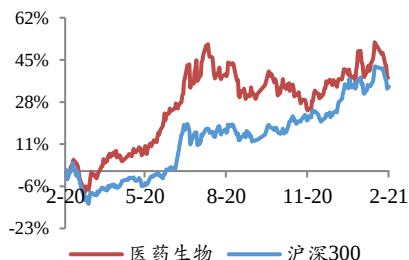


人纤维蛋白原十年回顾

行业评级：增持

报告日期：2021-02-26

行业指数与沪深 300 走势比较



分析师：李华云

执业证书号：S0010520110001

邮箱：lihy@hazq.com

相关报告

1. 泰坦科技业绩预告略超预期，双核驱动助力公司成长 2021-02-24
2. 群雄逐鹿，POCT 赛道未来可期--POCT 系列报告之二 2021-01-31
3. 业绩预告陆续发布，进一步增强 CXO 行业信心 2021-01-29

主要观点：

● 人纤维蛋白原平均中标价格近几年相对平稳

2017 年至 2020 年人纤维蛋白原产品价格相对平稳，2021 年初产品中标价格甚至略有下降。人纤维蛋白原在 2013 年国平均中标价格为 304 元/瓶（规格均为 0.5g/瓶），2015 年价格限制开放后产品价格有较明显上涨，到 2021 年平均中标价格变为 932 元/瓶，年复合增长率 13%，但是增幅主要来自 2015 年的涨价。

● 人纤维蛋白原目前仍主要通过血浆获取，短期替代风险较低

由于蛋白二聚体二硫键形成和稳定条件相对苛刻，活性蛋白质表达量相对较低，预计 3~5 年内，人纤维蛋白原仍主要通过血浆获取。早在 2008 年研究人员报道了利用酵母作为宿主细胞表达人纤维蛋白原的研究，但是表达量较少，表达量仅为 8mg/L，且需甲醇诱导表达。2016 年《重组人纤维蛋白原基因在毕赤酵母中的高效表达》的研究显示：将人纤维蛋白原的 3 个基因串联插入到真核表达载体 pGAPZαA 中，可成功获得重组人纤维蛋白原的毕赤酵母菌株。虽然 2016 年报道的毕赤酵母表达为组成型表达，不需要诱导，更适合工业上大规模生产。但是 2016 年的相关研究获得的人纤维蛋白原发酵产量约为 15mg/L，仍然无法满足大规模工业化的要求。

● 单人单次采浆预计含有人纤维蛋白原约 1.08~2.18g，工艺有提升空间

目前工业提取的工艺尚未触及上限，仍有提升空间。单人献血浆一般在 580ml（包含抗凝剂）。我们估算，剔除抗凝剂后，单人采浆约 544ml，单人单次采浆预计含有人纤维蛋白原约 1.08~2.18g。以行业内常用的重量单位计算，每吨血浆可提取的纤维蛋白原上限在 1.813~3.627kg。

● 投资参考

人纤维蛋白原市场销售主要集中在博雅生物和上海莱士 2 家公司，2 家合计占有全国过半市场份额。人纤维蛋白原市场规模从 2011 年的 0.4 亿元增长至 2020 年的 13.7 亿元，年复合增长率高达 48.53%，主要原因为 2011 年基数过低。2016 年人纤维蛋白原量价齐升之后，人纤维蛋白原市场在批签发数据下滑的情况下，产品单价并未有明显上涨。2020 年批签发量大幅提升，我们预计在批签发量大幅提升的背景下，人纤维蛋白原价格在 2021 年较难有上涨动力。但是随着产品渗透率的提升以及相关公司批签发的持续获批，人纤维蛋白原市场预计仍有相应增量。以长线视角，仍可关注头部血制品公司。

● 风险提示

浆站采浆量不达预期的风险，产品销售不达预期的风险，产品替代风险，政策风险。

正文目录

1 人纤维蛋白原是血制品的重要组成部分	4
1.1 人纤维蛋白原简介	4
1.2 人纤维蛋白原的分子结构为二聚体	4
1.3 人纤维蛋白原制剂在临床主要用于止血	6
1.4 人纤维蛋白原目前仍主要通过血浆获取	7
2 我国人纤维蛋白原市场规模不断增加	13
2.1 人纤维蛋白原批签发量年复合增长率达 27%	13
2.2 人纤维蛋白原销量持续上升，市场集中度明显	13
2.3 人纤维蛋白原平均中标价格近几年相对平稳	15
2.4 人纤维蛋白原 2020 年市场规模预计在 13.7 亿元	15
3 投资参考	16
风险提示:	17

图表目录

图表 1 单人单次采浆预计含有的人纤维蛋白原约 1.08~2.18G.....	4
图表 2 人纤维蛋白原二聚体结构示例	4
图表 3 人纤维蛋白原结构简介.....	5
图表 4 人纤维蛋白原分子结构图示.....	5
图表 5 人纤维蛋白参与的凝血示意图	6
图表 6 注射用纤原及外用纤原产品图示	7
图表 7 人纤维蛋白原含量检测方法.....	8
图表 8 人纤维蛋白原的常见提取和纯化方法.....	9
图表 9 人纤维蛋白原制备的前沿纯化方法及优缺点.....	10
图表 10 人纤维蛋白原制备过程病毒灭活方法及优缺点.....	11
图表 11 人纤维蛋白原制备过程中的冷冻干燥步骤及工艺优点.....	12
图表 12 2011-2020 年我国人纤维蛋白原批签发量	13
图表 13 2011-2020 年各公司人纤维蛋白原销量比较（单位：万瓶）	14
图表 14 2011-2020 年各公司人纤维蛋白原市场份额比较（单位：%）	14
图表 15 2011-2020 年各公司人纤维蛋白原累计销量之和占比.....	15
图表 16 2013-2021 年人纤维蛋白原全国平均中标价格（0.5G 规格）	15
图表 17 2011-2020 年我国人纤维蛋白原市场规模	16
图表 18 人纤维蛋白原相关血制品公司财务指标概览.....	17

1 人纤维蛋白原是血制品的重要组成部分

1.1 人纤维蛋白原简介

目前世界卫生组织确认的凝血因子共 13 个，大多由肝脏产生，正常情况下，所有凝血因子都处于无活性状态，以无活性酶原形式存在，当某一凝血因子被激活后，可使许多凝血因子按一定的次序先后被激活，逐级放大，直到纤维蛋白形成，血液发生凝固。

人纤维蛋白原 (Human Fibrinogen, Fg) (简称纤原)，也称人凝血因子 I (Human coagulation factor I, F I)，主要由肝脏实质细胞合成，是血浆蛋白的主要成分之一，血浆中纤原含量丰富，正常人血浆中约为 2~4g/L，是凝血系统中的“中心”蛋白质之一，是凝血过程中凝血因子相继激活的最终底物，具有止血功能，除直接参与凝血过程后期阶段，介导血小板聚集、影响血液黏度。

单人献血浆一般在 580ml(包含抗凝剂)。我们估算，剔除抗凝剂后，单人采浆约 544ml，单人单次采浆预计含有的人纤维蛋白原约 1.08~2.18g。以行业内常用的重量单位计算，每吨血浆可提取的纤维蛋白原上限在 1.813~3.627kg。

图表 1 单人单次采浆预计含有的人纤维蛋白原约 1.08~2.18g

产品名称	产品简称	人体血浆含量 (g/L)	单人单次献浆上限 (g)	单人单次采浆量上限 (ml)	剔除抗凝剂后的单人单次采浆量 (ml)	单人单次采浆预计含有的纤维蛋白原(g)
人纤维蛋白原	纤原、凝血因子 I	2~4	600	580	544	1.08~2.18

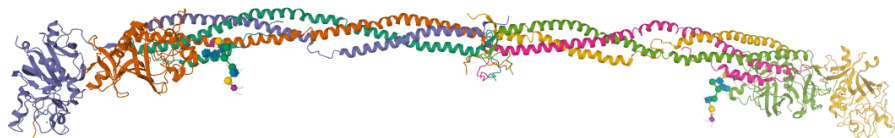
资料来源：《人纤维蛋白原的研究进展》，同路采浆站，华安证券研究所

1.2 人纤维蛋白原的分子结构为二聚体

(1) 纤维蛋白原为二聚体

纤原由完全相同的 2 个亚基组成共价二聚体，每个亚基含有 α (63.5 kDa)、 β (56 kDa)、 γ (47 kDa)3 条肽链。

图表 2 人纤维蛋白原二聚体结构示例



资料来源：RCSB PDB，华安证券研究所

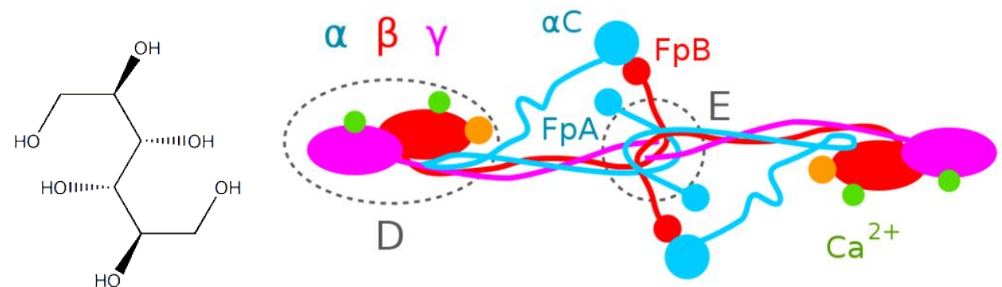
纤原的氨基酸残基数为 2964 个，分子量 340kDa，是一种大分子糖蛋白，电泳区带介于 β 和 α 球蛋白之间。等电点为 5.5，热稳定性差，加热至 47℃ 很快变性，56℃ 形成不可逆沉淀，半衰期 3~5 天。多肽链 A α 、B β 和 γ 链分别由 3 条独立的 mRNA 转录，这 3 条多肽链相连成簇，均为不连续的单一拷贝基因，共同位于第 4 号染色体的长臂 q23-q32 上，总基因长度为 50kb。

图表 3 人纤维蛋白原结构简介

纤原	蛋白结构类型	氨基酸残基数	分子量	蛋白变性温度	半衰期	编码基因总长度	基因所处染色体
人纤维蛋白原	二聚体	2964个	340kDa	47℃	3~5天	50kb	第4号染色体

资料来源：《人纤维蛋白原的研究进展》，华安证券研究所

图表 4 人纤维蛋白原分子结构图示



资料来源：CAS DataBase, Cardiovascular thrombus(2018)，华安证券研究所

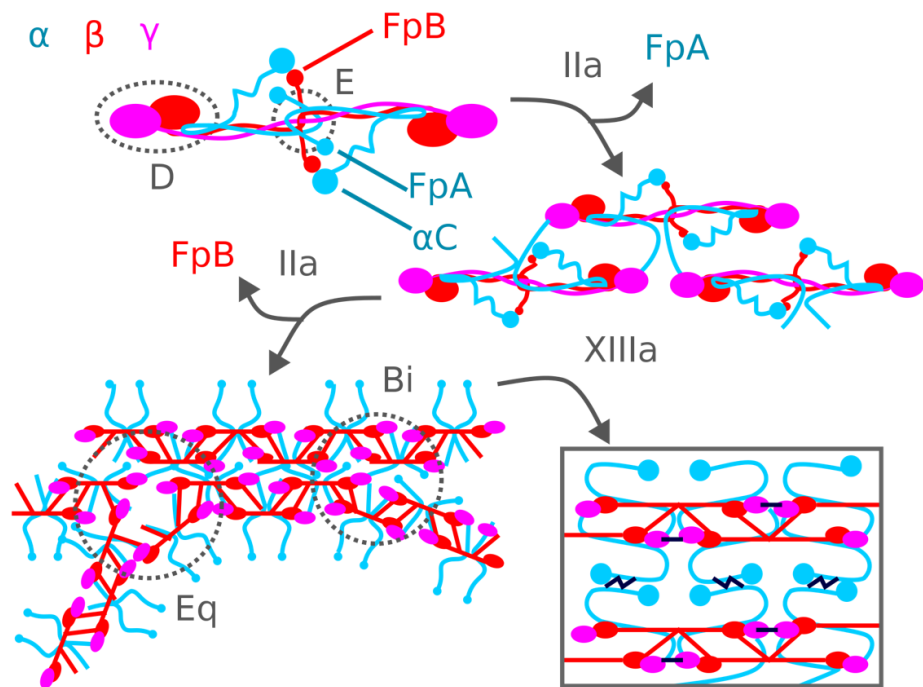
(2) 生理功能

纤原的生理功能是在体内经凝血酶作用转变为纤维蛋白，在凝血共同途径中发挥止血和凝血功能，并参与体内一系列病理、生理过程，如炎症、组织损伤、修复等。凝血共同途径是指从 FX 激活至纤维蛋白形成阶段，是内源、外源凝血的共同凝血途径，包括凝血酶形成和纤维蛋白形成两个阶段。

当凝血酶形成后，纤原转变为以氢键聚合的不稳定的可溶性纤维蛋白。由于纤原上有血小板糖蛋白 II b/III a 受体的配体位点，受体配体特异结合，进一步介导血小板聚集，使血小板嵌入纤维蛋白交联体中，增强血块稳定性，从而完成止血机制，达到止血目的。

纤原是血凝块形成、扩大和稳固的重要成分和底物。

图表 5 人纤维蛋白参与的凝血示意图



资料来源：Cardiovascular thrombus(2018)，华安证券研究所

1.3 人纤维蛋白原制剂在临床主要用于止血

纤原由健康人血浆，经分离、提纯，并经病毒去除和灭活处理、冻干制成。含适宜稳定剂，不含防腐剂和抗生素。目前，国内市场上纤原产品包括**注射用纤原**和**外用纤原制剂**。

(1) 注射用纤原

注射用纤原适用于先天性纤维蛋白原减少或缺乏症、先天性异常纤维蛋白原血症、原发性纤溶症；获得性纤维蛋白原减少症，如严重肝脏损伤、肝硬化、弥散性血管内凝血等疾病的治疗；临床上可用于产后、术后、创伤出血导致的凝血障碍，是纤维蛋白原水平的补充和替代。同时，对治疗血友病的合并症也有效果。

(2) 外用纤原制剂

外用纤原制剂，是经有效的病毒灭活处理，含纤原和凝血酶两种人血浆蛋白成分的生物制剂，包括纤维蛋白胶（Fibrinsealant, FS）、纤维蛋白贴（Fibrinpatch, FP）、纤维蛋白膜和纤维蛋白海绵等，在外科局部止血和创面渗血方面发挥着重要作用。外用纤原制剂止血机制包括：模拟凝血级联反应的最后阶段，凝血酶激活使形成纤维蛋白；使血小板凝聚止血；纤维蛋白贴黏附在出血伤口而堵塞创面，阻止血液冲开伤口起到物理止血的作用。

临床上提升血纤维蛋白原浓度 1g/L 需要 60mg/kg 纤维蛋白原浓缩物。《欧洲创伤性严重出血和凝血病管理指南》表明，当创伤患者明显出血，血栓弹力图全血黏弹性实验显示，功能性纤维蛋白原缺乏或纤维蛋白原水平低于 1.5~2.0g/L 时，宜采用初次凝血因子如纤维蛋白原浓缩剂和冷沉淀为基础的凝血功能维护，一般输注浓缩纤维蛋白原 3~4g 或冷沉淀 50mg/kg。值得关注的是严重创伤病人接受 3000ml 以上液体输注，若胶体液与晶体

液的比例 $\leq 1:2$ ，是创伤病人发生凝血功能障碍的独立危险因素，大量应用生理盐水可造成稀释性酸中毒，影响凝血酶生成和纤维蛋白聚集。

纤维蛋白原含量也是产后出血的重要预测因子。**纤维蛋白原每降低 1g/L，出血风险增加 2.63 倍。**有报道表明，产后出血时，血浆纤原水平是唯一与严重出血进展相关的独立危险因素。对于产后大出血患者，需严格监测其纤原水平，当其含量 $<1.5\text{g/L}$ ，宜进行纤维蛋白原补充纠正，输注纤维蛋白原浓缩物能快速将血纤维蛋白原水平提升至妊娠生理水平。越来越多的证据表明，使用纤维蛋白原可减少出血，降低红细胞和血小板的输注，同时不增加血栓形成风险。

图表 6 注射用纤原及外用纤原产品图示



资料来源：上海莱士，华安证券研究所

1.4 人纤维蛋白原目前仍主要通过血浆获取

早在 2008 年研究人员报道了利用酵母作为宿主细胞表达人纤维蛋白原的研究，但是表达量较少，表达量仅为 8mg/L ，且需甲醇诱导表达。2016 年《重组人纤维蛋白原基因在毕赤酵母中的高效表达》的研究显示：将人纤维蛋白原的 3 个基因串联插入到真核表达载体 pGAPZ α A 中，成功获得了重组人纤维蛋白原的毕赤酵母菌株，SDS-PAGE 和 Western blot 检测证实目的蛋白在发酵上清液中得到高效分泌表达，且分离纯化的蛋白具有生物凝集活性。虽然 2016 年报道的毕赤酵母表达为组成型表达，不需要诱导，更适合工业上大规模生产。但是 2016 年的相关研究获得的人纤维蛋白原发酵产量约为 15mg/L ，仍然无法满足大规模工业化的要求。

由于蛋白二聚体二硫键形成和稳定条件相对苛刻，活性蛋白质表达量相对较低，预计 3~5 年内，人纤维蛋白原仍主要通过血浆获取。

(A) 人纤维蛋白原的原料

目前，提取纤原的原料主要包括低温乙醇工艺产生的组分 I (F1) 沉淀和血浆冷沉淀两种。国内外大多数血液制品厂家基本以 F1 沉淀作为提取人纤原的原料。F1 沉淀主要含纤维蛋白原、FVIII、纤维结合蛋白 Fn 等成分。冷沉淀是新鲜冰冻血浆 (Fresh frozen plasma, FFP) 在低温解冻后产生的白色絮状沉淀，其中含丰富的 FVIII、von Willebrand 因子、纤维

蛋白原、纤维结合蛋白及XIII因子。同时冷沉淀也是制备FVIII的主要起始原料，目前，已有报道从冷沉淀同时提取FVIII和纤维蛋白原的工艺。

(B) 对人纤维蛋白原含量的检测方法已非常成熟

人纤维蛋白原含量检测方法有：凯氏定氮法、紫外分光光度法、基于全自动凝血仪的凝血酶凝固时间法（如 Von Clauss 法和凝血酶原-衍生法）等。

(I) 凯氏定氮法：对于纤原制剂，2015 年版《中国药典》三部要求，蛋白质含量测定采用凯氏定氮法。

(II) 紫外分光光度法：样品经过稀释后可直接测定，其原理是蛋白质分子中，酪氨酸、苯丙氨酸和色氨酸残基的苯环含有共轭双键，使蛋白质具有吸收紫外光的性质，一般在 280nm 处有最大吸收峰，其吸光度值正比于蛋白质含量，由此进行蛋白质含量的测定。紫外法测定的蛋白含量的浓度范围为 0.2~2mg/ml，影响因素有溶液的 pH、核酸类物质（如嘌呤、嘧啶等）、吸收光谱。利用紫外分光光度法测定可凝固蛋白含量，是一种基于凝血酶的功能测定法。

(III) 凝血酶凝固时间法：基于全自动凝血仪，如 Von Clauss 法和凝血酶原-衍生法（PT-衍生法）测定临床血浆标本中纤原含量的应用也日益广泛。

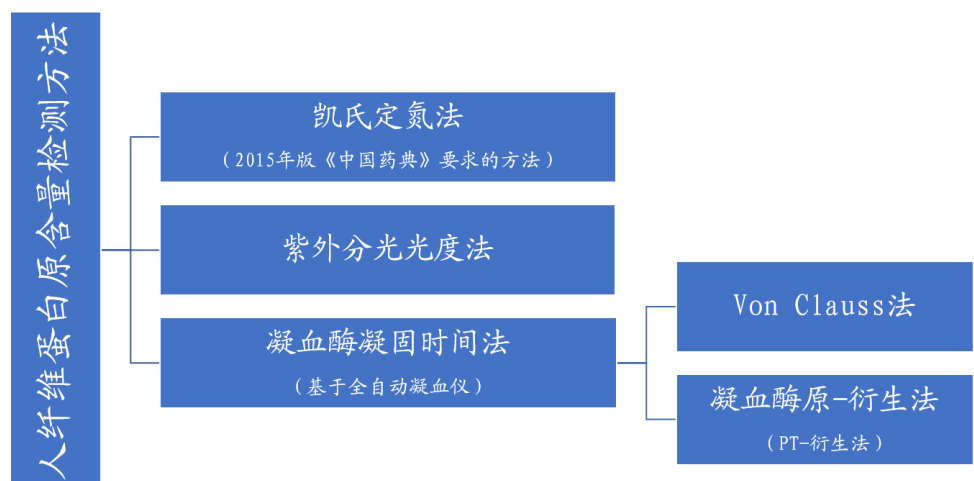
① Von Clauss 法

Von Clauss 法的原理是：凝血酶可将可溶性血浆纤原转变成不溶性的多倍体纤维素，在高浓度凝血酶及低浓度纤原（0.05~0.8g/L）条件下，血浆凝固时间由纤原浓度决定，在双对数坐标纸上作图，凝血酶时间与浓度呈负相关的线性关系。该法主要测定有凝血功能的纤维蛋白原水平，是纤维蛋白原含量和功能的综合反映，Von Clauss 法可用 Fg 试剂直接测定，影响因素较少，精密度和准确度较好。

② 凝血酶原-衍生法（PT-衍生法）

凝血酶原-时间衍生法，即 PT-衍生法或 PT-der 法，根据凝血酶原（PT）测定完成时，全部纤维蛋白原均变成纤维蛋白，其形成的浊度或吸光度的改变值与纤维蛋白的含量呈正比，因此可由产生的浊度推算出纤原含量，以此来检测其含量，是一种终点法检测。这种方法的特点是不加任何有关纤原测定的试剂，仅加凝血酶原时间测定试剂，仪器通过测定凝血酶原时间（PT）时，纤维蛋白原形成纤维蛋白（凝固），再根据纤维蛋白浊度换算出纤维蛋白原的含量，但不能反映纤维蛋白原的功能状态。

图表 7 人纤维蛋白原含量检测方法

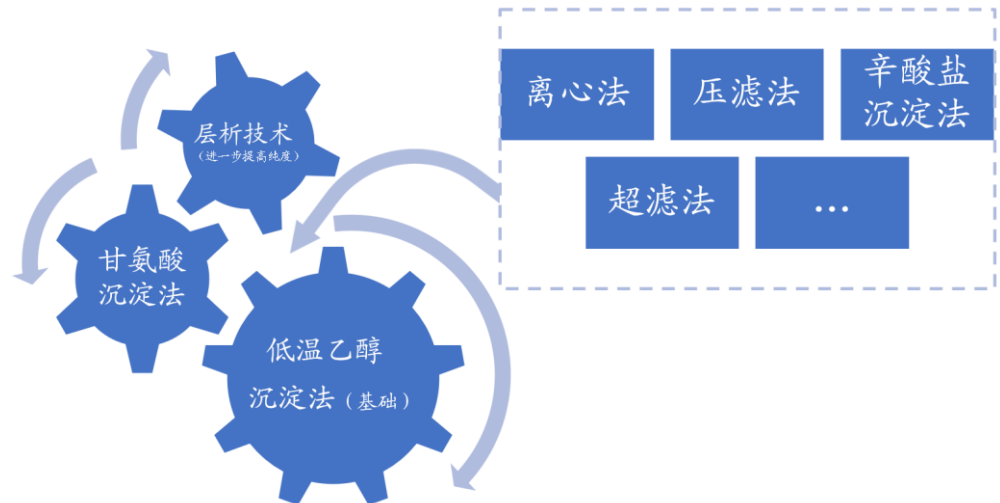


资料来源：《人纤维蛋白原的研究进展》，华安证券研究所

(C) 人纤维蛋白原的纯化方法

低温乙醇法是世界血浆蛋白分离工业化生产的基础，随着科技进步，血液制品分离纯化方法日益增多，如离心法、辛酸盐沉淀法、压滤法、层析法、超滤法等。提取和纯化纤原的方法有低温乙醇沉淀法和甘氨酸沉淀法，二者单独或组合应用，层析技术可进一步提高产品纯度。

图表 8 人纤维蛋白原的常见提取和纯化方法



资料来源：《人纤维蛋白原的研究进展》，华安证券研究所

法国 LFB 公司以从新鲜冰冻血浆分离出冷沉淀凝血因子后剩余的血浆再冰冻而成的冷上清为原料，从低温乙醇沉淀获得的 F1 沉淀中制备纤原，其工艺引入 DEAE 凝胶层析法捕获纤原，以 S/D 法、纳米膜过滤技术和干热灭活法（80℃/72h）三种方法进行病毒灭活和去除，使得制品安全性提升，但**该工艺中使用的冷沉淀血浆（CRP）已除去 60% 纤原，使得收率较低。**

德国 CSL 公司以冷沉淀为起始原料，经多次甘氨酸沉淀和氢氧化铝吸附，巴氏灭活法制备纤原，获得了纯度高，安全性好的制品，但工艺中大量引入 Al³⁺，终产品控制中应加入 Al³⁺ 残留的控制指标，否则有使患者致老年痴呆的风险。

邦和药业以组分 I 沉淀为原料，经溶解后通过离子交换层析法收集流穿液和洗涤液，两次甘氨酸沉淀法结合离子交换层析法制备纤原，离子交换层析法可去除纤维结合蛋白、S/D 试剂等。该工艺制备的最终制品中含 0.5% 左右的甘氨酸，与盐酸精氨酸联合作为制品稳定剂，能增强制品冻干后的稳定性，产品纯度为 87.4%。

近年来，也有企业从冷沉淀提取和纯化纤原。山东泰邦将冷沉淀溶解后，DEAE SephadexA-50 凝胶吸附去除维生素 K 依赖的凝血因子 FII、FVII、FIX、FX 后，调节 pH 值及温度，使得纤原 Fg、纤维结合蛋白 Fn 形成蛋白沉淀析出；上清液通过两步弱阴离子交换层析法，收集洗脱液以制备 FVIII，并收集该过程中含人纤原的层析流穿液和洗涤液，经

两次甘氨酸沉淀后提纯纤原。该方法提纯了FⅧ、Fg、Fn三种血液制品，且提纯的纤原纯度可达98%以上。该工艺中，三种蛋白质的收率和纯度效果依赖于层析条件、沉淀方法、温度、pH、电导率的最佳组合。最佳的沉淀条件是pH6.3，电导率3.0mS/cm，温度14℃。Fg和Fn的收率、纯度与电导率和pH密切相关，是关键工艺参数，电导率越低，pH越高，Fg和Fn越易吸附在层析柱上；调节参数配比，可使Fn的结合能力高于Fg，在适合条件下，结合率差异最大，可使Fg和Fn更好分离，保持高纯度和收率。不同层析条件下，当其pH为8.0，电导率为8.0mS/cm时，Fg和Fn的收率及纯度在较为均衡的状态。

江西博雅生物利用冷沉淀提取FⅧ后的废料，即收集离子交换层析制备FⅧ时的层析流穿液，且在流穿液中添加EDTA以除去Ca²⁺，通过两次低温乙醇沉淀结合一次甘氨酸沉淀制备纤原，该方法获得的制品纯度在85%以上。

上海洲跃生物将冷沉淀与组分I沉淀混合投料，同时制备高纯FⅧ及纤原，不仅缩短了生产周期，而且提高了两种制剂的收率，工艺过程包括冷沉淀与组分I沉淀同时投料并溶解、DEAE SephadexA-50凝胶吸附、S/D病毒灭活、阴离子交换柱层析、层析流穿液经两步低温乙醇沉淀纯化、除菌过滤、分装、冻干及干热病毒灭活制得纤原；层析洗脱液进一步经疏水柱层析，获得的洗脱液经超滤、纳米膜过滤、除菌过滤、分装、冻干及干热病毒灭活制得高纯FⅧ。

中原瑞德以新鲜冰冻血浆为原料，经过一次沉淀共沉出FⅧ和Fg，一次沉淀悬浮后离心得到上清液，经柱层析法和甘氨酸沉淀后获得纤原，**产品纯度在90%以上**。中原瑞德在一次甘氨酸沉淀后，加入了聚山梨酯-80进行沉淀溶解，可增强Fg在溶液中的溶解性和稳定性，进而提高制品质量、纯度和最终收率。同时，聚山梨酯-80也是一种表面活性剂和制品保护剂。

图表9 人纤维蛋白原制备的前沿纯化方法及优缺点

公司	前沿纯化方法	优点	缺点
法国LFB公司	引入DEAE凝胶层析法捕获纤原，以S/D法、纳米膜过滤技术和干热灭活法（80℃/72h）三种方法进行病毒灭活和去除。	制品安全性提升	冷沉淀血浆（CRP）已除去60%纤原，使得收率较低
德国CSL公司	以冷沉淀为起始原料，经多次甘氨酸沉淀和氢氧化铝吸附，巴氏灭活法制备纤原。	纯度高，安全性好	引入Al ³⁺ ，有使患者致老年痴呆的风险
邦和药业	以组分I沉淀为原料，经溶解后通过离子交换层析法收集流穿液和洗涤液，两次甘氨酸沉淀法结合离子交换层析法制备纤原。	增强制品冻干后的稳定性，产品纯度为87.4%	/
山东泰邦	冷沉淀溶解后，DEAE SephadexA-50凝胶吸附去除维生素K依赖的凝血因子FⅡ、FⅦ、FIX、FX后，调节pH值及温度，使得纤原Fg、纤维结合蛋白Fn形成蛋白沉淀析出；上清液通过两步弱阴离子交换层析法，收集洗脱液以制备FⅧ，并收集该过程中含人纤原的层析流穿液和洗涤液，经两次甘氨酸沉淀后提纯纤原。	提纯了FⅧ、Fg、Fn三种血液制品，且提纯的纤原纯度可达98%以上	/

江西博雅生物	利用冷沉淀提取FⅧ后的废料，即收集离子交换层析制备FⅧ时的层析流穿液，且在流穿液中添加EDTA以除去Ca ²⁺ ，通过两次低温乙醇沉淀结合一次甘氨酸沉淀制备纤原。	制品纯度在85%以上	/
上海洲跃生物	冷沉淀与组分I沉淀混合投料，同时制备高纯FⅧ及纤原	缩短了生产周期，提高了两种制剂的收率	/
中原瑞德	以新鲜冰冻血浆为原料，经过一次沉淀共沉出FⅧ和Fg，一次沉淀悬浮后离心得到上清液，经柱层析法和甘氨酸沉淀后获得纤原。在一次甘氨酸沉淀后，加入了聚山梨酯-80进行沉淀溶解。	产品纯度在90%以上；增强Fg在溶解液中的溶解性和稳定性，进而提高制品质量、纯度和最终收率	/

资料来源：《人纤维蛋白原的研究进展》，华安证券研究所

(D) 病毒灭活保证了血制品的安全性

血浆来源的凝血因子类制剂，有传播经血液制品传染疾病（如HBV、HCV、HIV、CMV、HTLV等）的风险。除了筛选献浆者、血浆检验之外，生产工艺中有效的病毒灭活和去除方法可进一步保证血液制品的安全性。

2002年，国家食品药品监督管理局（SFDA）发布的《血液制品去除/灭活病毒技术方法及验证指导》要求：凝血因子类制剂在生产过程中应有特定的灭活/去除脂包膜和非脂包膜病毒方法，可采用一种或多种联合进行病毒灭活/去除病毒。凝血因子类产品采用的病毒灭活方法有：有机溶剂/去污剂混合物（Solvent/detergent, S/D）法、干热灭活法、SDH法（S/D+干热法）、SDN法（S/D+纳米膜过滤法）。

目前，纤原制剂主要采用S/D法和干热灭活法（100℃/30min）以灭活脂包膜和非脂包膜病毒，纳米膜过滤技术去除非脂包膜病毒。S/D法不仅可以有效灭活脂包膜病毒，并且其中的聚山梨酯-80有助于甘氨酸沉淀溶解，增强纤原在溶解液中的溶解性和稳定性，但对人细小病毒（B19）、HAV等非脂包膜病毒无杀灭作用。干热法灭活原理是：制剂冻干后加热处理，处理条件包括60℃/96h、80℃/72h、100℃/30min，病毒复制所需的分子和结构发生改变，抑制其复制过程。干热法对B19等耐热性非脂包膜病毒有一定灭活效果，但无法完全阻断B19的传染，存在一定风险。有报道表明，残留水分分为0.5%~0.7%纤原，经100℃30min干热法灭活处理后，B19病毒仅降低（2~3）log。纤原制剂中存有一定的纤维结合蛋白Fn，干热灭活可造成Fn变性，使得制品皱缩，导致复溶时间延长（>20min），复溶后出现一定絮状沉淀。纳米膜过滤技术使用15~45nm之间的滤膜，截留大于滤膜孔径的非脂包膜病毒或其他病原体而去除，进一步保证制剂的安全性和生物活性。除此之外，华兰生物在原有SDH法的基础上，对所获得的纤原原液进行UVC照射法以灭活B19等耐热性非脂包膜病毒，保证制剂输注安全性。

图表 10 人纤维蛋白原制备过程病毒灭活方法及优缺点

	方法优点	方法缺点
有机溶剂/去污剂混合物法 (Solvent/detergent, S/D法)	灭活脂包膜病毒，聚山梨酯-80有助于甘氨酸沉淀溶解，增强纤原在溶解液中的溶解性和稳定性	对人细小病毒（B19）、HAV等非脂包膜病毒无杀灭作用

干热灭活法	制剂冻干后加热处理，处理条件包括 60℃/96h、80℃/72h、100℃/30min，病毒复制所需的分子和结构发生改变，抑制其复制过程。	对 B19 等耐热性非脂包膜病毒有一定灭活效果，但无法完全阻断 B19 的传染，存在一定风险；干热灭活可造成纤维结合蛋白 Fn 变性，使得制品皱缩，导致复溶时间延长（>20min），复溶后出现一定絮状沉淀
SDN 法 (S/D+纳米膜过滤法)	使用 15~45nm 之间的滤膜，截留非脂包膜病毒或其他病原体，进一步保证制剂的安全性和生物活性。	/
UVC 照射法	<u>华兰生物</u> 在原有 SDH 法的基础上，对所获得的纤原原液进行 UVC 照射法以灭活 B19 等耐热性非脂包膜病毒，保证制剂输注安全性。	/

资料来源：《人纤维蛋白原的研究进展》，华安证券研究所

（E）人纤维蛋白原后续制备工艺也较成熟

真空冷冻干燥通过降温处理使待干燥物品冻结，在真空下进行升华而去除水分的一种干燥方法，包括预冻阶段、升华阶段和解析阶段。该方法具有生物活性稳定、结构牢固、外观色泽好和残余水分少等优点。

预冻阶段，降低温度使其迅速达到制品共晶点之下而冻结，过冷温度越低，越易保持冻品原有结构，可减少由于温度引起的物质可溶性减少和生命特性的变化。一般降温速度影响冻结快慢，继而影响冰晶颗粒大小。通常纤原制剂的冻干厚度大，冻干周期在 4~8 天。冻干时易出现硬壳、分层、萎缩、结块等情况，复溶常超时。预冻过程增加回温处理可以减小由于成核温度差异造成的冰晶形态和大小分布的差异。

图表 11 人纤维蛋白原制备过程中的冷冻干燥步骤及工艺优点



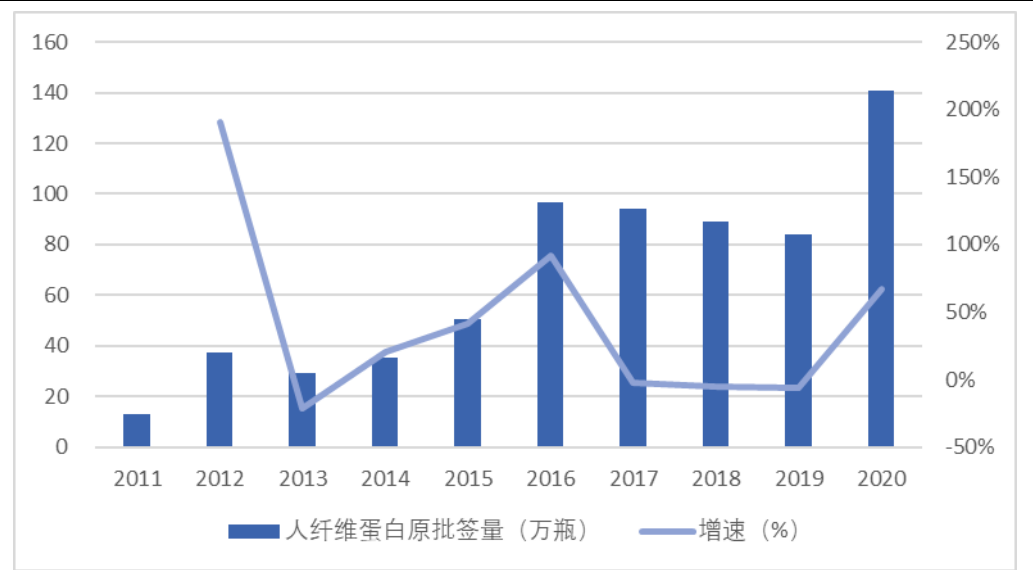
资料来源：《人纤维蛋白原的研究进展》，华安证券研究所

2 我国人纤维蛋白原市场规模不断增加

2.1 人纤维蛋白原批签发量年复合增长率达 27%

从近十年我国人纤维蛋白原批签发量来看,为了满足市场需求,批签发量呈逐年上升趋势。2011 年仅批签 12.8 万瓶,而 10 年后的 2020 年批签发量达到 140.7 万瓶,年复合增长率达 27%。(以下数据均为我国情况。)

图表 12 2011-2020 年我国人纤维蛋白原批签发量

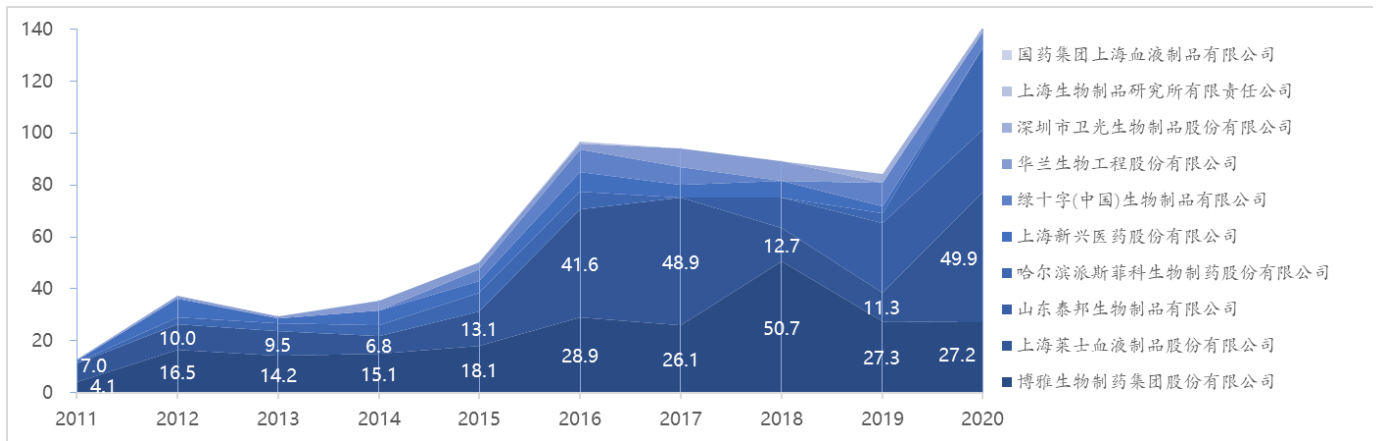


资料来源: Wind, 华安证券研究所

2.2 人纤维蛋白原销量持续上升, 市场集中度明显

从近十年我国人纤维蛋白原各公司销量与市场份额看,主要出现 2 大头部公司,分别是博雅生物和上海莱士。

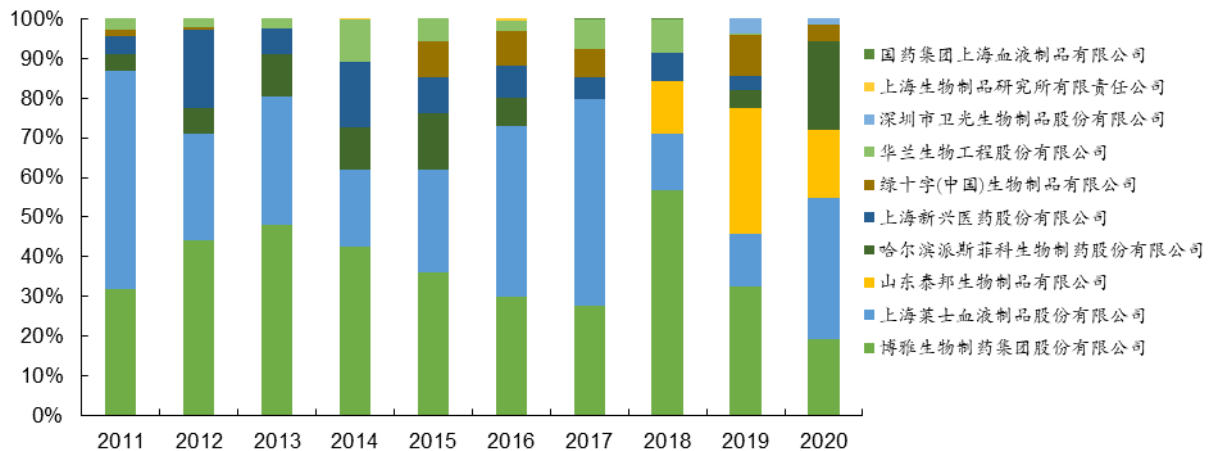
图表 13 2011-2020 年各公司人纤维蛋白原销量比较 (单位: 万瓶)



资料来源: Wind, 华安证券研究所

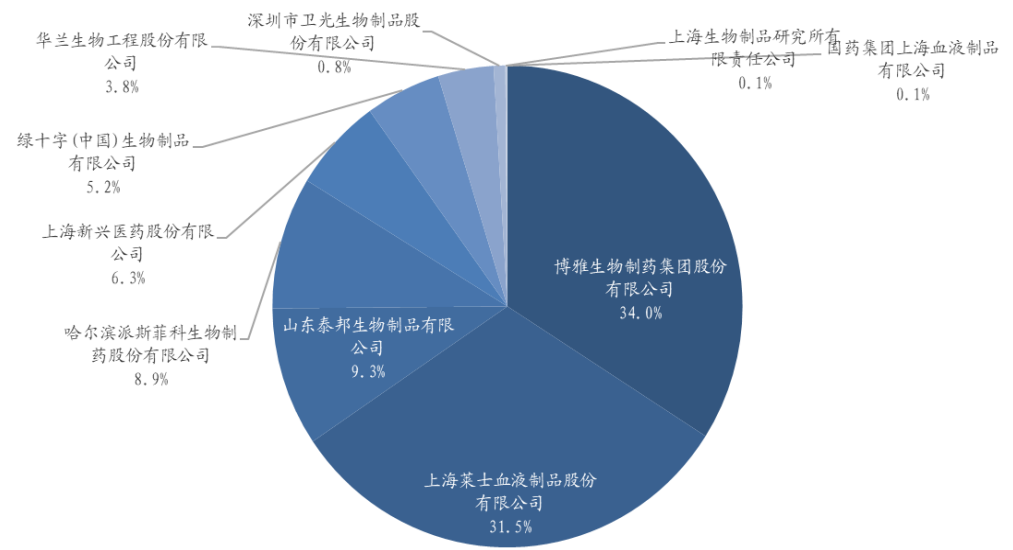
2020 年, 博雅生物销售人纤维蛋白原 27.2 万瓶, 占据全国市场的 19%, 博雅生物近 10 年总销售量占据全国 34%。第二大头部销售公司为上海莱士, 2020 年销售 49.9 万瓶, 占据全国市场的 35%, 近 10 年总销售量占据全国 31.5%。

图表 14 2011-2020 年各公司人纤维蛋白原市场份额比较 (单位: %)



资料来源: Wind, 华安证券研究所

图表 15 2011-2020 年各公司人纤维蛋白原累计销量之和占比

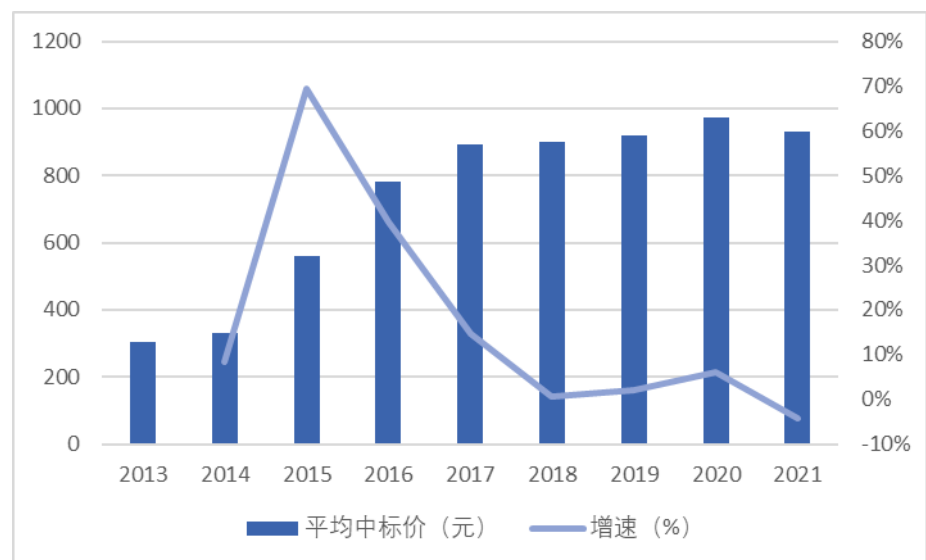


资料来源：Wind，华安证券研究所

2.3 人纤维蛋白原平均中标价格近几年相对平稳

人纤维蛋白原 2013 年国平均中标价格为 304 元/瓶（规格均为 0.5g/瓶），2015 年价格限制开放后产品价格有较明显上涨，到 2021 年平均中标价格变为 932 元/瓶，年复合增长率 13%。但是 2017 年至 2020 年产品价格相对平稳，2021 年初产品中中标价格甚至略有下降。

图表 16 2013-2021 年人纤维蛋白原全国平均中标价格（0.5g 规格）



资料来源：Wind，华安证券研究所

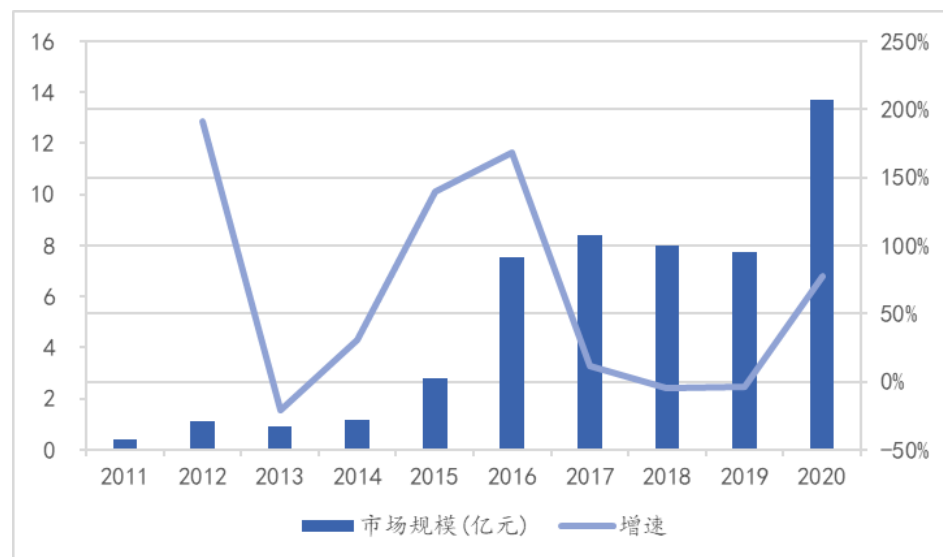
2.4 人纤维蛋白原 2020 年市场规模预计在 13.7 亿元

2011 年、2012 年中标价缺失，且 2011、2012 年批签发量较小，我们采用 2013 年的价格作为估算基数，预计与实际情况相符。

人纤维蛋白原市场规模从 2011 年的 0.4 亿元增长至 2020 年的 13.7 亿元，虽然年复合增长率高达 48.53%，但主要原因为 2011 年基数过低。综合前文数据，可以发现 2016 年人纤维蛋白原量价齐升之后，人纤维蛋白原市场在批签发数据下滑的情况下，产品单价并未有明显上涨。而 2020 年批签发量大幅提升，我们预计在批签发量大幅提升的背景下，人纤维蛋白原价格在 2021 年较难有上涨动力。

说明：批签发量与实际销售额存在时间差，本系列报告测算仅作为行业研究指引。

图表 17 2011-2020 年我国人纤维蛋白原市场规模



资料来源：Wind，华安证券研究所

3 投资参考

近年来，人纤维蛋白原制剂的需求快速增长，同时随着 2015 年，国家放开血制品最高零售价限制，人纤维蛋白原价格出现了明显提升，且因供需矛盾较大，使产品价格维持在高位。在原料血浆依然紧缺的今天，提高血浆的综合利用度，有利于解决临床人纤维蛋白原制剂匮乏的现状，为临床上产后、术后、创伤出血导致的凝血障碍提供支持和补充治疗，减少术后出血的发生。此外人纤维蛋白原还是一种军事战略储备药品，每年必须有一定的储备量。

上海莱士、博雅生物两家公司目前在人纤维蛋白原市场处于龙头地位，其他公司相关工作也在有序推进。以长线视角，仍可关注头部血制品公司。

图表 18 人纤维蛋白原相关血制品公司财务指标概览

股票代码	公司简称	营业收入	营业收入增 速	营收历史三 年复合增速	归母净利润	归母净利润 增速	归母净利润历史 三年复合增速
		2020Q1~Q3 (亿元)	2020Q1~Q3	2016~2019	2020Q1~Q3 (亿元)	2020Q1~Q3	2016~2019
002252.SZ	上海莱士	20.38	6%	4%	10.96	81%	-28%
300294.SZ	博雅生物	19.89	-5%	45%	2.24	-30%	16%

资料来源：Wind，华安证券研究所。上海莱士已发布业绩预告，年度业绩大幅提升主要因 GDS 股权收益，未在上表列示

附注：本文主要参考文献：

《全科医学临床与教育》2020 年 7 月刊登的《早期应用人纤维蛋白原对创伤患者凝血功能及预后的影响》

《中国医刊》2020 年 8 期刊登的《人纤维蛋白原对急性白血病患者凝血功能及出血风险的影响》

《山东医药》2017 年第 57 卷第 46 期《注射用人纤维蛋白原在心外科手术患者中临床应用分析》

《甘肃医药》2017 年 9 期刊登的《人纤维蛋白原的研究进展》

《中国生化药物杂志》2016 年 11 期刊登的《重组人纤维蛋白原基因在毕赤酵母中的高效表达》

风险提示：

浆站采浆量不达预期的风险，产品销售不达预期的风险，产品替代风险，政策风险。

重要声明

分析师声明

本报告署名分析师具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格，以勤勉的执业态度、专业审慎的研究方法，使用合法合规的信息，独立、客观地出具本报告，本报告所采用的数据和信息均来自市场公开信息，本人对这些信息的准确性或完整性不做任何保证，也不保证所包含的信息和建议不会发生任何变更。报告中的信息和意见仅供参考。本人过去不曾与、现在不与、未来也将不会因本报告中的具体推荐意见或观点而直接或间接接收任何形式的补偿，分析结论不受任何第三方的授意或影响，特此声明。

免责声明

华安证券股份有限公司经中国证券监督管理委员会批准，已具备证券投资咨询业务资格。本报告中的信息均来源于合规渠道，华安证券研究所力求准确、可靠，但对这些信息的准确性及完整性均不做任何保证。在任何情况下，本报告中的信息或表述的意见均不构成对任何人的投资建议。在任何情况下，本公司、本公司员工或者关联机构不承诺投资者一定获利，不与投资者分享投资收益，也不对任何人因使用本报告中的任何内容所引致的任何损失负任何责任。投资者务必注意，其据此做出的任何投资决策与本公司、本公司员工或者关联机构无关。华安证券及其所属关联机构可能会持有报告中提到的公司所发行的证券并进行交易，还可能为这些公司提供投资银行服务或其他服务。

本报告仅向特定客户传送，未经华安证券研究所书面授权，本研究报告的任何部分均不得以任何方式制作任何形式的拷贝、复印件或复制品，或再次分发给任何其他人，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。如欲引用或转载本文内容，务必联络华安证券研究所并获得许可，并需注明出处为华安证券研究所，且不得对本文进行有悖原意的引用和删改。如未经本公司授权，私自转载或者转发本报告，所引起的一切后果及法律责任由私自转载或转发者承担。本公司并保留追究其法律责任的权利。

投资评级说明

以本报告发布之日起 6 个月内，证券（或行业指数）相对于同期沪深 300 指数的涨跌幅为标准，定义如下：

行业评级体系

- 增持—未来 6 个月的投资收益率领先沪深 300 指数 5%以上；
- 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%以上；

公司评级体系

- 买入—未来 6-12 个月的投资收益率领先市场基准指数 15%以上；
- 增持—未来 6-12 个月的投资收益率领先市场基准指数 5%至 15%；
- 中性—未来 6-12 个月的投资收益率与市场基准指数的变动幅度相差-5%至 5%；
- 减持—未来 6-12 个月的投资收益率落后市场基准指数 5%至 15%；
- 卖出—未来 6-12 个月的投资收益率落后市场基准指数 15%以上；
- 无评级—因无法获取必要的资料，或者公司面临无法预见结果的重大不确定性事件，或者其他原因，致使无法给出明确的投资评级。 市场基准指数为沪深 300 指数。