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2006, 10(11): 1192-1204.
[26] 都伟欣,赵爱华,王国治,等. 结核菌素类产品的发展历程概述[J]. 中国防痨杂志,2019,41(10):1080-1083.
[27] здоровье[EB/OL]. [2022-03-31]. https://health.mail.ru/drug/diaskintest/.
[28] Management Sciences for Health. 2015 International medical products price guide[R/OL]. [2022-04-26]. https://msh.org/resources/international-medical-products-price-guide/.
[29] 国家统计局. 2021年居民收入和消费支出情况[EB/OL]. (2022-01-17)[2022-04-26]. http://www.stats.gov.cn/xxgk/sjfb/zxfb2020/202201/t20220117_1826442.html.
[30] 中国药学会全国医药信息网. 重组结核杆菌融合蛋白与结核菌素纯蛋白衍生物在各级医院和各省份的配备情况[EB/OL].[2022-06-17]. https://kjcx.cmei.org.cn/public/index.php/index/index/login.html.

(收稿日期:2022-08-10 修回日期:2023-01-17)
(编辑:陈 宏)