



医药

2010.08.17

超级细菌来袭



易镜明

021-38676779

yijingming@gtjas.com

S0880208080357

本报告导读：

超级细菌是近期市场热点，我们查询了柳叶刀的原文并形成以下观点

摘要：

- 英国医学杂志《柳叶刀》刊登研究报告说，研究人员在 37 个曾在南亚国家（主要是印度、巴基斯坦）接受治疗的英国人体内，发现了含 NDM-1 基因的“超级细菌”，这是一种有多重抗药性、难以对付的细菌，且出现了随着人员流动而跨国传播的趋势。NDM-1 的全称是“新德里金属-β-内酰胺酶 1”，是一种高效酶，能分解大多数抗生素，让抗生素失效。
- NDM-1 基因已在大肠杆菌、肺炎克雷伯氏菌等细菌中发现，能通过人际传播或者共用物品传播。感染者的症状包括：小便疼痛、伤口感染、肺炎和发烧。这次报道的超级细菌是革兰氏阴性菌的一种，在临床上并不罕见，是常见致病菌的一种，只不过现在其基因在长期接触广谱抗生素过程中发生基因突变，产生了新德里金属 β 内酰胺酶。
- 大多数 NDM-1 超级细菌出现在大肠杆菌和肺炎克雷伯菌中。根据 3 组病例研究：英国 37 例患者，chennai 州（南印度）44 例患者、haryana 州（北印度）26 例患者，粘菌素（89-100%）、替加环素（56-67%）是都有效的药物，其他药物起效甚微。
- NDM-1 超级细菌是以 DNA 的结构出现，被称为质体。它可以在细菌中自由复制和移动，从而使这种细菌拥有传播和变异的惊人潜能。空中旅行和移居使这种超级细菌在不同国家和大陆之间迅速传播。其中大多数已经存在这种细菌的国家尚未被发现。
- 综上所述：最有效的应对超级细菌的药物是粘菌素和替加环素，粘菌素对应上市公司是联环药业和上海医药；替加环素尚无上市公司可以生产。中药类别中治疗感染类别的热毒宁（康缘药业）、上海凯宝（痰热清）在重大疫情中估计也会有所表现。

评级：

增持

上次评级：

增持

细分行业评级

中成药	增持
化学药制剂	增持
化学原料药	增持
生物制药	增持
医疗器械及服务	增持
医药商业	增持

相关报告

医药：《中报投资机会开始显现》	2010.07.20
医药：《《药品出厂价格调查表》影响分析》	2010.07.14
医药：《行业政策利空因素有待消化》	2010.07.05
医药：《政策因素有待时间消化》	2010.06.21
医药：《远期晴好，近期多云》	2010.06.21

1. 超级细菌横空出世

英国医学杂志《柳叶刀》刊登研究报告说，研究人员在 37 个曾在南亚国家(主要是印度、巴基斯坦)接受治疗的英国人体内，发现了含 NDM-1 基因的“超级细菌”，这是一种有多重抗药性、难以对付的细菌，且出现了随着人员流动而跨国传播的趋势。NDM-1 的全称是“新德里金属-β-内酰胺酶 1”，是一种高效酶，能分解大多数抗生素，让抗生素失效。

NDM-1 基因已在大肠杆菌、肺炎克雷柏氏菌等细菌中发现，能通过人际传播或者共用物品传播。感染者的症状包括：小便疼痛、伤口感染、肺炎和发烧。

这次报道的超级细菌是革兰氏阴性菌的一种，在临床上并不罕见，是常见致病菌的一种，只不过现在其基因在长期接触广谱抗生素过程中发生基因突变，产生了新德里金属 β 内酰胺酶。β 内酰胺酶是一种水解酶，具有破坏青霉素类抗生素功能

NDM-1 细菌对碳青霉烯类抗生素也具有耐药性，碳青霉烯类抗生素通常被认为是紧急治疗抗药性病症的最后方法。

大多数 NDM-1 超级细菌出现在大肠杆菌和肺炎克雷伯菌中。除了替加环素和黏菌素以外，这种细菌对其它抗生素都具有抗药性。在部分患者身上，甚至这两种抗生素也不起作用。

NDM-1 超级细菌是以 DNA 的结构出现，被称为质体。它可以在细菌中自由复制和移动，从而使这种细菌拥有传播和变异的惊人潜能。空中旅行和移居使这种超级细菌在不同国家和大陆之间迅速传播。其中大多数已经存在这种细菌的国家尚未被发现。

从柳叶刀杂志的原文摘过来的图清楚的显示：粘菌素(89-100%)、替加环素(56-67%)是对包括英国 37 例患者，chennai 州(南印度)44 例患者、haryana 州(北印度)26 例患者都有效的药物。其他药物起效甚微。

	UK (n=37)		Chennai (n=44)		Haryana (n=26)	
	MIC ₅₀ ; MIC ₉₀ (mg/L)	Proportion susceptible*	MIC ₅₀ ; MIC ₉₀ (mg/L)	Proportion susceptible*	MIC ₅₀ ; MIC ₉₀ (mg/L)	Proportion susceptible*
Imipenem	32; 128	0%	64; 128	0%	32; 128	0%
Meropenem	32; 32	3%	32; >32	3%	>32; >32	3%
Piperacillin-tazobactam	>64; >64	0%	>64; >64	0%	>64; >64	0%
Cefotaxime	>256; >256	0%	>256; >256	0%	>256; >256	0%
Ceftazidime	>256; >256	0%	>256; >256	0%	>256; >256	0%
Cefpirome	>64; >64	0%	>64; >64	0%	>64; >64	0%
Aztreonam	>64; >64	11%	>64; >64	0%	>64; >64	8%
Ciprofloxacin	>8; >8	8%	>8; >8	8%	>8; >8	8%
Gentamicin	>32; >32	3%	>32; >32	3%	>32; >32	3%
Tobramycin	>32; >32	0%	>32; >32	0%	>32; >32	0%
Amikacin	>64; >64	0%	>64; >64	0%	>64; >64	0%
Minocycline	16; >32	0%	32; >32	0%	8; 16	0%
Tigecycline	1; 4	64%	4; 8	56%	1; 2	67%
Colistin	0.5; 8	89%†	1; 32	94%†	1; 2	100%†

MIC=minimum inhibitory concentration. * Susceptibility defined by British Society for Antimicrobial Chemotherapy and European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing breakpoints; doxy cycline breakpoints were used for minocycline. †Colistin-resistant UK isolates were one isolate of *Morganella morganii* and one *Providencia* sp (both intrinsically-resistant species), also one *Klebsiella pneumoniae* and one *Enterobacter* sp.

Table: Antibiotic susceptibilities for NDM-1-positive Enterobacteriaceae isolated in the UK and north (Chennai) and south India (Haryana)

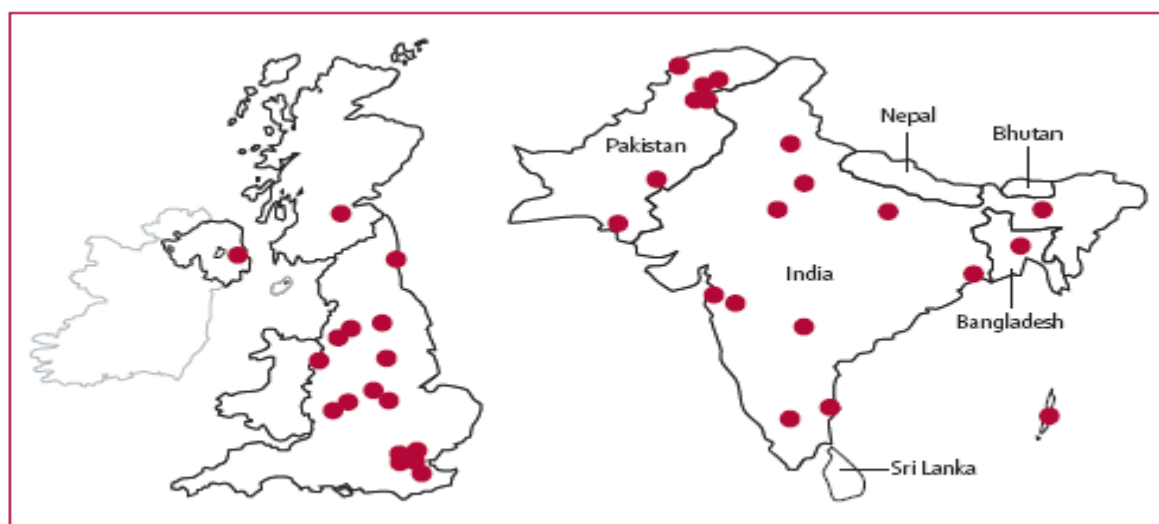


Figure 5: Distribution of NDM-1-producing Enterobacteriaceae strains in Bangladesh, Indian, Pakistan, and the UK

2. 治疗药物：粘菌素（对应上市公司联环药业、上海医药）、替加环素（尚无上市公司可生产）

黏菌素：有效药物

窄谱抗生素

黏菌素属窄谱抗生素，只对革兰阴性杆菌(变形杆菌属除外)及铜绿假单胞菌具有强大抗菌活性。

慢效杀菌剂

黏菌素主要作用于细菌细胞膜，使细胞内的重要物质外漏，其次影响核质和核糖体的功能，为慢效杀菌剂。黏菌素的抗菌谱与多黏菌素 B 相似，但抗菌活性稍弱于后者。

黏菌素在国内的销售企业包括：联环药业、上海新先锋、泰国大西洋制药等。

替加环素：对 NDM-1 的推荐用药

惠氏（Wyeth）公司于 2004 年 12 月份分别向美国、欧盟、加拿大和澳大利亚的药品管理局递交了替加环素的新药上市申请。美国 FDA 于 2005 年 1 月 28 日给予替加环素新药申请优先审评地位，于 2005 年 6 月 17 日批准惠氏的替加环素（Tigecycline，商品名 Tygacil 注射用替加环素）上市，欧盟于 2006 年 5 月批准上市。该品种是甘氨酸四环素类抗生素中获得批准的第一个产品。替加环素集抗菌谱广，不易产生耐药性，使用方便，不良反应少而且轻等诸多优势于一身，具有很好的市场推广基础。

抗菌谱广

替加环素是新一类甘氨酸四环素类抗生素，具有超广谱的抗菌活性，包括革兰阳性和革兰阴性的好氧菌及厌氧菌等临床分离的重要致病菌。替加环素具有广谱抗菌的作用，且能有效地对抗耐药性细菌尤其是耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌（简称 MRSA）感染。替加环素对大多数常见的包括耐药菌株在内的分离病原菌（除铜绿假单胞菌外）的感染具有很好的疗效。基于此，替加环素毫无疑问地将成为超级抗生素。

不易产生耐药性

替加环素能够克服或限制细菌的外排泵和核糖体保护两种耐药机制产生的作用，不易产生耐药性。

使用方便

替加环素向医生们提供了一种新的、可在治疗初期当病因尚未明了时供选择的广谱抗生素，并且不需根据肾功能受损情况调整剂量，使用方便，每 12 小时使用一次即可。

不良反应少

临床耐受性好，最常见的不良反应为恶心（29.5%）和呕吐（19.7%），其它不良反应少见，其所带来的不良反应相对来说轻微。

该药在国内只有制备专利，且可以绕过，无化合物和适应症专利。目前有惠氏以及 10 家左右国内企业处于申报阶段，并没有上市公司涉及。
主要有南京华威医药科技开发有限公司，合肥信风科技开发有限公司，

北京海步国际医药科技发展有限公司，浙江金立源药业有限公司，江苏奥赛康药业有限公司，合肥川迪医药技术有限公司，北京华远天成医药科技开发有限公司等。

莱美药业今日午间发布澄清公告称，公司目前并未生产“超级细菌”的治疗药物。

有媒体报导了万古霉素，但经我们查证万古霉素无效

万古霉素：对 NDM-1 无效

万古霉素的确是治疗多重耐药的革兰阳性球菌的最好药物之一，其半衰期：4~8 小时，肾衰竭 9 天，对厌氧菌和革兰氏阴性细菌无效。

万古霉素的药力较强，且有肾毒性，不易轻易使用，在其他抗生素对病菌无效时才会被使用，也就是所谓的最后一线药物。近年来由于抗生素过于滥用，因此已出现了可抵抗万古霉素的细菌，如万古霉素抗药性肠球菌（VRE），造成传染病防治的隐忧。

3. 投资建议

综上所述：最有效的应对超级细菌的药物是粘菌素和替加环素，粘菌素对应上市公司是联环药业和上海医药；替加环素尚无上市公司可以生产。

中药类别中治疗感染类别的热毒宁（康缘药业）、上海凯宝（痰热清）在重大疫情中估计也会有所表现。

作者简介:

易镜明:

医学博士，2006 年进入国泰君安证券公司从事医药行业研究。

分析师声明

作者具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格或相当的专业胜任能力，保证报告所采用的数据均来自合规渠道，分析逻辑基于作者的职业理解，本报告清晰准确地反映了作者的研究观点，力求独立、客观和公正，结论不受任何第三方的授意或影响，特此声明。

免责声明

本报告仅供国泰君安证券股份有限公司（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本公司的当然客户。本报告仅在相关法律许可的情况下发放，并仅为提供信息而发放，概不构成任何广告。

本报告的信息来源于已公开的资料，本公司对该等信息的准确性、完整性或可靠性不作任何保证。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、价值及投资收入可升可跌。过往表现不应作为日后的表现依据。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。本公司不保证本报告所含信息保持在最新状态。同时，本公司对本报告所含信息可在不发出通知的情形下做出修改，投资者应当自行关注相应的更新或修改。

本报告中所指的投资及服务可能不适合个别客户，不构成客户私人咨询建议。在任何情况下，本报告中的信息或所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。

本公司利用信息隔离墙控制内部一个或多个领域、部门或关联机构之间的信息流动。因此，投资者应注意，在法律许可的情况下，本公司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或期权并进行证券或期权交易，也可能为这些公司提供或者争取提供投资银行、财务顾问或者金融产品等相关服务。在法律许可的情况下，本公司的员工可能担任本报告所提到的公司的董事。

市场有风险，投资需谨慎。投资者不应将本报告为作出投资决策的惟一参考因素，亦不应认为本报告可以取代自己的判断。在决定投资前，如有需要，投资者务必向专业人士咨询并谨慎决策。

本报告版权仅为本公司所有，未经书面许可，任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制、发表或引用。如征得本公司同意进行引用、刊发的，需在允许的范围内使用，并注明出处为“国泰君安证券研究”，且不得对本报告进行任何有悖原意的引用、删节和修改。

若本公司以外的其他机构（以下简称“该机构”）发送本报告，则由该机构独自为此发送行为负责。通过此途径获得本报告的投资者应自行联系该机构以要求获悉更详细信息或进而交易本报告中提及的证券。本报告不构成本公司向该机构之客户提供的投资建议，本公司、本公司员工或者关联机构亦不为该机构之客户因使用本报告或报告所载内容引起的任何损失承担任何责任。

评级说明

1. 投资建议的比较标准

投资评级分为股票评级和行业评级。以报告发布后的 12 个月内的市场表现为比较标准，报告发布日后的 12 个月内的公司股价（或行业指数）的涨跌幅相对同期的沪深 300 指数涨跌幅为基准。

2. 投资建议的评级标准

报告发布日后的 12 个月内的公司股价（或行业指数）的涨跌幅相对同期的沪深 300 指数的涨跌幅。

	评级	说明
股票投资评级	增持	相对沪深 300 指数涨幅 15%以上
	谨慎增持	相对沪深 300 指数涨幅介于 5%~15%之间
	中性	相对沪深 300 指数涨幅介于-5%~5%
	减持	相对沪深 300 指数下跌 5%以上
行业投资评级	增持	明显强于沪深 300 指数
	中性	基本与沪深 300 指数持平
	减持	明显弱于沪深 300 指数

国泰君安证券研究

	上海	深圳	北京
地址	上海市浦东新区银城中路 168 号上海银行大厦 29 层	深圳市福田区益田路 6009 号新世界商务中心 34 层	北京市西城区金融大街 28 号盈泰中心 2 号楼 10 层
邮编	200120	518026	100140
电话	(021) 38676666	(0755) 23976888	(010) 59312799
E-mail:	gtjaresearch@gtjas.com		