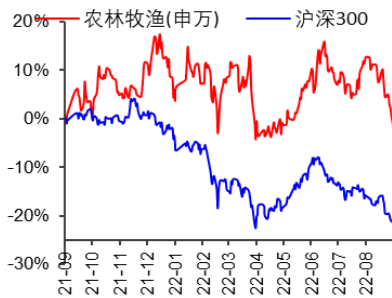


动保行业系列报告一：HVIS2022 兽药分论坛研究精选

行业评级：无评级

报告日期：2022-09-29

行业指数与沪深 300 走势比较



分析师：王莺

执业证书号：S0010520070003

邮箱：wangying@hazq.com

联系人：万定宇

执业证书号：S0010122030020

邮箱：wandy@hazq.com

相关报告

无。

主要观点：

会议名称：第二届中国国际疫苗创新峰会

● 蔡雪辉：PRRS 疫苗的研发与应用概况

猪繁殖与呼吸综合征（PRRS），又名蓝耳病，最早于 1989 年在美国发现，是当前影响力仅次于非洲猪瘟的第二大动物疫病。自 1991 年传入我国以来经历经典 PRRS、高致病性 PRRS 和多种毒株并存三个阶段。目前，蓝耳病的防控主要有 PRRS 减毒活疫苗和灭活疫苗两种方式，2018 年，世界上第一款 PRRS 基因工程嵌合疫苗（PC 株）研制成功。

● 郭慧琛：亚单位疫苗研究进展——FMDV

FMDV 病毒样颗粒，是由病毒的一个或多个结构蛋白自动组装而成的空心颗粒，安全可靠，可产生很好的免疫效果。2021 年，兰州兽研所口蹄疫防控技术团队（孙世琪组）获得首个口蹄疫病毒样颗粒疫苗一类新兽药注册证书。

FMDV 病毒样颗粒抗体产生期短、持续期长，抗体水平高。灭活疫苗通常在免疫后 14 天产生抗体，28 天后大于 1:64 的阳性率为 30%~60%；而 VLPs 疫苗一般在首次免疫 7 天后大于 1:64 的阳性率为 50%，28 天后大于 1:64 阳性率可达 80%~100%。

● 郭慧琛：亚单位疫苗研究进展——ASFV

ASFV 是有囊膜的双链 DNA 病毒，也是目前发现的唯一虫媒 DNA 病毒，病毒结构复杂（5 层结构、170-193kb、编码 150 多个基因），拥有 8 个血清型、24 个基因型，基因型间无交叉免疫保护。ASFV 具有免疫抑制、免疫耐受和抗体依赖增强作用（ADE）严重的特点，可感染家猪和野猪，患病动物出现血热，致死率 100%。

目前兰兽研进行的两项 ASFV 重组蛋白亚单位疫苗取得一定进展。

（1）在 ASFV 重组蛋白“鸡尾酒”疫苗研究中，进行免疫猪 PBMC 体外杀伤病毒试验，qPCR 和 HAD50 结果显示，加强免疫后 14 天，0.01MOI 的 ASFV 对 PBMCs 的感染率显著降低。第一组疫苗免疫猪后，PBMC 细胞杀伤 ASFV 的效果优于第二组疫苗。qPCR 结果显示，免疫血清阻断病毒对 PAMs 细胞的感染；HAD50 结果也证实了免疫血清阻断了病毒感染。

（2）在 ASFV 纳米抗原（VLPs）疫苗研究中，从 ASFV 的四种结构蛋白上筛选出 30 个抗原表位，其中优势抗原表位有 20 个，以筛选的 ASFV 抗原表位为元件，设计了单表位/多表位结构纳米抗原。

● 风险提示

疫苗政策变化；动物疫病。

正文目录

1 PRRS 疫苗的研发与应用.....	4
2 我国猪瘟流行特点与疫苗免疫研究.....	8
3 几种亚单位疫苗研发进展.....	11
3.1 猪圆环 PCV2.....	15
3.2 口蹄疫 FMDV.....	17
3.3 非洲猪瘟 ASFV.....	18
风险提示:	19

图表目录

图表 1 我国 PRRSV 流行历程	4
图表 2 国外 PRRS 疫苗研发情况	4
图表 3 国内 PRRS 疫苗研发情况	5
图表 4 2020 年我国 PRRS 疫苗使用情况	6
图表 5 2021 年我国 PRRS 疫苗使用情况	6
图表 6 PRRS 减毒活疫苗的潜在风险	6
图表 7 猪蓝耳病疫苗 (PC 株) 基因结构示意图	7
图表 8 新型猪蓝耳病疫苗的研究	7
图表 9 我国猪瘟疫苗免疫失败的主要原因	9
图表 10 我国猪瘟疫苗可提升的空间	10
图表 11 我国猪瘟 E2 基因工程苗进展列表	10
图表 12 疫苗的发展	11
图表 13 蛋白的四级结构	11
图表 14 合成肽疫苗的优缺点	12
图表 15 表位肽疫苗的优缺点	12
图表 16 完整抗原蛋白的优缺点	12
图表 17 耐热口蹄疫病毒样颗粒疫苗研究进展	13
图表 18 杆状病毒表达系统的优缺点	13
图表 19 哺乳动物表达系统的优缺点	14
图表 20 植物表达系统的优缺点	14
图表 21 原核表达系统的优缺点	14
图表 22 无细胞表达系统的优缺点	15
图表 23 猪圆环病毒 2 型的感染及流行特点	15
图表 24 PCV2 相关疾病列表	15
图表 25 国外 PCV2 疫苗研发情况	16
图表 26 国内 PCV2 疫苗研发情况	17
图表 27 口蹄疫病毒结构	17
图表 28 FMDV 亚单位疫苗的优势	18
图表 29 非洲猪瘟全病毒与多种动物病毒对比三维结构图	19

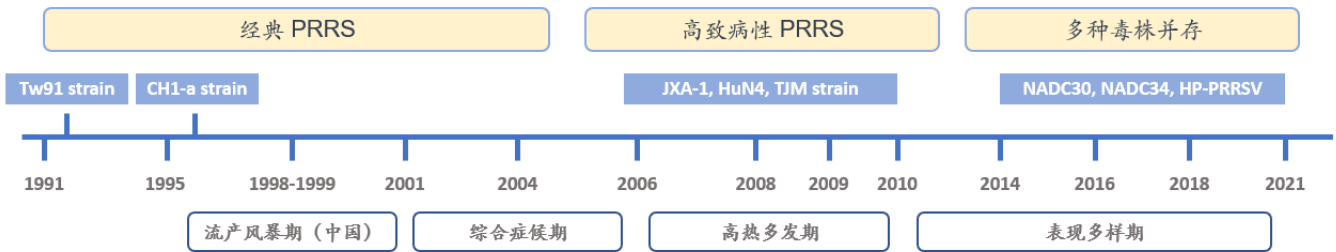
1 PRRS 疫苗的研发与应用概况

【中国农业科学院哈尔滨兽医研究所疫病诊断中心 蔡雪辉】

蓝耳病最早于 1989 年在美国发现，随后蔓延至欧洲、美洲等地区；1991 年荷兰科学家 Wensvoort 首次分离并鉴定了该病病原，随后欧盟将其命名为猪繁殖与呼吸综合征 (PRRS)；1992 年国际兽疫局将其认可为 B 类传染病，并于 1996 年正式划归套式病毒目、动脉炎病毒科 (属)。

国内方面，1991 年台湾发现第一株 PRRSV 病毒——TW91 株 (也称 MD-001 株)，1995 年哈兽研分离出大陆第一株 PRRSV 病毒——CH-1a 株；2006 年高致病性蓝耳病在大陆暴发流行；2014 年后，我国进入 PRRS 多种变异毒株并存的局面。

图表 1 我国 PRRSV 流行历程



资料来源：哈兽研，华安证券研究所

国外 PRRS 疫苗研发方面，1994 年 Boehringer Ingelheim 研究出世界上第一株 PRRS 活疫苗，随后 1997 年 Bayer 研制出第一款灭活疫苗。截至目前，欧洲地区有 4 种 PRRS 灭活疫苗，5 种 PRRS 活疫苗；美洲地区有一种 PRRS 灭活疫苗，5 种 PRRS 活疫苗。疫苗使用方面，美洲地区以及欧洲大部分国家均选择使用 PRRS 活疫苗，部分国家例如德国、韩国等使用 PRRS 灭活疫苗。

图表 2 国外 PRRS 疫苗研发情况

疫苗种类	商品名	研发单位	毒株	免疫对象
欧洲型	Ingelvac® PRRS (Progressis)	德国 Boehringer Ingelheim (merial)	P120	母猪与仔猪
	Suipravac® PRSS	西班牙 Hipra	S710	母猪与仔猪
	Suivac® PRRS-IN	捷克 dyntec	VD-E1,2/A1	公猪、母猪与仔猪
	PRRomiSeTM	德国 Bayer		母猪与仔猪
	Ingelvac® PRRSFLEXR EU	德国 Boehringer Ingelheim	94811	3-18 周龄猪、 后备母猪
	ReproCycR PRRS EU			
	Pyrsvac-183	西班牙 Syva	All-183	各阶段猪
	PorcilisR® PRRS	美国 Merck	DV	母猪与仔猪

		SUVAXYN PRRS	美国 Zoetis	96V98	各阶段猪
	灭活疫苗	SuiShot-PRRS	韩国 Choong Ang Animal Research Lab	NA	母猪与仔猪
美洲型	活疫苗	Ingelvac® PRRS MLV	德国 Boehringer Ingelheim	ML(VR2332)	3-18 周龄猪
		ReproCyc® PRRSPL			
		Ingelvac® PRRS ATP		ATP(JA142)	3-18 周龄猪
		Amervac® PRRS	西班牙 Hipra	VP046	仔猪与育肥猪
		Fostera® PRRS	美国 Zoetis		母猪与仔猪

资料来源：哈兽研，华安证券研究所

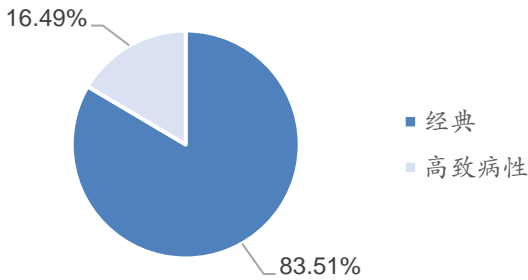
国内 PRRS 疫苗研发方面，2005 年我国研制出第一款 PRRS 灭活疫苗 (CH-1a 株)，2007 年研制出第一款 PRRS 活疫苗，2010 年高致病性 PRRS 疫苗研制成功。截至目前我国一共有 2 种 PRRS 灭活疫苗和 7 种 PRRS 减毒活疫苗，以及一款基因工程嵌合疫苗。据养殖企业流行病学调查数据显示，我国猪场蓝耳病疫苗使用率达到 70%，其中多数为经典 PRRS 疫苗，高致病性 PRRS 疫苗使用相对较少。

图表 3 国内 PRRS 疫苗研发情况

疫苗种类	毒株类别	毒株名称
灭活疫苗	高致病性	NVDC-JXA1 株
	经典	CH-1a 株
减毒活疫苗	高致病性	GDr180 株
		JXA1-R 株
		TJM-F92 株
		HuN4-F112 株
	经典	CH-1R 株
		R98 株
		VR-2332 株
基因工程苗	经典+高致病性	PC 株

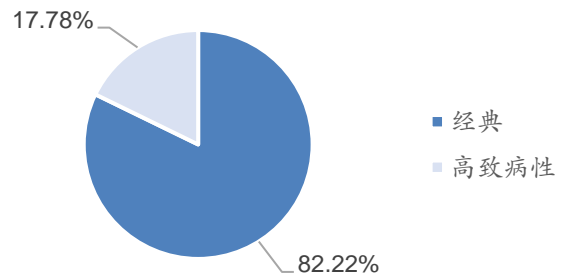
资料来源：哈兽研，华安证券研究所

图表 4 2020 年我国 PRRS 疫苗使用情况



资料来源：wind，华安证券研究所

图表 5 2021 年我国 PRRS 疫苗使用情况

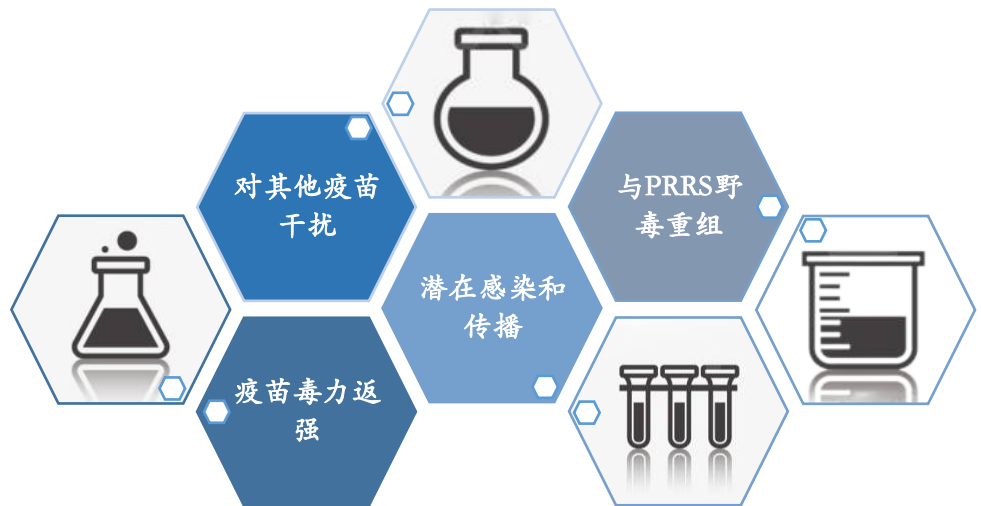


资料来源：wind，华安证券研究所

疫苗的有效性和安全性一直是疫苗研发和使用的重要评估指标，目前 PRRS 减毒活疫苗有效性很好，但具有潜在的致病危险，而 PRRS 灭活疫苗有足够的安全性，但目前的使用效果不佳。

PRRS 减毒活疫苗的安全性问题主要体现在三个方面：（1）**疫苗毒力返强（或毒株返祖）**。在接种 PRRS 减毒活疫苗后，疫苗在生猪体内发生一定的氨基酸或核苷酸的突变，从而恢复毒力；（2）**PRRS 减毒活疫苗存在潜在感染和传播风险**。实验数据显示，在母猪接种疫苗后，其后代仔猪体内发现相应毒株。另外，病毒可以在生猪体内各个器官、大脑、血清中持续感染。（3）**PRRS 疫苗对其他免疫的干扰**。研究表明，同时接种 PRRS 减毒活疫苗和猪瘟疫苗后，猪瘟疫苗的免疫效果受到较大影响。此外，（4）**PRRS 野毒与减毒活疫苗株发生重组的概率较大**，进一步提高潜在风险。

图表 6 PRRS 减毒活疫苗的潜在风险



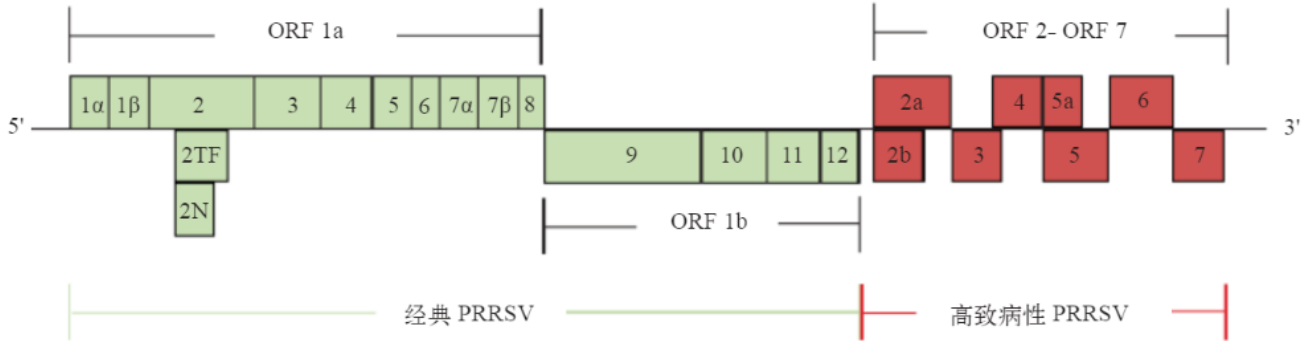
资料来源：哈兽研，华安证券研究所

比利时根特大学教授 Hans Nauwynck 的研究表明，灭活疫苗也可以拥有较高的有效性。据实验数据显示，PRRS 灭活疫苗 07V063 可大幅提高母猪的免疫力，母猪的中和抗体可达 64 倍以上，此外，母猪免疫后可以提供被动免疫来保护所产仔猪。

2018 年，世界上第一款由经典毒株（SP 株）ORF1a 和 ORF1b 与猪蓝耳病病毒高致病性毒株（GD 株）ORF2~ORF7 重组成的基因工程嵌合疫苗（PC 株）研制

成功。该疫苗结合了 PRRS 减毒活疫苗和灭活疫苗的优点，不仅能刺激机体产生体液免疫应答，同时可以激发较强的细胞免疫应答。

图表 7 猪蓝耳病疫苗 (PC 株) 基因结构示意图



资料来源：哈兽研，华安证券研究所

新型 PRRS 疫苗的研发主要有四个方向：(1) 刺激较好的天然免疫应答；(2) 用天然免疫刺激更强的体液免疫和细胞免疫；(3) 提供更广的交叉免疫保护；(4) DIVA 标记疫苗的研发。

图表 8 新型猪蓝耳病疫苗的研究

PRRSV—DNA 疫苗			
编码病毒蛋白的序列	输送系统	动物模型	疫苗效力
GP5	质粒	小猪	诱导产生抗 GP5 抗体、中和抗体和特异性返幼应答 (specific blastogenic response)；避免产生病毒血症和肉眼可见的肺损伤
GP5 或截短的 GP5 (删除最前面 30 个 NH ₂ -端残基)	质粒或减毒鼠伤寒沙门菌 aroA	小鼠	诱导产生中和抗体
修饰过的 GP5，将泛 DR 辅助性 T 细胞表位 (PADRE) 插入到中和表位和诱骗表位之间	质粒	小鼠	与天然 GP5 相比，能诱导产生更高的中和抗体、GP5 特异性血清抗体和 T 细胞增殖活性的水平
向 GP5 插入 PADRE，并让 4 个潜在的 N-糖基化位点产生变异	质粒	小鼠和小猪	诱导产生明显更高水平的 GP5 特异性血清抗体、PRRSV 特异性中和抗体、IFN- γ 和淋巴细胞增殖应答
GP5 和 M	质粒	小鼠和小猪	比只表达 GP5 的质粒载体疫苗能诱导产生更强的中和抗体和淋巴细胞增殖应答
转基因植物口服疫苗			
表达/输送系统	表达的蛋白	动物模型	疫苗效力

烟草叶	GP5	猪	诱导外周血单核细胞产生 PRRSV 特异性血清 IgG 抗体和中和抗体、唾液 IgA 抗体、返幼应答
烟草叶	GP5 和大肠杆菌肠毒素 B 亚单元 (LTB) 的融合蛋白	猪	诱导外周血单核细胞产生更高水平的 PRRSV 特异性血清 IgG 抗体和中和抗体、唾液 IgA 抗体、返幼应答；减轻病毒血症和肺部损伤
土豆	GP5	小鼠	诱导产生抗原特异性血清 IgG 抗体和肠道 IgA 抗体
玉米组织	M	小鼠	诱导产生血清和肠道黏膜中具有中和作用的抗原特异性抗体，产生 IFN- γ 参与的细胞免疫应答

资料来源：哈兽研，华安证券研究所

2 我国猪瘟流行特点与疫苗免疫研究

猪瘟，是由黄病毒科猪瘟病毒属的猪瘟病毒引起的一种急性、发热、接触性传染的一类传染病，典型临床症状包括：高热稽留，喜扎堆，皮肤和黏膜发绀等，具有高度传染性和致死性，一旦爆发往往给养猪业带来巨大损失。

猪瘟最早于 1833 年在美国俄亥俄州首次发现，随后世界各地均有报道。2000 年之后由于毒株的变异，以及猪瘟疫苗的推广，急性猪瘟逐渐消失，近几年猪瘟爆发主要集中在巴西、日本等国家，2018 年猪瘟传入日本后，截至 2021 年 4 月日本共 12 个地方县城发生猪瘟感染案例，累计扑杀 18 万头生猪。

近年来，我国猪瘟的流行特点发生了明显变化：成年商品猪急性、典型性猪瘟病例在逐渐减少，非典型性、慢性及隐性猪瘟情况出现较多；大面积暴发流行逐渐变少，局部区域散发流行较多。目前猪瘟病毒持续带毒感染是最为棘手的问题，带毒母猪将猪瘟病毒经胎盘垂直传播给胚胎，即可引起严重的流产和弱死胎，又使带毒母猪的卵巢等生殖器官产生器质性病变，导致繁殖障碍。带毒母猪先天感染导致的死亡和免疫耐受是目前仔猪死亡的主要原因之一。

图表 9 我国猪瘟疫苗免疫失败的主要原因

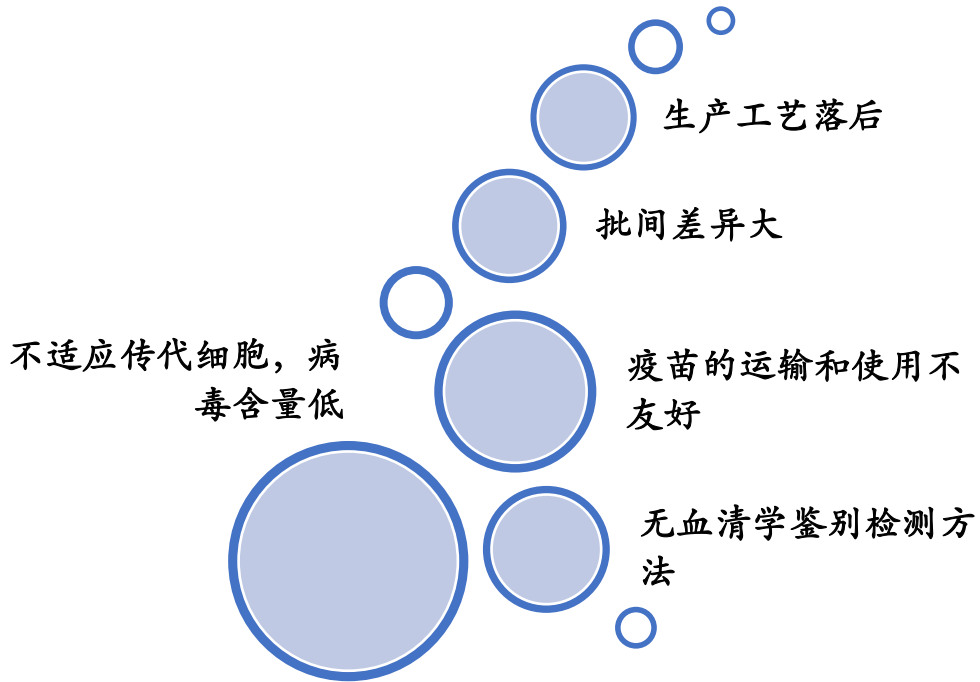


资料来源：中国兽药杂志，华安证券研究所整理

我国猪瘟流行毒株基因型复杂，致病力差异不一。2007 年我国开始采用猪瘟强制免疫措施，普免率非常高，我国猪瘟的流行得到有效控制。2008 年，中国兽医药品监察所等单位利用猪瘟兔化弱毒疫苗接种猪睾丸传代细胞系（ST 细胞系），成功研制出新一代猪瘟弱毒疫苗—猪瘟兔化弱毒传代细胞苗，传代细胞苗相对组织苗、原代细胞苗，拥有批间稳定、产量高、成本低等众多的优势，能极大提高猪场的猪瘟免疫水平，在政府采购的缝隙中迅速成长，与此同时，随着养殖规模化提升及疫病情况的复杂化，廉价的猪瘟疫苗开始暴露诸多问题，猪瘟传代细胞苗成为市场上最受欢迎的猪瘟疫苗品类。

2017 年，全国正式全面开放猪瘟疫苗市场，猪瘟退出国家动物疫病强制免疫计划，同年 3 月，农业部发布《国家猪瘟防治指导意见（2017-2020 年）》，明确提出至 2020 年底，全国所有种猪场和部分区域达到猪瘟净化标准，并进一步扩大猪瘟净化区域范围（猪瘟净化，指连续 24 个月以上种猪场、区域内无猪瘟临床病例，猪瘟病毒野毒感染病原学检测阴性）。

图表 10 我国猪瘟疫苗可提升的空间



资料来源: Boehringer Ingelheim, 华安证券研究所

据相关研究表明, 目前, 我国猪瘟疫苗主要分为两大类:

(1) **弱毒疫苗**, 弱毒疫苗毒株是猪瘟强毒经过在兔体内连续传代致弱而成, 称为猪瘟兔化弱毒疫苗 C 株。根据培养方式可分为兔源及细胞源: ①兔源: 包括家兔脾淋组织苗、乳兔组织苗等; ②细胞源: 通过细胞培养制备而成, 包括乳猪肾细胞苗、绵羊肾细胞苗、牛犊丸原代细胞苗、猪瘟传代细胞苗(ST)等;

(2) **基因工程亚单位苗**, 应用现代分子生物学技术将猪瘟病毒 E2 基因重组于杆状病毒内, 在昆虫细胞上培养表达猪瘟病毒 E2 蛋白而制成的新型基因工程疫苗。2018 年 3 月, 天康生物自主研发的新型猪瘟病毒 E2 蛋白重组杆状病毒灭活疫苗 (Rb-03 株) 成功上市, 2020 年 9 月, 科前生物与其他单位联合研发的猪瘟病毒 E2 蛋白重组杆状病毒灭活疫苗 (WH-09 株) 获得生产文号。

图表 11 我国猪瘟 E2 基因工程苗进展列表

产品	研制公司	阶段	生产文号批准日期	新兽药注册日期
猪瘟病毒 E2 蛋白重组杆状病毒灭活疫苗 (Rb-03 株)	天康生物	上市	2018/03/21	2017/12/25
猪瘟病毒 E2 蛋白重组杆状病毒灭活疫苗 (WH-09 株)	华中农大、科前生物、海利生物、安徽东方帝维生物	上市	2020/09/11 科前生物获得生产批文	2020/05/18

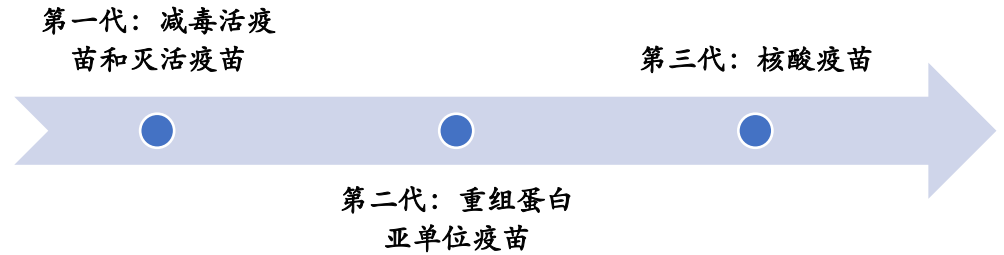
资料来源: 公司公告, 华安证券研究所整理

3 几种猪病毒病新型亚单位疫苗的研究进展

【中国农业科学院兰州兽医研究所 郭慧琛】

疫苗主要分为三类，第一类是完全由病毒获取的疫苗，包括灭活疫苗和减毒活疫苗；第二类是蛋白重组制备的疫苗，即亚单位疫苗；第三类是用病毒的优势抗原蛋白编码基因获得的疫苗，即核酸疫苗，包括 DNA 和 mRNA 疫苗。

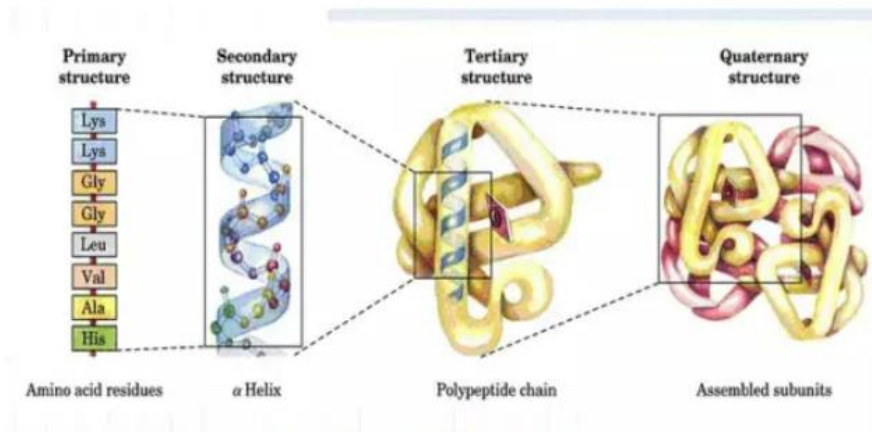
图表 12 疫苗的发展



资料来源：兰研所，华安证券研究所

蛋白主要有四级结构：①氨基酸通过肽键形成不同的肽链；②多肽链主链中各原子在各局部的空间排布(蛋白质的肽链局部盘曲、折叠的主要有 α -螺旋、 β -折叠、 β -转角和不规则卷曲等几种形式)；③多肽链中，各个二级结构的空间排布方式及有关侧链基团之间的相互作用关系(亚基)；④由两条以上具有独立三级结构的肽链通过非共价键相连聚合而成。

图表 13 蛋白的四级结构



资料来源：兰研所，华安证券研究所

亚单位疫苗主要分为四类：①合成肽疫苗；②表位肽疫苗；③完整抗原蛋白；④病毒样颗粒。

合成肽疫苗是按天然蛋白质的氨基酸顺序人工合成含抗原决定簇的 20-40 个氨基酸的保护性短肽，与载体连接后加佐剂所制成的疫苗。例如口蹄疫合成肽疫苗(病

毒 VPI 上第 140-160 位 (B 细胞表位) 和第 200-213 位氨基酸残基 (T 细胞表位) 串联)。

图表 14 合成肽疫苗的优缺点

类型	优点	缺点
合成肽疫苗	不需要病原体, 可规模化生产	抗原表位有局限性
	不含病毒核酸、安全	无构象表位
	可制备多价疫苗	免疫原性弱
	可制备广谱疫苗	多肽合成和纯化技术具有局限性

资料来源: 兰研所, 华安证券研究所

表位肽疫苗是用抗原表位表达制备的疫苗, 根据表位的不同, 表位疫苗分为 B 表位疫苗和 T 表位疫苗和兼具两种表位的多表位疫苗。

图表 15 表位肽疫苗的优缺点

类型	优点	缺点
表位肽疫苗	不需要病原体, 可规模化生产	抗原表位有局限性
	不含病毒核酸、安全	缺乏构象表位
	可制备多价疫苗	免疫原性弱
	可制备广谱疫苗	

资料来源: 兰研所, 华安证券研究所

完整抗原蛋白是完整病毒衣壳蛋白或抗原蛋白, 利用异源系统表达制备的疫苗。

图表 16 完整抗原蛋白的优缺点

类型	优点	缺点
完整抗原蛋白	不需要病原体, 可规模化生产	构象表位不完全
	不含病毒核酸、安全	免疫原性弱
	可制备多价疫苗	
	可制备广谱疫苗	

资料来源: 兰研所, 华安证券研究所

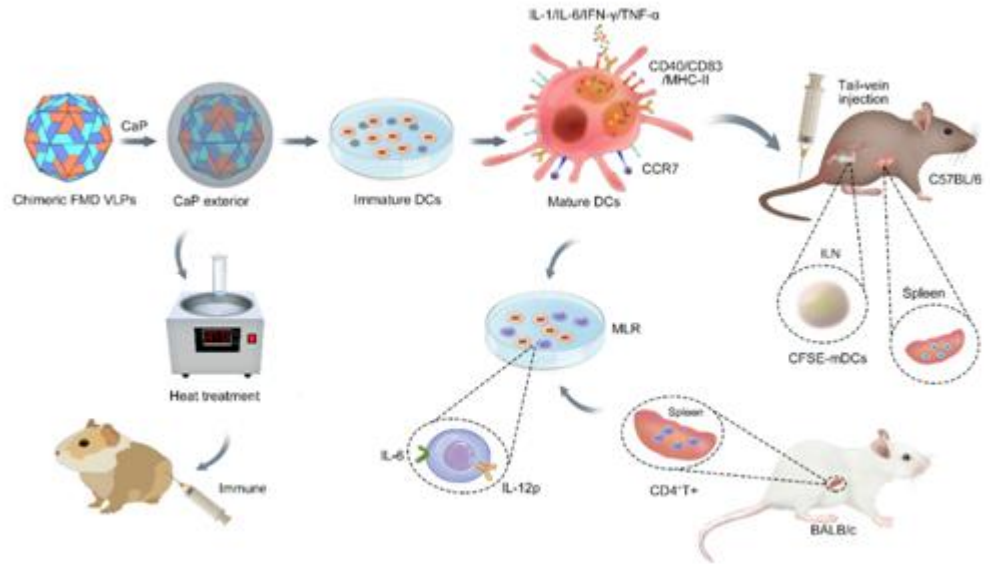
病毒样颗粒由病毒衣壳蛋白表达组装形成的与自然病毒粒子结构相似的疫苗。病毒样颗粒具有以下特点:

- ① 无基因、不复制、无感染性 (安全);
- ② 具有与病毒相似结构 (高效);
- ③ 无非结构蛋白, 可鉴别感染与免疫动物 (疾病净化);

④通过大肠杆菌发酵培养表达，再通过提纯、组装工艺，最后定量配制疫苗，整个过程可以实现完全自动化控制（质量可控）。

因此，病毒样颗粒的免疫原性优于完整抗原蛋白、表位肽疫苗和合成肽疫苗，包含了最完全的构象表位和线性表位，是最可能替代传统灭活疫苗的抗原形式。

图表 17 耐热口蹄疫病毒样颗粒疫苗研究进展



资料来源：兰研所，华安证券研究所

亚单位疫苗的表达系统主要分为**真核表达系统**和**原核表达系统**。真核表达系统主要包括：

- ①**酵母细胞表达系统**：糖基化修饰，表达水平高，易于放大，成本低。
- ②**杆状病毒/昆虫细胞表达系统**：多种修饰，利于正确组装。
- ③**哺乳动物细胞表达系统**：多种修饰，利于正确组装。
- ④**植物细胞表达系统**：多种修饰。

原核表达系统主要有**大肠杆菌表达系统**：缺少翻译后修饰，表达水平高，易于放大，成本低。

对于比较简单的亚单位疫苗，一般首选大肠杆菌表达系统，在生产规模、产量、成本等方面具有明显优势；对于一些复杂的亚单位疫苗，一般考虑用真核表达系统。

图表 18 杆状病毒表达系统的优缺点

类型	优点	缺点
杆状病毒表达系统	广泛翻译后修饰	产量低、成本高
	糖基化与哺乳动物细胞相似	糖基化与哺乳动物细胞仍不同
	无内毒素	需去除杆状病毒，影响免疫原性
	可表达复杂 VLPs	—

资料来源：兰研所，华安证券研究所

图表 19 哺乳动物表达系统的优缺点

类型	优点	缺点
哺乳动物表达系统	细胞悬浮培养可用于规模化生产	成本高
	有效的蛋白质折叠	生长条件复杂
	充分的翻译后修饰	表达量不高
	无内毒素	非特异免疫

资料来源：兰研所，华安证券研究所

图表 20 植物表达系统的优缺点

类型	优点	缺点
植物表达系统	可用于规模化生产	宿主有限
	有效的蛋白质折叠	生长条件复杂
	充分的翻译后修饰	免役量不可控
	无内毒素	非特异免疫
	可食、黏膜免疫	——

资料来源：兰研所，华安证券研究所

图表 21 原核表达系统的优缺点

类型	优点	缺点
原核表达系统	蛋白产量高	缺乏加工后修饰能力，例如糖基化
	容易规模化生产	包涵体，需复性才能获得活性蛋白
	生产成本低	复杂的抗原装 VLPs 效率低
	纯化技术成熟	内毒素含量高

资料来源：兰研所，华安证券研究所

无细胞表达系统 (CFPS) 使用 His 结合 Ni 亲和层析纯化出蛋白翻译修饰所需的因子，然后使用蔗糖密度梯度离心分离出核糖体，再添加 tRNA 混合物和底物（例如 20 个氨基酸和 4 个核苷三磷酸酯等）构建出一个系统。主要分为大肠杆菌 CFPS 系统、麦胚 CFPS 系统、昆虫细胞 CFPS 系统等。

图表 22 无细胞表达系统的优缺点

类型	优点	缺点
无细胞表达系统	质量可控	缺乏加工后修饰能力
	容易规模化生产	产量低
	纯化技术成熟	翻译因子不清楚
	——	成本高

资料来源：兰研所，华安证券研究所

3.1 亚单位疫苗研究进展——PCV2

猪圆环病毒(PCV)是动物病毒中最小的一种病毒,其粒子直径为 14-17 纳米,无囊膜,含有共价闭合的单股环状负链 DNA,基因组大小约为 1.76kb。猪圆环病毒(PCV)分为 PCV-1、PCV-2、PCV-3 和 PVC-4 共 4 种基因型,PCV-1 对猪无致病性,但能产生血清抗体,在猪群中较普遍存在;PCV-3 和 PVC-4 致病性现在还不明确,需要进一步研究来证明;目前 PCV-2 具有显著的致病性,猪感染的临床症状主要为断奶后多系统衰竭综合征、猪皮炎与肾病综合征、间质性肺炎、繁殖障碍、先天性震颤等,临床上常会引起多病原混合感染或继发感染,具有较高的发病率和死亡率。1998 年,我国首次确诊猪圆环病毒 2 型的感染,自此猪圆环病毒 2 型在我国各地区流行。

图表 23 猪圆环病毒 2 型的感染及流行特点

- PCV2 只有一个血清型,感染常造成严重经济损失
- 猪感染 PCV2 后排毒途径多、长,环境中广泛存在
- 感染后,多在保育中后期和育肥阶段循环
- 生产上,常需“X”因子协同发病
- 临床疾病和亚临床感染同时存在

资料来源: Zoetis, 华安证券研究所

图表 24 PCV2 相关疾病列表

疾病类型	临床常见疾病	临床诊断标准
------	--------	--------

PCV2 系统性疾病 (PCV2-SD)	断奶仔猪多系统衰竭综合征 (PMWS)、猪圆环病毒 PCV2 相关系统性感染	<ol style="list-style-type: none"> 1、体重减轻或皮肤苍白; 2、中等至严重的淋巴衰竭; 3、炎症、损失组织中中等至大量的 PCV2 含量。
PCV2 肺部疾病 (PCV2-LD)	PCV2 相关呼吸系统疾病, 增生性坏死性肺炎(PNP)	<ol style="list-style-type: none"> 1、呼吸困难; 2、淋巴细胞组织到肉芽肿或支气管-间质性肺炎, 细支气管周围纤维增生、坏死和溃疡性支气管炎缺乏 PCV2-SD 淋巴病变的增生性坏死性肺炎; 3、肺部含中等到高浓度病毒, 淋巴组织无病灶 (如果出现就是 PCV2-SD)。
PCV2 肠部疾病 (PCV2-ED)	PCV2 相关肠炎	<ol style="list-style-type: none"> 1、腹泻; 2、肉芽肿肠炎及在淋巴集结的淋巴细胞减少型肉芽肿性炎症 (但在其他淋巴组织内); 3、肠粘膜或淋巴结中度到高度的 PCV2 的含量。
PCV2 生殖疾病 (PCV2-RD)	PCV2 相关繁殖障碍	<p>流产及木乃伊胎:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1、妊娠后期的繁殖障碍; 2、胎儿纤维坏死心肌炎; 3、心脏中高度 PCV2 含量; 4、经常反情, PCV2 血清阳转和 (或) 在发情期后通过 PCR 检测 PCV2 阳性。
PCV2 亚临床感染 (PCV2-SI)	---	<ol style="list-style-type: none"> 1、无明显的临床症状, 平均日增重减少; 2、很少或无组织性病灶 (主要在淋巴组织中); 3、极少淋巴组织中低病毒量。
猪皮炎和肾病综合征 (PDNS)	---	<ol style="list-style-type: none"> 1、皮肤出现暗红色丘疹及斑点, 主要分布在后肢和会阴处; 2、大出血及坏死皮肤、肾脏浮肿且颜色苍白、皮质出现瘀斑; 3、系统化坏死性血管炎、坏死性或纤维蛋白血管球性肾炎。

资料来源: 中国动物保健, 华安证券研究所

图表 25 国外 PCV2 疫苗研发情况

商品名	研发单位	抗原	免疫对象
Circovac®	Merial	Inactivated PCV2a virus	能繁母猪与 3 周龄以上仔猪
Ingelvac CircoFLEX®	Boehringer Ingelheim	PCV2a capsid protein	3 周龄以上仔猪
Circumvent®	Intervet (Merck)	PCV2a capsid protein	3 周龄以上仔猪
Porcilis® PCV	Schering-Plough (Merck)	PCV2a capsid protein	3 天以上仔猪
Foster™ PCV	Pfizer	Inactivated attenuated chimeric PCV1-2a virus	3 周龄以上仔猪

资料来源: 兰兽研, 华安证券研究所

图表 26 国内 PCV2 疫苗研发情况

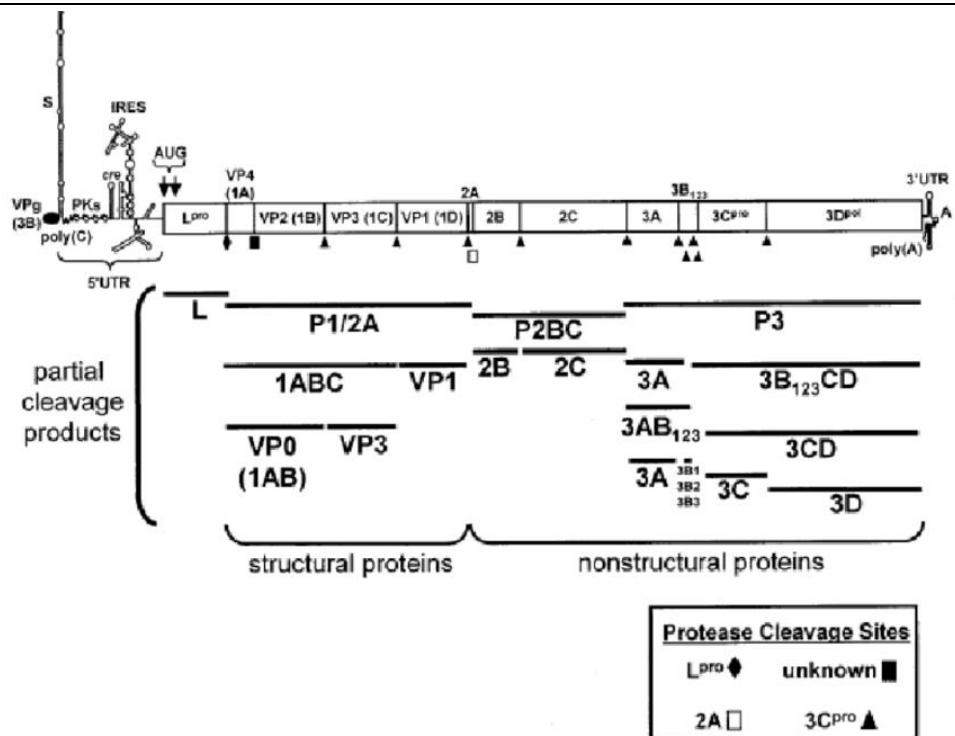
国内 PCV2 疫苗研发情况
2014 年青岛易邦公司推出市面上第一支 PCV2 亚单位疫苗 易圆净
2015 年武汉中博推出了杆状病毒载体的圆环 2 型亚单位疫苗 圆环力康
2015 年扬州优邦推出了杆状病毒载体的圆环 2 型亚单位疫苗 圆立优
2017 年普莱柯公司推出了采用原核表达组装形成的病毒样颗粒疫苗 圆柯欣
2017-2018 年中牧和南农高科联合研发的合成肽疫苗已经完成临床试验

资料来源：兰兽研，华安证券研究所

3.2 亚单位疫苗研究进展——FMDV

FMDV 是单股正链 RNA 病毒，基因组全长约 8400bp，可分为前导蛋白基因 L、结构蛋白 P1、非结构蛋白 P2、和 P3 区域。FMDV 无囊膜，呈球形，正二十面体对称，直径 20nm-30nm，沉降系数 146S。目前共有 O、A、C、SAT1、SAT2、SAT3 和 Asia1 共 7 个血清型，且型间没有交叉保护效应。

图表 27 口蹄疫病毒结构



资料来源：兰研所，华安证券研究所

FMDV 合成肽疫苗，于 1982 年研发成功，根据 FMDV VP1 上的中和抗体表位，化学合成相应的氨基酸制备成合成肽疫苗。目前兽研所、申联、中牧、天康等都参与生产并拥有产品上市。

FMDV 表位疫苗，主要是把抗原表位串联以后在大肠杆菌进行表达、纯化，然后去免疫动物，对于高度变异的 FMDV 毒株，优势很明显。目前兰州兽研所口蹄疫防控技术团队（常惠芸组）研究处于领先地位，目前已经进入临床注册阶段。

FMDV 病毒样颗粒，是由病毒的一个或多个结构蛋白自动组装而成的空心颗粒，安全可靠，可产生很好的免疫效果。2021 年，兰州兽研所口蹄疫防控技术团队（孙世琪组）获得首个口蹄疫病毒样颗粒疫苗一类新兽药注册证书。

FMDV 病毒样颗粒抗体产生期短、持续期长，抗体水平高。灭活疫苗通常在免疫后 14 天产生抗体，28 天后大于 1:64 的阳性率为 30%~60%；而 VLPs 疫苗一般在首次免疫 7 天后大于 1:64 的阳性率为 50%，28 天后大于 1:64 阳性率可达 80%~100%。

FMDV 生产工艺简单、抗原纯度高。灭活疫苗需要进行超滤、PEG 沉淀及层析等多步纯化，且抗原纯度也只有 5%~20%；VLPs 疫苗只需要一步亲和层析纯化，有效去除内毒素、杂蛋白及 DNA，副反应更低。

图表 28 FMDV 亚单位疫苗的优势

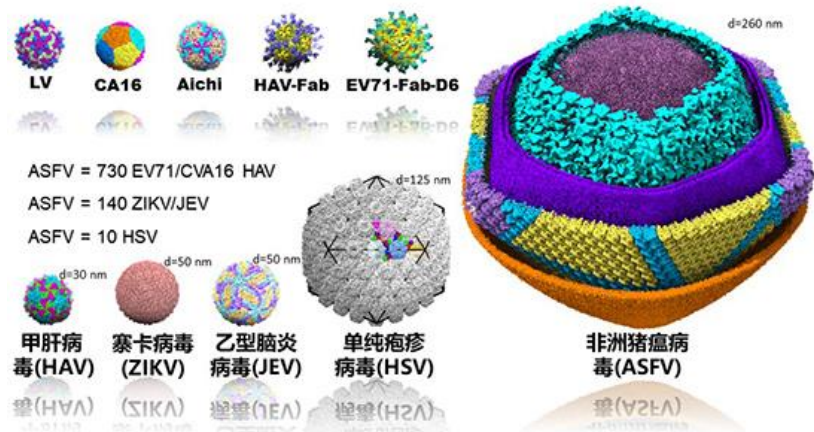
类别	特点
技术创新点	优势大肠杆菌表达系统
	特殊的表达载体
	独特的转化筛选策略
	高效纯化体系及工艺
疫苗优越性	安全：不动用活毒、无生物安全风险
	高效：5ug VLPs 可实现 PD50>6 的要求
	无非结构蛋白：可区分感染动物与免疫动物
	生产优势：产量高（g/L）、成本低
	动物替代：特异的 VLPs 鉴定方法

资料来源：兰研所，华安证券研究所

3.3 亚单位疫苗研究进展——ASFV

ASFV 是有囊膜的双链 DNA 病毒，也是目前发现的唯一虫媒 DNA 病毒，病毒结构复杂（5 层结构、170-193kb、编码 150 多个基因），拥有 8 个血清型、24 个基因型，基因型间无交叉免疫保护。ASFV 具有免疫抑制、免疫耐受和抗体依赖增强作用（ADE）严重的特点，可感染家猪和野猪，患病动物出现血热，致死率 100%。

图表 29 非洲猪瘟全病毒与多种动物病毒对比三维结构图



资料来源：中国农业科学院哈尔滨兽医研究所，华安证券研究所

目前研究显示：

ASFV 灭活疫苗：无法提供免疫保护。

减毒活疫苗：能保护同源亲本毒株感染，部分毒株能提供交叉保护，副反应严重和生物安全隐患，缺乏用于规模化生产的细胞系是制约该疫苗发展的瓶颈。

重组蛋白亚单位疫苗：安全性较高，但免疫效果差，研究结果不一致。

DNA 疫苗：免疫效果存在不稳定、不一致（保护、部分保护、不保护）。

活载体疫苗：部分保护，大多数不保护。

目前兰兽研进行的两项 ASFV 重组蛋白亚单位疫苗取得一定进展。

(1) 在 ASFV 重组蛋白“鸡尾酒”疫苗研究中，进行免疫猪 PBMC 体外杀伤病毒试验，qPCR 和 HAD⁵⁰ 结果显示，加强免疫后 14 天，0.01MOI 的 ASFV 对 PBMCs 的感染率显著降低。第一组疫苗免疫猪后，PBMC 细胞杀伤 ASFV 的效果优于第二组疫苗。qPCR 结果显示，免疫血清阻断病毒对 PAMs 细胞的感染；HAD⁵⁰ 结果也证实了免疫血清阻断了病毒感染。

(2) 在 ASFV 纳米抗原 (VLPs) 疫苗研究中，从 ASFV 的四种结构蛋白上筛选出 30 个抗原表位，其中优势抗原表位有 20 个，以筛选的 ASFV 抗原表位为元件，设计了单表位/多表位结构纳米抗原。

风险提示：

疫苗政策变化；动物疫病。

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。本报告由华安证券股份有限公司在中华人民共和国（不包括香港、澳门、台湾）提供。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）相对于同期相关证券市场代表性指数的涨跌幅作为基准，A 股以沪深 300 指数为基准；新三板市场以三板成指（针对协议转让标的）或三板做市指数（针对做市转让标的）为基准；香港市场以恒生指数为基准；美国市场以纳斯达克指数或标普 500 指数为基准。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市场基准指数 5%以上；
- 中性—未来 6 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 个月的投资收益率落后市场基准指数 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；
- 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。