

· 中药工业 ·

Box-Behnken 响应面法优选红景天苷乳剂凝胶 处方工艺并研究其对烫伤的治疗作用[△]

李越^{1a}, 吴中宝^{2a}, 杨艳玲¹, 胡等慧¹, 王秀丽^{1*}

1. 北京中医药大学, 北京 102488; 2. 重庆市药物种植研究所, 重庆 408435

[摘要] 目的: 优化红景天苷乳剂凝胶的处方工艺, 及其对大鼠Ⅱ度烫伤的治疗作用, 探讨其主要作用机制。方法: 以卡波姆用量、甘油用量和 pH 为考察因素, 以凝胶剂的外观、延展性、均匀度、离心性的综合评价为指标, 采用 Box-Behnken 响应面法优选红景天苷乳剂凝胶的处方工艺。建立大鼠深Ⅱ度皮肤烫伤模型, 分组给药, 连续 21 d, 计算烫伤面积和愈合率并做皮肤组织病理观察, 测定表皮生长因子(EGF)和碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)的表达。结果: 优选所得红景天苷乳剂凝胶质量稳定、重现性好。治疗过程中, 给药组与模型组比较, 愈合明显, 表皮层、真皮层和基底层的炎细胞明显减少、肉芽组织增生明显, EGF、bFGF 在各烫伤皮肤全层组织中表达均有显著性增加($P < 0.05$)。结论: 红景天苷乳剂凝胶制备工艺简单, 方法稳定可靠; 红景天苷对烫伤修复有一定的治疗作用, 其促进烫伤愈合的机理可能与烫伤组织中的 EGF、bFGF 有关; 为扩展红景天苷治疗领域及新的给药形式提供参考。

[关键词] 红景天苷; 乳剂; 凝胶; 烫伤; 表皮生长因子; 碱性成纤维细胞生长因子

[中图分类号] R285; R289 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-4890(2020)04-0609-07

doi:10.13313/j.issn.1673-4890.20190825004

Optimization of Formulation of Salidroside Emulsion gel by Box-Behnken Response Surface Methodology and Pharmacodynamic Study on Wound Healing

LI Yue^{1a}, WU Zhong-bao^{2a}, YANG Yan-ling¹, HU Deng-hui¹, WANG Xiu-li^{1*}

1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China;

2. Chongqing Research Institute of Medicinal Plants Cultivation, Chongqing 408435, China

[Abstract] **Objective:** To optimize the formulation technology of salidroside emulsion gel and study its repair effect on scald wound in rats, and explore its main mechanism. **Methods:** Taking carbomer dosage, glycerol dosage and pH value as the investigation factors, selecting the comprehensive evaluation of gel appearance, ductility, evenness and centrifugation as the index, the Box-Behnken response surface method was used to optimize the formulation technology of salidroside emulsion gel. The rat model of deep second degree skin scald was established and the wound area and healing rate were calculated for 21 days. The expression of epidermal growth factor (EGF) and basic fibroblast growth factor (bFGF) were measured. **Results:** The salidroside emulsion gel prepared by the optimum technology were stable and reproducible. In the course of treatment, compared with the model group, healing speed of defected regions in drug groups was faster than the of the model group, the inflammatory cells in epidermis, dermis and basal layer decreased significantly, granulation tissue proliferated obviously, and the expressions of EGF and bFGF increased significantly in the whole skin tissue of each wound ($P < 0.05$). **Conclusion:** The preparation of salidroside emulsion gel is simple, stable and reliable. It has been proved that salidroside has a certain therapeutic effect on scald repair. The mechanism of salidroside promoting scald healing may be related to EGF and bFGF in scald tissue. All these lay a foundation for expanding the field of salidroside treatment and new forms of administration.

[Keywords] salidroside; emulsion; gel; wound healing; EGF; bFGF

创面是正常皮肤组织在某些外界因素的作用下所导致的损伤, 如高温导致的烧烫伤、机械性损伤导致的皮肤创伤、低温导致的冻伤等^[1]。其中烫伤发生率不仅高, 而且较机械创伤更为复杂, 治疗难度大。

[△] [基金项目] 重庆市科研机构绩效激励引导专项(cstc2017jxjl-jbky120022, cstc2017jxjl-jbky120015)

* [通信作者] 王秀丽, 副研究员, 研究方向: 新型给药系统研究; E-mail: Lnwangxiuli@163.com

^a并列第一作者

红景天苷(salidroside)来源于景天科植物红景天,具有抗衰老、免疫调节、清除自由基等作用,目前国内外对红景天的药理作用研究主要集中在心血管疾病、预防衰老、抗肿瘤、改善糖尿病症状、保护肺纤维化等疾病的治疗上^[2-3],暂未检索到对烫伤的治疗,但有研究表明,红景天苷可通过多种途径发挥抗炎作用^[4]。目前红景天主要成分红景天苷制剂暂无外用制剂,而红景天作为传统中药,在许多典籍中均有活血通瘀、强健机体的记载。因此本研究试图开拓红景天苷的治疗领域及给药形式,将红景天苷承载于便于创面涂抹、透气、温和不刺激的乳剂凝胶,建立大鼠Ⅱ度烫伤的创伤模型,以红景天苷乳剂凝胶外敷,通过检测治疗效果,考察红景天苷对Ⅱ度烫伤的愈合作用,并探究其作用机制,为扩展红景天苷的应用范围提供参考。

1 材料

1.1 仪器

OLYMPUS BX51 型显微镜(北京锐驰恒业仪器科技有限公司);FA1204B 型分析天平(上海精密仪器仪表有限公司);电热恒温水浴锅(天津市泰斯特仪器有限公司);3-18N 台式高速离心机(湖南恒诺仪器设备有限公司);超声波细胞粉碎机(宁波新芝科技股份有限公司)。

1.2 动物

SD 大鼠,雌雄各半,体质量为 200~220 g。合格证号 SCXK(京)2016-0002,购于北京斯贝福实验动物科技有限公司,饲养于北京中医药大学动物房。

1.3 试药

红景天苷乳剂、复合乳化剂(实验室自制);京万红软膏(天津达仁堂京万红药业有限公司);10%中性福尔马林固定液(北京益利精细化学品有限公司);卡波姆、甘油、EGF 抗体、bFGF 抗体(上海源叶生物有限公司);水合氯醛(天津市福晨化学试剂厂);注射用青霉素钠(江西省科达动物药业有限公司);络合碘消毒液(湖南省广盛源医药科技有限公司);0.9%氯化钠溶液(江西科达卫生用品有限公司)。

2 方法与结果

2.1 红景天苷乳剂的制备

将处方量油相中加入复合乳化剂,超声使其分

散均匀,水浴 60℃保温,作为油相溶液;另取处方量红景天苷溶于纯水中,溶解后 60℃保温,作为水相溶液;两相均保温至 60℃时,立即将水相加入至油相中,搅拌得初乳,置于高速均质分散机中,11 000 r·min⁻¹均质 5 min 即得终乳。

2.2 红景天苷乳剂凝胶的制备

称取卡波姆与甘油适量,研匀后充分溶胀;取 2.1 方法下制成的红景天苷乳剂 10 mL,稀释后滴加至溶胀的凝胶中;调整 pH,并加溶胀液至 100 g,搅匀,于 4℃密闭贮存。

2.3 红景天苷乳剂凝胶的处方工艺优化

2.3.1 乳剂凝胶成形评分标准 以凝胶的外观、延展性、均匀度、离心性的综合评分为考察指标,筛选适宜的凝胶制备处方^[5-6]。评分标准见公式(1),具体评分标准见表 1。

$$\text{综合评分(100分)} = \text{外观评价(25分)} + \text{延展性(25分)} + \text{均匀度(25分)} + \text{离心性(25分)} \quad (1)$$

表 1 乳剂凝胶处方筛选综合评分标准

指标	分值			
	优(20~25)	良(15~20)	中(10~15)	差(5~10)
外观	表面光滑,有光泽	表面有小颗粒,有光泽	表面有颗粒,无光泽	表面粗糙,无光泽
延展性	易于涂布,顺滑	涂布性较好	较难涂布	涂布性差
均匀度	均匀细腻	较细腻	较粗糙	粗糙
离心性	均匀外观无变化	无分层现象	略有分层现象	分层

2.3.2 Box-Behnken 响应面法优化处方工艺 根据 2.2 的制备方法制备乳剂凝胶,对卡波姆的用量、乳剂用量、甘油用量及 pH 等因素进行考察。预实验结果发现,对乳剂凝胶的理化性质影响较大的 3 个因素分别是卡波姆用量、甘油用量及 pH。因此,本研究将卡波姆用量(A)、甘油用量(B)、pH(C)3 个因素设为自变量,以乳剂凝胶成形综合评分 Y 为评价指标,考察各因素对乳剂凝胶的影响,每个因素选取低、中、高 3 个水平,设计因素水平见表 2,实验安排及结果见表 3。

表 2 乳剂凝胶处方筛选设计试验因素与水平

水平	因素		
	卡波姆用量/%	甘油用量/g	pH
-1	0.5	5	5
0	1.0	10	6
+1	1.5	15	7

表3 Box-Behnken 响应面法优选红景天苷乳剂凝胶 处方工艺试验设计及其结果

实验号	卡波姆用量/%	甘油用量/g	pH	综合评分
1	0.5	15	6	96
2	1.5	10	5	52
3	1.5	5	6	58
4	1.0	10	6	80
5	0.5	10	5	69
6	1.0	5	5	49
7	1.0	10	6	83
8	1.0	15	5	72
9	1.0	5	7	56
10	1.0	15	7	74
11	1.0	10	6	82
12	0.5	10	7	76
13	1.5	10	7	48
14	1.0	10	6	83
15	1.0	10	6	79
16	0.5	5	6	84
17	1.5	15	6	78

2.3.3 模型拟合 采用 Design-Expert 对上面数据进行分析,以 Y 对自变量进行模型拟合,并通过 r 等对拟合模型进行评价,通过比较各拟合方程的拟合度,得到二次多项式回归方程 $Y = 81.40 - 11.12A + 9.13B + 1.50C + 2.00AB - 2.75AC - 1.25BC - 1.95A^2 - 0.45B^2 - 18.20C^2$, $r = 0.9913$, $P < 0.001$, $F = 88.15$, 表明模型差异有统计学意义;失拟项 $P = 0.3451 > 0.05$, 失拟项不显著,说明该模型拟合度和可信度均有效,试验误差小,可以用此模型对红景天苷乳剂凝胶的处方优化进行分析和预测。具体结果见表4。

表4 二次多项式方程模型方差分析

项目	平方和	自由度	F 值	P 值	显著性
回归模型	3 167.58	9	88.15	<0.01	极显著
A	990.13	1	247.97	<0.01	极显著
B	666.13	1	166.83	<0.01	极显著
C	18.00	1	4.51	0.0714	
AB	16.00	1	4.01	0.0854	
AC	30.25	1	7.58	0.0284	显著
BC	6.25	1	1.57	0.2511	
A ²	16.01	1	4.01	0.0853	
B ²	0.85	1	0.21	0.6580	
C ²	1 394.69	1	349.30	<0.01	极显著
剩余	27.95	7			
失拟值	14.75	3	1.49	0.3451	不显著
误差	13.20	4			
总和	3 195.53	16			

2.3.4 响应面优化分析 根据拟合方程,通过 Design-Expert 8.0.6 软件绘制评价指标综合评分随因素变化的等高线图 and 响应面图,具体结果见图1~6。

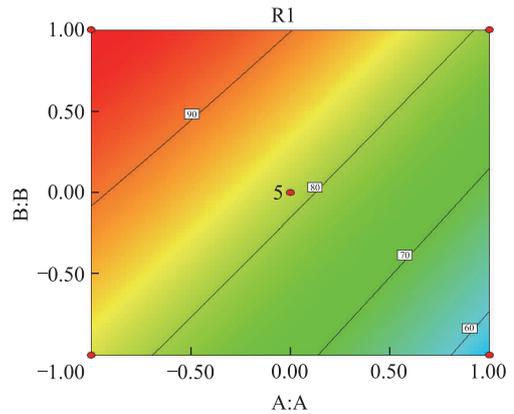


图1 卡波姆用量-甘油用量等高线图

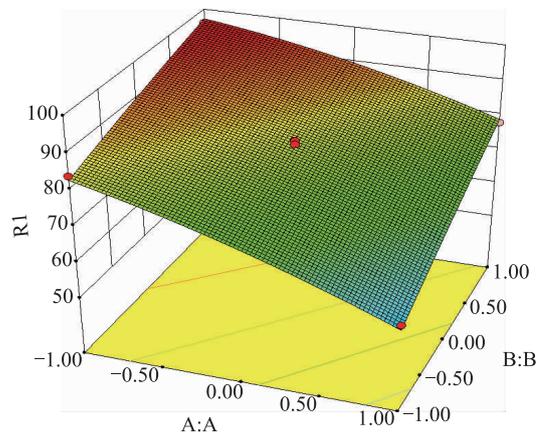


图2 卡波姆用量-甘油用量响应面图

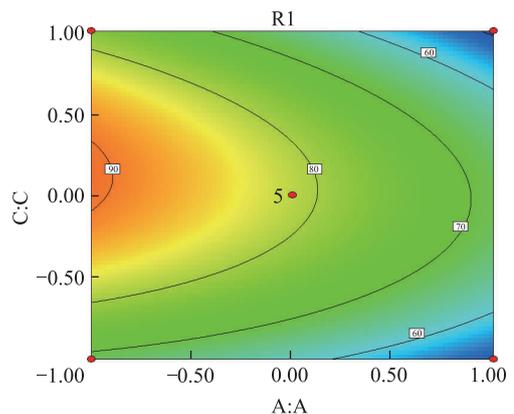


图3 卡波姆用量-pH 等高线图

由图1和2可以看出,卡波姆用量和综合评分呈负相关,甘油用量和综合评分呈正相关,即随着卡波姆用量的减少和甘油用量的增加,综合评分在一定范围内增加;由图3和4可以看出,pH对综合

评分的影响成抛物线形,即随着pH的升高,综合评分呈先增大后降低的趋势,但pH对于综合评分的影响差异无统计学意义;由图5和6可以看出,在选定范围内的pH对于综合评分几乎没有影响,但随着甘油用量的提高,综合评分达到最大值,当甘油用量继续升高时,综合评分缓慢降低。因此,在实际生产中应控制pH在最佳范围。

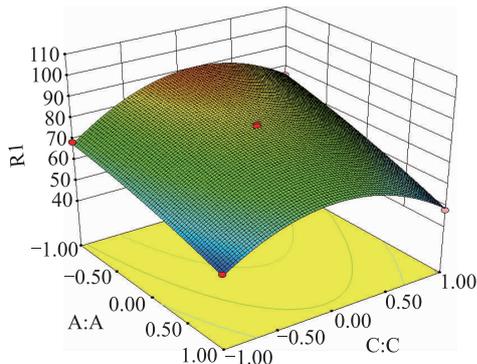


图4 卡波姆用量-pH响应面图

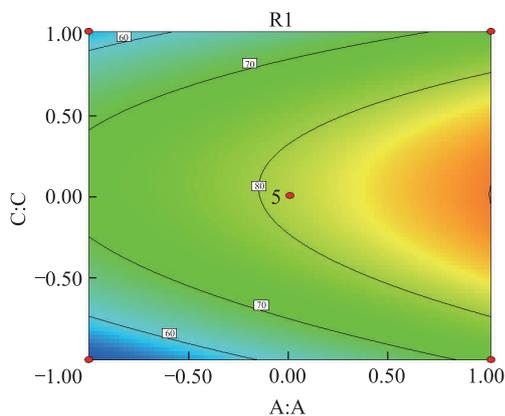


图5 甘油用量-pH等高线图

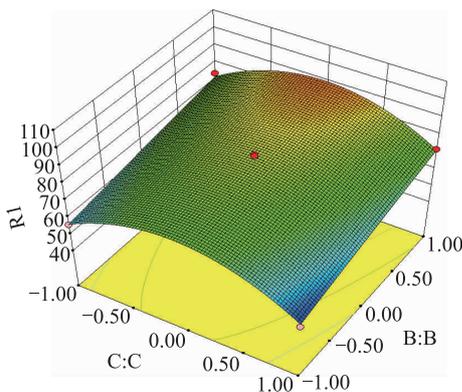


图6 甘油用量-pH响应面图

2.3.5 响应面预测和验证 利用 Design-Expert 8.0.6 版软件优化处方,得到红景天苷乳剂凝胶的

最优处方:卡波姆用量为0.5%,甘油用量为15g, pH为6.5,此时综合评分为97.37分。按照优化的处方剂量制备3批红景天苷乳剂凝胶样品进行综合评分,与预测值的RSD<5%,说明所得实验结果重现性好,制备工艺稳定。

2.4 大鼠Ⅱ度烫伤药效实验

2.4.1 造模及给药 将大鼠常规饲养3d后,用剃毛刀剃去背部长毛,再涂上脱毛膏,3min后脱去后背部区域的毛发,温水清洗拭干,适应喂养24h,避免大鼠背部皮肤对脱毛膏过敏。实验组大鼠用10%水合氯醛麻醉[用量 $0.3\text{ mL}\cdot(100\text{ g})^{-1}$],用乙醇消毒脱毛区域,然后在背部脊柱左右两边各1cm处,以自制的直径18mm的离心管注入15mL 100℃热水,在大鼠背部持续烫8s,制成对称的2个圆形深Ⅱ度烫伤创面^[7-8],术中注意保暖,大鼠侧身放置,避免大鼠窒息死亡。

造模成功后,将大鼠随机分为3组,大鼠烫伤模型组(A组):常规饲养,不给药,涂碘伏消毒;乳剂凝胶组(B组):给予红景天苷乳剂凝胶外敷,每天1次;阳性药组(C组):常规饲养,给予京万红软膏外敷,每天1次,每个烫伤创面用量约为 $0.05\text{ g}\cdot\text{min}^{-1}$ 。每组大鼠在3、6、11、15、21d观察状态并取材。

2.4.2 大鼠形态观察 于烫伤造模后大鼠复苏时肉眼观察,并于烫伤后1、3、6、9、11、15、21d观察创面状态,记录渗出物、感染、结痂红肿等情况,并拍照。

实验结果显示,大鼠背部皮肤烫伤后,烫伤面为白色,小部分为紫红色,有轻微水肿,烫伤面质地变硬,无感染现象。烫伤面肉眼观察符合烫伤后深Ⅱ度烫伤的外观表现。在后续观察中,各组均有不同程度的愈合,其中模型组恢复最慢,直至给药后第11d才有较明显愈合趋势;给药组恢复效果较好,给药后第6天,给药组烫伤面已经开始脱痂;给药后第15天,给药组烫伤面细皮较多,且未再次形成痂皮;给药后第21天,乳剂凝胶组大鼠背部烫伤面已完全被上皮覆盖,毛发生长较多,皮肤组织及功能均已恢复正常,阳性药组大鼠背部烫伤面大部分已愈合,但仍有小部分烫伤面的痂皮未脱落,且皮肤有轻微癬痕,而模型组烫伤面仍有较为明显的烫痕,且愈合率较低。

2.4.3 烫伤创面愈合率 用透明硫酸纸描下烫伤轮

廓,将所描的透明硫酸纸剪下,然后用万分之一天平称定其质量,以质量代替面积。将烫伤造模后1 d的面积作为原始面积,计算烫伤6、11、15、21 d的愈合率,具体结果见表5。与模型组相比,给药3 d后,各组大鼠烫伤面面积无明显变化;在第6、11、15、21天烫伤面愈合率明显增加,且差异有统计学意义($P < 0.05$)。此结果表明,红景天苷乳剂凝胶对大鼠深Ⅱ度烫伤创面具有修复作用。

$$\text{烫伤创面愈合率} = (\text{原始烫伤面积} - \text{各时间点未愈合面积}) / \text{原始烫伤面积} \times 100\% \quad (2)$$

2.4.4 HE染色观察 实验结束后处死动物,取每组大鼠第3、6、11、15、21天时的局部烫伤皮肤HE染色(苏木素染细胞核,伊红染细胞质),观察不同时间点的表皮再生、真皮中炎症细胞、成纤维细胞、胶原纤维的生长情况,具体结果见图7。

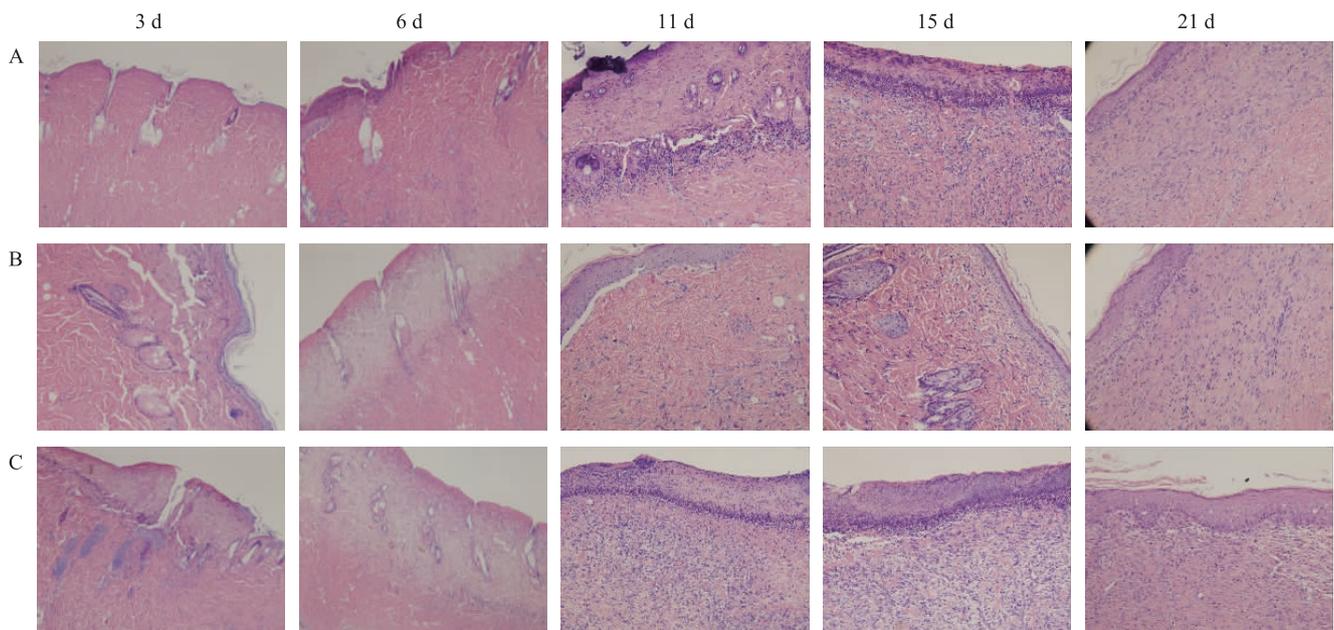
表5 烫伤后不同时间各组烫伤面愈合率的比较($\bar{x} \pm s, n=6$) %

组别	烫伤后各组愈合率/%			
	6 d	11 d	15 d	21 d
A	31.26 ± 23.08	48.82 ± 11.36	70.71 ± 1.48	82.21 ± 0.30
B	50.64 ± 18.55 [*]	54.79 ± 10.83 [*]	85.85 ± 2.76 [*]	94.34 ± 0.49 [*]
C	50.65 ± 2.02 [*]	59.67 ± 1.79 [*]	80.60 ± 1.27 ^{**▽}	91.29 ± 1.35 ^{**▽}

注:与模型组相比,^{*} $P < 0.05$;与红景天苷乳剂凝胶组相比,[▽] $P < 0.05$,其余 $P > 0.05$ 。

由图7可知,各组3 d时,可见表皮层及毛囊、皮脂腺被严重破坏,组织排列紊乱,有炎症细胞浸润;6 d时,模型组表皮层结构坏死,无胶原细胞生成,真皮层有大量炎细胞浸润;11 d时,与模型组相比,给药组组织排列趋于均匀,炎症细胞浸润减少,成纤维细胞数量增加,有少量毛囊及皮脂腺出现,其中红景天苷乳剂凝胶组更明显;15 d时,模型组表皮层结构形成,真皮层大量炎症细胞浸润,可见少量成纤维细胞;阳性对照组与乳剂凝胶组新生表皮层组织结构分明,胶原纤维密集,毛囊密集清晰可见,间质中有少量炎症细胞浸润。21 d时,模型组可见表皮结构,仅有少量炎症细胞;阳性对照组与乳剂凝胶组可见完整的表皮层,真皮层可见新鲜毛囊组织。

2.4.5 表皮性长因子(EGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)阳性细胞检测 实验结束后处死动物,取每组大鼠第3、6、11、15、21 d时的局部烫伤皮肤,免疫组化染色后,检测烫伤肉芽组织中EGF、bFGF阳性细胞,利用image-pro plus 6.0图像分析系统观察分析结果,结果用平均光密度表示。由实验结果可知,各组实验大鼠在烫伤愈合的过程中,第6、11、15、21天红景天苷乳剂凝胶组与阳性对照组肉芽组织中bFGF和EGF表达量都明显高于模型组,且两者与模型组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果见表6~7。



注: A. 模型组; B. 乳剂凝胶组; C. 阳性药组。

图7 大鼠背部烫伤组织HE染色结果(10×)

表6 不同时期肉芽组织中bFGF的表达($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	6 d	11 d	15 d	21 d
A	181.87 ± 22.74	177.72 ± 17.70	168.62 ± 17.12	188.24 ± 21.56
B	192.38 ± 34.55	231.83 ± 32.83*	289.81 ± 27.12*	325.45 ± 14.02*
C	188.45 ± 32.52	200.61 ± 23.34* [△]	223.06 ± 44.76* [△]	276.21 ± 14.52* [△]

注:与模型组比较,* $P < 0.05$;与红景天昔乳剂凝胶组比较,[△] $P < 0.05$ 。下同。

表7 各组大鼠烫伤面愈合过程中不同时期肉芽组织中EGF的表达($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	6 d	11 d	15 d	21 d
A	155.31 ± 32.17	186.22 ± 27.21	165.45 ± 30.12	208.16 ± 22.33
B	192.38 ± 34.55*	226.24 ± 19.35*	259.63 ± 27.12*	282.33 ± 23.05*
C	193.42 ± 29.30*	232.17 ± 13.58*	245.37 ± 15.62*	278.45 ± 47.67*

3 讨论

临床上外用制剂常用的有膏剂、洗剂、搽剂等,但这些传统剂型易造成涂布不均、污染衣物,有的还具有易挥发的缺点,因此临床应用具有一定的局限性。而外用凝胶是药物与辅料制成的均一、混悬的稠厚液体或半固体制剂。其局部给药后,患处表面皮肤吸收良好,可以避免口服给药存在的肝脏首过效应和胃肠道的破坏,降低药物的不良反应,除此之外,凝胶剂还有使用舒适、生物利用度高、易清洁等优点。本研究选取的凝胶基质为卡波姆,其具有释药快、易涂展、对皮肤无刺激性和过敏性等优点,非常适合作为创伤的外用制剂。因此,本研究将乳剂和凝胶相结合,制备了乳剂型凝胶,结果显示乳剂型凝胶适用于烫伤创面的治疗。

本研究优化红景天昔乳剂凝胶处方时采用的是Box-Behnken响应面法,目前国内筛选处方多采用单因素考察、正交设计或均匀设计法寻求最佳的因素水平组合,但不能在给出的整个区域上找到因素和响应值之间的一个明确的函数表达式,从而无法找到整个区域上因素间的最佳组合和响应最优值。而本研究采用的Box-Behnken响应面法是通过表2~3的设计得到一定的实验数据,然后采用多元二次方程来拟合因素和效应值之间的函数关系,通过对回归方程的分析来寻求最优工艺参数(见表4),是解决多变量问题的一种高效的统计方法。验证实验结果也显示,本研究理论优化结果与试验值差异较小,采用的非线性拟合模型接近客观事实,同时通过图1~6的响应面三维图也将各因素对指标的影响作用

更为直观、方便地表现出来。

关于治疗效果,根据表5的实验结果可以看出,给药后21 d,给药组创面均已基本愈合,伤口愈合率自给药后均明显高于模型组($P < 0.05$),且在相同时段内,乳剂凝胶组较阳性对照组愈合率明显更高($P < 0.05$)。说明红景天昔乳剂凝胶可加快烫伤创面的愈合速度,减小创面面积,与阳性药相比,肉眼观察效果大致相当。从图7 HE染色切片的结果中可以看出,前3 d各组组织结构不清晰,且炎性细胞浸润明显。自第6天起,给药组镜下可见新生表皮和新生纤维分化良好,排列整齐,愈合趋势明显。

烫伤有凝血期、炎症期、组织生成期、组织塑形阶段等过程,在这些过程中发挥作用的有中性粒细胞、巨噬细胞、成纤维细胞、内皮细胞、角质细胞等^[9]。凝血期最先发生,主要是止血的过程。炎症期持续时间较长,一般为3~5 d,分为炎症早期与炎症后期,炎症早期主要是清除微生物,后期主要是形成焦痂,清除炎症细胞,同时在缺氧环境下产生大量生长因子,如血管内皮生长因子(VEGF)、EGF、bFGF、转化生长因子(TGF)等^[10-11]。表6~7的结果表明,红景天昔乳剂凝胶组从第6天开始到第21天,EGF与bFGF的表达都显著增加,说明了红景天昔乳剂凝胶在一定程度上加快了发生创面的愈合速度,其原因可能是促进了EGF与bFGF的表达。

综上所述,本研究采用Box-Behnken响应面法优选的红景天昔乳剂凝胶的处方工艺,操作简单、质量稳定、重现性好。且其对大鼠II度烫伤模型有良好的治疗作用,其作用机制可能是提高创面EGF和bFGF的表达而实现的。因此,本研究对扩展红景天昔治疗领域及新给药形式的进一步开发与利用提供了新思路。

参考文献

- [1] 念芳,柏雪玲,龙艺. 中医药治疗皮肤创面研究进展[J]. 四川中医,2018,36(3):217-220.
- [2] 吴丹. 红景天的临床功效和药理作用研究进展[J]. 中医临床研究,2010,02(4):6,8.
- [3] 张伟. 藏药红景天在临床中的应用[J]. 中外医疗,2015,34(6):96-97.
- [4] 李国栋,施红光,张亚峰,等. 红景天昔与骨关节炎[J]. 国际骨科学杂志,2012,33(4):225-227.
- [5] 苏艳莹,雷小小,桂卉. 星点设计-效应面法优化山茱萸总环烯醚萜昔脂质体凝胶剂的制备工艺[J]. 湖南中医药大学学报,2018,38(11):109-113.

(下转第635页)

市公司典型代表华润三九不断聚焦主业,靠做“加法”,通过外延式并购不断优化主业构成;靠做“减法”,剥离房地产、食品等非主营业务。华润三九先后收购、整合、并购了黄石、南昌、合肥、本溪、佛山、桂林等地的制药企业,丰富了公司的产品线,拓展了中药材种植加工业务,产品品种及剂型得到了快速补充,为公司进一步做大做强奠定了坚实的基础。在一定程度上,并购整合有助于公司不断向新领域扩展,对于提升企业竞争力具有重要作用。

5.6 推进“互联网+”营销模式

2015年,国家提出“互联网+”战略,药品电子商务迎来了新一轮的发展机遇^[13]。同年,仁和药业先行一步进入互联网O2O,在行业内打造“叮当快药”品牌,开启了医药健康新零售模式,叮当快药和全国466家药企合作,在北京、上海、广州等七大城市实现免费配送。“互联网+”医药健康新零售模式的出现,是产业转型和服务升级的必然,中药企业应顺应时代潮流,采取线上与线下相结合的方式来扩大公司的销售渠道,提高公司的营业收入。

除上述之外,政府在中药企业的发展过程中扮演着非常重要的角色,政府积极的引导与支持,有利于中药企业更好、更快地发展。政府应出台有利于中药企业发展的相关优惠政策,确保中药行业享受与其他行业同等的待遇,对为社会做出较大贡献和处于发展初期的中药企业给予政策倾斜、税收优惠和财政补贴。

参考文献

- [1] 秦曦巍. 中药行业上市公司财务绩效评价——以吉林敖东药业集团股份有限公司为例[D]. 蚌埠:安徽财经大学,2015.
- [2] 潘欣,郭继荣. 基于因子分析和聚类分析的医药上市公司财务评价[J]. 晋中学院学报,2016,33(5):43-50.
- [3] 王学民. 应用多元统计分析[M]. 5版. 上海:上海财经大学出版社,2017:231-262.
- [4] 郑晓晓,徐文. 基于因子分析法的我国中药类上市公司经营绩效探讨[J]. 中国药业,2018,27(19):73-76.
- [5] 李晓娟. 中药上市企业经营绩效评价研究[D]. 呼和浩特:内蒙古农业大学,2018.
- [6] 梁雪梦. 基于因子分析的上市生物医药公司财务综合评价[J]. 河北企业,2017(8):52-53.
- [7] 许雪毅,逯寒青. 国宝名药片仔癯的海外“朋友圈”[J]. 中国药店,2015(12):51.
- [8] 吴利明. 基于因子分析法的我国中医药上市公司绩效评价[J]. 特区经济,2018(12):128-132.
- [9] 杜宪. 基于生命周期的民营企业成长路径及影响因素研究[D]. 石家庄:河北经贸大学,2014.
- [10] 沅湘. 科技创新、品牌建设:步长制药跨入企业转型升级发展期[J]. 中国食品药品监管,2013(2):56-59.
- [11] 于睿智,王云庆. 地方特色档案开发与区域性文化传承的研究——以东阿阿胶档案为例[J]. 山东档案,2019(3):7-10,15.
- [12] 胡雪峰,吴晓明. 并购、吸收能力与企业创新绩效——基于我国医药上市公司数据的实证分析[J]. 江苏社会科学,2015(2):25-32.
- [13] 洪钢. 完善我国互联网药品销售监管体系的思考[J]. 中国药事,2017,31(5):467-471.
- [14] 王茜. 财务报表分析[M]. 北京:清华大学出版社,2009:48-62.
- [15] 陶春海. 基于因子分析法的企业经营绩效评价——以我国医药上市公司为例[J]. 江西社会科学,2012,32(7):217-222.
- [16] 邵铁柱,于莎. 基于因子分析的房地产上市公司财务绩效评价[J]. 科技与管理,2013,15(1):90-93.

(收稿日期:2019-10-30 编辑:周鹭)

(上接第614页)

- [6] 程璐,宋志龙,熊鑫,等. 正交试验优化复方体外培育牛黄凝胶的处方工艺[J]. 中国药房,2016,27(10):1396-1399.
- [7] 王敏. 局部应用NGF-胰岛素复合凝胶对糖尿病大鼠深II度烫伤创面修复的影响[D]. 兰州:兰州大学,2013.
- [8] 贺金秋,廖毅,李玲,等. rhGM-CS联合胰岛素I型糖尿病大鼠深II度烫伤创面组织中CD31、HIF-1 α 及VEGF表达的影响[J]. 中国烧伤创疡杂志,2018,30(2):101-112.
- [9] FALANGA V. The chronic wound: impaired healing and solutions in the context of wound bed preparation[J]. Blood Cells Mol Dis,2004,32(1):88-94.
- [10] WERNER S, GROSE R. Regulation of wound healing by growth factors and cytokines [J]. Physiol Rev, 2003, 83(3):835-870.
- [11] SATA R, ANURUP M, AMRITA C, et al. The therapeutic interfaces of honey in diabetic wound pathology [J]. Wound Medicine,2017,18:21-32.

(收稿日期:2019-08-25 编辑:王笑辉)