



## 商业贸易

优于大市（维持）

### 证券分析师

郑澄怀

资格编号：S0120521050001

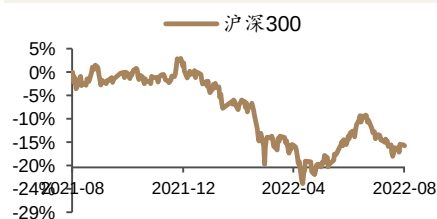
邮箱：dengch@tebon.com.cn

### 研究助理

易丁依

邮箱：yidy@tebon.com.cn

### 市场表现



### 相关研究

- 1.《北京城乡：拟重组转型人服行业，主业增长稳定，看好重组后发展潜力》，2022.7.18
- 2.《三问三答美妆 618，看国货龙头领衔行业疫后复苏》，2022.6.23
- 3.《行业对比深度：南百果西洪九，谁是鲜果行业未来龙头？》，2022.6.17
- 4.《美丽田园：从生美走出的国内领先健康与美丽管理服务提供商》，2022.6.16
- 5.《618 前瞻：活动力度加码，产品组合丰富，看好美护龙头表现》，2022.5.20

# 动物源 VS 基因工程技术对比，看胶原蛋白发展路径

——胶原蛋白系列深度——

## 投资要点：

- **导语：**本文为胶原蛋白系列首篇，行业尚处发展初期且技术为核心驱动，从胶原蛋白的基础结构和特征切入，重点分析动物源及基因工程制备过程流程及重难点，并以创尔生物及锦波生物为例说明，技术视角阐释应用领域差异，全方位剖析胶原蛋白未来发展路径。
- **科普篇：胶原蛋白是什么？（1）特征及结构：**胶原具有稳定空间结构，分子量为 300kDa，具有完整四级结构，保留三股螺旋结构，具有良好的生物活性及纤维结构，胶原蛋白、明胶、胶原蛋白肽在分子质量、氨基酸构成、性能及应用方面存在区别。**（2）分布及分类：**胶原蛋白占到人体蛋白质总量的 25%-30%，28 种胶原蛋白中 I 型、II 型、III 型占比为 90%，工业化生产以 I 型及 III 型为主。**（3）功效：**胶原具有止血、低免疫原性、细胞互相作用、生物相容性、生物可降解性等特性，可防治骨关节炎和骨质疏松症，改善皮肤水分、肤质和抗老化。
- **胶原蛋白如何制备？（1）动物源提取：**工艺成熟、活性高，但存免疫性及病毒性：（i）优缺点及难点：技术发展多年且胶原活性好，但存免疫性和病毒性两大痛点，提取难点在于灭菌、病毒灭活、免疫原清除、提纯、规模化生产等环节。（ii）提取环节：牛、猪、鱼及禽鸟类为原材料，牛和猪已形成产业化运用，原材料严格免疫保障安全性；主流提取方式为酸法及酶法。（iii）免疫原清除：六大因素影响免疫原性，清除方式多样，端肽去除可规避风险。（iv）分离提纯：明确分离纯化目的为核心，结合蛋白质特征选择提纯方式，技术参数影响运用及生产成本。**（2）基因工程源提取：**生物学特点优良，技术尚处于培育期：（i）优缺点及难点：解决动物源安全隐患问题，改善亲水性、免疫排异性，但产物无三螺旋结构，基因片段的选择、三螺旋结构的构建、细胞转染、蛋白纯化等环节为制备难点。（ii）表达前环节：蛋白序列、表达体系及辅助元件的不同，带来重组蛋白的种类多样化和功效专一性，提取前需明确重组片段。（iii）表达环节：基因工程提取胶原蛋白有五大表达体系，大肠杆菌及酵母成为首选生产菌种，但缺少空间结构且另需提纯环节。
- **动物源提取 VS 基因工程提取，应用端孰优孰劣？（1）生物医药：应用场景多元化，动物源胶原生物活性强，应用优势明显。（2）美容护肤：医美+护肤两大场景，性价比角度略有分化，（i）医美领域：动物源胶原促进填充部位胶原蛋白再生且效果更自然，领先于重组胶原；（ii）护肤品应用：有创面时，动物源胶原凭借大量羟基，具有良好保湿作用和修复力，应用领先；无创面时，重组胶原因生产成本低且保湿性好而领先。（3）食用：胶原有治疗和营养功效，性价比看基因工程占优。**
- **多措并举引领行业规范发展，风险等级严格划分。**多措并举引领胶原蛋白行业规范化、标准化，动物胶原采用最严格三类监管，重组胶原不低于二类。审批流程角度，医疗器械的注册周期较长，二类及三类械字号产品面临更高的生产技术要求，三类医疗器械另需国务院审批临床试验，行业监管严格且进入门槛较高。
- **投资建议：**胶原蛋白具有良好的理化特征及生物活性，在医疗器械、医美注射、护肤品、食品等领域，应用领域广泛、空间可期，在美容护肤领域将实现对玻尿酸的替代，行业内动物源及基因工程提取均存在壁垒，重点关注**华熙生物（动物源蛋白及重组胶原蛋白多维研发布局）、巨子生物（业务全方位布局，重组胶原蛋白开创者）、锦波生物（重组胶原蛋白领域领先，首个获得医美注射三类证企业，拟北交所上市）、创尔生物（活性胶原龙头，胶原敷料领先者，拟北交所上市）**。
- **风险提示：**行业监管政策调整风险；产品注册证收紧，拿证节奏或不及预期；技术进步不及预期；产品研发风险。

## 内容目录

|                                             |    |
|---------------------------------------------|----|
| 1. 科普篇：胶原蛋白是什么？ .....                       | 5  |
| 2. 动物源 VS 基因工程，全链条生产工艺流程对比 .....            | 9  |
| 2.1. 动物源提取：工艺成熟、活性高，但存免疫性及病毒性 .....         | 10 |
| 2.1.1. 提取环节：来源及生产工艺多样，已形成产业化生产 .....        | 11 |
| 2.1.2. 免疫原清除：应用核心风险，原材料控制叠加端肽清除有效控制 .....   | 13 |
| 2.1.3. 分离提纯：先看目的、再看蛋白质特征，影响产业化运用 .....      | 14 |
| 2.2. 基因工程源提取：生物学特点优良，技术尚处于培育期 .....         | 15 |
| 2.2.1. 蛋白序列及表达体系多样化重组蛋白，上游环节制造成本高昂 .....    | 16 |
| 2.2.2. 提取及提纯环节：大肠杆菌及酵母成为首选生产菌种，另需提纯环节 ..... | 17 |
| 2.3. 动物源提取 VS 基因工程提取，应用端孰优孰劣？ .....         | 18 |
| 2.3.1. 生物医药：应用场景多元化，动物源胶原优势明显 .....         | 19 |
| 2.3.2. 美容护肤：医美+护肤两大场景，性价比角度略有分化 .....       | 20 |
| 2.3.3. 食用：胶原有治疗和营养功效，性价比看基因工程占优 .....       | 22 |
| 3. 多措并举引领行业规范发展，风险等级严格划分 .....              | 24 |
| 3.1. 多措并举引领胶原蛋白行业规范化、标准化 .....              | 24 |
| 3.2. 风险等级划分：天然胶原三类、重组胶原不低于二类医疗器械 .....      | 24 |
| 3.3. 械字号产品审批流程长、生产工艺严要求 .....               | 25 |
| 4. 创尔 VS 锦波：群雄角逐，各显风骚，建议关注 .....            | 26 |
| 4.1. 动物源代表企业：创尔生物——活性胶原大规模无菌提取技术领先 .....    | 26 |
| 4.2. 基因工程代表企业：锦波生物——生物发酵制备技术实现行业突破 .....    | 28 |
| 4.3. 投资建议：关注巨子生物、锦波生物、创尔生物 .....            | 29 |
| 5. 风险提示 .....                               | 30 |

## 图表目录

|                                          |    |
|------------------------------------------|----|
| 图 1：胶原蛋白的螺旋结构示意图.....                    | 6  |
| 图 2：胶原蛋白三螺旋片段的模型和链间氢键 .....              | 6  |
| 图 3：胶原在体内以多级聚合的方式存在.....                 | 6  |
| 图 4：胶原蛋白类别及存在于人体的部位.....                 | 7  |
| 图 5：胶原蛋白的生物学特性和具体表征.....                 | 7  |
| 图 6：胶原蛋白在人体内的运用和具体表征 .....               | 8  |
| 图 7：胶原蛋白制备工艺的发展历史 .....                  | 9  |
| 图 8：动物源提取胶原蛋白流程 .....                    | 10 |
| 图 9：《胶原蛋白肽》准则划分四大类可使用原料 .....            | 11 |
| 图 10：长春博泰胶原材料选用长白山天然牧场延边黄牛胎牛皮 .....      | 11 |
| 图 11：动物提取胶原蛋白免疫原性的六大影响因素 .....           | 13 |
| 图 12：免疫原性有多种清除方法，端肽去除方式举例.....           | 14 |
| 图 13：根据蛋白质特征不同带来的分离提纯方式差异.....           | 14 |
| 图 14：重组蛋白生产工艺流程图 .....                   | 16 |
| 图 15：内源性 & 外源性因素导致皮肤老化.....              | 20 |
| 图 16：胶原蛋白与皮肤老化的关系.....                   | 20 |
| 图 17：各组小鼠不同时间创面愈合率比较.....                | 22 |
| 图 18：皮肤角质层含水量试验 .....                    | 22 |
| 图 19：常见的胶原蛋白产品 .....                     | 23 |
| 图 20：胶原蛋白粉和添加剂 .....                     | 23 |
| 图 21：锦波生物自研生物发酵制备重组人源胶原蛋白技术：八大维度保证 ..... | 29 |
| 表 1：胶原、明胶及胶原蛋白区别.....                    | 5  |
| 表 2：胶原蛋白主流提取方式的原理及优缺点 .....              | 9  |
| 表 3：动物胶原蛋白及重组胶原蛋白定义及代表公司.....            | 10 |
| 表 4：四类动物源提取胶原提取效率、优缺点及适用情况 .....         | 12 |
| 表 5：主动物源提取胶原蛋白的主要方式.....                 | 12 |
| 表 6：重组胶原蛋白生物学优点 .....                    | 15 |
| 表 7：重组胶原蛋白常用表达体系的异同、优缺点及产业化运用 .....      | 17 |
| 表 8：动物源胶原蛋白和重组胶原蛋白的理化性质对比.....           | 19 |
| 表 9：胶原蛋白在医疗健康领域的应用原理及优点 .....            | 19 |

|                                            |    |
|--------------------------------------------|----|
| 表 10: 胶原蛋白在各学科的应用及主要商品 .....               | 19 |
| 表 11: 国内外胶原蛋白填充剂对比 .....                   | 21 |
| 表 12: 医用敷料面膜头部品牌基本情况 .....                 | 22 |
| 表 13: 国内针对胶原蛋白推出的法律法规 .....                | 24 |
| 表 14: 国家药监局对重组胶原蛋白的医疗器械管理类别界定 .....        | 25 |
| 表 15: 创尔生物六大核心技术及相关专利 .....                | 27 |
| 表 16: 胶原溶液的核心技术关键指标对比 .....                | 27 |
| 表 17: 锦波生物自研生物发酵制备重组人源胶原蛋白技术: 两大应用阶段 ..... | 28 |

## 1. 科普篇：胶原蛋白是什么？

胶原广泛存在于人体之中。胶原蛋白是生物高分子，构成动物结缔组织中的主要成分，胶原的三股螺旋是由 3 条  $\alpha$  肽链相互缠绕成的右手超螺旋构象，肽链中含有大量甘氨酸、脯氨酸和羟脯氨酸，胶原是哺乳动物体内含量最多、分布最广的功能性蛋白，占到人体蛋白质总量的 25%-30%，正常人 90% 的胶原存在于皮肤和骨头中，胶原约占真皮结缔组织的 95%；人体正常骨骼中含有 80% 的胶原；肌腱组织中胶原含量高达 85%，胶原广泛存在于人体之中。

胶原蛋白是胶原的降解物，胶原降解时空间结构改变，应用领域不一。胶原具有稳定空间结构，分子量为 300kDa，具有完整的四级结构，三股螺旋结构没有改变，并保存良好的生物活性及纤维结构。胶原变性成明胶，三股螺旋结构被破坏，呈现自由的肽链或肽段，分子量在几 kDa 至几百 kDa 不等，彼时已失去生物活性。明胶继续降解后可得到胶原蛋白，降解过程也即胶原的三股螺旋结构彻底松开，成为三条自由的且多降解成多分散的肽链，其中还可能包括低聚肽，分子量在几千 Da 到几万 Da 之间不等。通过不同条件下的提取工艺，可以产生胶原、明胶和胶原蛋白，三者分子质量、氨基酸构成、性能及应用方面存在区别，带来其应用领域的差异，活性胶原以生物医学领域应用为主，明胶多用于食品及医疗保健品领域，而胶原蛋白的分子量较小，可应用于食品、美容、医疗保健品等领域，较少应用于生物医学。

表 1：胶原、明胶及胶原蛋白区别

|           | 胶原                                                                                                                                                 | 明胶                                                                                  | 水解胶原蛋白（也称胶原蛋白肽、胶原蛋白水解产物、胶原肽）                                                          |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 结构        | 完整的四级结构，三条肽链由共价键、氢键联结在一起，三股螺旋结构保持完整                                                                                                                | 胶原的降解产物，三股螺旋结构被破坏，基本不被共价键和氢键束缚，呈自由的肽链或肽段                                            | 三螺旋结构完全松开，成为三条互不联结的盘曲肽链，为多肽混合物，包括小肽（胶原蛋白肽）                                            |
| 结构示意图（图片） |                                                                 |  |  |
| 获取方法      | 低温下用胃蛋白酶提取的，仅作用胶原的端肽，不作用于胶原分子的螺旋结构，胶原未发生变性                                                                                                         | 高温作用破坏螺旋结构，存在部分螺旋链，高温下蛋白酶对胶原肽键的水解是随机的，水解得到的蛋白液组成较复杂，是相对分子质量从几千到几万的蛋白多肽的混合物          | 高温作用+蛋白酶水解胶原或明胶                                                                       |
| 动物蛋白质     | <div>动物蛋白质</div> <div>低温酶处理</div> <div>胶原蛋白</div> <div>第一步水解</div> <div>明胶</div> <div>第二步水解</div> <div>胶原蛋白肽</div> <div>第三步水解</div> <div>氨基酸</div> |                                                                                     |                                                                                       |
| 相对分子质量    | 分子量分布集中，约为 300kDa                                                                                                                                  | 分子量分布变宽，在几 kDa 至几百 kDa 不等                                                           | 分子量分布较宽，在几千 Da 到几万 Da 之间不等                                                            |
| 氨基酸组成     | 由 18 种氨基酸组成                                                                                                                                        | 同样由 18 种氨基酸组成                                                                       | 由小于等于 18 种氨基酸组成                                                                       |
| 水溶性       | 不溶于冷水和热水                                                                                                                                           |                                                                                     | 能溶于冷水                                                                                 |
| 再纤维性      | 有                                                                                                                                                  |                                                                                     | 无                                                                                     |
| 成膜性       | 成膜能力强，机械性能好                                                                                                                                        | 有成膜能力，机械性能一般                                                                        | 完全丧失成膜能力                                                                              |
| 细胞生物学     | 细胞繁育能力强                                                                                                                                            | 几乎无细胞繁育能力                                                                           |                                                                                       |
| 生物活性      | 促进表皮细胞的生长和繁育，具有生物活性                                                                                                                                | 无活性                                                                                 | 无活性                                                                                   |
| 应用        | 在生物医学领域应用广泛                                                                                                                                        | 在食品、医疗保健品等领域应用广泛                                                                    | 在食品、美容、医疗保健品等领域应用广泛                                                                   |

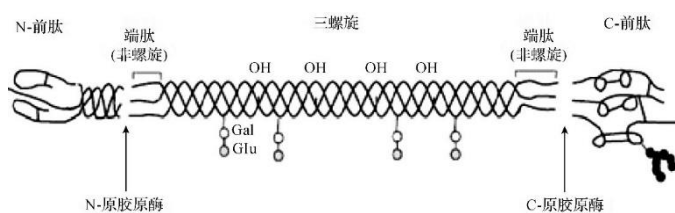
资料来源：《胶原蛋白的结构和消化吸收特性及营养价值评价进展\_余小月等》、《胶原、明胶和水解胶原蛋白的性能差异\_李国英等》、德邦研究所

国际纯粹化学与应用化学联合委员会将蛋白质的分子结构分为一级、二级、三级和四级，不同类别的蛋白质空间结构及作用效果均存在差异。



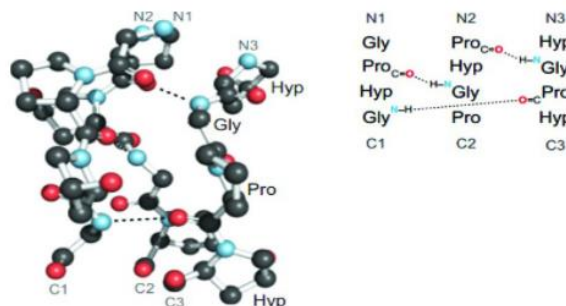
- 一级结构代表蛋白质中包含多少种氨基酸，每种氨基酸有多少个，这些氨基酸是怎样排列构成多肽链的，显著特点是其胶原域有甘氨酸-脯氨酸-羟脯氨酸、甘氨酸-脯氨酸-Y 和甘氨酸-X-Y (X、Y 代表除甘氨酸和脯氨酸以外的其他任何氨基酸残基) 三肽重复序列存在，氨基酸排列顺序决定了空间结构；
- 二级结构代表多肽主链骨架中的若干肽段所形成的规则的空间排列，由三条左手螺旋肽链组成的三股螺旋结构，多肽链中的甘氨酸、X、Y 残基位于同一水平面上，借助氢键形成了稳定的三螺旋结构；
- 三级结构即三股螺旋结构，是在二级结构的基础上，三条呈左手  $\alpha$  螺旋结构的多肽链相互缠绕形成右手复合螺旋结构，也称为原胶原或胶原分子，肽链之间的次级键具有稳定胶原蛋白结构的作用，同时交联可以连接胶原蛋白使得胶原纤维具有高抗张强度；
- 四级结构是指由多条肽链组成的分子更大的蛋白质，其中每条肽链都盘曲成特定的三级结构，按特定的方式接触排列形成更高层次的立体蛋白质分子，按规则平行排列成束，首尾错位 1/4，通过共价键搭接交联，形成稳定的胶原微纤维，并进一步聚集成束，形成胶原纤维，胶原蛋白四级结构对分子的大小、形状、生物功能起决定性作用。

图 1：胶原蛋白的螺旋结构示意图



资料来源：《基因工程技术生产重组胶原蛋白的研究进展\_魏春等》、德邦研究所

图 2：胶原蛋白三螺旋片段的模型和链间氢键



资料来源：《胶原蛋白热稳定性研究进展\_高玲玲等》、德邦研究所

图 3：胶原在体内以多级聚合的方式存在

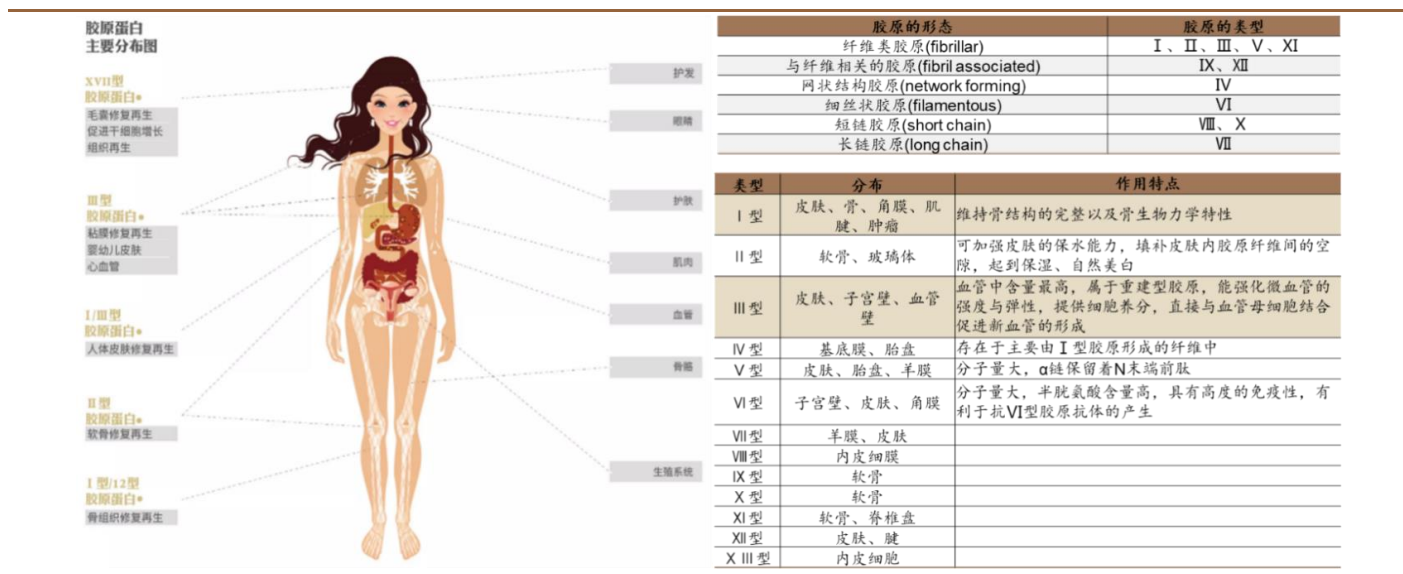


资料来源：《胶原蛋白的结构和消化吸收特性及营养价值评价进展\_余小月等》、德邦研究所

根据分布位置不同，胶原蛋白可分为 I、II、III 型，当前已形成产业化运用。胶原蛋白约占人体蛋白总量的 25%-30%，成年人体中大约有 3 公斤的胶原蛋白，其广泛分布于各组织中，并且具有维持皮肤和组织器官的形态和结构作用。根据组织部位、生理功能、分子结构不同，当前共形成 28 种胶原蛋白，以 I 型、II 型、

III型为代表的纤维胶原占全部胶原蛋白含量的90%左右，三种类型的胶原蛋白研究较为充分，当前已形成产业化运用。其中，I型胶原在动物体内含量最丰富，占胶原总量的80%以上，是最主要的胶原蛋白，普遍存在于皮肤、骨骼、角膜等部位，用于维持骨结构的完整性和骨生物力学特性；II胶原可加强皮肤的保水能力，填补皮肤内胶原纤维间的空隙，起到保湿、自然美白的作用；III型胶原蛋白可为细胞提供养分，直接与血管母细胞结合促进新血管的形成，存在于皮肤、血管壁中。正常婴儿皮肤III型胶原占80%，随着生长发育，III型胶原不断减少，I型胶原不断增加，成人皮肤胶原组成为I型占80%，III型占20%。多种胶原类型中，I型胶原和III型胶原蛋白与皮肤损伤修复过程和修复质量紧密相关，工业化生产中也以I型及III型胶原为主。

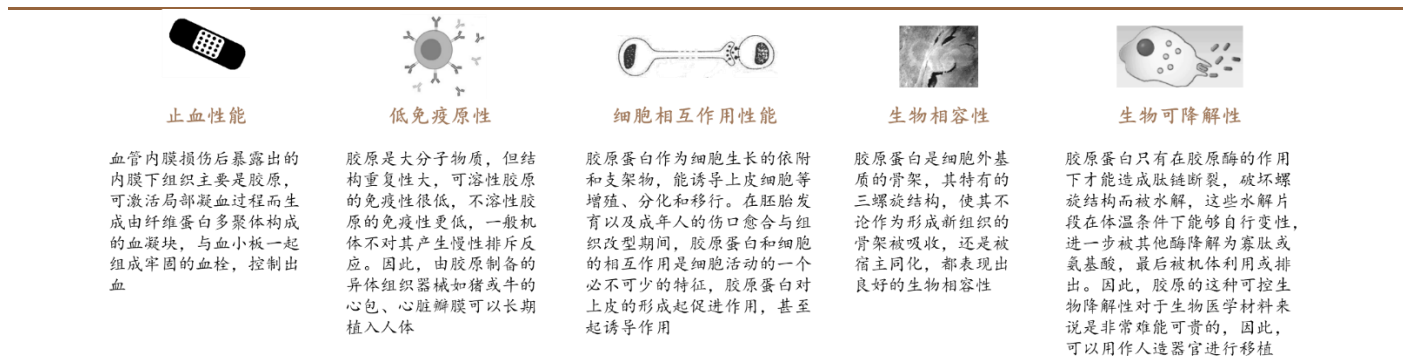
图4：胶原蛋白类别及存在于人体的部位



资料来源：锦波生物官网、《狭鳕鱼皮胶原蛋白结构和物理特性的研究\_闫鸣艳》、德邦研究所

**胶原蛋白具备多种生物特性，关键在于特有的三螺旋结构。**胶原蛋白特有的三重螺旋结构，大分子排列形成纤维互相交联的结构，构成了物理支架特征及生理调价功能的基础。胶原蛋白作为细胞外基质的主要组分，不仅起到物理的支架结构，同时还可通过细胞外基质受体分子与细胞间实现信号传递，参与调控细胞的行为。在生理调节功能方面，胶原蛋白的作用包括防治骨关节炎和骨质疏松症，改善皮肤水分、肤质和抗老化，抗过敏、免疫等方面，保护胃粘膜以及抗溃疡作用，抑制血压上升作用，特殊氨基酸具有防癌等功效。

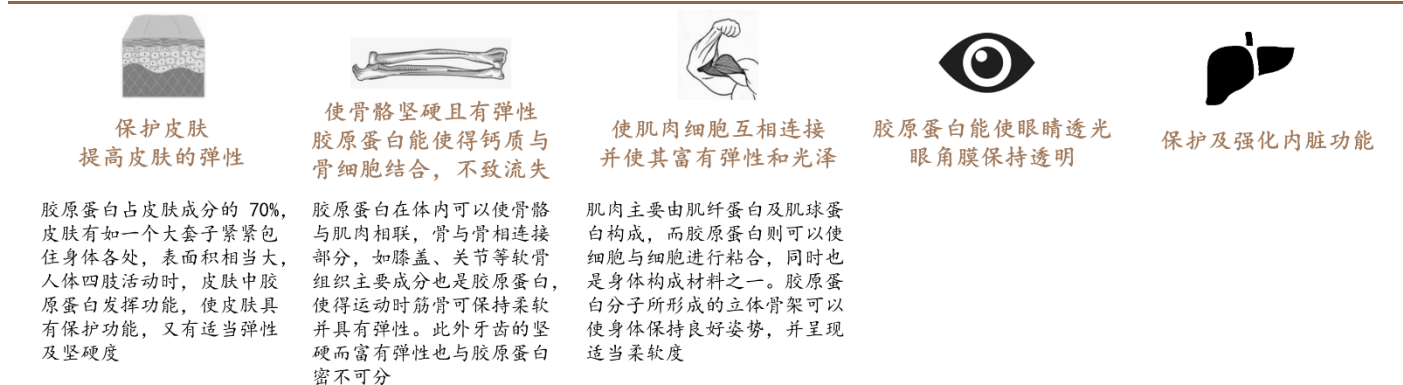
图5：胶原蛋白的生物学特性和具体表征



资料来源：《胶原蛋白在化妆品中的应用及研究进展\_吴铭等》、德邦研究所

**胶原蛋白兼具营养价值及生理调节功能。**胶原蛋白含有钾、钠、钙、镁等元素，同时含有硒、锗等微量元素，当人体氨基酸运输系统功能出现障碍时，对寡肽吸收效果更好，胶原蛋白可起到补充人体营养的作用。生理调节功能方面，胶原蛋白可防治骨关节炎和骨质疏松症，改善皮肤水分、肤质和抗老化，抗过敏、免疫作用，保护胃粘膜以及抗溃疡作用，抑制血压上升作用，特殊氨基酸具有防癌功效。

图 6：胶原蛋白在人体内的运用和具体表征



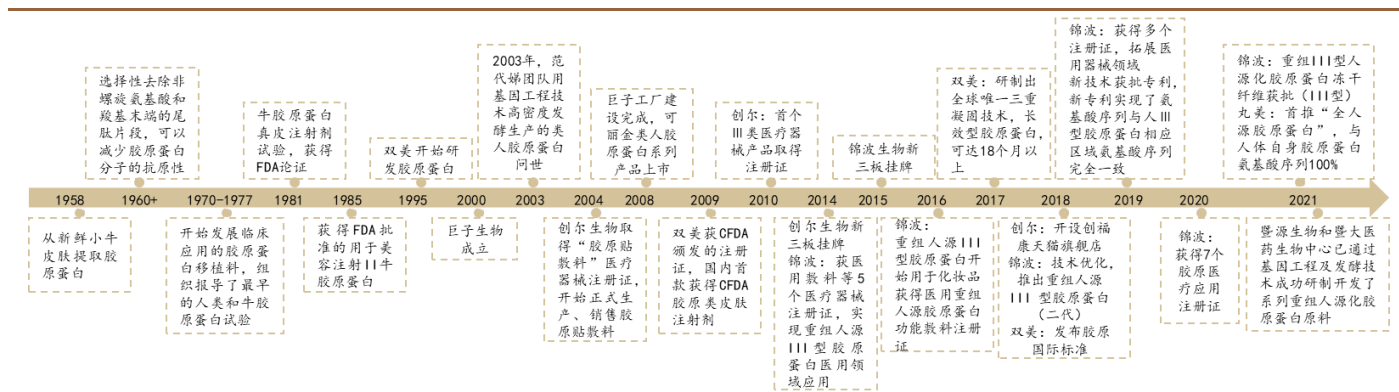
资料来源：《胶原蛋白在化妆品中的应用及研究进展\_吴铭等》、德邦研究所



## 2. 动物源 VS 基因工程，全链条生产工艺流程对比

胶原蛋白国内发展不足 30 年，未来资本将助推行业发展。海外对胶原蛋白的研究领先于国内，1958 年从牛皮肤提取胶原蛋白，60 年代去除氨基酸和羧基末端的尾肽片段，70 年开始临床应用，1981 年牛胶原蛋白真皮注射剂获得 FDA 论证。国内研发生产情况来看，台湾领先的胶原蛋白企业双美 1995 年开始研发胶原蛋白，巨子旗下的范代娣团队在 2003 年采用 PCR(聚合酶链式反应)扩增、重组转化、高密度发酵培养，得到首个国人自主研发的类人胶原蛋白。重组胶原蛋白领域，中国已经进行了产业化，大多数国家仍处于实验室阶段，国内整体研发水平领先于海外。21 世纪，胶原逐渐被应用于组织工程及组织医学，后拓展至干细胞转化、细胞培养、药物控释和医美等领域，国内外的研究和应用逐渐增加，创尔、锦波、巨子、双美等公司取得多个医疗器械注册证。创尔生物和锦波生物分别在 2014、2015 年新三板挂牌，当前拟 IPO 上市，巨子生物也有上市计划，未来将通过资本市场助推胶原蛋白发展。

图 7：胶原蛋白制备工艺的发展历史



资料来源：创尔生物官网、锦波生物招股说明书、巨子生物官网、双美官网、德邦研究所

目前主流的提取方法分为动物源提取及基因工程提取胶原蛋白。银耳、桃胶等含有植物胶原蛋白的食物，本质上为多糖，胶原蛋白的来源主要来自于动物以及重组人源胶原。动物源提取胶原蛋白的工艺较为成熟，门槛和成本较低，提取物活性较高，但会有提取物带有免疫性及病毒性问题，基因工程可有效对动物源提取的缺点进行改进，但国内对该种方法的研究尚处于早期阶段，基因工程得到的胶原蛋白与动物源仍存在一定差距，真正实现产业化运用仍需时日。

表 2：胶原蛋白主流提取方式的原理及优缺点

| 提取方法   | 原理                                               | 优点                                         | 缺点                                            |
|--------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| 动物源提取  | 通过酸法提取、碱法提取、酶解法提取、中性盐法提取及热水法提取                   | 技术较为成熟，门槛和成本较低，胶原活性好                       | 存在免疫性、病毒性两大问题                                 |
| 基因工程提取 | 将人体胶原蛋白基因进行特定序列设计、酶切和拼接、连接载体后转入工程细胞，通过发酵表达生产胶原蛋白 | 具有较好可加工性（如水溶性和乳化特性），能控制病毒传播风险，通过序列设计降低免疫原性 | 技术尚不成熟、难度大、成本高、产率极低，无证据表明重组胶原蛋白具有三螺旋结构，生物活性存疑 |
| 人胎盘提取  | 胎盘提取                                             | 价格昂贵，涉及违法                                  | 具有人胶原蛋白多种功能                                   |

资料来源：《胶原蛋白在化妆品中的应用及研究进展\_吴铭等》、《III型类人胶原蛋白在大肠杆菌重组表达及发酵制备\_李瑞琦等》、德邦研究所

政策出台限制胶原蛋白命名，推动行业规范发展。国家药监局 2021 年 3 月发布的《关于发布重组胶原蛋白生物材料命名指导原则的通告》中指出，重组胶原蛋白生物材料名称由核心词和特征词组成，按“特征词（如有）+核心词（A+B）”

结构编制，核心词 A 按照氨基酸序列片段划分为重组人胶原蛋白、重组人源化胶原蛋白及重组类胶原蛋白三类，特征词为 I 型、III 型、其他或缺省，2021 年年内推出两项胶原蛋白专项政策，厘清行业发展。同时，行业内多以重组人源化胶原蛋白为主，生产的胶原类型以 I 型及 III 型为主。

表 3：动物胶原蛋白及重组胶原蛋白定义及代表公司

| 动物源胶原蛋白 |                                    | 重组胶原蛋白                                              |                                                         |
|---------|------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
|         |                                    | 重组人胶原蛋白                                             | 重组人源化胶原蛋白                                               |
| 定义      | 由动物结缔组织中提取的动物源胶原蛋白的全长氨基酸序列，具有三螺旋结构 | 由 DNA 重组技术制备的人胶原蛋白特定型别基因编码的全长氨基酸序列，且有三螺旋结构          | 由 DNA 重组技术制备的人胶原蛋白特定型别基因编码的全长或部分氨基酸序列片段，或是含人胶原蛋白功能片段的组合 |
| 氨基酸序列长度 | 全长氨基酸序列                            | 全长氨基酸序列                                             | 全长或部分氨基酸序列片段，或是含人胶原蛋白功能片段的组合                            |
| 代表公司    | 创尔生物、双美、崇山生物、长春博泰、浙江珂蕾佳生物、重庆可劳德    | 锦波生物、巨子生物、贝迪生物、北京益而康、江山聚源生物、江苏创健医疗、暨源生物、陕西慧康生物、丸美股份 |                                                         |

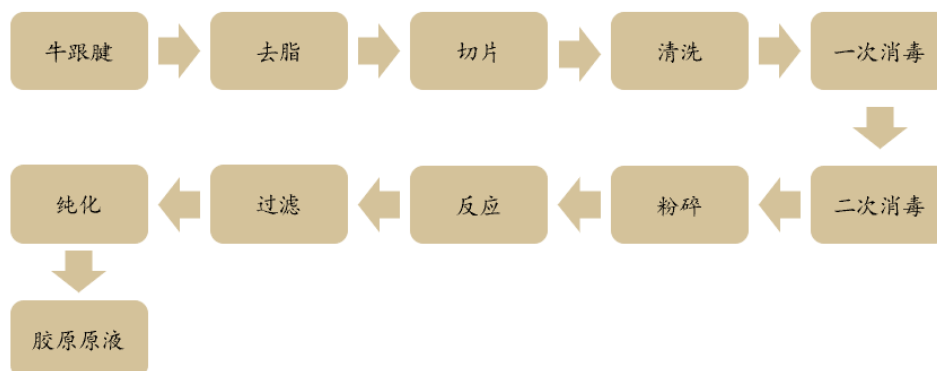
资料来源：国家药监局、德邦研究所

## 2.1. 动物源提取：工艺成熟、活性高，但存免疫性及病毒性

创尔生物通过动物源提取胶原蛋白，在行业内处于领先地位，用动物源提取胶原蛋白面临免疫性和病毒性两大问题。（1）免疫性：动物体内和人体内的胶原蛋白氨基酸序列不同，需通过增加工艺以降低产品的免疫原性，避免人体产生组织排异性；（2）病毒性：动物来源的胶原蛋白大多为混合物，生产时需要排除疯牛病、口蹄疫等人畜共患病毒，组织内的胶原蛋白形成了刚性结构纤维，操作时易引起分子链断裂，导致三螺旋结构断裂及丧失生物活性。

通过动物源提取胶原蛋白的流程为：动物相应的部位→去脂→切片→清洗→消毒→粉碎→反应→过滤→纯化→得到胶原原液，而用动物源提取胶原蛋白技术上的难点在于灭菌、病毒灭活、免疫原清除、提纯、规模化生产等环节。

图 8：动物源提取胶原蛋白流程



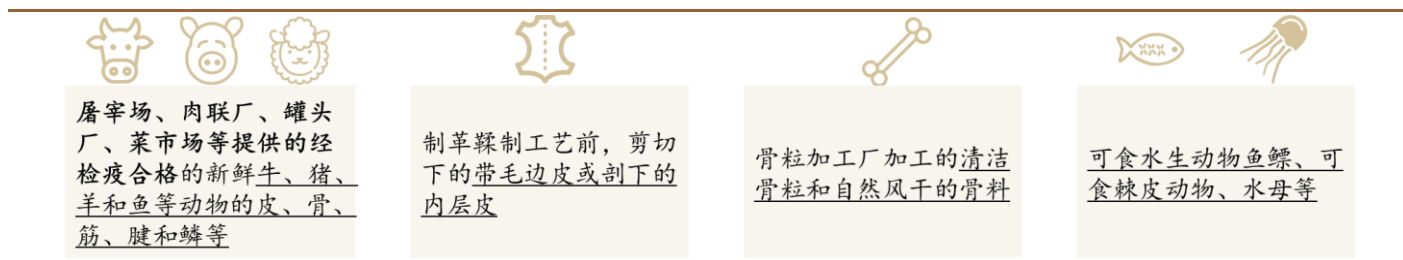
资料来源：创尔生物招股说明书、德邦研究所

### 2.1.1.1. 提取环节：来源及生产工艺多样，已形成产业化生产

**胶原蛋白提取从陆生哺乳动物→水产品→农产品。**胶原蛋白通常是从陆生哺乳动物中提取，猪和牛的皮、骨头是胶原蛋白的主要来源，考虑到哺乳动物有口蹄疫、疯牛病的风险，人们开始采用鱼鳞、鱼骨、鱼皮作为制备胶原蛋白的原料。水产品加工副产物约 30% 为鱼皮和鱼骨，其具有高胶原蛋白且更安全的特性，另外，产业开始研究从鸡蛋膜、鸡皮、牛蛙皮及兔肉等加工副产物中提取胶原蛋白。

**养殖基地资质决定原料品质，安全性无需过分担忧。**消费者的一个误区在于，从哺乳动物中提取胶原蛋白会有口蹄疫及疯牛病风险，近海或养殖鱼类受到不同程度的污染。实际上，原料养殖基地和养殖过程控制较好，2018 年 6 月国家卫健委及国家市监局联合发布的《胶原蛋白肽》中，要求原料需要由屠宰场、肉联厂、罐头厂、菜市场提供的经检疫合格的新鲜动物的器官，原料安全受到保证，品质好坏则取决于原料养殖基地的资质。以长春博泰为例，其宣称选用长白山天然牧场延边黄牛胎牛皮，各项指标全程监控，可得到 99.99% 超高纯度牛胶原。我们认为，上游原材料产能略受限制，对上游形成严监管，同时随着胶原蛋白的应用领域增加，未来行业需求将增长，更为考验生产厂商与原料商的合作关系。

图 9：《胶原蛋白肽》准则划分四大类可使用原料



资料来源：国家卫健委及国家市监局联合发布的《胶原蛋白肽》、德邦研究所

图 10：长春博泰胶原材料选用长白山天然牧场延边黄牛胎牛皮



资料来源：弗绥官网、德邦研究所

**动物胶原来源：牛和猪已形成产业化运用。**从不同原料来源的胶原蛋白肽中含有的特征性氨基酸羟脯氨酸含量来看品质，畜禽皮>淡水鱼皮鱼鳞>深海鱼皮，实际生产过程中，畜禽皮骨及淡水鱼鱼皮鱼鳞的原料来源得以充足保证，并且其胶原含量达 20%-30%，含量高于牛和猪的 10%-20%，但应用范围以食品为主，较少应用于医疗及化妆品领域。牛胶原及猪胶原的提取率较高，可用于食品、化妆品、医疗器械等领域，产业化应用广泛。



表 4：四类动物源提取胶原提取效率、优缺点及适用情况

| 来源    | 胶原蛋白含量  | 胶原提取率（每10g）           | 胶原纯度             | 胶原蛋白种类        | 优点                                                                 | 缺点                                    | 适用情况                      | 产业化运用              |
|-------|---------|-----------------------|------------------|---------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------|--------------------|
| 鱼胶原   | 20%-30% |                       |                  | 主要为I、II、XI及V型 | 抗氧化特性、抗衰老活性、抗疲劳活性、促进创伤愈合、预防溃疡性结肠炎、糖尿病的治疗、高度可溶性、亲水性、乳化性，污染较少特别是深海鱼类 | 变性温度较其他动物胶原低<br>有不同鱼种的特异性品质和异味控制较难    | 解离温度：约18-20℃，不适用于生医材料及保养品 | 食品为主，较少用于医用器械、化妆品  |
| 牛胶原   | 10%-20% | 牛皮质骨6.24%<br>牛腱75.34% | 96.12%<br>87.50% | 各类型都有         | 抗高血压和血管紧张素抑制活性、促进骨合成及代谢作用、改善皮肤及愈合伤口作用、抑菌作用、抗氧化活性、免疫活性              | 原料监管严格，疯牛病隐患（20年潜伏期）                  | 解离温度：约37℃，适用于生医材料及保养品     | 食品、医用器械、化妆品，应用领域较广 |
| 猪胶原   | 10%-20% | 猪皮72.72%<br>猪腱72.90%  | 76.25%<br>80.25% | 各类型都有         | 抗氧化活性，与人的胶原蛋白基因更相似，Hyp的含量明显高于鱼类，致敏性低                               | 口蹄疫隐患（人畜不共通）                          |                           |                    |
| 禽鸟类胶原 |         |                       |                  | I、II、III型为主   | 鸡胶原可以减轻类风湿性关节炎引起的炎症和疼痛                                             | 禽流感或其他较复杂的病毒隐患<br>对鸡肉或鸡蛋过敏的人会产生严重过敏反应 | 胶原解离温度：约41-42℃            | 适用于生医材料及保养品        |

资料来源：《从四种生物原料中制备高纯度I型胶原的比较\_保毅等》、《胶原蛋白肽产业现状及发展趋势\_周雪松》、双美公告、德邦研究所

动物源提取方式多样，**酸法及酶法已形成产业化运用**。动物源胶原蛋白可通过酸法提取、碱法提取、酶解法提取、中性盐法提取及热水法提取，同时也可通过复合法进行提取，例如酸酶复合法、酸与热水复合法等，复合使用起到改良提取效果的目的。**酸法及酶法已经形成了产业化的运用**，**酸法**提取即将胶原蛋白置于酸性介质中以溶解胶原蛋白，通过盐析、透析等步骤得到酸溶性胶原蛋白，可以得到完整的三螺旋结构并保持胶原蛋白的生物学特性，成本低、经济价值高，但**酸法**提取的效率较低，且保留胶原的端肽，存在高免疫原风险。**酶法**提取则用蛋白酶切除胶原蛋白的非螺旋端肽，可使用的胃蛋白酶、木瓜蛋白酶、胰蛋白酶等，保持完整的三螺旋结构，酶法提取具有安全性高、纯度高、理化性质稳定等优势，提取广泛用于生物学材料。酶具有专属性，胶原对胶原酶以外的蛋白酶有抵抗作用，酶法提取可得到专属的胶原蛋白，实验的提取率可达 97.7%，通过多种酶混合提取可得到多重功能的胶原蛋白，通过蛋白酶可切除、消化胶原的端肽，降低免疫原性，**但各种酶解条件的控制，极大的影响所制备胶原的结构完整性、稳定性、提取的得率等方面**。

表 5：主动物源提取胶原蛋白的主要方式

|               | 原理                                                                  | 优点                                                          | 缺点                                         | 提取条件及提取率                                   |
|---------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|
| <b>酸法提取</b>   | 经过除脂、除杂蛋白后，置于低离子强度的酸性介质中，盐键、Schiff 碱受到破坏，溶解胶原蛋白，通过盐析、透析等步骤得到酸溶性胶原蛋白 | 处理温度低、 <b>三螺旋结构完整</b> 、成纤维性能佳、能保持较好的生物学特性， <b>成本低，经济价值高</b> | 得率低、效率低，且 <b>胶原的端肽得到保留，存在较高免疫原性风险</b>      | 采用乙酸提取鲑鱼皮胶原蛋白，提取率为 55.18%                  |
| <b>碱法提取</b>   | 利用碱性物质如氢氧化钙、氢氧化钠、碳酸钠等浸渍处理提取胶原蛋白的方法                                  | 保留了胶原蛋白完整的三螺旋结构及特有的生物活性，缩短反应时间，胶原纯度高、理化性质较好                 | 生产过程复杂，提取率较低，得到的胶原蛋白分子量较低，不适合生物利用          | 研究较少，用氢氧化钠溶液从不同鱼肉中提取胶原蛋白的提取率较低             |
| <b>酶解法提取</b>  | 用蛋白酶切除胶原蛋白的非螺旋端肽，如胃蛋白酶、木瓜蛋白酶、胰蛋白酶等，进行提取而得到酶溶性胶原蛋白                   | <b>安全性高、纯度高、理化性质稳定</b> ，广泛用于生物医学材料，将多种酶混合提取是研究热点            | <b>酶具有专属性，胶原对胶原酶以外的蛋白酶有抵抗作用</b> ，大多与酸相结合使用 | 提取鱿鱼皮中的胶原蛋白，通过正交实验法和响应面分析法优化条件，提取率可达 97.7% |
| <b>中性盐法提取</b> | 适用于组织中新合成及交联度很低的胶原蛋白的提取                                             | 简单、便捷                                                       | 影响胶原蛋白构象的稳定性，不适合工业应用                       | 0℃条件下以 15%氯化钠溶液提取 24h，提取率可达 63.8%          |
| <b>热水法提取</b>  | 将原料进行脱灰和脱钙预处理，浸入一定温度的水中，并经过一系列纯化过程获得胶原蛋白的方法                         | 简单、便捷                                                       | 温度过高会失去活性，温度过低则提取不完全；不具备原有胶原蛋白的生理功能        | 两步热抽提法提取了大西洋鲑鱼和鳕鱼胶原蛋白，得率分别为 39.7%和 44.8%   |

资料来源：创尔生物招股说明书、《动物源胶原蛋白提取及应用研究进展\_郭慧等》、《胶原蛋白的提取、改性及应用研究进展\_刘振锋等》、《动物源胶原蛋白免疫原性清除及其医学应用\_雷静》、德邦研究所

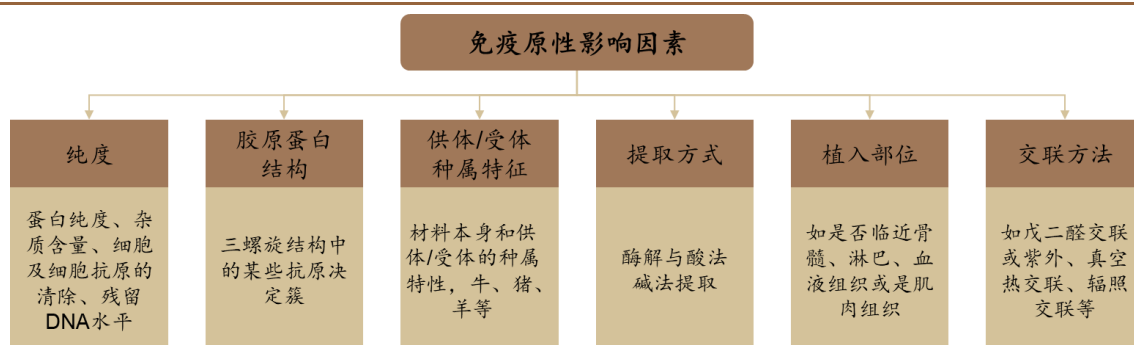


### 2.1.2. 免疫原清除：应用核心风险，原材料控制叠加端肽清除有效控制

**原材料溯源，严格控制防止病毒性问题。**我们在前文中提到用动物源提取胶原蛋白面临免疫性和病毒性两大问题，成为动物提取的难点。我们认为工艺技术已经逐渐克服这两大困扰，原料按照药品规则进行管理规范，生产过程中要求用于药品的原材料能够溯源，牛或者猪出生至屠宰期间需要有全部的饲养记录和用药记录。原材料端严格控制，可有效避免疯牛病、口蹄疫等人畜共患疾病的发生。

**免疫原性的来源：**通过动物源提取的胶原蛋白免疫原性受到纯度、结构、供体/受体种属特征、提取方式、植入部位、交联方法等六大因素影响。**动物源免疫原性的不确定性是胶原蛋白临床应用的最主要风险，也是药监局监管重点。**材料的危害主要涉及：细菌、霉菌或酵母菌污染，病毒污染，传播性海绵状脑病（TSE）因子污染，寄生虫或其他未分类的病原体污染等；由杂质及未清除的细胞抗原，如常见的  $\alpha$ -Gal 抗原引起的免疫学反应和热原反应。

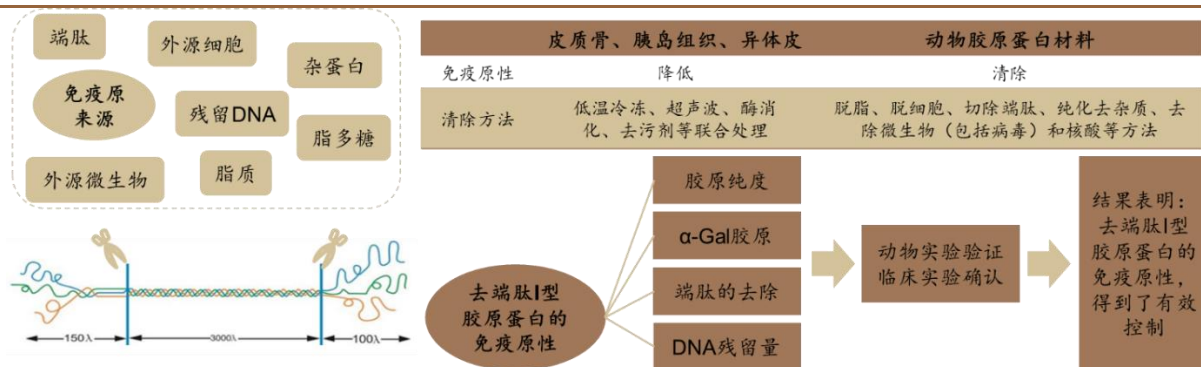
图 11：动物提取胶原蛋白免疫原性的六大影响因素



资料来源：《动物源胶原蛋白免疫原性清除及其医学应用\_雷静》、德邦研究所

**免疫原性有多种清除方法，端肽去除后的胶原纯度较高，有效规避免疫原性风险。**免疫原性清除有多重方法，包括脱细胞和细胞抗原；去除杂质，如变性的杂蛋白或非目标蛋白；交联处理以对材料的抗原表位进行封闭；脱脂及去除外源微生物、低温冷冻处理、脂多糖的清除等，并且不同组织来源材料的清除方法有所不同。以端肽去除免疫性进行举例，我们需再次回顾胶原蛋白的结构，以 I 型胶原蛋白为例，I 型胶原蛋白的 Gly-X-Y 重复序列两侧，存在由 C 端、N 端的 2 个前肽形成的非螺旋结构，也即免疫原主要分布区域，在胶原提取过程中通过水解或是在蛋白酶的作用下，可将端肽剪切去除使其失活，制备去端肽 I 型胶原蛋白，降低其免疫原性。实验通过酶切、盐析、透析工艺制备的去端肽 I 型胶原蛋白，纯度较高，胶原中一些潜在的免疫原性物质，如核酸、蛋白、多糖、脂质、 $\alpha$ -Gal 抗原和其他小分子物质等，仍然可能引起免疫应答但影响有限，通过端肽去除可基本规避天然胶原蛋白的免疫原性根源，有效控制风险。

图 12：免疫原性有多种清除方法，端肽去除方式举例



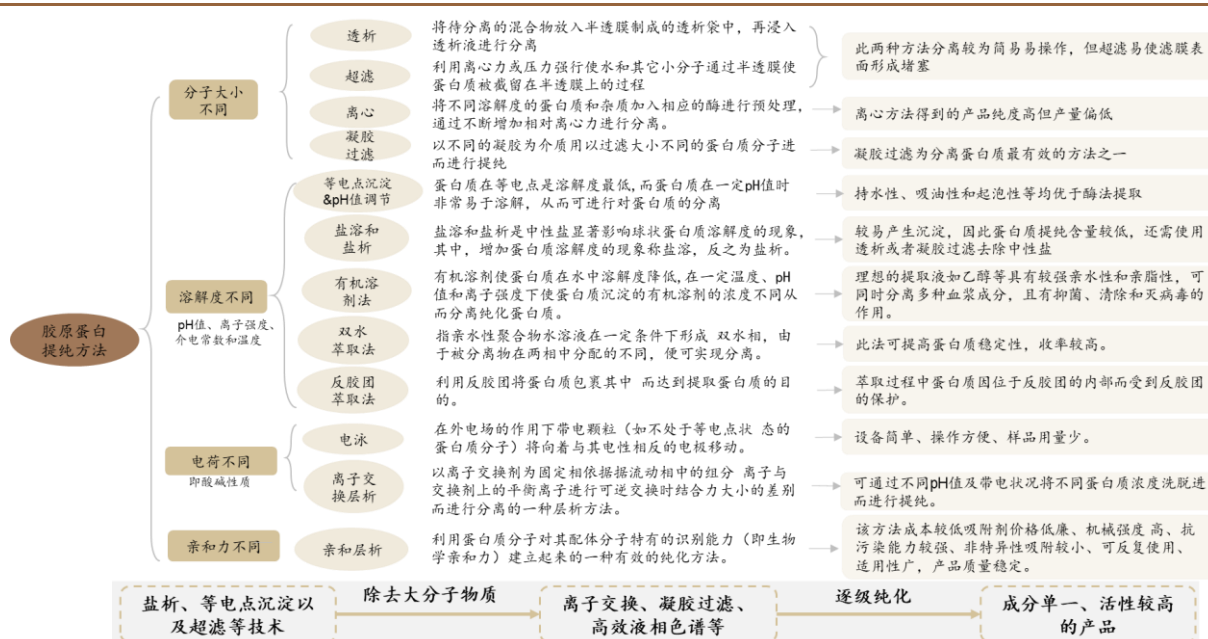
资料来源：《去端肽I型胶原蛋白的免疫原性研究\_张自强等》、《动物源胶原蛋白免疫原性清除及其医学应用\_雷静》、德邦研究所

### 2.1.3. 分离提纯：先看目的、再看蛋白质特征，影响产业化运用

分离提纯步骤重要性几何？蛋白质在经过蛋白酶酶解过后，会得到多肽、多种氨基酸、小分子蛋白等复杂的混合物，需要通过分离纯化技术得到高纯度或高活性的抗氧化多肽制品。在分离纯化之前，首先需要了解分离纯化的目的，产品纯度和总回收率两者难以兼顾，科研工作中优先前者而生产中注重高回收率。另外，还需要了解目的蛋白的分子量、等电点、溶解性及稳定性等基本性质，提取过程中需要保证蛋白质组成成分、结构性质和生物活性不发生改变。胶原的纯度影响下游端的应用及安全性，成为衡量胶原蛋白制备工艺中的核心指标之一。

分离提纯有哪些方法？根据蛋白质特征进行差异化提纯。根据蛋白质分子大小不同、溶解度不同（pH 值、离子强度、介电常数和温度等）、酸碱性质不同和亲和力不同，对提纯方法进行划分，可分为透析、超滤、离心和凝胶过滤、等电点沉淀和 pH 值调节、蛋白质的盐溶和盐析、有机溶剂法、双水相萃取法、反胶团萃取法、电泳和离子交换层析等方法。

图 13：根据蛋白质特征不同带来的分离提纯方式差异



资料来源：《蛋白质分离纯化方法研究进展\_王子佳等》、《蛋白质分离纯化方法的研究进展\_卢忠英等》、创尔生物招股说明书、德邦研究所

分离纯化过程中的技术参数影响产业化运用及生产成本。透析的孔径、温度、酶的比例等各类技术参数和反应条件影响了动物源胶原蛋白的规模化生产，技术参数的改变可影响提取工艺的回收率，前文所说提纯过程讲究纯度及回收率的平衡，二者难以兼得，纯度影响了胶原蛋白的应用及安全性，而回收率则决定了工业生产的成本。目前动物源生产过程中，行业内多采用半自动化工艺，而从基因工程制备的过程中，同样面临分离纯化成本高昂的桎梏，成为规模化生产的限制因素，预计随着行业进步带动半自动化生产向全自动化的发展，成本有边际下降空间。

## 2.2. 基因工程源提取：生物学特点优良，技术尚处于培育期

重组胶原蛋白有效弥补动物源胶原蛋白不足，生物学特点较好。通过动物源提取的胶原蛋白会存在免疫性和病毒性两大问题，在操作环节提出了更高的要求，基于此，学者开始通过基因工程技术进行胶原蛋白的提取。基因工程生产的重组人源胶原蛋白，是将人体胶原蛋白基因进行特定序列设计、酶切和拼接、连接载体后转入工程细胞，通过发酵表达生产的胶原蛋白及其类似物的技术。目前已有多种通过基因工程生产重组人源性胶原蛋白的方法，各方法全面涉及到大肠杆菌、酵母、昆虫细胞、转基因作物等不同表达体系。基因工程提取的胶原蛋白具有安全性好、重现性好、质量稳定等优点，解决动物源的安全隐患问题，同时也改善了亲水性、免疫排异性等性能。

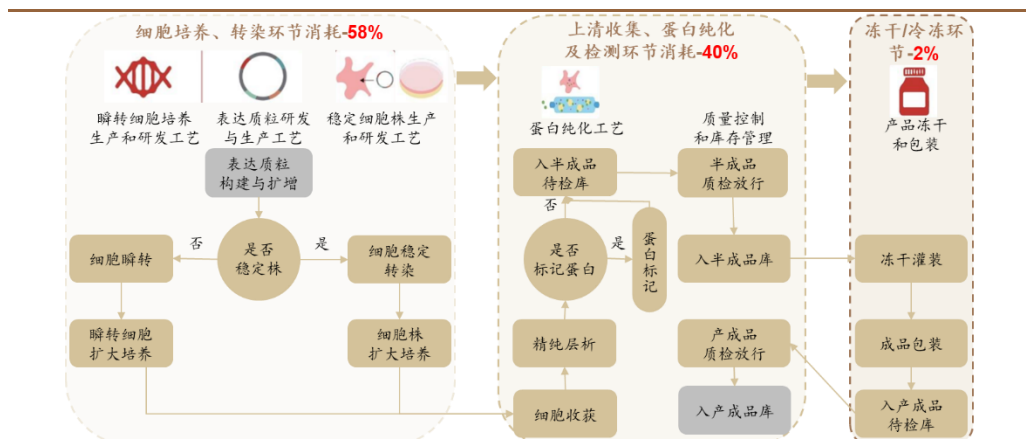
表 6：重组胶原蛋白生物学优点

| 人体运用  | 具体表征                                                                     |
|-------|--------------------------------------------------------------------------|
| 可加工性  | 该重组类人胶原蛋白不仅保留了胶原蛋白的原有功效，而且由于它可形成三重复螺旋结构，因而赋予了其更新的功能，如在分子量及物化特性不变条件下的可加工性 |
| 无病毒隐患 | 从动物组织中提取的胶原蛋白存在病毒隐患的致命缺点，而类人胶原蛋白则克服了此缺点。作为生物材料，它可广泛用于医疗行业中，从而拓宽了它可开发的用途  |
| 水溶性   | 基因工程技术生产的类人胶原蛋白为水溶性蛋白                                                    |
| 排异反应低 | 重组类人胶原蛋白是由人体胶原蛋白基因构建的，因此在进入人体后，其免疫排异反应与来自动物组织的胶原蛋白相比大大减少                 |

资料来源：《胶原蛋白与重组胶原蛋白的研究进展\_陈光等》、德邦研究所

通过基因工程提取胶原蛋白的流程为：获取目的基因及质粒构建和扩增→菌种培养→种子培养→发酵生产→分离→均质→分离→纯化→重组胶原蛋白等步骤，而用基因工程提取胶原蛋白技术上的难点在于获取目的基因及质粒构建和扩增（即基因片段的选择及三螺旋结构的构建）、细胞转染、蛋白纯化等环节。

图 14：重组蛋白生产工艺流程图



资料来源：义翘神州招股说明书、百普赛斯招股说明书、德邦研究所；注：本图为百普赛斯重组胶原的生产流程，原材料占比来自义翘神州数据，胶原蛋白隶属于蛋白中的一种，其生产工艺流程与重组胶原蛋白基本一致，或有借鉴意义

### 2.2.1. 蛋白序列及表达体系多样化重组蛋白，上游环节制造成本高昂

明确目的基因为第一要义，基因重组胶原仅选择片段而非完整结构。活性胶原是由三条肽链由共价键、氢键联结在一起并且三股螺旋结构保持完整，分子量约为 300kDa，分子量较大。通过基因重组获得胶原蛋白首先需要明确目的基因，一般可通过第三方进行合成或者购买。目的基因含有目标重组蛋白的基因序列，决定蛋白的氨基酸序列，蛋白的基因序列由政府科研机构免费向公众提供。因而，重组蛋白的基因序列较易获得，而选择哪个片段进行重组则影响后续工艺流程及下游应用。根据氨基酸序列长度，将重组胶原蛋白可分为重组人胶原蛋白、重组人源化胶原蛋白、重组类胶原蛋白，工业生产中多以部分氨基酸序列的重组人源化胶原蛋白为主；丸美通过 I 型和 III 型胶原蛋白 1:1 重组，再用 C-Pro 环稳定加固，研发出“I 链III+C”嵌合型全人源胶原蛋白，氨基酸序列与人体自身胶原蛋白序列 100%一致。

每一种蛋白产品均由不同的序列组成，细胞转染是将表达特殊序列重组蛋白对应的基因序列转染到细胞的过程。不同产品的生产过程中，需将不同的基因序列转染进入细胞，从而生产出不同的重组蛋白。表达载体自身带有重组蛋白表达的关键分子原件，支持在细胞中进行目的蛋白表达。随后，将表达载体和转染试剂以一定比例混合，加入到细胞中，转染试剂与表达载体形成复合物，协助表达载体进入细胞，进行后续的蛋白表达。

因为蛋白序列、表达体系及辅助元件的不同，带来了重组蛋白的种类多样化和功效专一性，国内重组蛋白生物制剂领先企业义翘神州共有超过 6000 种重组蛋白，包括超过 3,800 种人源细胞表达重组蛋白，百普赛斯重组蛋白种类 1,700 多种，并且公司会根据客户对蛋白结构和性质进行生产。胶原蛋白为人体内功能性蛋白的一种，占到人体蛋白质总量的 25%-30%，其拥有特殊的结构以及不同表达体系，预计重组胶原蛋白的种类较多。重组蛋白的生产流程或有一定借鉴意义，义翘神州披露重组胶原生产中，细胞培养、转染环节消耗的原材料占比约 58%，预计在重组胶原蛋白的生产中，上游蛋白序列选取、表达体系选择、细胞培养及细胞转染等环节为生产主要成本。



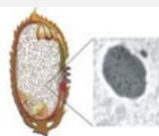
### 2.2.2. 提取及提纯环节：大肠杆菌及酵母成为首选生产菌种，另需提纯环节

基因工程提取胶原蛋白有五大表达体系。学者通过利用基因工程技术来避免动物来源病毒的风险，常见的有五大表达体系：原核细菌蛋白表达系统（大肠杆菌等）、真核酵母蛋白表达系统（毕氏酵母/酿酒酵母等）、真核昆虫细胞蛋白表达系统（被杆状病毒感染的昆虫细胞等）、真核哺乳动物细胞蛋白表达系统（CHO 细胞、HEK293 细胞等）、植物表达体系（烟草、番茄等）。不同的表达体系得到的重组蛋白活性、复杂程度及表达率存在差异，常根据下游应用及生产需要选择相应的表达体系。

胶原的三螺旋结构高度依赖脯氨酸羟化酶。胶原蛋白的活性与三螺旋结构高度相关，最重要的是三条  $\alpha$  链之间的氢键，羟脯氨酸的羟基帮助氢键形成并且提升胶原蛋白亲水性，但其是胶原蛋白原始序列中的脯氨酸在脯氨酸羟化酶作用下形成的，属于翻译后的修饰结果，而非原始编码。

脯氨酸羟化酶的影响在于，在大肠杆菌及酵母中表达，通过基因工程得到的胶原蛋白，即使被高效转录和翻译，生成的肽链缺少羟脯氨酸，影响了胶原蛋白的三螺旋结构形成及应用功能，尤其是亲水性、生物活性、理化特征等，因而通过大肠杆菌/酵母表达得到的胶原蛋白与天然胶原蛋白存在差异。考虑到昆虫细胞及哺乳动物细胞得到的胶原蛋白与天然蛋白结构相似度高，但考虑其高成本、长周期等缺陷，难以满足产业化需求；而大肠杆菌及酵母虽有空间结构不一致的缺陷，但其具有成本低、周期短、技术相对简单的优点，成为了基因重组工业化生产的首选表达方式。大肠杆菌/酵母低成本但结构不一致，昆虫细胞/哺乳细胞结构相同但成本高昂，产物结构与生产成本的博弈构成了基因工程胶原蛋白产业化生产的难点，也成为各家厂商所亟待解决的问题。

表 7：重组胶原蛋白常用表达体系的异同、优缺点及产业化运用

| 表达体系             | 原核细菌蛋白表达系统★★                                                                        | 真核酵母蛋白表达系统★★                                                                        | 真核昆虫细胞蛋白表达系统                                                                         | 真核哺乳动物细胞蛋白表达系统                                                                        | 植物表达系统                                                                                |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|                  | 大肠杆菌等                                                                               | 毕氏酵母/酿酒酵母等                                                                          | 被杆状病毒感染的昆虫细胞等                                                                        | CHO 细胞、HEK293 细胞等                                                                     | 烟草、番茄等                                                                                |
| 宿主               |  |  |  |  |  |
| 胶原蛋白类型           | 羟化和非羟化的类人胶原蛋白，人 I、III 型胶原蛋白                                                         | 羟化的人 I、II、III 型胶原蛋白                                                                 | 人 II 型胶原蛋白                                                                           | 人 I 型、II 型、III 型胶原蛋白                                                                  | 人 I 型、III 型胶原蛋白                                                                       |
| ★生产工艺复杂度         | 简单                                                                                  | 较简单                                                                                 | 中等                                                                                   | 较复杂                                                                                   | 较复杂                                                                                   |
| ★生产周期            | 2-3 天                                                                               | 5-7 天                                                                               | 6-8 天                                                                                | 7-20 天                                                                                | 较短                                                                                    |
| ★生产成本            | 低                                                                                   | 较低                                                                                  | 中等                                                                                   | 较高                                                                                    | 较高                                                                                    |
| 表达水平             | 高                                                                                   | 中等                                                                                  | 中等                                                                                   | 低                                                                                     | 不同重组蛋白表达量差别很大                                                                         |
| 大分子量蛋白表达难度       | 难                                                                                   | 较难                                                                                  | 较容易                                                                                  | 较容易                                                                                   | 较容易                                                                                   |
| 是否需要蛋白重折叠        | 通常需要                                                                                | 不需要                                                                                 | 不需要                                                                                  | 不需要                                                                                   | 通常不需要                                                                                 |
| ★是否产生内源性内毒素      | 是                                                                                   | 否                                                                                   | 否                                                                                    | 否                                                                                     | 否                                                                                     |
| ★与人源蛋白结构相似性      | 低                                                                                   | 较低                                                                                  | 较接近                                                                                  | 接近                                                                                    | 接近                                                                                    |
| 蛋白糖基化程度          | 无                                                                                   | 低                                                                                   | 中等                                                                                   | 高                                                                                     | 较高                                                                                    |
| 提取条件<br>(PH、温度等) | 最适温度 30℃，溶解氧为 30%，pH 为 6.5，混合氮源为 10~15g/L                                           | 最适诱导温度为 28.23℃，pH 为 4.69，甲醇添加量为 2.13%/24h                                           | pH 值 6.5-7.5，变性温度 >72℃                                                               | pH 值 6.5-7.5，变性温度 >72℃                                                                | pH 值 6.5-7.5，变性温度 >72℃                                                                |
| ★产业化运用           | 人工血管、止血材料、皮肤创伤修复                                                                    | 结构与功能分析、抗体生产、蛋白质                                                                    | 结构与功能分析、抗体生产                                                                         | 人用生物药研发、血药浓度检测、免                                                                      | 动物疫苗生产、生产 3D 打印生物墨水                                                                   |

资料来源：《重组胶原蛋白制备及其应用研究进展\_唐云平等》、《重组胶原蛋白的绿色生物制造及其应用\_李阳等》、《重组蛋白表达系统的研究进展\_范翠英等》、德邦研究所

考虑到动物源提取的胶原蛋白具有病毒性及免疫性，而从动植物表达重组胶原蛋白的成本高、培养难度大、表达量较低，当前处于实验室阶段，微生物发酵技术则以大肠杆菌和酵母为主，通过对这两种表达体系的发酵调控进行梳理，可以挖掘基因工程获取胶原蛋白的难点。

- **大肠杆菌**：PH 值、温度、溶解氧、葡萄糖和氮是影响重组胶原蛋白表达量及菌体生长的重要因素，过高或过低均不利于发酵产物的表达，需选择合适的生长条件。乙酸是大肠杆菌发酵过程的副产物，会抑制细胞生长和胶原蛋白生成，乙酸的浓度与葡萄糖浓度相关，乙酸去除过程伴随着营养物质的损失，可通过大肠杆菌同化乙酸来控制乙酸含量。二氧化碳对微生物细胞的生长和生产会有抑制或促进作用，与溶解氧相关，二氧化碳的浓度以及注入时段均影响着发酵产物的表达以及菌体的生长。分离提纯过程中，重组蛋白在胞内表达，需要将细胞破碎使胞内物质释放，再进行上清液的处理。
- **酵母**：酵母具有强好氧生长偏爱性，可进行细胞高密度培养，有利于大规模工业化生产，发酵产物无毒副作用，纯化过程较为方便。与大肠杆菌发酵不同的是，甲醇流加不足或过量都会影响到毕赤酵母表达外源蛋白的水平，因此控制甲醇流加是提高外源蛋白表达量。另外，温度、pH 和溶解氧等因素均影响胶原蛋白的表达量及菌体浓度。分离纯化过程中，重组胶原蛋白可能是胞内表达或者是分泌表达，分泌表达时目的蛋白存在于发酵液中，可直接对发酵液上清进行处理。

重组胶原由细胞表达和分泌得来，不同的工艺和技术参数下，单位培养体积产出的产品质量可能有较大差异。通过大肠杆菌及酵母提取重组胶原蛋白后，分离提纯环节必不可少，该环节与动物源提取的方式基本一致，参考重组蛋白的上清收集、胶原纯化及检测环节的成本占比达 40%，预计重组胶原蛋白的分离提纯过程中的成本占比整体较高。

### 2.3. 动物源提取 VS 基因工程提取，应用端孰优孰劣？

**动物源 VS 重组胶原蛋白：理化性质差别明显，应用端难以直接区分优劣。**

- (1) 结构上，动物源胶原有完整三螺旋结构，基因工程制备的多为单肽链的小分子多肽。结构的差异也导致了生物活性的差异，天然胶原因其三螺旋结构而具有生物活性，基因工程制备过程中条件不同会产生不同结构和活性的重组胶原蛋白。
- (2) pH 值不同：动物源胶原偏酸性，溶解的 pH 值在 4.5-5.5 之间；基因工程胶原溶剂的 pH 值处于 6-7，重组胶原容易在中性液体中溶解。
- (3) 变性温度不同：天然胶原变性温度是 39.5℃，在高于这个温度的情况下性能呈指数级下降，受到温度和酸碱变化而马上降解为明胶，失去生物学功效；基因工程胶原变形温度为 72℃左右，更适用于高光水乳和医美应用产品的开发。
- (4) 纯度不同：动物源胶原成分复杂，提纯较难；重组胶原蛋白成分固定，纯度可达 95%。
- (5) 粘性不同：动物胶原在相同的 2-3mg/ml 的浓度下，粘性比基因工程制备的胶原大，不利于 3D 打印技术应用。
- (6) 应用性质不同：重组胶原蛋白比动物源胶原蛋白安全性

更高、致敏性更低、保湿性更强、且与人体具有较高的亲和性。整体来看，应用端的差异并无直接结论，往往需要结合多个维度进行判断，例如分子结构、生物活性、安全性、保湿度等方面进行综合比较。

表 8：动物源胶原蛋白和重组胶原蛋白的理化性质对比

| 人体运用      | 动物源胶原蛋白                  | 重组胶原蛋白           | 应用区别                           |
|-----------|--------------------------|------------------|--------------------------------|
| 分子结构      | 完整三螺旋结构                  | 多为单肽链的小分子多肽      | 三螺旋结构更适用于医疗器械、医美注射、械字号面膜等领域    |
| 生物活性      | 有生物活性                    | 因结构而异            | 重组胶原容易在中性液体中溶解                 |
| pH 值      | 偏酸性，溶解的 pH 值在 4.5-5.5 之间 | 中性，pH 值在 6-7 之间  | 动物源胶原高温易变性，重组胶原适用于高光水乳和医美产品的开发 |
| 变性温度      | 39.5℃                    | 72℃左右            | 重组胶原纯度更优，实际应用差异需与胶原结构及厂家工艺综合考虑 |
| 纯度        | 混合胶原，成分复杂                | 单一胶原，成分固定        | 动物源不利于 3D 打印技术应用               |
| 粘性        | 较大                       | 较小               | 动物源蛋白有免疫性及病毒性两大行业难题，重组蛋白有效解决   |
| 安全性       | 易携带动物病毒（疯牛病等）            | 酵母发酵无病毒          | 重组蛋白更适用于面膜等领域                  |
| 致敏性及人体亲和度 | 异源蛋白、易过敏、弱人体亲和性          | 同质蛋白、不易过敏、高人体亲和性 |                                |
| 保湿性       | 弱                        | 强                |                                |

资料来源：《重组胶原蛋白的绿色生物制造及其应用\_李阳等》、《重组生产胶原蛋白的研究进展\_杨立霞等》、德邦研究所

### 2.3.1. 生物医药：应用场景多元化，动物源胶原优势明显

胶原在医疗健康领域应用广泛，动物源更优。胶原具有特殊的三螺旋结构，构成了其理化特性和生物学活性的基础，生物来源特性和同类胶原在种属之间的相似性决定了胶原有较好的生物相容性，胶原具备了高拉伸强度、生物降解性能、低抗原活性、低刺激性、低细胞毒性以及作为人工器官骨架或创伤敷料时促进细胞生长、促进细胞粘附、与新生细胞和组织协同修复创伤等特性。

表 9：胶原蛋白在医疗健康领域的应用原理及优点

| 应用方向 | 应用原理                                                                                  | 优点                                                                                           |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 烧伤治疗 | 将预先培养的纤维母细胞植入胶原溶液冷冻干燥制成的胶原膜中，可以完全替代皮肤                                                 | 胶原蛋白黏附性好、适于肉芽组织和上皮细胞形成、能减小伤口的挛缩和抗原反应、止血性能好、易吸收组织溢泌物等，用于皮肤烧伤、烫伤的修补、治疗和护理，可以减轻和缓解烧伤、烫伤，防止细菌性感染 |
| 创伤外科 | 含有碳-纤维电极的交联胶原蛋白海绵，在电刺激作用下该海绵可加速创伤伤口的愈合                                                | 具有抵抗原性、生物相容性，有类似真皮的物理形态结构和可适度交联及被组织吸收的物理化学特点                                                 |
| 止血应用 | 胶原蛋白能够与血小板黏结、聚集起到止血的作用，它的三螺旋结构能够诱导血小板附着，产生释放反应，而且能激活血液凝固因子，粘着在渗血的伤口上，对损伤的血管起到堵塞的作用    | 胶原海绵止血材料止血效果良好，用于体内创面的止血与治疗具有安全可靠                                                            |
| 眼科疾病 | 胶原蛋白溶解于泪液中，引导上皮细胞潜入缺损区的能力，降解产物能合成新的胶原。作为眼睛给药的载体，使药物在结膜囊内逐渐释放，在短时间内使眼内药物达到较高浓度，并保持较长时间 | 一些抗生素的胶原蛋白保护膜，在角膜、泪液和眼房水中的药物浓度要高于通常的滴剂疗法的药物浓度                                                |
| 组织工程 | 胶原在组织工程中主要作为支架材料、皮肤、骨骼和生物工程膜代用品出现                                                     | 具有生物相容性好，植入体内后能在体液、酶、细胞等的作用下发生降解，变成小分子物质被吸收或通过新陈代谢排出体外                                       |

资料来源：《胶原蛋白在临床医学中的应用\_刘慧玲等》、德邦研究所

目前存在不少相应产品，且海外品牌占据主导。产品来看，海外产品相对较多，例如 Avicore 的 Avitene 局部止血剂、夏尔再生医学公司的 Dermagraft 人工皮肤等等，国内产品有创福康、可即邦、菲克雪浓、倍菱等，应用领域较窄且处于医疗领域中低端产品，胶原蛋白中高端应用中基本由海外品牌占据主导，国内在生产胶原蛋白医疗产品的领域中仍具有较大的发展空间。

表 10：胶原蛋白在各学科的应用及主要商品

| 学科 | 应用 | 商品名 |
|----|----|-----|
|----|----|-----|



|            |                                                     |                                                       |
|------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 止血         | 心血管外科、神经学外科、皮肤创伤矫形外科、口腔科、普通外科                       | Avitene、CoStasis、FloSeal、Hnstat、BioPath、QISHENG、创福康等  |
| 皮肤医学       | 用于软组织增生的可注射型胶原。胶原类人工皮肤、伤口敷料                         | Dermagraft、Graftskin、OrCel、doublediamond、QISHENG、创福康等 |
| 牙周病学和口腔医学  | 牙周韧带再生的胶原膜、可吸收的口腔组织伤口敷料、牙槽嵴增生的胶原/羟基磷灰石              | Bio-Patch、VitaCuff、可即邦、创福康等                           |
| 普通外科       | 疝气修复、粘附阻隔、胶黏剂                                       | 倍菱、可即邦等                                               |
| 眼科学        | 促进上皮愈合的胶原角膜罩、将药物输送至眼睛的胶原片、角膜移植、玻璃体置换、视网膜重新附着        | Bio-Cor、CollaCote                                     |
| 泌尿科        | 治疗尿失禁、肾修复、尿管替换                                      | Contigen                                              |
| 食道外科       | 声带扩增、声带修复                                           | QISHENG                                               |
| 代血浆        | 急性失血性休克、创伤及烧伤性休克、心脑血管供血不足                           | 佳乐施（贝朗制药）、菲克雪浓（华龙生物）、海脉素（德国贝林大药厂）                     |
| 矫形外科       | 骨修复的胶原和羟基磷灰石、半月板再生的胶原基质、跟腱替代和再生的胶原材料、前交叉韧带重建的重组胶原模板 | Collagraft、Healos                                     |
| 心血管外科和心脏病学 | 血管移植胶原涂层、人体血管移植、主动脉移植、猪心脏瓣膜、牛心包心脏瓣膜、血管穿刺空密封装置       | Angio-Seal、VasoSeal、Hemashield、InterGard              |
| 神经外科学      | 引导周围神经再生、硬脑膜替代材料                                    | DuraGen                                               |
| 耳科学        | 鼓膜替换                                                |                                                       |
| 其他应用       | 药物疏松载体、生长因子和生物活性大分子疏松载体、组织和器官再生的细胞载体                |                                                       |

资料来源：创尔生物招股说明书、德邦研究所

### 2.3.2. 美容护肤：医美+护肤两大场景，性价比角度略有分化

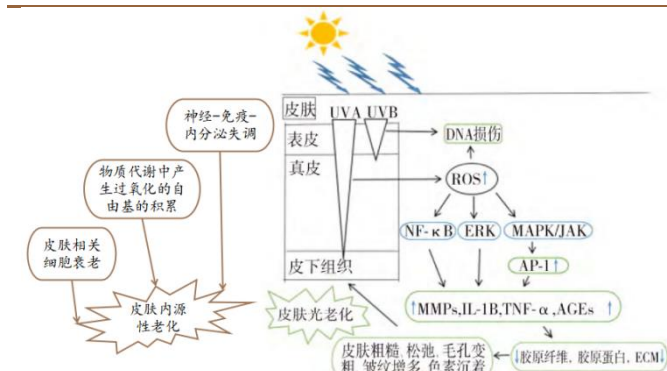
**内源性及外源性导致皮肤老化，光为核心因素。**皮肤老化主要表现为皮肤粗糙、干燥、松弛、缺乏弹性、皱纹、色泽暗淡等症状，内源性因素：遗传、代谢产物损害、神经-免疫-内分泌失调等，影响机制较复杂；外源性因素：日晒、环境污染等，最主要的是光中紫外线（UV）辐射对皮肤的影响。UV 占太阳光的 13%，UV 辐射主要包括三个波长范围：长波紫外线（UVA）、中波紫外线（UVB）和短波紫外线（UVC）。其中，具有很强的穿透力的 UVA（320~400nm）有大约 98% 能穿透云层和臭氧层到达地球表面；具有中等穿透力的 UVB（280~320nm）大部分会被臭氧层所吸收，只有约 2% 能到达地球表面；穿透能力最弱的 UVC（100~280 nm）几乎被臭氧层完全吸收，因此穿过臭氧层到达地面的 UV 主要是 UVA 和 UVB。人体皮肤主要分为表皮和真皮两层，皮肤表皮层及真皮浅层的损伤病变主要由 UVB 引起，UVB 的波长多被角质形成细胞中的蛋白质和 DNA 所吸收而引起 DNA 损伤；穿透力较强的 UVA 不仅易穿透人体皮肤基底层引发表皮基底细胞的损伤，还会影响真皮全层。

**胶原蛋白与皮肤老化密切相关，且随着年龄增长逐渐流失。**皮肤老化往往是胶原蛋白的流失。例如，内源性：雌激素的缺失引起集中富含亮氨酸的小分子量蛋白和蛋白多糖表达量减少，从而减少对胶原免被胶原酶降解的保护，导致皮肤老化。外源性：UV 辐射可以诱导活性氧类（ROS）的大量产生，它通过丝裂原活化蛋白激酶信号通路刺激基质金属蛋白（MMPs）的表达，导致组织分化增殖和损伤炎症过程的异常调控，促进胶原蛋白的降解，使皮肤胶原修复能力下降，并使胶原纤维和弹性纤维减少、胶原合成降低、异常弹性纤维沉积、细胞外基质消失，从而导致皮肤光老化的发生。以上两种说法都解释了胶原蛋白的流失会使皮肤出现粗糙、松弛、下垂、色斑和皱纹增多等老化症状。创尔生物招股说明书数据显示，20 岁后皮肤厚度每 10 年胶原蛋白降低 7%。

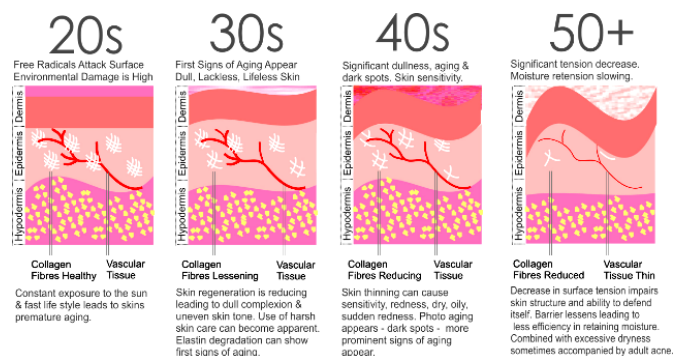
图 15：内源性及外源性因素导致皮肤老化

图 16：胶原蛋白与皮肤老化的关系





资料来源：《紫外线引起皮肤光老化机制及防治的研究进展\_吴斯敏等》、《皮肤衰老的分子机制\_宣敏等》、德邦研究所



资料来源：创尔生物招股说明书、德邦研究所

**医美领域应用：动物源胶原蛋白领先优势明显。**注射填充剂方面，胶原蛋白起到物理填充作用，还可诱导宿主细胞和毛细血管向注射的胶原内迁移，促进填充部位胶原蛋白再生，对于去黑眼圈、去泪沟等效果自然。目前重组技术还未足够成熟且国内生产重组胶原蛋白的厂家不多，且胶原蛋白植入剂取得三类医疗器械仅台湾双美、长春博泰及荷兰汉福，动物源胶原蛋白的应用更早、更广。但由于从动物组织中提取的胶原蛋白存在病毒隐患的致命缺点，而重组胶原蛋白克服了此缺点，且重组胶原蛋白是由人体胶原蛋白基因构建的，其进入人体后带来的免疫排斥反应与来自动物组织的胶原蛋白相比大大减少，未来重组技术的进一步发展有望推进胶原蛋白产业化，打开更多医美领域应用的空间。

表 11：国内外胶原蛋白填充剂对比

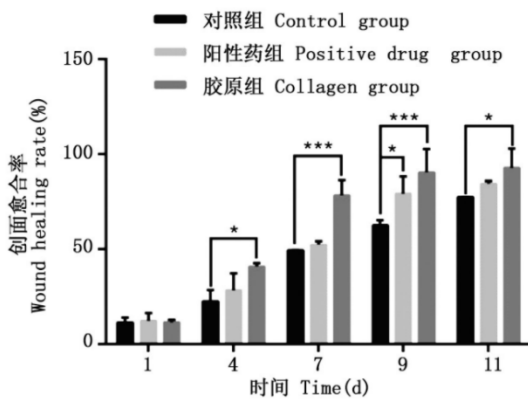
| 产品名          | 成分                        | 作用                       | 维持时间    | 上市时间 |
|--------------|---------------------------|--------------------------|---------|------|
| Zyderm       | 牛源胶原蛋白                    | 纠正浅表皱纹，如抬头纹、鱼尾纹等，及浅表疤痕   | /       | 1981 |
| Zyplast      | 牛源胶原蛋白                    | 纠正更深的皱纹，如法令纹、痤疮疤痕，修复唇部   | /       | 1985 |
| CosmoDerm    | 人胶原蛋白                     | 纠正浅表皱纹及疤痕                | /       | 2003 |
| CosmoPlast   | 人胶原蛋白                     | 纠正更深的皱纹和痤疮疤痕             | /       | 2003 |
| Evolence     | 猪源胶原蛋白                    | 矫正中度和深层皱纹，如鼻唇沟等          | /       | 2008 |
| 肤柔美          | 无特定病原猪(SPF)纯化的非凝固 I 型胶原蛋白 | 纠正额部动力性皱纹                | 3 个月左右  | 2009 |
| 肤丽美          | 无特定病原猪(SPF)纯化的凝固 I 型胶原蛋白  | 面部真皮组织中层至深层注射以纠正鼻唇沟重力性皱纹 | 6-12 个月 | 2017 |
| 肤力原          | 戊二醛交联的胶原蛋白、盐酸利多卡因         | 面部真皮组织浅层至中层注射以纠正鼻唇沟重力性皱纹 | /       | 2019 |
| 弗缦<br>(原肤美达) | 牛源胶原蛋白                    | 纠正中度、重度鼻唇沟               | 3-6 个月  | 2012 |
| 薇诗美          | 人源 III 型胶原蛋白              | 眼周填充、肤质肤色改善              | 1-3 个月  | 2021 |

资料来源：FDA、NMPA、新氧、德邦研究所

**护肤品应用：根据特定需求而有所分化。**护肤品领域应用的形式以敷料为主。应用场景：（1）有创伤的情况，动物源胶原蛋白优于重组胶原蛋白，原因在于动物源胶原蛋白具备更好的生物活性和修复力，天然胶原因其三重螺旋结构而具备特有的活性，大量羟基使其具有良好保湿作用和修复力；而重组胶原蛋白因结构而异，无三螺旋结构的相对修复功能弱。（2）无创伤时作为日常的护肤品，二者作用相同，仅为保湿和营养功效，基因工程因其成本较低具有更高的性价比，使用重组胶原产品后 7-28 天皮肤角质层含水量明显提高。广泛分布于皮肤的胶原蛋白有 I 型和 III 型，I 型是粗蛋白，起支撑作用；III 型是细蛋白，可以使皮肤变得柔嫩，且能促进伤口愈合和减轻疤痕，适合应用于护肤品领域，但难以通过动物源

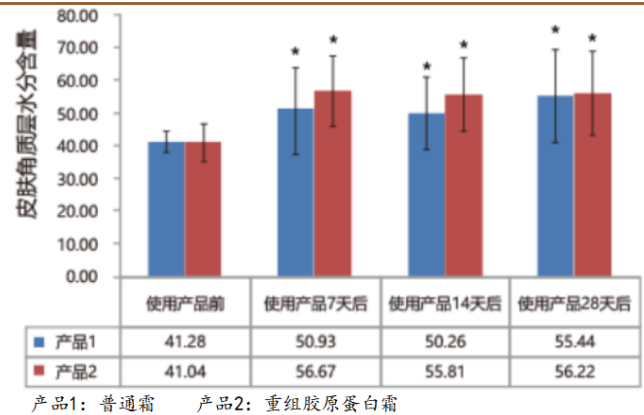
材料提取量产，基因工程菌表达效率较高，故基因工程提取Ⅲ型胶原蛋白在日常护肤品领域会优于动物源提取胶原蛋白。

图 17：各组小鼠不同时间创面愈合率比较



资料来源：《重组人源胶原蛋白对激光损伤小鼠皮肤修复作用及机制研究\_马淑骅等》、德邦研究所

图 18：皮肤角质层含水量试验



资料来源：创建医疗、德邦研究所

根据创尔生物招股说明书，2019 年医用敷料市场中，敷尔佳、可孚的产品主要成分是玻尿酸，创福康产品主要成分是动物源提取的胶原蛋白，可复美产品主要成分则为类人胶原蛋白。

表 12：医用敷料面膜头部品牌基本情况

| 品牌名 | 代表产品       | 主要成分   | 生产企业名称 | 管理类别 | 产品单价 (元/片) | 品牌背景                                                              | 发展特征                         | 渠道特点      |
|-----|------------|--------|--------|------|------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------|-----------|
| 敷尔佳 | 医用透明质酸钠修复贴 | 透明质酸钠  | 哈三联    | Ⅱ类   | 23.6       | 委托三联药业生产，三联药业为国内知名药企                                              | 核心成分为透明质酸钠，医美面膜概念的市场教育者      | 线上销售为主    |
| 创福康 | 胶原贴敷料      | 胶原蛋白   | 创尔生物   | Ⅱ类   | 25.2       | 传统医用皮肤修复敷料品牌，是前几品牌中唯一拥有三类注册证的企业均为委托加工生产，委托方-可孚医疗属于国内知名的家用医疗产品生产企业 | 医用皮肤修复敷料的先行者之一，核心成分为活性胶原     | 医院渠道、线上销售 |
|     | 胶原贴敷料      | 胶原蛋白   | 创尔生物   | Ⅲ类   | 26.7       |                                                                   |                              |           |
| 可孚  | 医用透明质酸钠修复贴 | 透明质酸钠  | 运美达    | Ⅱ类   | 7.5        |                                                                   | 核心成分为透明质酸钠，低价策略开拓市场，并逐渐扩大产品群 | 线上销售为主    |
| 可复美 | 类人胶原蛋白敷料   | 类人胶原蛋白 | 巨子生物   | Ⅱ类   | 37.6       | 传统医用皮肤修复敷料品牌                                                      | 核心成分为类人胶原蛋白                  | 医院渠道、线上销售 |

资料来源：创尔生物招股说明书、德邦研究所

### 2.3.3. 食用：胶原有治疗和营养功效，性价比看基因工程占优

**胶原蛋白具有治疗和营养功效。**作为保健品：（1）胶原蛋白作为低热量、无脂肪、不含糖的良质动物性蛋白质，提供给人体必须的微量元素，还可加速血红蛋白和红细胞生成，预防其他慢性病的发生。（2）胶原蛋白能够增加骨骼的韧性；富含羟脯氨酸的胶原蛋白在钙的吸收方面发挥一定的作用。（3）胶原蛋白在肠胃被吸收后，可以加快肠胃的蠕动，改善消化和吸收；且可以作为肠道内微生物的营养来源，调节肠道内的益生菌。（4）食用胶原蛋白能为体内胶原蛋白的合成提供氨基酸原料，有利于皮肤保持弹性和硬度。作为食品添加剂：胶原蛋白可提升肉质的水性和柔软度、增加乳制品中的蛋白质含量和增加奶制品的稳定程度、改善焙烤食品的起泡性和乳化性，故常应用于火腿肠等肉制品、奶制品和糖果焙烤食品方面。

图 19：常见的胶原蛋白产品

| 产品类别               | 品牌或厂家                                                                                    | 相对分子质量 | 来源             |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|--------|----------------|
| 胶原蛋白粉、口服液、胶囊、片、软糖等 | 罗赛洛、新田、汤臣倍健、FANCL、GNC、海力生、可益康、恩喜曼、美倍初、新肌饮、海王、养生堂、颜如玉、Shiseido、康纽莱、美澳健、NUTRILITE、姿美堂、无限极等 | <3 kDa | 深海鱼皮、鱼鳞、牛皮、牛骨等 |

资料来源：《胶原蛋白的结构和消化吸收特性及营养价值评价进展\_余小月等》、德邦研究所

图 20：胶原蛋白粉和添加剂



资料来源：淘宝、德邦研究所

**绝大部分胶原蛋白经食用会被吸收利用。**胶原蛋白在胃蛋白酶（胃部）、胰蛋白酶和糜蛋白酶（肠道）等非特异性蛋白酶的作用下，断裂分解成一些分子量更小的多肽，后进一步水解成寡肽和游离氨基酸，被机体吸收利用进入血液循环，再运送到身体其他部位被利用，继而发挥相应的生物学效应。动物试验和人体研究均证明，口服胶原蛋白 12h 后，95% 以上的胶原蛋白已被吸收利用，且相当一部分的胶原蛋白是以寡肽的形式吸收的，而非单纯的游离氨基酸。相对分子质量 <1kDa 的胶原蛋白无需分解可被人体直接吸收，而目前市面上的胶原蛋白产品，其相对分子质量均在 3kDa 以下，部分产品的相对分子质量甚至低于 1kDa，如 FANCL 公司的高含量三肽的胶原蛋白产品 Gly-Pro-Hyp，胶原蛋白产品均可在胃和肠道中被消化吸收。

**基因工程制备胶原蛋白在食用领域中性价比更高。**根据前面胶原蛋白消化过程的解释，无论是否具备三螺旋结构的胶原蛋白经过胃和肠道后都会被消化降解为寡肽和游离氨基酸，故食用领域对胶原蛋白的活性要求不高。动物源胶原需水解成明胶后方可作为食品级原料，但活性胶原生产成本高于基因工程的生产成本，因此在食品这种略低端的应用中，基因工程制备胶原蛋白性价比更高。



### 3. 多措并举引领行业规范发展，风险等级严格划分

#### 3.1. 多措并举引领胶原蛋白行业规范化、标准化

**政策监管：多措并举引领行业规范化、标准化。**2018年6月21日国家卫健委出台《食品安全国家标准胶原蛋白肽》标准，对胶原蛋白肽的定义及技术标准予以明细。2021年3月国家药监局批准《重组胶原蛋白》行业标准制修订项目立项，同月颁布法规明确了重组胶原蛋白生物材料的核心词和特征词制定原则，并通过典型示例指导命名，有效规范因命名而带来的市场乱象，有效推动行业高质量发展。2021年4月由国家药监局颁布的《重组胶原蛋白类医疗产品分类界定原则》，规范重组胶原蛋白类医疗产品管理属性和管理类别判定。

表 13：国内针对胶原蛋白推出的法律法规

| 出台时间   | 法规名称                           | 颁布单位             | 法规明细                                                                                                                  |
|--------|--------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2018-6 | 《食品安全国家标准 胶原蛋白肽》               | 国家卫健委、国家市场监督管理总局 | 明确胶原蛋白肽定义，从动物组织中提取并规定相对分子质量低于 10kDa，对原料要求、感官要求、理化指标、污染物限量、微生物限量、食品工业用加工助剂等维度进行要求                                      |
| 2021-3 | 《关于《重组胶原蛋白》等 2 项医疗器械行业标准立项的通知》 | 国家药监局            | 国家药监局批准《重组胶原蛋白》和《组织工程医疗器械产品胶原蛋白第 3 部分：胶原蛋白含量检测-液相色谱仪-质谱法》2 项医疗器械行业标准制修订项目立项。                                          |
| 2021-3 | 《重组胶原蛋白生物材料命名指导原则发布》           | 国家药监局            | 重组胶原蛋白生物材料名称由核心词和特征词组成，按“特征词（如有）+核心词（A+B）”结构编制，核心词 A 按照氨基酸序列片段划分为重组人胶原蛋白、重组人源化胶原蛋白及重组类胶原蛋白三类，特征词为 I 型、III 型、其他或“缺少省略” |
| 2021-4 | 《重组胶原蛋白类医疗产品分类界定原则》            | 国家药监局            | 要求重组胶原蛋白类产品的管理类别不低于二类医疗器械，并提出应按照产品的材料特性、结构特征、预期用途、使用形式等综合判定产品管理类别                                                     |
| 2022-4 | 《重组人源化胶原蛋白》医疗器械行业标准立项          | 国家药监局            | 批准《重组人源化胶原蛋白》医疗器械行业标准制修订项目立项，推动医疗器械产业高质量发展                                                                            |

资料来源：国家卫健委、国家药监局、德邦研究所

#### 3.2. 风险等级划分：天然胶原三类、重组胶原不低于二类医疗器械

**械字号产品按照风险等级划分为三类。**我国对医疗器械产品进行分机构管辖管理，即按照风险等级由低到高对应不同等级的行政等级监管机构，一类医疗器械需向市级政府提供备案资料，实行备案管理制度；二类及三类医疗器械实行注册管理制度，二类需向省、自治区、直辖市政府提供资料，而三类医疗器械则需向国务院进行申请，并且提交的申请材料中需包含检验机构出具的检验报告及临床试验报告，审查过程严格，二类及三类医疗器械的注册要求较高，存在稀缺性。

**天然胶原蛋白采用最严格的三类监管，重组胶原蛋白不低于二类。**2021年6月1号开始实施《医疗器械监督管理条例》，天然胶原蛋白从动物源中提取，而动物源不可避免的具有免疫性及病毒性两大问题，动物体内和人体内的胶原蛋白氨基酸序列不同，操作不当会在人体产生组织排异性，同时生产时需要排除疯牛病、口蹄疫等人畜共患病毒。动物源医疗器械的报批都按三类进行管理，不论是体内或体外、贴敷料或海绵。2021年4月13日国家药监局发布《重组胶原蛋白类医疗产品分类界定原则》，在管理类别界定部分，要求重组胶原蛋白类产品的管理类别不低于二类医疗器械，并提出应按照产品的材料特性、结构特征、预期用途、使用形式等综合判定产品管理类别，当胶原蛋白可部分或全部被人体吸收或者用于体内时，均需采用三类医疗器械进行管理，不可被吸收或应用于普通创面时二类监管即可满足要求。



表 14：国家药监局对重组胶原蛋白的医疗器械管理类别界定

|          |              | 一类医疗器械                                            | 二类医疗器械                                    | 三类医疗器械                       |
|----------|--------------|---------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------|
| 风险程度     |              | 低风险                                               | 中风险                                       | 高风险                          |
| 管理措施     |              | 实行常规管理可以保证其安全、有效的医疗器械                             | 需要严格控制管理以保证其安全、有效的医疗器械                    | 需要采取特别措施严格控制管理以保证其安全、有效的医疗器械 |
| 申请方法     |              | 向所在地设区的市级人民政府药品监督管理部门提交备案资料                       | 向所在地省、自治区、直辖市人民政府药品监督管理部门提交注册申请资料         | 向国务院药品监督管理部门提交注册申请资料         |
| 检查资料     |              | 产品检验报告可以自检报告；临床评价资料不包括临床试验报告，可以通过文献、同类产品临床使用获得的数据 | 产品检验报告应当是医疗器械检验机构出具的检验报告；临床评价资料应当包括临床试验报告 |                              |
| 重组胶原蛋白分类 | 重组胶原蛋白       | ×                                                 | √（重组胶原蛋白类产品的管理类别应当不低于第二类）                 |                              |
|          | 作为无源植入物应用    | ×                                                 | ×                                         | √                            |
|          | 作为止血和防粘连材料应用 | ×                                                 | √（不可被人体吸收且仅用于体表时）                         | √（可部分或全部被人体吸收或者用于体内）         |
|          | 作为医用敷料应用     | ×                                                 | √（不可被人体吸收且用于非慢性创面）                        | √（产品可部分或者全部被人体吸收，或者用于慢性创面）   |

资料来源：国家药监局、《医疗器械监督管理条例》、德邦研究所

### 3.3. 械字号产品审批流程长、生产工艺严要求

审批流程上来看，医疗器械的注册周期长于其他类型产品。注册周期方面，三类医疗器械注册证明明显长于二类及一类，同时二类及三类医疗器械需提供临床试验报告，是否需要开展临床试验、临床试验的实际开展情况以及获得周期，决定了审批时间的长短。提交注册申请后，技术审批环节较为关键，需要召开专家咨询会，外聘专家审批或与药品审批机构联合审评，展开体系核查，审批难度取决于资料的充分性及技术难易情况。

二类及三类械字号产品面临更高的生产技术要求。人员要求方面：企业负责人需为大专及以上学历，管理者代表（二类）需为大专及以上学历或初级及以上技术职称，并具有 3 年以上质量管理或生产、技术管理工作经历，三类管理者代表则对学历提出更高的要求，需本科及以上或中级及以上技术职称。场地要求方面，三类医疗器械对于生产企业的生产环境提出严苛要求，提高行业准入门槛。

三类医疗器械另需国务院审批临床试验。2021 年 3 月推出的《医疗器械监督管理条例》指出，具有较高风险的三类医疗器械需先由国务院药品监督管理部门审批临床试验，对机构设备、专业人员、医疗器械的风险程度、临床试验实施方案、临床受益与风险对比分析报告等进行综合分析，临床试验采取默认制度，国务院药品监督管理部门自受理申请之日起 60 个工作日内作出决定并通知临床试验申办者，临床试验获批略有提速，但整体注册周期较其他类别医疗器械较长。

## 4. 创尔 VS 锦波：群雄角逐，各显风骚，建议关注

我们对国内胶原蛋白生产企业进行梳理，企业大多通过基因工程提取胶原蛋白，且大肠杆菌及毕赤酵母为主要表达系统，而通过动物源提取胶原蛋白的企业则主要通过牛跟腱提取；应用领域来看，医疗器械及护肤品为两大核心应用，目前用于医美注射及食用的胶原蛋白较少，医药注射类企业较少且部分未获得注册证，已获得三类医疗器械注册证的胶原贴敷料生产商有：创尔生物、崇山生物、珂蕾佳、世纪伟信；可实现表达的胶原以I型为主。

胶原蛋白领域领先制造商包括：创尔生物、锦波生物，其中创尔生物通过动物源提取，锦波生物通过基因工程提取，我们将以两家公司为代表，对其技术进行梳理，从而验证生产流程中的技术难点及优劣。

### 4.1. 动物源代表企业：创尔生物——活性胶原大规模无菌提取技术领先

我们在前文中多处强调，通过动物源提取胶原蛋白的生物活性好、与人源天然蛋白结构相似，但面临着病毒性和免疫性两大问题，且面临国家最严格的政策监管，企业在通过动物源提取时的核心是通过提取技术解决两大问题。

**创尔生物六大核心技术，解决行业技术痛点，实现业内领先。**创尔生物研发投入从2018年的1100万提升至2020年的1838万，呈现逐年提升趋势，2018及2019年研发人员均超过45人，占公司总员工比例为14%-15%左右，公司持续研发投入，成功研发出生物医用级活性胶原大规模无菌提取制备技术，主要包括高纯度胶原制备技术、产品最终灭菌技术、高效病毒灭活技术、动物来源材料免疫原性清除技术、原料前处理工序精准加工技术、精细化酶法提取技术6大核心技术。

- **精细化酶法提取技术：**我们在2.1章节中分析到，行业中普遍用酸法和酶法提取胶原，但酸法提取的效率较低，且保留胶原的端肽，存在高免疫原风险，酶法条件控制差异影响胶原的结构完整性、稳定性等因素。而创尔的提取技术可大批量、稳定提取并且维持胶原的生物活性，有效解决行业现有技术易破坏三螺旋结构、产率低等痛点，构成了公司核心技术之一。
- **高纯度胶原制备技术：**通过自主设计的胶原蛋白精制装置、多路循环蛋白纯化装置以及高通量纯化系统，实现了胶原提取高纯度，纯化周期从技术改进前的10-15天缩短至8小时。
- **动物来源材料免疫原性清除技术：**免疫原性会带来过敏、接触部位炎症、发热等反应，构成了行业两大核心痛点之一。而创尔通过相关技术叠加精细化参数选择性地切除端肽，并开发定性、半定量端肽含量检验方法，大幅降低免疫原性风险。
- **高效病毒灭活技术：**行业另一痛点在于动物源的病毒性，业内常用物理方法（高温、射线、过滤）和化学方法（强酸、强碱、强氧化剂）处理病毒，创尔生物采用三步灭活法，灭活效果显著。

表 15：创尔生物六大核心技术及相关专利

| 技术类别             | 核心技术名称         | 技术应用的产品                                                 | 核心技术概况                                                                                                                                                      | 相关专利                                        |
|------------------|----------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 胶原提取、纯化与免疫原性清除技术 | 精细化酶法提取技术      | 生物医药级胶原原料<br>胶原贴敷料-II类<br>胶原贴敷料-III类<br>胶原蛋白海绵<br>生物护肤品 | 1、精细化的酶解提取形成可批量放大的、稳定的提取技术，维持胶原结构和活性<br>2、原料低温粉碎，既能增加反应接触面积，得到易于反应的跟腱纤维，缩短反应时间和提高产率，又保护胶原生物活性<br>3、对有生物活性的胶原原液进行分子量测定、端肽去除检测和三螺旋结构鉴定和对生产工艺的验证，保证质量稳定        | 一种高浓度胶原海绵护创贴及其制备方法<br>一种定量检测胶原蛋白三股螺旋结构含量的方法 |
|                  | 高纯度胶原制备技术      |                                                         | 1、分级精制纯化时间极大缩短，总耗时从 48h 下降至 2.5h<br>2、纯度高：纯度>99%，杂蛋白含量不高于 0.1%，达到国际先进水平<br>3、通过胶原蛋白精制装置、多路循环蛋白纯化装置、高通量纯化系统缩短纯化周期<br>纯化周期 10-15天 多路循环蛋白纯化装置 4-5天 高通量纯化系统 8小时 | 一种高浓度胶原海绵护创贴及其制备方法                          |
|                  | 动物来源材料免疫原性清除技术 |                                                         | 通过精细化的工艺参数，选择性切割并去除端肽，有效清除动物组织中潜在的免疫原性组分。研究并建立基于免疫印迹法和 ELISA 法的端肽检测方法。胶原具有良好的生物相容性，免疫原性和过敏反应风险极低                                                            | 一种胶原原液及润眼液的制备方法                             |
|                  | 原料前处理工序精准加工技术  |                                                         | 自主开发的流程、配方与工艺参数处理原料，有效清除杂质并不损伤活性<br>清洗混合装置结合程序化清洗参数，有效去除微生物及各类杂质，控制内毒素水平<br>低温技术冷冻粉碎原料，颗粒均一，不影响胶原提取，确保材料活性                                                  |                                             |
| 病原及微生物控制技术       | 高效病毒灭活技术       | 生物医药级胶原原料<br>胶原贴敷料-II类<br>胶原贴敷料-III类<br>胶原蛋白海绵<br>生物护肤品 | 1、特有的病原微生物控制工艺，有效防止动物组织中可能带有病原微生物为产品带来安全风险，同时不破坏胶原的活性和天然结构<br>2、采用三步灭活法：灭活工艺的病毒降低系数均达到 4logs 以上；三个工艺叠加病毒降低系数总和大于 14logs，远高于国家与行业不低于 6logs 标准要求              | 一种胶原原液及润眼液的制备方法                             |
|                  | 产品最终灭菌技术       | 生物医药级胶原原料<br>胶原贴敷料-III类                                 | 1、多种特殊条件结合对产品最终灭菌，达到无菌（无菌保证水平 SAL=10 <sup>-6</sup> ），保持胶原的天然构象和生物活性，避免变性失活或交联造成的功能下降甚至失活<br>2、为国内首个可应用于液体胶原制品且可保持胶原生物活性的最终灭菌技术                              | 一种无菌胶原贴敷料及其制备方法                             |

资料来源：创尔生物招股说明书、德邦研究所

结果上来看，创尔生物的胶原溶液多项指标与国外水平接近。胶原为创尔生物最核心原料，其质量可决定下游产品端应用的功效，在 I 型胶原原料的技术性能特征等方面与国外企业基本一致，活性、纯度、内毒素水平、胶原含量、典型特征、生物安全性等方面与国外公司接近。

表 16：胶原溶液的核心技术关键指标对比

| 性能指标对比项目 | 对比项目指标说明                                        | 创尔生物                      | 国内可比样品               | 国外可比样品                             |
|----------|-------------------------------------------------|---------------------------|----------------------|------------------------------------|
| 样品名称     | /                                               | 胶原蛋白原液                    | 国家药品标准物质——牛 I 型胶原标准品 | Bovine fibrillar collagen solution |
| 动物/组织来源  | /                                               | 牛                         | 牛                    | 牛                                  |
| 纯度       | 样品中的胶原占总蛋白的比例，纯度越高，安全性越高。                       | 99.7%                     | 99.7%                | 99.7%                              |
| 杂蛋白含量    | 胶原纯化过程中残留的除胶原外的其他蛋白，杂蛋白含量越低，安全性越高               | <0.3% (<0.1%)             | <0.3%                | <0.3%                              |
| 色氨酸分析    | 胶原不含有色氨酸，可通过对色氨酸含量测定间接表征胶原的纯度。对于高纯度的胶原，色氨酸应无检出。 | 不含色氨酸                     | 不含色氨酸                | 不含色氨酸                              |
| 细菌内毒素    | 细菌内毒素进入血液会引发机体的发热反应，其含量越低，安全性越好。                | <0.15EU/mg                | 未获取标准                | <0.15EU/mg                         |
| 电泳图谱/鉴别  | 图谱定量分析，可判断提取产物中是否存在胶原，以及其他杂蛋白的比例。               | 具有胶原特征条带；特征条带、分子量分布与标准品一致 |                      |                                    |

资料来源：创尔生物招股说明书、德邦研究所

## 4.2. 基因工程代表企业：锦波生物——生物发酵制备技术实现行业突破

我们在 2.2 章节中详细分析几大表达体系的差异，通过大肠杆菌/酵母表达后的胶原蛋白整体成本较低但结构不一致，昆虫细胞/哺乳细胞结构相同但成本高昂，产物结构与生产成本的博弈构成了基因工程胶原蛋白产业化生产的难点，也成为各家厂商所亟待解决的问题。

在产业化生产中，大肠杆菌和毕赤酵母为主要的表达体系，而为了克服重组后空间结构的问题，则可尝试脯氨酸-4-羟化酶共表达或重新设计代谢途径。锦波生物利用发酵工程技术开发的重组人源Ⅲ型胶原蛋白，经过大规模筛选优化选择其中水溶性强、生物活性高的核心功能区；借助计算机辅助分子设计技术，对核心功能区进行密码子优化和拼接重组，全新的基因序列所对应的氨基酸序列与人Ⅲ型胶原蛋白核心功能区对应的氨基酸序列完全一致；通过基因工程技术进一步增强其生物活性，为天然胶原蛋白的 190% 以上。公司 2012 年通过专利对制备技术进行保护，蛋白原料量产阶段两代技术迭代，通过融合标签技术、酶切技术、纯化技术等八维度保证了生物发酵制备技术，**锦波生物在序列优化和拼接重组方面技术解决行业难点，研制出了拥有胶原蛋白典型的三螺旋构象的重组胶原，并且呈现出特有的 164.88° 柔性弯曲结构，帮助胶原蛋白与人体细胞结合，发挥其生物学功能。**

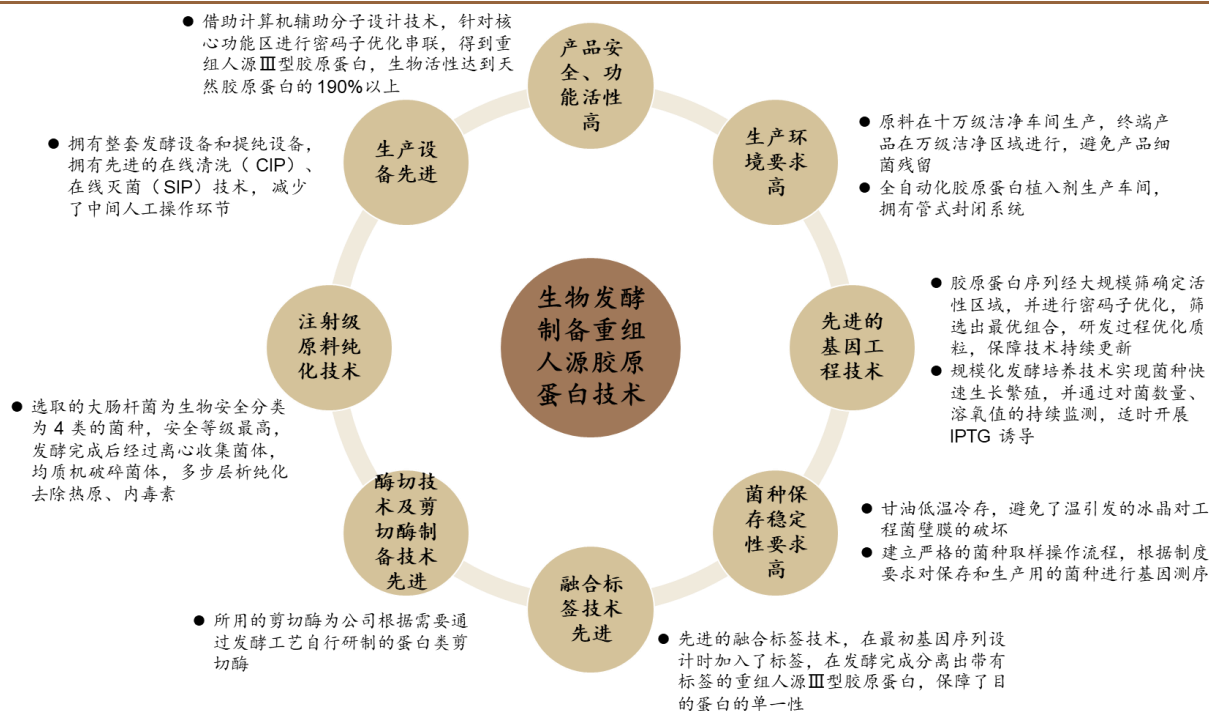
表 17：锦波生物自研生物发酵制备重组人源胶原蛋白技术：两大应用阶段

| 应用阶段         | 相关专利                                                                  | 技术特点                                                                                            | 相关非专利技术                                                                                      |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 蛋白原料<br>量产阶段 | 一代技术：一种重组人源胶原蛋白及其生产方法（Ⅲ型胶原）                                           | 核心功能区与人Ⅲ型胶原蛋白氨基酸序列对应部分 100% 相同；<br>肽链末端连接有氨基酸片段，与人Ⅱ型胶原蛋白氨基酸序列对应部分 100% 相同；<br>肽链中间部分存在两个异源氨基酸接头 | 基因工程菌构建技术、蛋白表达筛选技术、菌种保存技术、融合标签技术、规模化发酵培养技术、蛋白诱导表达技术、剪切酶制备技术、酶切技术、复合纯化技术、洁净生产技术、在线灭菌技术、在线清洗技术 |
|              | 二代技术：<br>多肽、其生产方法和用途（新Ⅲ型胶原）<br>多肽、其生产方法和用途（Ⅰ型胶原）<br>多肽、其生产方法和用途（Ⅱ型胶原） | 依据人Ⅲ型胶原蛋白的原子结构，公司进行了技术改造，将人源Ⅲ型胶原蛋白核心功能区进行串联，氨基酸序列与人体Ⅲ型胶原蛋白氨基酸序列 100% 相同                         |                                                                                              |
| 终端产品<br>生产阶段 | 皮肤屏障功能或痔的重组人源胶原蛋白产品及制备方法；用于阴道干涩症的重组人源胶原蛋白阴道凝胶及制备方法                    |                                                                                                 | 洁净生产技术、在线灭菌技术、在线清洗技术、剂型研发工艺                                                                  |

资料来源：锦波生物招股说明书、德邦研究所



图 21：锦波生物自研生物发酵制备重组人源胶原蛋白技术：八大维度保证



资料来源：锦波生物招股说明书、德邦研究所

### 4.3. 投资建议：关注巨子生物、锦波生物、创尔生物

**投资建议：**胶原蛋白具有良好的理化特征及生物活性，在医疗器械、医美注射、护肤品、食品等领域，应用领域广泛、空间可期，在美容护肤领域将实现对玻尿酸的替代。行业内普遍存在两大制备方法：（1）动物源提取胶原蛋白：产物的生物活性好、保留完整的三螺旋结构，但面临免疫原性及病毒性两大行业核心痛点；（2）基因工程提取胶原蛋白：成本较低且无免疫原性及病毒性问题，但产物为多肽链，无完整的空间结构，影响下游端应用，原料提取技术构成公司的核心竞争优势。

目前两大制备技术领域均产生了代表公司，建议重点关注华熙生物（收购益而康布局动物源蛋白，合成生物技术支撑重组胶原蛋白研发）、巨子生物（业务全方位布局，重组胶原蛋白开创者）、锦波生物（重组胶原蛋白领域领先，首个获得医美注射三类证企业，拟北交所上市）、创尔生物（活性胶原龙头，胶原敷料领先者，拟北交所上市）。

## 5. 风险提示

### （1）行业监管政策调整风险

近年来，国家药监局颁布多项与胶原蛋白相关的政策规定，行业政策收紧，未来或将有新的政策法规出台，若公司不能及时调整经营策略和战略制定，将影响实际的生产经营活动。

### （2）产品注册证收紧，拿证节奏或不及预期

行业对重组胶原蛋白及动物源胶原蛋白的注册证进行严格规定，未来在审查上或有收紧，临床试验等环节或将付出更高的人力、财力成本，影响整体拿注册证节奏，中小企业或出清。

### （3）技术进步不及预期

胶原蛋白行业生产制备环节依赖多维度技术，若行业内技术发展进度不及预期，将影响胶原蛋白的产业化运用。

### （4）产品研发风险

胶原蛋白产品研发周期长，研究成果难以产业化以及拿证周期较长，产品存在难以符合市场实际应用需求，存在一定风险。

# 信息披露

## 分析师与研究助理简介

郑澄怀，德邦证券研究所商贸零售&社会服务首席分析师，伦敦政治经济学院金融学，杜伦大学计算机学双硕士，曾任安信证券商社团队高级分析师。2020年新财富商社第六名&最具潜力奖核心成员，第二届新浪金麒麟新锐分析师第一名核心成员。2021年加入德邦证券研究所。擅长消费产业趋势分析及公司和行业的深度基本面研究，核心覆盖：免税、医美、化妆品、植发、月子中心、酒店、人力资源、餐饮、茶饮、旅游、零售等多个板块。

易丁依，德邦证券研究所商贸零售&社会服务助理研究员，上海财经大学金融硕士，擅长基本面研究、行业趋势分析及大数据研究，2021年加入德邦证券研究所商社团队，核心覆盖医美、化妆品、胶原蛋白、植发等领域。

## 分析师声明

本人具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格，以勤勉的职业态度，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，本人不保证该等信息的准确性或完整性。分析逻辑基于作者的职业理解，清晰准确地反映了作者的研究观点，结论不受任何第三方的授意或影响，特此声明。

## 投资评级说明

| <b>1. 投资评级的比较和评级标准：</b><br>以报告发布后的6个月内的市场表现为比较标准，报告发布日后6个月内的公司股价（或行业指数）的涨跌幅相对同期市场基准指数的涨跌幅；<br><b>2. 市场基准指数的比较标准：</b><br>A股市场以上证综指或深证成指为基准；香港市场以恒生指数为基准；美国市场以标普500或纳斯达克综合指数为基准。 | 类 别    | 评 级  | 说 明                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|------|--------------------------------|
|                                                                                                                                                                                | 股票投资评级 | 买入   | 相对强于市场表现 20%以上；                |
|                                                                                                                                                                                |        | 增持   | 相对强于市场表现 5%~20%；               |
|                                                                                                                                                                                |        | 中性   | 相对市场表现在-5%~+5%之间波动；            |
|                                                                                                                                                                                |        | 减持   | 相对弱于市场表现 5%以下。                 |
|                                                                                                                                                                                | 行业投资评级 | 优于大市 | 预期行业整体回报高于基准指数整体水平 10%以上；      |
|                                                                                                                                                                                |        | 中性   | 预期行业整体回报介于基准指数整体水平-10%与 10%之间； |
|                                                                                                                                                                                |        | 弱于大市 | 预期行业整体回报低于基准指数整体水平 10%以下。      |

## 法律声明

本报告仅供德邦证券股份有限公司（以下简称“本公司”）的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见并不构成对任何人的投资建议。在任何情况下，本公司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。

本报告所载的资料、意见及推测仅反映本公司于发布本报告当日的判断，本报告所指的证券或投资标的的价格、价值及投资收入可能会波动。在不同时期，本公司可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告。

市场有风险，投资需谨慎。本报告所载的信息、材料及结论只提供特定客户作参考，不构成投资建议，也没有考虑到个别客户特殊的投资目标、财务状况或需要。客户应考虑本报告中的任何意见或建议是否符合其特定状况。在法律许可的情况下，德邦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，未经德邦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。所有本报告中使用的商标、服务标记及标记均为本公司的商标、服务标记及标记。如欲引用或转载本文内容，务必联络德邦证券研究所并获得许可，并需注明出处为德邦证券研究所，且不得对本文进行有悖原意的引用和删改。

根据中国证监会核发的经营证券业务许可，德邦证券股份有限公司的经营经营范围包括证券投资咨询业务。