



002294.CH

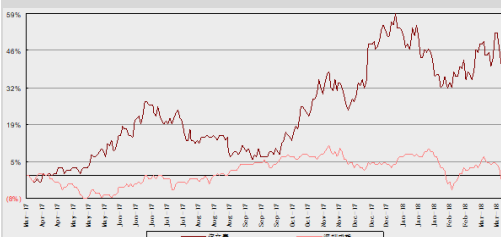
买入

原评级: 无评级

市场价格: 人民币 39.99

板块评级: 买入

股价表现



(%)	今年至今	1个月	3个月	12个月
绝对	(8.5)	1.6	(7.7)	39.9
相对深证成指	(1.9)	3.7	(1.8)	41.2

发行股数(百万)	1,046
流通股(%)	100
流通股市值(人民币 百万)	41,830
3个月日均交易额(人民币 百万)	253
净负债比率(%) (2018E)	16
主要股东(%)	
信立泰药业有限公司	66

资料来源: 公司数据, 聚源及中银证券
以2018年3月23日收市价为标准

中银国际证券股份有限公司
具备证券投资咨询业务资格

医药生物: 化学制药

柴博

(0755)82560525

bo.chai@bocichina.com

证券投资咨询业务证书编号: S1300518010003

邓周宇

(0755)82560525

zhouyu.deng@bocichina.com

证券投资咨询业务证书编号: S1300517050001

张威亚

(8610)66229354

weiya.zhang@bocichina.com

证券投资咨询业务证书编号: S1300517070002

高睿婷

(8621)20328514

ruiting.gao@bocichina.com

证券投资咨询业务证书编号: S1300517080001

信立泰

从产品线布局看公司平台价值几何

2016年之前公司主要靠氯吡格雷、原料药和抗生素产品实现了成长。实际上公司从2014年即开始了转型,从销售团队的扩容整合到新产品线的布局,预期这种储备将从2018~2019年开始集中兑现。根据我们对产品线的拆分和预测预计公司2018、2019年归母净利分别增长16%和23%,对应PE分别为25倍和20倍。需要说明的是2018年25倍PE不含重组Sev-hFGF2/dF注射液、PCSK-9抑制剂、FSH-CTP,及未来2年新增的4个中美双报抗体融合蛋白的估值。根据敏感性分析,假设即使泰嘉价格于2019年下降10%~30%,在泰嘉增速保持8%左右的假设前提下,只有在价格下跌30%时2019、2020年PE才达到25-26倍,其他情况下PE仍保持在19-24的低位。

支撑评级的要点

- 品种方面,2018年比伐芦定预计销售额3亿,由于其直接作用于凝血因子,有效时间窗宽、可逆结合、灭活游离及与纤维蛋白结合的凝血酶,可以部分替代肝素,市场空间6-7亿;阿利沙坦酯预计销售额1亿,为1.1类新药,医保乙类品种,日用药金额7.05元,其降压强度和达标率都高于奥美沙坦酯和厄贝沙坦等。
- 2019年替格瑞洛和匹伐他汀上市销售,替格瑞洛与血小板P2Y12受体可逆结合、个体差异小无氯吡格雷抵抗,唯一不良反应呼吸困难、依从性较差一天2次,日用药金额16.9元(医保乙类),为公司首仿,预计2019年销售额1.4亿;匹伐他汀在目前他汀类中降脂效果最强,且不经肝脏代谢,对标瑞舒伐他汀,公司已完成BE,预计2019年销售额1.0-1.6亿。

评级面临的主要风险

- 氯吡格雷竞争格局恶化价格出现大幅下降,仿制药及创新药上市进度低于预期。

估值

- 从2018年起,公司有大量优质仿制药上市及创新药进入临床,公司利润增速将重回15%-20%的增长轨道,对应2017~2019年收入为:41.52、47.12、55.85亿元, EPS为:1.39、1.62、2.00元, PE为:29、25、20倍,根据行业估值水平给予30倍PE,2018年目标价48.60元,给予“买入”评级。

投资摘要

年结日: 12月31日	2015	2016	2017E	2018E	2019E
销售收入(人民币 百万)	3,478	3,833	4,152	4,712	5,585
变动(%)	21	10	8	13	19
净利润(人民币 百万)	1,266	1,396	1,453	1,692	2,088
全面摊薄每股收益(人民币)	1.210	1.335	1.389	1.617	1.996
变动(%)	(24.1)	10.3	4.0	16.4	23.4
市场预期每股收益(人民币)			1.408	1.629	1.901
全面摊薄市盈率(倍)	33.0	30.0	28.8	24.7	20.0
价格/每股现金流量(倍)	39.6	29.2	28.4	31.4	22.7
每股现金流量(人民币)	1.01	1.37	1.41	1.27	1.76
企业价值/息税折旧前利润(倍)	26.8	23.4	22.4	19.1	15.3
每股股息(人民币)	0.600	0.700	0.676	0.812	1.007
股息率(%)	1.5	1.8	1.7	2.0	2.5

资料来源: 公司数据及中银证券预测

目录

战略转型成功，心脑血管用药平台价值逐渐兑现	5
抗凝产品线	7
ADP 受体抑制剂	7
血小板糖蛋白（GP）II B/III A 受体抑制剂（GPI）	8
氯吡格雷与替格瑞洛的市场分析	9
常用抗凝药物的作用机制	11
比伐芦定与利伐沙班的市场分析	14
降压产品线	16
我国高血压整体用药情况分析	16
各类高血压用药的优缺点及用药原则	17
几种常用降压药的比较	19
阿利沙坦酯&奥美沙坦市场空间测算	22
降血脂产品线	24
几种常用他汀品种的比较	25
匹伐他汀规模 11 亿，市场空间对标“瑞舒”，复合增速 34%	26
降脂药的新趋势	27
抗心衰产品线	28
血管紧张素&脑啡肽酶双重抑制剂成为心衰治疗新标准	28
ARNI 国内市场空间至少 51 亿元，任一单品种潜力超 10 亿空间	29
在研仿制药及创新药	30
盈利预测与估值评级	32
风险提示	33
附件	34
附件 1. PCI 术相伴抗血小板及抗凝方案及用药介绍	34
附件 2. 临床常用的降压药及伴其他并发症高血压患者用药介绍	37
附件 3. 临床常见的降脂药介绍	39
附件 4. HF-REF、HF-PEF 的治疗及常用高血压类药物	40

图表目录

股价表现.....	1
投资摘要.....	1
图表 1. 各产品线财务预测模型（2017E-2025E，百万元）	5
续图表 1. 各产品线财务预测模型（2017E-2025E，百万元）	6
图表 2. 氯吡格雷、替格瑞洛通过拮抗血小板表面 P2Y ₁₂ 受体抑制 血小板聚集.....	7
图表 3. 替格瑞洛与 P2Y ₁₂ 受体可逆结合，停药后血小板功能快速 恢复.....	8
图表 4. 泰嘉价格变化对公司 PE 的影响预测（以 2018.3.23 市值计算 PE）	10
图表 5. 替格瑞洛联用阿司匹林与单用阿司匹林治疗效果对比.....	10
图表 6. 部分抗血小板品种在样本医院销售额	11
图表 7. 不同抗凝药物作用于凝血的不同阶段.....	12
图表 8. 凝血酶只有在高浓度区间产生凝血作用，比 Xa 因子作用时 间窗短	12
图表 9. 肝素与凝血因子的结合与分子长度相关，普通肝素作用于 Xa 和 II a 因子、低分子肝素仅作用于 Xa 因子	13
图表 10. 普通肝素、低分子肝素和磺达肝葵钠分子长度存在差异 （红色部分为高亲和力戊糖结构）	13
图表 11. 随着分子量的减小，血浆蛋白结合率随之降低，药代动力 学可预测	13
图表 12. 抗凝抗纤维蛋白品种在样本医院销售额.....	15
图表 13. ACEI 类各品种样本医院历年销售情况.....	16
图表 14. ARB 类各品种样本医院历年销售情况	16
图表 15. Ang 1-7 显著改善心肌肥厚和纤维化（DOCA 为人造左心室 壁和周围血管壁纤维化模型用药）	18
图表 16. Ang 1-7 显著改善血管壁纤维化（DOCA 为人造左心室壁和 周围血管壁纤维化模型用药）	18
图表 17. ACEI 类降压药作用机制.....	18
图表 18. ACEI 在心血管病全程均有临床证据支持其作用	18
图表 19. 五种降压药的上市时间历程	19
图表 20. 四类常用降压药的比较.....	19
续图表 20. 四类常用降压药的比较.....	20
图表 21. 几种 ARB 对收缩压降压强度的比较	21

图表 22. 几种 ARB 对舒张压降压强度比较.....	21
图表 23. 几种 ARB 24 小时动态收缩压变化	21
图表 24. 几种 ARB 24 小时动态舒张压变化	21
图表 25. Oparil 试验证实奥美沙坦达标率最优	21
图表 26. Fabia 荟萃分析说明奥美沙坦达标率最高	21
图表 27. ARB 类降压药 2016 年样本医院销售市场份额	23
图表 28. 常用降血脂药样本医院历年销售情况	24
图表 29. 各他汀类品种达到中高度降脂强度所需要的用药剂量.....	24
图表 30. 七种常见他汀类降脂药的比较	25
续图表 30. 七种常见他汀类降脂药的比较	26
图表 31. 慢性射血分数降低性心衰 (HF-REF) 的药物治疗流程.....	28
图表 32. 诺华心衰治疗药 Entresto 产品图	29
图表 33. 公司在研仿制药及创新药 Pipelines	30
续图表 33. 公司在研仿制药及创新药 Pipelines	31
图表 34. 不同类型冠脉综合症抗血小板治疗方案	35
图表 35. 不同类型冠脉综合症抗凝治疗方案	36
图表 36. 肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS) 抑制剂的应用	38
损益表(人民币 百万)	41
资产负债表(人民币 百万)	41
现金流量表(人民币 百万)	41
主要比率 (%)	41

战略转型成功，心脑血管用药平台价值逐渐兑现

信立泰是国内心脑血管药品生产龙头，其在家心脑血管用药领域的平台价值无可取代。2016 年之前公司主要靠氯吡格雷、原料药和抗生素产品（收入占比分别为 64.57%、21.13%、14.30%）保持了公司的成长。实际上公司从 2014 年即开始了转型，从销售团队的扩容整合到新产品线的布局，公司的基本面发生了较大的变化，预期这种储备将从 2018~2019 年起开始集中体现。根据我们对产品线的拆分和预测预计公司 2018、2019 年归母净利分别增长 16%和 23%，对应 PE 分别为 25 倍和 20 倍，具体品种的市场空间、销售峰值、爬坡期等详细分析见下文。需要说明的是 2018 年 25 倍的 PE 并没有考虑重组 Sev-hFGF2/dF 注射液、PCSK-9 抑制剂、FSH-CTP，以及未来 2 年新增的 4 个中美双报抗体融合蛋白的商业价值，如果考虑了创新药的单独估值，2018 年对应的 PE 实际上为 20~22 倍左右。

图表 1. 各产品线财务预测模型 (2017E-2025E, 百万元)

报告期	2014	2015	2016	2017E	2018E	2019E	2020E	2021E	2022E	2023E	2024E	2025E
氯吡格雷												
收入 (百万元)	1,980.0	2,250.0	2,475.0	2,644.5	2,856.1	3,084.6	3,331.4	3,597.9	3,885.7	4,196.5	4,532.3	4,894.9
收入增速(%)		13.64	10.00	6.85	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00	8.00
成本 (百万元)	297.00	337.50	371.25	317.34	342.73	370.15	399.76	431.74	466.28	503.59	543.87	587.38
毛利率(%)	85.00	85.00	85.00	88.00	88.00	88.00	88.00	88.00	88.00	88.00	88.00	88.00
替格瑞洛 销售峰值												
收入 (百万元)	552.0				50.0	146.6	227.5	323.3	431.9	552.0	607.2	667.9
收入增速(%)						193.22	55.16	42.10	33.61	27.81	10.00	10.00
成本 (百万元)	0.00	0.00	0.00	0.00	50.00	14.66	22.75	32.33	43.19	55.20	60.72	66.79
毛利率(%)						90.00	90.00	90.00	90.00	90.00	90.00	90.00
比伐芦定 销售峰值												
收入 (百万元)	706.0		130	200.0	297.4	378.9	475.4	584.9	706.0	776.6	854.3	939.7
收入增速(%)				53.85	48.69	27.41	25.48	23.03	20.70	10.00	10.00	10.00
成本 (百万元)	0.00	0.00	13.00	20.00	29.74	37.89	47.54	58.49	70.60	77.66	85.43	93.97
毛利率(%)			90.00	90.00	90.00	90.00	90.00	90.00	90.00	90.00	90.00	90.00
利伐沙班												
收入 (百万元)												
收入增速(%)												
成本 (百万元)												
毛利率(%)												
阿利沙坦酯 销售峰值												
收入 (百万元)	1,183.0	1.68	5.22	23.3	100.0	265.4	403.9	567.8	753.8	959.4	1183.0	1301.3
收入增速(%)			210.71	345.40	330.11	165.40	52.17	40.60	32.75	27.28	23.30	10
成本 (百万元)	0.00	0.34	0.78	2.33	10.00	26.54	40.39	56.78	75.38	95.94	118.30	130.13
毛利率(%)		80.00	85.00	90.00	90.00	90.00	90.00	90.00	90.00	90.00	90.00	90.00
奥美沙坦 销售峰值												
收入 (百万元)	213.0				10.00	49.1	81.8	120.5	164.4	213.0	223.7	234.8
收入增速(%)						390.67	66.65	47.36	36.46	29.54	5.00	5.00
成本 (百万元)	0.00	0.00	0.00	0.00	6.00	29.44	49.06	72.30	98.66	127.80	134.19	140.90
毛利率(%)					40.00	40.00	40.00	40.00	40.00	40.00	40.00	40.00
匹伐他汀 销售峰值												
收入 (百万元)	2,400.0				50.00	164.4	260.2	373.6	502.3	644.5	799.2	965.3
收入增速(%)						228.83	58.25	43.59	34.43	28.32	24.00	20.79
成本 (百万元)	0.00	0.00	0.00	0.00	10.00	32.88	52.04	74.72	100.45	128.90	159.83	193.06
毛利率(%)					80.00	80.00	80.00	80.00	80.00	80.00	80.00	80.00
沙库巴曲阿利沙坦酯 销售峰值												
收入 (百万元)	1,025.0					50.0	171.9	273.9	394.7	531.8	683.3	848.0
收入增速(%)							243.75	59.36	44.11	34.72	28.50	24.11
成本 (百万元)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	5.00	17.19	27.39	39.47	53.18	68.33	84.80
毛利率(%)					90.00	90.00	90.00	90.00	90.00	90.00	90.00	90.00

资料来源：中银证券

续图表 1. 各产品线财务预测模型 (2017E-2025E, 百万元)

报告期	2014	2015	2016	2017E	2018E	2019E	2020E	2021E	2022E	2023E	2024E	2025E
特立帕肽 (PTH) 销售峰值												
收入 (百万元)	1,000.0					30.0	116.8	189.4	275.4	372.9	480.8	598.1
收入增速(%)							289.20	62.20	45.41	35.42	28.92	24.39
成本 (百万元)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	3.00	11.68	18.94	27.54	37.29	48.08	59.81
毛利率(%)						90.00	90.00	90.00	90.00	90.00	90.00	90.00
原料药												
收入 (百万元)	514.32	739.48	809.61	850.09	892.60	937.22	984.09	1,033.29	1,084.95	1,139.20	1,196.16	1,255.97
收入增速(%)		43.78	9.48	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
成本 (百万元)	337.39	497.23	510.05	527.06	553.41	581.08	610.13	640.64	672.67	706.31	741.62	778.70
毛利率(%)	34.40	32.76	37.00	38.00	38.00	38.00	38.00	38.00	38.00	38.00	38.00	38.00
抗生素及其他制剂												
收入 (百万元)	387.33	487.21	412.88	433.52	455.20	477.96	501.86	526.95	553.30	580.96	610.01	640.51
收入增速(%)		25.79	(15.26)	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
成本 (百万元)	131.69	97.44	61.93	65.03	68.28	71.69	75.28	79.04	82.99	87.14	91.50	96.08
毛利率(%)	66.00	80.00	85.00	85.00	85.00	85.00	85.00	85.00	85.00	85.00	85.00	85.00
总计												
收入 (百万元)	2,882	3,478	3,833	4,151	4,711	5,584	6,555	7,591	8,752	9,967	11,170	12,346
收入增速(%)		20.71	10.19	8.32	13.49	18.53	17.38	15.82	15.29	13.88	12.07	10.53
成本 (百万元)	766	933	957	932	1070	1172	1326	1492	1677	1873	2052	2232
综合毛利率(%)	73.42	73.19	75.03	77.56	77.29	79.01	79.77	80.34	80.84	81.21	81.63	81.93

资料来源: 中银证券

从股价的驱动力讲,公司已上市及储备的优质仿制药和创新药是未来3年信立泰股价上涨的推动因素,这些品种的竞争格局较好且疗效确切,目前股价唯一的压制因素为市场对泰嘉价格下降的担心。公司的战略是由仿到创,以心脑血管相关产品为主,并在3~5年内快速布局代谢、骨科、肿瘤等领域有竞争力的品种。其在水心脑血管领域的品牌溢价及庞大的销售队伍已经形成正向循环,对后续降压、降脂、抗心衰、糖尿病等领域品种的放量起到重要作用。此外,2017年6月公司已完成近6亿的员工持股计划,成交均价28.58元/股,公司上下整体一盘棋对股价形成积极的支撑作用。

销售方面,公司销售策略注重以循证医学为基础的学术推广,2000余人的销售队伍覆盖了11000多家大中型医院,其中有一千多家医院可以行介入手术。公司在水心脑血管领域医生资源丰富,是国内心血管领域规格最高、体量最大的医生集团“华医心诚”第一大股东。

研发方面,公司的研发效率较高、具备顶尖而有经验的研发团队,在产品的选择方面具有很好的意识。化药研发首席医学官谢恒博士,具有18年美国药物临床研发、政府审批经验;李月华博士从事双特异性抗体和蛋白多肽的研发多年,负责马里兰州新药研发中心,并在国内由成都金凯完成申请IND和转化、江苏金盟完成生产(金凯、金盟于2014年收购)。

抗凝产品线

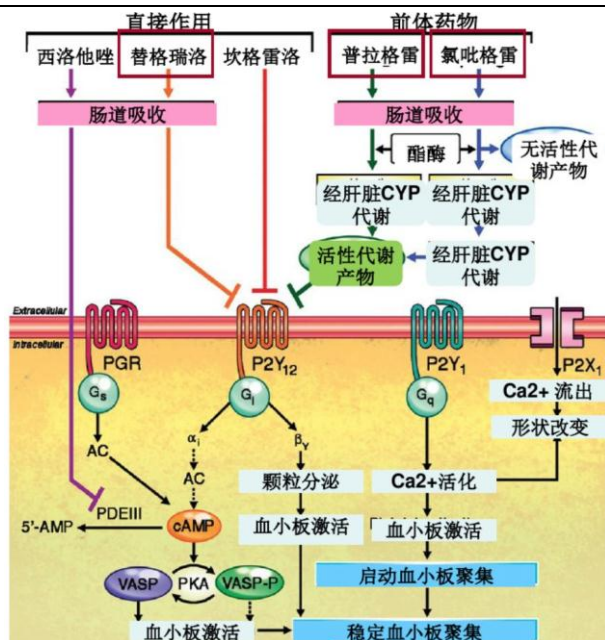
公司布局的抗凝产品线有已上市的抗血小板药品“氯吡格雷”、18年下半年上市的首仿抗血小板品种“替格瑞洛”（专利已挑战成功、上市时间较确定）、已上市的动脉抗凝品种“比伐芦定”、2020年底上市的深静脉抗凝品种“利伐沙班”。

冠状动脉血运重建是治疗冠心病的有效方法，包括 PCI、冠状动脉旁路移植术（CABG）和杂交冠状动脉血运重建（HCR）。血栓在高流速的动脉形成依赖于血小板，因此动脉血栓防治以抗血小板+抗凝治疗为主，而血栓在低流速的静脉形成对血小板依赖程度很低，主要以抗凝为主。因此在以上术式中药物治疗包含抗血小板和抗凝两个步骤，抗血小板方案主要是阿司匹林+氯吡格雷（或替格瑞洛），抗凝方案主要是肝素或比伐芦定。另外，抗血小板治疗中也会涉及血小板糖蛋白（GP）II b/III a 受体抑制剂，以下重点介绍核心方案药品的作用机制：

ADP 受体抑制剂

氯吡格雷和替格瑞洛都属于 ADP 受体抑制剂，其作用机制如下：抗血小板药物主要抑制血小板的“聚集”，聚集环节主要由纤维蛋白原、Ca²⁺和血小板糖蛋白（GP）II b/III a 参与，在致聚剂（常见的有 ADP、肾上腺素、5-HT、TXA₂ 等）的作用下血小板被激活，ADP 是重要的血小板聚集激动剂。在血小板膜表面有 P2Y₁ 和 P2Y₁₂ 两个 ADP 受体，它们与不同的 G 蛋白偶联，ADP 与这两个受体的结合可以诱导血小板激活。血小板激活后 GP II b/III a 分子上的纤维蛋白原受体暴露，在 Ca²⁺作用下纤维蛋白原可与之结合，并连接相邻的血小板聚集。抗血小板药物主要通过抑制花生四烯酸代谢、拮抗血小板膜受体和 GP II b/III a 受体以及增加血小板内环腺苷酸（cAMP）水平而起效。

图表 2. 氯吡格雷、替格瑞洛通过拮抗血小板表面 P2Y₁₂ 受体抑制血小板聚集



资料来源：百度文库，中银证券

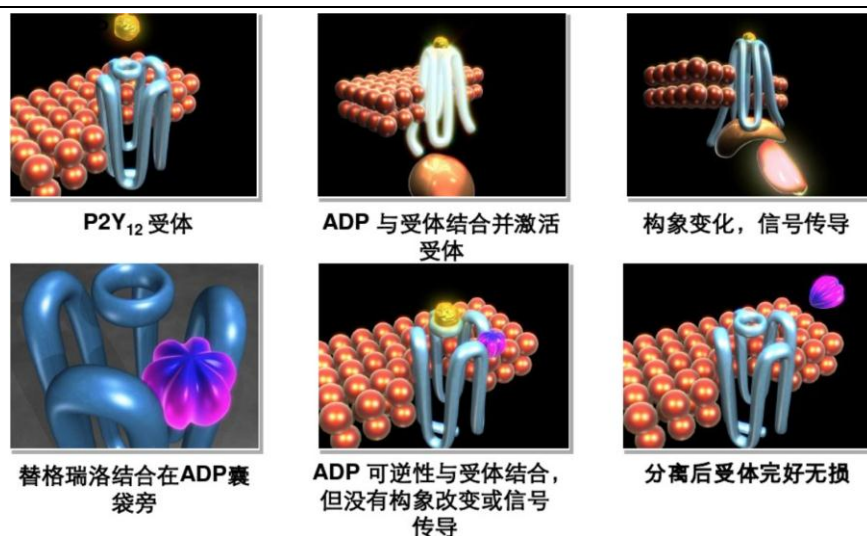
氯吡格雷存在“氯吡格雷抵抗”和消化道出现风险

氯吡格雷为第二代 P2Y₁₂ 受体拮抗剂，目前第三代的拮抗剂有普拉格雷、替格瑞洛等。作为前体药物，氯吡格雷需要经过肝酶 P450 代谢为活性物质后才能与 P2Y₁₂ 亚基竞争性结合。接受足量、长期的氯吡格雷治疗部分患者仍有心脑血管血栓事件发生，称为氯吡格雷抵抗（发生率为 10%~20%），原因之一是 CYP2C19 基因的多态性。氯吡格雷的副作用之一是消化道损伤和出血风险，使用质子泵抑制剂（PPIs）可减轻抗血小板药物导致的消化道损伤并预防出血，一般选择泮托拉唑、雷贝拉唑。

替格瑞洛无“氯吡格雷抵抗”但易引起呼吸困难

替格瑞洛为原形药、无需肝酶代谢即可与 P2Y₁₂ 受体可逆性结合，相比氯吡格雷具有更快速、强效抑制血小板、个体差异小、停药后血小板恢复快的特点。CYP2C19 功能缺失与氯吡格雷治疗中的血小板高反应性相关，无论是否携带 CYP2C19 功能缺失等位基因，替格瑞洛治疗急性冠脉综合征 (ACS) 的疗效均优于氯吡格雷。替格瑞洛不良反应有出血、诱发心动过缓等，尤其呼吸困难发生率较高，PLATO 研究提示，呼吸困难的发生率为 14.5%，高于氯吡格雷的 8.7%，服用替格瑞洛的患者因不良反应停药，原因为呼吸困难者占 55.6%；但替格瑞洛治疗组主要终点事件（如心血管源性死亡、心梗和猝死）的发生率显著低于氯吡格雷组（8.95% vs 10.65%）。替格瑞洛及其代谢产物主要经肝脏清除，肾功能损害及轻度肝损者无需调整剂量。坎格雷诺与替格瑞洛相似，但为静脉注射剂型，在一定程度上限制了其使用。

图表 3. 替格瑞洛与 P2Y₁₂ 受体可逆结合，停药后血小板功能快速恢复



资料来源：百度文库，中银证券

血小板糖蛋白 (GP) II b/III a 受体抑制剂 (GPI)

GP II b/III a 受体是由 α 和 β 两个亚单位组成的纤维蛋白原受体，在血小板活化、聚集的最后阶段，由 Ca²⁺ 和纤维蛋白原参与完成血小板聚集。因半衰期较短，这类药物需要持续静脉注射，由于受体结合的可逆性，药效依赖于血药浓度，停药后 4~8 小时血小板功能即可恢复。常见的 GPI 包括阿昔单抗、依替巴肽、替罗非班、拉米非班等。GPI 所致的小血小板减少发生率为 0.5%~5.6%，一般停药后平均 2.1d 血小板计数可恢复。GPI 导致的出血多为轻微出血，根据我国一项注册研究数据，替罗非班住院期间大出血发生率为 0.4%，小出血发生率为 1.2%，其他出血（鼻出血、皮下瘀斑、穿刺点血肿等）发生率为 6%。

根据《血小板糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂在冠状动脉粥样硬化性心脏病治疗的中国专家共识(2016)》，在抗血小板（抗栓）治疗阶段，对高危患者或病变（冠脉造影有大量血栓、慢血流或无复流和新的血栓并发症）可加用 GPI，但使用时需严格评估出血风险，禁忌症是高出血风险患者。

氯吡格雷与替格瑞洛的市场分析

国内氯吡格雷医院市场规模 103 亿，市场总体增速 10%~14%

根据米内网数据 2016 年氯吡格雷公立医疗机构终端销售额近 103 亿，其中赛诺菲市占率 58%，信立泰近 30%，乐普接近 12%；零售终端销售额为 18.61 亿，同比增速为 14.99%。目前氯吡格雷在基层和城市医院市场存在区隔，实施不同的价格且基层渠道分散推广成本较高。信立泰主要通过心脑血管专家合作向基层渗透，零售渠道也已组建了团队与连锁药店合作，目前公司零售渠道销售额为 2~3 亿。通过对 PCI 和脑卒中二级预防市场的测算，我们认为氯吡格雷未来 3~5 年的市场总体增速在 10.4%~14.0%，谨慎起见以 8% 作为泰嘉未来几年盈利预测的增速假设值。

1. **PCI 对应每年增量市场（不含已行 PCI 术抗血小板治疗超过 12 个月的患者）。**CHC 2017 年公布数据显示，冠心病事件加权患病率总计为 289.1/10 万，每年新增冠心病患者数约为 375.83 万人，2016 年有 66.65 万例 PCI（2020 年将突破 100 万例），PCI 在冠心病患者中渗透率为 17.73%。一位患者在 PCI 治疗前后氯吡格雷的用量合计为 36800mg，即术前预处理 300mg+ 双联抗 100mg/d*12 个月（治疗方案见报告附件部分），按 12.20 元/片（75mg）计算，2016 年 PCI 对应的氯吡格雷增量市场规模约为 $(36800/75)*12.20*66.65=39.90$ 亿元。PCI 对应的氯吡格雷增量市场增速与 PCI 手术例数增速一致，在 13% 左右。

2. **脑卒中二级预防。**在已经写入指南有明确获益的临床应用中，我们认为氯吡格雷在神经内科脑卒中的二级预防中贡献了部分的市场。根据《中国脑卒中防治报告 2016》我国脑卒中患病率为 1.23%（发病率约为 180/10 万，即每年新增患者 234 万）即 1599 万患者，假设 30% 的患者进行了二级预防，其中有 20% 的患者使用了氯吡格雷（其余用阿司匹林），每日用量 75mg，则氯吡格雷在脑卒中二级预防的市场规模为 $12.20*365*1599*30%*20%=42.72$ 亿。随着氯吡格雷对阿司匹林的替代（替代率达到 30% 左右），预计 3~5 年后脑卒中二级预防的市场空间可达到 64 亿，该市场的增速在 8%~15%。

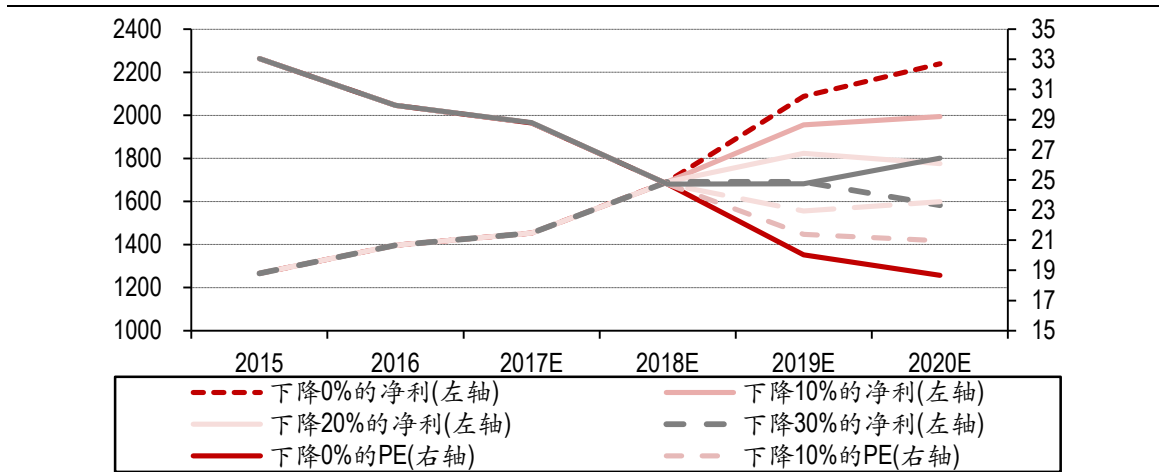
一致性评价对泰嘉价格及市场影响的判断

我们认为泰嘉的价格在 3 年内大概率是稳步下降而非断崖式下跌（每年下降 5% 左右），其价格体系风险来自招标环节分组时，乐普及后续将上市的正天晴、联环药业、石药、恒瑞等与信立泰处于同一竞价组对氯吡格雷价格造成冲击。

根据我们的分析：1. 通过一致性评价的仿制药默认与原研质量等同，在质量分层或竞价组中将处于同一组，实际会对原研的价格冲击更大。以 75mg 为例，目前赛诺菲的价格平均为 15.5 元/片、信立泰为 8.6 元/片、乐普为 6.5 元/片，即原研的价格是目前市场最低价的 2.38 倍。即使未来有来自乐普等通过一致性评价企业的价格挑战，但是从取消过期专利药高溢价、加速进口替代的角度已经实现了这个目的，也会有新的分层标准或定价准则出台（如陕西省对通过一致性品种允许直接限价挂网采购）。2. 从招标进院一品两规的角度，泰嘉无需大幅度的降价以入围，福建竞争性分组招标的情况只是个例，率先完成一致性评价，对于占领一品两规的位置具有重要的先发优势。

即使在最坏的情况下，假设泰嘉价格于 2019 年下降 10%~30%，不考虑泰嘉对波立维市场的进一步替代，仅考虑 8% 的自然增速及其他品种增长假设不变的前提下，只有在价格下跌 30% 时 2019、2020 年 PE 才达到 25-26 倍，其他情况下 PE 仍保持在 19-24 的低位。因此，我们认为虽然市场对泰嘉价格下跌存在担心，但是在最悲观的预期之下公司的估值也处于 25 倍左右，仍具有较好的投资价值。

图表 4. 泰嘉价格变化对公司 PE 的影响预测 (以 2018.3.23 市值计算 PE)



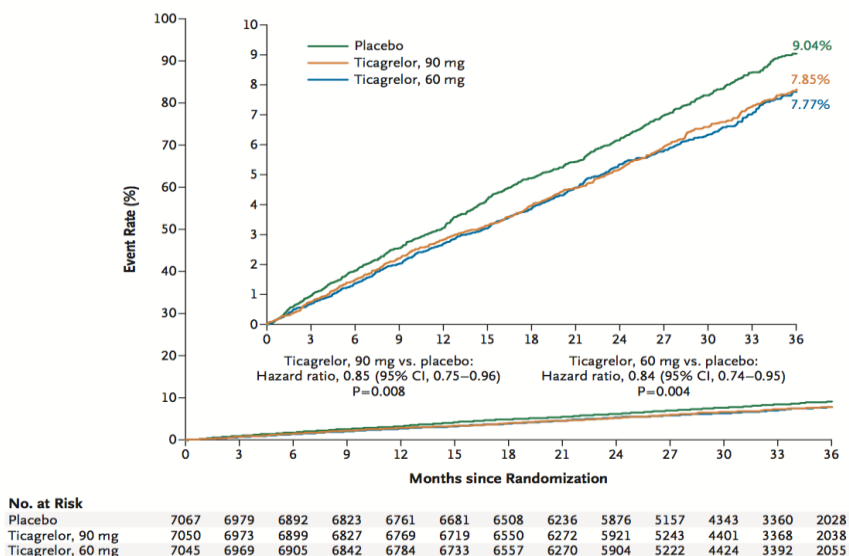
资料来源: 中银证券

替格瑞洛目前仅术前术中用药, 市场空间近 14 亿元

对于 ACS 患者替格瑞洛的临床效果优于氯吡格雷, 其可逆结合属性给 PCI 操作留下了足够的时间窗口, 根据《中国经皮冠状动脉介入治疗指南 2016》、《急性冠脉综合征抗栓治疗合并出血防治多学科专家共识》, 对于非 ST 段抬高型急性冠脉综合征 (NSTE-ACS) 和 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 患者, 无禁忌证、缺血中-高危风险首选替格瑞洛, 同时糖尿病、CKD、ACS 合并复杂冠脉病变也是首选替格瑞洛。但是鉴于医生的使用习惯、市场教育时间, 及替格瑞洛的依从性弱于氯吡格雷 (2 次/d vs. 1 次/d, 同时部分患者出现呼吸困难的不不良反应), 其对氯吡格雷的部分替代需要较长时间, 目前更适合于术前、术中用药。

2011 年 7 月阿斯利康的原研产品 Brilique (倍琳达) 在美国上市, 2012 年 11 月在中国上市, 2017 年 6 月 CFDA 批准了替格瑞洛 60mg 剂量及新适应症的申请。在此之前替格瑞洛仅用于 ACS 患者 1 年内双联抗治疗, 新适应症批准心梗病史超过 1 年且伴有至少一种动脉血栓形成事件高危因素的患者 (如年龄 ≥ 65 岁者等) 可配合阿司匹林长期用药。2015 年 PEGASUS TIMI 54 研究证实, 既往 1~3 年内有心梗病史的患者, 替格瑞洛 60mg 每日两次和 90mg 每日两次联用阿司匹林在预防动脉硬化血栓形成方面优于单用阿司匹林治疗。而且 60mg 的低剂量与 90mg 等效并在出血、呼吸困难方面的耐受性和安全性更好。这预示着, 其市场有可能扩大至心梗患者的二级预防。

图表 5. 替格瑞洛联用阿司匹林与单用阿司匹林治疗效果对比

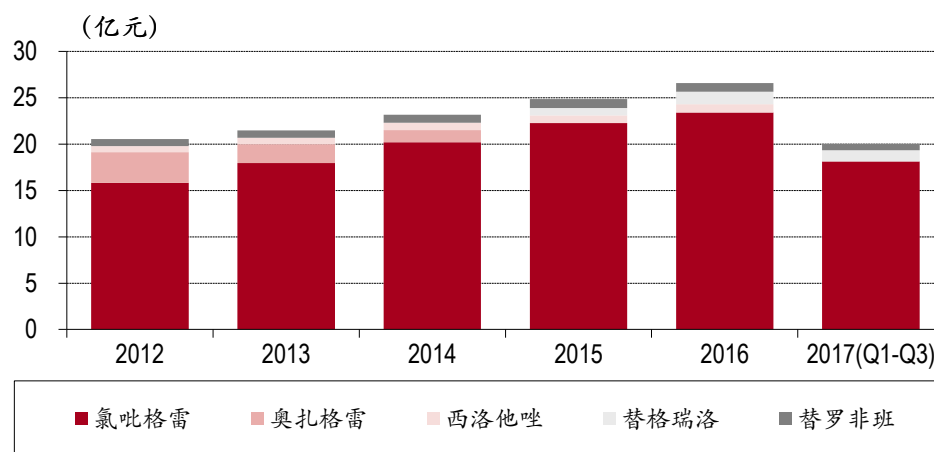


资料来源: J Am Coll Cardiol 2017 Sep 12;70(11):1368-1375 PMID:28882235, 中银证券

截止 2016 年底倍琳达全球销售额 8.39 亿美元，2017 年 7 月通过医保谈判进入国内医保乙类（谈判价格为 8.45 元/90mg/片，报销范围限 ACS、支付不超过 12 个月），截止 2016 年底国内替格瑞洛销售额 3 亿元。2017 年 11 月信立泰挑战倍琳达在中国的化合物和晶型专利成功（专利宣告无效的原因是原研产品的申请文件不能证实“预料不到的用途或效果”，即无法证明其创造性）。2017 年 1 月信立泰完成了 BE 试验并进入优先审评名单，预计 2018 年 8~9 月完成审批上市，大概率成为首仿。石药集团、正大天晴、扬子江药业等 6 家企业也先后于 2017 年完成 BE 试验。

以 ST 段抬高型心肌梗死（STEMI）患者占 ACS 的比重（34%）作为缺血中-高危风险、合并复杂冠脉病变或糖尿病、CKD 患者的替代值进行计算，倍琳达在湖北的中标价为 118.3 元/90mg/14 片（日用药金额 16.90 元），对应空间为： $66.65 \times 34\% \times 16.9 \times 360 = 13.79$ 亿，假设 2022 年达到销售峰值，2017~2022 年复合增速为 28.96%；信立泰的替格瑞洛自 2018 年底上市后 5 年对进口替代率达到 30%~40%，对应市场空间 4.14~5.52 亿（2023 年达峰），自 2019~2023 年 5 年复合增速大约为 52.60%~61.63%。未来替格瑞洛渗透率的提高及在心梗患者与阿司匹林联用的二级预防将进一步扩大其在 ACS 患者的市场空间。

图表 6. 部分抗血小板品种在样本医院销售额

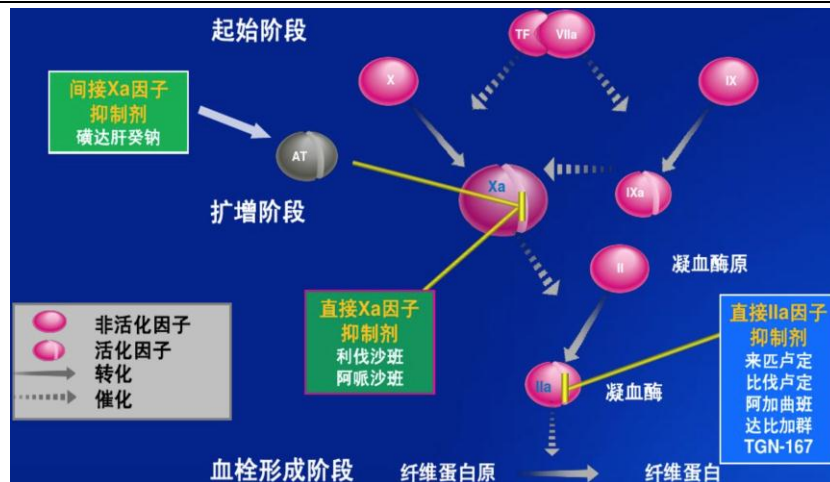


资料来源：PDB 数据，中银证券

常用抗凝药物的作用机制

目前抗凝药的趋势由多靶点向单靶点发展，而且由间接作用向直接作用转变，剂型也越来越多为口服制剂。国内常用抗凝药物包括普通肝素、依诺肝素等低分子肝素、已上市的动脉抗凝药物比伐芦定、深静脉血栓预防用药磺达肝葵钠、深静脉血栓&肺栓塞治疗及房颤抗凝用药利伐沙班，其凝血机制如下：

图表 7. 不同抗凝药物作用于凝血的不同阶段

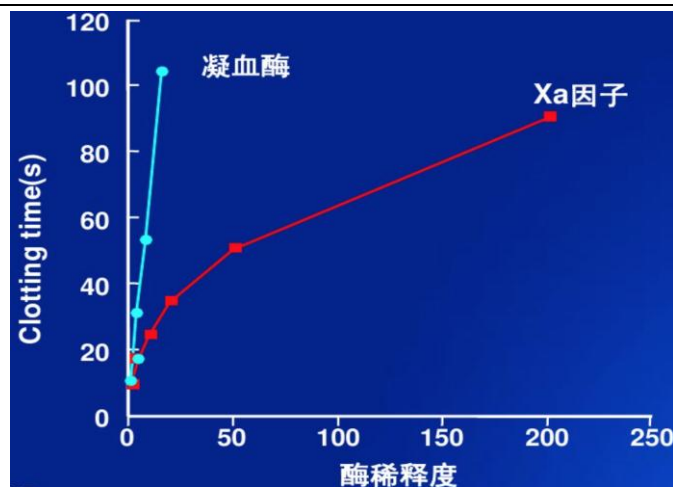


资料来源: GSK 磺达肝葵钠“安卓”产品介绍, 中银证券

肝素: 从作用机制角度讲, 肝素是间接作用, 通过激活抗凝血酶Ⅲ发挥抗凝作用 (比伐芦定不依赖于抗凝血酶), 普通肝素的有效治疗窗窄所以抗凝效应的变异性较大 (主要是与血浆蛋白结合降低其抗凝活性引起个体差异, 同时凝血酶在高浓度区间才能发挥凝血作用, 变异性大需要监测活化部分凝血酶时间 APTT), 在长期使用过程中患者会发生不同程度的出血症状 (低分子肝素不需要监测, 在激活血小板、发生血小板减少的风险方面进行了优化)。另外血栓中的凝血酶对肝素的拮抗作用比循环中的凝血酶强 20 倍, 即肝素对血栓中的凝血酶几乎无效。同时, 肝素可被已激活的血小板释放的血小板因子 4 (PF-4) 中和形成免疫复合物, 存在血小板减少的风险。

比伐芦定: 20 肽水蛭素衍生物, 通过直接抑制凝血酶 IIa 因子活性, 发挥抗凝作用不需要借助其他辅助凝血因子, 抗凝作用可逆而短暂 (因此更适合 PCI 等动脉手术使用), 可灭活与纤维蛋白结合的凝血酶及游离凝血酶 (从纤维蛋白上置换出凝血酶以及灭活血栓上的凝血酶, 对血栓中和循环中的凝血酶的抑制作用几乎相同)。其半衰期为 25min, 达峰值血药浓度时间为 5min, 血浆清除率很快, 由蛋白水解和肾脏代谢完成, 80% 由蛋白水解代谢。抗凝治疗争议焦点是比伐芦定与肝素孰优孰劣, 比伐芦定未来的发展还是在与肝素的联合使用, 尤其是针对出血高危患者的使用。

图表 8. 凝血酶只有在高浓度区间产生凝血作用, 比 Xa 因子作用时间窗短



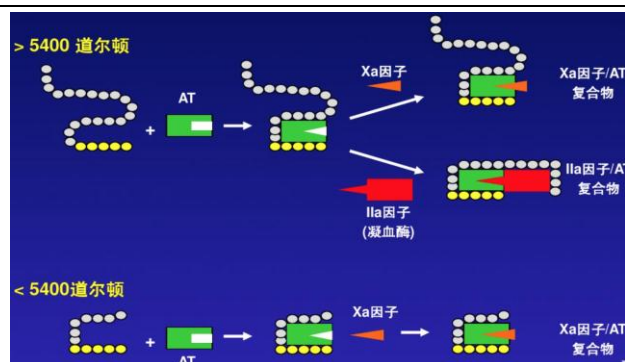
资料来源: 百度文库, 中银证券

深静脉血栓的预防：一般骨科大手术后静脉血栓栓塞（VTE）发生率较高，深静脉血栓（DVT）发生率：全髋关节置换（THR）为42%~57%、全膝关节置换（TKR）为41%~85%、髌骨骨折为46%~60%，因此骨科大手术患者必须常规预防 DVT。静脉血栓预防常用肝素、华法林（维生素 K 拮抗剂）、Xa 因子抑制剂（磺达肝葵钠和利伐沙班）。虽然低分子肝素一般不需要监测，也较少发生血小板减少症（HIT），但是需要根据体重调整剂量并皮下注射，临床使用不够便利。华法林虽然价格较低，但是治疗窗窄，个体差异大，而且需要常规监测 INR。

磺达肝葵钠：注射制剂，与抗凝血酶（AT）结合从而间接抑制凝血酶 Xa 因子，可循环利用，具有饱和效应，即在抗凝血酶Ⅲ充分利用后增加磺达肝葵钠不会增加抗凝作用，它不会象普通肝素和低分子肝素与 PF-4 结合形成免疫复合物，并与血小板结合引起 HIT。目前磺达肝葵钠被 FDA 批准用于髋关节和膝关节患者的深静脉血栓形成的预防，在美国还没有广泛用于 ACS 患者，2008 年在中国上市销售也仅用于静脉血栓的预防。

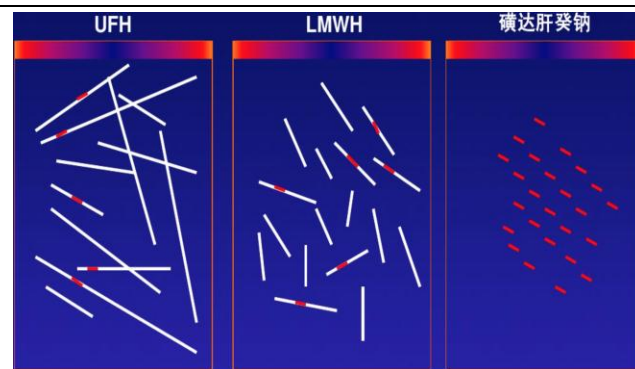
普通肝素、低分子肝素及磺达肝葵钠的主要区别在于分子量及其引起的药代动力学的差异，黄色序列为高亲和力的戊糖结构，是肝素与 AT 的结合位点，人工合成的戊糖序列即为磺达肝葵钠，只作用于 Xa 因子。肝素抗Ⅱa 因子的活性与肝素分子长度相关、抗 Xa 活性与肝素分子长度无关，因此普通肝素作用于 Xa 和Ⅱa 因子，而低分子肝素主要作用 Xa 因子。

图表 9. 肝素与凝血因子的结合与分子长度相关，普通肝素作用于 Xa 和Ⅱa 因子、低分子肝素仅作用于 Xa 因子



资料来源：GSK 磺达肝葵钠“安卓”产品介绍，中银证券

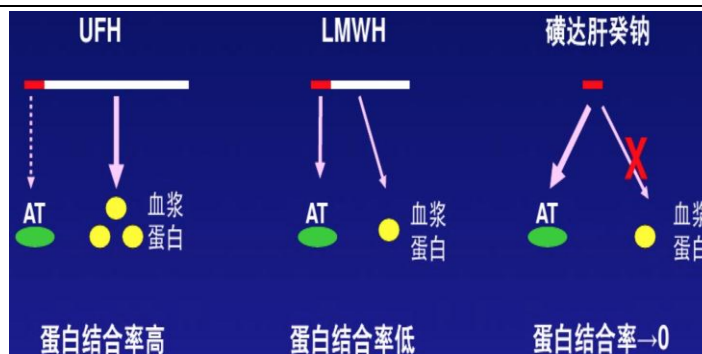
图表 10. 普通肝素、低分子肝素和磺达肝葵钠分子长度存在差异（红色部分为高亲和力戊糖结构）



资料来源：GSK 磺达肝葵钠“安卓”产品介绍，中银证券

低分子肝素、磺达肝葵钠随着分子量的减小，血浆蛋白结合率也随之降低，大幅减少了抗凝作用的个体差异，使得药代动力学更具可预测性，因此一般低分子肝素和磺达肝葵钠临床使用不需要监测。低分子肝素引起血小板减少症的比例也降低到 0~0.8%。

图表 11. 随着分子量的减小，血浆蛋白结合率随之降低，药代动力学可预测



资料来源：GSK 磺达肝葵钠“安卓”产品介绍，中银证券

利伐沙班：口服制剂，用于抗凝、预防静脉血栓形成以及房颤抗凝，目前在临床的应用已经扩展到治疗成人深静脉血栓形成、复发及肺栓塞，通过直接抑制 Xa 因子可以抑制凝血酶爆发式的生成，不影响已生成的凝血酶活性，对生理性止血功能影响小，可以同时抑制游离和结合的 Xa 因子。空腹生物利用度 66%（与食物同服生物利用度更高），血药浓度达峰时间 2~4 小时，半衰期 7~11 小时。大多数患者可以按固定剂量给药，无须根据年龄、体重、肝肾功能轻度损害而调整剂量（中度肝肾功能损害慎用）。由于药代动力学可预测以及治疗窗宽，因此无需临床监测。

比伐芦定与利伐沙班的市场分析

PCI 术中比伐芦定规模为 7.06 亿，对肝素存在较大的替代空间

PCI 术中常规使用肝素抗凝，对于高出血风险或有肝素诱导的血小板减少症患者比伐芦定为首选，比伐芦定一台手术的花费比肝素贵一千多元；一台手术与肝素相关的费用包括解药、人工费及肝素泵等需三千多元，一台 PCI 一般医保报销 5 万元左右。在普通肝素和低分子肝素应用人群中，血小板减少症发生率分别为 3%~5% 和 0%~0.8%，低分子肝素出血发生率为 7%~11%（普通肝素更高）。国内缺乏对高出血风险患者数据的统计，根据美国 2017 年 ACC 数据统计，高出血风险患者在 PCI 术中占比为 57%。

PCI 中比伐芦定起始用量为静脉推注 0.75mg/kg，继而 1.75mg/kg·h 静脉滴注，并以此剂量维持至 PCI 后 3~4h，按 50kg 体重计算，PCI 手术需要比伐芦定 300~387.5mg，中标价为 2500~2800 元/250mg/支，考虑普通肝素/低分子肝素出血高风险、血小板减少症患者占比，理论上需要使用比伐芦定的 PCI 患者比例至少为 15%~20%，则 2016 年终端市场空间约为 $66.65 * (15\% \sim 20\%) * 2650 * 2 = 5.30 \sim 7.06$ 亿（每年的增速至少在 13% 以上）。

目前获批企业只有信立泰和江苏豪森，后者 2014 年 5 月批准生产市占率仅 5%，已经放弃该品种。信立泰的泰加宁自 2011 年上市以来，经过 4 年多的市场教育，2016 年实现销售额 1.3 亿，2017 年实现约 2 亿销售额，在对肝素的替代率没有继续提升的前提下（假设上限 20%），预计 2022 年实现销售峰值，2018~2022 年 5 年复合增速为 28.69%。

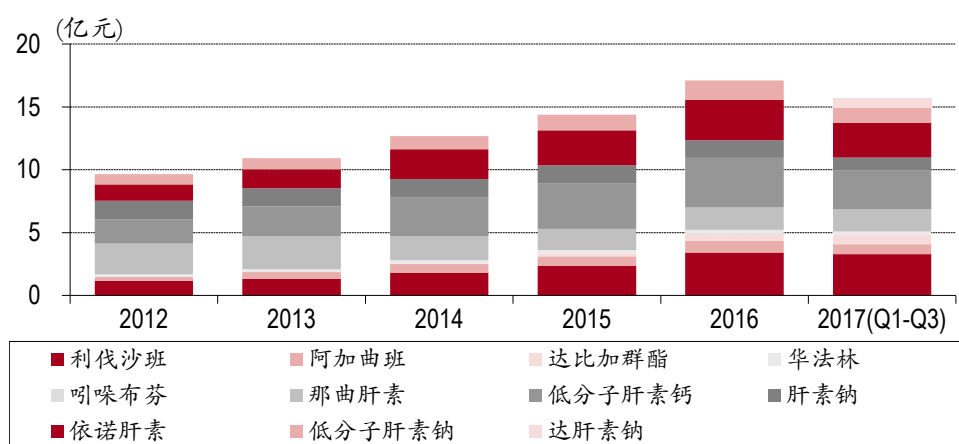
利伐沙班在深静脉血栓防治市场规模近 18 亿

信立泰于 2017 年 5 月开始利伐沙班的一致性评价（尚未完成），预计 2018 年底拿生产批件；正大天晴于 2017 年 7 月完成 BE，目前还有石药等 9 家企业正在进行 BE 试验。原研药为拜耳的“拜瑞妥”，2016 年全球销售额 40 亿美元，2009 年在国内上市，国内销售额近 6 亿元，专利保护期至 2020 年 12 月。由于短期该品种在深静脉血栓的预防难以完全替代肝素、且有阿哌沙班、达比加群酯等新药的竞争，且仿制药只能在 2021 年原研专利过期后上市，正在进行 BE 的企业较多，因此对于信立泰的利伐沙班暂不给予估值仅测算该品种市场规模。

- 关节置换血栓预防市场：2016 年我国人工关节置换术为 52 万例左右（每年增速在 14%~15%，60% 为髋关节置换术），拜瑞妥降价后日用药金额大约 28 元（10mg、每日一次），髋关节手术一般服药 5 周、膝关节手术服药 2 周，假设其中 40% 患者使用利伐沙班（目前深静脉血栓预防规模仅次于肝素类产品），其在关节置换市场规模为： $52 * 40\% * 28 * 7 (60\% * 5 + 40\% * 2) = 1.6$ 亿元。
- 深静脉血栓治疗市场：我国有深静脉血栓患者 300 万例，假设其中 50% 患者接受治疗，30% 使用利伐沙班，一般前 21 天每次 15mg、每日两次（日用药金额 55.52 元），之后 20mg 每日一次（日用药金额 34.6 元），一般持续 3 个月，则对应市场空间为： $300 * 50\% * 30\% * (55.52 * 21 + 34.6 * 69) = 16$ 亿元。

2017 年 8 月拜瑞妥主动降价，之前日用药金额 66 元左右（10mg），降价原因是达比加群酯（日用药金额 21.8 元）和阿哌沙班（日用药金额 39.5 元）都纳入了 2017 版医保目录。虽然利伐沙班在 2017 年版医保报销范围增加了“华法林治疗控制不良或出血高危的非瓣膜性房颤患者”，但在房颤领域有较大的推广难度，因为华法林日用药金额仅 0.45~0.90 元。全球范围看，阿哌沙班不断蚕食利伐沙班的市场，阿哌沙班全球销售额从 2015 年的 18.6 亿美元增长到 2016 年的 33.43 亿美元，利伐沙班从 43.66 亿美元降至 40 亿美元。同时达比加群酯的主要适应症为预防心房颤动患者脑卒中和血栓的发生、治疗急性深静脉血栓形成和/或肺栓塞，对利伐沙班新增的报销范围带来挑战。

图表 12. 抗凝抗纤维蛋白品种在样本医院销售额



资料来源：PDB 数据，中银证券

降压产品线

公司在降压产品线的布局有已上市的 1.1 类独家新药阿利沙坦酯、正在 BE 阶段的奥美沙坦酯和贝那普利。

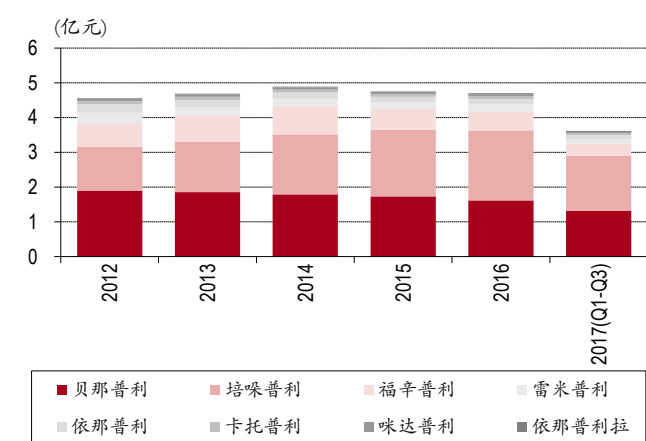
我国高血压整体用药情况分析

《中国居民营养与慢性病状况报告(2015)》显示, 2016 年我国 18 岁以上居民高血压患病率为 25.2%, 估计我国成人高血压患者约 2.6 亿。但我国成人高血压患病知晓率仅为 46.5%、治疗率为 41.1%、控制率为 13.8%。而美国 2011~2012 年高血压知晓率、治疗率和控制率分别达到 82.7%、75.6%和 51.8%。

根据《高血压合理用药指南(第 2 版 2016)》, 基层是高血压主战场, 对 2005~2010 年纳入管理的近 1000 个社区 25 万例患者统计发现, 总体用药而言, 利尿剂使用比例最高(56.0%), 其余依次为中枢性降压药(38.3%)、钙通道阻滞剂(CCB, 36.8%)、血管扩张剂(26.5%)、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI, 24.5%)、 β 受体阻滞剂(10.4%)、血管紧张素受体阻断剂(ARB, 4.1%)。超过 40% 的患者为单一用药(相对联合用药而言), 2010 年针对全国 12 个区县的社区高血压用药情况调查显示, 单药使用中 CCB 为 53.4%、ACEI 为 19.1%、ARB 为 10.1%、利尿剂为 9.5%、 β 受体阻滞剂为 7.9%, 接近 60% 的患者为联合用药。上述数据为十年前全国大规模的调查数据, 有一定参考意义但高血压用药市场也已经发生了较大的变化, 确定的是 ACEI 及 ARB 为代表的新型降压药及其复方制剂还有很大的提升空间。

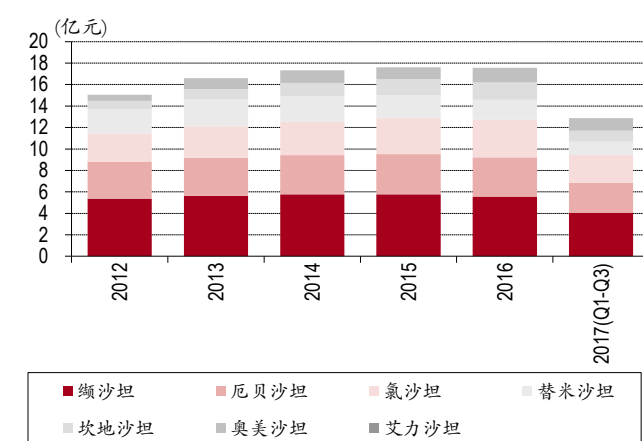
2013 年上海一项社区用药调查显示, 65.4% 的患者采用单药治疗, 28.6% 采用联合用药, 总体而言 CCB 占 36.9%、ARB 占 27.7%、ACEI 占 8.5%、 β 受体阻滞剂占 5.5%、利尿剂占 4%。2016 年广东社区高血压患者用药情况统计显示, 单一用药占 38.89%, 联合用药占 61.11%, 总体用药而言 CCB、ARB、ACEI 及利尿剂使用率为 27.65%、22.66%、15.2%及 9.93%。与 2010 年全国数据比较, 中枢性降压药、血管扩张剂和利尿剂占比显著降低, CCB、ACEI 的占比也相对下降, 而 ARB 的占比上升明显。传统固定复方制剂使用率下降、新型复方制剂使用率上升也是高血压治疗中的必然趋势, 而新型固定复方制剂在基层的使用率仍较低, 长效降压药物的使用观念也逐渐被社区医生接受和执行。

图表 13. ACEI 类各品种样本医院历年销售情况



资料来源: PBD 数据, 中银证券

图表 14. ARB 类各品种样本医院历年销售情况



资料来源: PBD 数据, 中银证券

各类高血压用药的优缺点及用药原则

高血压用药遵循四大原则：剂量原则（从常规剂量开始，老年人从小剂量开始）；优先原则（考虑长效和平稳性）；联合原则（2级高血压或高危人群需联合用药）；个体化原则（依据不同合并症和患者对药物不同的耐受性给予个体化用药）。其中联用原则很重要，因为高血压的发病机制包括 RAAS 系统发病、盐敏感、体液容量系统出现问题、交感神经活性等多个方面，因此单药治疗效果并不是最佳。

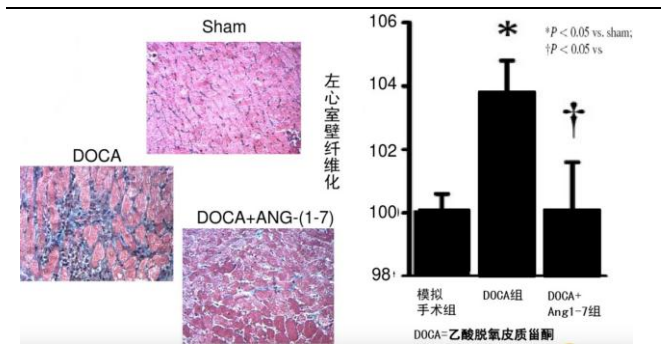
1. 利尿剂，适用于大多数无禁忌证的高血压患者的初始和维持治疗（中小剂量，中小剂量治疗不达标在此基础上联用其他类药物），较少单独使用常作为联合用药的基本药物，单药大剂量长期应用电解质紊乱、血糖、血脂、嘌呤代谢紊乱等不良反应发生率较高，尤其适合老年高血压、难治性高血压（患者液体容量负荷重）、心力衰竭合并高血压（心衰是高血压常见并发症失代偿期均伴有水钠潴留）、盐敏感性高血压（利尿剂和 CCB 作为首选）等。噻嗪类利尿剂的不良反应是激活 RAAS 系统（因此一般与 ACEI 或 ARB 联用抵消不利影响，不仅增强降压疗效，而且可使血钾水平略有上升防止噻嗪类利尿剂长期应用所致的低血钾）。

2. 钙离子通道阻滞剂（CCB），降压疗效强，药效呈剂量依赖性，对代谢无不良影响，更适用于糖尿病与代谢综合征患者，也常与其他类型降压药联用。二氢吡啶类 CCB 具有直接扩张动脉作用，可作为一线降压药用于各年龄段、各类型高血压且疗效的个体差异较小，适用人群包括容量性高血压（如老年高血压、单纯收缩期高血压及低肾素活性或低交感活性的高血压患者，CCB 降压作用不受高盐饮食影响，尤其适用于生活习惯高盐摄入及盐敏感型高血压）、合并动脉粥样硬化的高血压（国内外多部高血压指南确定 CCB 为合并动脉粥样硬化的首选降压药），CCB 在临床抗高血压的同时能延缓动脉血管壁上粥样硬化病变进展。其在降压同时会出现反射性心率加快，增加心脏耗氧量，相对禁用于高血压合并快速心律失常患者，同时部分患者会出现脚踝水肿（可被 ACEI 或 ARB 消除因此常联用）。非二氢吡啶类 CCB 由于负性肌力、负性变时作用更适用于高血压合并心绞痛、或室上性心动过速或合并颈动脉粥样硬化的患者。

根据 CCB 在体内的药代动力学和药效动力学将每一亚型的药物分为一、二、三代。第一代生物利用度低且波动大、半衰期短、很难实现 24 小时的有效覆盖，如硝苯地平；第二代通过改剂型为缓释或控释剂型使药代动力学有了明显改善，如硝苯地平缓释剂、尼莫地平。第三代如氨氯地平和拉西地平药物本身为长效或膜控，起效缓慢、作用平稳、持续时间长、抗高血压的谷峰比值高。

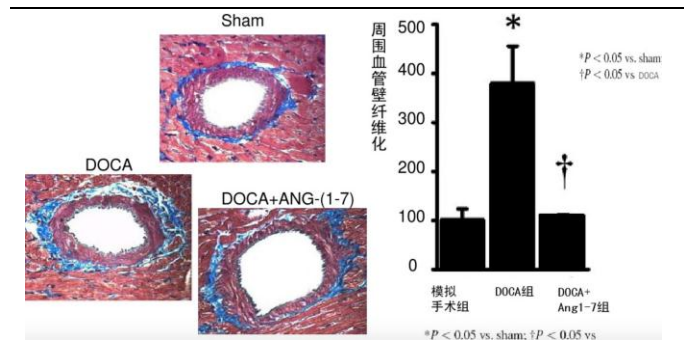
3. 血管紧张素受体阻滞剂（ARB，沙坦类），与 ACEI 相比虽然降压和心血管保护作用有许多相似，但其作用于 Ang II 受体水平更充分、更直接阻断 RAAS 系统，避免了 Ang II 逃逸现象，无 ACEI 的干咳、血管神经性水肿等不良反应，已成为一线降压药。ARB 类均有苯丙咪唑环，但每种 ARB 因对咪唑环的修饰各不相同，导致脂溶性、组织穿透性、对 AT1 受体 AT2 受体亲和力存在差异。ARB 降压药效呈剂量依赖性，不良反应不随剂量增加而增加，同时也可以使 Ang II 转化为 Ang 1-7 发挥心血管保护作用（Ang 1-7 可以上调一氧化氮合成酶 NOS 活性、降低动脉压、改善心肌纤维、改善心肌重构，即具有扩血管、对抗心脏肥厚和血管纤维化的作用），因此 ARB 除降压外还具有心血管、肾脏保护及改善糖代谢的作用。优先选用人群包括高血压合并左室肥厚、心功能不全、心房颤动、冠心病、糖尿病肾病、微量白蛋白尿或蛋白尿、代谢综合征及不能耐受 ACEI 患者。对于 2 级以上高血压，起始联用 ARB+利尿剂或 ARB+CCB（可同时扩张动脉和静脉），4 周后血压不达标者可加大某单药的剂量。但不推荐 ARB+ β 受体阻滞剂，或 ACEI+ARB，因为前者降压机制部分重叠，后者有增加高钾血症的风险对心血管及肾脏保护无协同作用。高血钾或双侧肾动脉狭窄及妊娠患者禁用。

图表 15. Ang 1-7 显著改善心肌肥厚和纤维化 (DOCA 为人造左心室壁和周围血管壁纤维化模型用药)



资料来源: 临床心血管病杂志, 2012, 28 (2): 83-87, 中银证券

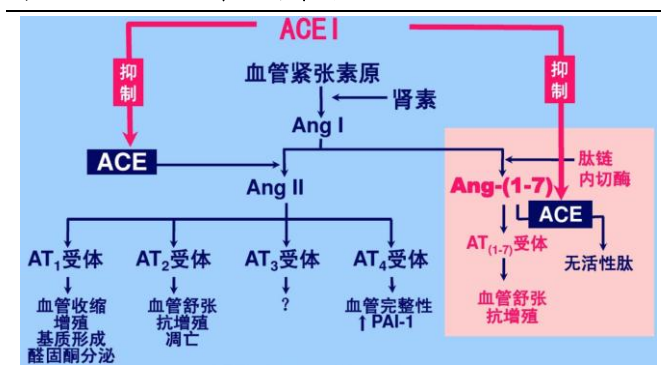
图表 16. Ang 1-7 显著改善血管壁纤维化 (DOCA 为人造左心室壁和周围血管壁纤维化模型用药)



资料来源: 临床心血管病杂志, 2012, 28 (2): 83-87, 中银证券

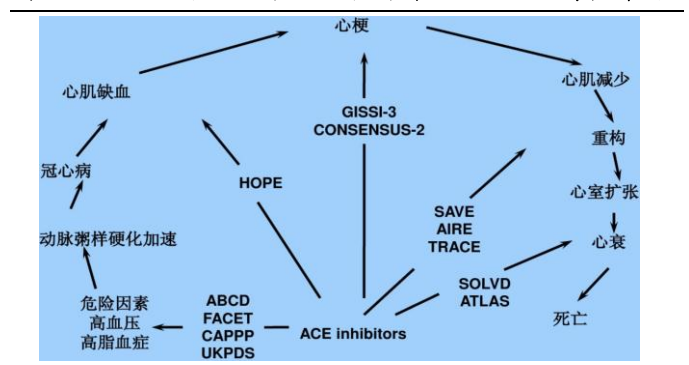
4. 血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI, 普利类), ACE 是一种非特异性的酶, 可使 Ang I 转换为强效缩血管物质 Ang II, 并催化缓激肽等肽类扩血管物质的降解, 导致血压升高、交感活性增高。ACEI 是 ACE 酶的抑制剂, 可以减少 Ang II 的生成、抑制缓激肽的分解、激活 NOS (ACE 可以促使缓激肽降解为无活性肽, ACE 被抑制后缓激肽作用于 BK2 受体产生舒血管作用、升高一氧化氮、前列环素、内皮衍生超极化因子等)。ACEI 目前临床证据更充分, 在冠心病、心梗、心衰等环节都有大量获益的临床证据。主要适用人群为高血压合并左室肥厚及既往心梗患者、合并左心室功能不全的患者、糖尿病肾病、CKD、微量白蛋白尿或蛋白尿、合并无症状性动脉粥样硬化或周围动脉疾病或冠心病高危患者。ACEI 可引起 10%~20% 患者干咳、血管神经性水肿; 高血钾、有症状低血压、血肌酐水平显著较高、左室流出道梗阻及妊娠患者禁用。

图表 17. ACEI 类降压药作用机制



资料来源: 百度文库, 中银证券

图表 18. ACEI 在心血管病全程均有临床证据支持其作用

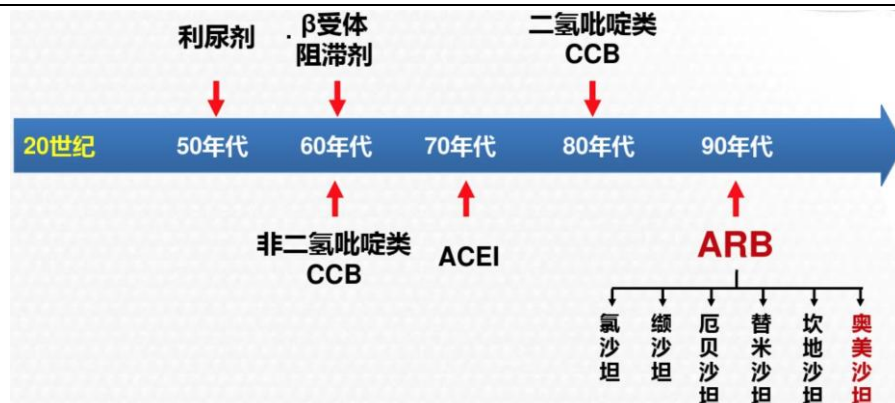


资料来源: 百度文库, 中银证券

5. β 受体阻滞剂 (洛尔类), 通过拮抗交感神经系统的过度激活, 减慢心率, 抑制过度的神经激素和 RAAS 的激活而发挥降压作用 (但有收缩血管的作用), 同时还通过降低交感神经张力、预防儿茶酚胺的心脏毒性作用, 保护心血管系统。尤其适用于伴快速性心律失常、冠心病、慢性心力衰竭、主动脉夹层、交感神经活性增高以及高动力状态的高血压患者。不适宜首选 β 受体阻滞剂的人群包括老年人、肥胖者、糖代谢异常者、卒中、严重慢阻肺患者。目前兼有 α 和 β 受体阻滞作用的药物正在逐渐广泛应用, 一方面通过 α_1 受体阻滞作用使外周血管扩张、血管阻力下降, 降低血压, 同时防止交感神经张力反射性增加; 另一方面通过非选择性阻断 β 受体, 可减慢心率、抑制心肌收缩力和减少心排血量等, 降压作用在低剂量时主要为 β 受体阻滞所致, 高剂量时则主要为 α_1 受体阻滞的作用。

几种常用降压药的比较

图表 19. 五种降压药的上市时间历程



资料来源：百度文库，中银证券

CCB 作用机制更为直接，因此其降压效果表现最为直接和迅速，也容易出现头痛、心悸、心慌、面部潮红、心跳加速等反应（长效制剂在降压效力上有所改善、副作用减少，激活 RAAS 的作用减弱），而 ACEI/ARB 则相对平稳和温和。ACEI 在心血管保护方面优于 ARB，而且可以显著降低患者全因死亡、心血管死亡和心梗发生率，在心衰及冠心病预防及治疗方面 ACEI 目前的临床证据更充分，ARB 没有比 ACEI 在心衰、心梗方面降低死亡率，在糖尿病肾病方面 ARB 可以减少蛋白尿，但是不能减少心血管死亡，而 ACEI 被证实可延缓肾病进展。ACEI 是治疗慢性心衰的基石和首选药（尤其对射血分数降低的心衰 HF-REF 患者可降低总死亡率 16%~28%），是唯一在心衰四个阶段均推荐应用的药物，一般不能耐受 ACEI 的患者可换用 ARB。

图表 20. 四类常用降压药的比较

机制	适应患者	不良反应	具体品种	生物利用度 & 机制	半衰期 (h)	代谢途径	中标价	日用药金额	其他
利尿剂	老年高血压、 抑制肾小管钠通道的钠钾离子交换，排钠保钾而产生低效利尿作用	难治性高血压、心力衰竭、合并高血压、盐敏感性高血压	氢氯噻嗪	60%~80%	5~15	肾	0.044 元 25mg/片	0.088 元	谷峰比：30%~39%
钙离子阻滞剂 CCB	阻滞钙离子经过心肌或血管平滑肌细胞膜上的通道进入胞内，改变心肌收缩性和血管张力	适用老年高血压、单纯收缩期高血压、低肾素活性或低交感活性高血压、合并动脉粥样硬化高血压、糖尿病与代谢综合征	氨氯地平 硝苯地平	64%~80% 45%~56%	35~50 4~5	肝 肝、肠（代谢产物绝大多数经肾排出）	29.94 元 5mg/14 片/盒 缓释片 19.27 元 30mg/7 片/盒	2.14 元 2.75 元	谷峰比：67% 控释片谷峰比>80%

资料来源：中银证券

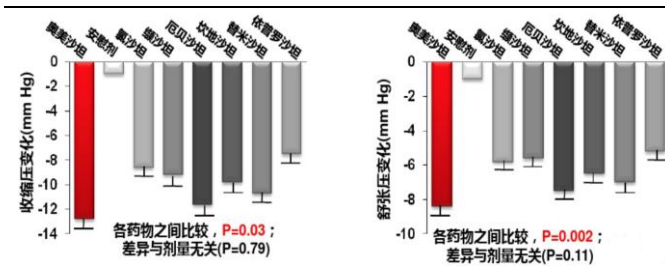
续图表 20. 四类常用降压药的比较

机制	适应患者	不良反应	具体品种	生物利用度 & 机制	半衰期 (h)	代谢途径	中标价	日用药金额	其他
血管紧张素受体拮抗剂 (ARB)	高血压合并左室肥厚、心功能不全、冠心病、糖尿病肾病、微量白蛋白尿、代谢综合征及不能耐受 ACEI 患者	心动过速、冠脉收缩、低血压、头晕、头痛、味觉障碍、口干、咳嗽、血钾升高、胚胎毒性	缬沙坦	23%，食物影响吸收	6	肾 (13%)、消化道 (83% 以原形排出)，不经肝 P450 酶代谢	胶囊剂 14 元 80mg/7 粒/盒	2 元	谷峰比：60%~70%，降压效果存在剂量依赖
			氯沙坦	33%，14% 的氯沙坦口服转化为 EXP-3174 的代谢产物，后者比氯沙坦拮抗 AT1 的能力更强	2 (其活性代谢物 EXP-3174 半衰期为 4~6h)	肝 (65%)、肾 (35%)	18.43 元 50mg/7 片/盒	2.63 元	谷峰比：64%，降压效果不存在剂量依赖，存在肾功能保护，降压同时维持肾小球滤过率，增加肾血流量与排钠，减少尿蛋白
			厄贝沙坦	60%~80%，食物无影响	11~15	肝 (80%)、肾	13.77 元 150mg/7 片/盒	1.97 元	谷峰比：71%
			替米沙坦	50%	24	肝，但不经肝 P450 酶代谢，与葡萄糖醛酸结合由胆汁排泄	25.38 元 40mg/10 片/盒	2.54 元	谷峰比：95%
			奥美沙坦酯	26%，不受食物影响	13	肝 (50%~65%)、肾 (35%~50%)，不经 P450 酶代谢	45.98 元 20mg/10 片/盒	4.60 元	谷峰比：60%~80%，双通道排泄适合肾功能异常患者
血管紧张素受体拮抗剂 (ARB)	高血压合并左室肥厚及既往心梗患者、合并左心室功能不全的患者、糖尿病肾病、CKD、微量白蛋白尿、合并无症状性动脉粥样硬化或周围动脉疾病或冠心病高危患者。不仅对高肾素型高血压有效，对原发性发高血压也有效。	干咳、血管神经性水肿、血钾升高	卡托普利	75%，食物使其利用度减少 25%	2.2	肾	3.2 元 25mg/100 片/瓶	0.064 元	谷峰比：41%
			贝那普利	37%	10~11	肝、肾 (85%)	51.42 元 10mg/28 片/盒	1.84 元	谷峰比：40%
			依那普利	60%，不受食物影响，须经肝酯酶水解产生活性的依那普利拉	11	肾	15 元 10mg/10 片/盒	1.5 元	谷峰比：51%
			培哚普利	65%~70%，受食物影响	3~10	肾	33.67 元 2mg/24 片/盒	2.81 元	谷峰比：35%
			福辛普利	36%，口服吸收缓慢且不完全，食物影响吸收速率，须经肝酯酶水解产生活性的福辛普利拉	12~15	肝 (46%)、肾 (44%)	29.85 元 10mg/14 片/盒	2.13 元	谷峰比：64%，双通道排泄适合肾功能异常患者

资料来源：中银证券

ACEI 中，从降压效能来讲贝那普利>雷米普利>依那普利>福辛普利>卡托普利；ARB 中，与 AT1 受体的亲和力大小：厄贝沙坦>奥美沙坦>坎地沙坦>EXP3174>替米沙坦>缬沙坦>氯沙坦，奥美沙坦同时有羧基和羟基结构与 AT1 的结合力更强，且与 AT1 结合时使 AT1 空间结构以顺时针针转位从部分激动状态转为失活状态。2003 年 Oparil 试验显示，588 例多中心、随机双盲、头对头平行试验中比较了 20mg/d 奥美沙坦、50mg/d 氯沙坦、80mg/d 缬沙坦、150mg/d 厄贝沙坦，其中奥美沙坦的降压效果最优。

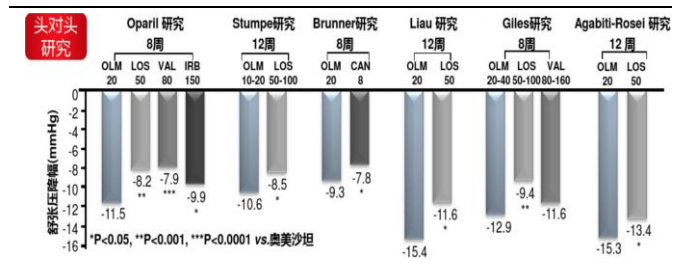
图表 21. 几种 ARB 对收缩压降压强度的比较



资料来源: Fabia et al. J Hypertension 2007; 25:1327-1336, 中银证券

注: OLM: 奥美沙坦, LOS: 氯沙坦, VAL: 缬沙坦, IRB: 厄贝沙坦, CAN: 坎地沙坦

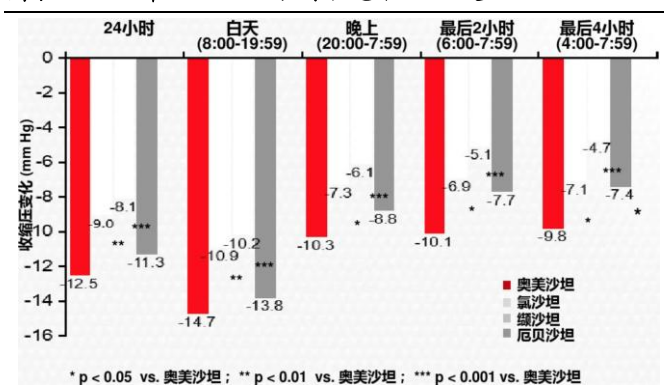
图表 22. 几种 ARB 对舒张压降压强度比较



资料来源: Oparil S, et al. J Clin Hypertens(Greenwich)2001;3:283-91,318

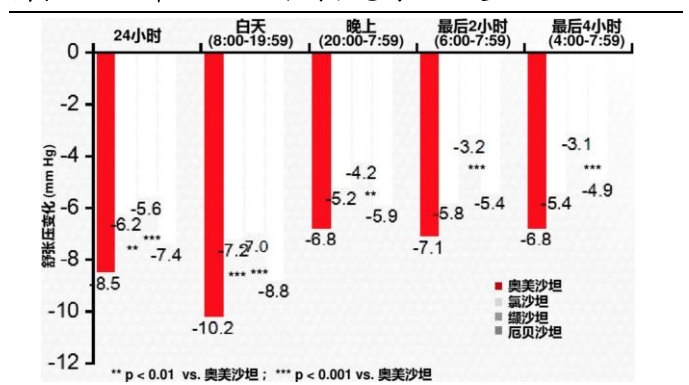
2005 年 Smith 研究显示奥美沙坦 24 小时动态收缩压、舒张压降幅优于氯沙坦、缬沙坦和厄贝沙坦。

图表 23. 几种 ARB 24 小时动态收缩压变化



资料来源: Smith DHG et al.Am J CV Drugs.2005;5(1):41-50, 中银证券

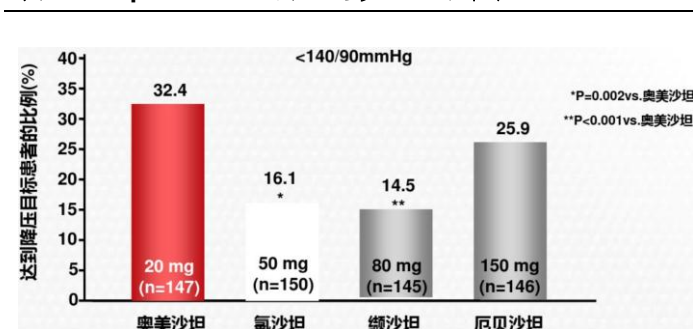
图表 24. 几种 ARB 24 小时动态舒张压变化



资料来源: Smith DHG et al.Am J CV Drugs.2005;5(1):41-50, 中银证券

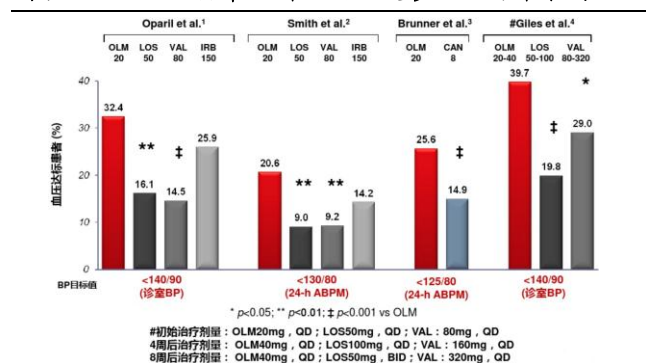
2007 年 Josep Redon 的荟萃比较分析了 ARB 的降压幅度及降压达标率，奥美沙坦是其中最优的。

图表 25. Oparil 试验证实奥美沙坦达标率最优



资料来源: Oparil S, et al. J Clin Hypertens(Greenwich)2001;3:283-91,318

图表 26. Fabia 荟萃分析说明奥美沙坦达标率最高



资料来源: Fabia et al. J Hypertension 2007; 25:1327-1336, 中银证券

反映降压是否长效的指标为谷/峰 (T/P) 比值，谷峰比大于 50% 的药物（才适合一天吃一次）能避免峰效应过强而产生低血压；反映降压平稳的指标是平滑指数 (SI)，用来说明降压的平稳度，长期应用避免了血压的过度波动及过度变异造成的器官损害，ARB 中缬沙坦、厄贝沙坦、替米沙坦、奥美沙坦及坎地沙坦有较高的平滑指数（降压作用更平稳），而氯沙坦相对较低。

阿利沙坦酯：1.1 类降压药，非肽类 AT1 受体拮抗剂，2013 年 10 月上市，分子专利保护期至 2026 年。经大量存在于胃肠道的酯酶代谢产生活性代谢产物 EXP-3174，不需经肝脏 CYP450 酶代谢。EXP-3174 与 AT1 受体选择性结合，阻断任何来源或任何途径合成的 Ang II 实现降压、扩血管作用。阿利沙坦酯口服吸收较好，活性代谢产物 EXP-3174 的达峰时间为 1.5~2.5 小时，半衰期约为 10 小时。原型和活性代谢产物经三通道排泄：约 80% 经粪便排泄，剩余的经胆汁和尿排泄。

目前已有的临床研究表明阿利沙坦酯可有效降低轻、中度高血压，服药 2 周明显起效，血压降幅达 13.8/8.7mmHg（强于厄贝沙坦），4 周降压作用达最大，达标率高达 55.5%。中低危原发性高血压患者为期 56 周的长期研究结果表明，阿利沙坦酯治疗 8 周后有效率高于 70%，治疗 24~56 周时有效率维持在 80% 以上。ABPM 研究表明阿利沙坦酯具有长效、平稳的降压作用，可有效降低白天、夜间及 24 小时收缩压和舒张压，且谷峰比值大于 60%。不良反应为头晕和头痛，一般轻微且短暂，慎重与锂剂、引起血钾升高的药物联用。目前 240mg/7 片/盒的中标价为 49.35~63.93 元，日用药金额为 7.05~9.13 元。与奥美沙坦酯相比除了日用药金额略高外，在降压强度和达标率方面都优于奥美沙坦酯。

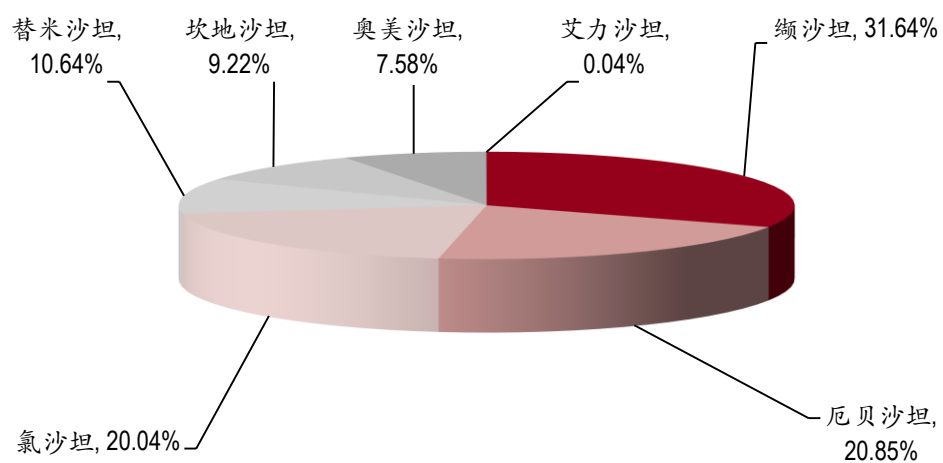
阿利沙坦酯&奥美沙坦市场空间测算

我国成人高血压患者约 2.6 亿，治疗率为 41.1%，一般在高血压用药患者中 ARB 占比约 20%，按日用药金额 2 元计算，2016 年 ARB 终端市场规模为 156 亿元左右，根据样本医院数据奥美沙坦占比 7.58%，市场规模为 11.83 亿，阿利沙坦酯正处在备案采购期占比仅 0.04%、约 624 万元。PDB 样本医院数据阿利沙坦酯 2017Q1-Q3、2016、2015、2014 年销售额为 217.89、65.2、21.01、1.44 万元。

奥美沙坦和阿利沙坦酯的降压强度及达标率都排在沙坦类前几位，而且二者不经 CYP450 酶代谢、多通道排泄，对肝肾有保护作用，但由于价格因素及缬沙坦、厄贝沙坦等原研厂家市场推广能力强，所以暂时临床使用较少。类似 ARB 对 CCB、ACEI 市场的替代，随着阿利沙坦酯 2017 年通过谈判纳入医保目录乙类（240mg 支付标准 7.05 元、80mg 支付标准 3.04 元），支付能力的提升及信立泰持续的学术推广，阿利沙坦酯的市占率有很大的提升空间，未来增长路径对标奥美沙坦。2006 年奥美沙坦进入中国，经过 10 年时间规模达到 11.83 亿、市占率 7.58%，在没有进入医保的情况下 2012~2016 年 4 年复合增速为 25%。我们认为阿利沙坦酯自 2013 年上市起需要 10 年左右的时间可达到同等规模，预计 2018 年阿利沙坦酯至少实现 1 亿销售额，2018~2023 年复合增速为 63.91%。

奥美沙坦 2017 年初纳入医保乙类，但限对其他 ARB 不能耐受的患者，目前国内生产企业有 7 家。正大天晴已完成 BE，信立泰于 2017 年 8 月开始 BE，其余还有 3 家正在 BE 中，信立泰的奥美沙坦预计 2018 年下半年上市销售，由于竞争相对阿利沙坦酯激烈，预计到 2023 年对原研的替代率达到 15%（即 2.13 亿规模）。

图表 27. ARB 类降压药 2016 年样本医院销售市场份额



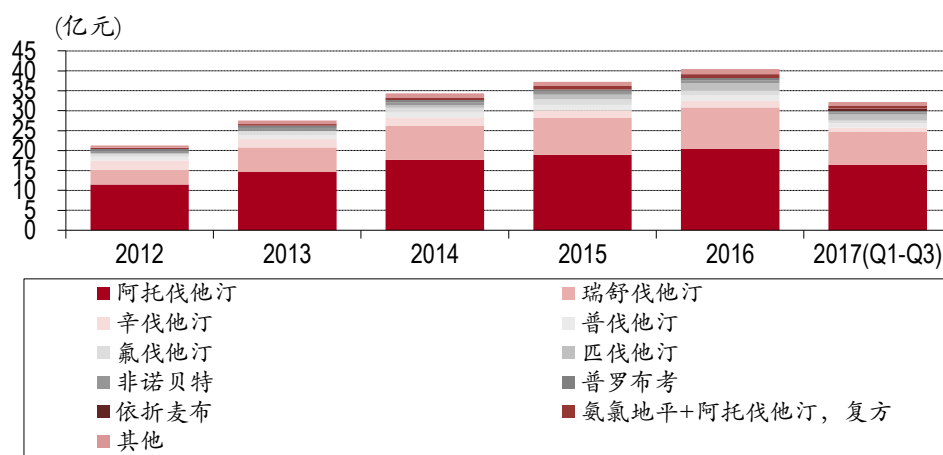
资料来源: PDB 数据, 中银证券

降血脂产品线

公司降脂产品线包括已完成BE的匹伐他汀、正在BE阶段的瑞舒伐他汀、2018年底进入临床的PCSK-9抑制剂等。

2012年全国调查显示，成人高胆固醇（TC）血症的患病率为4.9%、高甘油三酯（TG）血症的患病率为13.1%、低HDL-C（高密度脂蛋白胆固醇）血症的患病率为33.9%，中国成人血脂异常总体患病率高达40.40%，总体治疗率为19%左右。对于动脉粥样硬化基本风险评估以低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）为准，也是临床治疗的首要干预靶点。

图表 28. 常用降血脂药样本医院历年销售情况



资料来源：PDB 数据，中银证券

他汀类药物的特点是每种他汀的起始剂量均有良好调脂疗效，而当剂量增倍时，LDL-C 进一步降低幅度仅为 6%（“他汀疗效 6%效应”）。在中国人群中最大允许使用剂量的获益递增及安全性尚未能确定，越来越多研究表明高强度他汀治疗伴随着更高的肌病以及肝酶上升风险。绝大多数人对他汀的耐受性良好，其不良反应多见于接受大剂量他汀治疗者（如肌痛、转氨酶升高等）。根据《中国成人血脂异常防治指南（2016 年修订版）》，临床上建议起始应用中等强度他汀，根据个体调脂疗效和耐受情况，适当调整剂量，若胆固醇水平不达标，与其他调脂药物（如贝特类等）联合应用。

图表 29. 各他汀类品种达到中高度降脂强度所需要的用药剂量

高强度 (每日剂量可降低 LDL-C $\geq 50\%$)	中等强度 (每日剂量可降低 LDL-C 25%~50%)
阿托伐他汀 40~80 mg*	阿托伐他汀 10~20 mg
瑞舒伐他汀 20 mg	瑞舒伐他汀 5~10 mg
	氟伐他汀 80 mg
	洛伐他汀 40 mg
	匹伐他汀 2~4 mg
	普伐他汀 40 mg
	辛伐他汀 20~40 mg
	血脂康 1.2 g

注* 阿托伐他汀 80 mg 国人经验不足，须谨慎使用；LDL-C：低密度脂蛋白胆固醇

资料来源：百度文库，中银证券

几种常用他汀品种的比较

1. 各种他汀具有不同的取代基，所以具有异质性，如脂溶性、药效学等。水溶性他汀不易进入肝脏外的其他组织，表现为较高的肝选择性和较少影响平滑肌增殖；而脂溶性他汀更容易进入肌肉组织、透过血脑屏障，因此容易产生肌病和中枢神经系统症状，如失眠等。普伐他汀及瑞舒伐他汀是亲水性药物，具有较好的肝脏选择性及肌肉安全性，7种他汀类药物肌肉事件发生率从高到低依次为：匹伐他汀>辛伐他汀>阿托伐他汀>氟伐他汀>洛伐他汀>瑞舒伐他汀>普伐他汀，只有当连续检测肌酸激酶CK呈进行性升高时才停止用药。
2. 在代谢途径方面仅有瑞舒伐他汀和匹伐他汀通过肝脏代谢较少，因此匹伐他汀和瑞舒伐他汀在心脑血管或抗生素合用方面基本不会加剧不良事件。其他他汀主要通过肝脏代谢，另外普伐他汀虽然主要在肝脏代谢，但是不经过肝脏CYP450酶系。CYP450 3A4是药物代谢的主要肝药酶，如地尔硫卓、氯氯地平、拉西地平、硝苯地平、维拉帕米、尼莫地平、胺碘酮、普罗帕酮、氯吡格雷都是经过3A4代谢的心血管药物，辛伐、洛伐、阿托伐他汀与上述相关药物合用会增大副作用，影响本身药动和药效学，应控制好剂量。
3. 他汀在肾安全性存在异质性，肾功能良好者使用他汀是安全的，严重肾功能不全禁用氟伐他汀，瑞舒伐他汀肾毒性源于结构中磺酰胺基团，CFDA批准其最大日剂量为20mg。
4. 依从性角度，肝脏合成胆固醇往往在夜间，一般的他汀类药物半衰期较短，所以一般要求在临睡前服用，而阿托伐他汀、瑞舒伐他汀及匹伐他汀因具有较长的半衰期及较好的降脂疗效，可于一天内任意时间服用。

图表 30. 七种常见他汀类降脂药的比较

	洛伐他汀	辛伐他汀	普伐他汀	氟伐他汀	阿托伐他汀	匹伐他汀	瑞舒伐他汀
产品代际	第一代	第一代	第一代	第二代	第三代	第三代	第三代
来源	天然	半合成	半合成	人工合成	人工合成	人工合成	人工合成
亲脂/亲水性	亲脂性	亲脂性	亲水性	兼具	兼具	亲脂性	亲水性
40%~50%降脂强度	40~80	20~80	40~80	80	10~40	2~4	5~10
所需剂量 (mg)	30~60	20~40	20~40	20~40	10~40	2~4	5~10
生物利用度	30%	5%	17%	24%	14%	>80%	20%
食物影响	空腹吸收减少30%	进餐时吸收好	Cmax下降	Cmax无影响，AUC下降	无影响	Cmax下降，AUC无影响	Cmax下降，AUC无影响
给药时机	晚餐后	晚餐后	睡前	睡前	一天内任意时间	一天内任意时间	一天内任意时间
半衰期 (h)	3	3	1.5	1.2	14	11	13-20
代谢途径	肝脏	肝脏	肝脏	肝脏	肝脏	肝脏 (少)	肝脏 (仅10%)
代谢酶系 P450	CYP3A4	CYP3A4	不经 CYP	CYP2C9(75%)CYP3A4(20%)	CYP3A4	CYP2C9(很少)	CYP2C9、CYP2C19(10%)
代谢物活性	有	有	无	无	有 (占总抑制作用的70%)	无	有
排泄	83%粪 10%尿	60%胆道 10%尿	80%粪 2%~13%尿	95%胆道 5%尿	98%胆道 2%尿	98%粪 2%尿	90%粪 10%尿 (多以原型排出)
平均中标价 (片剂)(不含原研进口)	11.5 元/10 片 /20mg	27.28 元/28 片 /20mg	35.05 元/10 片 /20mg	胶囊: 59.33 元 /20 粒/40mg	23.24 元/7 片/10mg	47.60 元/7 片 /2mg	27.01 元/14 片/5mg
日用药金额 (按 LDL-C 降低 38%所需剂量计算)	2.3 元	0.97 元	7.01 元	5.93 元	3.32 元	6.8 元	1.93 元

资料来源：药智网，中银证券

续图表 30. 七种常见他汀类降脂药的比较

	洛伐他汀	辛伐他汀	普伐他汀	氟伐他汀	阿托伐他汀	匹伐他汀	瑞舒伐他汀
是否医保 (2017版)	乙类	甲类	乙类	乙类	乙类	乙类	乙类
在售厂家	17 家: 亚宝药业、北京万生、山东鲁抗、山东罗欣、北大医药、华北制药、扬子江、齐鲁制药、亿帆药业等	15 家: 京新药业、南新制药、双鹭药业、兴安药业、人福药业、山东罗欣、北京万生、默克等	5 家: 丽珠集团、浙江海正、华北制药、现代制药、第一三共	2 家: 浙江海正、诺华	7 家: 乐普药业、天方药业、北京嘉林、浙江海正、广鹤、江苏万东百科、辉瑞、山德士	5 家: 浙江京新、华润双鹤、江苏万邦、山东齐都、兴和制药	7 家: 鲁南贝特、先声药业、通用三洋、正大天晴、浙江海正、浙江京新、阿斯利康
一致性评价情况	无	罗欣正在 BE。日中天药业 BE 上药已完成 BE 进行中	无	北京万生、浙江海正、齐鲁制药、英太制药、嘉林制药正在 BE。兴安药业、乐普药业、天济草堂制药、湖南迪诺完成 BE (嘉林制药氨氯地平阿托伐他汀钙已完成 BE)	南京长澳正在 BE。信立泰已完成 BE。	普通片片剂: 鲁南贝特、上药、正大天晴、先声药业等 11 家正在 BE。浙江海正、正大天晴、广州白云山、浙江京新、石四药完成 BE。分散片: 鲁南贝特正在 BE。浙江京新完成 BE	

资料来源: 药智网, 中银证券

匹伐他汀规模 11 亿, 市场空间对标“瑞舒”, 复合增速 34%

一般甘油三酯或胆固醇超标的患者才会接受治疗, 按 10% 的高脂血症发病率及 19% 的治疗率计算, 假设日用药金额平均为 2.5~3 元, 则 2016 年国内降血脂药物终端市场规模大约为 225~270 亿。根据米内网数据, 2016 年阿托伐他汀公立医疗机构销售额超过了 104 亿元, 辉瑞的市场份额超过了 58%, 零售端销售额为 21.41 亿 (同比增速为 12.20%)。根据 2016 年 PDB 国内样本医院数据, 匹伐他汀占降脂药的 4.23%, 预计匹伐他汀的市场规模约为 9.52~11.42 亿元。

近两年瑞舒伐他汀和匹伐他汀的增速较高, 前者 2016、2015 年增速分别为 12.13% 和 8.46%、后者为 46.96% 和 101.75%; 阿托伐他汀的增速比较稳定 2016、2015 年增速为 8.09% 和 7.08%。临床对降脂药的选择主要是降脂强度及依从性, 小剂量即可达到中等强度降脂的他汀药物可以减少副作用, 半衰期长的药物可以在一天的任何时间服用, 提高了患者的依从性。阿托伐他汀、瑞舒伐他汀和匹伐他汀都满足这两个指标。由于血脂异常患者常会服用经过 CYP450 3A4 酶代谢的其他心脑血管药物, 而瑞舒伐和匹伐他汀几乎不通过肝脏代谢, 在心脑血管或抗生素合用方面基本不会加剧不良事件, 是较为完美的降血脂药物。

匹伐他汀上市的国内生产厂家有 4 家, 目前国内通过 BE 实验的仅信立泰一家、竞争格局较好, 预计 2018 年上半年上市, 其他正在进行 BE 的仅 1 家。我们认为该品种对标瑞舒伐他汀, 目前瑞舒国内上市企业有 6 家, 2007 年原研品种阿斯利康的“可定”在国内上市, 经过近 10 年时间, 瑞舒伐他汀整体市场规模达到 65~70 亿, 2012~2016 年 4 年复合增速也达到 29%。即使是第一代的降脂药普伐他汀在第一三共的学术推广下市场规模也达到了 8~10 亿。匹伐他汀是唯一一类同甚至优于瑞舒伐他汀的降脂药, 原研厂家日本兴和制药的推广能力较弱, 导致其在中国上市 8 年整体规模还较小。我们认为信立泰的匹伐他汀上市后通过 10~15 年左右的学术推广, 匹伐他汀整体市场规模也可以达到 60~70 亿规模, 届时若信立泰的市占率为 40% (即 24 亿市场空间), 则 2018~2025 年复合增速为 34%。

降脂药的新趋势

- 依从性是降脂降压治疗临床获益的关键因素，也是保证高血压患者心血管获益的前提，为提高患者的服药依从性，国内外指南建议可选择降压降脂复方制剂。2003 年发表的 ASCOT-LLA 研究已经证实，在合并多个危险因素（如吸烟、LDL-C 较高、肥胖等）的高血压患者中采取降压治疗的基础上加用 10mg/d 阿托伐他汀，可进一步显著降低冠心病的卒中事件风险。与氨氯地平单药相比，氨氯地平+10mg/d 阿托伐他汀的联合可使冠心病事件发生风险降低 53%。在 2016 年发表的 HOPE3 研究中，在无心血管病史的中危患者中，联合降压降脂治疗可使患者主要心血管事件风险降低近 30%。2017 年 ACC/AHA 高血压指南对高血压的治疗理念已经从单纯的降压治疗变成着重降低动脉粥样硬化心血管事件的血管管理。如辉瑞的“多达一”（氨氯地平阿托伐他汀钙，国家医保乙类）样本医院销售额达到了近 1 亿元，中标价为 53.08 元/7 片/盒，日用药金额为 7.58 元，目前已完成 BE 试验的仅嘉林药业一家。
- **前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9) 抑制剂**：PCSK9 是肝脏合成的分泌型丝氨酸蛋白酶，可与 LDL 受体结合并使其降解，从而减少 LDL 受体对血清 LDL-C 的清除。欧盟医管局和美国 FDA 已批准安进的 Repatha (evolocumab) 与赛诺菲的 Praluent (alirocumab) 两种注射型 PCSK9 抑制剂上市。初步临床研究结果表明，该药可使 LDL-C 降低 40%~70%，并可减少心血管事件，至今尚无严重或危及生命的不良反应报道。他汀与 PCSK9 抑制剂联合应用已成为欧美国家治疗严重血脂异常尤其是高胆固醇血症 (FH) 患者的联合方式。目前已有君实和信达申报大分子临床试验，信立泰的 PCSK9 抑制剂预计 2018 年中申请临床、2018 年底拿到临床批件，由于该品种尚未开展临床，暂不给予估值。

抗心衰产品线

公司抗心衰产品线包括预计 2019 年底获批的沙库巴曲缬沙坦，2018 年开始临床的阿利沙坦酯/脑啡肽酶抑制剂。

血管紧张素&脑啡肽酶双重抑制剂成为心衰治疗新标准

心力衰竭患者存在较宽的左心室功能异常谱，从左心室大小和左心室射血分数（LVEF）正常至重度心室扩张和（或）LVEF 显著降低。心力衰竭的病理生理机制主要是血流动力学障碍和神经内分泌系统的异常激活，国内心衰的主要病因为冠心病、风湿性心脏瓣膜病、高血压。血流动力学障碍表现为心输出量降低和肺循环或体循环淤血；神经内分泌系统（主要是 RAAS）的异常激活，参与和促进心肌重构，是心衰不断进展恶化的基础。

根据流行病学研究，中国心衰患病率为 0.9%，成人患者数约 1170 万，约 60% 的患者会在 5 年内死亡（5 年存活率与恶性肿瘤相近）。根据《心力衰竭合理用药指南 2016》，心衰患者中约 50% 为 HF-PEF（射血分数保留性心力衰竭，左心室舒张功能减退而收缩功能正常），急性期常有水钠潴留表现，常用袢利尿剂等治疗。射血分数降低性心衰（HF-REF，左心室收缩功能降低）一般利尿剂配合 ACEI/ARB+ β 受体阻滞剂治疗，后期常用醛固酮受体拮抗剂（MRA）、正性肌力药和抗心律失常药物治疗。

图表 31. 慢性射血分数降低性心衰（HF-REF）的药物治疗流程

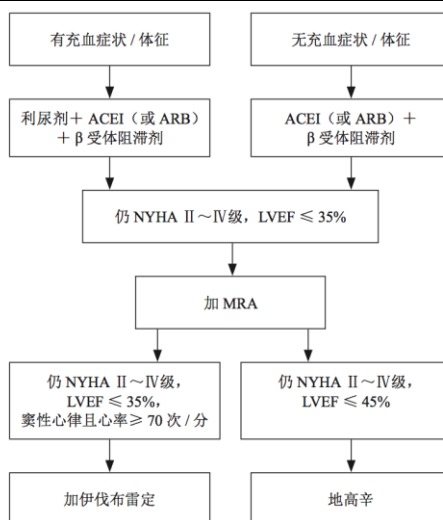


图 3 慢性 HF-REF (NYHA 心功能分级 II ~ IV 级) 药物治疗流程

注：ACEI：血管紧张素转化酶抑制剂；ARB：血管紧张素受体拮抗剂；LVEF：左心室射血分数；MRA：醛固酮受体拮抗剂；HF-REF：射血分数降低性心力衰竭；NYHA：纽约心脏病学会

资料来源：《心力衰竭合理用药指南 2016》，中银证券

ACEI、 β 受体阻滞剂、MRA 构成了心衰治疗的“黄金三角”，但上述治疗方法仅改善了 20%~30% 的心衰结局。新的治疗药物除了第三代 MRA 比依普利酮更好的保护终末期器官外，脑啡肽酶抑制剂可减少神经体液的激活和钠离子潴留、降低血管张力、抑制血管重塑等。PARDIGM-HF 研究表明血管紧张素和脑啡肽酶双重抑制剂（ARNI）相比依那普利，降低 20% 心脏病死亡率、降低 16% 全因死亡率、降低 16% 住院率。2016 年 5 月发布的欧洲心脏病学会发布的心衰指南建议经“黄金三角”治疗仍有症状的 HF-REF 推荐使用 ARNI 替代 ACEI，美国心衰指南也建议慢性 HF-REF 用 ARNI 治疗（I 类推荐）。

ARNI 国内市场空间至少 51 亿元，任一单品种潜力超 10 亿空间

诺华的 Sacubitril/ Valsartan(LCZ696, Entresto)于 2015 年通过了美国 FDA 优先级审核，沙库巴曲缬沙坦是近二十年来全球慢性心衰治疗领域的突破性创新药物，在美国年用药金额为 4562 美元，预计销售峰值为 50~60 亿美元，2016 年在美国销售低于预期主要是缺乏医保报销。Entresto 2017 年 7 月也通过 CFDA 批准在中国上市（商品名：诺欣妥），核心专利 2026 年到期（沙库巴曲缬沙坦三钠半水合物）。但是 2018 年 1 月 3 日，国家知识产权局专利复审委员会发布：专利权人诺华股份有限公司的发明创造《含有缬沙坦和 NEP 抑制剂的药物组合物》宣告专利全部无效（核心专利仍然有效）。

信立泰的阿利沙坦酯/脑啡肽酶抑制剂的复方制剂预计 2018 年上半年拿临床批件，一天只需要服药一次依从性好于沙库巴曲缬沙坦，而且不存在对 Entresto 国内核心专利侵权问题；沙库巴曲缬沙坦也于 2016 年 11 月拿到临床批件（目前处于临床一期，预计 2019 年底获批，若对诺华的诺欣妥核心专利挑战不成功需 2026 年后上市销售），还有恒瑞、江苏豪森等 10 家企业也申请了临床，但目前只有成都苑东生物和四川青木制药申请的沙库巴曲缬沙坦钙钠共晶体绕开了核心专利（2.1 类、改变了盐型）。诺华的诺欣妥在国内的售价约为 280 元 50mg/28 片/盒，日用药金额为 40 元，如果仿制药价格是原研的 60%，按 5% 的渗透率计算，1170 万心衰患者对应的市场规模为 51.25 亿（无医保覆盖的状态）。若信立泰的产品上市后市场份额达到 20% 则市场空间为 10.25 亿元。

图表 32. 诺华心衰治疗药 Entresto 产品图



资料来源：百度图片，中银证券

在研仿制药及创新药

由于公司在研的创新药如 Sev-hFGF2/dF 没有成熟的对标靶点药物，或其他品种尚处于临床申报阶段，或竞争过于激烈如复格列汀，因此暂不给予单独估值。目前仿制药 Pipelines 中比较有潜力的大品种主要有重组人甲状旁腺素（1-34）（特立帕肽）、TNF-Fc 抗体融合蛋白、重组人角质细胞生长因子（rhKGF）。其他仿制品种如乐卡地平、厄洛替尼片、莫西沙星片、伊马替尼（400mg）等申报企业或竞争品种过多暂不在表中列述。

公司在创新药方面注重风险的把控，针对全新靶点的新分子占比不高，主要是目前处在二三期临床但存在问题的药物，这类品种由于早期分子设计的缺陷导致后期临床无法继续进行，但是靶点的选择却没有问题，针对这类分子重新设计有专利意义的结构，并利用双特异性抗体、抗体融合蛋白、ADC 等技术修饰成新品种实现 IND 中美双报。后续 JK06（肺癌双特异性 ADC）、JK07（抗心衰抗体融合蛋白）、JK08（抗体融合蛋白肿瘤免疫疗法）、JK11（肝癌互补性双特异性抗体）会陆续申报 IND。

图表 33. 公司在研仿制药及创新药 Pipelines

品种名称	分类	适应症	研发阶段	市场空间	品种概况&市场竞争情况
重组人甲状旁腺素 (PTH) (又名特立帕肽)	治疗用生物制品 7	绝经后女性骨质疏松	已完成三期临床, 预计 5%~6%, 双磷酸盐的规模大约为 30~40 亿, 预计公司的特立帕肽空间为 10 亿以上	我国女性骨质疏松患者 5000 万人, 骨质疏松市场规模有 180 亿 (增速 5%~6%), 双磷酸盐的规模大约为 30~40 亿, 预计公司的特立帕肽空间为 10 亿以上	1. 礼来原研产品 2011 年国内上市, 2016 年全球销售额 15 亿美元, 国内市场较差原因价格太高。2. 复泰奥一支 2.4ml 预装 28 次注射量, 疗程 24 个月, 一个月 5500~6000 元左右。3. 联合赛尔的生物类似药挑战礼来国内专利成功, 于 2017 年 7 月上市, 自身原因销售不佳; 目前翰宇药业也正在进行临床。4. 国内院内竞品为抑制骨吸收的阿仑膦酸钠 (默沙东), 而特立帕肽是第一个促成骨的药物, 此外未来竞品还有巴多昔芬等
注射用重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-Fc 抗体融合蛋白 (TNF-Fc 抗体融合蛋白)	治疗用生物制品 15	类风湿性关节炎、强直性脊柱炎及银屑病	三期临床	市场空间对标三生国健的益赛普, 3~5 亿	1. 以 TNF 为靶点, 相关药物有阿达木单抗、英夫利昔单抗、依那西普 (人源 TNFα 抗体融合蛋白)、益赛普等, 重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白纳入 2017 版医保目录 (依那西普未进入), 因为靶点一致阿达木单抗和英夫利昔单抗未通过谈判进入医保。2. 三家批准生产: 上海赛金生物 (2011.4)、三生国健 (中信国健) (2012.7)、浙江海正 (2015.4), 齐鲁制药处于三期临床。
重组人角质细胞生长因子 (rhKGF)	治疗用生物制品 7	接受化疗或骨髓移植的血液系统肿瘤患者并发严重口腔黏膜炎	三期临床	头颈部恶性肿瘤患者每年约 10~15 万人, 放疗后口腔黏膜炎发病率在 85%, 市场空间大约 3~4 亿	1. 安科生物的 KGF 处于三期, 适应症为浅二度烧伤, 目前齐鲁制药的 KGF 也处于临床阶段。2. 目前申报严重口腔黏膜炎适应症的仅信立泰一家。
重组抗 CD20 单克隆抗体	治疗用生物制品 2	淋巴瘤、类风湿性关节炎	一期临床	2~3 亿	1. 原研为罗氏的利妥昔单抗 (美罗华, 人鼠嵌合), 2016 年国内销售额 15 亿。2. 复宏汉霖预计为国内首仿 (适应症为类风湿)。3. 国内申报临床的企业超过 10 家, 信达生物三期 (弥漫大 B 细胞淋巴瘤)、海正药业二期 (弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤)。
头孢呋辛酯	化药 4 类	头孢抗生素	完成 BE	0.5~1 亿	1. 2016 年致君药业的老头呋辛酯销售额 1.14 亿。2. 还有国药致君、苏州中化完成 BE, 还有 7 家正在 BE
左乙拉西坦缓释片	化药 3 类	抗癫痫	完成 BE	我国癫痫患者 800~900 万人, 治疗率不到 40%, 左乙拉西坦作为二线用药, 假设市场份额 15%, 日用药金额 11 元, 整体市场空间为 19.3 亿	1. 治疗用药有丙戊酸钠、托吡酯、加巴喷丁、左乙拉西坦、拉莫三嗪、奥卡西平等。2. 四环制药、华润赛科、华海制药已完成短效片剂 BE, 仅信立泰一家缓释片剂
盐酸决奈达隆	化药 6 类	抗心律失常	正在进行 BE	心律失常患者约 1000 万, 国内暂无指南推荐决奈达隆治疗心律失常, 且现有药品可以解决临床问题, 故暂不予空间预测	1. 石药于 2015 年 6 月完成 BE, 属于优先审评审批品种。2. 临床主要治疗为射频消融, 药物治疗常用钠通道阻滞剂如奎尼丁、普鲁卡因胺、利多卡因、普罗帕酮等。

资料来源: 公司公告, 药智网, 中银证券

续图表 33. 公司在研仿制药及创新药 Pipelines

品种名称	分类	适应症	研发阶段	市场空间	品种概况&市场竞争情况
糖尿病患者下肢血管病					
重组 Sev-hFGF2/dF 注射液	治疗用生物制品 3	促进新生血管生成, 用于糖尿病引起的重症下肢缺血	国内一期临床, 日本二期临床, 澳洲一期临床	变 (DiaLEAD) 患病率为 1.21%, 假设治疗率为 5%, 承诺临床费用不低于 1 亿元。2. 基因载体 Sev 对各种组织和细胞具有高感染能力、高表达和广泛宿主域特征, 临床上优于 VEGF 的疗效。2. 信达生物在研只能缓解症状。	1. 2016 年 3 月从本元正阳基因收购, 收购成本 2800 万
PCSK-9 抑制剂	治疗用生物制品 1	降血脂	预计 2018 年中申请临床, 2018 年底拿到临床批件	市场空间 5~10 亿	1. 是他汀类之后公认的最有效的降脂靶点, 通过阻碍增加低密度脂蛋白的生成率, 起到降脂效果。2. 目前全球上市的 2 个 PCSK-9 单抗药物分别是安进的 Repatha 和赛诺菲的 Praluent, 降低低密度脂蛋白效果很好, 前者在 2016 年于美国和欧盟上市。3. 目前已有君实生物和信达生物申报大分子的临床, 信达同时开展大小分子临床前研究。
创新药					
重组人促卵泡激素融合蛋白 (FSH-CTP)	生物类似药, 治疗用生物制品 7	辅助生殖	临床审批中	短效制剂每日 1 次, 日用药金额 260~520 元, 一个疗程 28 天, 国内 2000 万不孕育龄妇女, 目前 FSH 渗透率 1%~2% 左右, 若渗透率提高到 5%, 则 FSH 整体市场空间为 73~146 亿。假设其中长效制剂占比 10%, 信达泰市占率为 20%, 则空间为 1.5~3 亿	1. 尿源提纯和重组两类, 在售为短效, 厂家有丽珠、长春高新、默克。2. 负电蛋白融合长效化信达泰是第一家 (默克在欧盟上市的长效制剂即采用半 CTP 融合)。3. 2010 年默沙东在欧盟的长效制剂 Elonva 每个治疗周期受孕几率为 38.9%, 与短效 FSH 效果相当, 7 天一针, 且仅 0.2% 患者产生了抗药抗体。4. 康宁杰瑞的 Fc 融合蛋白长效 FSH 为首家获得临床批件, 1 类生物制品 (难度较大, 诺华设计的 FSH-Fc 达到了长效, 但是活性明显低于 rhFSH, 没有继续推进上市)。5. 短效在研还有齐鲁制药、长效在研还有双鹭药业 (也用 CTP 技术)
复格列汀	化药 1 类	降血糖	即将进入三期临床	竞争激烈, 市场空间 1 亿	1. 2013 年从重庆复创医药处收购 (复星子公司), DPP-4 抑制剂, 三期临床进入优先审评名单。2. 结构与武田的阿格列汀最接近, 对标阿格列汀。
信立他赛	化药 1 类	实体瘤	一期临床	市场规模 3~5 亿	多西他赛改良型类似物

资料来源: 公司公告, 药智网, 中银证券

除心脑血管药品外, 公司下属有信立泰生物医疗工程 (100%)、科奕顿 (72.97%)、雅伦生物 (100%) 三家器械公司, 在心脑血管器械领域也在不断创新。国内首家脑动脉药物洗脱支架、首家下肢动脉药物洗脱支架、左心耳封堵器等产品预计在 2018~2022 年逐步上市; 代理金仕生物的生物心脏瓣膜, 与锦江电子在心脏电生理器械的合作, 这些都强化了公司在心脑血管领域的优势。

盈利预测与估值评级

2016 年公司研发费用为 2.24 亿（费用化部分）、2017 年研发支出 6 亿（其中 60% 费用化），以后每年 4~5 亿的研发支出将常态化。考虑到 2017 年~2019 年这三年为即将上市和在研产品的研发投入、市场推广的准备期，我们对 2017 年的销售和管理费用率分别同比上调了 3.11pp 和 1.42pp，2018-2020 年基本保持该费率。

2017 年归母净利增速为 3.98%，原因在于近 6 亿的研发支出以及销售费用的上升，从 2018 年起，在氯吡格雷、阿利沙坦酯、比伐芦定、替格瑞洛、匹伐他汀、沙库巴曲阿利沙坦酯、特立帕肽的推动下，利润增速将重回 15%-20% 的增长轨道。对应 2017~2019 年收入为：41.52、47.12、55.85 亿元，EPS 为：1.39、1.62、2.00 元，PE 为：29、25、20 倍，由于公司从 2019 年起有大量优质仿制药上市及创新药进入临床，将推动公司进入第二轮高增长轨道，因此给予 30 倍 PE，2018 年目标价 48.60 元，给予“买入”评级。

风险提示

氯吡格雷竞争格局恶化价格出现大幅下降，仿制药及创新药上市进度低于预期。

附件

附件 1. PCI 术相伴抗血小板及抗凝方案及用药介绍

1) PCI 抗血小板治疗:

稳定性冠心病 (SCAD) :

- 择期 PCI 患者预处理: 抗血小板治疗预处理, 术前 6h 以上给予氯吡格雷 300~600mg/术前 2~6h 给予氯吡格雷 600mg; 择期支架置入前服用阿司匹林 100~300mg, 其后 100mg/d 维持;
- PCI 术中抗血小板: 术前未行预处理, 口服负荷剂量氯吡格雷 300~600mg、阿司匹林 100~300mg, 紧急情况下考虑使用 GPI;
- 支架置入后抗血小板治疗: BMS 置入后至少接受 4 周 DAPT、DES 置入后接受 6 个月 DAPT (高出血风险患者 DES 置入后可考虑缩短 DAPT), 缺血高危、出血低危的患者 DAPT 可维持 6 个月以上;

非 ST 段抬高型急性冠脉综合征 (NSTEMI-ACS) :

- 无阿司匹林禁忌证患者初始口服负荷剂量 100~300mg, 长期 100mg/d 维持, 在阿司匹林基础上加 1 种 P2Y₁₂ 受体拮抗剂, 维持至少 12 个月, 除非存在出血风险高等禁忌症。无禁忌证、缺血中-高危风险 (如肌钙蛋白升高) 的患者建议首选替格瑞洛, 负荷剂量 180mg, 维持剂量 90mg、2 次/d; 对无禁忌证或需要长期口服抗凝治疗患者可选氯吡格雷, 负荷剂量 600mg, 维持剂量 75mg、1 次/d。
- 需早期行 PCI 时, 首选替格瑞洛、次选氯吡格雷。
- 紧急情况或发生血栓并发症时考虑使用 GPI, 或双联抗血小板药物及抗凝治疗后仍有高血栓风险时可考虑在。

ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) :

- 基本与 NSTEMI-ACS 一致, 首次就诊时就给予 P2Y₁₂ 受体拮抗剂, 紧急情况、存在无复流证据或发生血栓并发症时考虑使用 GPI; 转运行直接 PCI 的高危且低出血风险患者可于 PCI 之前使用 GPI。

图表 34. 不同类型冠脉综合症抗血小板治疗方案

	推 荐	推荐类别	证据水平	证据来源
SCAD				
抗血小板治疗预处理				
已知冠状动脉病变且决定行择期 PCI 的患者,术前 6 h 以上 PCI,给予氯吡格雷 300~600 mg;术前 2~6 h,给予氯吡格雷 600 mg		I	A	文献[140-141]
长期服用 75 mg/d 氯吡格雷的患者,一旦确定行 PCI,可考虑重新给予 300~600 mg 氯吡格雷的负荷剂量		II b	C	
择期支架置入前服用阿司匹林负荷剂量 100~300 mg,其后 100 mg/d 维持		I	B	文献[142]
PCI 术中抗血小板治疗				
如术前未行氯吡格雷、阿司匹林预处理,推荐口服负荷剂量氯吡格雷 300~600 mg、阿司匹林 100~300 mg		I	C	
紧急情况下考虑使用 GPI		II a	C	
支架置入后抗血小板治疗				
BMS 置入后至少接受 4 周 DAPT		I	A	文献[143-144]
因计划接受择期非心脏外科手术置入 BMS 或 PTCA 的患者,术后 DAPT 4~6 周		II a	B	文献[89]
因出血风险高,不能耐受 12 个月 DAPT,或 12 个月内可能中断 DAPT 而置入 BMS 或 PTCA 的患者,术后 DAPT 4~6 周		I	B	文献[90]
DES 置入后接受 6 个月 DAPT		I	B	文献[73, 144-146]
高出血风险患者,DES 置入后可考虑缩短 DAPT(<6 个月)		II b	A	文献[147-148]
高出血风险、需接受不能推迟的非心脏外科手术或同时接受口服抗凝剂治疗者,DES 置入后可给予 1~3 个月 DAPT		II b	C	文献[5]
缺血高危、出血低危的患者,DAPT 可维持 6 个月以上		II b	C	
停氯吡格雷后,推荐阿司匹林终生抗血小板治疗		I	A	文献[142, 149]
对患者进行抗血小板治疗重要性的教育,以提高依从性		I	C	
NSTE-ACS				
所有无阿司匹林禁忌证患者初始口服负荷剂量 100~300 mg,并长期 100 mg/d 维持		I	A	文献[149-150]
在阿司匹林基础上加 1 种 P2Y ₁₂ 受体拮抗剂,并维持至少 12 个月,除非存在禁忌证(如出血风险较高)。选择包括		I	A	文献[151-152]
替格瑞洛:负荷剂量 180 mg,维持剂量 90 mg,2 次/d。所有无禁忌证、缺血中-高危风险(如肌钙蛋白升高、包括已服用氯吡格雷)的患者,建议首选替格瑞洛		I	B	文献[152]
氯吡格雷:负荷剂量 600 mg,维持剂量 75 mg,1 次/d。用于无禁忌证或需要长期口服抗凝药治疗的患者		I	B	文献[151]
需早期行 PCI 时,首选替格瑞洛,次选氯吡格雷		II a	B	文献[152-153]
对缺血风险高、出血风险低的患者,可考虑在阿司匹林基础上加用 P2Y ₁₂ 受体拮抗剂治疗>1 年		II b	A	文献[154-155]
紧急情况或发生血栓并发症时考虑使用 GPI		II a	C	
未知冠状动脉病变的患者,不推荐行 GPI 预处理		III	A	文献[156-157]
STEMI				
所有无阿司匹林禁忌证的患者初始口服负荷剂量 100~300 mg,并长期 100 mg/d 维持		I	A	文献[142, 149]
在阿司匹林基础上增加 1 种 P2Y ₁₂ 受体拮抗剂,并维持至少 12 个月,除非存在禁忌证(如出血风险较高)。选择包括		I	A	
替格瑞洛:无禁忌证患者给予负荷剂量 180 mg,维持剂量 90 mg,2 次/d		I	B	文献[158]
氯吡格雷:负荷剂量 600 mg,维持剂量 75 mg,1 次/d,用于无替格瑞洛或存在替格瑞洛禁忌者		I	B	文献[159]
首次就诊时给予 P2Y ₁₂ 受体拮抗剂		I	B	文献[160-162]
紧急情况、存在无复流证据或发生血栓并发症时使用 GPI		II a	C	
转运行直接 PCI 的高危患者可于 PCI 之前使用 GPI		II b	B	文献[163-165]

注:SCAD:稳定性冠心病,GPI:血小板膜糖蛋白 IIb/IIIa 受体拮抗剂,BMS:裸金属支架,DAPT:双联抗血小板治疗,PTCA:经皮冠状动脉腔内血管成形术

资料来源:《中国经皮冠状动脉介入治疗指南 2016》, 中银证券

2) PCI 术中抗凝治疗:

SCAD:

术中应用普通肝素 70~100U/kg;如有肝素诱导的血小板减少症,使用比伐芦定;高出血风险患者使用比伐芦定。

NSTE-ACS:

所有患者 PCI 术中在抗血小板治疗基础上加用抗凝药物;若出血风险为中高危,PCI 术前建议用磺达肝葵钠(2.5mg 皮下注射,1 次/d);对于拟行 PCI 且出血风险为中高危,PCI 术中抗凝建议选用比伐芦定(静脉推注 0.75mg/kg,继而 1.75mg/kg·h 静脉滴注,并以此剂量维持至 PCI 后 3~4h);PCI 术中使用比伐芦定作为普通肝素合用 GPI 的替代治疗;除非存在其他抗凝指征,PCI 后停止抗凝治疗。

STEMI:

所有患者 PCI 术中在抗血小板基础上加用抗凝药物;PCI 术中使用比伐芦定或普通肝素;接受静脉溶栓的 STEMI 高龄患者,P2Y₁₂抑制剂建议选择氯吡格雷,高龄患者应根据肾功能调整依诺肝素的剂量和皮下注射间隔时间,或用出血风险较低的磺达肝葵钠替代。

图表 35. 不同类型冠脉综合症抗凝治疗方案

推 荐	推荐类别	证据水平	证据来源
SCAD			
术中应用普通肝素 70 ~ 100 U/kg	I	B	文献[173]
如有肝素诱导的血小板减少症,使用比伐芦定(一次性静脉注射 0.75 mg/kg,随后 1.75 mg · kg ⁻¹ · h ⁻¹ 维持至术后 4 h)	I	C	
高出血风险患者,使用比伐芦定(一次性静脉注射 0.75 mg/kg,随后 1.75 mg · kg ⁻¹ · h ⁻¹ 维持至术后 3 ~ 4 h)	II a	A	文献[174-176]
依诺肝素 0.5 mg/kg 静脉注射	II a	B	文献[177]
NSTE-ACS			
所有患者 PCI 术中在抗血小板治疗基础上加用抗凝药物	I	A	文献[178]
综合考虑缺血和出血风险及有效性和安全性,选择性地使用抗凝药物	I	C	
PCI 术中使用比伐芦定(一次性静脉注射 0.75 mg/kg,随后 1.75 mg · kg ⁻¹ · h ⁻¹ 维持至术后 3 ~ 4 h)作为普通肝素合用 GPI 的替代治疗	I	A	文献[157, 168, 170-171, 179]
PCI 开始时,对未用其他抗凝剂患者,一次性静脉注射普通肝素 70 ~ 100 U/kg。合用 GPI 时,一次性静脉注射普通肝素 50 ~ 70 U/kg	I	B	文献[180-181]
PCI 开始时应用肝素抗凝的患者,可考虑在 ACT 监测下追加肝素 (ACT ≥ 225 s)	II b	B	文献[182]
PCI 术前使用磺达肝癸钠(2.5 mg/d)的患者,在 PCI 术中一次性静脉注射普通肝素 85 U/kg,或普通肝素 60 U/kg 合用 GPI	I	B	文献[180]
对皮下依诺肝素预处理患者,PCI 术中应考虑使用依诺肝素	II a	B	文献[183]
除非存在其他抗凝指征,PCI 后停止抗凝治疗	II a	C	
STEMI			
所有患者 PCI 术中在抗血小板治疗基础上加用抗凝药物	I	A	
综合考虑缺血和出血风险及有效性和安全性,选择性地使用抗凝药物	I	C	
常规静脉注射普通肝素 70 ~ 100 U/kg;如合用 GPI,一次性静脉注射普通肝素 50 ~ 70 U/kg	I	C	
PCI 术中使用比伐芦定(一次性静脉注射 0.75 mg/kg,随后 1.75 mg · kg ⁻¹ · h ⁻¹ 维持至术后 3 ~ 4 h)	I	A	文献[166-168, 171]

资料来源:《中国经皮冠状动脉介入治疗指南 2016》, 中银证券

3) 特殊 ACS 患者的药物选择:

如糖尿病、慢性肾病 (CKD)、复杂冠状动脉病变、拟接受非心脏外科手术、CYP2C19 慢代谢型及 HPPR 或正在口服抗凝药物的 SCAD 或 ACS 患者,其血栓或出血风险相对增高,应用抗栓药物要充分权衡。

- 对于糖尿病患者,抗血小板首选替格瑞洛,与阿司匹林联合至少 12 个月。
- 替格瑞洛对肾功能影响较小,对于 CKD 患者首选替格瑞洛。
- 根据 PLATO 研究结果,对 ACS 合并复杂冠脉病变患者,首选替格瑞洛。
- 对已知 CYP2C19 慢代谢型患者或血小板功能检测提示有 HPPR 者,如无出血高危因素,首选替格瑞洛。
- ACS 合并缺血性卒中/短暂性脑缺血发作 (TIA) 的患者同时为缺血与出血事件高危人群,建议抗血小板治疗 (P2Y12 优选替格瑞洛,有脑出血史不建议选用替格瑞洛);对于急性缺血性卒中合并房颤、合并颅内静脉系统血栓以及防治深静脉血栓的患者,可考虑抗凝治疗。

4) 对于 ACS 患者的治疗一般均推荐联用降脂药:

对 ACS 患者,无论是否接受 PCI 治疗,无论基线胆固醇水平高低,均应及早服用他汀,必要时联用依折麦布,使低密度脂蛋白 < 1.8mmol/L;对于冠心病患者,不论何种类型均推荐长期服用他汀类药物,使低密度脂蛋白 < 1.8mmol/L。MITRA PLUS 研究发现氯吡格雷联合他汀类药物能显著降低 ACS 患者 2 年死亡率以及死亡和脑卒中联合终点事件发生率,即他汀类药物对氯吡格雷的抗血小板作用无明显影响。

5) PCI 手术的相关并发症:

1. 一旦发生支架内血栓, 球囊扩张或重新置入支架是主要治疗方法, 必要时可给予冠脉内溶栓治疗。
2. 围术期出血是引发死亡及其他严重不良事件的主要危险因素(一项纳入 240 万患者的荟萃分析显示非穿刺部位和穿刺部位出血分别使围手术期死亡风险增加 4.0 倍和 1.7 倍), 出血后停用抗栓药物也可能导致血栓事件。多项研究显示, ACS 院内 30d 大出血发生率为 3.0%~8.3%。抗栓药物导致的出血中以消化道出血最为常见, 推荐 DAPT 期间联用 PPI。

对出血风险高的患者(如肾功能不全、高龄、有出血史、低体重、心力衰竭、高血压、糖尿病、贫血等), 围术期优先选择出血风险较小的抗栓药物, 如比伐芦定、磺达肝葵钠等。若出血风险大于缺血风险, 尽快停用抗栓药物, 若上述方法不满意可采用鱼精蛋白中和肝素。在停用阿司匹林或替格瑞洛 3d、氯吡格雷 5d 后, 再次权衡出血和再发缺血事件的风险, 适时恢复适度的抗栓治疗。

附件 2. 临床常用的降压药及伴其他并发症高血压患者用药介绍

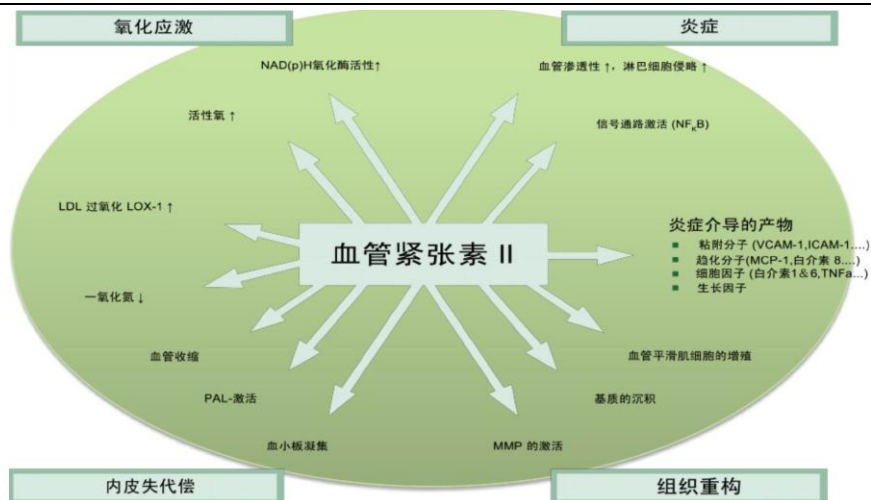
1) 临床常用的降压药介绍:

利尿剂: 根据药物作用的不同部位分为以下 4 类

- **碳酸酐酶抑制剂:** 乙酰唑胺通过抑制碳酸酐酶减少近曲小管上皮细胞内氢离子生成, 抑制钠钾离子交换, 促进钠离子排出产生利尿作用, 但受近曲小管以下各段肾小管代偿性重吸收, 利尿剂作用弱。
- **噻嗪类利尿剂:** 主要抑制远曲小管的 Na^+-Cl^- 共同转运载体, 影响尿液的稀释过程, 产生中等强度的利尿作用。根据分子结构又可分为噻嗪型利尿剂(如氢氯噻嗪、苄氟噻嗪)和噻嗪样利尿剂(如呋达帕胺和氯噻酮)。
- **髓袢类利尿剂:** 选择性地阻断髓袢升支粗段的 $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ 共同转运载体, 抑制肾对尿液的浓缩过程, 产生强大的利尿作用。如呋塞米、布美他尼。
- **保钾利尿剂:** 螺内酯通过拮抗醛固酮, 间接抑制远曲小管远端和集合管段的钠通道的 K^+-Na^+ 交换, 排钠保钾而产生低效利尿作用; 氨苯蝶啶则直接抑制该段的钠通道而利尿。阿米洛利可抑制该段的 H^+-Na^+ 交换而排 Na^+ 。

肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS) 抑制剂: 主要包括 ACEI、ARB 和肾素抑制剂 3 类药物。ACEI 降低循环中血管紧张素(Ang)II 水平, 消除其直接的缩血管作用, 此外, 其降压作用与抑制缓激肽降解、促进 Ang 1-7 的产生有关(其底物来源为 Ang 1-9, Ang 1-10, Ang II, ACEI 比 ARB 升高 Ang 1-7 的作用更显著)。ARB 阻断通过血管紧张素转化酶(ACE)生成的 Ang II 与 AT1 受体相结合发挥降压作用。肾素抑制剂能够抑制血管紧张素原分解产生 Ang I, 降压疗效与 ACEI、ARB 比较无优势, 应用受限。

图表 36. 肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS) 抑制剂的应用



资料来源：百度文库，中银证券

钙通道阻滞剂：其机制是抑制会使血管收缩的钙离子进入细胞，通过扩张血管、松弛血管平滑肌、减少末梢血管阻力实现降压。根据其化学结构和药理作用可分为两大类：1. 二氢吡啶类 CCB：主要作用于血管平滑肌上的 L 型钙通道，发挥舒张血管和降低血压的作用；2. 非二氢吡啶类 CCB（如维拉帕米、地尔硫卓）：对窦房结和房室结处的钙通道具有选择性，其扩张血管强度弱于二氢吡啶类 CCB，但是负性变时、降低交感神经活性作用是二氢吡啶类 CCB 不具备的。

肾上腺能受体阻滞剂：

- β 受体阻滞剂：通过选择性地与 β 受体结合产生多种降压效应，如降低心输出量、减少肾素释放及中枢交感神经冲动等。
- $\alpha 1$ 受体阻滞剂：该类药选择性阻滞血液循环或中枢神经系统释放的儿茶酚胺与突触后 $\alpha 1$ 受体相结合，通过扩张血管产生降压效应。
- 其他还有交感神经抑制剂、直接血管扩张剂、中枢性降压药等由于不良反应明显使用较少。

2) 伴其他并发症高血压患者用药：

- 高血压伴冠心病既要控制血压减少心脏负担，又要扩张冠脉改善心肌血液供应，推荐 β 受体阻滞剂和 ACEI 或 ARB 作为首选，心肌梗死及心绞痛首选 ACEI，因为它有保护血管内皮的作用。
- 高血压伴心绞痛患者推荐 β 受体阻滞剂和 CCB 联用（如国内唯一的尼群洛尔片，控制血压的同时对心率进行管理，防止了左室肥厚及相应的猝死），因为 CCB 具有抗动脉粥样硬化作用（动脉粥样硬化患者是首选）。
- 高血压伴高 Hcy 患者（卒中高风险）推荐马来酸依那普利叶酸片。
- 高血压合并房颤，RAAS 激活是高血压和房颤的共同病理基础，50% 以上的新房颤动合并高血压，推荐 ACEI/ARB 预防房颤的发生和进展，单药控制不良推荐与 CCB 或噻嗪类利尿剂联用。此类患者抗凝是基础性治疗，一般推荐口服华法林，对于适宜非维生素 K 拮抗剂类新型口服抗凝药（NOAC），优先推荐 NOAC（主要包括直接凝血酶抑制剂及 Xa 因子抑制剂）。
- 高血压合并卒中，血压与卒中发病风险呈对数线性关系，脑血管的发病、复发、预后均与高血压密切相关。推荐单用利尿剂或联合 ACEI，其他 3 种一线降压药也均可作为卒中一级和二级预防的降压治疗药物。
- 高血压合并心衰，优先选择 ACEI/ARB、 β 受体阻滞剂及醛固酮受体拮抗剂。推荐采取联合治疗，ACEI/ARB 与 β 受体阻滞剂联用，或 ACEI/ARB 与 β 受体阻滞剂及醛固酮受体拮抗剂联用。

- 高血压伴糖尿病推荐 ACEI 和 ARB 为首选降压药，单药控制不佳时，优先推荐 ACEI/ARB 为基础的联合用药。因为二者能够预防糖尿病患者微量蛋白尿进展为大量蛋白尿，延缓肾脏病进展。长效 CCB 是高血压合并糖尿病在 ACEI/ARB 治疗基础上首选的联合用药。
- 高血压合并慢性肾病，首选 ACEI 或 ARB，但对于 3~4 期 CKD 患者需谨慎使用 ACEI/ARB，需要严密监测血钾、血肌酐水平及 GFR 的变化，一般联用 CCB 或噻嗪类利尿剂。

3) 在研抗高血压药物：

- 血管活性肽酶抑制剂（VPI），既可抑制中性肽内切酶，又可抑制 ACE 的双重肽酶抑制剂，如奥帕曲拉、法西多曲等。
- 血管紧张素受体-脑啡肽酶双重抑制剂，Sacubitril/ Valsartan(LCZ696, Entresto)于 2015 年通过了美国 FDA 优先级审核，目前被指南列为治疗心力衰竭用药。
- 血管紧张素治疗性疫苗，靶向作用于 Ang II，使人体产生抗 Ang II 的抗体而有效降压，抗体应答效果持续时间长(可达 2~4 周)，仍处于临床阶段。
- 新型复方制剂，由 RAAS 抑制剂、CCB 与噻嗪类利尿剂三组分复方制剂，在欧美已进入临床应用，如阿利吉仑、氨氯地平及氯氯噻嗪组成，以及由替米沙坦、氨氯地平、氯氯噻嗪组成的复方制剂。还有其他与非降压药联合的复方制剂。

附件 3. 临床常见的降脂药介绍

调脂药主要分为降低胆固醇的药物和降低甘油三酯的药物：降胆固醇药物，抑制肝脏细胞内胆固醇的合成，加速 LDL 分解代谢或减少肠道内胆固醇的吸收，包括他汀类、胆固醇吸收抑制剂（依折麦布）、普罗布考、胆酸螯合剂等。降甘油三酯药物，有贝特类、烟酸类和高纯度鱼油制剂。

- 他汀类：能够抑制胆固醇合成限速酶 HMG-CoA 还原酶，上调细胞表面 LDL 受体，加速血清 LDL 分解代谢。在心血管病高危人群一级预防中的作用得到肯定，其抗炎作用是稳定和逆转斑块的重要机制。他汀类药物适用于高胆固醇血症、混合性高脂血症和动脉粥样硬化性心血管疾病患者 ASCVD。绝大多数人对他汀的耐受性良好，其不良反应多见于接受大剂量他汀治疗者（如肌痛、转氨酶升高等），所有他汀类药物均可引起肝酶升高、发生率不到 1%（单纯肝酶升高不代表肝损伤），失代偿性肝硬化及急性肝功能衰竭是他汀类药物禁忌症。长期服用他汀有增加新发糖尿病的危险，发生率约 10%~12%，属他汀类效应，他汀类对心血管疾病的总体益处远大于新增糖尿病危险，无论是糖尿病高危人群还是糖尿病患者，有他汀类治疗适应证者都应坚持服用此类药物。
- 胆固醇吸收抑制剂：有研究证实 ACS 患者在辛伐他汀基础上加用依折麦布能够进一步降低心血管事件，对改善 CKD 患者的心血管病预后也具有良好作用。对于中等强度他汀治疗胆固醇水平不达标或不耐受者，可考虑中低强度他汀与依折麦布联合治疗，联合治疗可使血清 LDL-C 在他汀治疗的基础上再下降 18% 左右，且不增加他汀类的不良反应。
- 普罗布考：通过掺入 LDL 颗粒核心中，影响脂蛋白代谢，使 LDL 易通过非受体途径被清除，适用于高胆固醇血症。常见不良反应为胃肠道反应，也可引起头晕、头痛、失眠、皮疹。
- 贝特类：通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 α 和激活脂蛋白脂酶而降低血清甘油三酯水平、升高 HDL-C 水平。
- 新型调脂药物：1. 微粒体 TG 转移蛋白抑制剂：洛美他派 2012 年 FDA 批准上市，用于治疗家族性高胆固醇血症，不良反应发生率较高。2. 载脂蛋白 B100 合成抑制剂：米泊美生 2013 年 FDA 批准上市用于治疗家族性高胆固醇血症，减少极低密度脂蛋白生成和分泌，降低低密度脂蛋白胆固醇水平。3. 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9（PCSK9）抑制剂：PCSK9 是肝脏合成的分泌型丝氨酸蛋白酶，可与 LDL 受体结合并使其降解，从而减少 LDL 受体对血清 LDL-C 的清除。欧盟医管局和美国 FDA 已批准 evolocumab 与 alirocumab 两种注射型 PCSK9 抑制剂上市。初步临床研究结果表明，该药可使 LDL-C 降低 40%~70%，并可减少心血管事件，至今尚无严重或危及生命的不良反应报道。他汀与 PCSK9 抑制剂联合应用已成为欧美国家治疗严重血脂异常尤其是高胆固醇血症（FH）患者的联合方式。

附件 4. HF-REF、HF-PEF 的治疗及常用高血压类药物

1) 慢性射血分数降低性心衰 (HF-REF, 左心室收缩功能降低) 的治疗:

A 阶段: 主要针对心力衰竭危险因素治疗, ACEI 或 ARB;

B 阶段: 主要预防及改善心室重构、预防心力衰竭的症状, ACEI 或 ARB、 β 受体阻滞剂;

C 阶段: 利尿剂、ACEI 或 ARB、 β 受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂 (MRA)、地高辛、伊伐布雷定;

D 阶段: 正性肌力药 (地高辛、多巴酚丁胺)、预防静脉血栓形成, 姑息治疗。

2) 射血分数保留性心衰 (HF-PEF) 的治疗:

急性失代偿期的 HF-PEF 的常有明显的水钠潴留表现, 如肺淤血水肿、体循环淤血水肿等, 严重者还出现血压下降甚至心源性休克。此时治疗重点为稳定血流动力学、消除水钠潴留, 急性症状缓解后, 部分患者转为慢性稳定期 HF-PEF, 患者的运动耐量降低并有发生猝死和血栓栓塞的危险。对于慢性 HF-PEF 在于控制病因、预防猝死、栓塞等并发症。

急性失代偿期治疗: 75% 以上的急性 HF-PEF 合并高血压, 需静注血管扩张剂, 如硝普钠、硝酸甘油等。对于淤血水肿患者静注袢利尿剂, 如呋塞米、布美他尼和托拉塞米。对于病情严重的血压下降患者首先选用升压药物, 保持收缩压 $>90\text{mmHg}$, 稳定血流动力学保护心、脑、肾等重要器官的灌注, 常用如多巴胺、去甲肾上腺素、肾上腺素等。快速心室率的心房颤动是 HF-PEF 急性失代偿的诱因, 在血压不低的患者中可应用艾司洛尔、地尔硫卓、维拉帕米等。对于病因治疗, 高血压和冠心病心肌缺血是 HF-PEF 急性发作和加重的最常见病因, 若合并高血压应用血管扩张剂, 如有冠心病心肌缺血应用阿司匹林、氯吡格雷、低分子量肝素。

慢性稳定期治疗: 口服维持剂量的利尿剂, 对于合并高血压患者可选 ACEI、ARB、长效 CCB、 β 受体阻滞剂。对于合并冠心病患者使用阿司匹林、硝酸酯、他汀类药物、CCB 等。对于合并心房颤动的患者, 均需口服抗凝药物以预防血栓和栓塞, 目前主要用华法林, 维持国际标准化比值 (INR) 为 2~3, 不能定期监测 INR 患者, 可选择新型口服抗凝药物如达比加群、利伐沙班等。

3) 治疗心衰常用的高血压类药物:

- 利尿剂: 有液体潴留证据的所有心力衰竭均应给予利尿剂。袢利尿剂, 适用于大部分心衰患者, 特别适用于有明显液体潴留或伴肾功能受损的患者, 常用的如呋塞米。噻嗪类利尿剂, 仅适用于有轻度液体潴留伴高血压而肾功能正常的心衰患者, 常用的如氢氯噻嗪。血管加压素 V2 受体拮抗剂, 如托伐普坦, 具有仅排水不利钠的作用, 适用于伴顽固性水肿或低钠血症患者。
- ACEI: 是高危患者 (冠心病、周围动脉疾病或卒中、以及合并糖尿病和其他主要危险因素、糖尿病合并吸烟或微量蛋白尿) 预防心衰的首选, 对控制危险因素和预防及延缓心室重构有重要价值, 是第一类证实能降低心衰患者死亡率的药物。在心衰四阶段均推荐使用, 而且 ACEI 应尽早和 β 受体阻滞剂联用, 所有 LVEF 下降的心衰患者必须且终生使用 (除非有禁忌症, 如曾发生血管神经性水肿、严重肾衰、双侧肾动脉狭窄及妊娠期女性, 或不能耐受可换用 ARB)。对于无症状左室功能不全 (左室射血分数 $<40\%$ 但无心衰临床症状和体征) 也推荐应用 ACEI。一般从起始小剂量开始使用, 一般每隔 2 周剂量倍增 1 次, 直至达到目标剂量。目标剂量: 贝那普利 10~20mg、每日 1 次; 福辛普利 20~30mg、每日 1 次; 培哚普利 4~8mg、每日 1 次; 依那普利 10mg、每日 2 次。
- β 受体阻滞剂: 交感神经长期激活是导致心功能下降恶性循环的重要环节。长期使用可恢复 β_1 受体的正常功能使之上调, 改善心衰患者的预后、降低死亡率和住院率, 猝死率降低 41%~44%, 同时改善左室功能和 LVEF。适用于结构性心脏病, 伴有 LVEF 下降的无症状心衰, 有症状的 NYHA 心功能分级 II~III 级、LVEF 下降、病情稳定的慢性心衰患者都需终生服用。
- 醛固酮受体拮抗剂: 醛固酮对心肌重构特别是促进心肌细胞外基质纤维增生的影响是独立和叠加于 Ang II 的。使用 ACEI 可以降低循环中醛固酮水平, 然而长期应用, 醛固酮水平却不能保持持续稳定的降低, 出现醛固酮逃逸, 如在 ACEI 基础上加用醛固酮受体拮抗剂对心衰患者有益。

损益表(人民币 百万)

年结日: 12月31日	2015	2016	2017E	2018E	2019E
销售收入	3,478	3,833	4,152	4,712	5,585
销售成本	(963)	(1,015)	(1,002)	(1,150)	(1,267)
经营费用	(987)	(1,105)	(1,387)	(1,525)	(1,826)
息税折旧前利润	1,528	1,713	1,763	2,037	2,493
折旧及摊销	(76)	(113)	(122)	(127)	(131)
经营利润(息税前利润)	1,452	1,601	1,642	1,910	2,362
净利息收入/(费用)	13	31	50	65	83
其他收益/(损失)	26	18	25	23	22
税前利润	1,491	1,650	1,716	1,999	2,467
所得税	(222)	(260)	(270)	(315)	(389)
少数股东权益	4	(6)	(7)	(8)	(10)
净利润	1,266	1,396	1,453	1,692	2,088
核心净利润	1,275	1,400	1,455	1,694	2,091
每股收益(人民币)	1.210	1.335	1.389	1.617	1.996
核心每股收益(人民币)	1.219	1.338	1.391	1.620	1.999
每股股息(人民币)	0.600	0.700	0.676	0.812	1.007
收入增长(%)	21	10	8	13	19
息税前利润增长(%)	24	10	3	16	24
息税折旧前利润增长(%)	24	12	3	16	22
每股收益增长(%)	(24)	10	4	16	23
核心每股收益增长(%)	(24)	10	4	16	23

资料来源: 公司数据及中银证券预测

现金流量表(人民币 百万)

年结日: 12月31日	2015	2016	2017E	2018E	2019E
税前利润	1,491	1,650	1,716	1,999	2,467
折旧与摊销	76	113	122	127	131
净利息费用	(13)	(31)	(50)	(65)	(83)
运营资本变动	(118)	(108)	35	(291)	(215)
税金	(218)	(267)	(270)	(315)	(389)
其他经营现金流	(162)	78	(81)	(122)	(67)
经营活动产生的现金流	1,056	1,435	1,471	1,332	1,844
购买固定资产净值	153	54	169	0	0
投资减少/增加	(27)	(46)	11	8	6
其他投资现金流	(573)	(539)	(338)	0	0
投资活动产生的现金流	(446)	(530)	(158)	8	6
净增权益	(628)	(732)	(707)	(849)	(1,053)
净增债务	60	0	(5)	0	0
支付股息	0	27	53	103	221
其他融资现金流	109	505	(6)	(37)	(138)
融资活动产生的现金流	(459)	(200)	(665)	(784)	(969)
现金变动	152	705	647	556	880
期初现金	851	1,005	1,714	2,361	2,917
公司自由现金流	610	905	1,313	1,340	1,850
权益自由现金流	657	873	1,258	1,275	1,767

资料来源: 公司数据及中银证券预测

资产负债表(人民币 百万)

年结日: 12月31日	2015	2016	2017E	2018E	2019E
现金及现金等价物	1,051	1,817	2,464	3,020	3,901
应收帐款	1,439	1,473	1,545	1,788	2,066
库存	341	323	393	512	579
其他流动资产	19	37	21	33	34
流动资产总计	2,849	3,651	4,424	5,353	6,580
固定资产	1,037	1,082	1,153	1,049	942
无形资产	1,201	1,255	1,231	1,208	1,184
其他长期资产	172	412	410	431	441
长期资产总计	2,409	2,748	2,794	2,688	2,568
总资产	5,387	6,534	7,355	8,153	9,245
应付帐款	170	77	153	98	163
短期债务	0	0	0	0	0
其他流动负债	429	892	906	924	924
流动负债总计	599	969	1,059	1,022	1,087
长期借款	60	45	40	40	40
其他长期负债	32	61	61	61	61
股本	1,046	1,046	1,046	1,046	1,046
储备	3,541	4,310	5,056	5,899	6,934
股东权益	4,587	2,905	6,102	6,945	7,980
少数股东权益	106	100	93	86	77
总负债及权益	5,387	6,534	7,355	8,153	9,245
每股帐面价值(人民币)	4.39	2.78	5.83	6.64	7.63
每股有形资产(人民币)	3.24	1.58	4.66	5.48	6.50
每股净负债/(现金)(人民币)	(0.90)	(1.60)	(2.22)	(2.75)	(3.59)

资料来源: 公司数据及中银证券预测

主要比率(%)

年结日: 12月31日	2015	2016	2017E	2018E	2019E
盈利能力					
息税折旧前利润率(%)	43.9	44.7	42.5	43.2	44.6
息税前利润率(%)	41.7	41.8	39.5	40.5	42.3
税前利润率(%)	42.9	43.1	41.3	42.4	44.2
净利率(%)	36.4	36.4	35.0	35.9	37.4
流动性					
流动比率(倍)	4.8	3.8	4.2	5.2	6.1
利息覆盖率(倍)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
净权益负债率(%)	净现金	净现金	净现金	净现金	净现金
速动比率(倍)	4.2	3.4	3.8	4.7	5.5
估值					
市盈率(倍)	33.0	30.0	28.8	24.7	20.0
核心业务市盈率(倍)	32.8	29.9	28.7	24.7	20.0
市净率(倍)	9.1	14.4	6.9	6.0	5.2
价格/现金流(倍)	39.6	29.2	28.4	31.4	22.7
企业价值/息税折旧前利润(倍)	26.8	23.4	22.4	19.1	15.3
周转率					
存货周转天数	93.3	119.4	130.5	143.6	157.1
应收帐款周转天数	143.9	138.7	132.7	129.1	125.9
应付帐款周转天数	14.4	11.7	10.1	9.7	8.5
回报率					
股息支付率(%)	49.6	52.4	48.6	50.2	50.4
净资产收益率(%)	30.3	37.3	32.3	25.9	28.0
资产收益率(%)	24.7	22.6	19.9	20.8	22.9
已运用资本收益率(%)	7.4	8.9	7.8	6.4	6.9

资料来源: 公司数据及中银证券预测

披露声明

本报告准确表述了证券分析师的个人观点。该证券分析师声明，本人未在公司内、外部机构兼任有损本人独立性与客观性的其他职务，没有担任本报告评论的上市公司的董事、监事或高级管理人员；也不拥有与该上市公司有关的任何财务权益；本报告评论的上市公司或其它第三方都没有或没有承诺向本人提供与本报告有关的任何补偿或其它利益。

中银国际证券股份有限公司同时声明，未授权任何公众媒体或机构刊载或转发本研究报告。如有投资者于公众媒体看到或从其它机构获得本研究报告的，请慎重使用所获得的研究报告，以防止被误导，中银国际证券股份有限公司不对其报告理解和使用承担任何责任。

评级体系说明

以报告发布日后公司股价/行业指数涨跌幅相对同期相关市场指数的涨跌幅的表现为基准：

公司投资评级：

买入：预计该公司在未来 6 个月内超越基准指数 20% 以上；
增持：预计该公司在未来 6 个月内超越基准指数 10%-20%；
中性：预计该公司股价在未来 6 个月内相对基准指数变动幅度在 -10%-10% 之间；
减持：预计该公司股价在未来 6 个月内相对基准指数跌幅在 10% 以上；
未有评级：因无法获取必要的资料或者其他原因，未能给出明确的投资评级。

行业投资评级：

强于大市：预计该行业指数在未来 6 个月内表现强于基准指数；
中性：预计该行业指数在未来 6 个月内表现基本与基准指数持平；
弱于大市：预计该行业指数在未来 6 个月内表现弱于基准指数。
未有评级：因无法获取必要的资料或者其他原因，未能给出明确的投资评级。

沪深市场基准指数为沪深 300 指数；新三板市场基准指数为三板成指或三板做市指数；香港市场基准指数为恒生指数或恒生中国企业指数；美股市场基准指数为纳斯达克综合指数或标普 500 指数。

风险提示及免责声明

本报告由中银国际证券股份有限公司证券分析师撰写并向特定客户发布。

本报告发布的特定客户包括：1) 基金、保险、QFII、QDII 等能够充分理解证券研究报告，具备专业信息处理能力的中银国际证券股份有限公司的机构客户；2) 中银国际证券股份有限公司的证券投资顾问服务团队，其可参考使用本报告。中银国际证券股份有限公司的证券投资顾问服务团队可能以本报告为基础，整合形成证券投资顾问服务建议或产品，提供给接受其证券投资顾问服务的客户。

中银国际证券股份有限公司不得以任何方式或渠道向除上述特定客户外的公司个人客户提供本报告。中银国际证券股份有限公司的个人客户从任何外部渠道获得本报告的，亦不应直接依据所获得的研究报告作出投资决策；需充分咨询证券投资顾问意见，独立作出投资决策。中银国际证券股份有限公司不承担由此产生的任何责任及损失等。

本报告内含保密信息，仅供收件人使用。阁下作为收件人，不得出于任何目的直接或间接复制、派发或转发此报告全部或部分内容予任何其他人，或将此报告全部或部分内容发表。如发现本研究报告被私自刊载或转发的，中银国际证券股份有限公司将及时采取维权措施，追究有关媒体或者机构的责任。所有本报告期内使用的商标、服务标记及标记均为中银国际证券股份有限公司或其附属及关联公司（统称“中银国际集团”）的商标、服务标记、注册商标或注册服务标记。

本报告及其所载的任何信息、材料或内容只提供给阁下作参考之用，并未考虑到任何特别的投资目的、财务状况或特殊需要，不能成为或被视为出售或购买或认购证券或其它金融票据的要约或邀请，亦不构成任何合约或承诺的基础。中银国际证券股份有限公司不能确保本报告中提及的投资产品适合任何特定投资者。本报告的内容不构成对任何人的投资建议，阁下不会因为收到本报告而成为中银国际集团的客户。阁下收到或阅读本报告须在承诺购买任何报告中所指之投资产品之前，就该投资产品的适合性，包括阁下的特殊投资目的、财务状况及其特别需要寻求阁下相关投资顾问的意见。

尽管本报告所载资料的来源及观点都是中银国际证券股份有限公司及其证券分析师从相信可靠的来源取得或达到，但撰写本报告的证券分析师或中银国际集团的任何成员及其董事、高管、员工或其他任何个人（包括其关联方）都不能保证它们的准确性或完整性。除非法律或规则规定必须承担的责任外，中银国际集团任何成员不对使用本报告的材料而引致的损失负任何责任。本报告对其中所包含的或讨论的信息或意见的准确性、完整性或公平性不作任何明示或暗示的声明或保证。阁下不应单纯依靠本报告而取代个人的独立判断。本报告仅反映证券分析师在撰写本报告时的设想、见解及分析方法。中银国际集团成员可发布其它与本报告所载资料不一致及有不同结论的报告，亦有可能采取与本报告观点不同的投资策略。为免生疑问，本报告所载的观点并不代表中银国际集团成员的立场。

本报告可能附载其它网站的地址或超级链接。对于本报告可能涉及到中银国际集团本身网站以外的资料，中银国际集团未有参阅有关网站，也不对它们的内容负责。提供这些地址或超级链接（包括连接到中银国际集团网站的地址及超级链接）的目的，纯粹为了阁下的方便及参考，连结网站的内容不构成本报告的任何部份。阁下须承担浏览这些网站的风险。

本报告所载的资料、意见及推测仅基于现状，不构成任何保证，可随时更改，毋须提前通知。本报告不构成投资、法律、会计或税务建议或保证任何投资或策略适用于阁下个别情况。本报告不能作为阁下私人投资的建议。

过往的表现不能被视作将来表现的指示或保证，也不能代表或对将来表现做出任何明示或暗示的保障。本报告所载的资料、意见及预测只是反映证券分析师在本报告所载日期的判断，可随时更改。本报告中涉及证券或金融工具的价格、价值及收入可能出现上升或下跌。

部分投资可能不会轻易变现，可能在出售或变现投资时存在难度。同样，阁下获得有关投资的价值或风险的可靠信息也存在困难。本报告中包含或涉及的投资及服务可能未必适合阁下。如上所述，阁下须在做出任何投资决策之前，包括买卖本报告涉及的任何证券，寻求阁下相关投资顾问的意见。

中银国际证券股份有限公司及其附属及关联公司版权所有。保留一切权利。

中银国际证券股份有限公司

中国上海浦东
银城中路 200 号
中银大厦 39 楼
邮编 200121
电话: (8621) 6860 4866
传真: (8621) 5888 3554

相关关联机构:

中银国际研究有限公司

香港花园道一号
中银大厦二十楼
电话: (852) 3988 6333
致电香港免费电话:
中国网通 10 省市客户请拨打: 10800 8521065
中国电信 21 省市客户请拨打: 10800 1521065
新加坡客户请拨打: 800 852 3392
传真: (852) 2147 9513

中银国际证券有限公司

香港花园道一号
中银大厦二十楼
电话: (852) 3988 6333
传真: (852) 2147 9513

中银国际控股有限公司北京代表处

中国北京市西城区
西单北大街 110 号 8 层
邮编: 100032
电话: (8610) 8326 2000
传真: (8610) 8326 2291

中银国际(英国)有限公司

2/F, 1 Lothbury
London EC2R 7DB
United Kingdom
电话: (4420) 3651 8888
传真: (4420) 3651 8877

中银国际(美国)有限公司

美国纽约市美国大道 1045 号
7 Bryant Park 15 楼
NY 10018
电话: (1) 212 259 0888
传真: (1) 212 259 0889

中银国际(新加坡)有限公司

注册编号 199303046Z
新加坡百得利路四号
中国银行大厦四楼(049908)
电话: (65) 6692 6829 / 6534 5587
传真: (65) 6534 3996 / 6532 3371