

从人类疾病谱挖掘医药投资机会

报告日期：2019年2月18日

1. 开篇：慢性病登上时代舞台

满足患者的临床需求是医药研发创新永恒不变的主题，也是医药投资人按图索骥挖掘投资机会最直接的方式。医药产业之所以能够长青，根本原因在于，人类对更高质量的健康生活状态日益突出的向往和追求。归根结底，持续旺盛的需求推动了医药行业的创新与投资，支撑起医药行业长期蓬勃发展。

而与旺盛的临床需求对应的，是人类的疾病谱及其变化。在我们眼里，人类疾病的病因可以分为两大类，一种是外源性疾病，比如受细菌或病毒感染而获得的疾病，如传染类的疾病（呼吸道感染）、丙肝、宫颈癌、艾滋病等；另一类疾病属于人体内源性疾病（也受外界因素影响），由自身机制代偿过度引起（如自身免疫系统）或者器官功能不全引起的疾病，这类疾病大多为多病因或无明确病因，比如：高血压、糖尿病、肿瘤、类风湿性关节炎等。对于外源性的疾病，人类似乎总能够采取策略对他们赶尽杀绝，达到治愈的效果。而对于内源性、病因不明的疾病，人类目前似乎“束手无策”，只能延缓和控制病情，成为慢性病。

20 世纪 70 年代末，中国基本完成了疾病谱的转变，我国疾病死亡的主要原因由急性传染病转变为慢性病，慢性病导致的死亡人数占全国总死亡人数比例超过 85%，成为全国总病死率之

首。

《Lancet》的一项调查统计了 1990 年和 2013 年两个时间点中国人死亡的病因统计，囊括了 240 种的疾病或伤害。我们将其按照 2013 年死亡病因降序排列，并将年死亡人数增加的疾病标注成了红色，如下表所示：

疾病类型	1990年	2013年	变化率%
心脑血管疾病	2556894	3723770	46.0
肿瘤	1468845	2120013	44.8
慢性阻塞性肺疾病	962632	910809	-5.4
交通伤亡	244042	324892	34.3
意外伤亡	500706	311215	-38.2
阿尔茨海默病等痴呆	102225	225444	119.8
下呼吸道感染	477158	211029	-55.8
肝硬化	153642	157357	2.6
慢性肾病	62809	155390	152.7
自残和人际暴力	287301	150920	-49.4
糖尿病	73178	131206	80.1
消化系统疾病	143864	121005	-15.7
新生儿疾病	456371	81885	-82.1
先天性心脏异常	95820	45627	-51.3
哮喘	36786	25163	-29.6
急性乙型肝炎	31830	23089	-27.8
药物使用障碍	11662	18352	57.0
营养不良	70822	17863	-74.9
酒精使用障碍	16488	15459	-3.9
癫痫	30060	13323	-57.2
HIV/AIDS	70	12145	18 742.1
血红蛋白病和溶血性贫血	16015	10765	-33.3
尘肺	13603	10514	-23.0
其他肌肉骨骼疾病	6483	9917	51.7
精神分裂症	18209	8732	-57.8
类风湿关节炎	6452	8313	27.2
帕金森病	4753	7913	64.7
间质性肾炎和泌尿道感染	5259	7818	48.4
脑膜炎	45432	7635	-82.8
急性肾小球肾炎	7862	7514	-4.6
腹泻病	141947	6743	-95.2
急性戊型肝炎	10509	6711	-36.9
褥疮溃疡	1656	5212	213.9
热带病和疟疾	23401	4159	-82.2
产妇紊乱	31042	3233	-89.7
尿石症	4963	3182	-39.4
多发性硬化症	206	210	8.1

我们从这张表格中发现很多有意思的现象，分享如下：

1、该表描述的是中国在 1990 年和 2013 年死亡的病因统计，

隐含存在着两个变量，一是人口数量的变化：1990 年人口为 11.43

亿, 2013 年 13.61 亿; 二是人口结构的变化, 中国人口趋向老龄化。因此 1990 年和 2013 年死亡人数相同的病因, 不能得出, 发病率和死亡率一致的结论。

2、从大的趋势上来讲:

➤ 传染性疾病如腹泻, 下呼吸道感染、肠道线虫、脑膜炎等感染类疾病死亡率因为抗生素的发明和普及大幅度降低;

➤ 产妇紊乱症(产妇出血)、新生儿疾病(早产)、营养不良等因为医疗设施和医疗技术的改善其病死率也大幅度降低;

➤ 慢性病如心血管、肿瘤、糖尿病, 类风湿性关节炎、艾滋病虽然有药物改善, 但药物无法治愈, 且患病率不断提高, 导致病死率逐年上升;

➤ 一些疾病领域尚处于无药可治的状态, 如阿尔兹海默、帕金森病、慢性肾病等随着人口老龄化, 发病率不断升高, 因此这类疾病的每年死亡人数正在大幅度提升。

3、死因前三的疾病分别是心脑血管类疾病、肿瘤、和慢性阻塞性肺疾病(COPD), 这三类疾病将近占了中国病死的 80%, 属于当之无愧的大病种。

➤ 心血管类疾病的研发集中在 1980s, 有诸多机理的降压、降脂、抗凝类的药物, 这些也都成为了 90 年、00 年的超级重磅药物, 现在药企对这一领域的创新药物研发投入相对较少。因为现有的药物有效性和安全性都较好, 基本满足部分临床需求。

➤ 肿瘤的研发是当下所处时代最热门的研发和投资领域，吸金无数。PD-1 的出现，给人类带来了治愈肿瘤的希望，但这一临床需求远远还未满足，因此资本更加集中到抗癌大战中，属于当下的研发进行时。

➤ COPD 是一种进展性的不可逆疾病，目前的药物可以延缓疾病的进展，但也无法逆转疾病，此外该类药物渗透率还较低，加上制剂一般是吸入制剂，仿制难度较高，国产替代率较低，因此仿制药还存在较大的机会。

4、如果除去交通和意外伤害，阿尔兹海默等老年痴呆病已经成为中国第四大致死病因，这是非常令人震撼的事情。而且这一领域几乎也无药物可用，发病率又在不断提高，因此神经系统类疾病如阿尔兹海默、帕金森、肌萎缩侧索硬化、多发性硬化症等将是下一个人类需要攻克的大疾病。

5、肝硬化、肝炎、慢性肾病，肾炎、肺纤维化，这些因其他因素（酒精、空气污染）或者慢性病（糖尿病）导致的并发症，发病率和死亡率都在也不断提高，目前也没有很好的药物能够控制和逆转。如 NASH（非酒精性脂肪肝）已经成为当下投资的热点，这些都将是未来慢性病中的蓝海市场。

6、酒精使用障碍，主要是酒精滥用问题；药物使用障碍，如阿片类、可卡因和安非他明等成瘾，这类疾病尤其给美国带来

了非常沉重的医疗负担,但目前也没有很好的替代药物和戒断药物。

7、肌肉骨骼类疾病如类风湿性关节炎的发病率在不断上升,这领域也诞生了当今的药王修美乐。虽说相较于去过去,药物治疗已经有了较大的改善,但这类自身免疫性疾病如类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、系统性红斑狼疮、溃疡性结肠炎等仍没有得到满意的临床满足。

以上统计的是较为常见的疾病致死病因,不包括还有众多的罕见病,比如:特发性肺动脉高压、特发性肺纤维化,全身型重症肌无力等;另外还有很多常见的大众疾病并不致死,但影响人们的生活质量:比如肥胖、脱发、前列腺增生、膀胱过度活动症、NASH、疼痛、化疗后呕吐、睡眠障碍、干性老年黄斑变性等。因此,我们仍有大量的疾病领域仍未得到很好的治疗。

2. 中篇：下一个慢病机会在哪里？

从人类疾病谱的发病率演化可以很好的预知未来庞大的市场;从当下的疾病死亡率变化可以观察到哪些疾病尚未得到治疗满足。在挖掘下一个慢病领域机会前,我们不妨以史为鉴,回顾一下过去近三十年的重磅药物演变历程。

我们统计了 1990 年,2000 年和 2015 年这三个时间节点全球销量前 10 的药物,如下:

1990年全球销量前Top10的药物				
排名	药品商品名	靶点	类型	销售额 (百万美元)
1	Zantac, 盐酸雷尼替丁	H2-受体拮抗剂	消化道溃疡	2710
2	Vasotec, 依那普利	ACEI	高血压	1530
3	Capoten, 卡托普利	ACEI	高血压	1470
4	Adalat, 硝苯地平	钙拮抗剂	高血压	1210
5	Tenormin, 阿替洛尔	选择性β受体阻断剂	高血压	1135
6	Tagamet, 西咪替丁	H2受体拮抗剂	消化道溃疡	1103
7	Voltaren, 双氯芬酸钠	cox	止痛	1040
8	Ceclor, 头孢克洛	PBPs	抗生素	857
9	Ciprobay, 环丙沙星	DNA topoisomerase	抗生素	800
10	Ventolin, 硫酸沙丁胺醇	ADRB2	哮喘	776

2000年全球销量前Top10的药物				
排名	药品商品名	靶点	类型	销售额 (百万美元)
1	Prilosec, 奥美拉唑	Proton pump	消化道溃疡	4102
2	Lipitor, 阿托伐他汀钙	HMGCR	降血脂	3693
3	Prevacid, 兰索拉唑	Proton pump	消化道溃疡	2833
4	Prozac, 盐酸氟西汀	5-羟色胺	抗抑郁	2567
5	Zocor, 辛伐他汀	HMGCR	降血脂	2207
6	Celebrex, 塞来昔布	COX-2	关节炎	2016
7	zoloft, 盐酸舍曲林	SERT	抗抑郁	1890
8	paxil, 盐酸帕罗西汀	SERT	抗抑郁	1808
9	claritin, 氯雷他定	HRH1	抗过敏	1667
10	glucophage, 盐酸二甲双胍	PRKAB1	糖尿病	1629

2015年全球销量Top10的药物				
排名	药品商品名	靶点	类型	销售额 (百万美元)
1	Humira, 阿达木单抗	TNF-α	自身免疫疾病	14012
2	Harvoni, 索磷布韦/雷迪帕韦	NS5B, NS5A	丙肝	13864
3	Enbrel, 依那西普	TNFβ, TNFα	自身免疫疾病	8697
4	Remicade, 英夫利西单抗	TNF-α	自身免疫疾病	8355
5	Lantus, 甘精胰岛素		糖尿病	6390
6	Rituxan, 利妥昔单抗	CD20	肿瘤、自身免疫疾病	7045
7	Avastin, 贝伐珠单抗	VEGFA	实体瘤	6684
8	Herceptin, 赫赛汀	HER-2	乳腺癌	6538
9	Prevnam, 肺炎球菌疫苗		肺炎	6245
10	Revlimid, 来那度胺	CRBN, COX-2, TNFα	多发性骨髓瘤	5801

这三张图很好的代表了不同时期下,制药行业对某些疾病领域的追捧,以及相关靶点的发现推动疾病治疗进展:

➤ ~90 年代: 主打高血压(选择性 β -受体阻断剂、钙通道拮抗剂、血管紧张素转化酶抑制剂); 以及 cox-2 非甾体类小分子抗炎药; 抗生素、 H_2 受体拮抗剂治疗消化性溃疡等疾病

➤ ~2000 年, 他汀类降血脂(HMGCR 抑制剂); 质子泵抑制剂针对抗消化系统类疾病; 以及抗抑郁(5-HT)、癫痫类精神药物和一些抗生素

➤ 2015~, 主要为自身免疫疾病药物和肿瘤用药、甘精胰岛素和列汀类糖尿病用药;

➤ 这三个时间年份, top5 的药物都是诞生在大众型慢性疾病领域中, 榜单的交替是由新靶点和新机制的药物来推动。

➤ 从 15 年药物榜单中, 可以发现两个趋势

(1) 现今的药物治疗领域不在是单一的小分子的天下, 2015 年的销售榜单中, 前十大药物分别有单抗, 多肽, 小分子, 疫苗。且如果除去丙肝类的小分子药物, 生物药的销售额有压倒性的优势。

(2) 治疗多发性骨髓瘤的来那度胺虽然不是大众类慢性疾病, 但也不妨成为重磅药物, 而且会有越来越多的孤儿药会获得很好的经济收益。

以上, 我们在众多疾病领域取得一些成就, 靠的对疾病更深

刻的认知和有一些突破性的新靶点或者新机制的发现,这其中就存在很多的运气成分。而对于目前很多其他领域还没有很好的临床治疗手法,一方面在于这些疾病更难对付,另一方面在于我们对此认知不够,或者还不够好运,而不是没有临床需求。

其实我们可以设计多个维度来定性或者定量评价不同的疾病临床需求程度。我们个人常用以下几个维度来评判疾病的需求(*越多,表示临床需求程度越高):

临床需求程度	无药可用 ***	有药效果欠佳 **	有药安全性欠佳 *	安全有效
疾病危害程度	致死 *****	致残 ***	疼痛 **	影响生活质量 *
疾病流行病学	大众疾病 ***	常见疾病 **	罕见病 *	
疾病未来发展趋势	增加 ***	不变 **	减少 *	
疾病治疗费用	非常昂贵 ***	贵 **	合理 *	
服药依从性	注射 **	口服 *		
疾病治疗方案	终身服药 ***	长期服药 **	发病服药 *	

显而易见,无药可用、大众疾病、终身服药、高致死率、发病率不断上升的疾病是最为理想的研发或者投资的疾病领域。研发人员或投资人可以按照疾病谱的角度来挖掘下一个超级重磅药物的机会。

当然,除了大家热仿的糖尿病,肿瘤领域,或者投资火热的NASH,和魔咒般的阿尔兹海默症外,在我们心目中也有一些急

需满足的重大慢性疾病领域：



1、肥胖 都说我太胖

《柳叶刀》杂志刊发了一项迄今规模最大的肥胖研究，研究表明，当前全球范围内肥胖人口数量已达 6.4 亿。肥胖同时产生很多并发症，包括 II 型糖尿病、高血压、代谢性综合征、血脂异常、心肌梗死、中风、某些癌症、睡眠呼吸暂停和骨关节炎等。肥胖已经严重影响到了众多人的身体健康，也给社会带来了极大的经济负担。目前，上市的减肥药比较少，且安全性不高、疗效有限、不良反应较多。同时医师和患者对于用药物干预肥胖的认知还不够，因此这个疾病领域较长远来看，是一片大蓝海。



2、慢性肾病

据 2017 世界肾脏大会发布报告显示，全球每 10 人当中就有 1 人患有肾脏疾病，而大多数人对患有肾病并不自知。根据流行病学研究，中国成人慢性肾病患病率为 10.8%，住院患者急性肾损伤（AKI）约为 4%。作为糖尿病最重要并发症之一的糖尿病肾病(DKD)在临床实践中，目前也没有特定的药物可以影响 DKD 的病程。因此慢性肾病领域尚处于无药可治的状态。



3、痛风

即高尿酸血症,也成为既高血压、高血脂和高血糖之后的“第四高”,对人类健康的危害性不言而喻。全球年发病率在 0.20%-0.35%之间。其中,美国痛风患者患病率约为 3.9%。目前该领域治疗药物相对较少,且非伤肝就伤肾,经典药物别嘌醇存在较为严重的超敏反应。目前全球研发管线中最活跃的仍属 URAT1 抑制剂,该靶点已有 2 个药物上市,苯溴马隆和雷西纳德(Lesinurad、Zurampic)。但这两个药物均有肝肾毒性等副作用的限制,不能在临床上长期使用。因此该领域亟待机制明确,副作用小的优秀药物出现。

4、疼痛(慢性疼痛、癌症疼痛、神经性疼痛)



根据 2018 年 2 月 BIO 发布的关于非阿片类药物开发的报告,美国多达 1 亿人患有慢性疼痛,每年造成的医疗保健花费超过 6000 亿美元。每年死于阿片药物过量的人数多于在机动车事故中死亡的人数。整个医药行业在开发非阿片类,非成瘾性疼痛替代药物方面进展缓慢,其原因包括缺乏关于疼痛的基本科学理解,以及市场接受新药的疑虑。但毫无疑问,人类急需能够像阿

片药物的疗效但不成瘾的非阿片类药物。

以上挑选出来的疾病领域仅为我们一家之言,目的是为了抛砖引玉,引发同仁们思考,站在疾病谱的角度上,共同挖掘投资机会。

3. 尾篇：医药的未来发展方向在哪里？

不断改变的临床需求和不匹配的治疗水平是人类健康事业发展的主要矛盾,创新药研发行业因为这种需求和矛盾而生。创新疗法的发明延长了人类的寿命,而寿命的延长又催生出新的疾病谱以及更替了旧的疾病矛盾,从而衍生出新的治疗需求。有需求自然就有市场,有市场自然就有研发和投资的动力。因此,疾病谱的变化与创新药的研发互为因果,这种因果的交叉演化推动了制药行业蓬勃发展。

截止目前,人类的预期寿命已经接近 80 岁,回顾过往人类对抗疾病的历程,我们有如下的思考:

1、抗生素领域:细菌同人类的生存竞争,轮番占据上风。

为了能够同时对抗多种细菌,人类热衷于开发广谱抗生素。但物竞天择,耐药菌不断滋生,成为杀不死的“超级病菌”。**目前抗生素的研发形势依然严峻,我们对众多的耐药菌仍无计可施,这些感染仍旧夺取了众多人的性命。**

2、心脑血管、糖尿病等疾病领域:虽已有较多的药物,但仍然是**出超级重磅炸弹的领域**,当然也是大药企玩的游戏。这类

领域**新机制的创新药物也存在机会**，但大多需要跟老药头对头比较，获得更好的生存获益，比如：Repatha（PCSK9）、阿哌沙班（抗凝）、Entresto（慢性心衰）、索马鲁肽（糖尿病），这些都是近几年出来的这个领域新机制的药物，单个药物的预计销售峰值都超过 50 亿美金。

3、目前人类只是完成了心血管、糖尿病、COPD、类风湿性关节炎、艾滋病等大众疾病的慢性化控制，但仍有许多其他领域的大众慢性病，仍然急缺治疗，如上文提到的：**肿瘤、肥胖、NASH、慢性鼻窦炎、睡眠障碍、慢性肾病、肝硬化、镇痛、阿尔兹海默、帕金森等疾病，斑秃、干性黄斑病变、痛风、肺纤维化、肺动脉高压、骨质疏松、1 型糖尿病**等这些都还是片蓝海，亟待人们去攻克。

4、除了大众慢性病这一条线，**开发罕见病（孤儿药）**也越来越受到大药企的喜爱，因为无药可治，研发成功率高，临床推进速度快等。人类还有大一波罕见病束手无策如：肌萎缩侧索硬化症、特发性肺动脉高压、苯酮尿症等，这些疾病也存在不少的投资机会

5、大众类的慢性疾病（多病因或病因不明），目前只能做到延缓病情恶化，尚不能逆转疾病的进展，那么我们在**未来是否能够从延缓到逆转再到治愈？**

6、目前人类对大多数的疾病还认知不全，以及诊断和就医观点的落后，采取的治疗手段多是发病末期治疗法，就如扁鹊治

疗蔡桓公。高明的医师应该是扁鹊的大哥，**那未来的发展趋势是否从疾病的治疗上升到疾病的预防**，比如将更多的研发精力从拯救晚期癌症病人到预防癌症呢？现在就有不少抗癌研究就从抑制癌症转移和复发入手。

7、人类健康事业最终面临的问题还是长寿(包括器官衰竭)的问题，我们目前还没有可靠的技术手段来验证可以**抗衰老**。但相关的研究有很多，诸如：线粒体、肠道菌群、输血、靶向衰老细胞。由于衰老的过程太过复杂，现阶段我们对于该过程的认知



并不足够深入。尽管如此，我依然相信衰老的过程是可逆的，道路曲折，但未来光明。

全文总结：我们整篇文章梳理了人类疾病谱和重磅药物的演变，目的是想给读者提供一种从疾病谱的角度来思考创新药的研发和投资的思维。其中掺杂了我们个人看好的慢病领域，为的是为了抛砖引玉，和医药同仁们一起思考。医药的 VC 或者产业并购基金可以按照疾病领域进行提前赛道式布局，当然这也只是其中一种思路。

从对抗疾病发展的角度来看，我们只是才取得了一点点的成绩，还有很多的疾病需要更好的预防和治疗。人类对健康的渴望日益突出，医药领域的创新会更快速地前进，对此我们更加有信

心。医药行业未来还有很多的事情要去做，哪怕再发展一百年，我们相信也会有很多未满足的临床需求。智银资本会一直坚守医药这块宝地，专业、高效、赋能、专注医药产业一百年！

参考文献：

1.Zhou, Maigeng, et al. "Cause-specific mortality for 240 causes in China during 1990–2013: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2013." *The Lancet* 387.10015 (2016): 251-272.

2.Roth, Gregory A., et al. "Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017." *The Lancet* 392.10159 (2018): 1736-1788.

3.Zhu, Bifan, et al. "Disease burden of COPD in China: a systematic review." *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 13 (2018): 1353.

免责声明

本报告仅供智银资本（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。

本报告是基于本公司认为可靠的已公开信息，但本公司不保证该等信息的准确性或完整性。本报告所载的资料、工具、意见及推测只提供给客户作参考之用，并非作为或被视为出售或购买证券或其他投资标的的邀请或向人作出邀请。

客户应当认识到有关本报告的相关推荐等只是研究观点的简要沟通，需以本公司 <http://www.sz-zhiyin.com/> 网站刊载的完整报告为准。

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。

客户应当考虑到本公司可能存在可能影响本报告客观性的利益冲突，不应视本报告为作出投资决策的惟一因素。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。本公司未确保本报告充分考虑到个别客户特殊的投资目标、财务状况或需要。本公司建议客户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。

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。

若本报告的接收人非本公司的客户，应在基于本报告作出任何投资决定或就本报告要求任何解释前咨询独立投资顾问。

本报告的版权归本公司所有。本公司对本报告保留一切权利。除非另有书面显示，否则本报告中的所有材料的版权均属本公司。未经本公司事先书面授权，本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。