

天士力：是真金，就不要怕火炼

公司澄清公告点评

报告关键点：

- 公司短期存在风险，复方丹参滴丸销售有可能将受到冲击
- 公司长期价值不变，股价调整将是买入的良机

报告摘要：

- 事件回顾：**2月5日，中广网、新浪网等网站刊登、转载了名为“院士论文造假引出惊人内幕”、“院士被指牵涉论文造假续：称制药公司为报复举报”等文章，文章中李连达院士将“论文造假”一事与天士力公司相联系。受此消息的影响，公司股价出现异动，并于中午临时停牌，等待公司澄清公告。公司网站第一时间发出严正声明否认此事，并于今日，发出澄清公告，公告的主要内容澄清了祝国光教授揭露学术造假乃自主行为，与公司无关，公司并否认了复方丹参滴丸缺乏科学依据的研究成果，同时公司在网站上披露了外部研究机构有关天士力复方丹参滴丸的研究成果。
- 对于投资者关心的问题复方丹参滴丸具有较高的不良反应率，我们认为媒体报道的内容并不可信。**复方丹参滴丸上市15年以来，在市场中形成了非常好的口碑，产品主要成份为丹参、三七和冰片，在国内其它心脑血管中成药中也比较常见，例如白云山的复方丹参片（主要成份与复方丹参滴丸相同）、中新药业的速效救心丸（含冰片）、沃华医药心可舒片（含丹参、三七）、以岭药业通心络胶囊（含冰片）、步长药业脑心通（含丹参），以上这些均是过亿的大品种，在国内有相当数量的患者长期服用这些药品，不良反应甚少。由于复方丹参滴丸含有少量冰片，偶见肠胃不适，这种不良反应在其它含有冰片的药物中也存在，只要在产品说明书中提示，依医生处方使用，在使用上安全可靠。
- 短期存在风险：**公司拳头产品复方丹参滴丸受此事件影响，短期，在销售上将面临冲击，会对公司业绩带来大的影响，同时公司股价也面临压力，存在大幅调整的可能性。
- 公司逐渐走出平台期，股价大幅调整将是买入良机：**可以说公司在2009年面临较好的发展机遇，复方丹参滴丸FDA二期将有所进展，同时复方丹参滴丸有望进入新的《国家药业基本药物目录》，二线品种水林佳、益气复脉（冻干）粉针有望保持较快增长，生物药尿激酶原有望在三季度取得新药证书，另外随着国家中药注射剂再评审工作的启动，我们对公司后续的中药注射剂品种上市仍可以保持谨慎乐观的预期。以上这些因素，对公司来讲都是非常积极的。
- 盈利预测、估值与投资评级。**我们预计公司2008~2010年每股收益分别为0.50元、0.57元、0.63元，由于这个事件对公司具体业绩影响很难判断，我们暂不调整公司盈利预测，维持公司“中性-A”的投资评级。
- 附件一：**天士力关于对李连达院士有关言论的澄清公告；**附件二：**复方丹参滴丸长期毒性试验（来自天津药物研究院）；**附件三：**复方丹参滴丸对大鼠肝P450酶系的诱导作用及其助致癌作用研究（来自军事医学科学院毒物药物研究所）。

财务和估值数据摘要

(百万元)	2006	2007	2008E	2009E	2010E
营业收入	2,424.3	2,794.9	3,435.5	4,196.1	5,153.6
Growth(%)	65.4%	15.3%	22.9%	22.1%	22.8%
净利润	217.8	163.0	264.3	302.2	331.8
Growth(%)	8.0%	-14.9%	36.8%	14.3%	9.8%
毛利率(%)	35.1%	32.9%	31.7%	29.2%	26.7%
净利润率(%)	8.9%	6.4%	7.1%	6.6%	5.9%
每股收益(元)	0.43	0.36	0.50	0.57	0.63
每股净资产(元)	3.58	4.05	4.49	4.99	5.54
市盈率	31.4	37.0	27.0	23.6	21.5
市净率	3.8	3.3	3.0	2.7	2.4
净资产收益率(%)	12.5%	8.3%	12.1%	12.4%	12.3%
ROIC(%)	15.3%	10.9%	11.7%	12.5%	12.9%
EV/EBITDA	11.0	22.0	16.5	14.6	13.5
股息收益率	1.3%	0.0%	0.7%	0.8%	0.9%

敬请参阅报告结尾处免责声明

评级：
中性-A

上次评级： 中性-A

目标价格： **11.40 元**

期限： 6 个月 上次预测： 11.40 元

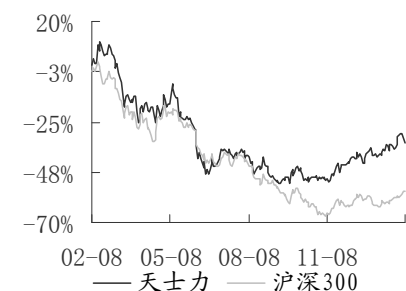
现价： 13.46 元

报告日期： **2009-02-06**

市场数据

总市值(百万元)	6,568.48
流通市值(百万元)	6,568.48
总股本(百万股)	488.00
流通股本(百万股)	488.00
12 个月最高/最低	9.47/23.25 元
十大流通股(%)	16.13%
股东户数	30,446

12 个月股价表现



%	一个月	三个月	十二个月
相对收益	(3.73)	5.72	22.14
绝对收益	6.99	36.10	(34.16)

研究员

赵楠
行业分析师

010-66581623

zhaonan@essences.com.cn

前期研究成果

天士力：耐心等待最好投资时机的到来
 2008-10-28

附录一：天士力关于对李连达院士有关言论的澄清公告

一、传闻简述

2月5日，中广网、新浪网等网站刊登、转载了名为“院士论文造假引出惊人内幕”、“院士被指牵涉论文造假续：称制药公司为报复举报”等文章，文章中李连达院士将“论文造假”一事与我公司相联系，并以无科学依据的所谓“研究成果”贬低我公司主打产品—复方丹参滴丸，损害了我公司的良好形象和声誉，侵犯了我公司的合法权益。

二、澄清声明

针对以上，我公司特此做出如下严正声明：

1、祝国光教授揭露学术造假的正当行为，属自主行为。李连达院士将祝国光教授举报一事视为与我公司相关，纯属捏造。

2、复方丹参滴丸是经国家食品药品监督管理局正式批准的、由我公司生产的现代中药制剂，历经14年的不断研究和创新，经过数百名专家、千余次的临床研究，积累了丰富的科研成果，在广大医生和患者中形成了良好的口碑，治疗效果得到了充分肯定，是国家食品药品监督管理局认定的“中药保护品种”，年销售额超过12亿元，累计创造税收15亿元，是我国目前治疗心血管疾病应用最广泛、人数最多、患者忠诚度最高的一线现代中药。

3、我公司是一家对社会和投资者、消费者负责任的上市公司，李连达院士及其相关人员在媒体、网络上散布缺乏科学依据的所谓“研究成果”，误导了消费者，损害了公司声誉。

4、公司提醒广大投资者、消费者不要被这些不端行为诱导和欺骗。同时，公司保留诉诸法律途径追究相关人员法律责任的权利。

三、公司提醒投资者：公司所有重要信息均以在上海证券交易所

网站 <http://www.sse.com.cn> 及《中国证券报》、《上海证券报》、《证券时报》上刊登的公告为准，敬请广大投资者理性投资，注意投资风险。
特此公告。

天津天士力制药股份有限公司董事会

2009年2月6日

附录二：复方丹参滴丸长期毒性试验（资料引自天士力公司网站）

天津药物研究院（天津市新药安全评价研究中心）

目的 连续灌胃给予复方丹参滴丸，观察是否对大鼠产生蓄积毒性反应及其严重程度，提供毒性反应的靶器官及损害的程度和可逆性，确定无毒性反应剂量，为临床人用安全剂量提供参考。

方法 大鼠灌胃给予复方丹参滴丸三个剂量（1g、2g、4g 生药/kg）每周6次，连续给药6个月，停药恢复1个月。观察一般药物反应，检测动物血液学、血液生化学、

组织病理学等指标。

结果 三剂量组动物在给药期和恢复期都没有出现明显的毒副反应，动物耗食量和体重增长正常，各项检测指标均未发现与药物相关的变化。4g 生药/kg 剂量是安全剂量。

结论 本试验条件下连续灌胃给予复方丹参滴丸 6 个月，对大鼠无明显毒性。4g 生药/kg 剂量是安全剂量。该剂量相当于临床剂量的 166 倍。

1 试验目的

连续灌胃给予复方丹参滴丸，观察是否对大鼠产生蓄积毒性反应及其严重程度，提供毒性反应的靶器官及其损害的程度和可逆性，确定无毒性反应剂量。为拟定人用安全剂量提供参考。

2 试验材料

2.1 受试物

复方丹参滴丸：棕褐色浸膏，含量为 8.19g 生药/g 浸膏，批号 20060715。0-10℃ 冰箱保存。天津天士力制药股份有限公司提供。

2.2 检测用主要仪器和试剂

2.2.1 检测用主要仪器

HEMAVET 950FS 动物血液分析仪（英国 Drew Scientific, Inc.）

日立 7080 型自动生化分析仪（日本日立公司）

ACL9000 血凝分析仪（美国贝克曼库尔特公司）

EASLYTE 电解质分析仪（美国 MEDICA 公司）

BH2 普通光学显微镜（日本 OLYMPUS 公司）

PL203N 电子天平（梅特勒托利多仪器（上海）有限公司）

LEICADMLB2 病理显微摄影（德国 Leica 公司）

TP1020 组织自动脱水机（德国 Leica 公司）

EG-1150H+C 组织石蜡包埋机（德国 Leica 公司）

RM-2135 自动切片机（德国 Leica 公司）

2.2.2 检测用主要试剂

2.2.2.1 血液分析仪试剂：英国 Drew Scientific 公司生产，试剂批号：8738。

2.2.2.2 自动生化分析仪试剂：中生北控生物科技股份有限公司生产。

2.2.2.3 自动生化分析仪质控血清：中生北控生物科技股份有限公司生产，批号：060711。

2.2.2.4 Na/K/CL 试剂包，MEDICA 公司生产，批号：D0016。

2.2.2.5 ACL9000 血凝分析仪试剂：美国贝克曼库尔特公司生产，质控血浆批号：N1050340；PT-FIBHS 批号：N1050177。

3 实验动物和实验环境

3.1 实验动物

3.1.1 实验动物品系、级别和来源

Wistar 大鼠，SPF 级。96 只，雌雄各半，体重 125~140g。北京维通利华实验动物技术有限公司提供。生产单位许可证编号：SCXK（京）2002-0003。动物质量合格证：0081000。接收日期：2007.01.08。

3.1.2 选择大鼠为试验动物的理由

根据《中药、天然药物长期毒性研究技术指导原则》（指导原则编号：[Z]GPT3-1）[1] 要求，试验动物应该是对待试药物敏感的动物，药效学研究资料证明啮齿类动物中大鼠对复方丹参滴丸敏感，因此本实验选用大鼠为受试动物。

3.2 实验环境

大鼠于天津药物研究院实验动物实验室屏障环境内饲养，实验动物使用许可证号：SYXK（津）2006-0002，室温 20~25℃；湿度 40~70%，10-15 次/小时全新风。光照：12 小时明 12 小时暗。

3.3 饲料和饮用水

饲料：SPF 鼠料，北京科澳协力饲料有限公司提供。

饮水：使用天成恒业生产的 KFRO-50 纯水机制备的纯净水。

4 实验方法

4.1 适应期

引进动物 130 只，经检疫合格后于检疫室适应 7 天，适应期结束挑选 96 只符合要求的动物用于本实验。

4.2 动物分组和识别

对 96 只符合要求的动物进行随机分组，共分 4 组，每组 24 只，雌雄各半。用苦味酸水溶液在四肢和头尾部涂色表示号码。

4.3 给药方法

4.3.1 给药途径和部位

复方丹参滴丸临床用药途径为口服，根据《中药、天然药物长期毒性研究技术指导原则》（指导原则编号：[Z]GPT3-1）要求：选用与临床用药途径相同的给药途径，故本实验选用经口灌胃给药方式。

4.3.2 给药期限

现临床拟用于治疗糖尿病视网膜病变，治疗疗程大于 1 个月，根据《中药、天然药物长期毒性研究技术指导原则》的要求，本试验给药周期设为 6 个月。

因复方丹参滴丸 3 个月长期毒性实验已通过 SFDA 审批，本次实验为该药长期毒性实验的延长实验，故给药 3 个月时不再予以剖检动物。

4.3.3 给药频率

每天上午给药 1 次，每周给药 6 天，给药量随体重每周调整 1 次。停药后继续恢复观察 1 个月。

4.4 给药剂量

4.4.1 剂量选择依据

急性毒性实验表明，小鼠灌胃给药的 LD50 为 245.5g 生药/kg。心血管疾病药效学实验的有效剂量范围是 0.4—1.2g 生药/kg，最佳药效学剂量为 0.8g 生药/kg，临床人服用剂量为 1.44 g 生药/人/天；糖尿病视网膜病变药效学实验的有效剂量范围是 0.2—0.8g 生药/kg。根据上述实验资料，按照《中药、天然药物长期毒性研究技术指导原则》（指导原则编号：[Z]GPT3-1）对大鼠毒性实验要求及 3 个月毒性试验资料，本试验设计给药剂量为：1 g 生药/kg/d，2 g 生药/kg/d，4 g 生药/kg/d，分别相当于临床剂量的 42 倍、83 倍、166 倍。

4.4.2 剂量组

阴性对照组：0 g 生药/kg

低剂量组：1 g 生药/kg

中剂量组：2 g 生药/kg

高剂量组：4 g 生药/kg

4.4.3 给药体积和药物浓度

大鼠体重小于 500g 时，各组给药体积统一为 10ml/kg，1、2 和 4g 生药/kg 三剂量组的药物浓度分别为 0.1、0.2 和 0.4g 生药/ml；当有大鼠体重大于 500g 时，各组给药体积统一调整为 5ml/kg，1、2 和 4g 生药/kg 三剂量组的药物浓度分别为 0.2、0.4 和 0.8g 生药/ml。

4.5 剖检

4.5.1 剖检动物时间与数量

在给药 6 个月后和停药后 1 个月，各组雌雄动物分别剖杀 1/2 进行血液学检查、血液生化检查及系统尸检和组织病理学检查。

4.5.2 剖检动物选取方法

剖杀动物的选择遵照体重区段随机的原则，选取方法如下：

给药 6 个月解剖检查：在解剖前一天将最后一次称量的动物体重输入计算机，利用计算机程序将每组每性别按体重区组随机方法分成 2 组，并按随机方法选取一组作为解剖检查对象；

停药后 1 个月解剖检查：剩余动物全部进行解剖检查。

4.5.3 禁食

剖检前一日下午 4:00 左右，将待剖检动物笼具中的饲料取出（如果笼具内有饲料则应取出），开始禁食，禁食时间为 16-18 小时。禁食过程中提供充足的饮用水供动物自由饮用。

4.5.4 剖检顺序

麻醉解剖顺序为先雄性，后雌性，各性别分别按阴性对照组、低剂量组、中剂量组、高剂量组顺序循环解剖。

4.6 观察指标

4.6.1 死亡率和一般状况观察

每日观察、记录大鼠给药过程中和给药后的一般毒性反应、精神行为状态、粪便、毛色及眼、口、鼻和肛门等有无异常分泌物，观察时间为给药后 1h。

4.6.2 进食量和体重观察

每 7 天称体重和耗食量一次。耗食量以每笼称重，然后折算成 g/只·天。

4.6.3 实验室检查

分别于给药期结束及停药恢复期结束时，各组用 20% 乌来糖溶液麻醉大鼠，由眼眶静脉丛采血，进行血液学、血液生化和凝血因子检查。

4.6.3.1 血液学

从眼眶静脉丛取血后，用 HEMAVET 950FS 动物血液分析仪进行红细胞 (RBC)、白细胞 (WBC)、血小板 (PLT)、血红蛋白 (Hb)、平均红细胞血红蛋白 (MCH)、平均红细胞血红蛋白浓度 (MCHC)、血细胞容积 (HCT)、平均红细胞容积 (MCV)、白细胞分类计数 (淋巴细胞、嗜中性白细胞、嗜酸性白细胞和单核细胞) 测定；在显微镜下进行网织红细胞计数 (Ret)。

4.6.3.2 血液生化学

从眼眶静脉丛取血后，分离血清，用日立 7080 型自动生化分析仪测定主要的血液生化指标。测定项目包括天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、碱性磷酸酶 (ALP)、尿素氮 (BUN)、肌酐 (Crea)、总蛋白 (T.P)、白蛋白 (Alb)、血糖 (GLU)、总胆红素 (T.Bil)、总胆固醇 (T.Cho)、甘油三脂 (TG)、肌酸激酶 (CK)。使用 EASYLYTE 电解质分析仪测定血清 K⁺ (钾)、Na⁺ (钠) 和 Cl⁻ (氯) 离子。

4.6.3.3 凝血因子

从眼眶静脉丛取血后，使用枸橼酸钠抗凝剂分离血浆，用 ACL9000 血凝分析仪测定凝血酶原时间。

4.6.4 系统尸检、脏器系数和组织病理学检查

分别于给药期结束和停药恢复期结束时，各组麻醉 1/2 大鼠，取血后脱颈椎处死、解剖，进行脏器的肉眼观察后，摘取心、肝、脾、肺、肾、脑、胸腺、肾上腺、子宫、卵巢、睾丸和附睾等组织，用电子天平称重并计算脏器系数。除上述脏器外，另摘取垂体、淋巴结、主动脉、气管、颌下腺、甲状腺、甲状旁腺、胰腺、胃肠、食管、膀胱、乳腺、骨髓、脊髓、坐骨神经等脏器均放入 12% 福尔马林液中固定，石蜡包埋切片，HE 染色，在显微镜下进行组织病理学检查。并根据病变程度分级，“—”表示无病变，“±”极轻度病变，“+”表示轻度病变，“++”表示中度病变，“+++”表示重度病变。

5 实验结果

5.1 死亡率和一般症状观察结果

给药 121 天高剂量组雄性大鼠死亡一只，死亡动物尸体僵硬，外观无异常，口、鼻未见明显分泌物；其余各给药组大鼠一般状况良好，眼、口、鼻和肛门等未见异常分泌物，无竖毛、尿黄、稀便和软便等现象出现。动物精神、外观、行为和步态均无异常。

5.2 进食量和体重观察结果

5.2.1 体重变化结果

给药 6 个月和停药恢复 1 个月，各给药组大鼠体重变化与阴性对照组比较无明显差异。结果见表 1-1、1-2 和图 1-1、1-2。

5.2.2 进食情况

给药 0 天雌鼠高剂量组进食量与阴性对照组比较有统计学差异 ($p < 0.05$)，但进食量只略有增高，可认为该差异对实验结果不会造成影响；雄鼠中剂量给药 63 天、高剂量给药 133 天和 182 天以及雌鼠低剂量给药 35 天进食量均高于阴性对照组进食量，与阴性对照组比较有统计学差异 ($p < 0.05$)，但该差异均无剂量依赖关系，分析认为与药物无关。给药 6 个月和停药恢复 1 个月期间，其余各给药组动物进食量与阴性对照组比较无显著性差异。结果见表 2-1、2-2 和图 2-1、2-2。

5.3 血液学和凝血因子检查结果

给药 6 个月结束，雄鼠中剂量组网织红细胞比率 (1.5%) 较阴性对照组 (3.0%) 低，雌鼠低剂量组嗜酸性粒细胞比率 (1.9%) 较阴性对照组 (0.8%) 高，且差异有统计

学意义 ($p<0.05$), 但该值均在正常变化范围内, 且无剂量依赖关系, 分析该差异与药物无关。其他各项血液学指标, 各给药组与阴性对照组比较未见显著性差异。结果见表 3-1。

停药恢复 1 个月, 雄鼠低剂量组动物血小板数量 ($873.5\pm62.2\times k/\mu L$) 较阴性对照组 ($783.7\pm59.0\times k/\mu L$) 高, 高剂量组动物单核细胞比率 (4.63%) 较阴性对照组 (6.70%) 低, 差异均有统计学意义 ($p<0.05$), 但该变化与给药剂量没有相关性, 认为该变化属偶然的生理波动, 非药物延迟毒性反应。其他各项血液学指标, 各给药组与阴性对照组比较未见显著性差异。结果见表 3-2。

5.4 血液生化检查结果

给药 6 个月结束, 雄鼠低剂量组血清总胆固醇 ($1.85\pm0.09\text{mmol/L}$) 较阴性对照组 ($2.05\pm0.15\text{mmol/L}$) 低, 血清肌酸激酶 ($656.0\pm67.6\text{U/L}$) 较阴性对照组 ($485.4\pm67.5\text{U/L}$) 高, 雄鼠中剂量组血清钠离子 ($139.0\pm0.5\text{mmol/L}$) 较阴性对照组 ($137.9\pm0.9\text{mmol/L}$) 高, 雌鼠中剂量组血清碱性磷酸酶 ($39.7\pm5.9\text{U/L}$) 较阴性对照组 ($54.7\pm8.3\text{U/L}$) 低, 该差异均有统计学意义 ($p<0.05$)。但上述变化均无剂量相关性, 且都在正常变化范围之内, 分析认为这些变化属正常生理波动, 非药物的毒性反应。给药 6 个月, 各给药组与阴性对照组比较其他血清生化指标均未见明显变化。结果见表 4-1。

停药恢复 1 个月, 雄鼠中剂量血清葡萄糖 ($7.10\pm0.43\text{mmol/L}$)、高剂量血清葡萄糖 ($7.47\pm1.09\text{mmol/L}$) 均较阴性对照组 ($6.10\pm0.73\text{mmol/L}$) 高, 且差异有统计学意义 ($p<0.05$), 但该变化都在正常变化范围内, 分析认为该变化与药物延迟性毒性无关; 雄鼠高剂量组血清钠离子 ($137.0\pm0.8\text{mmol/L}$) 较阴性对照组 ($138.0\pm0.6\text{mmol/L}$) 低, 且差异有统计学意义 ($p<0.05$), 但该变化在正常范围内, 且无剂量相关性, 分析认为此变化非药物延迟性毒性。停药恢复 34 天, 各给药组与阴性对照组其他各项血清生化指标均未见显著性差异。结果见表 4-2。

5.5 系统尸检、脏器系数和组织病理学检查结果

5.5.1 系统尸检情况

除停药恢复 1 个月, 肉眼见对照组 (2 号动物) 和中剂量组 (5 号动物) 双侧睾丸、附睾均较小外, 给药 6 个月及停药恢复 34 天检查, 其他各给药组与阴性对照组动物胸膜、腹膜光滑, 无粘连, 胸腔、腹腔内未见积液; 各主要脏器心、主动脉、肺、气管、脑、脑垂体、脊髓、肝、肾、脾、胸腺、淋巴结、食管、胃、肠、唾液腺、胰腺、肾上腺、甲状腺、甲状旁腺、子宫、卵巢、睾丸、附睾、乳腺、膀胱、胸骨骨髓、坐骨神经等均未见明显肉眼可见病变。

死亡动物给药 121 天高剂量组 1 只雄性动物死亡, 剖检见食管有一约 0.5cm 破损, 破损周围可见黄褐色药物及一个约 $1\times 2\text{cm}$ 血肿, 分析为给药操作失误造成食管破裂引起动物死亡。

5.5.2 脏器系数

给药 6 个月结束, 雄鼠心脏系数低剂量组 (2.675 ± 0.350)、中剂量组 (2.764 ± 0.270) 和高剂量组 (2.698 ± 0.171) 均较阴性对照组 (3.097 ± 0.190) 低, 统计学差异有显著性 ($p<0.05$), 但该差异无剂量相关性, 且高剂量雄鼠未见组织病理学异常变化, 故分析认为该差异与药物无关; 雄鼠中剂量组肝脏系数 (24.149 ± 0.764) 较阴性对照组 (25.465 ± 1.129) 低, 雄鼠低剂量组睾丸系数 (6.101 ± 0.294) 较阴性对照组 (6.599 ± 0.341) 低, 差异亦均有显著性 ($p<0.05$), 但上述变化均无剂量相关性, 分析认为此变化与药物无关。其他各主要脏器系数, 各给药组与阴性对照组比较未见显著性差异, 结果见表 5-1。

停药恢复 1 个月, 雄鼠中剂量组肾上腺系数 (0.093 ± 0.012) 较阴性对照组 (0.112 ± 0.008) 低, 差异有统计学意义 ($p<0.05$), 但该差异无剂量相关性, 表明该变化非药物延迟性毒性导致。其他各主要脏器系数, 各给药组与对照组比较未见显著性差异, 结果见表 5-2。

5.5.3 组织病理学检查结果

分别于给药 6 个月次日及停药恢复 1 个月次日, 将动物剖杀, 摘取心、主动脉、肺、气管、脑、垂体、脊髓、肝、肾、脾、胸腺、淋巴结、颌下腺、甲状腺、甲状旁腺、胰腺、肾上腺、胃肠、食道、膀胱、性腺、胸骨、坐骨神经等主要脏器组织进行组织病理学检查。检查结果见表 6-1 和表 6-2, 详见病理报告 (附件 1)

5.5.3.1 镜下所见分析

镜下检查发现，本实验出现的主要病理改变是部分脏器的自发性病变，包括给药期和恢复期发生在对照组和高剂量组部分动物的肺、肝、肾、前列腺的间质轻度炎细胞浸润；少量动物肺泡内泡沫细胞增生；较多动物部分肝细胞轻度脂肪变性及少量动物局灶状肝细胞坏死；部分动物肾小管内有蛋白管型；另见个别动物心肌局部坏死、少量肝细胞水样变性、肾盂明显扩张及睾丸曲细精管内未见生精细胞等。上述病变同期对照组与高剂量组出现的比例和病变程度经等级资料 Wilcoxon 秩和检验无统计学差异，提示上述改变与受试物无关，而是动物自发性病变。

5.5.3.2 病理结论

复方丹参滴丸连续灌胃给药 6 个月，高剂量组主要脏器心、主动脉、肺、气管、肝、脾、肾、脑（大脑、小脑、脑干）、垂体、脊髓（颈、胸、腰）、胸腺、淋巴结（肠系膜淋巴结）、肾上腺、胰腺、唾液腺、甲状腺、甲状旁腺、食管、胃、十二指肠、回肠、结肠、膀胱、睾丸、附睾、前列腺、子宫、卵巢、乳腺、胸骨（骨、骨髓）、坐骨神经等，组织结构、细胞形态，与阴性对照组动物比较均未发现明显由受试药物引起的病理改变。停药恢复 1 个月检查，上述脏器亦未发现明显延迟毒性反应。

6 对中毒靶器官的分析

大鼠连续灌胃给予复方丹参滴丸 1、2 和 4g 生药/kg 剂量，在给药 6 个月和停药恢复 1 个月，根据血液生化、脏器系数及组织病理学检查结果，复方丹参滴丸对肝、肾等主要代谢器官均无明显毒性。

7 对安全剂量的分析

大鼠连续灌胃给予复方丹参滴丸 1、2 和 4g 生药/kg 剂量，在给药 6 个月和停药恢复 1 个月，根据体重增长情况、耗食量、血液学、血液生化学、系统尸检、脏器系数及组织病理学检查结果分析，复方丹参滴丸三个剂量均无毒性。

8 异常情况

1. CK 值删除：给药 6 个月结束血液生化检查中，雌性高剂量 9 号动物血清 CK 值明显偏高（4684.1 U/L），但组织病理学检查该动物未见异常病变，考虑可能由于麻醉取血过程中意外导致，故统计时删除该 CK 值。

2. 恢复期延长：原定恢复期 1 个月，由于本中心人员外出培训，导致剖检人员不足，考虑恢复期延长 3 天对药物结果无影响，故经质量保证部门同意，恢复期延长为 34 天。

9 结论

大鼠按 1、2 和 4g 生药/kg·天的剂量灌胃给予复方丹参滴丸，连续给药 6 个月、停药恢复 34 天。除高剂量组一只雄性动物因给药操作导致动物死亡外，其余各组均无动物死亡，且没有出现明显的临床毒副反应，根据体重增长情况、耗食量、血液学、血液生化学、系统尸检、脏器系数及组织病理学检查结果分析，复方丹参滴丸三个剂量均无毒性。4g 生药/kg 剂量是安全剂量，该剂量相当于临床剂量的 166 倍。

10 文献

- (1) 中药、天然药物长期毒性研究技术指导原则（SFDA 文件，[Z]GPT3-1，2004 年 7 月）
- (2) 徐叔云，卞如濂，陈修. 药理实验方法学 [M]. 北京：人民卫生出版社，2002.
- (3) 齐云，蔡润兰，等，新药长毒试验动物血液生化测定规范化研究系列之六 - SPF 级 Wistar 大鼠血液生化参考值的建立[J]. 中国比较医学杂志，2006，16(4): 197-200.

名词解释：长期毒性试验是重复给药的毒性试验的总称，描述动物重复接受受试物后的毒性特征，它是非临床安全性评价的重要内容，也是进入临床实验前的重要工作。长期毒性试验的主要目的应包括以下五个方面：1、预测受试物可能引起的临床不良反应，包括不良反应的性质、程度、剂量-反应和时间-反应关系、可逆性等；2、推测受试物重复给药的临床毒性靶器官或靶组织；3、预测临床试验的起始剂量和重复用药的安全剂量范围；4、提示临床试验中需重点监测的指标；5、为临床试验中的解毒或解救措施提供参考信息。

附录三：复方丹参滴丸对大鼠肝 P450 酶系的诱导作用及其助致癌作用研究（资料引自天士力公司网站）

军事医学科学院毒物药物研究所 北京 100850

复方丹参滴丸是我国率先打入国际市场的第一个传统中药；目前已在 FDA 进行临床试验。它能显著改善冠脉血流，保护心肌缺血，主要用于治疗冠状动脉供血不足和心绞痛。国内有一作者用咖啡因作为人肝脏 CYP1A2 的探药，发现复方丹参滴丸诱导后人肝脏该酶活性显著增高；亚慢性实验发现该药能选择性诱导大鼠肝 CYP2B1 活性增高，作者认为“该药可能存在潜在致癌作用，值得注意”[1,2]。该报道发表后对复方丹参滴丸创造的经济和社会效益造成了较大的负面影响，引起有关当局和消费者极大的关注。细胞色素 P450 酶系是由多种同功酶组成的超大“家族”，广泛存在于生物体内，参与生物体内源性和外源性化学物的生物转化。与药物代谢作用有关的 P450 约有 30 多种，其中 CYP1A1、1A2、2A6、2B、2D6、2E1、3A4 与药物或致癌物的代谢活化密切相关[3,4]。本研究主要有以下两个目的：第一，观察大鼠经复方丹参滴丸诱导处理后肝细胞色素 P450 及 CYP1A2、2B1/2、2E1、3A4 亚型活性的变化，以评价复方丹参滴丸对肝脏细胞色素 P450 及其亚型是否有抑制或诱导效应，为指导临床联合用药提供实验依据；第二，观察复方丹参滴丸诱导处理对原致癌物 2-乙酰氨基芴(2-AAF)致突变作用的影响，以阐明复方丹参滴丸是否具有促致突变效应或助致癌作用。

第一部分 复方丹参滴丸诱导处理对大鼠肝细胞色素 P450 及其主要亚型的影响

1 材料与方法

1.1 实验动物

雄性 Wistar 大鼠，清洁级，200 - 250g，军事医学科学院实验动物中心提供，合格证号：BDW98012。动物常规喂养，自由饮水；饲养室光照 10h，黑暗 14h，温度 21 - 25℃，湿度 30 - 70%。

1.2 药物及主要试剂来源

复方丹参滴丸由委托方提供。

多氯联苯购于日本西尾工业(株)；地塞米松购于 Acros 公司；resorufin 购于 Acros 公司；7-methoxyresorufin 购于 Fluka 公司；7-pentoxyresorufin 购于 Sigma 公司；红霉素购于 Amresco 公司。

1.3 动物分组及诱导方式

大鼠 40 只按体重由计算机随机分为 8 组，每组 5 只。各组诱导方案如下：

A. 空白对照

B. 多氯联苯(Aroclor): 玉米油溶解，500mg/kg，一次性 i.p.，5 天后处死。

C. 苯巴比妥(PB): 生理盐水溶解，第 1、2 天 60mg/kg/d i.p.；第 3、4 天 80mg/kg/d i.p.，第 5 天处死。

D. 地塞米松(Dex): 玉米油溶解，100mg/kg/d i.p.，连续 4 天，第 5 天处死。

E. 乙醇(Eth): 蒸馏水配制，9g/kg/d，分两次灌胃，连续 7 天，第 8 天处死。

F. 复方丹参滴丸低剂量：125mg/kg/d 灌胃（相当于临床用药剂量的 10 倍），连续 5 天，第 6 天处死。

G. 复方丹参滴丸中剂量：750mg/kg/d 灌胃（相当于临床用药剂量的 60 倍），连续 5 天，第 6 天处死。

H. 复方丹参滴丸高剂量：4500mg/kg/d 灌胃（相当于临床用药剂量的 360 倍），连续 5 天，第 6 天处死。

诱导结束后，将大鼠断头处死，去皮，75% 乙醇消毒后，无菌条件下取出肝脏，称重，以 0.15MKCl-0.2M 蔗糖为匀浆介质，按 1:3 的比例在冰浴中制成肝匀浆，4℃ 下 9000g 离心 20min，上清为 S9。取一部分 S9 经干冰速冻后，于 -70℃ 保存，用于 Ames 试验。剩余上清 4℃ 下 105000g 离心 60min 制备微粒体，0.05M Tris-0.25M 蔗糖(pH 7.6) 混悬，干冰速冻后 -70℃ 保存。

1.4 测定方法

用 Lowry 基本法进行微粒体蛋白定量[5]，P450 含量用 CO 吹泡法在 450nm 和 490nm 差示光谱测定[6]；CYP1A2 (7-甲氧基试卤灵 O-脱烷基化酶，7-methoxyresorufin

O-dealkylase, MROD) 和 CYP2B1/2 (7-戊氧基试卤灵 O-脱烷基化酶, 7-pentoxoresorufin O-dealkylase, PROD) 用荧光比色法测定[7,8], CYP3A4 (红霉素 N-脱甲基酶, erythromycin N-demethylase, EMND) 和 CYP2E1 (苯胺羟化酶, aniline hydroxylase, ANH) 用化学比色法测定[9,10]。

1.5 统计处理

采用 SAS 软件包进行方差分析和 Dunnett t 检验。

2 结果

2.1 肝脏脏器系数

多氯联苯、苯巴比妥、地塞米松诱导后肝脏脏器系数显著升高, 复方丹参滴丸不同剂量诱导后肝脏脏器系数与正常对照组比较无显著差异 (表 1)。

2.2 肝脏 P450 含量

复方丹参滴丸不同剂量诱导后未能引起大鼠肝脏 P450 含量增高, 而阳性对照多氯联苯、苯巴比妥、地塞米松和乙醇都引起肝脏 P450 含量显著增高 ($p < 0.01$, 表 2)。

2.3 肝脏 MROD、PROD、EMND、ANH 活性

不同剂量复方丹参滴丸诱导后大鼠肝脏 MROD、EMND、ANH 活性未见明显增高, 阳性对照多氯联苯、地塞米松和乙醇分别引起肝脏 MROD、EMND、ANH 活性显著增高 ($p < 0.01$ 或 $p < 0.05$)。高剂量复方丹参滴丸诱导后大鼠肝脏 PROD 活性显著升高, 与正常对照组比较有显著差异 ($p < 0.05$), 中、低剂量诱导 PROD 活性未见明显升高。阳性对照苯巴比妥诱导引起 PROD 活性明显升高 ($p < 0.01$, 表 3)。

第二部分 复方丹参滴丸诱导处理对 2-AAF 致突变性的影响

一、经复方丹参滴丸诱导处理的大鼠肝 S9 对 2-AAF 致突变性的影响

1 材料与方法

1.1 菌株

试验菌株 TA98、TA100 由美国加州大学 Ames 实验室惠赠, 经鉴定各项遗传学特性均符合实验要求。

1.2 主要试剂来源

2-AAF 购于 Sigma 公司。

1.3 肝 S9 活化系统制备

按第一部分所述方法制备以下组别动物肝 S9: S9 对 (空白对照组); S9 多 (多氯联苯诱导组); S9 复高 (复方丹参滴丸高剂量诱导组); S9 复中 (复方丹参滴丸中剂量诱导组); S9 复低 (复方丹参滴丸低剂量诱导组)。

1.4 Ames 试验方法

Ames 试验按 Maron 和 Ames 1983 年修订的沙门氏菌诱变性试验标准程序进行平板掺入试验[11]。2-AAF 剂量为 $10 \mu\text{g}/\text{皿}$ 。

2 结果

从表 4 可以看出, S9 多活化系统对 2-AAF 有很强的代谢活化作用, TA98、TA100 菌株的菌落回变数比无 S9 活化时分别增高了约 67 倍和 48 倍。S9 对、S9 复高、S9 复中、S9 复低四种活化系统对 2-AAF 也有代谢活化作用, TA98、TA100 菌株的菌落回变数比无 S9 活化时增高 5 倍左右。但 2-AAF 经上述四种 S9 活化系统代谢后其菌落回变数无明显差异, 因此复方丹参滴丸三个不同剂量诱导处理的 S9 复与 S9 对对 2-AAF 的代谢活化强度无明显差异。可见复方丹参滴丸诱导处理大鼠后, 其 S9 对 2-AAF 的致突变性没有显著影响。

二、复方丹参滴丸诱导处理对 2-AAF 致小鼠骨髓微核率的影响

1 材料与方法

1.1 实验动物

雄性昆明种小鼠, 6-8 周龄, 体重 18-22g, 由军事医学科学院实验动物中心提供。

1.2 药物及主要试剂来源

同上。

1.3 实验分组及诱导方案

将 48 只小鼠随机分为 8 组, 每组 6 只。诱导方案如下:

A. 空白对照

- B. 2-AAF 溶剂对照 (玉米油) 单次 i.p.
C. 2-AAF 300mg/kg 单次 i.p.
D. 2-AAF 600mg/kg 单次 i.p.
E. 复方丹参滴丸 150mg/kg/d 灌胃 (相当于临床用药剂量的 12 倍) × 5d, 第 5 天同时 i.p. 2-AAF 300mg/kg
F. 复方丹参滴丸 900mg/kg/d 灌胃 (相当于临床用药剂量的 72 倍) × 5d, 第 5 天同时 i.p. 2-AAF 300mg/kg
G. 复方丹参滴丸 5400mg/kg/d 灌胃 (相当于临床用药剂量的 432 倍) × 5d, 第 5 天同时 i.p. 2-AAF 300mg/kg
H. 阳性对照环磷酰胺 (CP) 40mg/kg 单次 i.p.
以上各组动物于最后一次注射后 24 小时经颈椎脱臼处死, 取材制片。

1.4 制片与观察

骨髓微核试验主要参考 Heddle 介绍的方法进行[12]。涂片经甲醇固定, Giemsa 染色, 在 Olympus B202 显微镜油镜下观察。每个样本计数 1000 个嗜多染红细胞出现的微核细胞数并计算 PCE/NCE 比值。

1.5 统计处理

微核率用 SAS 软件包进行卡方检验, PCE/NCE 比值进行 t 检验。

2 结果

如表 5 所示, 300 与 600mg/kg 2-AAF 均引起小鼠骨髓微核率明显升高, PCE/NCE 比值下降, 随 2-AAF 剂量增高, 两项指标变化更明显, 而且两个剂量间有显著差异 ($p < 0.05$)。复方丹参滴丸三个不同剂量诱导处理后, 300mg/kg 2-AAF 致小鼠骨髓微核率与空白对照、溶剂对照相比明显升高, PCE/NCE 比值则明显下降, 但与未用复方丹参滴丸诱导处理时相比两项指标均无明显差异。同时复方丹参滴丸三个剂量组间也无明显差异。阳性对照环磷酰胺引起小鼠骨髓微核率明显升高, PCE/NCE 比值明显下降, 与正常对照及 300mg/kg 2-AAF 相比, 两项指标均有显著差异, 说明本实验系统可靠。

讨论

细胞色素 P450 酶系的主要功能是催化体内许多内、外源性化学物的氧化反应, 在药物和致癌物代谢活化过程中细胞色素 P450 酶系具有非常重要的作用。有些药物经 P450 酶系代谢后, 转化为有活性的代谢产物, 药效增强, 有些药物经 P450 代谢后, 药效降低。前致癌物经 P450 酶系代谢活化后可转化为致癌物, 从而产生致癌效应; 直接致癌物经 P450 代谢后可能失去致癌活性。研究表明参与致癌物代谢活化的 P450 酶系基因主要有 CYP1A1、1A2、2A6、2B、2D6、2E1 和 3A4 等[4]。某些外源性化学物对不同 P450 亚型有抑制或诱导作用, 可以减低或增强致癌物的致癌效应, 如 18 α -甘草酸能下调大鼠肝细胞 CYP1A1、2E1、3A 的活性, 从而能减少前致癌物的活化并具有化学性预防肝癌的作用[13]。因此了解药物对 P450 酶系的诱导或抑制作用, 有助于评价药物安全性, 指导临床合理联合用药。

本研究结果表明, 复方丹参滴丸对大鼠肝脏细胞色素总 P450 及 CYP1A2、2E1、3A4 亚型均无诱导作用, 在 4500mg/kg/d 的剂量下 (相当于临床用药剂量的 360 倍) 对大鼠 CYP2B1/2 有轻微诱导作用, 此种作用的毒理学意义目前尚难定论, 有待深入研究。上述结果说明复方丹参滴丸对其他药物代谢无明显影响, 在临床联合用药中如无特殊考虑不必加以限制。第二部分实验表明复方丹参滴丸三个剂量诱导处理后的 S9 复与 S9 对的 2-AAF 活化作用没有明显差异; 而 S9 多代谢活化后 2-AAF 致 TA98、TA100 菌株菌落回复突变分别增加 67 倍和 48 倍。此外, 复方丹参滴丸诱导处理小鼠后, 2-AAF 致小鼠骨髓微核率与未诱导时相比也没有显著升高。可见复方丹参滴丸诱导处理并不能增强 2-AAF 的致突变性。

应该指出的是, 前引报道[1,2]在实验设计及所得结论方面均有其不合理之处。其一, 作者混淆了潜在致癌物与助致癌物的概念。复方丹参滴丸诱导人 CYP1A2 活性显著增加, 仅说明该药可能有助癌作用 (cocarcinogenesis)。目前学术界公认的潜在致癌物的定义 (七十年代 IARC 给出) 是: 某化学物在动物长期致癌实验 (啮齿类两年染毒) 中有致癌效应, 同时其人体致癌作用无流行病学调查资料, 该化学物归为人潜在致癌

物 (potential carcinogen) [4]。很多国际机构, 西方主要国家及我国的行政管理部门一般都要求采用短期遗传毒性测试 (STT) 组合来间接评价化学物的致癌性, 其理论依据为绝大多数致癌物为致突变物。因此, 判断某化学物或混合物是否有潜在致癌性的金标准为长期致癌实验, 若有两项以上 STT 测试显示出阳性结果, 则应进一步研究其致癌潜能。某一物质对 P450 有诱导作用只能说它可能有促进前致癌物代谢的作用, 学术界一般将此类物质定义为助致癌物 (cocarcinogen)。此外, 助致癌物对人体的危害比潜在致癌物小。① 人体接触潜在致癌物后就可能诱发肿瘤, 而助致癌物则是在接触致癌物之前或同时接触的情况下增强整个致癌过程, 单独接触助致癌物并不能诱发肿瘤。② 助致癌物对 P450 某种亚型的诱导作用可能使前致癌物代谢活化, 也可能使致癌物代谢失活, 其作用类似“双刃剑”; 潜在致癌物则没有代谢失活的作用。③ 助致癌物只在与人体接触时产生诱导作用, 停止接触后诱导作用即消失, 而潜在致癌物的致癌作用是持续和不可逆的。其二, 在实验设计方面该文也有明显缺陷。① 剂量设计不合理, 人体试验与动物实验中均只设了一个剂量组, 难以确定复方丹参滴丸对 CYP1A2 和 CYP2B1 诱导作用的量效关系。② 咖啡因是临床检测 CYP1A2 活性的探药, 本身也是 CYP1A2 的诱导剂[14], 因此复方丹参滴丸诱导后 CYP1A2 活性增高是复方丹参滴丸的作用还是咖啡因所致难以确定。③ 作者测定复方丹参滴丸诱导处理大鼠后 7-乙氧基香豆素羟化酶 (CYP2A6)、苯胺羟化酶 (CYP2E1) 和对硝基苯甲酰脱甲基酶的活性, 此三种酶并不能完全代表参与药物代谢的酶类。

针对以上问题我们在实验设计方面首先增加实验组别数, 设立了空白对照、阳性对照, 并且根据复方丹参滴丸的临床使用剂量及大鼠实际无毒剂量设了三个复方丹参滴丸诱导剂量组。第二, 我们选定 CYP1A2、2E1、2B1/2 和 3A4 活性进行测定, 此四种酶参与了绝大多数药物的代谢, 尤其是 CYP1A2 参与了 90% 以上的前致癌物的代谢活化[15], 能较全面反映复方丹参滴丸对 P450 酶系的作用。第三, 2-AAF 是典型的遗传毒性致癌剂, 本身无致突变作用; 经 CYP1A2 N-羟化转变为 N-OH-AAF 后才能有致癌致突变活性。因此该化学物是研究致突变剂和致癌物代谢活化的工具药, 广泛运用于致突变致癌机制研究中[16]。因此我们在评价复方丹参滴丸对 P450 酶活性影响的基础上, 以 2-AAF 为代表性致癌物, 用鼠伤寒沙门氏菌回复突变试验及小鼠骨髓微核试验了解复方丹参滴丸诱导处理是否有促进 2-AAF 致突变作用。

小 结

1. 复方丹参滴丸对大鼠肝 P450 酶系, 主要药物代谢亚型 (CYP2E1、3A4) 和主要致癌物代谢亚型 (CYP1A2) 无诱导效应;
2. 在 4500mg/kg (相当于临床用药剂量的 360 倍) 剂量下, 复方丹参滴丸对大鼠 CYP2B1/2 有轻微诱导作用;
3. 复方丹参滴丸本身没有遗传毒性, 对 2-AAF 的致突变作用也没有促进效应;
4. 初步结论: 复方丹参滴丸无助致癌作用, 对其他药物代谢无明显影响。

参考文献

- [1] 杨秋慧 孟宪清 李玉兰. 复方丹参滴丸诱导人体 P450 1A2 作用观察. 哈尔滨医科大学学报. 1997; 31(4):295-296
- [2] 杨秋慧 宋其林 孟宪清 等. 复方丹参滴丸的亚慢性毒作用观察. 哈尔滨医科大学学报. 1997; 31(3):214-216
- [3] 周宏灏 细胞色素氧化酶的个体和种族差异及其机理. 国内外药物代谢与药代动力学研究新进展研讨会资料汇编. 1998:79-110
- [4] 张铎 刘毓谷主编. 毒理学. 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社 1997
- [5] 蔡武城 生物物质常用化学分析方法 科学出版社. 1982:93-95
- [6] Tsuneo Omura, Ryo Sato. The carbon monoxide-binding pigment of liver microsomes. The Journal of Biological chemistry. 1964;239(7): 2370-2385
- [7] SA Wardlaw, KJ Nikula, DA Kracko. et al. Effect of cigarette smoke on CYP1A1,1A2 and CYP2B1/2 of nasal mucosae in F344 rats. Carcinogenesis. 1998;19(4):655-662
- [8] Pratibha V Nerurkar, Sang S Park, Paul E Thomas. et al. Methoxyresorufin and benzyloxyresorufin: substrates preferentially metabolized by cytochromes P450

- 1A2 and 2B, respectively, in the rat and mouse. *Biochemical Pharmacology*. 1993;46(5): 933-943
- [9] Nobumitsu Hanioka, Hideto Jinno, Tetsuji Nishimura. Changes in cytochrome P450 enzymes by 1,1-dichloroethylene in rat liver and kidney. *Arch Toxicol*. 1997;72:9-16
- [10] Silvia Menicagli, Annalisa Lippi, Marco Criscuolo. Effect of Rociverine on P450-dependent monooxygenases and its N-deethylation metabolism in rat liver microsomes. *Biochemical Pharmacology*. 1993;45(5): 1097-1105
- [11] Maron DM, Ames BN. Revised methods for the Salmonella mutagenicity test. *Mutation Research*. 1983;113:173-215
- [12] Heddle JA, Stuart E, Salamone MF. The bone marrow micronucleus test. In: Kilbey BJ, Legator M, Nichols W. et al. (Eds) *Handbook of mutagenicity test procedures*. 2nd ed. Amsterdam: Elsevier 1984: 441-458
- [13] 杨静 彭仁琇 于皆平. 18 α -甘草酸下调“胶原蛋白凝胶三明治”培养的大鼠肝细胞 P450 酶活性及 mRNA 表达. *中国药理学与毒理学杂志*. 2001;15(2):155-158
- [14] Rendic S, Di Carlo FJ. Human cytochrome P450 enzymes: a status report summarizing their reactions substrates, inducers and inhibitors. *Drug Metab Rev*. 1997;29(2): 413-580
- [15] Uwe Fuhr. Induction of drug metabolizing enzymes pharmacokinetic and toxicological consequences in humans. *Clin Pharmacokinet*. 2000;38(6): 493-504
- [16] Frank J Gonzalez, Harry V Gelboin. Role of human cytochromes P450 in the metabolic activation of chemical carcinogens and toxins. *Drug Metab Rev*. 1994;26(1-2):165-183

财务报表预测和估值数据汇总						单位	百万元	模型更新时间		2009-2-5	
利润表	2006	2007	2008E	2009E	2010E	财务指标	2006	2007	2008E	2009E	2010E
营业收入	2,424.3	2,794.9	3,435.5	4,196.1	5,153.6	成长性					
减: 营业成本	1,573.8	1,875.3	2,345.5	2,972.9	3,780.1	营业收入增长率	65.4%	15.3%	22.9%	22.1%	22.8%
营业税费	19.4	20.9	23.4	26.4	30.9	营业利润增长率	13.8%	-18.9%	55.8%	13.0%	9.9%
销售费用	352.8	408.3	481.0	553.9	633.9	净利润增长率	8.0%	-14.9%	36.8%	14.3%	9.8%
管理费用	163.8	224.7	209.6	230.8	268.0	EBITDA 增长率	15.9%	-12.7%	32.1%	11.0%	6.6%
财务费用	46.4	41.4	35.6	34.4	25.3	EBIT 增长率	12.5%	-17.7%	44.5%	11.4%	6.8%
资产减值损失	7.9	12.6	8.7	2.5	3.2	NOPLAT 增长率	10.7%	-24.7%	51.7%	12.6%	6.8%
加: 公允价值变动收益	-	-	-	-	-	投资资本增长率	5.2%	41.3%	5.3%	3.7%	4.7%
投资和汇兑收益	3.1	1.9	1.0	1.0	1.0	净资产增长率	11.6%	13.1%	10.8%	11.2%	11.0%
营业利润	263.4	213.6	332.8	376.2	413.3	利润率					
加: 营业外净收支	-0.4	11.6	-2.5	1.5	1.5	毛利率	35.1%	32.9%	31.7%	29.2%	26.7%
利润总额	263.0	225.2	330.3	377.7	414.8	营业利润率	10.9%	7.6%	9.7%	9.0%	8.0%
减: 所得税	45.2	62.2	66.1	75.5	83.0	净利润率	8.6%	6.4%	7.1%	6.6%	5.9%
净利润	217.8	163.0	264.3	302.2	331.8	EBITDA/营业收入	15.6%	11.8%	12.7%	11.5%	10.0%
资产负债表	2006	2007	2008E	2009E	2010E	EBIT/营业收入	12.8%	9.1%	10.7%	9.8%	8.5%
货币资金	619.2	255.0	474.8	535.7	651.0	运营效率					
交易性金融资产	-	-	-	-	-	固定资产周转天数	113	108	102	89	73
应收帐款	329.8	431.7	536.5	655.3	804.8	流动营业资本周转天数	32	53	82	80	77
应收票据	292.9	247.7	310.6	379.4	465.9	流动资产周转天数	212	179	156	164	164
预付帐款	82.4	79.8	77.4	74.4	70.7	应收帐款周转天数	44	44	45	45	45
存货	200.2	241.5	299.2	379.2	482.2	存货周转天数	22	29	29	30	31
其他流动资产	0.0	0.0	29.7	67.7	115.6	总资产周转天数	448	411	348	317	286
可供出售金融资产	-	-	-	-	-	投资资本周转天数	256	274	268	230	195
持有至到期投资	20.0	-	-	-	-	投资回报率					
长期股权投资	138.3	172.4	171.3	171.3	171.3	ROE	12.5%	8.3%	12.1%	12.4%	12.3%
投资性房地产	27.6	27.7	27.0	27.0	27.0	ROA	6.6%	5.3%	7.5%	7.8%	7.7%
固定资产	736.1	935.7	1,018.1	1,050.2	1,048.7	ROIC	15.3%	10.9%	11.7%	12.5%	12.9%
在建工程	416.7	326.2	201.7	127.0	82.2	费用率					
无形资产	200.9	197.9	197.9	197.9	197.9	销售费用率	14.6%	14.6%	14.0%	13.2%	12.3%
其他非流动资产	85.1	33.2	42.4	42.8	43.1	管理费用率	6.8%	8.0%	6.1%	5.5%	5.2%
资产总额	3,285.9	3,094.3	3,539.6	3,861.0	4,313.5	财务费用率	1.9%	1.5%	1.0%	0.8%	0.5%
短期债务	273.0	284.8	464.4	360.1	300.0	三费/营业收入	23.2%	24.1%	21.1%	19.5%	18.0%
应付帐款	214.8	252.9	269.9	342.1	435.0	偿债能力					
应付票据	164.9	171.7	218.5	276.9	352.1	资产负债率	46.9%	36.2%	38.2%	37.0%	37.4%
其他流动负债	639.3	196.2	224.0	314.8	431.2	负债权益比	88.2%	56.7%	61.7%	58.7%	59.7%
长期借款	227.0	195.0	155.0	115.0	75.0	流动比率	1.18	1.39	1.47	1.62	1.71
其他非流动负债	20.8	19.0	19.0	19.0	19.0	速动比率	1.02	1.12	1.21	1.31	1.38
负债总额	1,539.8	1,119.6	1,350.7	1,427.9	1,612.3	利息保障倍数	6.68	6.16	10.34	11.93	17.36
少数股东权益	293.9	156.4	175.5	197.2	221.1	分红指标					
股本	285.0	488.0	488.0	488.0	488.0	DPS(元)	0.18	-	0.10	0.11	0.13
留存收益	1,167.5	1,330.9	1,525.4	1,747.8	1,992.1	分红比率	40.9%	0.0%	20.0%	20.0%	20.0%
股东权益	1,746.2	1,974.7	2,188.9	2,433.0	2,701.2	股息收益率	1.3%	0.0%	0.7%	0.8%	0.9%
现金流量表	2006	2007	2008E	2009E	2010E	业绩和估值指标	2006	2007	2008E	2009E	2010E
净利润	217.8	163.0	264.3	302.2	331.8	EPS(元)	0.43	0.36	0.50	0.57	0.63
加: 折旧和摊销	76.6	138.6	66.6	72.3	76.2	BVPS(元)	3.58	4.05	4.49	4.99	5.54
资产减值准备	7.9	12.6	8.7	2.5	3.2	PE(X)	31.4	37.0	27.0	23.6	21.5
公允价值变动损失	-	-	-	-	-	PB(X)	3.8	3.3	3.0	2.7	2.4
财务费用	27.3	32.1	23.8	35.6	34.4	P/FCF	-	-12.9	32.8	194.1	86.5
投资收益	-3.2	-1.9	-1.0	-1.0	-1.0	P/S	2.7	2.4	1.9	1.6	1.3
少数股东损益	8.9	-14.8	21.1	24.2	26.5	EV/EBITDA	11.0	22.0	16.5	14.6	13.5
营运资金的变动	317.5	-648.3	-124.0	-81.6	-101.9	CAGR(%)	11.5%	26.7%	11.1%	-100.0%	-100.0%
经营活动产生现金流量	140.6	221.6	271.2	352.9	360.2	PEG	2.7	1.4	2.4	-0.2	-0.2
投资活动产生现金流量	-141.6	-255.4	-16.6	-16.0	-16.0	ROIC/WACC	1.6	1.2	1.2	1.3	1.4
融资活动产生现金流量	-23.3	-240.8	5.3	-236.3	-186.4	REP	1.4	2.5	2.2	1.9	1.8

资料来源: 安信证券研究中心 Wind.NET 资讯

作者简介

赵楠，医药行业研究员，金融学学士，具有 4 年医药行业从业经验，曾就职天士力集团。2007 年 6 月加盟安信证券研究中心。

免责声明

本研究报告由安信证券股份有限公司研究中心撰写，研究报告中所提供的信息仅供参考。报告根据国际和行业通行的准则，以合法渠道获得这些信息，尽可能保证可靠、准确和完整，但并不保证报告所述信息的准确性和完整性。本报告不能作为投资研究决策的依据，不能作为道义的、责任的和法律的依据或者凭证，无论是否已经明示或者暗示。安信证券股份有限公司研究中心将随时补充、更正和修订有关信息，但不保证及时发布。对于本报告所提供信息所导致的任何直接的或者间接的投资盈亏后果不承担任何责任。本公司及其关联机构可能会持有报告中涉及公司发行的证券并进行交易，并提供或争取提供投资银行或财务顾问服务。

本报告版权仅为安信证券股份有限公司研究中心所有，未经书面许可，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制和发布。如引用发布，需注明出处为安信证券研究中心，且不得对本报告进行有悖原意的引用、删节和修改。

安信证券股份有限公司研究中心对于本免责声明条款具有修改权和最终解释权。

公司评级体系

收益评级：

- 买入 — 未来 6 个月的投资收益率领先沪深 300 指数 15%以上；
- 增持 — 未来 6 个月的投资收益率领先沪深 300 指数 5%至 15%；
- 中性 — 未来 6 个月的投资收益率与沪深 300 指数的变动幅度相差-5%至 5%；
- 减持 — 未来 6 个月的投资收益率落后沪深 300 指数 5%至 15%；
- 卖出 — 未来 6 个月的投资收益率落后沪深 300 指数 15%以上；

风险评级：

- A — 正常风险，未来 6 个月投资收益率的波动小于等于沪深 300 指数波动；
- B — 较高风险，未来 6 个月投资收益率的波动大于沪深 300 指数波动；

销售联系人

张勤	上海联系人	南方	上海联系人
021-68763879	zhangqin@essences.com.cn	021-68765206	nanfang@essences.com.cn
李国瑞	上海联系人	李昕	北京联系人
021-68763872	ligr@essences.com.cn	010-66581689	lixin@essences.com.cn
马正南	北京联系人	潘琳	深圳联系人
010-66581668	mazn@essences.com.cn	0755-82558268	panlin@essences.com.cn
张茜萍	深圳联系人	王远洋	深圳联系人
0755-82558089	zhangqp@essences.com.cn	0755-82558087	wangyy3@essences.com.cn

安信证券研究中心

深圳

深圳市福田区深南大道 2008 号中国凤凰大厦 1 栋 7 层
邮编: 518026

上海

上海市浦东新区世纪大道 1589 号长泰国际金融大厦 16 层
邮编: 200122

北京

北京市西城区金融大街 5 号新盛大厦 B 座 19 层
邮编: 100034