

我国罕见病患者药品保障政策现状及改进思考[△]

于华燕*,周良荣[#](湖南中医药大学人文与管理学院,长沙 410036)

中图分类号 R97 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)05-0632-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.05.028



摘要 通过文献检索汇总,分析我国近5年罕见病药品保障政策的进展,以及各地方政府推行的罕见病用药保障政策模式。美国等发达国家在罕见病的定义、法规和药物研发激励方面起步较早,同时具有比较健全的罕见病药品保障体系。我国正在逐步建立罕见病药品保障政策,推进罕见病患者用药可及。为了建立系统的罕见病政策体系,本文提出我国可从制度保障、资源保障、执行保障方面进一步推进完善的思考,以保障罕见病患者的药品可及性。

关键词 罕见病;药品保障;医疗政策

Current Situation of Medicine Supply Policy for Patients with Rare Disease in China and Considerations on Improvement[△]

YU Huayan, ZHOU Liangrong (Collage of Humanities and Management, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410036, China)

ABSTRACT Through literature retrieval summary, this paper has analyzed the progress of medicine supply policy for rare disease drug in China in the past 5 years and the patterns of medicine supply policy for rare disease drugs implemented by various local governments. The United States and other developed countries have an early start in the definition, regulations and drug development incentives of rare diseases, and also have established a relatively robust system of medicine supply for rare disease. China is gradually establishing medicine supply policy for rare disease drug to promote access to medicines for patients with rare diseases. In order to establish a systematic policy system for rare diseases, this paper proposes that China can further promote the improvement from the aspects of system guarantee, resource guarantee and implementation guarantee to ensure drug accessibility for patients with rare diseases.

KEYWORDS Rare diseases; Drug security; Medical policy

发病率、患病率极低的疾病统称为罕见病。目前,世界各国对罕见病的定义并未统一,通常参考患病率、发病率、患病人数和发病人数等指标来界定。美国在《孤儿药法案》中将患病总人数<20万的疾病定义为罕见病;欧盟将患病率<50/100 000的慢性、渐进性且危及生命的疾病定义为罕见病;日本将患者总数≤50 000人,或者患病率<40/100 000的疾病定义为罕见病^[1]。在我国,国家卫生健康委员会、科学技术部、工业和信息化部、国家药品监督管理局和国家中医药管理局于2018年5月11日联合发布《第一批罕见病目录》,为官方首次以疾病目录的形式定义罕见病,共涉及121种疾病,该《目录》的发布为我国罕见病行业发展奠定了基石。

目前,全球已知的罕见病超过7 000种。在以患病率来定义的5 304种罕见病中,有84.5%的患病率<1/1 000 000^[1]。据保守的循证估计,罕见病的患病率为3.5%~5.9%,全球有2.6亿~4.5亿人受到罕见病影响。由于罕见病常常确诊困

难,有大量罕见病被当作普通疾病治疗,或并未发现,实际的病种数量可能更多。据估计,我国的罕见病患者群体已超过2 000万人^[2]。全球最大的罕见病数据库Orphanet在2019年对6 172种罕见病进行统计后发现,71.9%的罕见病与基因有关,69.9%的罕见病在儿童期发病^[1]。据统计,有近1/3的患儿在5岁之前因无法获得有效治疗而死亡^[3]。

罕见病用药是为预防、诊断或治疗特定罕见病而开发的药物。发达国家较早地建立了罕见病用药管理制度,并制定了一系列措施鼓励罕见病用药研发、促进孤儿药上市审批。美国的《孤儿药法案》于1983年颁布,是世界上最早用立法的形式来鼓励孤儿药的研发;日本的《罕用药管理制度》也于1993年颁布,重点关注和鼓励罕见病用药的研发;欧盟于1999年颁布《孤儿药管理法规》,通过减免申请费用等措施鼓励孤儿药的研发^[4]。我国于1999年颁布《药品注册管理办法》,特别提到罕见病用药问题,并规定了将孤儿药纳入特殊审批。随着社会和医疗的发展,我国对罕见病用药越来越重视,保障罕见病患者用药的相关政策也越来越多。但当前政策主要针对罕见病的诊断与药物管理,多为原则

△ 基金项目:湖南省社科基金决策咨询专项项目(No. 16JCA004)

* 硕士研究生。研究方向:医药经济与管理。E-mail: 871809695@qq.com

[#] 通信作者:教授。研究方向:卫生经济与政策。E-mail: 1443361448@qq.com

性和导向性的环境型政策,内容较粗疏,可操作性较差^[5]。我国至今尚未建立完善的罕见病患者医疗保障制度,亟需厘清罕见病与大病,罕见病医疗保险与大病医疗保险、医疗救助,罕见病药品与基本医疗保险药品之间的区别与联系,以及解决罕见病药品的临床使用等方面的瓶颈问题,来帮助罕见病患者提高医疗保障可及性,提升罕见病患者的生活质量。

本文通过对近5年我国罕见病药品保障政策的梳理,剖

析当前罕见病药品保障面临的挑战,为系统地提升罕见病患者的医疗保障,真正惠及罕见病患者,从制度保障、资源保障、执行保障层面提出了改进建议。

1 我国罕见病药品保障政策梳理

近年来,社会对罕见病问题的关注度越来越高,为了推动罕见病患者用药可及,我国政府相继推出了多项政策(见表1),力图从罕见病群体的诊疗、用药可及性和可支付性等多维度解决难题。

表1 我国近5年罕见病用药保障相关政策梳理

Tab 1 Policies related to medicine supply for rare disease in China in the recent five years

颁布时间	发文机关	政策文件	与罕见病、罕见药有关的内容
2018年	国务院	《国务院办公厅关于改革完善仿制药供应保障及使用政策的意见》	鼓励仿制重大传染病防治和罕见病治疗所需药品
2018年	国家药品监督管理局	《接受药品境外临床试验数据的技术指导原则》	对用于罕见病患者且暂无有效治疗方式的药品注册申请,临床试验数据在境外属于“部分接受”的情况下,先采用附加条件的形式接受临床试验数据,在药品上市后再收集其他有效性和安全性数据用于评价
2018年	国家药品监督管理局、国家卫生健康委员会	《国家药品监督管理局 国家卫生健康委员会关于优化药品注册审评审批有关事宜的公告(2018年第23号)》	对罕见病药品纳入优先审评各环节,优先配置资源,加快审评审批
2019年	财政部、海关总署、国家税务总局、国家药品监督管理局	《关于罕见病药品增值税政策的通知》	对进口罕见病药品给予减税政策,对纳入第一批降税清单的21个罕见病药品进口环节减按3%征收进口环节增值税
2020年	国家市场监督管理总局	《药品注册管理办法》	将罕见病等疾病的创新药和改良型新药纳入优先审评审批程序
2021年	国家卫生健康委员会	《健康儿童行动提升计划(2021—2025年)》	鼓励和支持儿童用药品和适宜剂型、罕见病专用药和医疗器械的研发
2022年	国家药品监督管理局	《中华人民共和国药品管理法实施条例(修订)》	对批准上市的罕见病新药,提供最长不超过7年的市场独占期,独占期不再批准相同品种上市
2022年	国家医疗保障局、人力资源和社会保障部	《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2021年)》	将氯苯唑酸软胶囊、阿加糖酶α注射用浓溶液等7种高值罕见病用药纳入国家医保目录

注:资料根据政府官网整理

Note: data organized according to the official government website

首先,确立罕见病目录,搭建诊疗协作网络,推广疾病筛查和诊疗规范。国家卫生健康委员会从罕见病目录、诊疗协作网、诊疗指南和罕见病患者信息登记等方面,提出一系列措施,确保罕见病诊疗的规范化,促进全国范围内罕见病诊疗能力的提升。

其次,加速新药审评审批,提供税收优惠,让患者有药可用。为提升罕见病用药的引进、研发和生产的效能,国家卫生健康委员会、国家药品监督管理局等出台了一系列政策和措施,一方面提高罕见病用药的注册审评审批效率,加快新药引进,支持罕见病用药的研发,另一方面增加与罕见病新药申请人的对话机制,指导药品研发,提速审评审批^[6]。财政部也配合实施罕见病用药税收优惠,大力推进罕见病用药的引进和上市,最大程度降低罕见病患者的用药成本。

再次,加快推进罕见病用药在国家医保目录中的调整,提升患者用药可及性。国家医疗保障局通过国家医保目录的调整,增加了多种罕见病用药进入基本医疗保险中,还通过谈判降低了部分罕见病用药的价格,帮助罕见病患者减轻了药物治疗的经济负担,提高了患者用药的可及性。2019年5月,美国食品药品监督管理局(FDA)批准辉瑞制药公司生产的氯苯唑酸(Tafamidis,商品名为Vyndamax)上市,氯苯唑酸是一种用于治疗野生型或遗传型转甲状腺素蛋白淀粉样变心肌病(ATTR-CM)成人患者的转甲状腺素蛋白稳定剂,以减少心血管死亡及心血管相关的住院治疗。2020年10月,氯苯唑酸通过临床急需境外用药名单目录获得国家药品监督管理局批准上市;2022年1月,氯苯唑酸软胶囊通过国家医保谈判,加入

《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2021年)》,其价格从刚上市时的64 100元/盒降至16 260元/盒。一系列药品保障政策让我国罕见病患者与国外罕见病患者几乎同时使用上进口原研药,并享受到了优惠价格,让罕见病患者重启人生希望。

2 当前我国罕见病患者用药保障面临的挑战

近年来,社会对罕见病问题的关注越来越高,我国政府也在不同领域相继推出了多项政策,希望在罕见病患者的诊疗、药物可及性和可支付性等问题的解决上有所帮助。然而必须正视的是,我国在罕见病患者用药保障的问题上还有诸多亟待解决的困难。

2.1 对罕见病的用药保障缺乏全国层面系统且差异化的制度设计

目前,我国在国家层面对罕见病的用药保障方式还是以国家基本医疗保险为主,各地方政府结合经济状况等因素探索了不同的罕见病用药保障模式,见表2。

2019年,由中国罕见病联盟牵头撰写了《罕见病药物卫生技术评估专家共识(2019版)》,制定了中国特色的罕见病药物卫生技术评估规范要求,目的在于提高罕见病药品决策的科学性,为临床药品合理使用提供科学保障^[7]。2022年,北京协和医院罕见病多学科协作组、中国罕见病联盟联合组织专家学者制订了《多准则决策分析应用于罕见病药品临床综合评价的专家共识(2022)》^[8],为罕见病药品临床综合评价提供规范化指导,提高决策的科学性、实用性。但因缺乏独立的罕见病医保基金,将罕见病差异化纳入《国家医保目录》的道路依然

表 2 我国不同地区的罕见病用药保障模式

Tab 2 Medicine supply model for rare disease in different areas in China

保障类型	保障模式	保障范围	代表省/市
基本医疗保险	医保零星增补模式	纳入的罕见病及药物范围有限	内蒙古自治区、天津市、宁夏回族自治区、上海市、广东省中山市等
	自主申报模式	不限病种和药物清单,患者自主申报	安徽省铜陵市
补充医疗保险	大病谈判模式	谈判纳入大病保险用药范围	山西省、陕西省、湖南省、浙江省、山东省等
	专项基金模式	药品目录专家论证、价格谈判、动态调整.	浙江省
医疗救助	医疗救助模式	将国家罕见病目录内的病种纳入救助范围,病种动态更新	广东省佛山市
	财政出资模式	专家论证、特药谈判	山东省青岛市
商业保险	政策型商业保险模式	医保局和商业保险公司共同评估指定药品目录,谈判纳入药品,目前不包含“超高值罕见病用药”	广东省深圳市、四川省成都市

注:资料来源于《中国罕见病医疗保障城市报告 2020》

Note: data from "City Report of Medical Insurance for Rare Disease in China in 2020"

充满挑战。

一方面,“保基本”是我国基本医疗保险制度的现状,要解决所有罕见病的用药保障需求,从现有的基本医疗保险基金中对罕见病药物支付进行资源配置,挑战巨大。另一方面,按照现行的《国家医保目录》评估机制,大部分罕见病用药都可能没办法顺利纳入国家医保目录。

以美国为例,美国罕见病用药保障以商业保险为主,罕见病患者保险意识很强,每年多缴纳约 1 000 美元的保费,即可享受同等的医疗保障,符合医保规定的药物均可获得保险公司的报销。政府资金则更多用于对罕见病药品研发的支持与激励。在行政政策上,美国 FDA 对于符合条件的罕用药设置绿色通道、加速审查、快速批准,为企业进行政策减负^[9]。双向资源系统化保障罕见病患者用药。

我国商业保险起步晚,当前在我国盛行的“惠民保”是城市定制型商业医疗保险的统称,是基本医疗保险的补充形式之一,在“政府指导、商业运作”模式的推动下,“惠民保”不断由大城市向中小城市辐射。“惠民保”将罕见病用药列入特药清单,不仅对已经纳入医保目录的罕见病患者进行基本医保报销后的超额罕见病特药费用支出继续提供保障,而且为既往症、新确诊患者提供不同程度的保障。但依然存在免赔额过高、赔付率低,被保险负担较重;保险责任范围较窄;健康管理网络和保后服务实际未惠及居民等问题^[10]。各方救助力量仍较为分散,罕见病患者家庭难以获得系统的、长期稳定的保障。

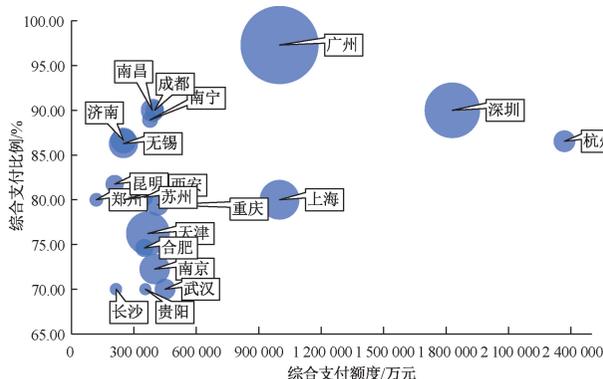
2.2 罕见病医疗保障在不同地区的发展存在较大的差异

不同地区对罕见病医疗保障的差异性,仍然是罕见病患者面临的最大困扰之一。罹患同一种罕见病,使用同一种治疗药物,患者在不同的城市和地区的实际保障情况可能截然不同。

一方面,在国家基本医疗保障不足的情况下,一些罕见病用药已经通过不同的形式被纳入部分城市和地区的医疗保障中。罹患同一种罕见病,患者在部分城市和地区可以享受当地的医疗保障,能够正常用药治疗,而在另一部分城市和地区却需要完全自费购买,导致很多患者不得不低剂量使用药物甚至放弃治疗。另一方面,一种罕见病治疗药物即便已经进入国家医保目录,但各地方政府对于落实报销政策的进度不一。患者对罕见病用药可及的“最后一公里”包括:(1)是否有渠道(医院/药店)能够买到药;(2)购药后是否能报销,实际报销的起付线、封顶线和比例是否合理;(3)随访和报销是否便捷,如北

京市在 2023 年以前门诊特病大病报销需要垫付 1 年才能报销。上述环节直接关系到患者的治疗依从性和保障获得感,这些在地方层面都呈现出了较大的差异。

以血友病甲型为例,随机筛选全国 20 个城市的用药保障政策绘制气泡图,横坐标为综合支付额度(基本医疗保险统筹、大病医疗保险和惠民险),纵坐标为综合支付比例(基本医疗保险统筹、大病医疗保险和惠民险),见图 1。由图 1 可见,不同地区对于罕见病用药保障的差异较大。总体而言,经济发达地区对于血友病甲型患者的用药保障,无论是综合支付比例还是综合支付额度都很高,有利于保障血友病甲型患者规律用药。



数据来源于各地方政府关于血友病甲型患者用药保障政策 data from medication assurance policy for patients with hemophilia A in various local governments

图 1 全国 20 个城市血友病甲型用药保障政策

Fig 1 Medication assurance policy for hemophilia A in 20 cities across the country

2.3 罕见病用药多层次保障政策落地难

事实上,一种药物进入国家医保目录,对于患者来说,仅仅是治疗可及的开始。一种药物最终到患者手中,还需要历经省级药品招标采购、医院采购进药、药占比、医保总额控制、医师处方限制、报销用量限制和国产限制等重重关卡。

国务院办公厅于 2019 年 1 月 30 日发布红头文件,文件中取消对全国三级公立医院的单一的药占比考核。2019 年,《国家医保局 国家卫生健康委关于做好 2019 年国家医保谈判药品落地工作的通知》中再次明确指出,各地医保、卫生健康等部门要根据职责对谈判药品的配备、使用等方面提出具体要

求,指导各定点医疗机构根据功能定位、临床需求和诊疗能力等及时配备、合理使用,不得以医保总额控制、医疗机构用药目录数量限制、药占比等为由影响谈判药品配备、使用。

但由于地方医保基金支付和管理的能力问题,各地医疗机构不得通过医保总额控制的形式限制罕见病医保药品的使用。加上罕见病用药价格相对较高、患者需长期用药等特点,导致罕见病用药总金额较大,医疗机构会因为考虑到药占比考核限制等因素而不采购或限制药品处方。例如,治疗血友病的重组人凝血因子IX、重组人凝血因子VIII和人凝血因子VIII,以及治疗地中海贫血的去铁胺等药物在部分城市受医院医保控费影响,医师处方有限制,经常不能开药,或者只能开少量的药,或是会受到年度报销用量的限制。从中央政策制定到地方具体执行,罕见病用药可及的“最后一公里”仍然有很长的路要走。

3 提高我国罕见病患者药品保障的思考

3.1 制度保障:形成中央与地方结合的系统性保障体系

罕见病用药保障需确立政府先行和主导,首先应该重视罕见病患者的信息登记制度,形成全国统一的患者信息平台,建立全国性罕见病信息库。这样的数据库有利于政策制定者了解我国罕见病的流行病学特点,并朝着将罕见病差异化纳入《国家医保目录》而前进;也有助于由政府牵头,引导和组织商业承保机构、社会慈善基金等多方合力,有针对性地针对罕见病患者及其家庭提供精准救助^[11];也有助于建立全国性患者组织,让罕见病患者相互协助,也便于引入社会力量关注罕见病群体。目前,个别罕见病群体通过民间患者组织进行登记,如“血友之家”(一个非盈利性血友病患者组织)开展血友病患者登记,各省市会自发成立地方性“血友之家”组织,依托该组织,对血友病患者及其家庭开展疾病教育、家庭医疗教育、心理关爱、就业辅导等救助工作;组织药理学专家学者为血友病患者提供疾病咨询、义诊等服务;并帮助血友病患者通过合法合规的方式向医保相关部门提出医疗保障需求。如果从国家层面能够开展全国统一的患者信息登记平台,形成各疾病全国性官方患者组织,对罕见病患者带来的身心获益一定是巨大的。

其次,地方政府也应加大对罕见病药品保障的政策支持力度,不同地区因经济等因素对罕见病医疗保障存在差异性,在政府资源有限的情况下,可通过政策设计引导社会资源解决罕见病医疗保障,最大程度地通过政府主导建立公信力和制度基础,吸引各方资源形成合力,解决罕见病药品保障问题。

再次,以政策为引导,鼓励本土制药企业参与研发和仿制罕见病用药。由于罕见病药品利润空间较小,导致新药研发数量较少,且国内制药企业很少参与对过专利期的进口罕见病用药的仿制,造成仿制药生产不足。因此,政府可通过减免税收等政策鼓励制药企业参与罕见病的药物研发和仿制罕见病用药,以提高罕见病用药的供给。

3.2 资源保障:多元筹资、多方支付的罕见病保障模式,提升罕见病用药可负担性

罕见病个体治疗费用往往非常昂贵,所以需要多方共付的

罕见病保障模式。

首先,中央政府鼓励地方政策探索设立专项基金,以专项筹资的模式保障罕见病患者医疗需求。目前,国内已有现行成熟的专项基金保障罕见病用药的模式,如浙江省、广东省深圳市。建议中央政府允许更多地方探索更多样化的专项基金模式,为将来全国范围内建立罕见病保障机制进一步寻找范本、积累地方数据和经验。

其次,建议中央和地方政府鼓励探索创新型多元筹资、多方支付的罕见病保障模式。探索将不同的保障政策形成合力,搭建真正的多层次保障体系(基本医保、大病保险、专项基金、医疗救助、商业保险和社会援助等)。通过多方筹资化解基本医疗保险基金的压力,鼓励商业保险机构增加多样化的健康保险产品,匹配不同群体的医疗保障需求,提高商业保险对于国家基本医疗保险的互补性,增加商业保险对于罕见病领域用药覆盖^[12]。利用商业保险的风险自担性和专业性,提升与大病保险的衔接性,帮助政府节约大病医保资金,缓解地方财政支出的压力。鼓励社会各界对于罕见病患者的支持,提升社会援助在罕见病医疗保障中的作用^[13]。

再次,在探索多方支付体系时,应协调区域内各类不同保障机制的政策设计和技术落地方法,使不同的保障待遇环环相扣、有序衔接,避免个人重复缴费,不同机制重复报销同一花费部分,以及不同机制的政策衔接不畅导致的“空头待遇”现象。最终建立一套国家医保为主,社会救助、商业保险为辅,医药企业、社会慈善加持的多方共付体系,多层次保障罕见病患者用药,并提升罕见病患者用药可负担性^[14]。

3.3 执行保障:从患者实际需求出发,打造服务型政府,提升患者获得感

首选,建议地方在制定、优化罕见病报销政策时,积极引导患者和患者组织的参与。政府的政策设计和患者并非是二元对立关系,一方面,政策制定者希望报销政策能够更为公平、有效地执行,防止骗保和滥用;另一方面,患者也渴求可持续发展的医保政策,两者的诉求并不矛盾。当政府积极引入患者和患者组织的参与时,能更好地了解患者在医保落地过程中面临的问题和挑战,从而可以更高效地利用资源。深圳市对血友病医保报销政策和流程的优化取得了成功,既优化了医保资源的支出,又提升了患者的治疗依从性,还提升了患者的保障获得感。

其次,秉承“从群众中来,到群众中去”的原则,积极推动公众参与医保治理。在现行的医疗保障体系下,政府在医保管理中起到绝对主导地位,相关机构和公众参与率低,削弱了医保改革带来的落地效果。建议中央及地方政府坚定地推进服务型政府建设工作,加强精细化治理思维,建立公众在医保政策和落地执行的参与机制,提升罕见病患者在推动医疗保障政策改善过程中的参与度。

总之,保障罕见病患者用药问题是实现共同富裕路上不可忽视的问题,希望我国对于罕见病患者用药保障政策方面越来越好,帮助罕见病患者重启自如人生。

参考文献

- [1] NGUENGANG WAKAP S, LAMBERT D M, OLRY A, et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database[J]. *Eur J Hum Genet*, 2020, 28(2): 165-173.
- [2] CHIU A T G, CHUNG C C Y, WONG W H S, et al. Healthcare burden of rare diseases in Hong Kong-adopting ORPHAcodes in ICD-10 based healthcare administrative datasets [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2018, 13(1): 147.
- [3] Committee on Accelerating Rare Diseases Research and Orphan Product Development. Rare diseases and orphan products: accelerating research and development [EB/OL]. [2023-03-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56181/>.
- [4] FRANCO P. Orphan drugs: the regulatory environment[J]. *Drug Discov Today*, 2013, 18(3/4): 163-172.
- [5] 唐彦, 张学杰, 刘鑫, 等. 国内外罕见病用药保障体系对比研究及其启示[J]. *中国药学杂志*, 2020, 55(11): 955-960.
- [6] 张冀. 建立中国罕见病医疗保障体系的几点探讨[J]. *哈尔滨医药*, 2014, 34(2): 85-86.
- [7] 谢金平, 闫丽羽, 杨伊凡, 等. 我国罕见病用药认定标准研究——基于国际比较视角[J]. *中国新药与临床杂志*, 2023, 42(2): 78-84, 60.
- [8] 张波, 张抒扬, 屈静晗, 等. 多准则决策分析应用于罕见病药品临床综合评价的专家共识(2022)[J]. *罕见病研究*, 2022, 1(2): 158-177.
- [9] TIWARI J. Navigating through orphan medicinal product regulations in EU and US--similarities and differences [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2015, 71(1): 63-67.
- [10] 廖妍雯. “惠民保”发展存在的问题及对策建议[J]. *上海保险*, 2021(3): 45-47.
- [11] 李乐乐, 何晓彤, 陈湘好, 等. 典型国家和地区罕见病用药保障模式比较及启示[J]. *中国医疗保险*, 2022(11): 29-34.
- [12] 李奕昊, 唐贵忠. 罕见病用药可负担性评价及医保政策研究[J]. *卫生经济研究*, 2022, 39(4): 53-57.
- [13] 康文菁. 重大疾病医疗保险实施现状及发展对策分析[D]. 南昌: 江西财经大学, 2019.
- [14] 赵宇航, 黄锐, 王青婷, 等. 新医改下我国促进罕见病药品可及性的激励政策体系及其影响分析[J]. *医药导报*, 2022, 41(12): 1771-1776.
- (收稿日期:2023-03-03 修回日期:2023-03-24)
-
- (上接第 631 页)
- [31] HERSCHBEIN L, LIESVELD J L. Dueling for dual inhibition: means to enhance effectiveness of PI3K/Akt/mTOR inhibitors in AML[J]. *Blood Rev*, 2018, 32(3): 235-248.
- [32] XIA P, XU X Y. PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in cancer stem cells: from basic research to clinical application[J]. *Am J Cancer Res*, 2015, 5(5): 1602-1609.
- [33] FAN X J, WANG Y, WANG L, et al. Salidroside induces apoptosis and autophagy in human colorectal cancer cells through inhibition of PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. *Oncol Rep*, 2016, 36(6): 3559-3567.
- [34] RONG L, LI Z D, LENG X, et al. Salidroside induces apoptosis and protective autophagy in human gastric cancer AGS cells through the PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 122: 109726.
- [35] 霍浩然, 秦瑞峰, 薛佳栋, 等. 川芎嗪抑制人胃癌 SGC-7901 细胞增殖的机制研究[J]. *世界中西医结合杂志*, 2020, 15(10): 1819-1823.
- [36] KOU Y Y, TONG B D, WU W Q, et al. Berberine improves chemo-sensitivity to cisplatin by enhancing cell apoptosis and repressing PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in gastric cancer [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 616251.
- [37] FAN Y X, ZENG F Y, MA L L, et al. Effects of β -carboline alkaloids from *Peganum harmala* on the FAK/PI3K/AKT/Mtor pathway in human gastric cancer cell line SGC-7901 and tumor-bearing mice[J]. *Pak J Pharm Sci*, 2021, 34(3): 891-898.
- [38] ZOU S L, TONG Q Y, LIU B W, et al. Targeting STAT3 in cancer immunotherapy[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 145.
- [39] GUANIZO A C, FERNANDO C D, GARAMA D J, et al. STAT3: a multifaceted oncoprotein[J]. *Growth Factors*, 2018, 36(1-2): 1-14.
- [40] 阳涛涛, 陈杰, 田宋君, 等. STAT-3 及其相关蛋白在胃癌组织中的表达及其与临床病理特征的关系[J]. *肿瘤药学*, 2022, 12(3): 381-386.
- [41] LIANG J R, YANG H. Ginkgolic acid (GA) suppresses gastric cancer growth by inducing apoptosis and suppressing STAT3/JAK2 signaling regulated by ROS [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 125: 109585.
- [42] SUN Q, LU N N, FENG L. Apigenin inhibits gastric cancer progression through inducing apoptosis and regulating ROS-modulated STAT3/JAK2 pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 498(1): 164-170.
- [43] WANG Z, TANG X L, WU X Q, et al. Cardamonin exerts anti-gastric cancer activity via inhibiting LncRNA-PVT1-STAT3 axis [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(5): BSR20190357.
- [44] XU J X, CHEN Y H, YANG R, et al. Cucurbitacin B inhibits gastric cancer progression by suppressing STAT3 activity[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2020, 684: 108314.
- [45] 李紫瑞, 邢莹, 胡玥, 等. 基于网络药理学的川楝素调控 MAPK 通路诱导人胃癌 MKN-28 细胞凋亡[J]. *中医药信息*, 2021, 38(11): 6-14.
- [46] WANG H F, ZANG C Z, LIU X S, et al. The role of Notch receptors in transcriptional regulation [J]. *J Cell Physiol*, 2015, 230(5): 982-988.
- [47] 刘豪杰, 陈文礼, 陈雪蕾. 芦荟大黄素调控 Notch-1/Akt/NF- κ B 信号通路对胃癌 SGC-7901 细胞生物学行为的影响[J]. *中医学报*, 2020, 35(4): 831-836.
- (收稿日期:2022-10-12 修回日期:2023-02-09)