

医院卫生技术评估在药品管理中的应用现状与发展思路^Δ

王庆*,张蓉[#](陆军军医大学第二附属医院药剂科,重庆 400037)

中图分类号 R951 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)07-0773-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.07.02

摘要 目的:为我国药品的循证管理与评价体系的建立提供参考。方法:通过文献研究与医药新政策解读,追溯国内外医院卫生技术评估的发展历程及其在药品管理中的应用,探讨医院卫生技术评估在我国医院药品管理中的发展前景。结果与结论:医院卫生技术评估可对医疗技术的准入、使用等过程进行科学评价,从而优化医院资源配置、保证医疗质量。国外已将医院卫生技术评估用于协助医院决策制定,而我国的医院卫生技术评估尚在起步阶段,与国际领先水平存在差距。医院卫生技术评估作为能够有效控制成本和提高质量的手段,应尽快应用到药品管理评价体系中,努力探索合适的药品评价模式(如大使模式、迷你-卫生技术评估模式、内部委员会模式、医院卫生技术评估单元模式),加强药品卫生技术评估人才培养,构建药品卫生技术评估方法学(如迷你-卫生技术评估模式的评估工具包括概要,基本信息,一般方法,多结构的评估结果,讨论、结论和推荐意见),加强重视程度并促进成果转化,最终尽快探索出适合我国国情的发展道路,实现医院药品循证管理的目标。

关键词 医院卫生技术评估;药品管理;合理用药

Application and Development of Hospital-based Health Technology Assessment in Pharmaceutical Management

WANG Qing, ZHANG Rong (Dept. of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400037, China)

规范专论的制定目标、框架、流程、时间等,并定期报告专论修订进度,从而确保专论制度在实现上市产品质量可靠的基础上仍能对外部情况变化作出快速反应。

参考文献

- [1] 刘显玉.药品分类管理的现状和措施[J].上海医药,2004(10):454-455.
- [2] 中国非处方药物协会.中国非处方药行业发展蓝皮书:2010[M].北京:化学工业出版社,2011:46-47.
- [3] 周玉涛.OTC管理须去处方化[J].中国药店,2011(7):24.
- [4] 宋洋,尤晓敏,宗毛毛,等.我国中药以OTC药品身份在美国上市途径探讨[J].中国药物警戒,2015,12(9):547-551.
- [5] 刘显玉.中美非处方药法律体系的对比研究[J].上海医药,2005(2):77-79.
- [6] PHILIP G, WALTER S. OTC drug review project[J]. *Food Drug Cosm Law J*, 1972, 27(8):502-505.
- [7] 孙友乐,梅红武,田青松.美国对非处方药的管理[J].中国中医药信息杂志,1997,4(9):37-38.
- [8] ROBERT AE,屠永锐,严益民,等.美国FDA对非处方药(OTC)的监管[J].中国新药杂志,2013,22(24):2874-2877.
- [9] 刘显玉.美国非处方药审评机制及对我们的启示[J].上海医药,2005(4):157-161.
- [10] 刘显玉.美国非处方药管理立法、审评程序及相关管理的研究[D].上海:复旦大学,2005.
- [11] FDA. *Over-the-counter (OTC) drug monograph process* [EB/OL]. (2015-01-07) [2019-10-07].<https://www.fda.gov/drugs/current-good-manufacturing-practices-cgmp-drugs-reports-guidances-and-additional-information/over-counter-otc-drug-monograph-process>.
- [12] FDA. *Drug applications for over-the-counter (OTC) drugs* [EB/OL]. (2015-01-07) [2019-10-07].<https://www.fda.gov/drugs/types-applications/drug-applications-over-counter-otc-drugs>.
- [13] 赵莹莹.我国中成药与美国植物药、日本汉方药在非处方药管理方面的比较研究[D].北京:北京中医药大学,2017.
- [14] FDA. *Modernizing FDA's regulation of over-the-counter drugs* [EB/OL]. (2017-09-12) [2019-10-07].<https://www.fda.gov/news-events/congressional-testimony/modernizing-fdas-regulation-over-counter-drugs>.
- [15] 汪国梁,吴林红.非处方药注册审批应简化[EB/OL]. (2017-03-09) [2019-10-27].http://epaper.anhnews.com/html/ahrb/20170309/article_3542578.shtml.

Δ 基金项目:重庆市技术预见与制度创新项目(No.cstc2018jsyj-zdcxX0093)

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail: wqercq@163.com

通信作者:主任药师,博士。研究方向:医院药事管理。E-mail: xqpharmacylab@126.com

(收稿日期:2019-11-26 修回日期:2020-02-18)

(编辑:刘明伟)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for establishing evidence-based pharmaceutical management and assessment system in China. METHODS: Through literature study and new medical policy interpretation, the development course of hospital-based health technology assessment (HB-HTA) and its application in pharmaceutical management at home and abroad were traced; the development prospect of HB-HTA in China's hospital drug management was discussed. RESULTS & CONCLUSIONS: The HB-HTA makes scientific evaluation on the process of access and use of medical technology, so as to optimize the allocation of hospital resources and ensure the quality of medical treatment. Foreign countries have used HB-HTA to assist the decision-making of hospitals. China's HB-HTA is still in its initial stage and lags behind the international leading level. As effective means for cost control and quality improvement, HB-HTA should be applied in drug management and assessment system as soon as possible; it is necessary to explore suitable drug assessment mode (i.g. ambassador mode, Mini-HTA mode, internal committee mode, HB-HTA unit mode), strengthen HTA personnel training, establish HTA methodology (such as Mini-HTA mode assessment tool included outline, general information, general methods, multi-structure evaluation results, discussion, conclusions and recommendations), pay more attention to it and promote the transformation of achievements.

KEYWORDS Hospital-based health technology assessment; Pharmaceutical management; Rational drug use

卫生技术评估(Health technology assessment, HTA)即对卫生技术(药品、设备、耗材、诊治程序或医疗服务项目)的安全性、有效性、经济性、社会法律伦理适宜性进行的综合评价,以支持医药技术监管、配置、采购、定价、合理应用和支付决策,为卫生决策者提供循证依据^[1]。医院卫生技术评估(Hospital-based HTA, HB-HTA)即在医院环境中开展HTA,根据各医院实际情况建立运行模式,对医院技术在引入、使用、调整环节进行系统评价,为医院管理层提供决策依据^[2]。药品是医疗体系的重要卫生技术之一,也是医院管理的重点环节。在公立医院药品“零加成”的背景下,HB-HTA能帮助医院基于循证证据作出符合本院情况的药品采购和使用决策,从而促进药物合理使用、缓解医保经费压力。因此,利用HB-HTA进行药品管理与评价十分必要。本文以“Health technology assessment”“Hospital-based HTA”“卫生技术评估”“医院卫生技术评估”等为关键词检索PubMed、中国期刊全文数据库(CNKI)、维普网、国家卫生健康委员会官方网站等,检索时限为各数据库建立之日起至2019年8月,通过回顾国内外文献资料,了解HB-HTA的发展历程及其在药品管理中的应用,同时结合国内医药新政,探讨HB-HTA在医院药品管理中的应用现状与发展趋势,为建立基于HB-HTA的医院药品管理与评价体系提供思路与参考,以期加强合理用药、提高药物疗效、促进药品相关的循证决策转化。

1 HB-HTA的发展历程

HTA起源于20世纪70年代的美国,作为卫生政策和管理决策的基础工具和方法,已成为发达国家卫生决策的基础^[3],被广泛应用于临床指南制定、医疗保险政策、药品价格谈判、新技术准入等领域。我国HTA起步较晚,但随着政府及社会各界对HTA重要性的认知不断

增强,国家政策支持也不断加强。2016年国家卫生健康委员会发布《关于全面推进卫生与健康科技创新的指导意见》^[4],明确提出要建立HTA体系和国家级卫生健康技术评估中心;2017年以来,HTA已初步应用于我国医保的乙类药物目录调整、国家高值医用耗材谈判、创新药品价格谈判等方面^[5];复旦大学、北京大学等先后成立了HTA研究机构,对HTA进行尝试与探索,部分成果也实现了政策转化,但与欧美及亚洲发达国家相比仍存在较大差距^[6]。2018年9月30日,国家药物和卫生技术综合评估中心正式成立^[7];2018年10月26日,首届中国HTA大会在北京召开,从国家层面进一步推动了我国HTA的发展。

与HTA不同,HB-HTA服务于各医院的卫生管理决策,评估过程需基于医院实际情况并且有严格的时限要求。1982年,巴黎医院尝试将HTA理念在医院环境中应用,并用以支持医院管理决策,这项探索标志着世界HB-HTA模式的开启^[2];2001年,意大利、加拿大成立HB-HTA部门;2006年,国际HTA协会成立HB-HTA亚组,以发展HB-HTA流程与方法学;2012年,欧盟正式在欧洲全面开展HB-HTA专项研究^[8],以开发HB-HTA指南与工具包,提高HB-HTA的研究质量及效率。2014年,国际HB-HTA亚组对其成员单位的调查显示^[9],HB-HTA最常评估的项目是新医用耗材和医疗设备在本机构的准入和使用。目前国际HB-HTA实践正在尝试与国家及地方HTA开展合作以实现资源整合^[2]。我国HB-HTA近10年才开始发展,2005年,夏蕾等^[10]首次报道了HTA在我国医院管理中的应用价值,标志着我国HB-HTA概念开始萌芽。在随后的发展过程中,早期HB-HTA应用于医院高价设备的引入,随后陆续有医院将HB-HTA应用于临床实践和设备管理,并结合各医院

情况探索 HB-HTA 的开展模式,如江苏省人民医院以科研模式探索 HB-HTA 的应用,上海市第六人民医院^[11]、内蒙古自治区人民医院^[12]、四川大学华西医院^[13]等从设备与耗材引进为切入点开展 HB-HTA,北京朝阳医院^[2]将 HB-HTA 运用到医院运营成本管理中,北京大学第三医院^[1]以药物评价为主题开展 HTA 相关研究。2018 年 3 月,国家卫生健康委员会医疗管理服务指导中心确定中日友好医院等 7 家医疗机构为我国 HB-HTA 第一批试点医院,2019 年 3 月启动第二批试点项目,试点医院扩大到 12 家,以期进一步探索适合中国国情的 HB-HTA 模式^[14]。

2 HB-HTA 在医院药品管理中的应用

HB-HTA 可应用于医院运营的各个环节,然而既往 HB-HTA 并未普遍开展药品评估,主要因为多数国家的药品目录、定价和报销等政策由国家制定^[15]。但随着药物研发技术的飞跃、创新药品的大量涌现,医院作为药品应用和管理的第一线,利用 HB-HTA 这个科学决策工具对药品进行管理尤为重要。近年来,HB-HTA 开始关注医院的药品处方集更新和评估,如意大利 Agostino Gemelli 大学医院药品和技术委员会于 2014 年评估了 18 种药品,并对其采购情况进行分析^[16]。阿根廷一项 10 年的 HB-HTA 实践评估产出 18 份 HTA 报告和 11 项指南,在第一项住院儿童白蛋白使用指南实施后,白蛋白和免疫球蛋白的当年成本分别降低了 50% 和 10%,为该医院节省成本 10 万美元^[16]。

我国政策也鼓励将 HB-HTA 作为工具应用到药品管理中。2018 年 9 月 30 日,国家卫生健康委员会正式成立国家药物和卫生技术综合评估中心,负责组织、协调、推动我国药物和 HTA 项目实施。2019 年 4 月 9 日,国家卫生健康委员会发布《关于开展药品使用监测和临床综合评价工作的通知》^[17],提出“新一轮党和国家机构改革将开展药品使用监测和临床综合评价确定为卫生健康部门的法定职责”“鼓励医疗机构等充分运用 HTA 方法及药品常规检测工具,对药品临床使用的安全性、有效性、经济性等开展综合评价,并将评价结果作为本单位药品采购目录制定、药品临床合理使用、提供药学服务、控制不合理药品费用支出等的重要依据”。国家政策为 HB-HTA 在医院药品管理中的应用提供了引导和支持。目前已有部分机构开展药物 HTA 用于支持医院或国家部分决策,并已取得一定成果。如首都医科大学宣武医院药剂科开展对达托霉素的 HB-HTA 研究^[18],为医院药物遴选提供参考;北京大学医学部药物评价中心在国内率先对 1,6-二磷酸果糖^[19]、沙格列汀^[20]、氟维司

群^[21]等 20 多个药品进行 HB-HTA 研究,并用于国家医保药品目录的决策支持(8 个药品新增列入,另 5 个药品谈判成功);同时,主持制定了国内首部药物快速建议指南——《基于肠促胰素治疗药物临床应用的快速建议指南》^[22]。

3 HB-HTA 在医院药品管理中的发展思路

在当今社会创新药不断涌现,我国药品“零加成”的实行^[23]、医疗保险资金压力增加^[24]、按病种付费^[25]等改革背景下,医院作为药品采购与使用过程管理的主体,需要在保证医疗质量的同时控制成本,加强药品资源配置及合理使用。HB-HTA 作为能够有效控制成本和提高质量的手段,将其应用到药品管理评价体系中,作为药品准入、使用、异常情况、绩效、调整等过程的决策依据,实现对药品全周期的科学管理,对医院药品进行科学管理与决策意义深远。

3.1 探索合适的药品评价模式

2008 年,HTA 国际科学和专业协会对国际 HB-HTA 模式进行分类^[9]:(1)大使模式,其行动重点为临床实践,由相应学科的临床医师担任意见领袖,向医院传达来自国家/地区 HTA 机构的推荐意见;(2)迷你-HTA (Mini-HTA)模式,其行动重点为管理决策制订,尤其适合医院的快速评估,主要从基本情况、技术层面、患者层面、医院层面和经济层面 5 个方面进行调查表填写与评估;(3)内部委员会模式,其行动重点为临床实践,即由医院内部多学科团队(非专职 HTA 工作人员)对卫生技术的有关证据进行分析;(4)HB-HTA 单元模式,其行动重点为管理决策制订,即在医疗机构内部设立专职 HB-HTA 部门进行日常工作。2019 年,国家卫生健康委员会医疗管理服务指导中心对我国 30 家医院进行了调研^[26],结果显示,参与调研的医院均在形式上建立了 HTA 制度,主要包括内部委员会模式和 Mini-HTA 模式。但由于目前可供参考的 HB-HTA 指南、手册、工具包等均来自国外经验,而与我国医院的管理与发展模式存在较大差别,故仍需大量实践来探索符合我国卫生体制以及医院实际情况的 HB-HTA 药品评价模式。例如,教学医院可依托所属大学为设立专职 HB-HTA 部门,为各附属医院提供服务;综合医院可选择内部委员会模式,依靠院内多学科团队开展 HB-HTA;专科医院病种、药品类别较为集中,成立内部委员会或 HB-HTA 单元均可;中小规模医疗机构如社区医院等,如无条件成立专职 HB-HTA 部门,可联合所属医联体中有条件的上级医院开展 HB-HTA 工作。当然,各医疗机构均可选择相对易行的 Mini-HTA 模式,通过调查问卷的填写与分析开展

HB-HTA。

3.2 加强药品HTA人才培养

医院对于药品HTA有着巨大需求,而国内HB-HTA相关学科人才的不足在一定程度上成为了制约HB-HTA发展的瓶颈^[26]。加强医院内部药品HTA人才的培训,对于HB-HTA的发展至关重要。为解决HB-HTA人员受专业、能力限制的难题,短期内可通过举行集中培训来提高医院HTA的能力,例如北京大学医学部药物评价中心开展的“快速卫生技术评估与医院新药遴选培训班”^[27-28];长期而言,可从学位教育上加强HB-HTA的综合能力,如开设HTA专业学位教育,课程大纲可囊括卫生经济学、药物经济学、生物统计学、流行病学、公共卫生管理等相关内容。

3.3 构建药品HTA方法学

目前HTA方法研究^[24]主要涉及以下几个方面:(1)快速评估:即根据医院需求,针对需要紧急决策的问题,简化系统评价步骤,获取当前最佳证据并快速合成证据以满足决策者需求的方法,通常评估时限小于1个月。由于其评估时间短、时效性强,逐渐被用于医院管理层的快速决策,如医院的新药遴选与准入;(2)系统评价:通常针对具体的临床使用问题进行全面的数据库检索,评估时限通常为6个月~2年;(3)传统评估:通常针对需决策的重大卫生技术进行全面评估,耗时长,评估时限通常为1~2年。

由于医院决策具有很强的时效性,在紧急情况中需要作出及时决策,或情况不紧急但由于HTA的时间过长而失去评估意义。传统HTA和系统评价耗时较长,很难为快速决策提供证据支持,因此卫生评估质量和决策效率的平衡是评估方法需要重点考虑的问题。医院药学部门可尝试先从快速评估入手开展HB-HTA,为药品的准入、使用过程监管提供循证依据,满足决策者的决策需求;在时间充足的情况下再开展系统评价。可结合欧盟AdHop HTA工具包^[29]中的方法对医院自主采购的药品进行探索评估,以其中Mini-HTA方法为例,该评估工具由5个部分内容构成:(1)概要,包括说明为何对此药品开展HTA,该药品的安全性、有效性、经济性,与院内同类品规进行比较的结果及评估建议等;(2)基本信息,包括评估发起者、报告撰写者、是否存在利益相关方等;(3)一般方法,包括文献检索情况,纳入分析的信息、数据、研究质量等;(4)多结构的HTA评估结果,包括药品的临床有效性、安全性、经济性,药品的患者使用感受、对医院是否有战略层面价值等;(5)讨论、结论和推荐意见。通过上述评估分析形成HB-HTA报告,以对医

院药品的引入、合理使用、调出提供依据。由于我国各医院管理模式及组织机构与国外存在差异,需在实践中逐渐建立“本土化”评估模式和方法,形成适合各医院实际情况的药品评价标准与操作指南。

3.4 加强重视程度,促进成果转化

虽然HB-HTA在我国已具备一定的推广基础,但在药品管理方面仍需要提高医院管理者“基于证据进行科学决策”的概念,加强对HB-HTA工具应用的重视。药品引进方面,HB-HTA能帮助医院收集遴选证据支持、制定合理的药品目录、成为药事会的职能辅助工具;药品使用过程中,HB-HTA能对医院目录内药品进行过程监管,药学部门通过每月处方专项点评、药品使用金额排名等手段发现药品异常使用情况,利用快速评估方法^[24]对其进行分析。该分析流程包括:(1)明确待评估药品的问题及评估目的;(2)制订计划书;(3)文献检索;(4)数据提取和方法学评价;(5)证据形成与分析;(6)报告撰写;(7)结论推广及反馈后再评价。医保目录调整方面,HB-HTA可结合药品的安全性、有效性、经济性、可及性,为医院药品目录的动态调整提供最新依据。医院决策层对HB-HTA的重视与认可,对促进评估成果向决策转化至关重要。

4 结语

随着新医改的不断推进、创新药物的迅速发展,新药的临床试验与引进已从以往的“重审批”转化为“重监管”,医院作为新药应用的一线机构、药物使用与监管的责任主体,需要对新药进行准入、使用过程、疗效反馈等评估。同时,药品加成的取消、医保支付模式的改革,要求医院在药品管理中既保证服务质量又加强成本控制。因此,医院药品管理对HB-HTA有着巨大需求。HB-HTA的开展有助于医院对准入药品进行科学遴选;对在院药品进行定期评估,以掌握药物实际临床治疗效果,帮助制定科学合理的治疗方案;对用量异常的药品进行动态评估,控制不合理药品费用增长,协助医院进行循证监管,为药品动态调整提供证据支持。虽然目前我国HB-HTA在药品中的实践应用还处于萌芽阶段,实现HB-HTA在医院药品相关决策中的普遍应用还需要大量工作铺垫,但基于HB-HTA的医院药品管理体系并通过充分借鉴国际经验,总结适合国情的本土化实践心得,也有望尽快探索出适合我国国情的发展道路,实现医院药品循证管理的目标。

参考文献

- [1] 门鹏,唐惠林,翟所迪.药品卫生技术评估的步骤与方法[J].中国医疗保险,2015(10):57-59.

- [2] 吕兰婷,傅金澜,林夏,等.中国医院卫生技术评估的困境与出路[J].中国医院管理,2019,39(2):7-10.
- [3] 卫生部深化医药卫生体制改革领导小组办公室.卫生技术评估的国际经验及启示[Z].2011-11-14.
- [4] 教育部科技教育司.关于全面推进卫生与健康科技创新的指导意见[Z].2016-10-12.
- [5] 姚嘉奇,周挺,管欣,等.英国NICE卫生技术评估介绍及对我国医保目录动态调整的启示[J].中国循证医学杂志,2018,18(9):984-989.
- [6] 段小艺,郭佑民.卫生技术评估在医学影像中的应用现状及前景[J].国际医学放射学杂志,2017,40(2):133-136.
- [7] 教育部科技教育司.关于国家卫生计生委卫生发展研究中心承担“国家药物和卫生技术综合评估中心”工作的通知[Z].2018-10-16.
- [8] 何江江,耿劲松,何达,等.欧盟医院技术评估项目对中国的启示[J].中国卫生资源,2018,21(2):94-100.
- [9] MARIE-PIERRE G. Hospital-based health technology assessment: developments to date[J]. *Pharmacoeconomics*, 2014,32(9):819-824.
- [10] 夏蕾,董军,徐勇勇.卫生技术评估与医院管理[J].解放军医学院学报,2005,26(1):23-24.
- [11] 杨海,唐密,李斌,等.基于医院技术评估的医用耗材管理探索[J].中国卫生资源,2018,21(2):101-105.
- [12] 杨海.医院卫生技术评估在医用耗材管理中的应用[J].中国医疗设备,2017,32(5):123-126.
- [13] LIN YF, LAI SK, HUANG J, et al. The efficacy and safety of knotless barbed sutures in the surgical field: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Scientific Reports*, 2016.DOI: 10.1038/srep23425.
- [14] 白飞,林夏.医院卫生技术评估,探索循证决策之路:7家医院细耕试验田[J].中国卫生,2019(8):70-73.
- [15] 吕兰婷.让舶来品本土化[J].中国卫生,2019(8):74-75.
- [16] 王海银,陈珉惺,何江江,等.医院技术评估的应用价值及在我国的发展策略[J].中国卫生资源,2018,21(2):83-85.
- [17] 国家卫生健康委员会.关于开展药品使用监测和临床综合评价工作的通知[Z].2019-04-09.
- [18] 白向荣,闫素英.达托霉素治疗感染性心内膜炎的快速卫生技术评估研究[J].药物流行病学杂志,2017,26(2):81-84.
- [19] 王淑梅,刘芳,翟所迪,等.1,6-二磷酸果糖治疗心力衰竭有效性的系统评价[J].中国药房,2006,17(23):1799-1802.
- [20] 门鹏,唐惠林,翟所迪.沙格列汀治疗2型糖尿病的有效性、安全性和经济性的快速卫生技术评估[J].中国新药杂志,2015,24(23):2751-2755.
- [21] 张萌萌,门鹏,徐晓涵,等.氟维司群500 mg治疗晚期乳腺癌的卫生技术评估[J].药物流行病学杂志,2016,25(10):606-611.
- [22] 中华医学会内分泌学分会,中国药学会医院药专业委员会.基于肠促胰素治疗药物临床应用的快速建议指南[J].中华内分泌代谢杂志,2016,32(6):448-454.
- [23] 国家卫生和计划生育委员会,财政部,中央编办.关于全面推开公立医院综合改革工作的通知[Z].2017-04-19.
- [24] 唐惠林,门鹏,翟所迪.药物快速卫生技术评估方法及应用[J].临床药物治疗杂志,2016,14(2):1-4.
- [25] 人力资源社会保障部办公厅.关于发布医疗保险按病种付费病种推荐目录的通知[Z].2018-02-07.
- [26] 林夏,吕兰婷,金盾,等.在我国推广医院卫生技术评估的可行性分析[J].中国医院管理,2019,39(2):11-13.
- [27] 北京市卫生健康委员会.北京市第一批药物快速经济学评价与医院新药遴选药品通过专家评审[Z].2016-10-20.
- [28] 广东省药学会.广东省药学会开展快速卫生技术评估与医院新药遴选工作,形成药物快速卫生技术评估流程与方法[Z].2019-06-12.
- [29] 欧盟 AdHop HTA 项目组.医院卫生技术评估:手册与工具包[M].上海:上海交通大学出版社,2017:301-306.

(收稿日期:2019-09-23 修回日期:2020-01-13)

(编辑:刘明伟)

《中国药房》杂志——中文核心期刊,欢迎投稿、订阅