

寻找曙光：COVID-19新冠肺炎潜在治疗手段及相关公司

国金医药团队

李敬雷、王麟、袁维、赵海春、许菲菲、曾秋林、王班

SAC 执业证书编号：S1130511030026

DATE: February 17, 2020



- 1st 疫苗—mRNA疫苗或有机会
- 2nd 潜在可能特效药物
- 3rd 支持性治疗药物
- 4th 冠状病毒的前生今世
- 5th 风险提示



1st 疫苗

- mRNA疫苗或有机会

mRNA疫苗成为破局的潜在方案

mRNA疫苗工作原理	
特点	内容
安全性高	相较DNA疫苗，mRNA疫苗并不会感染或者整合进基因组，因此不会带来感染或突变的风险。
有效性强	相较传统疫苗，mRNA疫苗能够引起强烈的T细胞应答。
	相较DNA疫苗，mRNA疫苗可以通过一两次低剂量接种就能够产生抗体。
生产便捷	相较于传统疫苗5-6个月的生产周期，mRNA疫苗有望在40天内完成疫苗样品的生产制备。
运输便捷	体外转录技术能够快速、廉价地大规模生产RNA疫苗。
缺点	尚无商业化先例。
	目前全球的mRNA疫苗研发集中在BioNTech、CureVac和Moderna三家公司，所有研发产品还没有上市，都处于前期研发或临床研究阶段。
技术难点	以Moderna公司为例，其Nucleoside-modified mRNA提高了mRNA的稳定性，避免被RNA酶降解，且能够调节mRNA药物在体内的半衰期。
	纳米脂质体颗粒能够将mRNA包裹在内，进一步提高稳定性，避免被RNA酶降解，也能够高效地完成mRNA的细胞内递送。

Figure 2: Comparison of Production Processes for Traditional, mRNA and DNA vaccines

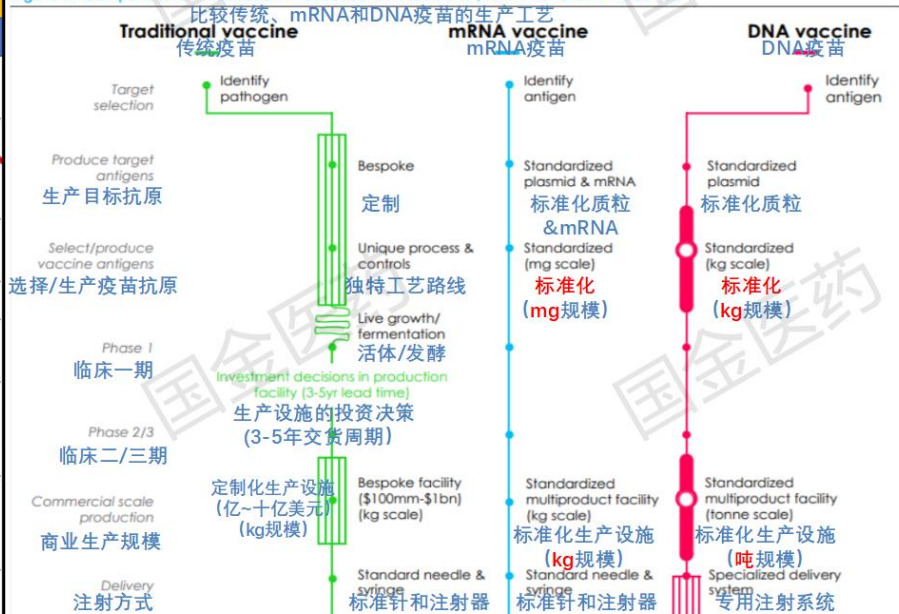


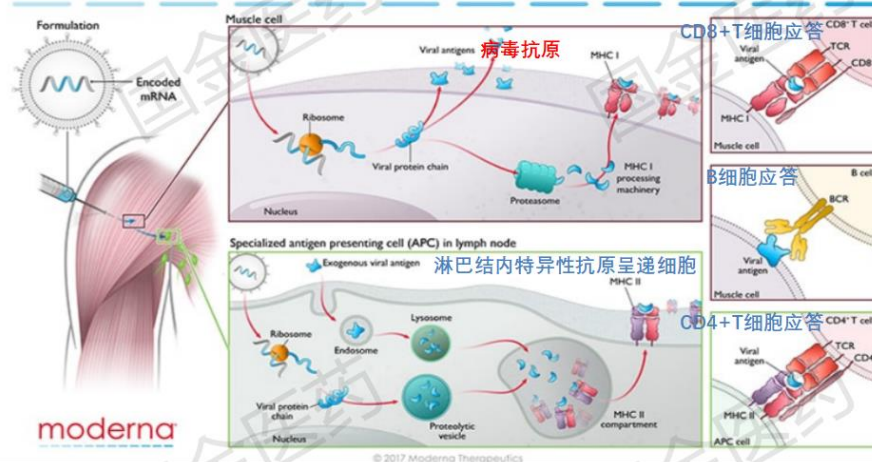
Table 2 | Clinical trials with mRNA vaccines against infectious diseases mRNA疫苗对抗传染病的临床试验

Sponsoring institution	Vaccine type (route of administration)	Targets	Trial numbers (phase)	Status
Argos Therapeutics	DC EP with autologous viral Ag and CD40L mRNAs (i.d.)	HIV-1	• NCT00672191 (II) • NCT01069809 (II) • NCT02042248 (I)	• Completed ¹⁰⁵ • Completed; results NA • Completed; results NA
CureVac AG	RNA active viral Ag mRNA (i.m., i.d.)	Rabies virus 狂犬病病毒	NCT02241135 (I)	Active ^{56,91}
Erasmus Medical Center	DC loaded with viral Ag mRNA with TriMix (i.nod.)	HIV-1	NCT02888756 (II)	Recruiting
Fundació Clinic per la Recerca Biomèdica	Viral Ag mRNA with TriMix (NA)	HIV-1	NCT02413645 (I)	Active
Massachusetts General Hospital	DC loaded with viral Ag mRNA (i.d.)	HIV-1	NCT00833781 (II)	Completed ¹⁰⁴
McGill University Health Centre	DC EP with autologous viral Ag and CD40L mRNAs (i.d.)	HIV-1	NCT00381212 (I/II)	Completed ¹⁰²
Moderna Therapeutics	Nucleoside-modified viral Ag mRNA (i.m.)	Zika virus 寨卡病毒	NCT03014089 (I/II)	Recruiting ⁸⁵
		Influenza virus 流感病毒	NCT03076385 (I)	Ongoing ²²

The table summarizes the clinical trials registered at ClinicalTrials.gov as of 5 May 2017. Ag, antigen; CD40L, CD40 ligand; DC, dendritic cell; EP, electroporated; i.d., intradermal; i.m., intramuscular; i.nod., intranodal; NA, not available.

Moderna's mRNA Vaccine Approach 进度最快

Closely mimics a native viral infection leading to B and T cell responses



全球多家药企正在进行抗SARS-CoV-2病毒疫苗研发

国内外新冠疫苗研发的机构和企业（部分）

地域	企业/机构	产品/技术	最新进展	开始时间	备注
国内	中国疾控中心+东方医院、斯微生物	mRNA疫苗	已进入动物实验	1月24日	最快4月进入临床
	康希诺生物+天津国际生物医药联合研究院、丹娜生物	mRNA疫苗&腺病毒载体疫苗	已启动研发	1月28日	已提交科创板IPO，主要研发 全球创新、国内首创和国内最佳 的三个疫苗类别
	智飞生物+中科院微生物所	重组蛋白亚单位疫苗	临床前研究阶段	2月3日	代理 默沙东HPV疫苗 、五家轮状病毒疫苗和23价肺炎疫苗、灭活甲肝疫苗
	康泰生物+艾棣维欣+Inovio	DNA疫苗（算法设计序列）	已设计出疫苗INO-4800	1月23日	研发管线丰富，23价肺炎疫苗已经正式生产与美国参股公司合作开展研究工作
	冠昊生物+ZY Therapeutics	mRNA疫苗	已启动Z-VaccRNA研发	2月3日	
	中国生物、科兴控股、 辽宁成大 、艾美生物、北京生物、罗益生物、祥瑞生物、民海生物、中科生物、卓谊生物、中逸安科、 沃森生物 、医学生物研究所		已启动研发	2月10日	沃森生物研发出我国第一个13价肺炎疫苗； 辽宁成大 主要在售产品为狂犬疫苗
	香港大学医学院	喷鼻疫苗平台	将进入动物实验	1月29日	用新冠的S蛋白替换乙型流感HA1的NS1蛋白
	GeoVax Labs+武汉博沃	MVA-VLP 疫苗平台	构建候选疫苗	1月28日	GeoVax设计、建构候选疫苗；武汉博沃提供开发支持（测试、生产、监管互动等）
	睿诚海汇+美国iBio	FastPharming System	已启动研发	2月3日	该疫苗将使用植物瞬时制药生产设施生产
	步长制药+传染病诊治国家重点实验室(浙江大学)	N/A	达成合作	2月12日	与李兰娟院士所属实验室合作
国外	Moderna+CEPI	RNA（核糖核酸）技术→冠状刺突	完成候选疫苗mRNA-1273临床批次生产	1月23日	进展最快
	CureVac+CEPI	mRNA疫苗	已启动研发	1月31日	CEPI拨款3000万欧元
	贝勒大学医学院+得克萨斯大学、纽约血液中心、复旦大学	mRNA疫苗	开始临床测试	1月22日	有望3个月后进入临床试验
	Novavax	表面刺突（S）蛋白；重组纳米颗粒疫苗技术；佐剂 Matrix-M™	已启动研发	1月21日	技术平台已开发了MERS的重组纳米颗粒疫苗候选物。
	强生J&J（Janssen）+HHS	AdVac和PER.C6技术	候选疫苗	2月12日	技术已应用于埃博拉、寨卡、RSV、HIV疫苗
	GSK+CEPI	AS03佐剂技术	候选疫苗	2月3日	AS03佐剂已经被用于H1N1、H5N1流感疫苗
	Vaxart	口服腺病毒载体疫苗平台 VAAST	已启动研发	1月31日	口服重组疫苗已证明H1流感的预防功效
	昆士兰大学	分子夹（molecular clamp）技术	已启动研发	1月29日	模拟病毒的表面刺突（S）蛋白的亚单位疫苗
	Clover Biopharmaceuticals	Trimer-Tag©技术，构建三聚体化的融合蛋白	成功生产2019-nCoV亚单位候选疫苗	1月28日	Trimer-Tag©技术已应用于流感疫苗研发

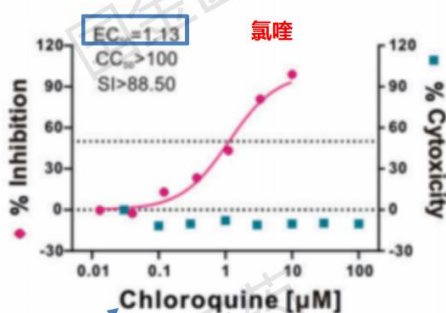
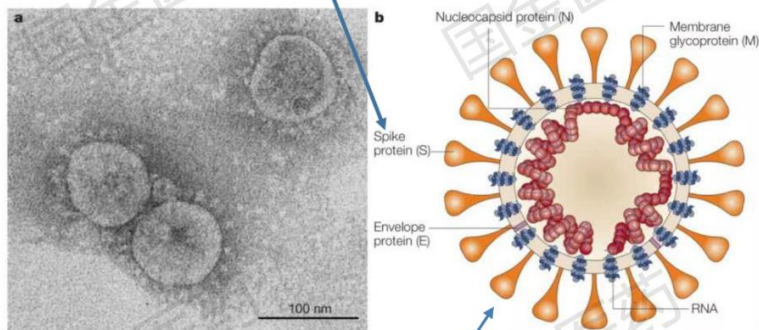


2nd 潜在可能特效药品

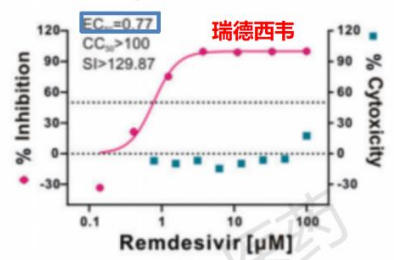
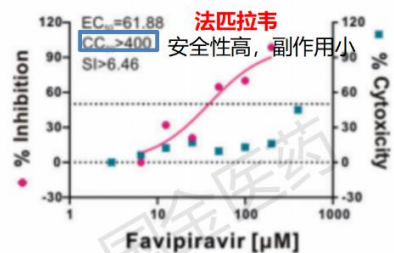
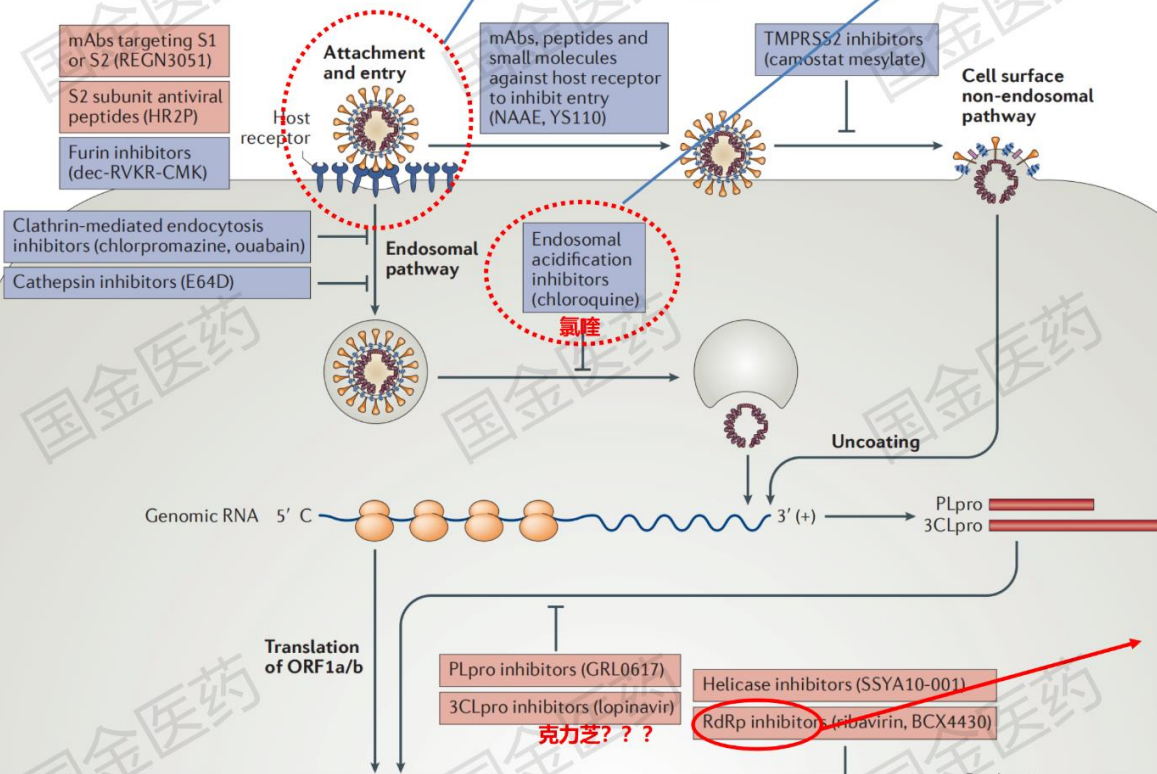
- 瑞德西韦
- 法匹拉韦
- 氯喹/羟氯喹
- 特免血浆
- 甘草酸及其衍生物
- 阿比多尔
-

冠状病毒复制周期及其关键药品作用靶点

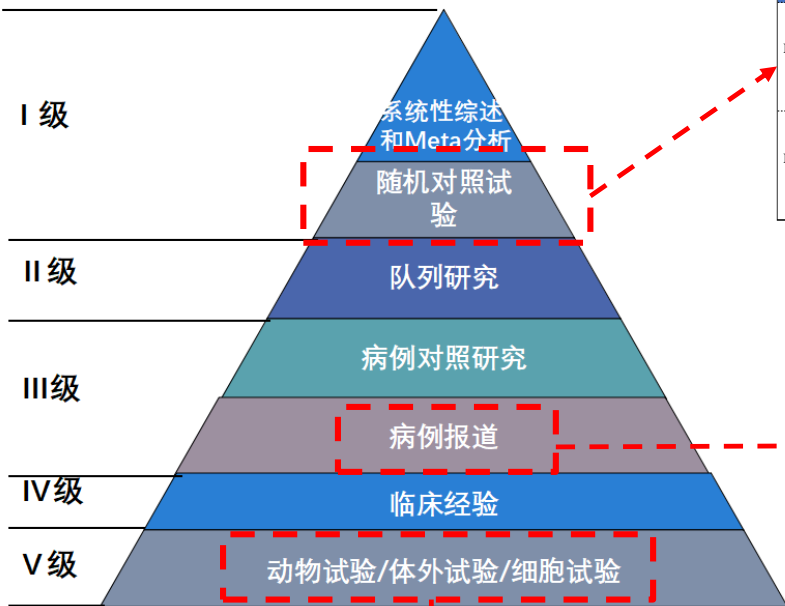
中和抗体通过结合病毒颗粒表面的spike蛋白，阻断spike蛋白与ACE2的相互作用，从而阻断病毒进入细胞



- 阻止病毒进入人体细胞：
氯喹/羟氯喹、中和抗体
(特免血浆)
- 阻断病毒RNA的复制
(RdRp)：瑞德西韦，法匹拉韦



临床医学的循证等级



瑞德西韦针对SARS-CoV-2感染的III期、随机、双盲、安慰剂对照试验

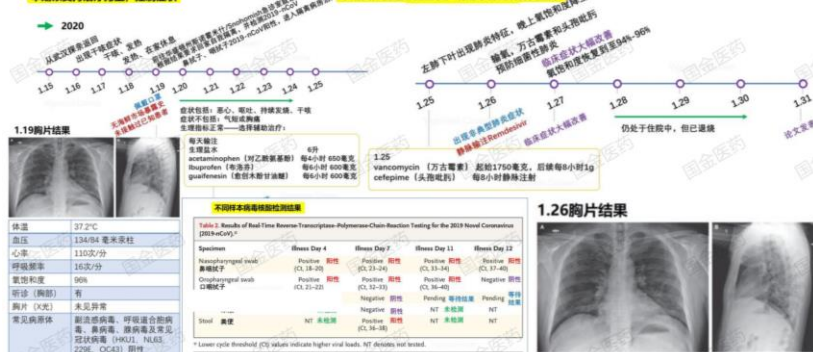
NCT Number	Title	Interventions	Phase	Study Design	Study Start	Study Completion	Enrollment
NCT04257656	Severe 2019-nCoV Remdesivir RCT (A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Remdesivir in Hospitalized Adult Patients With Severe 2019-nCoV Respiratory Disease.)	• Drug: Remdesivir • Drug: Remdesivir placebo	Phase 3	• Allocation: Randomized • Intervention Model: Parallel Assignment • Masking: Quadruple (Participant, Care Provider, Investigator, Outcomes Assessor) • Primary Purpose: Treatment	6-Feb-20	1-May-20	452 participants
NCT04252664	Mild/Moderate 2019-nCoV Remdesivir RCT (A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Remdesivir in Hospitalized Adult Patients With Mild and Moderate 2019-nCoV Respiratory Disease.)	• Drug: Remdesivir • Drug: Remdesivir placebo	Phase 3	• Allocation: Randomized • Intervention Model: Parallel Assignment • Masking: Quadruple (Participant, Care Provider, Investigator, Outcomes Assessor) • Primary Purpose: Treatment	5-Feb-20	27-Apr-20	308 participants

Remdesivir治疗新型冠状病毒 (NEJM病例报告)

Notes: 美国治愈病例向美国, 对2019-nCoV疗效尚需中国临床研究证明

早期以支持治疗为主, 控制症状

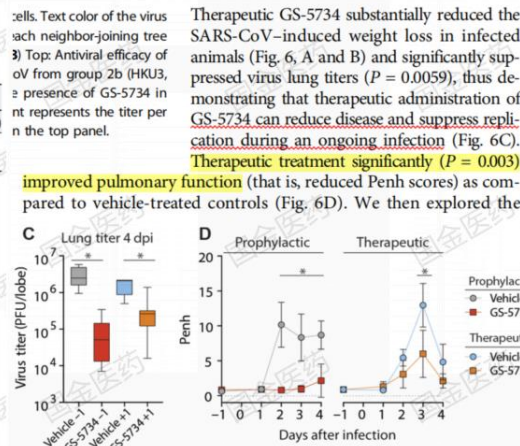
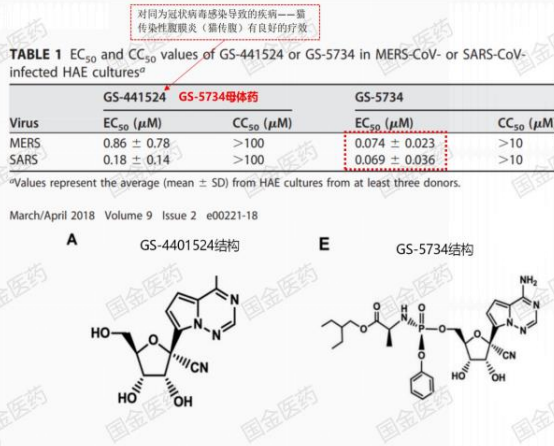
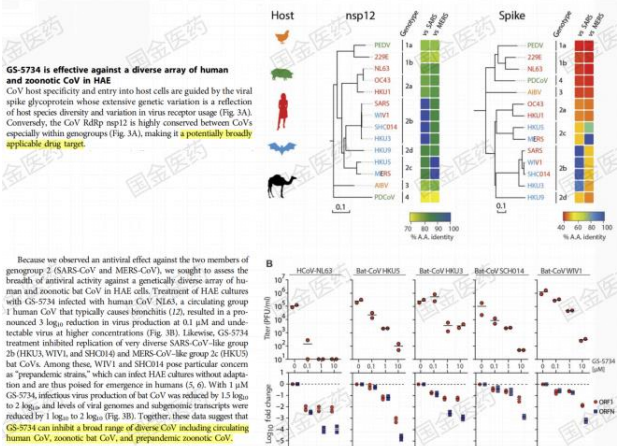
早期类似普通感冒症状, 晚期才会出现肺炎症状



冠状病毒广谱细胞试验

体外试验 (HAE模型)

动物试验 (小鼠模型)



新冠特免血浆或能阻断病毒进入细胞过程

- 新冠特免血浆制品是由**康复者捐献的含高效价新冠病毒特异性抗体的血浆**，可以中和病毒阻断病毒进入细胞
- 目前在缺乏疫苗以及危重患者缺乏特效治疗药物的前提下，采用这种特免血浆制品治疗新冠病毒感染是最为有效的方法，**可降低危重患者病死率。**

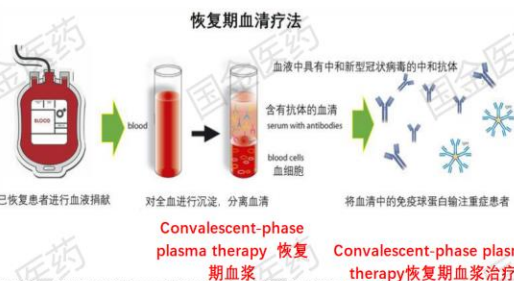
治疗临床指南（第五版）

一般治疗	卧床休息，加强支持治疗，保证充分热量；注意水、电解质平衡，维持内环境稳定；密切监测生命体征、指氧饱和度等。 根据病情监测血常规、尿常规、CRP、生化指标（肝酶、心肌酶、肾功能等）、凝血功能，必要时行动脉血气分析，复查胸部影像学。 根据氧饱和度的变化，及时给予有效氧疗措施，包括鼻导管、面罩给氧，必要时经鼻高流量氧疗、无创或有创机械通气等。
抗病毒治疗	可试用α-干扰素雾化吸入（成人每次500万U，加入灭菌注射用水2ml，每日2次）； 洛匹那韦/利托那韦 （200 mg/50 mg，每粒）每次2粒，每日二次；或可加用利巴韦林（500mg/次，每日2至3次静脉输注）；
抗菌药物治疗	避免盲目或不恰当使用抗菌药物，尤其是联合使用广谱抗菌药物。加强细菌学监测， 有继发细菌感染证据时及时应用抗菌药物。
重型、危重型病例的治疗	治疗原则：在对症治疗的基础上，积极防治并发症，治疗基础疾病，预防继发感染，及时进行器官功能支持。 呼吸支持：（1）氧疗；（2）高流量鼻导管氧疗或无创机械通气；（3）有创机械通气；（4）挽救治疗，如肺复张、俯卧位通气、ECMO。 循环支持：充分液体复苏的基础上，改善微循环，使用血管活性药物，必要时进行血流动力学监测。
其他治疗措施	可根据患者呼吸困难程度、胸部影像学进展情况，酌情短期内（3~5天）使用 糖皮质激素 ，建议剂量不超过相当于甲泼尼龙1~2mg/kg·d；可静脉给予 血必净 100mL/日，每日2次治疗；可使用肠道微生态调节剂，维持肠道微生态平衡，预防继发细菌感染；有条件下可考虑 恢复期血浆治疗 。患者常存在焦虑恐惧情绪，应加强心理疏导。

SARS和MERS患者的治疗干预措施 Therapeutic interventions used in patients with SARS and MERS

Type of intervention	Therapeutic intervention 干预措施	Treatment effects
Antivirals 抗病毒药	Ribavirin 利巴韦林	No significant effect on clinical outcome 对临床症状没有明显改变
	Ribavirin, lopinavir-ritonavir + corticosteroids 利巴韦林、洛比那韦-利托那韦+皮质类固醇	Patients who received ribavirin, lopinavir-ritonavir and a corticosteroid had lower 21-day ARDS and death rates than those who received ribavirin and a corticosteroid 四联疗法相比单独利巴韦林+激素，21天急性呼吸窘迫综合征(ARDS)发生率和死亡率更低
	Interferon-α1 + corticosteroid α1-干扰素+皮质类固醇	Associated with improved oxygen saturation and more rapid resolution of radiographic lung opacities than systemic corticosteroid alone (uncontrolled study) 相比单独激素治疗，联合疗法可以使氧饱和度升高，与肺部影像学指标迅速缓解有关（非对照试验） Associated with an increased 30-day mortality rate (adjusted OR = 26.0, 95% CI = 4.4-154.8). Disseminated fungal infection and avascular osteonecrosis occurred following prolonged systemic corticosteroid therapy 长期激素治疗后，30天病死率上升，真菌播散感染，缺血性骨坏死
Corticosteroids 皮质类固醇	Pulsed methylprednisolone 甲基泼尼松龙脉冲治疗	A randomized, placebo-controlled study showed that plasma SARS-CoV RNA levels in weeks 2-3 of the illness were higher in patients given hydrocortisone (n = 10) than those given normal saline (n = 7) in the early phase of the illness, suggesting that early use of pulsed methylprednisolone might prolong viraemia 随机-安慰剂对照研究显示，相对生理盐水，氢化可的松患者病程2-3周血浆SARS-CoV RNA水平升高，提示使用甲泼尼龙会延长病毒血症时间 Has been used for severe respiratory tract infections including SARS and influenza. A systematic review and exploratory meta-analysis of patients with SARS or influenza treated with convalescent-phase plasma showed a reduction in mortality, but the treatment success was determined by its availability and timely administration 使用恢复期血清可以降低病死率，但成功治疗以来于血清的来源和输注时间
	Convalescent-phase plasma therapy 恢复期血浆	Among 80 non-randomized SARS patients who were given convalescent-phase plasma, the discharge rate at day 22 was 58.3% for patients (n = 48) treated within 14 days of illness onset versus 15.6% for those (n = 32) treated beyond 14 days 非随机对照的80例SARS患者治疗显示，恢复期血清在发病14天内输注和14天后输注，两者22天出院率分别是58.3% (n=48) 和15.6% (n=32)
Combination of antivirals and interferons 抗病毒药物和干扰素的组合	Ribavirin + interferon alfa-2a or interferon alfa-2b 利巴韦林+干扰素α-2a或干扰素α2b	No significant effect on clinical outcome: case-control study showed significantly improved survival (14 out of 20 and 7 out of 24 in the treated and control groups, respectively; P=0.004) at 14 days, but not at 28 days 对临床结局没有显著改善
	Ribavirin, lopinavir-ritonavir + interferon alfa-2a 利巴韦林、洛必那韦-利托那韦（克力芝）+干扰素α-2a	Viraemia resolved 2 days after commencement of treatment in a patient with severe MERS 重症MERS患者治疗后病毒血症2天内改善
Corticosteroids 皮质类固醇	Ribavirin + interferon beta-1a 利巴韦林+干扰素β-1a	Retrospective analyses showed no significant effect on clinical outcome 回溯研究对临床结局没有明显改善
	Pulsed methylprednisolone 甲基泼尼松龙脉冲治疗	Patients with severe MERS who were treated with systemic corticosteroid with or without antivirals and interferons had no favourable response MERS患者使用抗病毒药物和干扰素联合激素处理，病情没有明显改善

Treatments used for SARS patients 重症急性呼吸综合征冠状病毒

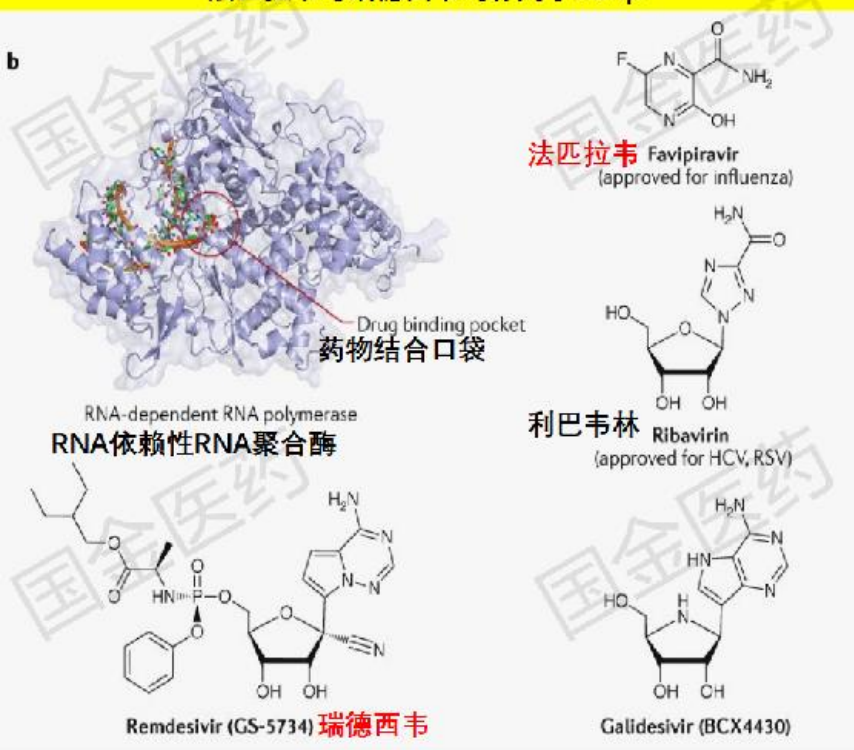


Treatments used for MERS patients 中东呼吸综合征冠状病毒

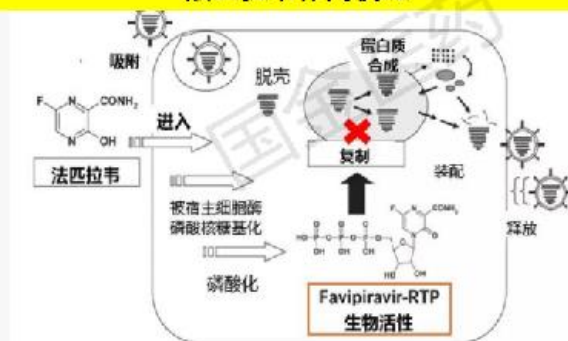
法匹拉韦：初步临床显示疗效较明显、不良反应较低

- 海正法匹拉韦是与瑞德西韦相同靶点机理 (RdRp) 的广谱抗病毒药物，目前海正药业已在国内以3.1类仿制药类型和**流感适应症**获批上市 (可同情用药治疗COVID-19)。
- 2016年日本富士就“Avigan”(法匹拉韦)与海正药业签订了有效成分专利的授权协议。法匹拉韦化合物专利已于2019年过期，其他专利 (晶型等) 尚未到期。

法匹拉韦与瑞德西韦均作用于RdRp



法匹拉韦作用机理



法匹拉韦获批治疗流感 同时应急获批COVID-19临床试验

国家药品监督管理局
药品注册批件

批件编号: H1918011
受理号: N1918011
文号: 国药准字H1918011

产品名称	法匹拉韦片	注册证号	国药准字H1918011
剂型	片剂	生产企业	海正药业股份有限公司
规格	0.2g	注册证号	国药准字H1918011
药品名称	Favipiravir	药品名称	法匹拉韦片

本品为法匹拉韦片，用于治疗流感。本品为仿制药，与原研药法匹拉韦片在活性成分、剂型、规格、包装等方面一致。本品在临床试验中显示对流感病毒具有抑制作用，且不良反应较轻。本品上市后，将根据国家药品监督管理局的要求，开展对新型冠状病毒肺炎的临床试验。

申请人: 海正药业股份有限公司
生产地址: 浙江省绍兴市上虞区
注册日期: 2019年12月11日

批件编号: H1918011
受理号: N1918011
文号: 国药准字H1918011

No. 1918011

日本富士胶片公司专利授权

序号	申请日期	专利获得日期	专利终止日期
1	99809897.3 (18.8.1999)	ZI.99809897.3 (23.6.2004)	18.8.2019
2	200410032550.8 (18.8.1999)	ZL200410032550.8 (20.9.2006)	18.8.2019
3	201510024656.1 (25.9.2008)	ZI.201080011876.6 (6.11.2013)	
4	201080011876.6 (12.3.2010)	ZI.201180053816.5 (2.12.2015)	12.3.2030
5	201180053816.5 (11.11.2011)		11.11.2013

本次协议涉及的专利授权为上述五项，授权期限为上述专利到期日。富士公司尚未获得第3项专利的授权，待获得授权后将授权给公司。

瑞德西韦国内研发进展及相关公司		
仿制企业	公布时间	进展
博瑞医药（高技术壁垒仿制药）	2月11日	成功仿制开发了瑞德西韦原料药合成工艺技术和制剂技术 已经批量生产出瑞德西韦原料药（擅长高仿的博瑞医药展现出了强大的仿制实力） 正在批量化生产瑞德西韦制剂
博腾股份（CMO/CDMO）	2月4日	2015年开始为吉利德在研抗病毒药物瑞德西韦提供定制研发生产（CDMO）服务，并于2016年多次交付临床需求的高级中间体。
科伦药业	2月12日	研究院已启动相关研究工作 目前工艺开发和放大研究正全力推进中，进展顺利，将快速获得可批量化生产的样品
海南海药	2月14日	通过与国内外合作伙伴的合作，已进行瑞德西韦制剂的中试生产，可批量生产瑞德西韦50mg、100mg两种剂型 公司已具备规模化批量生产能力，瑞德西韦制剂(50mg/支 100mg/支)年产能可达350万支
华纳大药厂	2月6日	成立了以谭跃博士为负责人的项目攻关团队 并已经完成实验室工艺的研发,计划尽快推动中试工作的展开。 争取在6-7月份实现对国家药监局的注册申报,在获得国家局的批准后组织商业化生产。

氯喹/羟氯喹相关公司(羟氯喹副作用较小, LANCET:800mg羟氯喹~500mg氯喹)							
药品名称	规格	企业名称	批准文号	批准日期	入围目录	商品名	备注
硫酸羟氯喹片	0.2g	赛诺菲	H20191027	2019-10-14		赛能	原研
硫酸羟氯喹片	0.2g	上海上药	国药准字H19990264	2014-11-18	国家医保药物目录(乙类),仿制药一致性评价品种目录(定期披露)	纷乐	独家批文,1H2019收入3.84亿(+20%),市场占有率76.67%
硫酸羟氯喹片	0.1g	上海上药	国药准字H19990263	2014-11-18		纷乐	
硫酸羟氯喹	原料药	福安药业	国药准字H20173356	2017-11-29		-	原料药
磷酸氯喹片	0.25g	众生药业	国药准字H44020906	2015/5/29	国家医保药物目录(甲类),仿制药一致性评价品种目录(定期披露)	-	2月10日获得磷酸氯喹片《药品补充申请批件》并恢复磷酸氯喹片生产

特免血浆相关血制品公司预计均有不同程度受益：**华兰生物、天坛生物、博雅生物、双林生物**等。

其他可能有效药物：抗炎药物甘草酸及其衍生物

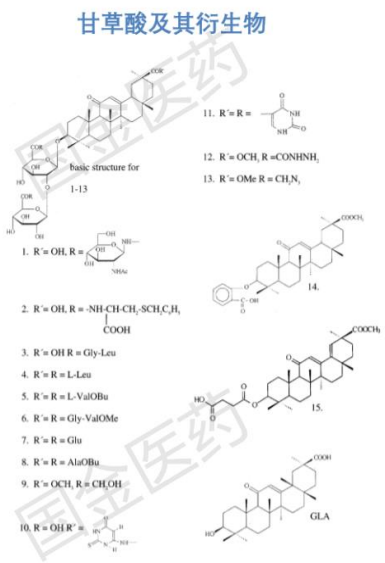
- 甘草酸及其衍生物主要适用于慢性肝炎，改善肝功能异常，目前其相关制剂**中国生物制药**市占率第一。
- 甘草酸对新冠有效可能源于其抗炎作用：**SARS-CoV2**患者小样本临床应用有效的原因可能源于其抗炎机制，如抑制细胞因子风暴的产生；以及免疫调节，如诱导干扰素等功能。



甘草酸制剂作用机理	
主要作用	效果
抑制炎症因子	抑制磷脂酶A2/花生四烯酸 (PLA2/AA)、NF-κB 及MAPK/AP-1关键炎症通路
下调炎症通路上游相关促炎性细胞因子	包括TNF-α、IL-8、IL-1β、IL-6、相关趋化因子以及环加氧酶 (COX) 的表达，阻断炎症通路下游，包括一氧化氮 (NO)、前列腺素 (PG) 和活性氧 (ROS) 的生成。
免疫调节	刺激单核-巨噬细胞系统、诱导γ-干扰素，增强NK细胞活性；

引起细胞因子风暴的主要细胞因子	
细胞因子	临床表现
IFN-γ	发热，造血功能减退，噬红细胞，巨噬细胞激活，弥漫性血管内凝血 (DIC)，血清蛋白减少
TNF-α	发热，精神萎靡，造血功能减退，高甘油三酯血症，肝损伤，弥漫性血管内凝血 (DIC)，血清蛋白减少，高铁蛋白血症，神经症状
IL-1β	发热，急性期蛋白 (CRP等)，造血功能减退，高铁蛋白血症
IL-6	发热，急性期蛋白，贫血，急性肾损伤，NK细胞功能不全

- 甘草酸直接抑制冠状病毒证据较弱：对SARS冠状病毒有一定效用，但存在EC50比较低，SI不高的问题，成药性较差。



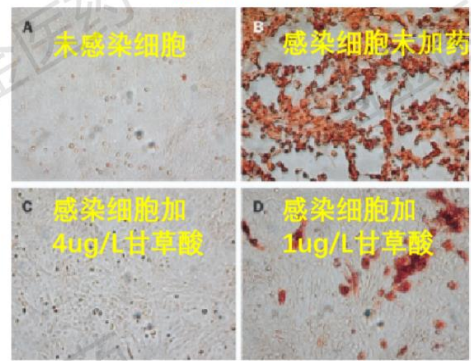
甘草酸及其衍生物对SARS-CoV感染的非洲绿猴肾上皮细胞的抑制作用

Table 1. Effects of GL and GL Derivatives on SARS-CoV Replication in Vero Cells

compound	半数有效浓度 EC ₅₀ ^a , μM	半数细胞毒性浓度 CC ₅₀ ^b , μM	选择指数 (越高安全性越高) SI ^c
GL	365 ± 12 ^d	>24000	>65
GLA	>20	20 ± 5	-
1	40 ± 13	>3000	>75
2	35 ± 7	1462 ± 50	41
3	139 ± 20	215 ± 18	2
4	>1000	>1000	-
5	>1000	>1000	-
6	>1000	>1000	-
7	>1000	>1000	-
8	>1000	>1000	-
9	8 ± 2	44 ± 6	6
10	50 ± 10	250 ± 19	5
11	5 ± 3	15 ± 3	3
12	16 ± 1	66 ± 8	4
13	>1000	>1000	-
14	>1000	>1000	-
15	>1000	>1000	-

^a Concentration of compound inhibiting cytopathic effect to 50% of untreated cells. ^b Concentration of compound decreasing cell viability at 50% in confluent Vero cell cultures. ^c Ratio of CC₅₀ to EC₅₀. ^d Results represent mean value ± SD of three independent experiments.

甘草酸对SARS-CoV感染的非洲绿猴肾上皮细胞的抑制作用



Effect of glycyrrhizin on replication of SARS-associated coronavirus in Vero cells
 Cells were fixed with 60 parts methanol to 40 parts acetone 72 h after infection. Virus was detected in serum from the patient with SARS by peroxidase staining. (A) mock infected cells. (B) infected cells without treatment. (C) infected cells treated with 4000 mg/L glycyrrhizin. (D) infected cells treated with 1000 mg/L glycyrrhizin.

其他可能有效药物：抗流感药物阿比多尔

- 阿比多尔有潜在抑制SARS冠状病毒复制效果，但尚需临床试验证明：细胞试验显示IC₅₀（半数抑制浓度）约为7.14ug±1.96ug/ml

表1 药物对 Vero E6 细胞半数毒性浓度测定 (n = 3)

Tab 1 The results of fifty percent toxic concentration of drugs on Vero - E6 cells (n = 3)

药物	TC ₅₀ ($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)			$\bar{x} \pm s$
	1	2	3	
阿比多尔	12.73	12.42	12.82	12.66 ± 0.21
利巴韦林	> 400	> 400	> 400	> 400

表2 药物对 SARS 病毒的抑制试验 (n = 3)

Tab 2 The results of anti - SARS - CoV inhibitory trial of drugs (n = 3)

药物	IC ₅₀ ($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)			$\bar{x} \pm s$
	1	2	3	
阿比多尔	4.95	7.71	8.75	7.14 ± 1.96
利巴韦林	58.6	71.0	68.8	66.1 ± 6.6

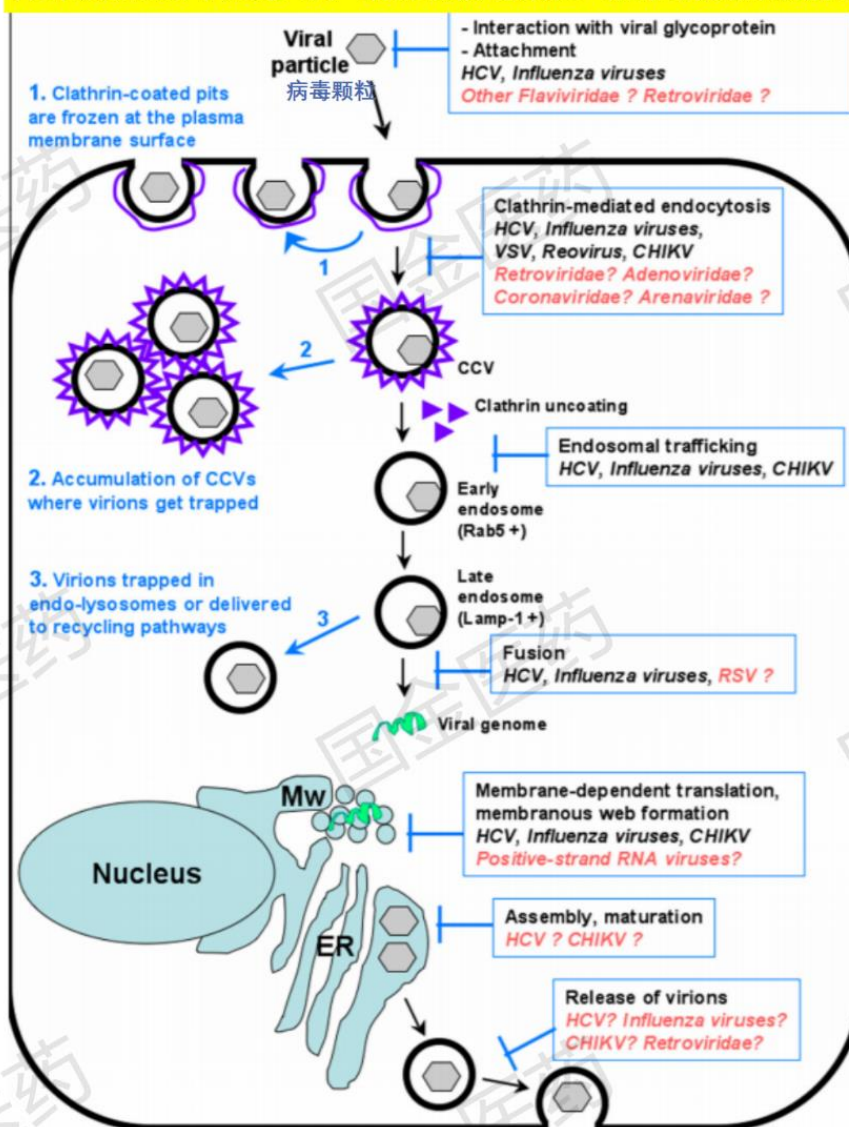
表3 药物抗 SARS 病毒活性测定结果

Tab 3 The results of anti - SARS - CoV effect of drugs

药物	TC ₅₀ ($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)	IC ₅₀ ($\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$)	TI(TC ₅₀ /IC ₅₀)
阿比多尔	12.66 ± 0.21	7.14 ± 1.96	1.77
利巴韦林	> 400	66.1 ± 6.6	> 6.1

药品名称	剂型	企业名称	商品名
盐酸阿比多尔片	片剂	石药集团	琦效
阿比多尔片	片剂	江苏吴中	玛诺苏
盐酸阿比多尔胶囊	胶囊剂	石四药	恩尔欣
阿比多尔分散片	分散片	先声药业	再立克
盐酸阿比多尔颗粒	颗粒剂	江苏涟水制药	壮彤
盐酸阿比多尔	原料药	江苏吴中	-
盐酸阿比多尔	原料药	石家庄中硕制药	-

体外试验显示阿比多尔广谱抑制病毒活性（蓝框为其抑制病毒生命周期的不同步骤）



- 与病毒糖蛋白相互作用-依附
- HCV, 流感病毒
- 其他: 黄病毒科? 逆转录病毒科 (代表HIV)?

- 网格蛋白介导的内吞-依附
- HCV, 流感病毒
- 其他: 逆转录病毒? 腺病毒? **冠状病毒?** 沙粒病毒?

- 胞内体运输
- HCV, 流感病毒, CHIKV

- 融合
- HCV, 流感病毒, RSV?

- 装配, 成熟
- HCV? CHIKV?

- 病毒释放
- HCV? 流感病毒? CHIKV? 逆转录病毒?



3rd 支持性治疗药物

- 免疫球蛋白
- 超级抗生素
- 奥司他韦
-

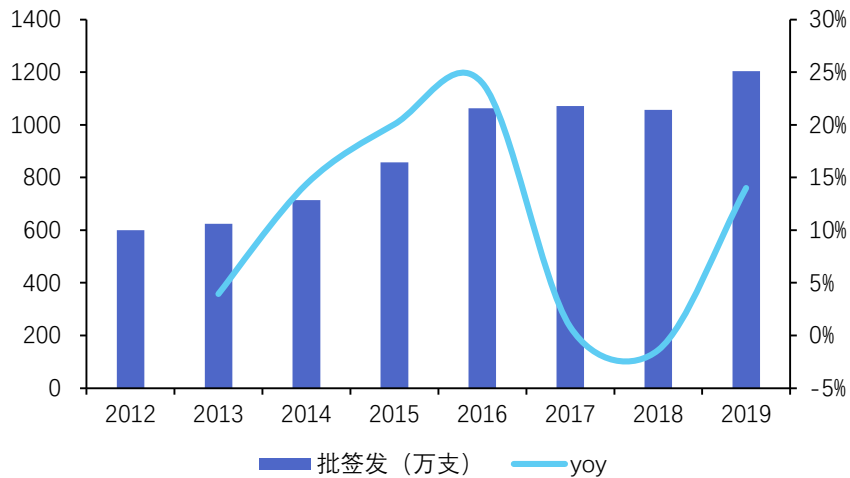
- 预防性使用抗生素：57.5%的患者接受了静脉注射抗生素治疗，重症患者使用率高达80.3%
- 静丙增强免疫力：轻症患者中约9%使用了静丙，重症患者使用率则高达32.9%。

Complications, treatment and outcomes of 1,099 patients with 2019-nCoV ARD 1009例2019-nCoV急性呼吸疾病患者的并发症, 治疗和预后					
Characteristics特征		所有患者(n=1099)	非重症患者84.3%	重症患者(15.7%)	P值
Complications 并发症	Septic shock脓毒症休克	1.0%	0.0%	6.4%	<0.001
	Acute respiratory distress syndrome急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)	3.4%	1.1%	15.6%	<0.001
	Acute kidney injury急性肾损伤	0.5%	0.1%	2.9%	<0.001
	Disseminated intravascular coagulation弥漫性血管内凝血 (DIC)	0.1%	0.0%	0.6%	0.157
	Rhabdomyolysis横纹肌溶解	0.1%	0.1%	0.0%	1.000
	Pneumonia肺炎	79.1%	76.1%	94.8%	<0.001
初诊至肺炎出现时间	Median中位数, interquartile range四分位距	0.0%-2.0%	0.0%-2.0%	0.0%-3.0%	<0.001
	Range范围	0.0%-60.0%	0.0%-47.0%	0.0%-60.0%	<0.001
症状出现至肺炎出现时间	Median中位数, interquartile range四分位距	2.0%-7.0%	2.0%-6.0%	3.0%-8.0%	<0.001
	Range范围	0.0%-46.0%	0.0%-43.0%	0.0%-46.0%	<0.001
Supportive treatment支持疗法	Administration of intravenous antibiotics – No., %静脉注射抗生素	57.5%	53.2%	80.3%	<0.001
	Administration of oseltamivir – No., %奥司他韦	35.8%	33.8%	46.2%	0.002
	Administration of antifungal medications – No., %抗真菌治疗	2.7%	1.8%	7.5%	<0.001
	Administration of systemic corticosteroids – No., %全身性皮质激素治疗	18.6%	13.7%	44.5%	<0.001
	Maximal daily dose of corticosteroids (mg/kg)最大皮质激素/日	0.7%-40.0%	0.6%-40.0%	1.0%-40.0%	0.014
	Oxygen therapy – No., %氧疗	38.0%	32.8%	65.9%	<0.001
	Mechanical ventilation – No., %机械通气	6.1%	0.0%	38.7%	<0.001
	Invasive有创	2.2%	0.0%	13.9%	<0.001
	Non-invasive无创	5.1%	0.0%	32.4%	<0.001
	Use of extracorporeal membrane oxygenation – No., %体外膜氧合(ECMO)	0.5%	0.0%	2.9%	<0.001
	Use of continuous renal replacement therapy – No., %连续肾替代疗法	0.8%	0.0%	5.2%	<0.001
	Use of intravenous immunoglobulin – No., %静脉注射丙球	13.0%	9.3%	32.9%	<0.001
	Intensive care unit admission – No., %重症监护室 (ICU) 收治	5.0%	2.4%	19.1%	<0.001
Clinical outcomes临床结果	Discharge from hospital出院	5.0%	5.4%	2.9%	0.230
	Death死亡	1.4%	0.1%	8.1%	<0.001
	Recovered康复	0.8%	0.8%	1.2%	0.639
	Staying in hospital住院中	93.6%	94.5%	89.0%	0.011

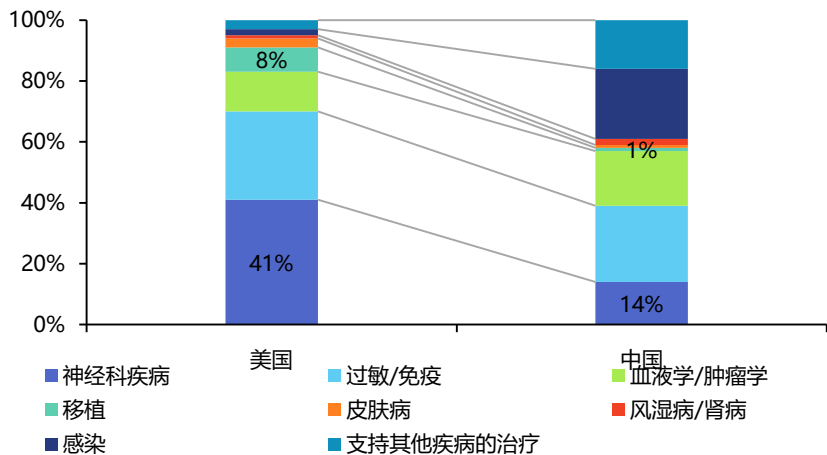
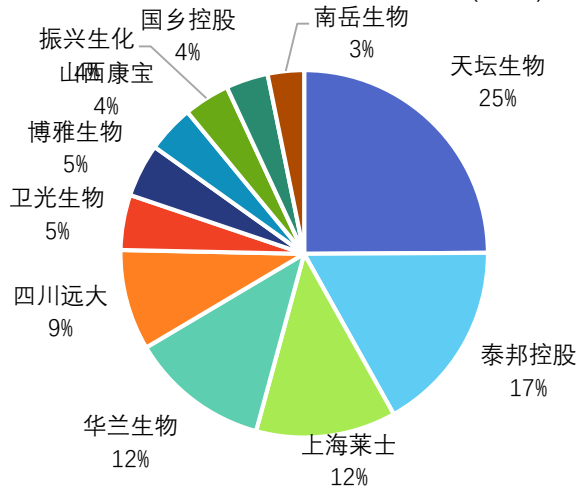
静丙：增强免疫力，对COVID-19有一定预防治疗作用

- 目前我国静丙临床使用范围和绝对量，仍较低，预计随临床应有拓展、及疫情提升医师静丙疗法接受度，我国静丙消费量仍有较大上升空间。

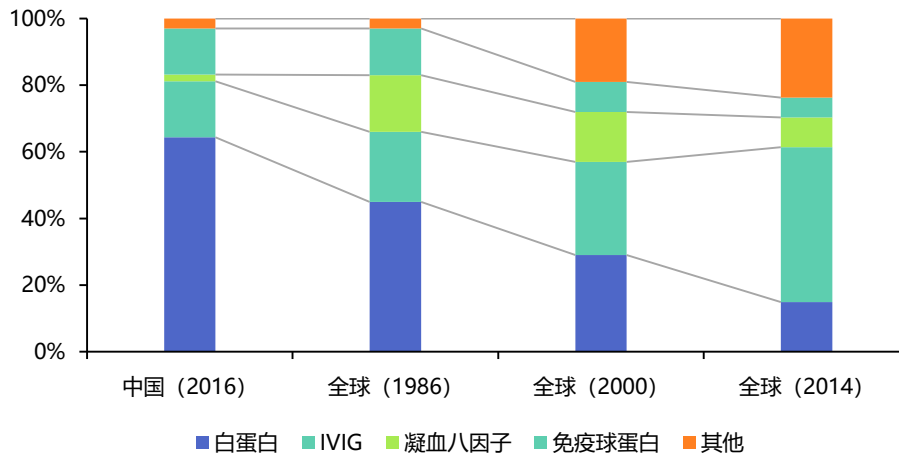
静注免疫蛋白批签发情况(万支，按年份)



2019年静注免疫蛋白批签发情况(万支)



血制品市场按产品分类:中国vs.全球



超级抗生素：预防第二次炎症因子风暴

- **COVID-19患者抵抗力下降，容易出现细菌感染：**新冠肺炎发病早期白细胞正常或降低，或淋巴细胞计数减少，其减低的程度直接决定对抗细菌的能力。白细胞和淋巴细胞越低抵抗力越差，此时细菌就会乘虚而入感染患者。
- **预防性使用广谱超级抗生素主要是预防第二次炎症因子风暴：**一旦出现细菌感染，就会产生二次炎症因子，诱发炎症因子风暴，进而诱发败血症、DIC、ARDS（急性呼吸窘迫综合征）、休克、MOF（多器官衰竭）等严重病变，因此预防性使用抗生素具有一定临床意义。

抗生素的分类（部分）	
青霉素类	青霉素G, 阿莫西林
β-内酰胺类	头孢菌素类 头孢噻吩, 头孢唑林, 头孢呋辛 非典型β-内酰胺类 头霉素类, 碳青霉烯, 单环β内酰胺类 酰胺类 氧头孢烯类
氨基糖苷类	链霉素, 庆大霉素, 阿米卡星
大环内酯类	替米考星, 罗红霉素, 非达米星
多肽类	万古霉素, 替考拉宁, 多黏菌素
噁唑烷酮	利奈唑胺
喹诺酮类	莫西沙星（四代）, 左氧氟沙星（三代）, 吉米沙星（四代）
四环素类	多西环素, 替加环素, 强力霉素

主要超抗品种对应上市公司			
药品名称	剂型	企业	市场类型
注射用替考拉宁	注射剂	赛诺菲	进口
		华北制药	国产
		浙江医药	国产
		海正药业	国产
唑胺葡萄糖注	注射剂	科伦药业	国产
		浙江医药	国产
		中国生物制药	国产
		翰森制药	国产
注射用替加环素	注射剂	费森尤斯	进口
		扬子江	国产
		福安药业	国产
		中国生物制药	国产
		翰森制药	国产
		奥赛康	国产
		海辰药业	国产
盐酸莫西沙星片	片剂	拜耳	进口
		东阳光药	国产
		福元医药	国产
盐酸莫西沙星注射液	注射剂	扬子江	国产
		中国生物制药	国产
		科伦药业	国产
		石四药	国产
		中国生物制药	国产

奥司他韦：流感症状经验性用药亦在疫情中广泛使用

- 未确诊有流感样症状患者或可经验性使用奥司他韦：虽然奥司他韦对COVID-19疗效尚未证实，但考虑到冬季为普通流感高发季节，有疑似轻症隔离或临床诊断但未经RT-PCT明确诊断经验性使用奥司他韦。

流感和COVID-19临床症状有时较难鉴别

疾病	普通感冒	流行性感	新型冠状病毒肺炎
致病源	主要由常见的呼吸道病毒感染所造成，不是传染病	流感病毒所导致的呼吸道传染病，包括甲型流感病毒和乙型流感病毒	新型冠状病毒引发的传染病，有明确的流行病学史
发病时间	全年均发，没有明显的季节性	全年都可发病， 高发季节 主要是 冬春季 。	2019年底 冬季新近发病 的疾病。
症状	*鼻塞、流鼻涕、打喷嚏；*可能会发烧，一般是低中度发烧，持续1-3天，基本3-5天可以自愈。*肌肉疼痛或者乏力的全身症状很少见。	* 发烧 明显，常常是 高热 ，一般是3-5天，一周左右才能自愈。*常常伴有全身症状，包括肌肉疼痛、 乏力 、头痛。	目前已经确诊的病例主要症状包括 发热 、咳嗽、 乏力 ，可以有呕吐、腹痛、腹泻等症状。
易感人群	全年年龄段人群都易感，没有并发症	全人群易感，有高危人群，比如小于5岁的儿童，尤其是小于2岁的儿童，超过65岁的老人、肥胖人群、孕妇及免疫抑制患者、慢病患者。	人群普遍易感，婴幼儿和儿童也是可发病的，但是 老年人和有慢性基础病的病人更为严重 。
严重程度	几乎没有致死病例。	可能引起全身各个系统的并发症，严重情况下可致死。	可能引起全身各个系统的并发症，严重情况下可致死。

2019版流感指南

类型	药物	生产厂家	甲型流感	乙型流感	适用人群限制	医保	类型	销售规模
神经氨酸酶抑制剂	奥司他韦 (胶囊/颗粒)	东阳光药	√	√	无	国家医保 (乙类)	口服用药	60亿
	扎那米韦 (吸入喷雾剂)	GSK/先声东元	√	√	成人及7岁以上青少年	2017北京医保 (甲类)	吸入粉末，有下呼吸道疾病禁用	数亿元
	帕拉米韦-氯化钠注射液	南新制药	√	√	无	国家医保 (乙类)	注射用药	数亿元
血凝素抑制剂	阿比多尔	石药、吴中医药	√	√	成人	2018江苏(乙类)	口服用药	
M2离子通道阻滞剂	金刚烷胺	超10家	√		对目前流行的流感病毒	国家医保 (甲类)	对流感病毒耐药	数亿元
	金刚乙胺	超10家	√		株耐药，不建议使用	国家医保 (甲类)	严重	数亿元
中药	连花清瘟胶囊 (颗粒)	以岭药业		风热犯卫	无，限轻症	国家医保 (甲类)		超十亿
	儿童抗感颗粒	四川好医生		风热犯卫	儿童，限轻症	2017河南(乙类)		
	小儿豉翘清热颗粒	济川药业		风热犯卫	儿童，限轻症	国家医保 (乙类)		
	小儿肺热咳喘颗粒(口服液)	葵花药业		热毒袭肺	儿童，限轻症	国家医保 (乙类)		
	小儿咳喘灵颗粒(口服液)	超10家		热毒袭肺	儿童，限轻症	国家医保 (乙类)		



目录

CONTENTS






4th 冠状病毒的前生今世

- 主要RNA病毒分类
- 目前感染人的冠状病毒有7种
- COVID-19与SARS
- 中间宿主的猜想与潜在可能
- COVID-19 R0值较高
- 限制人口流动预计将对R0降低有很大帮助

主要的RNA病毒分类

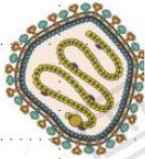
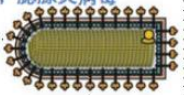

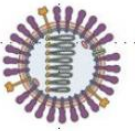

• 冠状病毒是由单一的核糖核酸RNA构成，这种RNA和N蛋白共同组成病毒，属于单链RNA病毒，易出现变异，因此容易造成反复流行以及现有疫苗、药物失效。

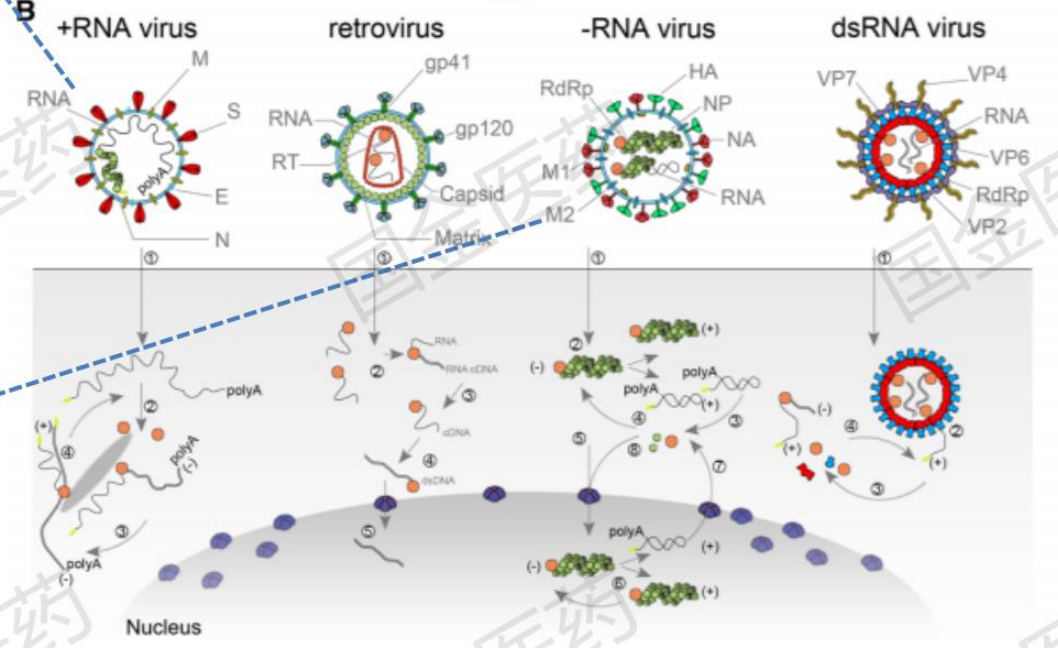
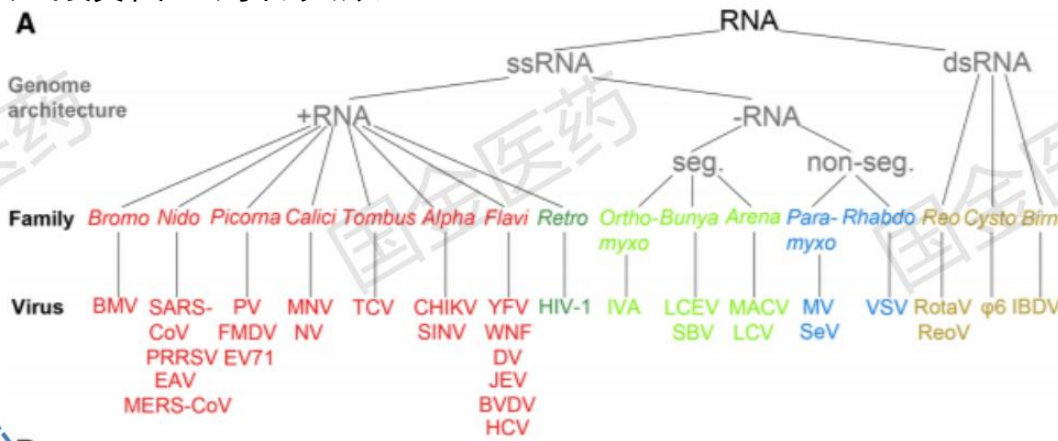
ssRNA: (+) sense

- *Picornaviridae* (Poliovirus, Rhinovirus) 
微小核糖核酸病毒科 鼻病毒 (引起普通感冒的主要病原体)
- *Caliciviridae* (gastroenteritis) 
杯状病毒科 (病毒性肠胃炎)
- *Coronaviridae* (SARS) 
冠状病毒科 (SARS)
- *Flaviviridae* (Yellow fever virus, West Nile virus, Hepatitis C virus) 
黄病毒科 黄热病毒 西尼罗河病毒 HCV
- *Togaviridae* (Rubella virus, Equine encephalitis virus) 



ssRNA, (-) sense

- *Paramyxoviridae* (Measles virus, Mumps virus) 
麻疹病毒; 腮腺炎病毒
- *Rhabdoviridae* (Rabies virus) 
狂犬病毒
- *Filoviridae* (Ebola virus, Marburg virus) 
埃博拉病毒; 马尔堡病毒
- *Orthomyxoviridae* (Influenza virus) 
流感病毒
- *Arenaviridae* (Lassa virus) 

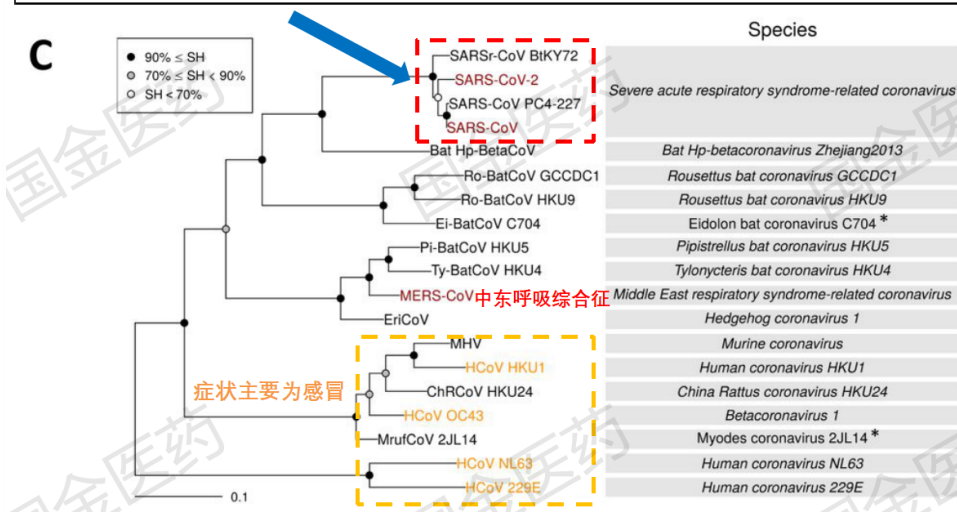


目前感染人的冠状病毒有7种

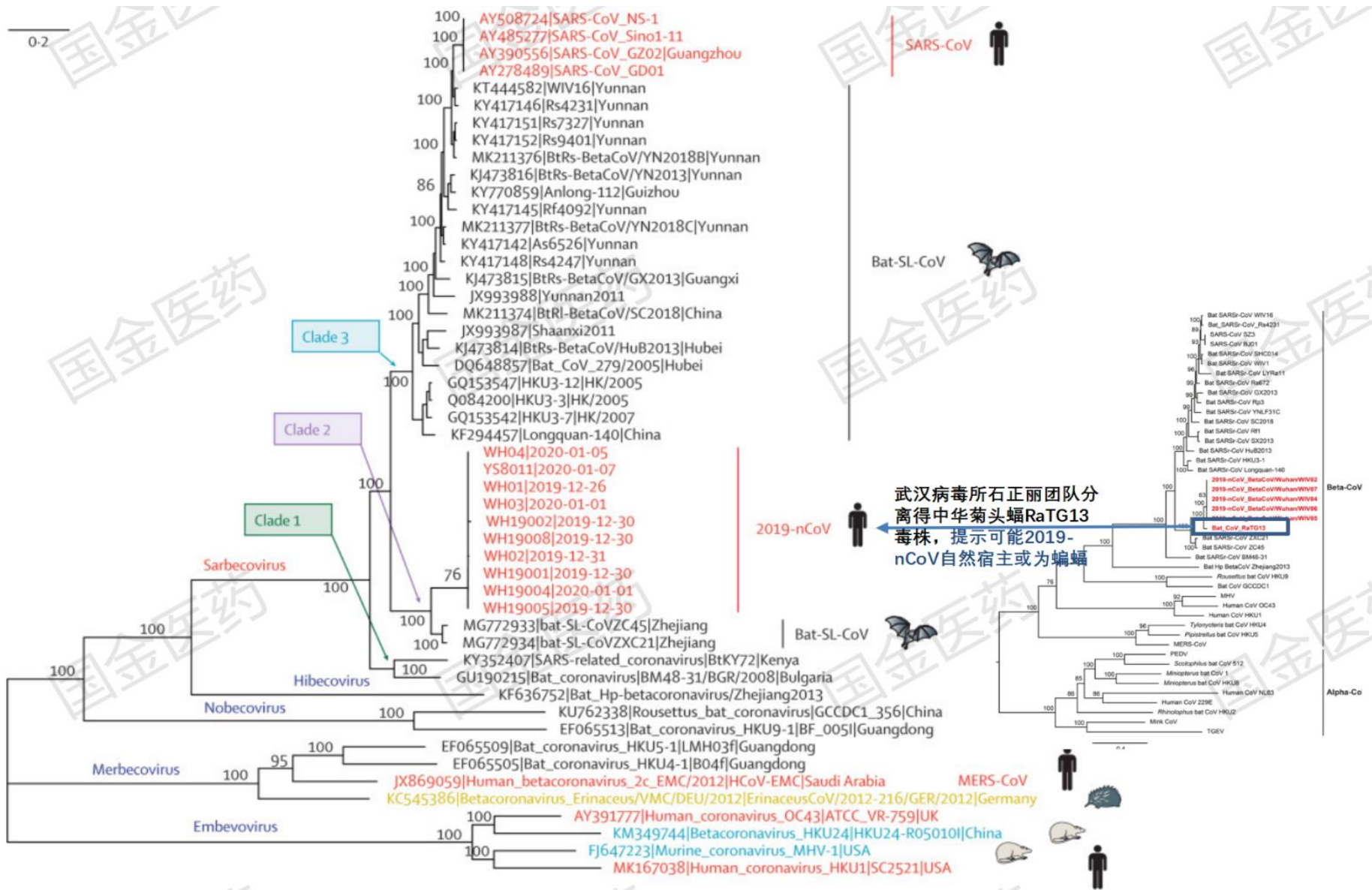
- 目前为止发现7种感染人的冠状病毒
 - 低致病性病毒：HCoV-229E、HCoV-NL63、HCoV-OC43以及HCoV-HKU1是引起成人普通感冒的主要病原之一
 - 高致病性病毒：SARS-CoV、MERS-CoV和SARS-CoV-2可以引起肺炎

国际病毒分类委员会 (ICTV) 冠状病毒研究组 (CSG) 分类		
种类	病毒分类	人分类
界 Realm	RNA病毒界 Riboviria	动物界
目 Order	Nidovirales 套式病毒目	
亚目 Suborder	Cornidovirineae 冠状病毒亚目	Primates 灵长目
科 Family	Coronaviridae 冠状病毒科	Hominidae 人科
亚科 Subfamily	Coronavirinae 冠状病毒亚科	Homininae 人亚科
属 Genus	Betacoronavirus β冠状病毒属	Homo 人属
亚属 Subgenus	Sarbecovirus β-SARS冠状病毒亚属	
种 Species	Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus SARS冠状病毒	Homo sapiens 智人
个体 Individuum	SARS-CoV SARS-CoV_PC4-227 SARSr-CoV_BtKY72 SARS-CoV-2	

Organisation of CoV species		
Group	Species	感染情况
α-CoVs	Transmissible gastroenteritis coronavirus (TGEV)	不传人
	Canine coronavirus (CCoV)	
	Porcine respiratory coronavirus (PRCoV)	
	Feline coronavirus (FeCoV)	
	Porcine epidemic diarrhoea coronavirus (PEDV)	
α-CoVs	Human coronavirus 229E (HCoV-229E): 1965年首次分离出	感冒
	Human coronavirus NL63 (HCoV-NL63): 2004年发现于荷兰, 该病毒会导致严重感冒, 但不会导致肺炎。	
β-CoVs	Bat coronavirus (BCoV)	不传人
	Porcine hemagglutinating encephalomyelitis virus (HEV)	
	Murine hepatitis virus (MHV)	
	Human coronavirus 4408 (HCoV-4408)	感冒
	Human coronavirus OC43 (HCoV-OC43): 1967年发现	
	Human coronavirus HKU1 (HCoV-HKU1): 2005年发现于香港	
	Severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV): 2002年首先发现于广东, 中间宿主是果子狸	
Middle Eastern respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): 2012年首先发现于沙特, 中间宿主是骆驼	肺炎	
2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV): 2019年首先发现于湖北		
γ-CoVs	Avian infectious bronchitis virus (IBV)	不传人
	Turkey coronavirus (TCoV)	



SARS-CoV-2与SARS亲缘关系更近，或起源于蝙蝠



来源：nature，国金证券研究所

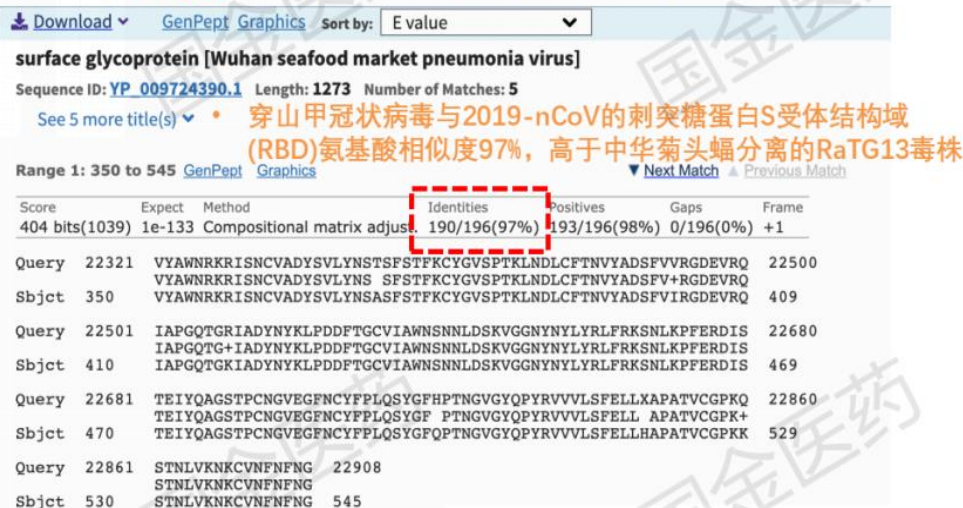
生信分析显示SARS-CoV-2中间宿主可能为穿山甲

➤ 生物信息分析显示SARS-CoV-2中间宿主为穿山甲概率较大。

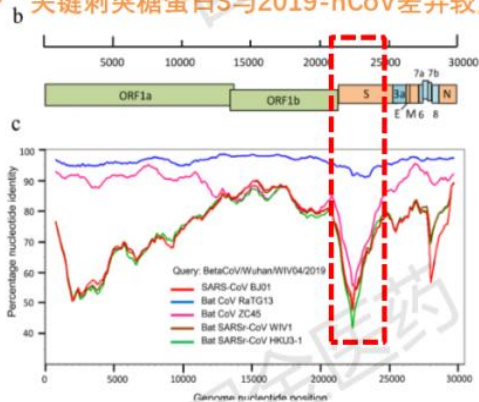
武汉病毒所石正丽团队（2013-2016年采集蝙蝠肛门拭子）
自然宿主？中华菊头蝠RaTG13冠状病毒 (EPI_ISL_402131)



广东野生动物救助中心（2019年3月24日缉私局处获得）
中间宿主？马来穿山甲冠状病毒 (PRJNA573298)



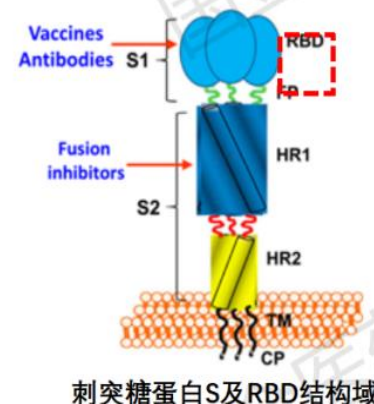
• 关键刺突糖蛋白S与2019-nCoV差异较大



➤ 武汉病毒所石正丽团队提交的论文表示，2019-nCoV的全序列与一株中华菊头蝠来源的RaTG13毒株相似度很高，达到96.2%。但是在S蛋白上，其中与S-RBD的序列相似度在93.1%。

➤ 刺突糖蛋白S (Spike Protein)

- 冠状病毒包膜上的刺突糖蛋白是大家目前认为病毒能够感染人的重要因素
- 蛋白的作用是识别并结合宿主细胞表面受体血管紧张素转化酶II (ACE II)，从而介导病毒包膜与细胞膜融合。

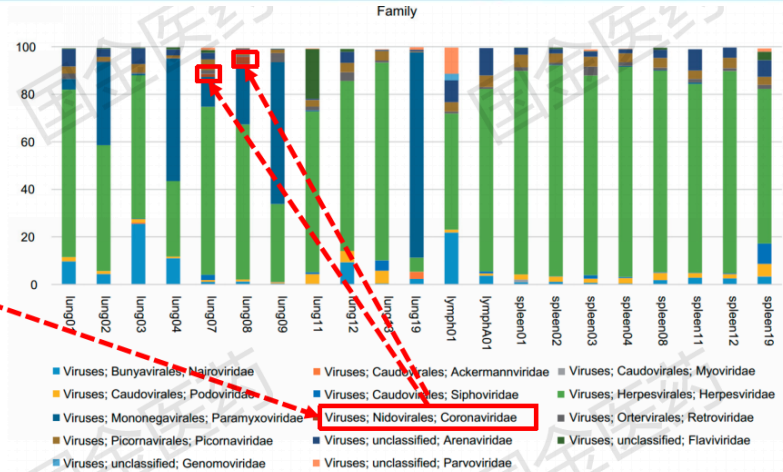


新型冠状病毒可能传播路径猜想

- 自然宿主：蝙蝠
- 中间宿主猜想：马来穿山甲（尚未得到确认，概率较大）

缉私局查获16只，其中11只死亡后进行分析

- 症状：肺肿胀、含泡沫样积水，肺纤维化、肝脾肿大
- 2只检测出SARS样蝙蝠冠状病毒



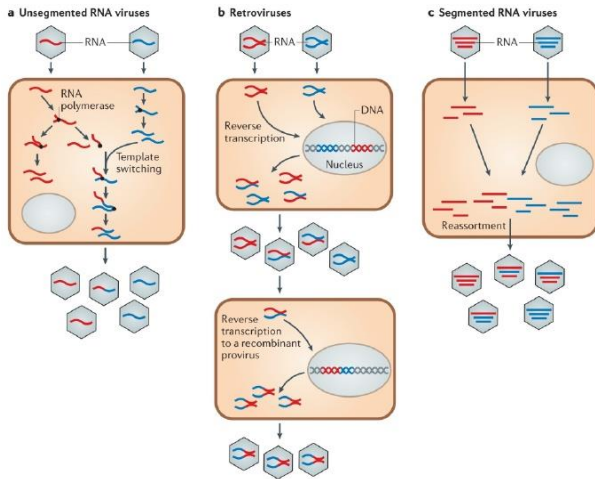
病毒基因组重组，完成种属跨越

蝙蝠冠状病毒
第一次种属跨越至穿山甲

马来亚穿山甲走私



单链RNA病毒易变异，重组完成物种跨越

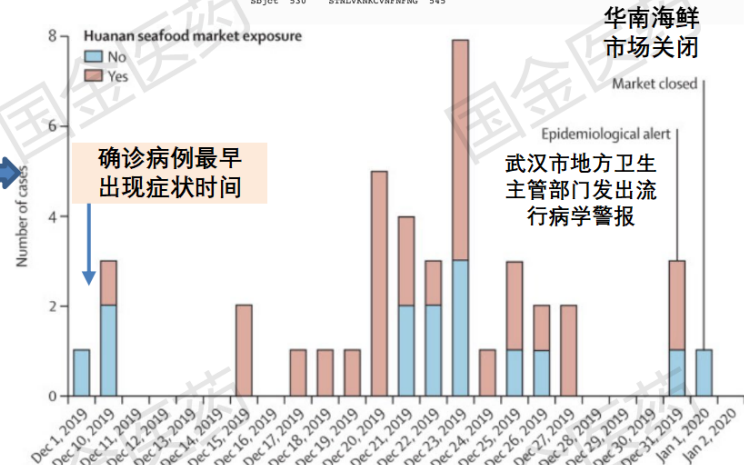


2019-nCoV: “野味”运输期间冠状病毒可能发生第二次种属跨越

武汉华南海鲜市场

病毒通过公共交通工具扩散

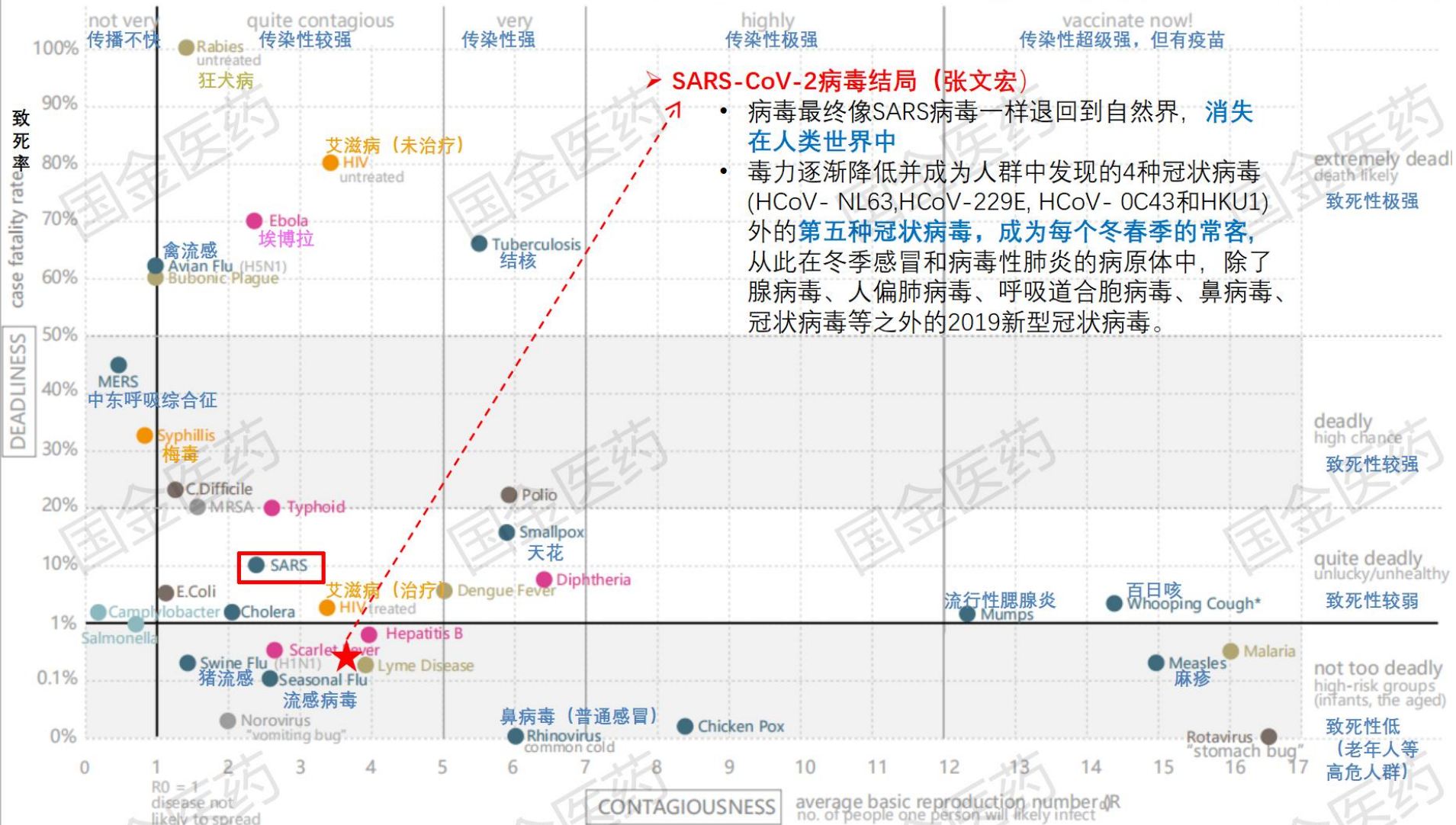
- 穿山甲冠状病毒与新型冠状病毒的受体结合结构域(RBD)氨基酸相似度97%



全球重要流行病传染性和危害性概览

The Microbe-scope

PRIMARY TRANSMISSION METHOD 传播途径
 airborne 空气 bites 叮咬 body fluids 体液 fecal-oral 粪口 food 食物 sexual contact 性接触 surfaces 表面接触



全球主要传染病病毒比较：COVID-19 R0值较高

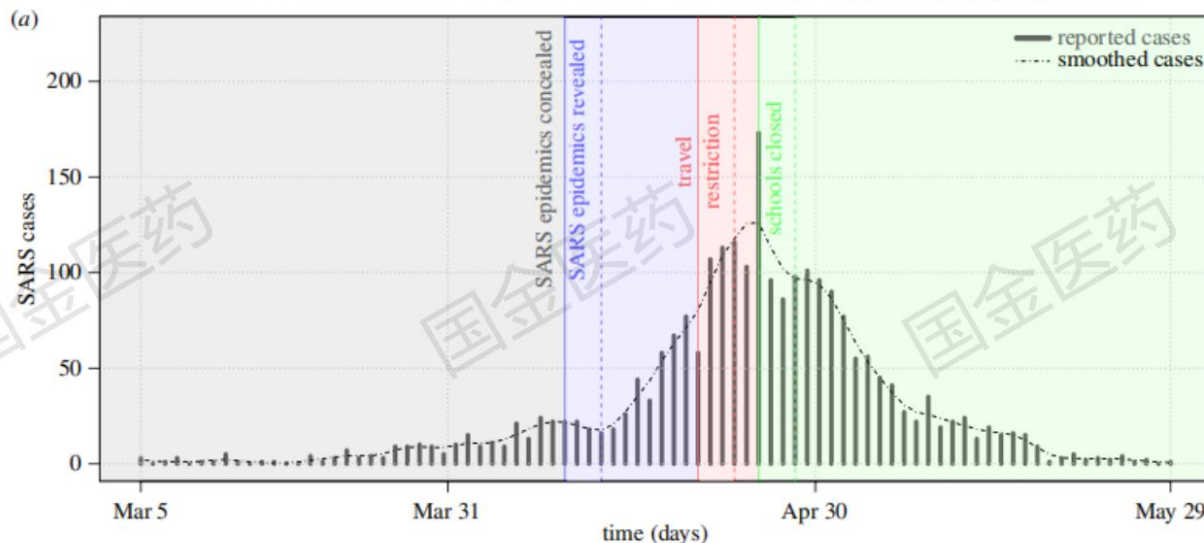
- SARS-CoV-2初期R0较高，但采取隔离和人口流动限制后其R0将迅速降低
- 相较其强制病性冠状病毒MERS和SARS，SARS-CoV-2毒性较低。

	mortality rate	R0	主要传播方式	表面存活时间 (天)	理想环境存活时间 (天) (如血液、脸表面)	需要感染的病原体颗粒	年死亡人数
禽流感 (H5N1)			空中飞沫	2	35	N.A.	<2000
水痘			空中飞沫	0.2	2	N.A.	93,992
登革热			咬伤			N.A.	2,615
埃博拉病毒			体液	0.5	14	5	4555 (2014年)
手足口			体液	14	150	18	-
乙型肝炎			体液	0.7	7	"非常小"	149,164
HIV艾滋病毒 (治疗)			性接触	7	15	1-65000	-
HIV艾滋病毒 (未治疗)			性接触	7	15	1-65000	1,533,760
1918年西班牙流感 (H1N1)			空中飞沫			5.6	5000000 (1918-1919年)
麻疹			空降	0.1	-	10,000	130,461
MERS			空中飞沫	2	5	未知	171
腮腺炎			空中飞沫			-	1
诺如病毒			表面	12	28	18-1000	148,275
脊髓灰质炎			粪口			3	21
狂犬病 (治疗)			咬伤	0	-	未知	-
狂犬病 (未治疗)			咬伤	0	-	未知	35,410
鼻病毒			空中飞沫	0.1	1	0.4	-
轮状病毒			粪口	7	60	<100	453,000
风疹			空中飞沫	N.A.	N.A.	10-60	-
非典SARS			空中飞沫	1	7	20-无法证实	900(2003年)
季节性流感			空中飞沫	1	2	790	375,000
天花			空中飞沫	N.A.	N.A.	1个	0 (已根除)
2009年猪流感 (H1N1)			空中飞沫	0.4	2	500	363550(2009年)

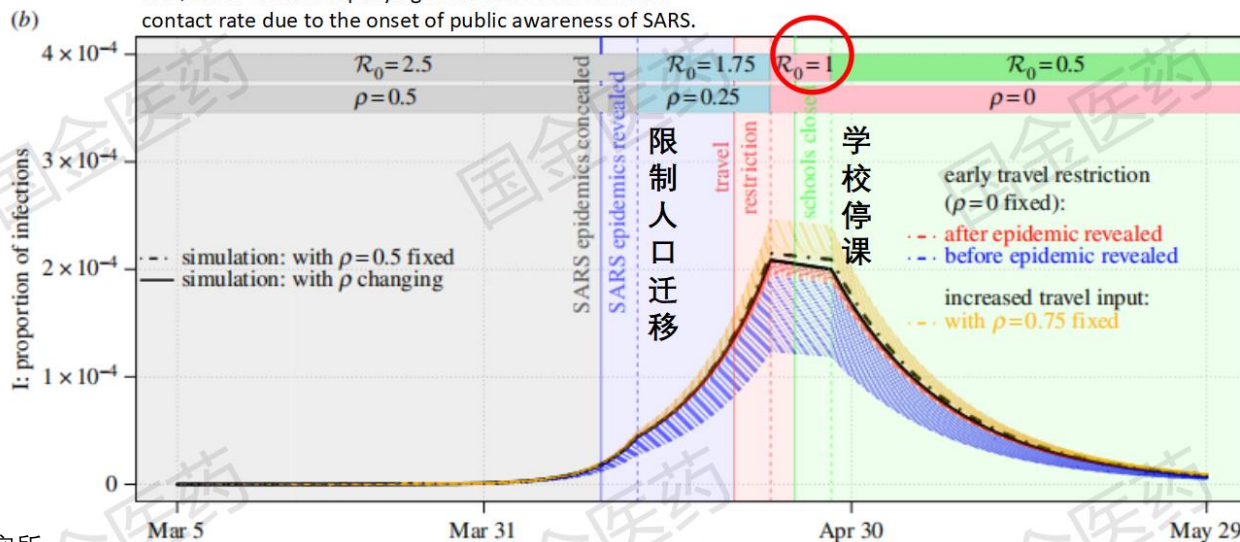
- 传染病的三要素是：传染源、传播途径和易感人群。
- 对于大多数传染病的控制而言，新药、疫苗所能起的作用有限，**最重要的是防止进一步传播。**

SARS控制的主要措施

严格限制人群的迁移，防止进一步传播，**使R0降低到1以下**



2.5→1.75: an accompanying reduction of the effective contact rate due to the onset of public awareness of SARS.



Factors that will determine the outbreak severity:

决定疫情严重程度的因素

1. R_0 基本传染数
2. How much it spread before containment measures
在采取遏制措施之前扩散程度
3. Length of incubation period
潜伏期长短
4. Airborne transmission?
传播方式：空气传播 > 接触传播
5. Frequency of asymptomatic carriers
无症状感染者比例
6. Case fatality rate
7. One-time spillover event?
8. Duration until a vaccine

- 疫情发展存在不确定性；
- 新药临床进展存在不确定性，在研肺炎潜在特效药临床结果有风险；
- 疫情衰退的早晚对于相关公司业绩基本面影响存在不确定性，若疫情较早被控制或结束，正面影响减弱；
- 吉列德新药remdesivir目前仅有体外数据和一例患者病历，国内三期临床结果不确定性较大；

特别声明：

- 国金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。
- 本报告版权归“国金证券股份有限公司”（以下简称“国金证券”）所有，未经事先书面授权，任何机构和个人均不得以任何方式对本报告的任何部分制作任何形式的复制、转发、转载、引用、修改、仿制、刊发，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。经过书面授权的引用、刊发，需注明出处为“国金证券股份有限公司”，且不得对本报告进行任何有悖原意的删节和修改。
- 本报告的产生基于国金证券及其研究人员认为可信的公开资料或实地调研资料，但国金证券及其研究人员对这些信息的准确性和完整性不作任何保证，对由于该等问题产生的一切责任，国金证券不作出任何担保。且本报告中的资料、意见、预测均反映报告初次公开发布时的判断，在不作事先通知的情况下，可能会随时调整。本报告中的信息、意见等均仅供参考，不作为或被视为出售及购买证券或其他投资标的邀请或要约。
- 客户应当考虑到国金证券存在可能影响本报告客观性的利益冲突，而不应视本报告为作出投资决策的唯一因素。证券研究报告是用于服务具备专业知识的投资者和投资顾问的专业产品，使用时必须经专业人士进行解读。国金证券建议获取报告人员应考虑本报告的任何意见或建议是否符合其特定状况，以及（若有必要）咨询独立投资顾问。报告本身、报告中的信息或所表达意见也不构成投资、法律、会计或税务的最终操作建议，国金证券不就报告中的内容对最终操作建议做出任何担保，在任何时候均不构成对任何人的个人推荐。
- 在法律允许的情况下，国金证券的关联机构可能会持有报告中涉及的公司所发行的证券并进行交易，并可能为这些公司正在提供或争取提供多种金融服务。本报告反映编写分析员的不同设想、见解及分析方法，故本报告所载观点可能与其他类似研究报告的观点及市场实际情况不一致，且收件人亦不会因为收到本报告而成为国金证券的客户。根据《证券期货投资者适当性管理办法》，本报告仅供国金证券股份有限公司客户中风险评级高于C3级(含C3级)的投资者使用；非国金证券C3级以上(含C3级)的投资者擅自使用国金证券研究报告进行投资，遭受任何损失，国金证券不承担相关法律责任。此报告仅限于中国大陆使用。

上海
电话：021-61620767

传真：021-61038200

邮箱：researchsh@gjzq.com.cn

邮编：201204

地址：上海浦东新区芳甸路1088号

紫竹国际大厦7楼

北京
电话：010-66216979

传真：010-66216793

邮箱：researchbj@gjzq.com.cn

邮编：100053

地址：中国北京西城区长椿街3号4层

深圳
电话：0755-83831378

传真：0755-83830558

邮箱：researchsz@gjzq.com.cn

邮编：518000

地址：中国深圳福田区深南大道4001号

时代金融中心7BD

THANKS

2020/2/17



国金证券
SINOLINK SECURITIES

www.gjzq.com.cn