

的数据进行标准化,然后利用 3 个主因子进行聚类,共聚为 4 类。北京的创新管理能力、出口营销能力最强,属于第E 类。江苏省、山东省和广东省中成药研究开发能力和产出能力较强,属E 类。河北省各方面创新能力均处中等水平,属于E 类。辽宁省、吉林省、黑龙江省等其他 13 个省市总体创新能力一般,列入第I 类。

4 我国中成药工业技术创新能力的区域比较分析

4.1 中成药研发投入能力的区域比较:中成药工业企业研发投入强度最大的省份为山东省,研发投入占销售收入的 4.29%。位列前 9 位的省份还包括广东、四川、江苏、浙江、贵州、河北、河南和湖南。上海位列第 10 位,北京位列第 11 位,辽宁、吉林和黑龙江省分列第 11 至 13 位,可以看出东北老工业基地中成药研发投入能力相对较弱。从世界范围看,全球大型制药公司(默克公司除外)研发投入占销售收入的比重在 9%~18%。可见我国中成药研发费用投入总体偏低。全国中成药工业研发人员数量强度比较,各省市的差别不大,多数处于 40%~50%,但江西、湖南、贵州三省的研发人员占职工总数的比例较低,说明中成药研究开发人员不足。在非研发投入强度方面,广东省处于第 1 位,江苏省处于第 2 位,山东省处于第 3 位。

4.2 创新管理能力的区域比较:通过对各省市微观和宏观创新管理能力打分,确定中成药工业宏观创新管理能力处于前 3 位的是北京、上海和天津,创新管理能力较弱的省市有江西、贵州、河南和辽宁等省。

4.3 中药研究与开发能力比较:2001 年申报中药新药数量较多的省份依次为四川、吉林、广东、山东、江苏等省,5 省企业申报新药的数量占全部 18 个省份的 50%,表明该 5 省中药新药研发能力较强。18 个省份中中药企业独立申报新药数量占全部新药数量的 42.6%,其中企业独立申报中药新药较多的省份有吉林、辽宁、浙江、山东、广东、北京、天津、河南等省市。

4.4 中成药制造能力比较:中成药制造能力用固定资产新度加以表示,吉林省、黑龙江省和江西省固定资产新度最高分别为 79%、76%和 78%,河北省固定资产新度最低,只有 32%强,其他省份固定资产新度都在 60%~70%。

4.5 中成药营销能力比较:从中成药新产品产值比重来看,江苏省位列第 1,天津市和山东省分列第 2、3 位,吉林省以其得天独厚的天然药物资源为后盾,新产品产值比重达到 24.5%,位列第 4 位,第 5~10 位的省份依次为四川、湖南、浙江、贵州、黑龙江、湖北等省。从全国高新技术产品新产品销售份额情况看,医药制造业的平均水平为 10.5%,低于航空航天制造业和电子计算机及办公设备制造业。全国中成药工业有 8 个省份中成药新产品产值高于医药制造业平均水平。

从中成药工业出口依存度来看,处于前 5 位的分别为北京市、天津市、江苏省、上海市和山东省。总体来看,中成药工业的出口依存度偏低,中成药出口能力受到各种因素限制。中成药新产品不能很好地打入国际市场是制约中成药工业发展的重要影响因素之一。

从中成药工业产值利润率来看,北京市最高达到 33.13%,其次为天津市、吉林省、湖南省、辽宁省、四川省、黑龙江省、河北省、湖北省、山东省、江西省、上海市、云南省、贵州省、浙江省、河南省、江苏省、广东省。尤为引人注目的是广东省中成药工业产值利润率最低,只有 4.8%。

5 结语

从我国各主要省市中成药工业技术创新能力的分析可以看出,我国中成药创新能力还不十分强大,中药现代化的基础还比较薄弱,与国际先进制药企业相比还存在较大差距。目前,中成药产业在我国医药工业中占有相当比重,有区域集中的趋势,但各省市技术创新能力排名与工业总产值排名有较大差距,中成药产值大省不一定是技术创新强省。而中成药工业的区域技术创新能力是影响中成药国际市场竞争能力的重要因素,如何发挥中成药工业区域优势,提升我国的中药技术创新能力成为值得研究的课题。

References:

[1] Sun Y M. Modern Corporation Technical Innovation (现代企业技术革新) [M]. Taiyuan: Shanxi Economic Publishing House, 2000, 163-169.
[2] Industrial economics and technical economics research team of state development and reform committee. Sino-foreign medicine industry development and future trend [J]. Econ Res Ref (经济研究参考), 2003, 33: 2-4.

柴胡皂苷药理研究进展

叶晓平,宋纯清^X

(上海兴康医药研究开发有限公司,上海 200032)

柴胡为伞形科柴胡属植物,根入药。该属植物共有 120 多种,我国有 42 种、17 个变种,民间广泛应用的有 10 余种。收载于《中华人民共和国药典》的仅有南柴胡 *Bupleurum*

scorzonifolium Willd. 和北柴胡 *B. chinense* DC. 其味苦、性凉,入肝、胆经。具有和解表里、疏肝、升阳功能。主治往来寒热、胸满胁痛、口苦耳聋、头痛目眩、疟疾、下痢脱肛、月经不

X 收稿日期: 2004-03-18

作者简介: 叶晓平(1978—),女,安徽省繁昌县人,技术员,2002 年毕业于中国药科大学药学专业,从事中药质量分析和新药开发研究。
Tel: (021)64188420

调、子宫下垂等。化学成分研究从中分出皂苷、黄酮、木脂素、香豆素、甾醇、多糖、多聚炔、苯乙醇苷、异戊烯醇苷、挥发油等^[1~3]。皂苷类成分为其主要成分,到目前为止,从中已分出约60余种皂苷成分,刘心钰等对近年的这类成分结构类型、光谱特征已作了综述^[1]。柴胡皂苷其苷元主要分为两大类即齐墩果烷型和熊果烷型,前者又分为环氧醚($\text{E}-1$)、异环双烯($\text{E}-2$)、12-烯($\text{E}-3$)、同环双烯($\text{E}-4$)、12-烯-28-羧酸($\text{E}-5$)、异环双烯-30-羧酸($\text{E}-6$)、18-烯型($\text{E}-7$);后者分为11-烯-16-羟基-环氧醚($\text{E}-1$)、11-烯-16, 23-羟基-环氧醚($\text{E}-2$)、11-烯-16, 20-羟基-环氧醚($\text{E}-3$)、12-烯-11, 16, 28-羟基-环氧醚($\text{E}-4$)、12-烯-11, 28-羟基-15, 16-环氧醚($\text{E}-5$)等。其糖部分常见有葡萄糖、鼠李糖、呋喃糖、木糖、戊糖醇等^[1,4]。笔者对近年报道的柴胡皂苷的药理作用作一综述。

1 抗病毒作用

Chiang 等^[5]研究了柴胡皂苷 a、c、d 的细胞毒和抗乙肝病毒活性,将柴胡皂苷和已感染乙肝病毒的人肝细胞一起培养,除皂苷 a 和 d 外,皂苷 c 能显著减少培养介质中乙肝抗原(HBeAg)的浓度,也具有抑制乙肝病毒 DNA 复制作用;虽然皂苷 d 对感染乙肝病毒的人肝细胞有细胞毒作用,但不抑制乙肝病毒的增殖。

2 抗内毒素作用

刘云海等^[6]从柴胡中提出柴胡总皂苷,用体外实验法,细菌内毒素致兔热模型、细菌内毒素致卡介苗增敏小鼠毒性证实其抗内毒素活性,发现 50 mg/mL 柴胡总皂苷溶液稀释至 32 倍仍有直接破坏内毒素作用;解热试验显示,总皂苷+细菌脂多糖组升温为 0.05 °C,细菌脂多糖组(模型组)升温为 0.75 °C,柴胡皂苷组升温为 0.01 °C,给药组与模型组差异显著,表明柴胡总皂苷具有抗内毒素活性。

3 抗肿瘤作用

Fujioka 等^[4]发现柴胡属植物圆叶柴胡 *B. rotundifolium* 果实甲醇提取物 6.25 Lg/mL 时对人胃腺癌细胞生长有抑制作用,从中分到 10 个新的熊果烷三萜皂苷,16 个新齐墩果烷型三萜、3 个已知齐墩果烷型三萜皂苷和 1 个刺囊酸硫酸酯,发现圆叶柴胡苷(*rotundifolioside*) E 、J、A、H、G 对人胃腺癌细胞(MK-1)、人子宫癌(Hela)细胞和裸鼠黑色素瘤($\text{B}_{16}\text{F}_{10}$)细胞均有抑制作用,其抑制浓度在 11~84 Lmo/L。Chou 等^[7]研究龙胆汤对肝癌细胞的作用,着重研究其中龙胆苦苷、黄芩苷元、京尼平苷、泽泻醇 B 醋酸酯和柴胡皂苷 d 等成分对人肝癌 Hep3B 细胞的作用,发现泽泻醇 B 醋酸酯和柴胡皂苷 d 有显著的诱导 Hep3B 肝癌细胞凋亡作用,其作用机制是通过 caspase-3 和独立的途径。Tsai 等^[8]研究了柴胡皂苷 a、b、c、d 对诱导 C6 大鼠神经胶质瘤细胞分化的影响,发现柴胡皂苷 a 和 d 对其增殖有抑制作用,并能改变其细胞形态,除有抑制细胞生长作用外,用柴胡皂苷 a 治疗发现谷氨酰胺合成酶、2', 3'-环核苷-3'-磷酸水解酶也有显著增加,但柴胡皂苷 d 仅增加谷氨酰胺合成酶活性,表明柴胡皂苷 a 能诱导 C6 神经胶质瘤细胞分化成星型胶质细胞亦或少突神经胶质细胞。Hsu 等^[9]研究了柴胡皂苷对淋巴细胞的

凋亡作用并与地塞米松引起的细胞凋亡相比较,发现柴胡皂苷 d 的细胞凋亡作用部分是由增加 C-myc 和 p53 浓度,减少 bcl-2 mRNA 表达而介导的。

4 抗炎作用

Kodama 等^[10]研究柴胡皂苷 d 苷元对 C6 大鼠神经胶质瘤前列腺素 E_2 的产生和细胞 Ca^{2+} 浓度的影响,发现柴胡皂苷元 d 在 1~20 Lmo/L 时抑制 A23187 诱导的前列腺素 E_2 的生成,而不直接抑制环氧化酶活性,并由于细胞内 Ca^{2+} 释放引起 Ca^{2+} 浓度升高。Navarro 等^[11]从柴胡属植物 *B. rotundifolium* 地上部分的甲醇提取物中分得 7 种齐墩果酸烷型三萜皂苷,药理研究对 TPA 诱发的小鼠耳肿胀模型均有对抗作用, ED_{50} 在每耳 0.099~0.297 mmol。Bermejo 等^[12]研究柴胡皂苷 1 和 2 对由佛波醇肉豆蔻酯乙酰化物(PMA)引起小鼠耳肿胀模型的影响,并观察柴胡皂苷对细胞环氧化酶、脂氧化酶代谢物影响,发现柴胡皂苷作用显著,主要指标是脂氧化酶代谢物白三烯(LTC₄),抑制花生四烯酸代谢是其抗炎的机制。Just 等^[13]从柴胡属植物 *B. rotundifolium* 抗炎有效的正丁醇提取部分得灌丛柴胡皂苷(fruticesaponin) A、B、C,用角叉菜胶、十四烷酰佛波醇乙酯、花生四烯酸和苯丙酸乙酯急性水肿模型研究发现 fruticesaponin B(一个双键的带有一个无支链结构的皂苷)抗炎活性最强。

5 抗过敏作用

Park 等^[14]从阿尔泰柴胡 *B. falcatum* Ledeb. 提取物中经抗过敏活性筛选,发现柴胡皂苷 a 1 mg/mL iv 被动皮肤过敏大鼠模型能显著抑制过敏反应,并与剂量呈正相关,当 10 mg/kg 时抑制作用最大达 60%, 3~10 mg/kg 也抑制豚鼠的过敏性支气管收缩,对组胺引起的支气管收缩也有一定的缓解作用,表明柴胡皂苷有抗过敏性哮喘作用,其机制兼有抗组胺和抑制过敏介导物质,也可能包括其他作用机制。

6 抗细胞黏附作用

Ahn 等^[15]研究了 232 种中药的抗细胞黏附和溶血作用,有 6 个显示有显著的抗细胞黏附作用如柴胡、补骨脂等。从柴胡中分得的柴胡皂苷 a、d、e 有显著抗细胞黏附活性,并有强的溶血作用。活性与结构关系研究发现含糖和 C-13 和 C-28 的醚链是活性作用所需要的。柴胡皂苷 d 在 C-16 位有 B 羟基比柴胡皂苷 a 的 16 位的 A-羟基活性更强。这样综合考虑显示柴胡皂苷的抗细胞黏附与其溶血作用相关。

7 其他作用

柴胡皂苷有抑制肝和心肌中的脂质过氧化,而降低肝转氨酶,能减少血凝,降低血中胆固醇和血糖水平,刺激免疫系统,能直接阻断 Ca^{2+} 转移或调节 Na^+ , K^+ - ATP 酶的功能,有助于其他有效成分的吸收。

References:

- [1] Liu X C, Tan L, Bai Y J, et al. A survey of the studies on saponins from *Bupleurum* in past 10 years [J]. China J Chin Mater Med (中国中药杂志), 2002, 27(1): 7-11.
- [2] Ono M, Yoshida A, Ito Y, et al. Phenethyl alcohol glycosides and isopentenol glycosides from fruits of *Bupleurum falcatum* [J]. Phytochemistry, 1999, 51(6): 819-823.
- [3] Liang H, Zhao Y Y, Li D Y, et al. Advances in the studies of chemical constituents and pharmacological activities of *Bupleurum* species [J]. World Phytochem (国外医药·植物药分

- 册), 1999, 14(5): 191-195.
- [4] Fujioka T, Yoshida K, Fujii H, et al. Antiproliferative constituents from Umbelliferae plants I. New ursane-type saikosaponin analogs from the fruits of *Bupleurum rotundifolium* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2003, 51(4): 365-373.
- [5] Chiang L C, Ng L T, Liu L T, et al. Cytotoxicity and anti-hepatitis B virus activities of saikosaponins from *Bupleurum* species [J]. *Planta Med*, 2003, 69(8): 705-709.
- [6] Liu Y H, Chen Y H, Xi W, et al. Studies on antiendotoxin action of total saponins from *Radix Bupleuri* [J]. *J Chin Med Mater (中草药)*, 2003, 26(6): 423-425.
- [7] Chou C C, Pan S L, Teng C M, et al. Pharmacological evaluation of several major ingredients of Chinese herbal medicines in human hepatoma Hep3B cells [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2003, 19(5): 403-412.
- [8] Tsai Y J, Chen I L, Horng L Y, et al. Induction of differentiation in rat C6 glioma cells with Saikosaponins [J]. *Phytother Res*, 2002, 16(2): 117-121.
- [9] Hsu M J, Cheng J S, Huang H C. Effect of saikosaponin, a triterpene saponin, on apoptosis in lymphocytes: association with c-myc, p53, and bcl-2 mRNA [J]. *Br J Pharmacol*, 2000, 131(7): 1285-1293.
- [10] Kodama Y, Xiaochuan L, Tsuchiya C, et al. Dual effect of saikogenin D: in vitro inhibition of prostaglandin E2 production and elevation of intracellular free Ca^{2+} concentration in C6 rat glioma cells [J]. *Planta Med*, 2003, 69(8): 765-767.
- [11] Navarro P, Giner R M, Recio M C, et al. In vivo anti-inflammatory activity of saponins from *Bupleurum rotundifolium* [J]. *Life Sci*, 2001, 68(10): 1199-1206.
- [12] Bermejo B P, Abad M M J, Silvan S A M, et al. In vivo and in vitro anti-inflammatory activity of saikosaponins [J]. *Life Sci*, 1998, 63(13): 1147-1156.
- [13] Just M J, Recio M C, Giner R M, et al. Anti-inflammatory activity of unusual lupane saponins from *Bupleurum fruticosum* [J]. *Planta Med*, 1998, 64(5): 404-407.
- [14] Park K H, Park J, Koh D, et al. Effect of saikosaponin-A, a triterpenoid glycoside, isolated from *Bupleurum falcatum* on experimental allergic asthma [J]. *Phytother Res*, 2002, 16(4): 359-363.
- [15] Ahn B Z, Yoon Y D, Lee Y H, et al. Inhibitory effect of *Bupleuri Radix* saponins on adhesion of some solid tumor cells and relation to hemolytic action: screening of 232 herbal drugs for anti-cell adhesion [J]. *Planta Med*, 1998, 64(3): 220-224.

客户关系管理在医药企业的应用

王楠^x

(天津正安医药有限公司, 天津 300220)

客户关系管理(customer relationship management, CRM)是近几年来被企业所关注的一种管理方法。仅靠产品的价格和质量已难以吸引客户,针对不同客户的不同需求,提供更为个性化和富有创新性的服务已成企业发展的关键所在。企业已经意识到,实施客户关系管理,能帮助企业更加深入地了解客户的需求,及时将客户的意见反馈到产品、服务设计中,为客户提供更为个性化的深层次服务。

1 CRM 发展的背景

1.1 市场竞争的重新界定:经济的全球化,使企业之间的界限越来越模糊。现代企业所面临的竞争者已不仅仅包括行业内部已有或潜在的竞争对手。在利益机制驱动下,许多提供替代产品或服务的竞争者,供应商和客户也加入了竞争者的链条中来。竞争的观念逐渐由利润为导向发展到以客户为导向和保持持续竞争力为导向。低成本、好产品并不足以保证企业立于不败之地,如何有效地避免客户占有率的流失,强化企业与客户的关系已成为竞争的标准。

1.2 消费观念的转变:商品极大丰富使客户的选择空间越来越大,客户需求开始呈现出个性化的特征,因此,企业管理不得不从“产品”导向转变为“客户”导向。随着信息技术的飞速发展,今天的客户可以通过互联网有了比以往更多的对产品和服务进行选择和比较的机会,而且其消费行为日益成熟。现代企业不但要提高现有客户的满意度,更要提高现有的和潜在客户的忠诚度^[1]。

2 CRM 的概念

目前,对于 CRM 内涵和外延还未有一个统一的定论,归纳国外众多著名研究机构和跨国公司对 CRM 的理解,对于 CRM 的概念可从以下 3 个层面来表述:(1)CRM 是一种现代经营管理理念。CRM 正是在市场营销学基础上发展而来的一门管理科学,以客户为中心、视客户为资源、通过客户关怀实现客户满意度是 CRM 的核心内容。(2)CRM 是一套解决方案。作为解决方案,CRM 集合了当今最新的信息技术,它包括 Internet 和电子商务、多媒体技术、数据仓库和数据挖掘、专家系统和人工智能、呼叫中心以及相应的硬件环境,同时还包括与 CRM 相关的专业咨询等。(3)CRM 是一套应用软件系统。作为一个应用软件系统,CRM 凝聚了市场营销管理科学的核心理念。市场营销、销售管理、客户关怀、服务和支持等构成了 CRM 软件模块的基石^[2]。

综合所有 CRM 定义,可将其理解为理念、战略、技术 3 个层面,正确的战略、策略是 CRM 实施的指导,信息系统、IT 技术是 CRM 成功实施的手段和方法。简言之,CRM 是一种以客户为中心的经营策略,它以信息技术为手段,对业务功能进行重新设计,并对工作流程进行重组。

3 我国医药企业实施 CRM 的必要性

信息技术的快速发展和企业竞争的日益激烈,CRM 逐渐由前卫的理论走入各个领域,为企业的发展发挥着越来越重要的作用,其在银行、电讯等行业应用比较广泛,在医药领域应用的还不多,但从近两年的趋势看,CRM 在医药领域具有广阔的应用前景,这不仅源于 CRM 的日益完善和同行业

x 收稿日期:2004-06-09

作者简介:王楠(1970—),女,高级工程师,研究方向为客户关系管理。