

生物产业动态

2016 年 第四期

(总第九十二期)

东莞市生物技术产业发展有限公司

目 录

国际动态.....	1
2015 年销售额增长最快的药物 TOP50	1
这五个快“逆天” 3D 生物打印公司，过得其实并不好	2
10 家会改变世界的精准医疗公司.....	5
未来五年，这五项技术会成为改变医疗行业的“实力派”	9
2020 年，全球最牛抗癌药 TOP10	12
国内动态.....	15
发改委批复建设 27 个基因检测技术应用示范中心（附名单）	15
液体活检急速升温，检测新秀不可忽视！	17
药明康德携手华为创建中国精准医疗云平台	20
国务院修改《疫苗流通和预防接种管理条例》	21
干细胞未来：转化医学、再生医学及精准医疗	22
专题报告——基因测序.....	26
基因测序行业深度报告：解码生命，精准基石.....	26

国际动态

2015 年销售额增长最快的药物 TOP50

近日，Firstword Pharma 发布了 2015 年销售额增长最快的药物 TOP50。这 50 个药物的销售额相比 2014 合计增长了 410 亿美元，其中 Gilead 的丙肝新药 Harvoni 增长了 117 亿美元，贡献了近 30%。增长最快的 TOP10 药物合计贡献了 230 亿美元的增长额，占到 56%。

2015 年销售额增长最快的药物 TOP50。单位：亿美元

药品	公司	适应症/用途	增长额
Harvoni(sofosbuvir+ledipasvir)	Gilead	丙肝	117.37
Prevnar(肺炎球菌疫苗)	辉瑞	肺炎	17.81
Viekira	AbbVie	丙肝	15.91
Humira(阿达木单抗)	AbbVie	自身免疫疾病	14.69
Daklinza、Sunvepra	BMS	丙肝	13.47
Eliquis(阿哌沙班)	BMS	抗凝血	10.86
Xtandi(恩杂鲁胺)	Astellas	前列腺癌	10.76
Triumeq(dolutegravir+abacavir+拉米夫定)	GSK	HIV-1 感染	10.29
Eylea(阿柏西普)	再生元	湿性 AMD, RVO 等	9.40
Opdivo(nivolumab)	BMS	黑色素瘤, NSCLC	9.36
Revlimid(来那度胺)	Celgene	多发性骨髓瘤	8.21
Tecfidera(富马酸二甲酯)	Biogen	多发性硬化症	7.29
Ibrance(palbociclib)	辉瑞	乳腺癌	7.23
Invokana/Invokamet (卡格列净/卡格列净二甲双胍)	强生	糖尿病	7.22
Victoza(利拉鲁肽)	诺和诺德	糖尿病	6.84
Enbrel(依那西普)	Amgen	自身免疫疾病	6.76
Spiriva(噻托罗定)	BI	COPD	6.37
Xarelto(利伐沙班)	拜耳	抗凝血剂	6.36
Stribild(恩曲他滨+替诺福韦+埃替拉韦+ cobicistat)	吉利德	HIV-1 感染	6.28
Levemir(地特胰岛素)	诺和诺德	糖尿病	6.07
Perjeta(帕妥珠单抗)	罗氏	乳腺癌	5.48
Eylea(阿柏西普)	拜耳	湿性 AMD, RVO 等	5.20
Keytruda(pembrolizumab)	默沙东	黑色素瘤, NSCLC	5.11
Entyvio(vedolizumab)	Takeda	溃疡性结肠炎	5.11
Imbruvica(依鲁替尼)	强生	CLL, MBL	4.89
NovoRapid (门冬胰岛素+地特胰岛素)	诺和诺德	糖尿病	4.86
Aubagio(特立氟胺)	赛诺菲	多发性硬化症	4.86
Esbriet(吡非尼酮)	罗氏	特发性肺纤维化	4.68
Tivicay(dolutegravir)	GSK	HIV	4.68
Otezla(阿昔斯特)	Celgene	银屑病	4.02
Stelara(优特克单抗)	强生	银屑病	4.02
Soliris(艾库单抗)	Alexion	阵发性夜间血尿	3.56
Orkambi(ivacaftor+lumacaftor)	Vertex	囊性纤维化	3.51
Opsumit(马西替坦)	Actelion	肺动脉高压	3.49
Xarelto(利伐沙班)	拜耳	抗凝血剂	3.46
Ofev(nintedanib)	BI	特发性肺纤维化	3.39
Cimzia(certolizumab pegol)	UCB	自身免疫疾病	3.17
Xolair(奥马珠单抗)	罗氏	哮喘、荨麻疹	3.14
Forxiga(达格列净)	阿斯利康	Diabetes	3.10
Cyramza(ramucirumab)	礼来	胃癌, NSCLC	3.08
Pomalyst/Imnovid(泊马度胺)	Celgene	多发性骨髓瘤	3.03
Gilenya(芬戈莫德)	诺华	多发性硬化症	2.99
Plegridy(聚乙二醇化干扰素 β-1a)	Biogen	多发性硬化症	2.94
Breo Ellipta(氟替卡松+维兰特罗)	GSK	哮喘, COPD	2.90
Prolia(denosumab)	Amgen	骨质疏松	2.82
Avastin(贝伐珠单抗)	罗氏	实体瘤	2.78
Herceptin(曲妥珠单抗)	罗氏	乳腺癌	2.74
Vyvanse(赖右苯丙胺)	Shire	ADHD	2.73
Eloctate(重组Ⅷ因子 Fc 融合蛋白)	Biogen	A 型血友病	2.62
Imbruvica(依鲁替尼)	AbbVie	CLL, MBL	2.62

这五个快“逆天”3D生物打印公司，过得其实并不好

据 IDTechEx 预测，到 2025 年，全球 3D 打印市场需求为 70 亿美元，预计其中一半来自 3D 生物打印领域。

尽管目前 3D 打印技术在骨骼相关领域做得风生水起，但是最备受人们期待、会真正改变医疗现状的，非 3D 生物打印莫属。3D 生物打印主要是利用细胞、生物激素、生长因子、细胞间质等物质，打印出具有生物功能的人体活组织，例如，皮肤、鼻子、耳朵、软骨、肝脏、肾脏、心脏等等组织器官。

怀揣着打印功能性人体器官的美好梦想，国内外很多企业都奋战在研发的一线。然而，3D 生物打印的前景有多美好，现实就有多困难。

Organovo: 3D 打印的先行者

位于加利福尼亚州圣迭戈的 Organovo 创办于 2007 年，它是目前全球最大的 3D 打印公司。2010 年 Organovo 率先实现了 3D 打印血管的商业化进程。2012 年 2 月，Organovo 上市，股票代码为 ONVO。在上市之前，Organovo 仅获得 3 轮共计 2635 万美元的融资。目前市值约 3.3 亿美元。

Organovo 的主要业务是将 3D 打印的人体组织出售给制药公司，用于药物的研发和测试。Organovo 的终极目标是打印出可以用于人体器官移植的活组织。

Organovo 的 3D 打印肝脏组织 exVive3D 可以连续保持功能长达 40 天，目前已经开始售卖给药企开展药物测试。2015 年 4 月，Organovo 与默克和欧莱雅达成合作协议，利用 Organovo 的 3D 打印技术，打印皮肤和其他细胞。

今年一月份，Organovo 又推出了子公司 Samsara Sciences，主要销售用于科学研究的肝脏细胞。

Cyfuse Biomedical: 基于微针阵列的 3D 生物打印

位于日本东京的 3D 生物打印公司 Cyfuse Biomedical 成立于 2010 年，Cyfuse 开发出一款叫做 Regenova 的生物打印机。Regenova 的核心技术是 Kenzan，该技术使用的原料是由数以千计细胞组成的细胞团，细胞团被有序的摆放在微针阵列里，经过一段时间后，便形成一个特定的组织。

2015 年 3 月机器人公司 Cyberdyne 与 Cyfuse 建立合作关系，以推进 Cyfuse 的 3D 打印事业发展。

Cyfuse 已经获得 1650 万美元融资，目前 Cyfuse 可以打印的对象有：血管，消化系统和泌尿器官，软骨，管状组织，甚至是微型肝脏。Regenova 的主要销售对象为高校等科研院所。

Aspect Biosystems: 提升 3D 打印的速度

成立于 2013 年的 Aspect Biosystems，是位于加拿大温哥华的一家 3D 打印公司，它开发了一种可以利用不同的细胞、生物材料和生长因子打印 3D 组织的实验室打印机。

Aspect Biosystems 打印人体组织器官现阶段的目的同样是为药企服务，希望能够打印出供药企用于药物测试的组织 and 器官。终极目的也是希望能够打印出可以移植于人体的组织或者器官。

与其他 3D 生物打印公司不同的是，Aspect Biosystems 的打印过程只需要一个针头，便可完成全套操作。Aspect 认为这种创新可以大大缩短打印时间。

2015 年 7 月获得 Vancouver Angel 的种子轮投资，不过 Aspect Biosystems 没有公开融资金额。

BioBots: 消费级 3D 生物打印制造商

成立于 2014 年 8 月的 BioBots 位于宾夕法尼亚的费城。BioBots 开发的是一种价格低廉的打印设备（约 5000 美元），还配有一种特殊的生物墨水。截止目前 BioBots 累计获得 155 万美元种子轮融资。

BioBots 的 3D 打印采用的技术类似于喷墨打印机的硒鼓，可以打印具有层次结构的生物组织。在打印的过程中，新打印的组织会被一种不损伤细胞的蓝光固化。BioBots 的 3D 打印机含有三种粉末，这些粉末与生长因子粉末和活细胞相混合。在蓝光的指引下，打印机将混合物注射到指定的位置。

当然，BioBots 的发展历程也摆脱不了 3D 生物打印的固有模式。它同样是先将目光锁定在临床前药物监测上，终极目的才是器官移植。

目前 BioBots 的客户已经打印出了骨骼、肺、肝、心脏、大脑、皮肤和软骨。

TeVido Biodevices: 关注乳腺癌的术后恢复

TeVido Biodevices 成立于 2011 年 3 月，是一家位于得克萨斯州的 3D 打印公司，TeVido 主要是通过 3D 打印皮肤和脂肪细胞，帮助做过乳腺切除术的乳腺

癌患者完成乳头移植和乳房重建。相较于打印含肌肉的组织来说，这种 3D 生物打印要简单的多，即使打印的组织巨大也无需担心组织供血不足的问题。

尽管 TeVido BioDevices 志存高远，但是他们的资金状况却不容乐观。从 2011 年创立以来，只完成了一轮 125 万美元的融资。而且大部分资金主要来自于政府的资助，例如美国政府的小企业创新研究计划。这显然会制约 TeVido BioDevices 的发展，但是由于 TeVido BioDevices 目前涉足的领域相对简单，所以目前在资金运转上，还没有太大的问题。

从上面一系列的 3D 生物打印公司的简介中，不难发现，目前 3D 生物打印公司的基本发展历程可以清晰的划分成三个阶段：用于临床前药物测试的组织 and 器官；取代药物临床前动物实验；实现人体器官移植。

因此，实际上，目前所有的 3D 生物打印公司，由于目前技术的不成熟，都处于发展的早期阶段。它们想要做的也是打印出能够用于药物临床前测试的组织 and 器官。

实际上，3D 生物打印相关公司要实现这一目标也有一定的困难。

首先，小白鼠等动物作为疾病模型，已经有相当成熟的研究体系支撑。目前还需要大量的科学研究证明 3D 生物打印器官用于药物研发的有效性，并建立起科学规范的使用体系。

其次，相较于单个器官实验，小白鼠试验可以观察药物对动物整体的影响。新药的动物实验一般不仅仅在于观察新药对特定组织器官的影响，还要衡量新药对动物整体的影响。在这一点上，3D 生物打印器官有极大的局限性。

最后，3D 生物打印组织器官成本较高。目前大部分 3D 生物打印成本高于 10 万美元，而且对运行的环境要求极其严苛，还需要高度专业化的人员操作机器。这极大的限制了 3D 打印机的快速普及。

其实，任何一个新兴技术都会面临诸多挑战。然而，往往技术本身的缺陷并不可怕，可怕的是没有充足的研究经费支撑技术的革新。实际上，从从事 3D 生物打印的公司融资状况来看，资金匮乏是它们目前面临地最严峻的问题。

据 Organovo 的工作人员介绍，Organovo 每年需要投入的资金为 2500 万美元。2015 年 6 月，为了保证充足的研究经费，Organovo 只能通过稀释股票，在二级市场募集 4000 万美元。

10 家会改变世界的精准医疗公司

精准医疗是以个体化医疗为基础，结合基因组测序技术以及生物信息与大数据科学的交叉应用而发展起来的新型医学概念与医疗模式。早在 2011 年，美国医学界首次提出了“精准医学”的概念，2015 年年初，奥巴马在美国国情咨文中提出“精准医学计划”，希望精准医学可以引领一个医学新时代。

自此开始，精准医疗异军突起。2016 年，精准医疗迎来发展的最好时机，美国波士顿聚集着一批世界顶级学府，例如麻省理工学院（MIT）和哈佛大学，这些科研实力雄厚的科研机构，使波士顿成为全球精准医疗公司聚集的热点地区之一。

Editas Medicine: CRISPR 基因编辑领域首家 IPO 公司

Editas Medicine (NASDAQ: EDIT) 成立于 2013 年，是由 MIT 的张锋等人联合创办的一家改造基因编辑的生物科技公司。Editas Medicine 致力于将基因编辑技术应用到人类治疗中，从基因层面进行精准的分子改造，从而开发出直接更改致病基因的疗法。

Editas Medicine 在基因编辑、蛋白质工程、分子和结构生物学，以及 CRISPR/Cas9 和 TALENs 技术方面都处于领先的地位。截至目前，Editas Medicine 拥有相关领域内的 21 项专利，还有 200 项专利正在申请当中。

Editas Medicine 是基因编辑领域在临床实验上进展较快的公司，计划于 2017 年开展 CRISPR 基因编辑治疗利伯先天性黑朦病（Leber congenital amaurosis, LCA；一种遗传性视力衰退疾病）的人体实验。这将是 CRISPR 基因编辑技术首次应用于临床试验。

另外，Editas 开展的项目还有与 Juno 合作开展的癌症 CAR-T 治疗项目，以及良性血液疾病、遗传性肌肉疾病、遗传性肺病、遗传性和感染性肝病等。

Intellia Therapeutics: 独家享有 CRISPR/Cas9 知识产权

Intellia Therapeutics 成立于 2014 年，主要致力于 CRISPR/Cas9 技术在治疗领域的发展，例如白血病、癌症等。Intellia 在 CRISPR/Cas9 技术治疗领域独家享有一项极为重要的知识产权，并获得了 Atlas Venture 和诺华的首轮融资。

Intellia Therapeutics 未来的发展方向是将 CRISPR 与 CAR-T 更好地结合。2015 年 1 月，Intellia Therapeutics 与 CAR-T 领域处于领先地位的诺华展开一项长达 5 年的研发合作计划，Novartis 与 Intellia Therapeutics 的合作，将促使 CAR-T 技术与 CRISPR/Cas9 基因组编辑技术的结合，开发出威力更加强大的癌症治疗方法。

此外，Novartis 还会和 Intellia Therapeutics 共同利用 CRISPR 基因组编辑技术研究造血干细胞 (hematological stem cells, HSCs) 相关的疾病，包括镰状细胞病、 β -地中海贫血。2015 年，Intellia Therapeutics 获得了 7000 万美元的 B 轮融资。

Bluebird Bio: 专注开发罕见病基因疗法

Bluebird Bio (NASDAQ: BLUE) 成立于 1992 年，是一家为儿童提供基因检测与基因疗法的医药公司，通过对患儿的基因研究，为小儿麻痹症、儿童营养不良、贫血等病症提供针对性早期治疗。

Bluebird Bio 进行有多个临床项目，如用于治疗儿童大脑肾上腺脑白质营养不良的 Lenti-D、在第一例病人现实疗效的治疗 β 地中海型贫血和镰刀状细胞贫血药物 LentiGlobin。

Bluebird Bio 是基因治疗领域的“独角兽”，目前市值高达 36 亿美元。当然，这跟它正在研究治疗高发的单基因遗传病——地贫——有很大关系。

Moderna Therapeutics: 打造 mRNA 治病平台

2015 年是 mRNA 治疗爆发的一年，因为包括 Moderna Therapeutics 在内的四家 mRNA 治疗公司竟吸金 40 多亿美元。

Moderna Therapeutics 成立于 2010 年，是一家生物技术公司，致力于研究信使 RNA (mRNA)，以期治疗肿瘤、传染病和罕见疾病。Moderna Therapeutics 的核心技术是帮助人们在自己的细胞内制造药物，而不是在实验室配置用于服用或注射的药物（这是所有其他生物技术公司的做法）。

具体方法是，在病人体内植入 mRNA，这种 mRNA 随后会刺激人体细胞制造治疗所需的蛋白质，且不会触发常见的人体免疫反应。

其中在 2015 年 1 月，公司完成了史上生物技术公司最大额的融资——4.5 亿美元。这笔融资让 Moderna 成为当今世界上药物研发行业中最有价值的、具有

风险投资支持的私有公司。

《财富》曾撰稿称：Moderna 可能是过去至少十年中诞生的唯一一家最具革命性的制药公司，或至少是与谷歌支持的 Calico 平分秋色，后者旨在延缓细胞老化。

SQZ Biotech: 领先的细胞疗法平台

SQZ Biotech 成立于 2013 年，由麻省理工大学的 Armon Sharei 创办。12 月 7 日制药巨头罗氏（Roche）与初创公司 SQZ Biotech 达成 5 亿美元的合作订单。双方将依托 SQZ 的技术平台，共同开展癌症的免疫治疗研究。

该细胞疗法将应用 SQZ Biotech 的 CellSqueeze 技术，引入肿瘤相关的蛋白到患者 β 细胞中，从而激活 T 细胞对抗癌症。CellSqueeze 技术是一种微流控芯片，能够让被呈递的物质进入几乎所有的细胞类型中。SQZ Biotech 拥有 MIT CellSqueeze 技术平台的独家全球授权。

SQZ 在 2015 年被 FierceBiotech 评选为“15 大热门公司”之一；它的技术平台在 2014 年被美国著名科普杂志《科学美国人》评选为“十大改变世界的创意”之一。

Seres Therapeutics: 开启人类微生物组 IPO 时代

Seres Therapeutics (NASDAQ: MCRB) 是由 Flagship Venture Labs 于 2010 年成立，致力于研发 Ecobiotic 治疗产品，主要治疗微生物生态失衡引起的感染和代谢类疾病。2012 年 Seres 从 Flagship Venture Labs 毕业，先后获得 4 轮融资，累计超过 1.3 亿美元。

Seres 目前处于临床 II 期的微生物混合药物 SER-109，主要是帮助人体重新建立平衡的微生物生态，治疗艰难梭菌感染（CDI）引起的肠道疾病。SER-109 获得 FDA “突破性治疗”称号，同时被评为治疗成人 CDI 的“孤儿药”。

除了 SER-109 之外，Seres 还有另外几款药物在研发中。其中有一款药物用于治疗 2 型糖尿病等代谢类疾病。

Evelo Biosciences: 利用微生物治疗癌症

Evelo Biosciences 是 2015 年毕业于 Flagship Venture Labs 的一家初创型生物科学企业，主要致力于用微生物技术探寻治疗癌症的方法。

Evelo 的研究人员认为，微生物在肿瘤的治疗中起作用有两个原因，一是微生物可以直接杀死肿瘤细胞；二是特定的微生物可以扰乱肿瘤的微环境，给免疫细胞攻击肿瘤细胞扫除了障碍。基于对癌症相关细菌（CAB）和细菌免疫激活剂（BIA）的深入研究，Evelo 建立了 Oncobiotic 平台以开发基于微生物的癌症治疗方法。Evelo 于 2015 年 11 月获得 3500 万美元种子轮融资。

Jounce Therapeutics: 领先的癌症免疫疗法

Jounce Therapeutics 成立于 2013 年，致力于研发一流的免疫疗法。该免疫疗法的特点是并非直接治疗患者肿瘤，而是通过管理患者的免疫系统使其能自主发现并攻击癌细胞和恶性肿瘤。目前正在研发的重点项目有可以刺激诱导性共刺激分子的单克隆抗体 JTX-2011、破坏肿瘤相关巨噬细胞上靶点交互的超 T 细胞等。

Jounce Therapeutics 于 2013 年获得 4700 万美元 A 轮融资，于 2015 年获得 5600 万美元 B 轮融资。Jounce Therapeutics 成立第一年就被 FierceBiotech 评选为“15 大热门公司”之一。

WuXi NextCODE: 基于基因测序的临床诊断企业

WuXi NextCODE 成立于 2013 年，是药明康德的全资子公司，致力于帮助全球临床医生、科研机构和企业研发人员充分利用全基因组学更好地诊断和治疗疾病。

WuXi NextCODE 是全球基因组医学领域的领军企业，拥有独一无二的基因医学综合一体化能力，包括基于 CLIA 认证实验室的全面测序能力、全球领先的基因测序分析系统、全新的数据库构架、可实现快速高效的大规模基因数据查询、管理、存储和共享，以及应用基因组学全方位优化新药开发的专业知识和经验。

WuXi NextCODE 从世界各大领先测序分析供应商中脱颖而出，成为 GenomicsEngland 选用的唯一一家应用在所有分析类别的数据分析系统。

Foundation Medicine: 癌症全基因组测序的商业级企业

Foundation Medicine (NASDAQ: FMI) 成立于 2010 年，由 MIT 和哈佛 Broad 研究所工作的医生创立，是一家分子信息商业级公司，专注于利用基因组数据从根本上改变癌症患者治疗方法。

Foundation Medicine 研发了两款临床产品——用于治疗实体瘤的 FoundationOne 以及用于治疗血液恶性肿瘤的 FoundationOne Heme，为鉴别癌症患者的分子变异情况、匹配对应的靶向治疗和临床试验而提供全面的基因组图谱。

2015 年初，制药巨头罗氏以 10 亿美元入股 Foundation Medicine，希望借助 Foundation Medicine 先进的测序技术为公司未来开发肿瘤个性化治疗扫平道路。

未来五年，这五项技术会成为改变医疗行业的“实力派”

最近，福布斯发表了一篇分析文章，对未来五年的医疗领域的技术趋势进行了展望。虽然奇点糕认为这个预测乐观得有点没道理，不过这五大技术本身确实具有颠覆医疗健康行业的潜力。

人工智能智能辅助诊断大行其道

人工智能（AI）能够通过机器或者软件描绘、模仿人脑功能。AI 在医疗健康行业的应用主要是通过记忆在程序中的医疗知识进行分析，以此来帮助医生改善患者的治疗效果，从而提供更好的治疗方案。在有紧急需求的时候，AI 可以为医生和研究人员提供与临床相关的、实时的高质量信息，这些信息都来自于电子健康档案（EHRs）中存储的数据。

AI 的医疗健康应用市场以 42% 的年均复合增长率在增长，预计在 2021 年达到全球普及的状态。杰出的治疗效果、较低的治疗费用、免去的不必要的住院手续、更简单的工作流程和以患者为中心的治疗方式都是 AI 在医疗健康产业获得广泛接受并且迅速发展的首要原因。

到 2020 年，慢性疾病例如癌症和糖尿病，都可能在几分钟内就被检测出来，方法主要是通过一个可以识别典型生理特征，将实时 3D 图像投射在屏幕上的认知系统实现的。到 2025 年，AI 系统的应用可能会占到全美国医院和保险公司的 90%，占到全球的 60%。AI 系统能够为 70% 的患者提供更方便、更便宜的高质量护理。

通过数字图像处理、模式识别和机器学习人工智能平台的帮助，AI 能够获得更准确、可靠的医学图像分析。例如，一家创业公司，Butterfly Network，开发了一种手持式三维超声工具，可以创建实时的三维医学图像，并且把数据发

送到云端服务器中，这些都可以帮助识别病理特征和自动诊断。像这样的 AI 临床支持，会对医疗影像诊断整体市场的发展有着显著影响。

通过先进的面部识别和运动传感软件来观察病人，表现人工智能药物治疗的依从性，像这样创新的、自动化的患者指导和解决方案，已经开始在医疗护理主要过程之一的一——直接观察治疗（DOT）中使用了。有类似治疗方案的新的市场竞争者将迅速捕捉到这一细分市场。

IBM Watson Health 公司最近以 26 亿美元收购了 Truven Health Analytics，创建了一个新的、重要的健康数据分析的维度，IBM 本就已经很强大的医疗健康市场地位也得到了进一步加强。

免疫疗法潜力巨大

免疫疗法的优点是通过免疫系统关于肿瘤和癌症的治疗方式的转变体现的。它发展了新的领域，使患者的生存期限和存活率有了提高。例如，恶性黑色素瘤有很大的治疗需求，但是目前只有有限的几种治疗方法。全世界每年有超过 160000 例黑色素瘤被确诊，其中有 40000 人死亡。

免疫疗法可以广泛应用于不同的患者群体。一旦发现这种疗法在治疗肿瘤中是有效的，那么它的发展潜力是巨大的。尽管检查点抑制剂在临床上占据着主导地位，但仍然存在一些其他的具有发展潜力的疗法，例如新分子的构建——嵌合抗原受体（CARs），新旧药物的组合治疗、给药方案的修改、以及疫苗的使用。检查点抑制剂 2015 年的市场估值为 30 亿美元，以 139% 的年均复合增长率计算的话，预计到 2020 年会达到 211 亿。

体液活检技术：潜在的肿瘤无创检测

体液活检技术是一种微创的癌症检测技术，通过分析血液中肿瘤相关的分析标记物或者细胞，可以实现微创、实时、快速的癌症诊断，极有可能颠覆癌症的检测和诊断过程。当下，为了研究不断变化的肿瘤，需要重复地进行活检，这对患者来说也是巨大的挑战。体液活检为诊断公司提供了非常有吸引力的投资机会。血液生物标记物，例如 ctDNA 和 CTCs，已经开始以一种无创的方式来实现对肿瘤的追踪和监测。未来大概两年的时间里，体液活检将成为组织活检的一种辅助形式。这项技术的有效性已经得到了证明，甚至可以在做 CT 检查之前检测到恶

化的疾病状况。与组织活检相比，这项技术最关键的优势在于不需要“寻找疾病的根源”。

CRISPR/Cas9 (RT) 广泛用于药品研发

CRISPR/Cas9 是一种基因编辑技术，它能够有针对性地对 DNA 进行准确的、有效的和可靠的修饰。它拥有转化 R&D 途径的能力，并且能在全球生命科学经济的主要领域进行产品的研发。在 2014 年，这项技术开始受到外界关注，各个公司纷纷使用技术开发治疗药物。Sangamo Biosciences 是使用其中一项技术——锌指核酸酶最为广泛的公司，发展了临床阶段的人类疾病治疗。其他的一些创业公司，如 CRISPR Therapeutics 和 Editas Medicine 都把注意力放在了 CRISPR 技术上，也获得了数百万的 VC 投资。

当基因治疗在人类疾病治疗应用上出尽风头的时候，有一些领域，例如农业和特殊用途的化学制品在这方面的技术已经超越了市场方面的研究。基因编辑为以下几种情况提供了帮助：

修改作物和动物中的关键性状

提高粮食作物产量和营养商数

培育能够抵抗自然灾害、虫害或极端天气的农作物

通过改善营养类型培育强壮、抗病的动物品种

有人对美国国立卫生研究院从 2013 年到 2015 年中涉及 CRISPR/Cas9 的资助项目做了分析，发现这个非常有前途的基因编辑技术有着飞速的发展。2013 年到 2014 年，资金投入增长了 7 次，而 2014 年到 2015 年资金则增加了两倍多。CRISPR/Cas9 技术在疾病治疗领域具有重大影响，而且不会最终停留在科研层面上。这项技术克服了 RNAi，TALENs 和 ZFN 等基因组编辑工具的许多困难，在未来的几年中可能会获得几亿的市场价值。

3D 打印：改变器官或者组织修复产业的游戏规则

3D 打印技术因为独特的定制能力而在医疗健康行业体现出了巨大的潜力。定制可以大大地降低手术时间和医疗费用。目前，最广泛的应用是 3D 打印支架或假肢（医用植入材料），例如牙齿种植和助听器。真正让 3D 打印成为产业变革者的是人类组织打印：打印肝脏、心脏、耳朵、手和眼睛或者是最小功能单元

的构建，进而到大的组织和器官的制作。这些都可以作为外科手术移植物去修复或者更换损坏的组织和器官。

据估计，在全世界范围内有超过一百万人需要肾脏移植。但是，因为供体器官数量不足，真正能够接受移植的患者只有 5000 多一点。合法捐赠器官的短缺导致了全球非法器官贸易的急剧增加。到 2025 年，医疗健康行业的 3D 打印企业估值能够达到约 60 亿美元。医疗健康行业的 3D 打印企业中比较著名的有 Stratasys Ltd.， Arcam AB， Organovo Holdings Inc.， Johnson & Johnson， Services Inc. 和 Stryker。

这五项技术拥有改变整个医疗健康产业的巨大潜力。

2020 年，全球最牛抗癌药 TOP10

据世界卫生组织（WHO）统计，每年约 820 万人死于癌症，预计占全球死亡人数的 13%；同时，WHO 预测，未来 20 年，癌症病例将增加 70%。

幸运的是，许多制药和生物技术公司都关注到了这一需要。Statista 2016 年的一份统计报告预测了 2020 年全球十大抗癌药，排名依据是药物带来的收益，具体如下：

1. Revlimid (Lenalidomide)

公司：新基

2020 年预计销售额：101.10 亿美元

Revlimid 被批准用于治疗多发性骨髓瘤和套细胞淋巴瘤，也用于治疗骨髓增生异常综合征患者。

2. Imbruvica (Ibrutinib)

公司：艾伯维&强生

2020 年预计销售额：82.13 亿美元

Imbruvica 最初由强生与 Pharmacyclics 公司共同开发，之后，强生在去年 3 月计划以超过 170 亿美元收购 Pharmacyclics，但却被艾伯维以 210 亿美元成功“抢婚”。

自 2013 年 11 月获 FDA 批准上市后，它的适应症就在不断地被扩大。2014 年 2 月，它被批准用于治疗曾接受过其它疗法的慢性淋巴细胞白血病（CLL）患者，

同年7月被批准治疗 del 17p 突变类型的 CLL 患者。今年3月，Imbruvica 被 FDA 批准用于 CLL 患者的一线治疗。此外，Imbruvica 的适应症还包括 Waldenström 巨球蛋白血症、套细胞淋巴瘤。

3. Avastin (Bevacizumab)

公司：罗氏

2020 年预计销售额：67.33 亿美元

Avastin 是一种血管生成抑制剂，通过抑制血管内皮生长因子的作用阻断对肿瘤，抑制肿瘤在体内扩散；被用于治疗转移性结直肠癌、非鳞状非小细胞肺癌、胶质母细胞瘤、转移性肾细胞癌、宫颈癌、铂耐药复发性卵巢上皮癌、输卵管癌或原发性腹膜癌。Avastin 去年销售额为 66 亿法郎。

4. Opdivo (Nivolumab)

公司：BMS

2020 年预计销售额：62.01 亿美元

Opdivo 是一种 PD-1 抑制剂，2015 年为 BMS 带来了 9.42 亿美元的收入，除了此前拿下的黑色素瘤和肺癌适应症，近日又有好消息传来。Opdivo 已成为第一个在欧洲被批准为治疗肾细胞癌的 PD-1 抗体，同时欧盟正式受理 Opdivo 治疗经典霍奇金淋巴瘤申请，标志着 PD-1/PD-L1 免疫疗法监管方面首次进入血液肿瘤领域。

5. Xtandi (Enzalutamide)

公司：Medivation & Astellas

2020 年预计销售额：57.00 亿美元

Xtandi 是一种雄激素受体抑制剂，用于治疗转移性去势抵抗性前列腺癌（castration-resistant prostate cancer）。

6. Rituxan (Rituximab)

公司：罗氏

2020 年预计销售额：54.07 亿美元

Rituxan 被批准用于治疗非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、类风湿性关节炎、肉芽肿性血管炎（Granulomatosis with Polyangiitis, GPA）、显微镜下

多血管炎 (Microscopic Polyangiitis, MPA)。Rituxan 是 2015 年全球销售最好的十大药物之一，销售额达 75 亿美元，专利将于 2018 年到期。

7. Ibrance (Palbociclib)

公司：辉瑞

2020 年预计销售额：47.22 亿美元

Ibrance 是一种口服细胞周期素依赖性激酶 (CDKs) 4 和 6 抑制剂。CDKs 4 和 6 是细胞周期的关键调节因素，其能够触发细胞周期进展。

去年 2 月，辉瑞公司今天宣布美国食品与药品管理局 (FDA) 已经加速批准了 IBRANCE® (palbociclib) 联合 Femara (诺华的肿瘤学药物) 作为内分泌治疗为基础的初始方案用于治疗 ER+/HER2-绝经后晚期乳腺癌。今年 FDA 扩大了 Ibrance 的适应症，批准联合阿斯利康肿瘤学药物 Faslodex，用于接受内分泌治疗后病情进展的激素受体阳性 (HR+)、人表皮生长因子受体 2 阴性 (HER2-) 晚期或转移性乳腺癌女性患者的治疗。

8. Perjeta (Pertuzumab)

公司：罗氏

2020 年预计销售额：46.69 亿美元

这款 HER2 阳性乳腺癌药物去年销售增长了 61%，为罗氏带来了 14 亿法郎的收入。通过联合用药，Perjeta 还对 Herceptin 的销售起到了帮助；去年 Herceptin 销售额上升了 10%。

9. Herceptin (Trastuzumab)

公司：罗氏

2020 年预计销售额：45.73 亿美元

Herceptin 被用于治疗早期乳腺癌、转移性乳腺癌和胃癌，美国专利将在 2019 年到期；2015 年的销售额为 65 亿法郎。

10. Keytruda (Pembrolizumab)

公司：默沙东

2020 年预计销售额：35.6 亿美元

Keytruda 是另一款 PD-1 抗体，目前的适应症为不可切除的或转移性黑色素瘤和转移性非小细胞肺癌。2015 年全年销售达 5.66 亿美元。4 月 13 日，默沙东宣布，

FDA 已经接受 Keytruda 治疗铂类药物化疗期间或之后疾病进展的复发或转移性头颈部鳞状细胞癌的补充生物制品许可申请，并同时授予优先审评资格，预定审批期限为 2016 年 8 月 9 日。

国内动态

发改委批复建设 27 个基因检测技术应用示范中心（附名单）

近年来国家高度重视基因产业，精准医学纳入“十三五”规划；作为精准医学的排头兵——基因组学也被纳入“十三五”百大项目名单，要“加速推动基因组学等生物技术大规模应用”。

早在 2015 年，国家发改委将建设“基因检测技术应用示范中心”纳入新兴产业重大工程包重点扶持项目。近日，国家发展改革委下发了《关于第一批基因检测技术应用示范中心建设方案的复函》（发改办高技〔2016〕534 号），正式批复建设 27 个基因检测技术应用示范中心，获批复的示范中心名单逐渐被揭晓。

1. 宁波

宁波市基因检测技术应用示范中心将着力建设集科研、基因检测、结果评估、治疗指导、数据分析、技术咨询为一体的基因检测技术应用示范中心，开展无创产前筛查、肿瘤个体化医疗、遗传性疾病、感染性疾病、心血管疾病、内分泌疾病和个人基因组检测等医疗服务。该中心将以健康管理为理念、疾病预防为方针、高通量测序技术为支撑，积极探索构建“宁波市基因健康管理体系”，实现早诊断、早发现、早干预、早治疗，提升区域居民健康管理水平，建成后年标本检验能力将达到 17.25 万例。该中心预计于今年 6 月起对外营业。

2. 四川

四川省示范中心采取“1+3+1”的模式建设，即 1 个综合中心、3 个分中心和 1 个配套中心。综合中心（由成都博奥医学实验室建设），着重于出生缺陷及遗传病筛查，同时负责协调总体配合。分中心包括精准医学研究分中心（由华大公司和华西医院共建的成都华大检验所建设）、肿瘤防治应用分中心（由成都新基因格检验所建设）和高通量测序分中心（由成都贝瑞和康检验所建设）。配套

中心为全省基因大数据库（由成都朝晓公司建设），实现医疗信息惠民服务新模式。示范中心建成后，将在全省范围内推广唐氏综合症等遗传性疾病基因筛查。

目前，示范中心已纳入全省重大项目重点推进，总体进度顺利，部分业务已开始运行。成都依托博奥已开展系列先行先试，在全国率先通过政府采购，对听力高危人群实施了耳聋基因筛查，降低了耳聋残疾发生率，社会反响良好。

3. 山东

山东省将依托山东博奥医学检验所有限公司、山东山大附属生殖医院、山东省药物研究院、山东艾克韦医学检验所有限公司、烟台毓璜顶医院、济南朝晓生物科技有限公司、山东医科元多能干细胞生物工程有限公司、济宁医学院附属医院、济宁医学院、潍坊市第七人民医院、银丰生物工程集团有限公司等 11 家单位承担建设“山东省基因检测技术应用示范中心”。

4. 宁夏

4 月 12 日，记者从宁医大总院了解到，近日“宁夏基因检测技术应用示范中心”获得国家发改委批复，是第一批国家基因检测技术应用示范中心之一。目前该项目已完成初期设计方案，将于 2016 年 6 月开工建设，预计 2018 年 3 月正式投入使用。

该中心位于银川综合保税区宁夏生物科技信息产业园内，建筑面积 16218 平方米。由宁夏医科大学总医院申报完成建设。建成后主要开展肿瘤、单基因遗传病、心脑血管和感染性疾病的临床基因检测技术应用，个性化医学分子诊断项目研发、试剂开发及产业化应用推广等工作。该项目的建设将在宁夏区内完成遗传性耳聋和唐氏综合征等遗传性疾病基因筛查工作，惠及人员 3000 万人，预计实现临床诊断 15 万人次/年。

5. 陕西

陕西精准医学基因检测示范中心获陕西省卫计委批复成立。批复文件表示：经研究，同意陕西佰美医学检验所加挂陕西精准医学基因检测示范中心，其他均维持不变。据悉，该中心的示范项目与研究方向，将在精准医学范畴内，全面提高陕西省预防、诊断、治疗先天与重大疾病的技术能力，尤其将显著改善癌症患者的诊疗体验和诊疗效果。

示范中心依托的陕西佰美医学检验所（简称佰美医检所），是陕西省内第一家通过临床基因扩增技术准入的第三方医学检验机构，拥有西北地区规模最大的二代测序平台和生物信息学计算分析平台等技术设备和能力。

6. 湖南

由湖南圣湘生物科技有限公司、湖南圣维尔医学检验所有限公司等基因检测技术研究应用机构联合组建的国家基因检测技术应用示范中心正式获得国家发改委批准，成为全国第一批基因检测技术应用示范中心之一。

附表：

第一批基因检测技术应用示范中心相关单位

编号	单位
1	宁波市卫计委
2	宁波市临床病理诊断中心
3	宁波美康盛德医学检验所有限公司
4	上海人类基因组研究中心
5	山东博奥医学检验所有限公司
6	山东山大附属生殖医院
7	山东省药物研究所
8	山东艾克韦医学检验所有限公司
9	烟台毓顶医院
10	济南朝晓生物科技有限公司
11	山东医科元多能干细胞生物工程有限公司
12	济宁医学院附属医院
13	济宁医学院
14	潍坊市第七人民医院
15	银丰生物工程集团有限公司
16	成都博奥医学实验室
17	成都华大检验所
18	成都新基因格检验所
19	成都贝瑞和康检验所
20	成都朝晓公司
21	宁夏医科大学总医院
22	湖南圣湘生物科技有限公司
23	湖南圣维尔医学检验所有限公司
24	陕西佰美医学检验所

液体活检急速升温，检测新秀不可忽视！

作为体外诊断的一个分支，液体活检是指一种非侵入式的血液测试，能监测肿瘤或转移灶释放到血液的循环肿瘤细胞 (CTC) 和循环肿瘤 DNA (ctDNA) 碎片，是检测肿瘤和癌症、辅助治疗的突破性技术，目前已逐步进入临床，国内最新进展是药监局批复格诺生物的肺癌 CTC 试剂盒，带动行业进入应用。

液体活检的优势在于能解决精准医疗的痛点，通过非侵入性取样降低活检危害，而且有效延长患者生存期，具有高性价比。液体活检技术主要包括 CTC 和 ctDNA，以及外泌体检测。

下面让我们看一看关于液体活检的行业动态及研究进展。

1. 液体活检—治愈癌症的可靠保障

近日，哈佛医学院丹娜法伯癌症研究院领导合作研究小组成功证实了一种简单液体活检技术作为临床工具识别特定病人的可行性。根据他们的报告，这种简单液体活检技术可快速且精准地探测导致非小细胞肺癌 (NSCLC) 的两种关键基因致病突变，进而帮助临床医生为病人制定针对上述两种突变的化疗药单，提高非小细胞肺癌的临床治疗水平。“我们认为血浆基因分型在临床测试中具有不可估量的应用潜力，这种癌症常规基因印记的快速与无创筛查可以避免对传统侵入性的活组织检查的挑战。”文章的第一作者，丹娜法伯/布列根女性医院肺癌专家 Geoffrey Oxnard 博士说。（原文：Prospective Validation of Rapid Plasma Genotyping for the Detection of EGFR and KRAS Mutations in Advanced Lung Cancer）

2. Nature 子刊：液体活检技术的新进步

循环肿瘤 DNA (ctDNA) 的高通量测序有望实现个性化的癌症治疗。不过，血液中的游离 DNA (cfDNA) 有限，限制了分析灵敏度。为此，斯坦福大学的研究人员近日开发出一种错误校正方法，能够检测到频率低至 0.004% 的突变等位基因。在 3 月 28 日发表的《Nature Biotechnology》上，研究人员介绍了这种称为集成数字错误抑制 (IDES) 的方法。它是基于斯坦福团队之前开发的一种 ctDNA 检测技术，名为 CAPP-seq，目前已被罗氏收购。（原文：Integrated digital error suppression for improved detection of circulating tumor DNA）

3. Natera 发布早期癌症筛查液体活检技术数据

Natera 公司 3 月 7 日发布了初步研究数据，证明它的液体活检技术可以检测到早期非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者的血液样本中普遍存在的、异质性的肿瘤突变。该公司目前正在英国大型非随机临床试验中测试其技术。Natera 公司最初开发这项技术是为了非侵入性产前检测实验的应用，该技术融合了大规模多重

PCR-新一代测序 (mmPCR-NGS) 技术, 但公司已经为适应肿瘤检测调整该系统, 以作为近期跻身早期癌症检测体系的一部分。

4. 液体活检中的外泌体, 你知道多少?

外泌体是一种存在于细胞外的多囊泡体, 可通过细胞内吞泡膜向内凹陷形成多泡内涵体, 内涵体与细胞膜融合后释放其中的小囊泡。外泌体的直径为 40-110 nm, 包含 RNA、蛋白质、microRNA、DNA 片段等多种成分, 在血液、唾液、尿液、脑脊液和母乳等多种体液中均有分布。外泌体: ① 外泌体介导肿瘤细胞的增生和干性形成; ② 外泌体介导肿瘤微环境中血管的形成; ③ 外泌体介导肿瘤细胞的免疫耐受; ④ 外泌体介导肿瘤细胞的化疗抵抗; ⑤ 外泌体组分中的 miRNA 在肿瘤中有重要应用。

5. Cell: 新型血检技术或可扩大液体活检的范围

发表在 Cell 上的一篇报道中, 华盛顿大学的科学家就表示他们开发了一种新方法可以克服当前液体活检技术的局限性, 从而就以帮助鉴别出哪些类型的细胞可以产生游离 DNA; 这种方法可以扩大液体活检的检测范围, 其依赖于对个体机体中游离 DNA 的片段谱系进行分析, 同时将这种谱系信息同细胞多种死亡生理条件进行对比。研究者 Shendure 说道, 我们的研究表明, 通过观察游离 DNA 的片段谱或许就可以帮助鉴别出产生游离 DNA 的特殊组织, 而这种方法替代了直接寻找 DNA 特殊突变的方法。

6. 国内肿瘤液体活检公司统计大曝光

2015 年, 很多人都把这一年看作是测序行业的元年, 其实是测序从实验室逐步走向临床的转型之年, 在国家卫计委的一系列政策利好的条件下, 很多 NGS 公司真的以火箭般的速度冒出来, 大家都还看不明白测序到底该怎么玩的时候, 为啥大家伙都磨拳霍霍的! 目前我们统计的数据来看: 有 47 家公司在做肿瘤液体活检。如下图:

7. 卢煜明: 癌症液体活检未来市场 400 亿美元

未来, 癌症检验或许不再需要手术活检或穿刺活检了, 一种名为液体活检的新血液检测方法正在改变癌症的诊断和治疗, 这项技术, 被麻省理工科技杂志评为 2015 年十大突破之一。开发液体活检技术的香港中文大学教授卢煜明接受《第一财经日报》记者采访时表示, 即使判断这个市场未来有 400 亿美元的潜力也毫

不夸张，“人的体内有 2.5 万个基因，很多癌症都会出现突变，对基因的了解便是这个市场未来的发展潜力”。

8. CFDA 批准首个肺癌循环肿瘤细胞检测——靶向 PCR CTC 检测技术正式应用于临床！

据悉，2016 年 01 月 11 日，国家食品药品监督管理总局批准了格诺思博生物科技有限公司自主研发的首个肺癌循环肿瘤细胞检测——叶酸受体阳性 CTC 检测试剂盒。该试剂盒采用了国内原创的靶向 PCR CTC 检测技术，显着提高了 CTC 检测的敏感性。CFDA 批准的临床用途包括对尚未确诊的肺癌疑似患者进行辅助诊断；监测手术或含铂类化学药物治疗的非小细胞肺癌患者的疾病进程或治疗效果。该产品在 CT 检查出现肺结节且不确定是否为肺部肿瘤时，采用该检测作为 CT 检查的一种补充手段，辅助诊疗专家进行判定。（注册证编号：国械注准 20163400061）

9. 循环 DNA 也能诊断糖尿病和脑损伤

循环 DNA 分析已经成为胎儿基因诊断的工具，也被作为癌症诊断的重要手段，目前有学者开始用这种血液分子特征进行更多疾病诊断的策略。耶路撒冷希伯来大学发育生物学家 Yuval Dor 认为，这种方法被认为是非侵入性细胞死亡分析方法，这是一个非常令人着迷的研究领域，因为潜在的应用前景十分诱人。Dor 的小组近期报道了利用这种方法探测死亡细胞来源，这些细胞可以是胰腺癌，可以是一型糖尿病的胰岛素分泌细胞，也可以是多发性硬化的死亡少突胶质细胞和脑损伤的神经组织细胞。另外两个小组也报道了在癌症方面的初步结果。

液体活检固然潜力巨大，但未来要实现爆发，这项技术目前还面临着一些问题，首先是价格。不过，未来要将费用真正降下来，还是需要测序技术的进步。

药明康德携手华为创建中国精准医疗云平台

云计算是未来发展趋势，将为企业创新、信息成本降低、工作方式及商业模式等带来根本性改变。药明康德与全球领先的信息和通信技术企业华为近日签署战略合作框架协议，双方将结合药明康德子公司明码生物科技在基因组学及精准医疗领域丰富的经验和技術能力，以及华为行业领先的云架构及服务能力，携手在中国打造先进的精准医疗云平台，助力中国精准医疗计划。

药明康德与华为将遵照国家食品药品监督管理总局 (CFDA) 相关规定, 通过与第三方生命科学云平台安全供应商合作, 共同开发适合中国精准医疗计划的数据标准和交换框架。

“我们非常高兴携手华为, 作为我们公众云技术的战略合作伙伴, 共同推动中国的精准医疗计划, ” 药明康德董事长兼首席执行官李革博士表示, “此次合作旨在推动基因组医学以一个前所未有的规模服务广大患者, 我们将结合双方各自领域世界领先的技术和能力, 共同推动这一宏伟目标早日实现。”

“这一合作将在我们两家企业和所有将从中国精准医疗计划中获益的广大患者之间实现共赢。” 药明康德子公司明码生物科技首席运营官 Hannes Smarason 先生表示, “从英国和卡塔尔国家基因组计划到波士顿儿童医院, 从哈佛医学院到中国的复旦大学, 我们的技术正在有力支持全球范围一系列基因组驱动的医学研究项目。我们非常高兴通过和华为开展此次合作, 将相关领先技术服务于全中国, 我们正在努力推动建立基因组医学的全球性标准, 中国将是这一战略的核心。”

国务院修改《疫苗流通和预防接种管理条例》

国务院总理李克强日前签署第 668 号国务院令, 公布《国务院关于修改〈疫苗流通和预防接种管理条例〉的决定》(以下简称《决定》), 自公布之日起施行。

《决定》共 24 条, 主要针对山东济南非法经营疫苗系列案件暴露出来的问题, 坚持问题导向, 坚持突出重点, 着力完善第二类疫苗的销售渠道、冷链储运等流通环节法律制度, 建立疫苗全程追溯法律制度, 加大处罚及问责力度, 坚决保障接种安全, 有力维护人民群众生命健康, 迅速回应国内外关切, 有效提高政府公信力和执行力。

《决定》改革了第二类疫苗流通方式, 取消疫苗批发企业经营疫苗的环节, 明确将疫苗的采购全部纳入省级公共资源交易平台, 第二类疫苗由省级疾病预防控制机构组织在平台上集中采购, 由县级疾病预防控制机构向疫苗生产企业采购后供应给本行政区域的接种单位。同时, 疾病预防控制机构、接种单位要建立真实、完整的购进、接收等记录, 做到票、账、货、款一致。

《决定》强化了疫苗全程冷链储运管理制度，明确配送责任，强化储运的冷链管理，要求疫苗储运全过程不得脱离冷链并定时监测记录温度，部分疫苗还应加贴温控标签，同时在疫苗接收环节增设索要温度监测记录的义务。

《决定》完善了疫苗全程追溯管理制度，规定国家建立疫苗全程追溯制度，相关企业和单位应记录疫苗流通、使用信息，实现疫苗最小包装单位的全程可追溯；对包装无法识别、来源不明等情形的疫苗，要如实登记并向药品监管部门报告，由监管部门会同卫生主管部门监督销毁。

《决定》加大了处罚及问责力度，对未在规定的冷藏条件下储运疫苗等严重违法行为提高了罚款额度、增设了禁业处罚，增加了地方政府及监管部门主要负责人应当引咎辞职的规定，并完善了与刑事责任的衔接。

干细胞未来：转化医学、再生医学及精准医疗

随着医学以及生物科学的进步，注重产业化的转化医学；关注人体修复的再生医学，聚焦治疗方式变革的精准医疗，正成为医学界三大新兴领域与重要组成部分。这三个领域都与干细胞的研究与产业化有着密不可分的关系。可以说，干细胞是未来三大新兴医学的重要基础与实现手段。

转化医学：从实验室到病房

20 世纪末，美国国立卫生研究院（NIH）的研究经费高达 200 多亿美元，但美国人却在追问，发明了那么多的新技术，积累了那么多新的知识，发表了那么多的高水平论文，为什么人们的健康状况并没有得到显著改善。

在不断的拷问声中，从实验室到临床的转化医疗诞生了。临床转化科学基金会（Clinical and Translational Science Award，简称 CTSA）用以负责转化项目的设立，资助和监管工作。NIH-CTSA 每年投入 2-5 亿美元用来资助相关的转化研究，并且在美国已经建成了多于 60 家的转化中心。

除了美国，世界各国各地区在近几年都加大了对转化医学的支持，截止到 2012 年，英国已成立了 20 家生物医学研究中心，而欧洲委员会则计划共为此项目投入 60 亿欧元。

科研成果难以转化的问题，同样存在于我国。2015 年 12 月，“北京市属医院科技成果展示暨转化项目推介会”召开。会上，北京市医管局科研处处长潘

军华坦言，目前北京市属医院科研成果转化率不足 10%，大部分科研项目还在“沉睡”当中。北京安贞医院此前在院内设立了一个医学转化奖，但是连续 4 年，这个奖都未能成功颁发出去。

造成“转化难”的主要问题是科研立项未考虑医疗市场需求。有些医生是“为了申请专利而申请”。我国在转化医疗方面的支持力度也在增大，计划在全国建成六个转化中心，其中，2017 年建成的上海国家转化医学中心预算将达 10 亿人民币。

干细胞：天然的转化医学主体

在各国政策大力的支持下，在基因组学，蛋白质组学以及生物信息学的迅速发展的带动下，转化医学在分子标识物的鉴定和应用、基于分子分型的个性化治疗，以及疾病治疗的反应和预后评估预测方面，表现出了巨大的发展和应用潜力，比如现在比较令人期望的包括基因检测、干细胞治疗等方向的临床应用，就是其中案例。

事实上，早在 21 世纪初，干细胞就普遍被认为将带来人类医学的革命。目前全球有超过 700 家公司正在开展干细胞及转化医学相关的研究。国际上也已有 8 种干细胞药物或技术获批上市并应用于临床。

迄今为止，已有一些研究者用神经干细胞移植，治疗脑缺血性疾病、脑出血性疾病、中枢神经系统创伤、中枢神经系统脱髓鞘疾病、中枢神经系统慢性退变性疾病（帕金森病、亨廷顿病和阿尔茨海默病）以及中枢神经系统肿瘤等疾病。

虽然这些转化的成果距离真正意义上的细胞替代修复尚有距离，但国内外从事中游干细胞治疗研究和干细胞药物研发的企业数量近年来剧增，这足以说明干细胞在转化医学领域的天然优势和巨大潜力。

不过值得注意的是，虽然多项基础研究领先世界，但在代表干细胞与再生医学前沿的多能干细胞转化应用上，中国还较为欠缺。

此外，中国与干细胞治疗相关的技术规范、标准、伦理等研究相对滞后，特别是从事干细胞质量控制和标准研究的队伍，仅有少数个别企业。

再生医学：修复人体器官

再生医学是指利用生物学及工程学的理论方法创造丢失或功能损害的组织 and 器官，使其具备正常组织和器官的机构和功能。通俗理解，就是让人类的组织或器官再生。

这种神奇的医疗技术，对于现代医学的意义是颠覆性的，它的基本理念，从目前医学的有限处理，变成“治愈”。理论上，所有疾病导致的组织和器官损坏，都可能通过再生医学技术获得治愈。

组织工程与再生医学是利用现代生命科学及工程学原理，研制体外制造可供移植人体组织器官的新兴学科，其核心就是建立细胞与生物材料的三维空间复合体，即具有生命力的活体组织，用以对病损组织进行形态、结构和功能的重建并实现永久性替代。

其基本原理和方法，是将体外培养扩增的正常组织细胞吸附于一种生物相容性良好并可被机体吸收的生物材料上以形成复合物，细胞在生物材料逐渐被机体降解吸收的过程中，形成新的在形态和功能方面与相应器官、组织一致的组织，从而达到修复创伤和重建功能的目的。

近年来，随着再生医学研究的进展，组织修复与再生医学将在传统治疗技术方法不断完善的基础上，展现出分子、细胞、组织和器官不同层次生物高科技修复工程的划时代医疗水准，将造福海量需要帮助的病人。

干细胞：再生医学的源泉

对于组织修复与再生医学而言，干细胞、组织工程与生物材料的发展，对其发展起着至为重要的作用。随着这三大技术的不断实践，人们已经看到组织修复和再生的创新理论、关键技术和方法开始应用于人类健康领域。

而在三种技术中，干细胞最为关键。干细胞具有自我更新能力、大规模扩增以及多向分化的潜能，是再生医学的核心组成。正常人体组织出现损伤时，都是通过干细胞不断增殖，重构这个组织。

干细胞有很多种。根据干细胞所处的发育阶段，大致可分为胚胎干细胞和成体干细胞，根据干细胞的发育潜能分为三类：全能干细胞、多能干细胞和单能干细胞。成体干细胞包括来自骨髓、脂肪等组织来源的干细胞，也包括围产期组织如胎盘、脐带组织和脐血来源的造血干细胞和间充质干细胞等。

目前,包括脐带在内的围产期组织来源的干细胞由于其易获得性、较高的安全性,在产业化上走在其他种类干细胞的前面。国内外分析数据显示,围产期组织来源的干细胞的应用将超过其他种类的成体干细胞,成为再生医学的主力军。

精准医疗：第三次医学革命

2015年,奥巴马在国情咨文演讲中宣布了一个生命科学领域新项目——精准医疗计划(Precision Medicine Initiative),该计划致力于治愈癌症和糖尿病等疾病,目的是让所有人获得健康个性化信息。根据此规划,美国将从2016年财政预算中为精准医疗项目划拨2.15亿美元经费。

自此精准医疗成为全球医疗和健康行业的关注焦点。支持精准医疗的医学专家认为,精准医学是现代医学进入的第三次革命。前两次可以划分为医学与巫术的分离(第一次革命)以及循证医学(Evidence-based Medicine)的建立(第二次革命)。

在中国,精准医疗也得到了国家领导人的支持,并得以快速推进,2016年有望写入十三五重大科技专项,而干细胞治疗和精准医疗的天然密切联系及国家对于高端生物制药的不断加码,有望使得相关政策加速落地。

干细胞：精准医疗绝佳载体

奥巴马提出的精准医学推动了整个个体化医学的发展,所谓的精准医疗本质上是个体化医学体系。

在这个体系中,基因测序是一个重要的前提条件,而干细胞则是精准医疗的绝佳载体。干细胞可以通过分化变成神经细胞、胰岛细胞、皮肤细胞、血细胞、骨头细胞等几乎所有的细胞。凭借其特性,通过自体细胞增殖或组织器官再生达到治疗目的,简而言之就是一种精准的个体化自体治愈过程。

而另一层面,由于不同部位和用途的干细胞产品,能够精准到达受损部位或组织器官,可以成为靶向治疗药物的载体,精确到达病变部位。

与传统药物作用方式相比,干细胞载体的治疗药物,不仅可以避免消化道等其他身体系统的消耗,更可以按照病变程度,精简药量,减少化学药物对人体的损害,达到最佳效果。

目前，我国科研领域关于干细胞基础和临床研究硕果累累：所发论文数量位居世界第二，所申专利数量位居世界第三，且已有一批研究机构挤进国际先进水平。虽然遭遇 2012 年政策叫停，但是我国干细胞基础研究一直都在稳步前进。相信随着 2015 年政策的逐步放开，干细胞在精准医疗上的潜力将很快显现。

专题报告——基因测序

基因测序行业深度报告：解码生命，精准基石

近年来，随着技术的飞跃以及国家政策的护航，基因测序行业逐渐升温，报告通过分析基因测序行业的特殊属性和监管模式，以呈现现阶段行业竞争的业态与格局，并针对产业链不同参与者的成长逻辑，预测未来行业的发展趋势。

一、技术和政策推动基因测序行业的发展

1、突破传统医学痛点，引领精准医疗时代到来

基因测序技术由来已久，第一代测序技术已经发展成为鉴定 DNA 序列的金标准，而快速、低成本、高通量的基因测序方法的出现则极大地推动了科研的进步。本文所提到的核心基因测序技术是指新一代基因测序（Next Generation Sequencing, NGS，又叫“二代测序”或“高通量测序”），其作为一种划时代的测序技术革命，使基因测序商业化进入临床应用成为可能，并有效解决了传统医学的痛点（由“同病同治”到“同病异治”），奠定了未来精准医疗的基石；同时二代测序在近年已发展较为成熟的 IVD 领域呈现出突出的比较优势，逐步成为未来行业发展的新方向和增长驱动力。

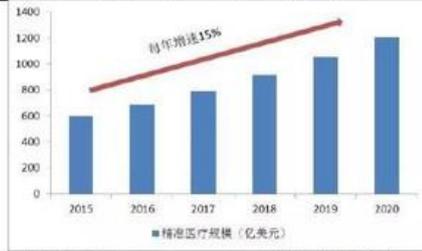
传统医学主要依赖临床医生个人从业实践经验，结合客观的临床资料 and 知识，给予症状相同的患者标准化的治疗意见，但实际疗效因个体化差异而不尽相同。基因测序对 DNA 序列进行分析，构建大样本量的基因组数据库，结合个体生活信息、临床数据，以此来了解疾病的发病机制和用药机理，并帮助临床为不同个体提供精确合理的疾病预防干预、诊断治疗、用药指导和健康管理，这种个性化的医疗正是奥巴马倡导的“精准医疗”的精髓所在。简单来说，与传统医学相比，精准医学有望成为治疗效果最大化和副作用最小化的一门定制、量化的医疗模式。

图 1、精准医疗与传统医学的比较



数据来源：兴业证券研究所

图 2、全球精准医疗市场规模预测



数据来源：BCC Research, 兴业证券研究所

根据 BCC Research 预测，2015 年全球精准医疗市场规模近 600 亿美元，今后 5 年年增速预计为 15%，是医药行业整体增速的 3 至 4 倍。精准医疗是医疗健康时代的产物，是未来生物医药产业发展的确定性趋势，基因测序作为精准医疗的基石，有望引领行业持续向上和繁荣。

2、细分领域成长性突出，未来渐成主流

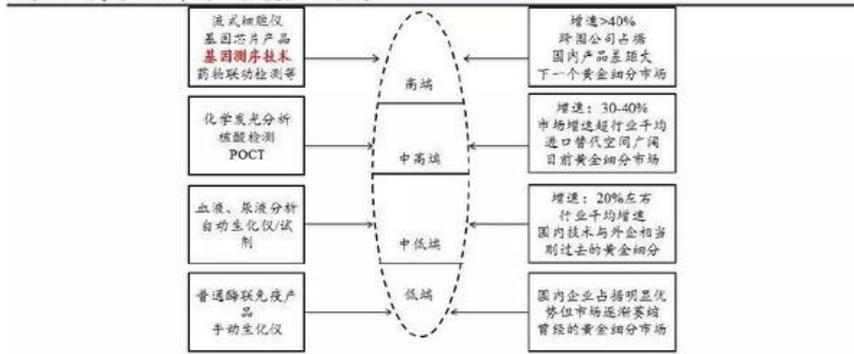
据统计，目前在全球 IVD 市场中，分子诊断的份额占比为 11%，复合增长率也达到 11%，居行业首位。而我国的分子诊断占 IVD 市场的份额仅为 5%，但增速高于 25%，排名前列。未来随着技术革新推动和应用端的需求倒逼，我国分子诊断细分市场实现高速放量是可预期的。

表 1、2015 年全球及中国 IVD 市场概况

细分领域	中国			全球		
	市场规模 (单位: 亿元)	对应份额	增长率	市场规模 (单位: 亿美元)	对应份额	增长率
生化诊断	61	32%	8%	86	17%	2%
免疫诊断	95	35%	>15%	116	23%	6%
酶联免疫	16	17%	10%	6	5%	0%
化学发光	69	73%	30%	104	90%	6%
分子诊断	12	5%	>25%	56	11%	11%
POCT	78	-	~20%	100	20%	8%
IVD (总)	316	-	~15%	506	-	3-6%

数据来源：Alabmed, Kalorma Information, 兴业证券研究所

图 3、我国 IVD 市场“橄榄型”结构



数据来源：兴业证券研究所

NGS 引领 IVD 市场走向高端

我国 IVD 行业总体呈现低端市场增长停滞，中端市场迅速放量，高端市场逐步开拓的“橄榄型”市场结构。未来随着 IVD 行业的结构升级和技术高端延展化，作为高端技术领域代表的 NGS 技术行业必将迎来高速成长期。

3、NGS 成为细分行业的重要驱动力

近年随着 NGS 技术的成熟和普及，其普及率持续提升。根据 Markets&Markets 的研究报告显示，2014 年 NGS 的全球市场规模为 25 亿美金，预计 2020 年将达到 87 亿美金，复合增长率为 23%。NGS 成为分子诊断领域中增长最快的子行业，超过传统的 PCR、FISH 和基因芯片技术，未来有望成为行业主流，引领行业发展。

表 2、基因检测细分市场对比

	市场容量 (百万美元)			年复合增长率		细分市场龙头公司 (按市场份额)
	2007	2012	2017E	历史	未来预计	
FISH	150	250	285	11%	3%	Abott, Agilent
PCR	2,504	3,330	4,220	6%	5%	
实时定量 PCR	1,600	2,300	3,050	8%	6%	Life Technologies, Roche
数字 PCR	4	30	220	50%	49%	Fluidigm, Life Technologies
传统 PCR	900	1,000	950	2%	-1%	Life Technologies, Roche
基因芯片	825	800	810	-1%	0%	
基因表达	300	180	80	-10%	-15%	Affymetrix, Illumina, Agilent
基因型分析	350	370	350	1%	-1%	Illumina, Affymetrix, Agilent
细胞遗传法	40	100	250	20%	20%	Agilent, Affymetrix, Illumina
其他	135	150	130	2%	-3%	Illumina, Affymetrix, Agilent
测序	1,021	1,950	3,410	14%	12%	
一代测序	850	650	490	-5%	-5%	Life Technologies, GE
二代测序	171	1,300	2,920	50%	18%	Illumina, Life Technologies
其他试剂相关	500	650	780	5%	4%	Life Technologies, Sigma-Aldrich, Thermo Fisher
基因诊断整体市场	5,000	6,980	9,510	7%	6%	

数据来源: Wells Fargo, 兴业证券研究所

4、技术加速迭代，成本硬约束突破

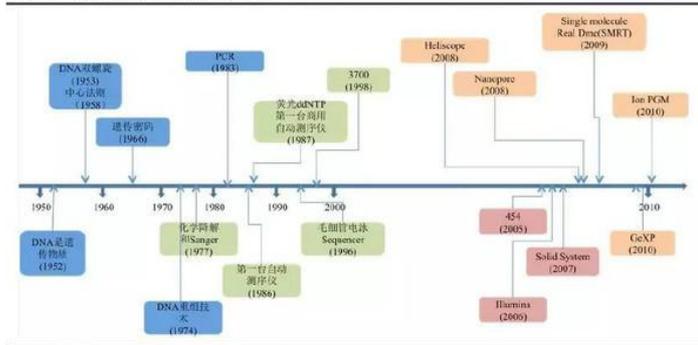
从技术的演变升级来看，基因测序技术主要历经三代：

第一代测序技术，主要基于 Sanger 双脱氧终止法的测序原理，结合荧光标记和毛细管阵列电泳技术来实现测序的自动化，1975 年由 Sanger 和 Coulson 发明，基本方法是链终止或降解法。人类基因组计划就是基于一代测序技术。

第二代测序技术，早期代表平台包括 Illumina 的 Solexa、Life Technologies 的 Solid、罗氏的 454 平台等，目前市场的主流机型包括 Illumina 的 HiSeq/MiSeq/NextSeq、Life Technologies 的 Solid/Ion PGM/Ion Proton 等。它们的测序原理不完全相同，但共同的特点是都以舍弃读长为代价实现了高通量。

第三代测序技术又称为单分子 DNA 测序，即通过现代光学、高分子、纳米技术等手段来区分碱基信号差异的原理，以达到直接读取序列信息的目的，而不需要使用生物或化学试剂，这对于进一步降低测序成本是非常可取的。

图 6、基因测序技术发展历程



数据来源: cnblogs, 兴业证券研究所

从三代基因测序技术综合比较来看，一代和二代测序技术目前在科研和临床应用领域较为广泛，二代测序相对优势突出，市场空间最大。

一代测序的突出优势是高读长及高准确性，一次读取 DNA 片段长度可达 1000bp，准确性可到到 99.99%。然而技术原理的限制下高读长的特点反而增加了测序成本，并且测序的通量大打折扣，这就限制了一代测序的应用范围。

与之相比，二代基因测序的核心提升在于牺牲了读长的前提下极大优化了成本和通量。采用大规模平行测序原理，不仅极大的降低了测序成本，同时在保证了准确性的前提下实现了高通量测序。

第三代基因测序读长较长，如 Pacific Biosciences 公司的 PACBIO RS II 的平均读长达到 10kb，可以减少生物信息学中的拼接成本，且从作用原理上避免了 PCR 扩增带来的出错，但是总体上单读长的错误率依然偏高，成为限制其商业应用开展的重要原因，同时其分析软件也不够丰富，在成本和通量上也没有比较优势，短期内很难对二代测序形成替代。

表 4、基因测序三代技术及仪器平台对比

测序方法	代表仪器平台	测序原理	分析方法	定量属性				优势	劣势	应用场景
				通量	读长	测序时间	准确性			
一代测序	ABI/LIFE3730 ABI/LIFE3500	Sanger 双脱氧终止法	毛细管电泳, 荧光检测	0.2Mb	400-900bp	1.6h	>99%	读长 准确度 仪器运转成本	通量 每个碱基的 测序成本	常规测序 各种确认性测序 引物步查 配合二代测序检测 复杂基因组
二代测序	Illumina HiSeq Illumina Genome Analyzer Life Solid Roche/454 GS 系列	边合成边测序, 可逆终止法	文库制备, 桥式 PCR	400Mb -1.8T	50-300bp	2h-3d	>99%	通量 每个碱基成本	仪器成本 仪器运转成本 读长 样本制备要求	二次测序 突变位点分析 变异分析 染色体免疫共沉淀 RNA 测序
三代测序	PACB PacBio RS Oxford Nanopore	单分子合成测序	无需 PCR, 直接转移到测序芯片测序	0.2-30 Gb	>1000bp	2h	<90%	读长 运行时间 样本制备要求 仪器运转成本	通量 仪器成本 准确度	微生物测序 复杂基因组

数据来源: AllSeq, 产品说明书等公开资料整理, 兴业证券研究所

表 5、基因测序主要参数说明

	定义	说明
测序质量	测序过程碱基识别过程中，对所识别的碱基给出的错误概率	比如质量值是 Q30，则错误识别的概率是 1/1000，碱基正确识别率是 99.9%
平均读长	测序时所有读段的平均长度	读长越长则单条读段覆盖的碱基数就比较多，也就越容易比对到基因组上
覆盖率	基因组上被测到的碱基数占总碱基的比例	覆盖率越高越好，这样可以保证测序结果判定完整性
基因组测序深度	测序得到的总碱基数与基因组大小的比值	测序深度越大，则对单个碱基判断的基底统计个数越多
测序通量	单次上机测序反应所产生的数据量	测序通量越高，产生的数据量越大
测序时间	单次上机测序反应所使用时间	测序时间越短则数据产生的速度越高，测序仪的使用效率也越高

数据来源：兴业证券研究所

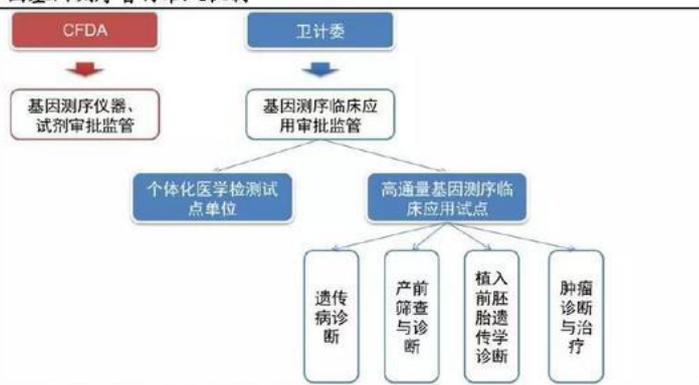
综上所述，在三代基因测序技术突破之前，NGS 较现行技术有高通量、高准确性、成本适应当前消费端的优势，所以中短期内，NGS 将成为基因测序领域的主力军。

5、政策破冰暖风频吹，产业爆发指日可待

2014 年 2 月国家卫计委、CFDA 联合叫停基因检测，相关部门出台文件明确了基因测序行业的双重监管属性，所用的仪器设备归口 CFDA 报批管理，临床领域的使用归口卫计委或属地管理。3 月份卫计委随即出台了《关于开展高通量基因测序技术临床应用试点单位申报工作的通知》，拉开了基因测序行业临床应用规范化的大幕。

随后，从 2014 年 6 月到 2015 年 3 月不到一年时间，CFDA 先后批准华大基因、达安基因等公司的测序仪和测序产品，卫计委先后正式授牌“个性化医学检测试点单位”（3 家），确定首批高通量测序技术临床应用试点单位（7 家），其中包括 5 家第三方医学检验所华大、达安、博奥、安诺优达和爱普益，同时陆续公布了临床应用首批四大领域：遗传病诊断、产前筛查与诊断、植入前胚胎遗传学诊断、肿瘤诊断与治疗。

图 8、中国基因测序暂行准入机制



数据来源：CFDA，卫计委，兴业证券研究所

到 2015 年 7 月，国家发改委发布《关于实施新兴产业重大工程包的通知》，将在 2015 至 2017 年建设 30 个基因检测技术应用示范中心，以开展遗传病和出生缺陷基因筛查为重点，推动基因检测技术普及和产业化。同时卫计委医政医管局出台的《药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南（试行）》和《肿瘤个体化治疗检测技术指南（试行）》文件，则有效解决了药物基因组学和肿瘤个性化治疗的行业标准缺失的问题。

总体而言，监管的明确、试点单位的公布、肿瘤个体化用药等应用端标准的出台，预示着行业的政策严冬过去，行业准入标准提高，以生育健康检测、肿瘤个性化治疗为代表的基因产业下游行业标准框定之后，整个基因测序产业有望重回高速发展的轨道上。

表 6、国内测序行业政策梳理

出台时间	政策名称	监管部门/组织	要点
2014.1	食品药品监管总局办公厅关于基因分析仪等三个产品分类界定的通知	CFDA	1. 基因测序诊断产品（包括基于测序仪及相关诊断试剂和软件），符合医疗器械的定义，应作为医疗器械管理 2. 测序反应适用试剂盒（测序法）划为 I 类医疗器械管理产品，基因测序仪作为 III 类医疗器械管理 3. 胎儿染色体非整倍体（T21、T18、T13）基因检测 Z 值计算软件为需视情况确定类别的产品
2014.2	关于加强临床使用基因测序相关产品和技术的管理的通知	CFDA/卫计委	1. 未获批准的医疗器械产品，不得生产、进口、销售和使用的 2. 包括产前基因检测在内的所有医疗技术需经食品药品监管部门审批注册，并经卫生计生行政部门批准技术准入方可应用
			3. 国家卫生计生委负责基因测序技术的临床应用管理，确定试点单位，按照医疗技术临床应用管理的相关规定试用基因测序产品，并做好相应技术的验证与评价 4. 在相关的准入标准、管理规范出台以前任何医疗机构不得开展基因测序临床应用，已经开展的立即停止
2014.3	关于开展高通量基因测序技术临床应用试点的通知	卫计委	1. 已经开展高通量基因测序技术，且符合申报规定条件的医疗机构可以申请试点 2. 各省卫生计生行政部门对申报材料进行审查，并择优推荐 3. 申报条件：具有通过省级技术审核的临床基因扩增检验实验室的三甲甲等综合医院，妇幼保健院，专科医院，医学检验所
2014.6	正式授牌“个体化医学检测试点单位”	卫计委	个体化医学检测试点单位由国家卫计委医管局 2013 年 9 月批准成立，首批试点单位包括中国医科大学第一附属医院、中南大学湘雅医学检验所、北京博奥医学检验所等三家医疗机构。试点单位承担卫计委个体化医学检测相关管理办法及技术指南验证；实验室开发的个体化医学检测项目进行验证、评价及先期试行；在项目、技术或产品的准入、审批、收费、物价审批及推广应用方面与相关部门沟通，为制定相关政策提供依据。
2014.7	第二代基因测序诊断产品批准上市	CFDA	1. 国家食品药品监督管理总局首次批准注册的第二代基因测序诊断产品 2. 华大基因的 BGISEQ-1000 基因测序仪、BGISEQ-100 基因测序仪和胎儿染色体非整倍体（T21、T18、T13）检测试剂盒（联合探针锚定连接测序法）、胎儿染色体非整倍体（T21、T18、T13）检测试剂盒（单导体制测序法）医疗器械注册
2014.12	开展高通量基因检测技术临床应用试点工作的通知	卫计委医政医管局	1. 确定了第一批 7 家高通量测序技术临床应用试点单位，其中包括 5 家第三方医学检验所（华大、达安、博奥、安诺优达、爱普益） 2. 开展遗传病诊断、产前筛查与诊断、植入前胚胎遗传学诊断 3 个专业的试点工作
2015.1	关于产前诊断机构开展高通量基因测序产前筛查与诊断临床应用试点工作的通知	卫计委妇幼保健服务司	审批通过了 109 家医疗机构开展高通量基因测序产前筛查与诊断（NIPT）临床试点。
2015.1	关于辅助生殖机构开展高通量基因测序植入前胚胎遗传学诊断临床应用试点工作的通知	卫计委妇幼保健服务司	审批通过了 13 家辅助生殖机构开展高通量基因测序植入前胚胎遗传学诊断（PGD）临床试点
2015.3	关于肿瘤诊断与治疗专业高通量基因测序技术临床应用试点工作的通知	卫计委医政医管局	北京市、上海市、湖南省、浙江省、广东省有 20 家医疗机构和第三方检验实验室入选，其中包括 5 家医学检验所（华大、达安、迪安、博奥、湘雅）
2015.3	精准医学战略专家会议	卫计委和科技部	拟到 2030 年前，合计投入 600 亿人民币，开展“精准医疗”
2015.6	国家发展改革委关于实施新兴产业重大工程包的通知	发改委	重点发展基因检测等新型医疗技术，快速推进基因检测临床应用以及基因检测仪器试剂的国产化，3 年建设 30 个基因检测技术应用示范中心
2015.7	肿瘤个体化用药基因检测技术指南	卫计委	实现肿瘤个体化用药基因检测标准化和规范化
2015.7	药物代谢酶和药物靶点基因检测技术指南	卫计委	药物代谢酶和药物作用靶点基因检测分析前、分析中和分析后的质量保证规范，旨在为临床检验实验室进行药物代谢酶和药物靶点基因检测的质量保证提供全过程动态指导
2015.7	十三五规划	保监会	高性能医疗器械被确定为国家“十三五”发展规划重点突破领域

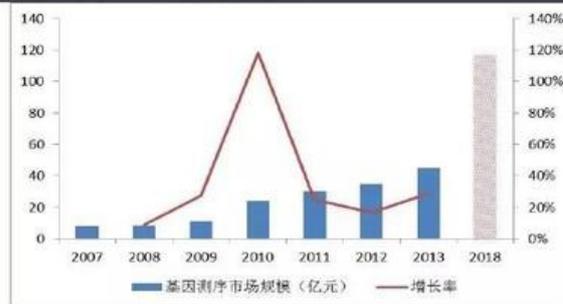
小结：总体来看，技术突破和政策推动，是促使基因测序从实验室走进临床和公众视野，并被产业和资本追逐热捧的两大决定性因素。其中技术的突破和革新使得基因测序可以实现快速、低成本和高通量从而符合了应用端的普及推广和消费端的价格承受能力；同时行业政策的松绑和推动，使得监管责任逐步明确和应用端逐步标准化规范化，从而使阻碍基因测序技术实现商业应用领域渗透的两大瓶颈得以成功突破。从商业化角度来看，测序是一种工具，所对接的临床应用领域市场空间巨大，未来基因测序行业的快速增长和持续繁荣将是大势所趋。

二、测序产业空间巨大，中国与发达国家处于同一起跑线

1、技术突破助力，行业蓝海性质凸显

根据 BCC Research 数据统计，随着测序成本呈现几何级别下降和商业化的逐步推进，全球基因测序市场规模从 2007 年的 7.94 亿美元增长至 2013 年约 45 亿美元，年复合增长率达到 33.5%，预计未来几年将保持 21.1% 的复合增速，在 2018 年达到近 117 亿美元的规模，未来 5 年将有 1-2 倍的发展空间。

图 9、2007-2018 年全球基因测序市场规模

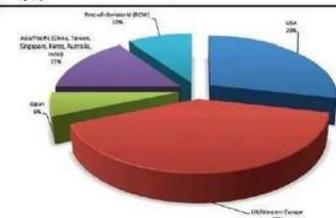


数据来源：BCC Research，兴业证券研究所

2、地域存在差异，亚太潜力巨大

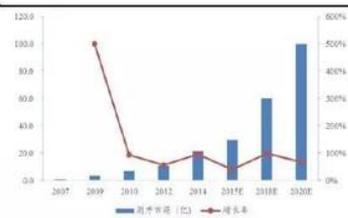
从全球市场来看，北美地区测序市场份额最大，这主要得益于 Illumina 和 Life Technologies 两大测序仪供应商的销售，以及该区域 NGS 技术与个性化医疗和伴随诊断同时发展，同属资本密集及高研发投入领域。美国临床测序技术在肿瘤以及传染病领域应用居多，预计未来美国仍将是 NGS 市场的引领者。

图 10、全球二代测序市场份额按地域划分



数据来源：GEN，兴业证券研究所

图 11、中国测序市场发展与未来预测划分



数据来源：前瞻网，兴业证券研究所

亚太地区（不包括日本）占比仅为 15%，随着技术成熟普及率不断提高，未来发展潜力巨大。现有数据表明亚太地区 NGS 市场增长最快，增长率为 41.6%。中国和日本将新技术与发展医疗保健、研发和临床开发融合，形成新兴经济体，对亚太地区整个市场的发展具有重大意义。

3、中国有望成为全球二代测序的集中营

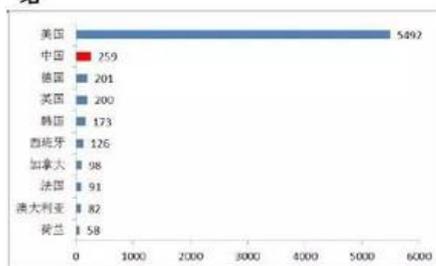
中国测序市场在全球范围内增速突出，根据 Markets&Markets 预测，中国的基因测序产业在 2012-2017 年间的 CAGR 有望达 20%-25%，位居全球前列。国内测序服务商近些年不断迸发活力，其中最具代表性的是华大基因，其初期承接了人类全基因组计划 1%的工作，经过多年发展华大基因已经成为全球最大的测序中心之一。更可喜的是，一大批如“华小系”的贝瑞和康、诺和致源、安诺优达，以及上市公司如达安基因、迪安诊断等优秀企业深入参与到市场竞争中来，并逐步成长为核心主力军，行业呈现出不同于上游的充分竞争的态势。

图 12、全球测序市场增长情况



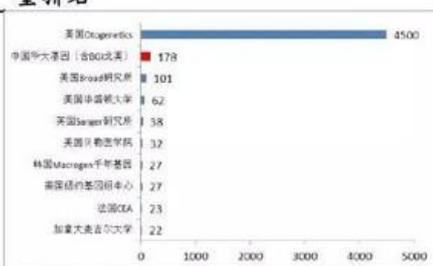
数据来源：Markets&Markets，兴业证券研究所

图 13、全球不同国家二代测序仪数量排名



数据来源：OmicsMap，兴业证券研究所

图 14、全球主要测序中心二代测序仪数量排名



数据来源：OmicsMap，兴业证券研究所

三、基因测序行业全产业链分析

1、行业全产业链概览

行业上游为测序仪器和试剂生产商。目前测序上游是全产业链中规模最大一环，几乎被 Illumina、Life Technologies 两大国外巨头垄断，高技术壁垒和封闭性的特点使得中国企业在短时间内很难打破垄断格局。

行业中游为基因测序服务提供商，包括测序服务及生物信息学的数据分析。包括面向基础研究的测序服务和面向终端用户的临床、医疗类的测序服务，该领域增长速度最快，是国内企业的主攻方向，呈现出短期加速分散化的竞争态势。随着政策准入标准的提高，集中度提升是必然趋势，未来行业龙头、产业模式成熟且具备持续布局能力，以及具有强大生物信息学分析和数据处理能力的企业有望从中突围。

行业下游是终端用户，主要包括医院、第三方医学检验所(独立实验室, ICL)的临床应用端，以及大学、医院、研究所、药企的科研机构端。从应用领域来看，目前相对成熟的是无创产前诊断 (NIPT) 的生育健康领域，未来最具价值的是肿瘤筛查和个性化治疗领域，其他还包括遗传缺陷基因检测、致病基因检测、病原微生物检测、疾病风险评估等。

图 15、基因测序行业产业链



数据来源：兴业证券研究所

以下我们以波特五力模型来简要分析基因测序行业的市场竞争格局和发展趋势：

上游供应商牢牢把握话语权：目前基因测序行业内的公司主要集中在测序服务商，上游只有 Illumina 和 Life Technologies 等为数不多的几家能够选择，同时其测序仪器平台的封闭性极强，必须向供应商购买配套所需的试剂和耗材才能完美使用，因此上游几乎垄断性的产品对下游服务类企业的成本制约和限制较大。

下游医院终端短期内相对强势：由于医院把握着终端客户资源，在整个医疗产业链中属于双向强势地位。基因测序服务商无论是采用第三方独立实验室模式还是采用向医院投放与协作模式，相对于医院的话语权相对偏弱。当然也有少数

小结：我们预计，上游测序仪的垄断格局中短期难以改变，同时不排除上游优势企业通过并购等方式进行产业链延伸；中游测序服务商的先行者有望通过市场准入抢占先机，尤其在渠道和终端的先发及卡位优势将日益突出，未来在规模效应下对于成本的控制，在应用端的不断开拓和创新，以及在样本积累下基因组数据库的建立和完善，其渠道价值和大数据价值将逐步显现，成熟后的商业模式将引领新一波行业增长，从而吸引更多的企业通过并购方式进入行业；下游应用端在大数据积累和循证医学的驱动下，有望在疾病预防、临床诊断和个性化用药等多个领域实现横向拓展，同时既有的 NIPT 市场逐步走向成熟，肿瘤领域临床应用端将催生出难以想象的产业空间。

2、中游未来发展趋势：云服务、专业外包、产业链整合、数据挖掘

1) 云平台是未来数据存储和分析的趋势

多方面诉求促进云平台对接：一方面，NGS 使单个实验室能在合理的成本范围内就可以产生 TB、PB 级的数据量，但许多测序公司或实验室并不具备储存和处理这些大规模数据的服务器设备。另一方面，计算大规模数据集最重要的是分析算法的并行化，有效解决大数据运算的方法是将任务分配给若干计算机处理器同时计算，针对不同算法可以进行不同类型的并行化运算，通过不同的计算平台来获得最佳性能。从以上可以看出，NGS 数据分析解读面临着数据量大、数据处理过程复杂、对计算资源要求高的潜在需求，而云计算提供了一种有效的解决方案，云架构下的平台搭建，存储、计算软件开发和工作流框架正在不断完善和发展。从国内来看，华大基因在这方面布局较早，处于行业领先地位。

图 31、华大基因 BGI-online 云服务生态系统商业模式示意图



数据来源：华大基因招股说明书，兴业证券研究所

表 15、华大基因现有大型计算集群运算存储能力一览表

站点	CPU 核心	内存容量	存储容量	每秒峰值速度
深圳	14,840	37TB	13.5PB	128T flops
香港	7,776	9.7TB	7.5PB	83T flops
北京	300	500GB	500TB	1.5T flops
武汉	3672	7.8TB	3PB	18T flops
美国费城儿童医院/CHOPS	300	800GB	500TB	2T flops
美国加州大学戴维斯分校/UC Davis	350	1.2TB	500TB	3T flops
丹麦	600	1.6TB	1PB	4T flops
合计	27,838	58.6TB	27.8PB	239.5T flops

数据来源：华大官网，兴业证券研究所

2) 专业化外包（测序服务或数据分析）将会是另一大主流趋势

一方面，大部分医疗机构缺乏购置测序仪自行开展测序服务的需求和能力，更多会将测序服务外包给第三方独立实验室。目前国内测序服务商较为主流的方式是通过 ICL 模式打开市场，未来随着企业测序服务和其他临检产品线的齐备，专业化的第三方检测平台将会是发展的重点模式。

另一方面，未来随着 NGS 数据产出量越来越庞大，外包给专业化的生物信息学公司可能会成为一种趋势。国内方面华大基因将数据存储等部分外包给荣之联等专业数据分析解决方案提供商是一个很好的范例，这不仅仅是一个双赢的模式，更可以看成未来行业专业化分工的一个标志。目前海外提供相关产品和服务的主要公司主要有 CLC bio（丹麦），Biomatters（新西兰），Partek（美国），Genomatix（德国），Knome（美国），DNASTAR（美国），国内方面包括诺和致源、荣之联等。目前这一市场份额基数较小，空间也无法跟测序服务市场相比，但增长潜力巨大。

图 33、专业化的基因组数据分析公司可能成为细分市场的黑马



数据来源：兴业证券研究所

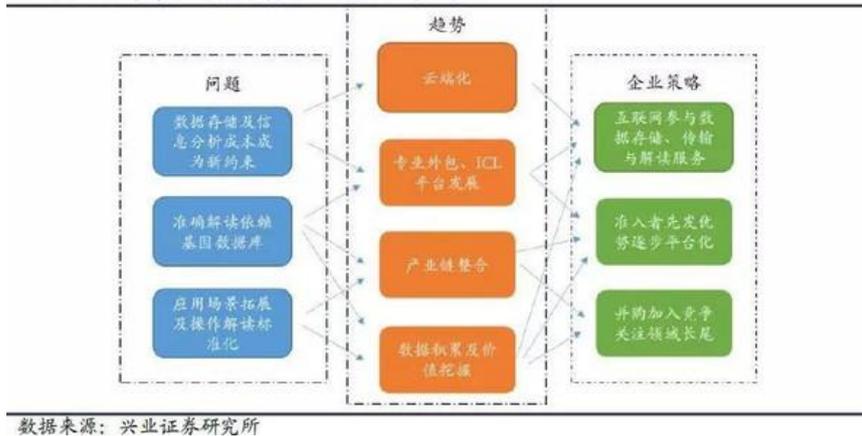
3) 实现全产业链平台整合是龙头企业的发展方向

除了上游外资龙头的全产业链布局野心，类似中游具有显著优势的华大基因等龙头公司为了摆脱上游的依赖和对成本的控制，也通过并购国外测序仪厂商或自产测序仪来完成对上游的突破。总体来看，产业链的双向整合，有利于现有领域龙头突破增长瓶颈，并且打造“仪器+服务+渠道”的有机整体，形成整个产业的规模协同效应。

4) 数据积累和挖掘将是永恒的行业主题

目前我们对于基因组的认知并不充分，人体基因组共有 23 对染色体，包含 30 亿个碱基，而目前仅有 3% 能从临床给予解释。对于基因组数据的积累和解读将会直接影响到未来应用领域的拓展、商业化应用的成熟，以及相关标准的制定。不同基因型与表型的联系，从基因水平对人类疾病的致病机理、用药的个性化差异、健康的管理机制的研究将会促使基因组的数据挖掘不断进行下去。

图 34、测序中游发展趋势和企业应对模式



中游企业未来商业模式的突破

中游测序服务平台化是大方向和主线：中短期来看，获批 NGS 临床试点的测序公司具有先发和卡位优势，其通过自身的政府和医院资源，进行积极的渠道拓展和产品投放，在抢占稀缺试点医院端口方面也具有技术和品牌优势，在样本量和基因组数据的积累之后形成较强的规模化效应，并借助强大的生物学技术平台和生信分析能力也有望实现下游应用领域的突破，进一步巩固细分领域的龙头地位，同时完成一体化测序平台的搭建。

产业和资本通过并购进入，专注于细分领域的长尾：目前已经有不少上市公司通过并购的方式直接切入测序领域，虽然短期内难以与行业龙头抗衡，但是依托自身的优势（比如相关企业在传统 IVD 领域的技术和渠道积淀，或跨界上市公司较强的融资能力）与原有业务进行协同整合和多元化发展也不失为一种提升自身竞争力的方式，也可以间接推动行业的快速发展。