

2021 基因行业蓝皮书

(预印版)

2021.01.29



《2021 基因行业蓝皮书》

顾 问

樊 嘉 卢大儒
陆国辉 沈亦平

主 编

汪 亮 罗莉玮

编 委

陆祖宏 徐丹枫 王 剑 曹亚南 高继全
胡 庚 张力军 尹 烨 严令华 贾永利
杨万丰 康可人 方 萍 才 蕾 王 涛
毛 力 蒋 慧 陆思嘉 郎秋蕾 赵立见
韩锦雄 孟 鑫 黄 咏 汪 亮 罗莉玮
Jay West Candice

责任编辑

颜 颖 罗 湘 布三少 Olivia

致 谢

●●● 感谢下列专家的指导和参与本报告的调研 ●●●

| | | | | | |
|-----|-----|-----|------|-----|-----|
| 康熙雄 | 周文浩 | 王向东 | 黄尚志 | 莫曾南 | 方向东 |
| 黄 杰 | 周彩存 | 马 端 | 姜艳芳 | 吴 松 | 王 昕 |
| 刘红星 | 韩 健 | 顾卫红 | 王奕鸥 | 黄如方 | 王桂林 |
| 祁 鸣 | 姚 宏 | 弓孟春 | 牟 峰 | 吴 俊 | 方 萍 |
| 孙立英 | 尹 焯 | 秦 楠 | 姜 恺 | 严令华 | 孟 鑫 |
| 康可人 | 罗 飞 | 王海蛟 | 俞 波 | 郑晓玮 | 韩锦雄 |
| 张 浩 | 陆思嘉 | 贾士东 | 郎秋蕾 | 王思振 | 揣少坤 |
| 谢 丹 | 王 涛 | 张 宇 | 王建伟 | 阎灼辉 | 许明炎 |
| 茅 矛 | 范建兵 | 刘继强 | 李永军 | 赵立见 | 季序我 |
| 张 郁 | 李厦戎 | 夏 涵 | 忻寅强 | 王 珺 | 赵春林 |
| 邵利彬 | 范广益 | 李璐璐 | Liya | 李 玲 | |

●●● 感谢下列机构的支持 ●●●

安捷伦科技（中国）有限公司
成都齐碳科技有限公司
南京诺唯赞生物科技股份有限公司
深圳华大基因股份有限公司
上海桐树生物科技有限公司
华为技术有限公司
广州金域医学检验集团股份有限公司
深圳华大智造科技股份有限公司
杭州瑞普基因科技有限公司
广州万孚生物技术股份有限公司
慧渡（上海）医疗科技有限公司
苏州亿康医学检验有限公司
杭州联川生物技术股份有限公司
BioSkryb, Inc.

主创团队

主编简介

汪亮，基因慧创始人，专注生命健康产业研究，参与国家发改委《战略性新兴产业发展展望》报告执笔，受聘中国遗传学会产业促进会委员、广东省精准医学应用学会政策研究应用分会常委等。毕业于哈尔滨医科大学生物信息专业，2009年起曾先后服务于国家人类基因组南方中心、华大和药明康德。带领基因慧建立首个数字生命健康产业信息平台 YourMap[®]，主编 2018、2019、2020《基因行业报告》、《单细胞行研报告》、《基因大数据产业园区规划报告》、《肿瘤精准医疗投资报告》等。

罗莉玮，基因慧首席分析师，阿姆斯特丹大学金融学硕士，2017年受聘中国互联网协会青年专家。曾任职于清华大学五道口金融学院、北京国资二级养老投资公司。研究领域为基因行业、养老大健康、区块链、金融科技、地产等，参与撰写《基因大数据智能生产及分析行研报告》、《全球互联网金融商业模式：格局与发展》、《中国养老健康全产业链发展报告（2018）》以及中关村科技园区管理委员会新金融发展研究课题等。

基因慧简介

基因慧是一家独立的基因和数字生命健康产业内容平台，创立于2016年，基于团队十余年产业实践，建立了行业智库、企业库以及传媒品牌，提供数字生命健康产业咨询、信息及市场服务，帮助合作伙伴洞察市场，服务生命经济创新创业。

- ☆ 国家发改委《战略性新兴产业发展展望》报告执笔单位
- ☆ 广东省精准医学应用学会政策研究应用分会常委、遗传病分会常委
- ☆ 参与组织发布基因检测报告共识、全流程共识和团体标准
- ☆ 发布首个数字生命健康产业大数据平台优脉通 YourMap[®]
- ☆ 组织基因检测联盟（筹）及首届和第二届会议
- ☆ 主办数字健康私董会、大湾区生命健康创新论坛
- ☆ 参与多个省级基因、大数据、养老等主题的产业园区规划
- ☆ 发布数十份基因及数字生命健康相关行研报告
- ☆ 全国卫生产业企业管理协会精准医疗分会理事

序 言

大医、大数、大任——守护生命微光

樊 嘉

中国科学院院士 复旦大学中山医院院长

行医数十载，一路走来我收获众多的头衔和称号。然而，我更钟情于在工作中病人那一声“樊医生”，这是受教于我的恩师——汤钊猷先生。回想汤老即使在当选院士之后，每回我们喊他汤医生或汤老师，他总会露出欣慰的笑容。“生命诚可贵，逝者无可复”，通过技术和知识，把患上重病的病人从死亡线上拉回来，这是医生最大的幸福和成就感，是来自病人的托付和信任。正所谓“凡大医治病，必当安神定志”。

从事肝胆肿瘤临床诊治和肝脏移植以来，“早发现、早诊和早干预”一直是肝脏肿瘤诊疗的重要攻关难题。从上一辈老前辈开始，例如吴孟超院士、汤钊猷院士、俞顺章教授等都给予了高度的重视。如何做到早发现？经历了三个阶段：早期，是到高发地区对曝光在高危因素下的人群进行健康宣教；后来，发展到通过影像学和物理学排查；目前，结合了基因突变、甲基化、miRNA、蛋白分子生物标记物等技术进行精准检测。

其中，基因技术发展最快从低通量到高通量、从低维到多维、从组织到单细胞。2021年1月份，《Cell》期刊上刊登了我们团队于单细胞水平解析肝癌原发和复发肿瘤的免疫微生态差异，很好体现了如何将分子生物学应用于临床研究。目前，高通量全基因组测序正逐渐应用到临床的阶段。我们看到基因等技术手段和优势本质上是“生命健康大数据”，而这一成果的构建需要医疗信息化、新药研发等多平台协同耦合。中山医院作为上海市第一批互联网医院，在医疗创新中很早开展了信息化和大数据的相关工作，并密切整合“基因型和表型、个体与群体基线”数据，实现预防、诊疗及治疗全周期生命健康管理，是响应“健康中国”号召的高效路径。而当下“新基建”中区块链、5G以及云端数据中心，不仅将加快数据转化应用，也为远程问诊、手术带来可能，未来连接可穿戴设备及家庭物联网，使得人人都可以得到普惠，用“大数”服务“大医”。

医者，承担生命之重，在维系健康长路上砥砺前行，提升整体医疗质量，肩负起患者个体化诊疗，任重而道远。在应用技术不断发展的同时，倡导规范，伦理和生物安全是我们的职责；同时，从连接、科普和规范的角度将新兴技术更好地带入临床，致广大而尽精微，是我们今后需要不断努力的方向。

看到基因慧团队连续四年发布基因行业年度报告，免费传播，日益精进，我很感动。连接就是价值，希望基因慧继续深度参与行业的推广、连接和咨询，和广大创新创业者一起规范、高效、可持续地将基因科技和基因“大数据”赋能“大医精诚”，践行时代赋予吾辈之“大任”，守护生命微光，为健康中国而奋斗！

基因产业的使命与机遇

沈亦平

美国哈佛大学医学院神经学系

波士顿儿童医院遗传及基因组部助理教授

广西区妇幼遗传代谢中心实验室特聘技术主任

上海儿童医学中心特聘教授、医学遗传科主任

浙江大学医学院附属妇产科医院客座教授

宏观评估对任何行业的发展都是非常重要的。分析产业链各环节的强弱和产业布局的平衡性完整性，对打造行业可持续高效发展的生态环境，指明未来产业发展方向有重要指导意义。基因行业尤其需要这样专业、客观并具前瞻性的评估，因为基因行业还处在一个起始阶段，尽管有非常可期的前景，但目前还非常不成熟不完善。基因慧坚持撰写基因行业报告，为基因行业进行评估并做咨询，对这个行业来说无疑非常重要并有指导意义。基因慧为此作出独特的努力和贡献非常值得赞赏，因此非常感谢汪亮先生的再次邀请，也非常乐意为 2021 基因行业蓝皮书作序。

人类基因组及其变异与人类表型的相关性是这个行业的核心内容，基因行业承担着两个不可推卸的使命：一是为出生缺陷的防控和罕见病的诊断提供技术和临床的保障；二是为人群的健康保健和生活质量改善提供重要支持。作为我国降低出生缺陷率、提高人口素质的保障的出生缺陷三级防控体系已彰显其有效性和必要性，然而我相信，在基因组医学的助力下，我们将持续丰富三级防控体系的内涵：在一级防控中普及针对中国人群基因组变异频谱的全面性携带者筛查，合理结合植入前诊断，在二级防控中开发新发变异的无创筛查和产前基因检测及在三级防控中对新生儿进行串联质谱与测序筛查结合的措施。同时更重要的是防控体系的延伸：以儿童体质和智力行为发育评估诊疗为主要内容的四级防控，和对人群常见病风险基因组评估和干预的五级防控。新型出生缺陷防控体系的构建将是基因行业实现第二个使命的策略。

基因行业是一个信息数据密集、高度专业化并高速演进中的行业，这个行业的成功和发展速度取决于是否有更多的训练有素的专业人员投身这一行业，包括医学遗传专科医生、基因组科学家、检测技术人员、生物信息专家及遗传咨询师等。所以对这些专业人员的职业化教学培训及民众的基因组大健康理念的科普是出生缺陷防控和民众健康保障策略的保障，这也在国家层面得到了战略和布局上的高度重视，2020 年我国将医学遗传学作为二级学科，开始这一专业临床医生的专业化职业化发展，并设置出生缺陷防控咨询师（遗传咨询师）新职业，这预示着基因行业正在开启新发展阶段，也为完善和平衡基因行业创造了条件，这个机遇和责任值得我们投身其中！

卢大儒

复旦大学生命科学院 副院长

基因如同其字面意思：基本的因素。因此，基因产业也是我们生命产业的基本支柱，是生物医药的源头和制高点。基因产业的发展一方面源于基因科学的发现，另一方面也得益于基因技术的飞速进步。基因科学与技术如同 DNA 双螺旋一样的不断发展，让我们的生活越来越美好！基因慧能够全面、系统、深刻和及时的总结基因行业的发展动态和前沿热点，感谢基因慧的免费分享。

陆国辉

美国南卡大学兼职遗传医学教授

经过短短的近 5-6 年，高通量基因检测服务已经成为中国临床“精准医学”的热点应用，体现在遗传病的基因检测诊断、肿瘤分子病理检测、病原体宏基因组测序等多方面，与肿瘤和非肿瘤疾病的防控息息相关，第三方医学检验实验室随之雨后春笋般地不断发展。为了促进临床应用的规范化，不同层面的“共识”、“指南”也已经开始陆续登出。

“精准医学”旨在提供“以病人为中心”的临床服务，而高通量基因检测需要体现在三大目的：①检测质量 (quality)、②检测周转时间 (turn-around-time)、③检测成本效益 (cost-efficiency)。质量是首位，基因检测可以仪器自动化，然而，对检测得到的数据解读仍然是挑战，必须有包括生物信息学在内的专业化；专业化是检测质量的保障，保障高度的检测准确性；具备专业化，也才能常规性地关注 ACMG 早于 2013 年已明确而现在已经得到不断规范的“次要发现 (secondary finding)”基因变异。高端检测技术和专业化是“周转时间”的前提，没有质量的保证和诊断的准确性，追求短周转时间是对病人的不负责任；也只有围绕“质量”和“周转时间”下功夫及其保证的前提下，在创新的高技术检测产品的配合下，才能达到理想的“成本效应”。

要实现这三大目的，多学科联合是必须的，其中的遗传咨询学科必不可缺。与罕见病基因检测诊断的相比，遗传性肿瘤的遗传咨询更具挑战性；因为肿瘤给患者及其家属所带来的恐惧心，肿瘤的遗传咨询更复杂、更耗时，更需要多学科的专业性、心理咨询的连续性和伦理的规范性。《临床遗传咨询》专著已经问世 14 年，而现今《遗传性肿瘤遗传咨询》也在加紧出版中，虽然各种的短期培训已经发挥作用，仍然盼望国家能尽快推动遗传咨询学位和专业的建立。

专家寄语

中国人口基数庞大，市场需求与潜力巨大。安捷伦非常重视中国市场，2020年安捷伦诊断与基因组学事业部（DGG）在全球领导团队的支持下制定了“DGG China 2025”发展战略，我们期望通过五年战略规划，把安捷伦 DGG 的完整解决方案全面引进中国市场，用安捷伦在二代测序、伴随诊断、基因治疗、样本质控等方面的领先技术助力中国实现《健康中国2030》规划中优先发展的重要疾病的有效预防和控制，同时实现《中国制造2025》中重点技术和产品领域的国内制造。

——郑晓玮 安捷伦科技诊断与基因组学集团 大中华区总经理

基因测序技术从理论走向应用已数十年，它帮助人们了解生命，诊断病痛，解决难题。随着技术的不断发展与应用的持续拓展，基因测序技术正成为生命科学与医疗健康领域的“夜航灯”。齐碳科技始终致力于开发最前沿的基因测序设备，推动“更快速、更便捷、更经济”的基因测序技术转化为触手可及的应用，服务于社会生活的方方面面。

——白净卫 齐碳科技 首席科学家

2020 是不平凡的一年，一场突如其来的新冠疫情席卷全球。在病毒探究阶段，基于高通量测序的病原检测技术发挥了重要作用，在极短的时间内明确了新冠病毒的基因组序列，探明病毒序列为后续诊断和治疗指明了方向，还可持续跟踪分析各地病毒变异情况，用以判断病毒变异带来的影响。相信随着科技的进步与发展，新冠病毒终究会被全面控制。未来，随着高通量测序更多的应用场景，人类也定能攻克更多疾病。在此，诺唯赞期待和行业内众多优秀企业携手共创中国生命科学的新纪元！

——韩锦雄 诺唯赞生物 产品总监

新冠疫情，让全人类史无前例的开始重视生物科技，生命世纪大潮奔涌而至。

勇立潮头，磅礴而呼：“人民至上，生命至上”。这是迄今为止，人类重视公众生命健康所发出的时代最强音，也指明了生命科学和生物技术产业发展之根本。

我们欣慰地看到：出生缺陷防控、肿瘤防控、传感染疾病检测、慢病管理、主动健康……一个个先进的技术正在加速惠及更多受众。人人可及，普惠精准，让我们看到了新时代的大医精诚，科技发展终将造福全人类。

——尹焯 华大基因 CEO

如今肿瘤精准诊断已经进入 2.0 时代，从跑马圈地进展到精耕细作和合规化的重整时期。新的时期，带来新的机遇。

ctDNA 是肿瘤基因检测的未来，它不仅能够帮助晚期患者免受组织活检之苦，同时对于中早期术后患者而言，更是真正治愈这部分患者的重要监测手段。但是，由于 ctDNA 的微量且低丰度的特征，ctDNA 检测敏感性就显得尤为重要。桐树基因的 ctDNA 检测技术平台，从抽提、建库、测序、生物信息分析四个方面同时入手，确保每一条 ctDNA 不在检测流程中被损失。未来，桐树基因会把大部分资源集中在 ctDNA 产品线的研发上，保持优势。相信只要沿着合规化、产品化的道路走下去，就一定能取得成功。

——严令华 桐树基因 CEO

随着测序技术的飞速发展，海量组学数据随之而产生，对现有存储、分析和解读范式都提出了极大的挑战。利用云计算、大数据、人工智能和 5G 等新兴技术为医疗健康行业提供安全可靠的“新基建”解决方案，促进精准医疗、药物研发和临床研究的高效开展成为一个行业的趋势。我们坚信 ICT 行业与 BT 行业的双飞轮将相互增益，极大地驱动医疗健康行业的智能化和蓬勃发展。

——罗华霖 华为云人工智能领域 副总裁

基因检测技术迅速崛起并充盈市场，促进医检行业出现跨越式发展。在肿瘤、遗传病、感染病等领域积累了包括基因组学、蛋白组、代谢组以及病理图像等多种海量数据，使得对信息化和数字化的建设需求也日趋迫切。

金域医学自 2012 年起，建立了以二代高通量测序为主、覆盖多种分子检测的综合基因检测技术平台，极大地提高了肿瘤、遗传、感染等相关疾病的检测通量与效率；通过数字化转型，开展新一代信息技术与生物技术相结合的技术融合创新，建立了跨学科复合型团队，加强对临床服务和科研合作等多方面能力建设，打造出具有国际水平、中国特色的“医检 4.0”，为临床提供高质量的基因检测和咨询服务。

——杨万丰 金域医学 副总裁

精准医疗时代已经加快到来的步伐，行业赛道越来越细分，让精准健康医疗走进大众的使命任重道远，不仅需要在临床肿瘤检测、病原微生物检测、健康人群基因检测持续发力；大数据人工智能 AI 也将作为新的引擎驱动行业的不断发展。如何通过新技术的革新和软件平台的支撑，用多维度的健康大数据和更便捷的服务和更低的价格成本，打造精准医疗全程化的健康管理和服务闭环，将会是一个极具特色的精准医疗发展之路。

——丁列明 瑞普科技 董事长

近年来大人基因组测序和分析渐成趋势，国家级别的基因组测序项目不断涌现。全球范围内大人基因组计划的实施，对高通量基因测序平台技术的水平，以及基因测序方案的通量、成本、精准度、智能化等提出了更高要求。华大智造自主开发的大人群基因组学一站式解决方案可满足每年百万级规模高深度全基因组测序需求，全流程均可按需定制。这将进一步推动基因检测技术普及惠民，推动精准医疗发展，加速推进“人人基因组时代”进程。

——倪鸣 华大智造 高级副总裁

2020 年是充满突发性的一年，但同时也是为 IVD 行业带来机遇的一年。在全球战疫的背景下，检测产品在疫情防控各方面都发挥了重要的价值，并加速了以核酸检测为代表的检测产品的普及应用。同时，在由临床诊疗到全球公共卫生防控的要求下，对于行业内企业在产品质量、创新技术开发、构建多平台解决方案等方面提出更高要求，其中对于满足不同条件、场景下快速检测产品方案的需求尤为重要。相信在众多行业同仁的努力下，基因检测行业乃至 IVD 行业将迎来突破性发展。

——康可人 万孚生物 副总经理

报告说明

报告宗旨

本报告为基因慧联合基因行业专家、代表机构及一线人士撰写而成，面向专业人士免费传播，推动基因科技的科学普及、技术推广、转化应用及创新创业。

面向对象

对基因科技有一定基础了解的政策制定者、临床医生、科研学者、创业者、投资者、教育工作者、学者、从业者以及其他相关的专业人士。

内容范围

内容维度上，本报告围绕基因行业的宏观背景、定义、核心技术和应用、跨界融合、产业创新案例、需求调研及展望等主题（考虑篇幅，除特别说明，检测方面以测序技术为主展开）；时间维度上，本报告基于近年的信息梳理和归纳，立足于2020年，展望2021年；地理维度上，本报告以中国大陆地区的市场范围为主，覆盖全球的前沿技术应用和产业格局。

更多需求

基于“使连接产生价值，用数据看见未来”的理念，我们尽可能严谨、客观收集信息和归纳分析；信息源于基因慧旗下GeneMail资讯、《大咖论健》、产业信息大数据平台YourMap®、专家咨询、市场调研及联合撰写团队提供的信息等合规素材。但由于行业特殊性和信息披露的时效性等因素，内容难免存在不足，信息颗粒度可能无法满足所有场景。如有错漏，欢迎反馈指正；如需更大范围或更细颗粒度的信息，欢迎联络我们定制行研报告。



法律声明

本报告为深圳基因界科技咨询有限公司（以下简称“基因慧”）联合合作方的学术研究成果，旨在推动相关的科技普及、技术推广、转化应用和创新创业。本报告版权归基因慧所有。未经基因慧的书面授权，任何机构和个人不得以任何形式使用、复制和传播本报告的任何部分用于商业目的。学术研究引用时请注明来自基因慧；侵权必究。

基因慧未受聘于任何企业从事此报告研究。本报告不得解释为基因慧专业的医疗决策、产业咨询及投融资等意见，亦不得解释为基因慧对个别产品、机构评价的观点。读者接收本报告即视为同意以下声明：任何机构或个人在引用本报告信息时，须对本报告的数据和结果进行独立调查和判断；由于信息时效性，基因慧对本报告所含信息的准确性或完整性不作任何担保或保证，且明确声明对任何机构和个人不承担基于本报告决策而产生的任何责任。

目 录

CONTENTS

| | |
|--------------|----|
| 基因行业速览 | 16 |
|--------------|----|

第一部分 2020 年基因行业发展概况

| | |
|----------------|----|
| 1.1 宏观环境 | 24 |
| 1.2 基础研究 | 28 |
| 1.3 科技突破 | 31 |
| 1.4 产业发展 | 35 |

第二部分 行业生态

| | |
|-----------------------|-----|
| 2.1 基础设施 | 41 |
| 2.1.1 BT 基础设施 | 41 |
| 2.1.2 IT 基础设施 | 44 |
| 2.2 核心应用市场 | 52 |
| 2.2.1 基因检测 | 52 |
| 2.2.2 基因诊断 | 54 |
| 2.2.3 基因治疗 | 73 |
| 2.3 新兴市场 | 86 |
| 2.3.1 分子育种 | 86 |
| 2.3.2 DNA 司法鉴定 | 88 |
| 2.3.3 基因合成 | 91 |
| 2.3.4 DNA 存储 | 94 |
| 2.4 交叉融合 | 101 |
| 2.4.1 基因 + 大数据 | 101 |
| 2.4.2 基因 + 单细胞 | 112 |
| 2.4.3 基因 + 智能制造 | 116 |
| 2.4.4 基因 + 新药研发 | 121 |
| 2.4.5 基因 + 大健康 | 142 |
| 2.4.6 基因 + 民生工程 | 147 |

第三部分 基因产业聚集和产业园概况

| | |
|-------------------|-----|
| 3.1 基因产业聚集 | 150 |
| 3.2 国内基因产业园 | 153 |

第四部分 资本市场分析

| | |
|------------------------|-----|
| 4.1 国内外投融资分析 | 161 |
| 4.2 国内外准上市基因企业简析 | 163 |
| 4.3 国内外上市企业分析 | 165 |

第五部分 产业创新案例

| | |
|------------------------------|-----|
| 5.1 诺唯赞 | 171 |
| 5.2 安捷伦 | 175 |
| 5.3 华大智造 | 178 |
| 5.4 齐碳科技 | 182 |
| 5.5 华大基因 | 185 |
| 5.6 桐树基因 | 188 |
| 5.7 金域医学 | 190 |
| 5.8 瑞普基因 | 193 |
| 5.9 万孚生物 | 196 |
| 5.10 华为云医疗智能体 EIHealth | 199 |
| 5.11 慧渡医疗 | 202 |
| 5.12 亿康基因 | 205 |
| 5.13 联川生物 | 209 |
| 5.14 BioSkryb Genomics | 212 |

第六部分 2021 发展趋势

| | |
|---------------------|-----|
| 6.1 基因产业未满足需求 | 216 |
| 6.2 基因产业发展趋势 | 221 |
| 6.3 风险因素 | 231 |

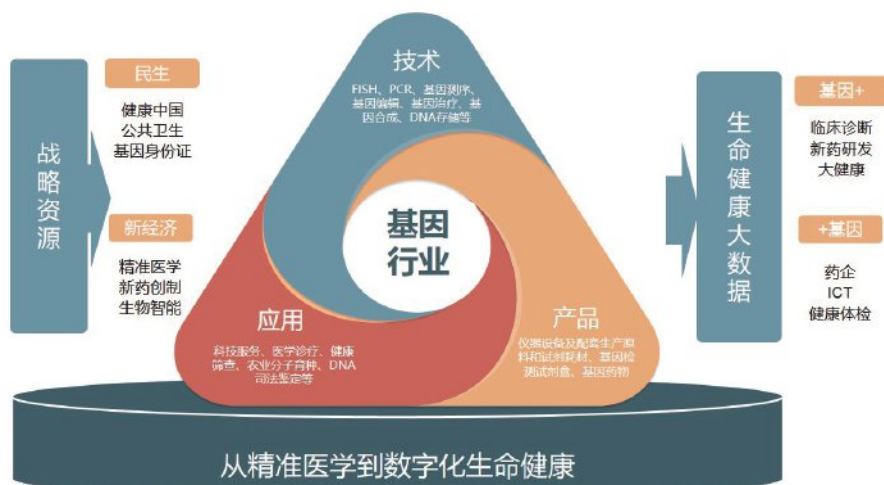
基因行业速览

基因行业的动态定义

基因行业是一个动态的、不断扩展的行业，伴随底层技术迭代、产品设计和应用范畴变化而变化。一方面，基因行业作为战略资源，与公共卫生、生物安全等息息相关，对政策的敏感度高；另一方面得益于“生命健康大数据”属性，基因行业应用从精准医学到全周期生命健康管理，产品和应用范围不断扩展并快速响应市场需求（例如新型冠状病毒肺炎病毒核酸序列鉴别和检测）。

基因行业的本质是基于基因序列的“读”、“编”和“写”。“读”即为读取，包括PCR、测序、光学图谱、核酸质谱等，“编”为基因编辑，“写”则是基因合成等技术。获取、解读和改写生物信息并转化应用，同时正积极结合传统医疗健康及数字技术，构建生命健康大数据，赋能传统的医学、工业、农业等领域。

图 1：基因行业的动态定义



信息来源：基因慧

基因行业正在高速成长期，不同细分领域的技术、产品和应用发展阶段有很大不同。

- 从技术维度，基于序列取读（基因芯片、测序、PCR、光学图谱、核酸质谱等）、基因编辑、基因合成、DNA 存储等技术，获取、解读、改写和构建生物信息，同时延展到多组学，和医学影像、可穿戴设备、数字技术等结合构建数字化生命健康。目前全球基因科学发现和技术发明几乎以每个月的频率迭代。
- 从产品维度，在我国，从 2014 年无创产前基因检测（NIPT）产品获批上市以来，已上市基因产品主要集中在医疗器械以及新药范畴。医疗器械包括以基因芯片扫描仪、dPCR/qPCR（数字 PCR 或荧光定量 PCR）、测序仪、质谱仪为主的设备及配套生产原料和试剂耗材（例如分子生物学和诊断专用酶、核酸抽提纯化、文库制备、靶向捕获、建库、质控等），以植入前非整倍体筛查和基因诊断（PGT）、NIPT、肿瘤伴随诊断（靶向基因检测）和肿瘤早筛为主的检测试剂盒产品。目前新药以基因治疗为主。基于新一代基因编辑技术的基因治疗在我国尚未获批，处于临床试验早期阶段。全球范围内的基因合成、DNA 数据存储尚在研发阶段。
- 在应用维度，从生命科学和医学基础研究、临床基因诊断、健康筛查、DNA 司法鉴定、农业分子育种到新药研发，同时向基因行业生态的多样性、分子生物学和诊断专用酶的定向进化、新型数据存储材料及智能化等方向拓展。

总的来说，基因行业基于生物分子序列的读取、编辑和合成等，立足于科研，面向临床、健康、工业和农业，在经历数个快速发展的小周期后，从更宏观的经济周期视角看，目前仍处于早期发展阶段。

从基因行业的产业扩展的内涵来看，可以概括为两方面：“基因+”和“+基因”。

一方面，“基因+”意味着基因产业价值链的延展和纵深化。狭义的基因公司基于生物技术、检验技术及新一代信息技术，从提供检测服务到广义地直接面向终端服务，主要体现在医疗健康方面。例如 2020 年华大集团宣布在深圳开设华大医院，2019 年臻和科技的肿瘤专科门诊正式落户无锡，2018 年思路迪分拆出思路迪医药。正如复旦大学生命科学院副院长卢大儒教授对基因慧谈到，基因产业是生命产业的基本支柱，是生物医药的源头和制高点。类似互联网积累大数据带动下一轮物联网的发展，基因行业推动生命健康大数据的生产和转化，将酝酿“生命联网”的生物智能时代。

另一方面，“+基因”意味着其他产业向着基因产业的跨界和融合。正如数字 5G、区块链等作为新兴基础设施，基因大数据本身也是“生命健康新基建”吸引其他行业跨界融合，例如先声药业、贝达药业分别孵化出先声诊断、瑞普基因。华为下沉到医疗行业提供医疗智能体（EiHealth），美年大健康孵化出的美因基因即将上市。

基础设施

谈到基因行业，有众多的新兴技术和概念。在接下来谈到技术突破之前，为便于理解，本报告将基因行业的基础设施分为两大类：BT（生物技术）方面，基因大数据生产和分析；IT（信息技术）方面，基因大数据计算和管理。

表 1：基因行业的基础设施

| 基础设施 | BT（生物技术） | | | IT（信息技术） | |
|------|--------------------|-----------------------------------|------------|----------|---------------|
| | 样本处理 | 基因序列读取 | 基因合成 | 服务器 | 硬件加速 |
| 硬件 | 超低温冰箱、离心机、水浴等实验室设备 | dPCR、RT-PCR、测序仪、生物信息阅读器、质谱仪、光学图谱等 | DNA 合成仪 | 高性能计算集群 | GPU FPGA 等 |
| 软件 | / | 序列组装、生物信息比对、变异检测、注释等 | DNA 序列设计软件 | 数据库管理 | 数据压缩、并行处理等 |

信息来源：基因慧

技术突破

基因行业在快速成长期，目前基于创新技术驱动。过去一年，基因相关技术获得较大的突破，根据基因慧对一线 60 位行业专家调研（详细名单见第六部分），以下简单举例和概括基因行业相关技术突破，具体内容请见第一部分和第六部分。

- 更广泛的分子标记物：WGS 应用于临床，特别是遗传病研究和诊断，鉴定非编码区的致病变异突变等；三代测序技术凸显在遗传疾病的诊断价值，结构变异标准数据集的发布；首个 NGS 液体活检产品获得 FDA 批准。
- 更微观的分辨率：特别是基因测序深入到单细胞水平，同时借助微流控、光导和微孔分析体系达到更高清的分辨率；而单细胞测序在肿瘤微环境、肿瘤免疫和细胞治疗以及病毒抗原序列有显著突破。
- 更多维的测量：传统的测序只能对不同时间节点的样本取材，传统的原位杂交技术又很难实现高通量检测，而时空转录组测序能够绘制基因表达的空间信息。组织特异性

表达数据库 GTEx 阐述了基因转录的时空调控和基因组序列的关系及与疾病发生发展进程的潜在关联。

- 更多元化的平台：华大智造的测序平台达到临床检测水平，2020 年齐碳科技推出首台自主研发的国产单分子纳米孔测序仪；意味着国产测序平台的逐步成熟，在部分领域进行替代。
- 更复杂的交叉融合：多组学（基因组、转录组、蛋白组、代谢组等）、多维组学（基因组组织测序 + 空间转录组测序）、BT+IT 等交叉技术、交叉学科的融合等。特别是 Human Cell Atlas 项目和蛋白组互作项目等，为基因组时代跨越到多组学时代提供了重要的数据基础。

应用市场和交叉融合

由于基因行业细分领域的技术发展处于不同阶段，各个应用不同市场的成熟度有很大差别。基于市场份额、发展时间及成熟度，我们把基因行业应用市场分为三大部分。

表 2：基因行业的应用市场

| 应用市场 | 具体应用举例 |
|------|--|
| 核心应用 | 科技服务（基因检测）、临床基因诊断（无创产前基因检测、肿瘤液体活检、伴随诊断等）、基因治疗等 |
| 新兴市场 | DNA 分子育种、DNA 司法鉴定、基因合成、DNA 数据存储等 |
| 交叉融合 | 基因大数据技术开发和应用、单细胞测序、新药研发、生命全周期健康管理、民生工程等 |

信息来源：基因慧

其中，核心应用市场的重心从科研级基因分析技术转换到临床核酸检测和基因诊断赛道；得益于基因编辑的热点，基因治疗获得研发及投资关注，成为发展第二曲线；在新兴市场中，基因合成在服务科研市场的阶段，DNA 存储属于研发阶段；在交叉融合方面，主要涉及其他领域或市场模式结合基因技术，在涉及融合产品，特别是大数据、智能制造、新药研发、民生服务和大健康方面，吸引到 IT 企业、药企、互联网平台以及传统行业的参与和投入，具体见报告的第二部分。

产业发展

得益于政策窗口期、稳定的市场需求增长、技术迭代及资本“回暖”，基因产业的格局已经初具生态，整体处于初始化后的高速成长期。

图 2：基因产业图谱及战略愿景



信息来源：基因慧

从融资规模来看，2020 年国内基因行业发生融资事件 127 起，总金额达 386.64 亿元人民币；国外基因行业在 2020 年发生融资事件共 115 起，总计融资 78.64 亿美元。全球基因市场上下游呈现一体化的趋势，2020 年国外基因企业发生 13 余起并购，涉及金额 484.7 亿美元，行业头部效应明显。

从技术应用来看，NGS 技术及临床应用日臻成熟，从小 Panel 发展到大 Panel 和 WGS（全基因组测序），进而推动 NIPT Plus、肿瘤伴随诊断和早筛的产品化，病原微生物（mNGS）检测及遗传病辅助诊断；单分子纳米孔测序从转化研究加速渗透到临床诊断；全自动核酸提取纯化仪及 qPCR 在新冠病毒核酸检测中发挥重要作用；核酸质谱获得进一步关注。但 DTC（直接面向消费者）基因检测、微生物组测序和微阵列芯片（Microarray）等进展低于预期。

图 3：2020 年国内基因企业分布



信息来源：基因慧

从地理区位来看，根据优脉通数据库显示，国内基因企业超过 80% 聚集在经济发达的一线城市（如图 3）。根据基因慧统计 2020 年 1-12 月的投融资数据，国内 127 起基因企业融资事件中，北京、上海、深圳、杭州和广州这五大城市的企业占比超过 75%，可以看出区域的聚集性。

从投资热点来看，国内外基因行业融资的三大热门赛道是基因诊断、基因技术基础设施和基因治疗；国内的融资较多集中在基因诊断领域，其中 70% 的企业布局肿瘤赛道。在国外融资事件最多在上游技术基础设施领域，其中 BT 基础设施和 IT 基础设施的比例接近一半，这也一定程度上反映了国内外产业结构的区别。

未满足需求和趋势

基因行业整体处于初始化后的高速成长期，产业格局初具雏形同时也在动态重塑。

在基因技术基础设施方面，行业仍需要检测成本更低、周期更短、性能更佳（通量、读长、

数据量、错误率、均一性等)、更用户友好的测序仪等设备,需要生物信息分析更加标准化、嵌入硬件、形成知识库以及丰富注释和加速解读能力,并借力新一代信息技术来实现更便捷的云端应用、移动应用、物联网应用和数据安全。基因合成及基因治疗带来第二曲线增长空间。在产品及应用方面,在 NIPT 之后,伴随诊断带来新药研发联合研发需求,在扎堆的肺癌领域之外,乳腺癌、结直肠癌、肝癌相关产品将陆续上市,肿瘤液体活检、病原微生物检测、遗传病检测等应用场景的渗透率将快速提升;从业务模式上看,临床诊断有望从院外 LDT 送检模式向院内 IVD 模式发展的趋势;而诊疗一体化和“BT+IT”平台化都将扩大基因企业的业务范畴并吸引更大范围的竞争;此外,国产替代从测序仪开始,快速建立了国内产业供应链生态,同时面临公平和行业生态建设的考验。2021 年必将是基因行业转折点,从主导技术、产品组合和资本市场等方面带来进一步分化,头部效应明显情况下迎来对人类遗传资源、生物安全的强监管同时,将承担更大的社会责任和行业规范化等使命。

第一部分

2020 年基因行业发展概况



1.1 宏观环境

1) 政策环境

① 基因的战略资源地位

2020年新冠疫情全球大流行引发了社会对生命科学和医学领域，尤其是对基因科技的基础和转化研究的空前重视。以基因测序、荧光定量PCR技术为基础的病毒全基因组序列破译、溯源和核酸检测试剂盒研发等工作，形成了这类突发公共卫生事件的快速、合理的应对体系。病毒核酸检测作为新冠肺炎病原学诊断的“金标准”，“基因测序”纳入国家发布的新型冠状病毒肺炎防控方案中。

从全球范围来看，以基因科技为代表的生物技术上升到新的战略高度。2020年11月，美国国家人类基因组研究所（NHGRI）继2003年和2011年后，再度发布新一轮的战略愿景规划。2021年1月，美国最新当选总统宣布将任命人类基因组计划的核心科学家埃里克·兰德（Eric Lander）担任白宫科技政策办公室主任和总统科学顾问（该职位首次被提升到内阁级别）。

我国深入实施创新驱动发展战略，大力支持基础研究，全国科研与试验发展经费投入强度达2.19%，科技进步贡献率（指广义技术进步对经济增长的贡献份额，即扣除了资本和劳动之外的其他因素对经济增长的贡献）提高至59.5%。以基因产业为代表的生物医药技术成为我国“十四五”规划建议再度强调的九大战略性新兴产业之一，基因大数据作为“生命健康的新基建”，已成为出生缺陷防控、肿瘤防治、公共卫生、科技兴农、生态保护等方面重要的技术基础。2020年11月，第21期《求是》杂志发表了习近平主席署名的重要文章《国家中长期经济社会发展战略若干重大问题》提到“要更加重视遗传学、基因学、病毒学等生命科学的基础研究，加快相关药物疫苗的研发和技术创新，高度重视信息和大数据技术在这些领域的应用”。

② “新基建”背景下“BT+IT”的发展机遇

全球十余个国家陆续加入自1998年开始、2015年左右加速的人口级基因队列研究。我国在2016年也启动为期5年左右的近60万人的基因队列研究，以地理区位或疾病类型为专题的基因队列研究将为基础研究和转化应用沉淀海量数据和提供分层的基线参考。这将与2020年“新基建”中的5G技术、人工智能和大数据中心等结合，形成技术合力和新一轮的产业融合增长点。

③ 应用层面相关政策

基因行业的发展目前仍由技术驱动。同时，受限于行业特殊性和技术及应用的快速迭代，

全球相关法规相对滞后，并随着应用层面的发展而完善。

在基因检测和伴随诊断方面，2020年FDA批准了两款基于NGS的大Panel（基因组合）的液态活检伴随诊断产品。在我国，这方面获批的应用和产品尚处于个别癌种（主要是非小细胞肺癌）癌种的小Panel阶段，是除了NIPT外相对广泛使用的临床基因检测IVD产品。2020年底国家卫生健康委员会连续印发《抗肿瘤药物临床应用管理办法（试行）》及《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则（2020年版）》等文件，文件明确指出，由国家卫生健康委发布的诊疗规范、临床诊疗指南、临床路径或药品说明书中规定需进行基因靶点检测的靶向药物，使用前需经靶点基因检测，确认患者适用后方可开具。

在基因治疗方面，FDA已经发布了多款基因治疗产品和指南，紧急批准了mRNA新冠疫苗的上市。我国正加速制定相关政策进行引导。9月，国家药品监督管理局药品审评中心（CDE）在借鉴国内外基因治疗产品监管标准的基础上，形成了《基因治疗产品药学研究与评价技术指导原则（征求意见稿）》。同月，国家药品监督管理局也正式发布全球首个高通量基因测序仪标准，规范了上游数据生产的基本标准。

表 1.1：2020 年与基因相关的国内政策举例

| 时间 | 发布机构 | 政策文件 | 主要内容 |
|---------|--------------|--------------------------|--|
| 2020.12 | 广东省医疗保障局 | 《关于公布部分医疗服务价格项目的通知》 | 广东省医保局将高通量基因测序纳入市场调节价医疗服务价格项目。高通量测序首次有了收费编码，被正式纳入公立医院。 |
| 2020.9 | 南京市政府 | 《南京市打造新医药与健康产业地标行动计划》 | 发展细胞与基因产业，重点发展细胞存储、细胞技术研发、免疫细胞治疗、干细胞治疗，基因测序、基因编辑、基因工程药物、基因治疗、基因芯片、基因大数据等。 |
| 2020.6 | 海南省政府 | 《海南自由贸易港博鳌乐城国际医疗旅游先行区条例》 | 先行区医疗机构可以在先行区进行干细胞、免疫细胞治疗、单抗药物、基因治疗、组织工程等新技术研究和转化应用。 |
| 2020.5 | 大连市政府 | 《关于加快生命安全产业创新发展的意见》 | 积极扶持基因检测和治疗产业。推广基因检测技术在疾病预防、诊断与治疗方面的临床应用。 |
| 2020.5 | 浙江省发展改革委等七部门 | 《关于推动浙江省医药产业高质量发展的若干意见》 | 支持免疫治疗、基因治疗、干细胞治疗等新兴领域的技术创新和产业发展，重点推动基于抗体类的生物治疗药物，临床急需紧缺的重组蛋白质药物、重大疾病防治疫苗、核酸药物、基因治疗药物和细胞治疗药物等产品研发和成果产业化。 |
| 2020.4 | 广东省科学技术厅等九部门 | 《关于促进生物医药创新发展的若干政策措施》 | 支持深圳市做精做深高性能医疗器械、基因测序和生物信息分析、细胞治疗等产业，培育世界标杆的生物医药企业和研究机构，打造全球生物医药创新发展策源地。 |

信息来源：基因慧整理

2020年，相关地方政府也明确鼓励加快基因检测、基因治疗产业发展（见表1.1）。粤港澳大湾区作为改革创新的前沿，八部门联合发文助推药品医疗器械监管创新发展，据《粤港澳大湾区药品医疗器械监管创新发展工作方案》的内容，临床急需、已在港澳上市的药品可有条件地于粤港澳大湾区的内地9市中使用，深化“放管服”改革将有力推动湾区生物医药产业的发展。

与此同时，国家对生物安全的相关政策将进一步收紧，以此防范生物技术产业快速发展过程中可能隐含的风险，保障生物产业健康有序的发展。2020年7月，第十三届全国人大常委会第二十次会议对《中华人民共和国刑法修正案（十一）（草案）》进行了审议，首次将非法基因编辑、非法采集和使用国家人类遗传资源等纳入刑法规制范围。随后10月出台的《生物安全法》，也将人类遗传资源有关活动的安全管理纳入监管。

在行业共识建设方面，继国家卫生健康委员会临床检验中心组织北京市临床检测中心等22个机构联合撰写《高通量测序技术临床检测规范化应用北京专家共识》（2019年中华医学杂志）后，基因检测联盟（筹）在2019年全国会议讨论的基础上，由全国200多家检测机构共同参与总结了4篇《临床遗传病基因检测全流程规范化共识探讨》，发表于2020年中华医学遗传学杂志。此外，中国生物工程学会、中国科学院微生物研究所于2019年6月至2020年3月，共同设立了“微生物组测序与分析专家共识”专项研究课题。中国生物工程学会组织了微生物组相关领域的27位专家以及来自行业内的多位专业人员，最终形成了涵盖从微生物采集与保存、DNA提取与建库、高通量基因测序和数据分析以及质控标准品等全流程的《微生物组测序与分析专家共识》，发表于2020年生物工程学报。

2) 经济环境

① 全球经济萎靡下，基因产业逆势增长

新冠疫情、全球政治格局及经济周期等多种因素带来2020年经济萎靡和不确定性。据国际货币基金组织（IMF）2020年10月发布的对全球经济增长的预期，2020年全球GDP增速-4.4%，这是IMF自上世纪大萧条以来对全球经济增长做出的最悲观预测，在众多经济体中，中国是IMF认为今年唯一能实现经济增长的主要经济体，预计增长1.9%。

2020年我国经济的发展很大程度上依赖货币政策和财政政策的支持，以及在举国体制下对疫情的控制和复工复产。其中，基因产业将在响应市场需求的情况下获得发展空间。

② 全球经济“双循环”战略下，基因产业作为促内需和出口的载体

在地缘政治抬头的背景下，我国实行“构建以国内大循环为主体、国内国际双循环相互促

进的新发展格局”的发展战略。在“一带一路”基础上，11月，东盟十国及中日韩、澳大利亚、新西兰这15个国家签署了区域全面经济伙伴关系协定（RCEP）；12月，中欧投资协定谈判完成。基因产业作为贯穿全生命周期健康管理的服务产业，在带动内需之外，还作为新兴技术出口海外。例如，截至2020年6月30日，华大基因生产的新冠检测产品已经覆盖全球180多个国家和地区，其中新冠核酸检测试剂盒已累计发货超过3,500万人份。诺唯赞累计为新冠核酸检测试剂生产企业提供了超过2亿人份的核酸检测试剂关键原料，相关试剂出口南美洲和欧洲等30多个国家和地区助力全球疫情防控。

③ 资本市场对生物技术转化应用的催熟

2020年，资本市场聚集以基因科技为代表的生物技术领域。根据YourMap®数据库，国内基因行业2020年融资事件共127起，总金额达386.64亿元人民币，同比增长超过100%；国外基因行业2020年融资事件共115起，总融资金额78.64亿美元。自2018年港交所上市新规的出台，开启了生物科技在二级市场发展的新时代。2019年7月科创板上市，2020年10月国务院宣布A股将全面放开注册制，进一步推动基因为代表的生物技术企业登陆资本市场。港股生物科技板块（由41家生物科技股组成）2020年全年股价涨跌幅为31.9%，远高于同期恒生指数涨跌幅的-3.40%。截至2020年12月31日收盘，港股生物科技板块市值高达17,955亿港元。2020年6月我国头部肿瘤基因企业泛生子、燃石医学登陆美国纳斯达克。截至2021年1月8日，纳斯达克生物技术指数首次突破5000点大关。资本市场的活跃给基因产业的研发及产业扩大化提供了有力的支持。

3) 社会环境

疫情增强了我国对传染病防控体系的建设投入。新冠疫情给基因检测企业带来业务增量和出海机遇，也增强我国对传染病防控体系的建设投入。2018年，中国公共卫生领域的财政支出1.6万亿元，仅占GDP的1.7%，我国现有医疗及公共卫生系统“提质投资”空间巨大。在国务院办印发《深化医药卫生体制改革2020年下半年重点工作任务》中，“加强公共卫生体系建设”被列为第一条，为此，2020年卫生领域中央预算内投资安排456.6亿元，要求确保秋冬季前实现全国三级综合医院、传染病医院、各级疾控机构及县域内1家县级医院具备核酸检测能力。疫病防控和公共卫生应急体系是国家战略体系的重要组成部分，疫情将带动短期和中长期的设备采购和检测需求增加，将给上游设备和试剂耗材厂商、第三方医学检验中心和测序服务商等相关方带来重大机遇。

1.2 基础研究

1) 新的理论基础

2020年一系列新的理论基础被发现，例如，继哈佛大学团队发现8种碱基的DNA后，2020年8月剑桥大学科学家首次在乳腺癌组织中发现了四链DNA结构（G-四聚体，也称G4结构）的存在，可能为乳腺癌个性化治疗提供潜在的新靶标，这也提醒了DNA结构可能在特定场景下具有多样性。

2) 多组学与人类疾病健康研究

2020年，包括基因组、转录组、蛋白质组、代谢组学在内的多组学研究加速发展。2020年2月，*Nature*发布了当时最全面的癌症基因组图谱研究——泛癌种全基因组研究项目（Pan-Cancer Project, PCAWG），涵盖38种癌症类型，构建起了巨大的癌症数据资源库。10月，人类蛋白质组计划（HPP）报告了首个高质量人类蛋白质组草图，覆盖90%预测蛋白质，为疾病预防和个体化医学提供了重要见解。

作为近年研究热点，单细胞测序技术可以深入研究细胞和组织的异质性，为生命科学和医学提供全新的研究视角，随着技术的发展和成本的下降已迎来成果转化的爆发期。2020年3月，*Nature*报道了浙江大学郭国骥团队绘制首个单细胞水平人类细胞图谱的里程碑式成果，涵盖所有主要人体器官细胞类型。学界多个团队首次解析了包括神经母细胞瘤、鼻咽癌、成年人心脏等多种组织的单细胞图谱。此外，单细胞多组学分析技术也显著进展，从单一转录组到基因组+转录组、转录组+染色质转座酶可及性、转录组+靶向膜蛋白组的平行分析，从单一细胞测序到可预测细胞原本的空间关系等，均取得了可喜的突破。

张泽民教授研究团队于2020年6月在*Cell Research*上发表成果，提出了基于细胞相互作用的细胞空间关系新算法CSOmap，该方法巧妙地利用了配体-受体相互作用，首次实现了一种可以从头预测细胞空间关系的单细胞转录组测序数据分析方法，解除了原来方法需要参照数据的限制，并实现了统计推断、分析决定性分子基础、模拟干扰实验等功能，对于进一步深入挖掘单细胞转录组测序所蕴含的丰富生物学知识具有重要意义。汤富酬教授研究团队于2020年10月在*Cancer Cell*上发表成果，建立并优化了一项单细胞基因组和转录组双组学测序技术，并在此基础上系统地研究了肿瘤微环境以及正常组织中免疫细胞、成纤维细胞和血管内皮细胞中基因组拷贝数变异的发生频率和特征。单细胞层面的研究使学界对细胞亚群及其异质性、疾病病因和病理机制及其调控网络和疗法探索方面有了更深入的见解，未来随着空间基因组学和单细胞多组学技术的发展有望进一步破译单细胞密码。

3) 微生物组研究

宏基因组等技术的发展使得微生物组研究得以快速发展。2020 年 11 月 *Nature Biotechnology* 发布了地球微生物组 (GEM) 基因组图谱, 将已知细菌和古细菌的系统发育多样性扩展了 44%, 使科学界对微生物组多样性有了更进一步的全面了解。

同时, 被称为人类“第二基因组”的肠道菌群, 与疾病发生、发展和生理功能密切相关, 如哮喘、糖尿病、结肠炎/结肠癌、阿尔兹海默症等。2020 年 5 月, 发表于 *Science* 的一项研究成果显示在人类肿瘤中发现了大量细菌, 而且可能具有肿瘤特异性, 将来可能通过调节细菌来增强癌症的治疗效果。据 *Nature* 报道, 过去十年中人类微生物组研究方面的花费已超过 17 亿美元, 包括投资在人类微生物组计划 (HMP) 等。然而微生物组对人体的影响和作用机制研究还有很多未解之谜, 在未来的研究中, 还需促进不同领域间的合作, 如进化、生态学、微生物学、生物医学和计算生物学等, 建立数据标准, 促进分享, 加强当前不同领域微生物组研究间的合作联系等。

4) 动植物基因组与生物多样性

对动植物基因组的研究有助于理解进化机制和指导育种, 以及制定濒危物种科学保护措施。“地球生物基因组计划” (Earth BioGenome Project, EBP) 自 2018 年正式启动, 计划 10 年内对地球上所有 150 万种已知真核生物的基因组进行测序、编目和分类, 预计耗资 47 亿美元, 是 HGP 之后的“下一个生物学登月计划”。在疫情期间, EBP 相关实验室也对新冠病毒在基因层面上更易与哪些野生动物、家禽家畜和宠物等结合开展了比较实验。可见, 基于基因层面的多物种研究拥有深远且广阔的研究意义。

2020 年初, 南京大学与中国科学院联合团队在“天河二号”超级计算机支持下, 将化石记录重现为生物演化历史, 绘制出古生代海洋生物多样性曲线, 对认识当今地球生物多样性面临的挑战具有重要启示意义。5 月, *Nature Communications* 发布小菜蛾群体基因组研究成果, 对这一物种的起源和病虫害防控也提供了重要理论基础。11 月, *Nature* 发布了万种鸟类基因组计划的第二阶段重要成果, 发表了 363 种鸟类基因组数据, 是鸟类遗传多样性及演化研究的里程碑事件。

5) 群体基因组研究

人口级队列研究为群体基因组研究提供基础数据, 成为精准医学时代建立人群或疾病分层基线的核心方法。2020 年 4 月, 宁光院士团队领衔中国代谢解析计划 ChinaMAP, 发布了当

时最大规模的中国人群高深度全基因组测序和表型研究成果，为疾病机制研究、预防、遗传咨询和公共卫生管理提供了重要依据。此外，针对各个疾病的群体基因组的研究，为疾病治疗和预防提供了不少潜在靶点和标志物，尤其中国人群研究队列的建立可更有针对性地鉴别国内外不同的疾病机理，从而帮助建立我国人群特有的疾病数据库并助力精准医疗。如2020年5月发表在 *Cell Research* 上的大规模食管鳞状细胞癌 (ESCC) 中国患者的基因组学研究成果，揭示了我国食管鳞状细胞癌预后的关键分子特征。

2020年1月22日，我国正式上线了新型冠状病毒信息库，并依托中科院北京基因组研究所建设的国家生物信息中心 (CNGB)、国家基因组科学数据中心 (NGDC)，持续开展数据整合、深度挖掘、变异分析与可视化展示等研究工作，为加速全球开展病毒的分类溯源、变异演化、快速检测、药物研发以及新型肺炎的精准预防与治疗等研究提供了重要基础。

6) 基因组比较与演化

得益于高通量测序技术的发展，古DNA研究发展迅速，帮助科学破译人类演化之谜。

我国以中科院古脊椎所为代表的科研机构广泛开展了领先的古人类及其伴生物种的基因测序工作。2020年5月，中科院和国家文物局联合在 *Science* 发表成果，首次正式发表东亚、中国南北方人群规模性、系统性的史前基因组研究，为探源华夏族群及其文化和修正东亚南方人群演化模式做出了重大贡献。10月，中国考古界重大成果再次刊登在 *Science*，揭示了丹尼索瓦人在距今约10万年至6万年前，甚至可能到4.5万年前，曾长期生活在青藏高原。11月国际研究团队在 *Cell* 刊登一项古基因组研究，填补了东亚草原古人群遗传结构的空白，通过分析古人类全基因组数据，深入探讨了六千年来匈奴及蒙古等游牧帝国崛起前及崛起后草原人群在遗传学、考古学上祖源及文化的变迁史。

1.3 科技突破

1) 基因数据的生产

基因数据的生产基于基因测序、基因芯片、数字和定量 PCR、光学图谱、核酸质谱等技术。其中，测序技术的成熟和工具的快速发展加速了基因数据的生产、研究和应用。

2020年7月，国际端粒到端粒联盟（T2T）在 *Nature* 报道了重大成果，利用 Nanopore ultra-long、PacBio、10X Genomics 等多种测序技术，成功组装出首个端粒到端粒的无缺口人类 X 染色体完成图，这为重建完整人类参考基因组序列踏出了关键一步。

在疫情期间的需求推动下，长读长测序 ONT 平台在临床应用和推广方面取得飞跃式进展。武汉大学联合团队基于 ONT 平台开发出纳米孔靶向测序法，首次实现测序后 4 小时内高灵敏度和准确性地同时检测 COVID-19 和其他 10 大类 40 余种呼吸道病毒，最低检测限优于目前广泛使用的 qPCR 的 100 倍。新冠期间，超过 200 台 MinION 掌上测序仪在中国安装。

针对基因测序仪的研发，上游设备厂商根据科研和临床等多样化场景进行了全面布局，覆盖从中低通量的桌面测序仪到（超）高通量的生产级大型测序仪。当下的技术升级也主要围绕着面向临床应用需求的便捷化、智能化和自动化的整体解决方案。Illumina 在 2020 年推出了中通量测序仪系统 NextSeq 1000 和 NextSeq 2000，向临床市场又迈出重要一步。疫情催生了核酸检测的整体解决方案，华大智造 DNBSEQ-T7 成为全球首台同时获得欧盟 CE-IVD 认证及中国医疗器械注册证的超高通量基因测序平台，在小通量方向，华大智造 MGISEQ-200 在 2020 年完成了升级，在保留原有的小巧灵活，专注高效的基础上，升级了载片及读长，测序质量更高，适配应用更广。除核心测序仪外，2020 年华大智造在自动化及 BIT 方向也有一定突破，自主研发的 MGISTP-7000 分杯处理系统及 ZLIMS 实验室管理系统在大规模新冠筛查中发挥了重要作用。

考虑到小型化便捷使用的需求，美国测序仪公司 GenapSys 为助力新冠病毒疫情防控，在亚洲地区推出了低成本的桌面型基因测序仪，使用电微流体半导体（CMOS）芯片，重量不到 5 公斤，占地面积仅相当于一张 A4 纸大小，售价 10,000 美元，24 小时内即可提供超过 1000 万条平均长度达 150bp 的 reads。齐碳科技于 2020 年 9 月推出中国第一台自主研发的纳米孔基因测序仪 QNome-9604，具备读长超长、测序速度快、直接检测过孔核酸，测序成本低，仪器小巧便携等优势。

除针对临床的技术升级，在陆续开展大队列研究背景下，超高通量整体测序解决方案也是另一个技术升级点。2020 年华大智造推出以 DNBSEQ-T10×4 为代表的“大人群基因组学一站式解决方案”，每天可产出最高达 20Tb（约 200 个高深度人类全基因组）的测序数据，实

现了年产量百万级规模的高深度全基因组测序。

中国科学院长春光学精密机械与物理研究所应用光学国家重点实验室研究员吴文明团队成功研发出采用实时荧光检测模式的连续流动式、全自动、一体化集成数字 PCR 系统，解决了传统数字 PCR 系统因终点检测难以区分假阳性的缺点。Bio-Rad 发布首款数字 PCR 一体机系统，极大地减少了人工操作，提高实验通量。国内企业如小海龟科技推出自动化数字 PCR，适用于自动化要求高、样本量大、检测位点多、低检测成本需求的应用场景。领航基因推出全自动液滴数字 PCR 系统，极大地加强了自动化，减少人工操作。

2) 基因数据的分析

通过对基因、核酸等生物原始数据进行获取、管理、存储、检索、注释与分析，使其成为具有明确生物学意义的生物信息，进而达到揭示生物学意义的目的。基因数据的分析流程可以分为对基因数据的预处理、比对数据库、突变检测等分析、功能注释、疾病 - 基因关系分析等。

根据华西罕见病研究院数据科学部主任卜枫啸接受基因慧调研时谈到，临床基因数据分析的进展包括：

- 英国 NHS 团队发表了首个全国性罕见病全基因组检测研究结果，鉴定了多个导致转录异常的非编码区致病变异；
- 多组学联合基因检测逐渐成为研究热点，通过 WGS 和 RNA-Seq 联合分析，加强了非编码区变异功能解读和基因诊断能力；
- ACMG 和 ClinGen 联合发布了首个 CNV 解读指南，为大片段变异的致病性判定建立了初期证据框架；
- 以 HPO 为代表的标准化表型条目架构和基于 NLP 的医学文本处理技术发展迅速，分析范围向表型组解析转变，显著提升了疾病表型与基因型关联的分析效率；
- 多个大型队列、大型科学计划的批量成果发布为学界贡献了前所未有的高价值数据。组织特异性表达数据库 GTEx 最新数据的发表和一系列研究结果发布，进一步阐述了基因转录的时空调控和与基因组序列的关系及与疾病发生发展进程的潜在关联。

3) 基因数据的应用

① 基因诊断 / 筛查的规模化

自 2014 年起，无创产前基因检测技术在出生缺陷防控体系中得到广泛应用。全国首个高通量测序技术在产前诊断领域的团体标准《产前外显子组测序遗传咨询和报告规范》出台，推

进我国产前外显子组测序技术的临床应用。河北省作为缺陷防控民生项目的试点，截至2020年12月，全省累计筛查孕妇56万例，检出2000多例阳性，无创产前基因检测的卫生经济学统计显示成本效益比高达1:16.56。

② 甲基化用于肿瘤早筛

在肿瘤筛查领域，甲基化作为早筛标志物的地位有了明显的上升。包括Grail、诺辉健康、康立明、博尔诚、燃石医学、鵬远基因、和瑞基因等均开发了基于甲基化的肿瘤早筛产品。

③ 全基因组测序用于临床遗传病诊断

在基于高通量测序的遗传检测方面，全外显子组测序与全基因组测序应用的趋势也越来越明显。2020年9月，广东省精准医学应用学会发布《产前外显子组测序遗传咨询和报告规范》团体标准。10月，*Nature*子刊*Genome Medicine*刊登《应用遗传病诊断的临床全基因组测序分析验证的最佳实践》。12月，在Illumina的技术支持下，纽约为数千位知情同意的患者提供临床全基因组测序，以识别遗传疾病驱动因素和潜在疗法。

④ 长读长加速应用临床诊断

由于短读长测序很难或无法检测到包括结构变异（Structure Variation, SV）在内的很多可能致病的遗传变异类型，导致部分病例无法获得准确诊断，这正是长读长测序技术发挥其价值的所在。2020年7月美国科学家在Sequel II测序系统上以HiFi模式开展SMRT测序，发现了短读长测序没有检测到的变异和复杂的结构变异，最终对罕见的神经发育障碍作出了诊断。

⑤ 基因编辑和基因治疗

2020年诺贝尔化学奖颁发给了在基因编辑技术上做出突出贡献的两位女科学家。基因编辑在治疗遗传病、癌症、器官移植等领域具有广泛的临床应用前景。2020年基因治疗技术有较大的进展。7月*Nature*发表了刘如谦（David Liu）教授及合作者开发的第一款实现线粒体DNA精确编辑的分子工具。同月，*Nature Biotechnology*刊文科学家通过改造现有的单碱基编辑工具CBE，构建出哺乳动物细胞适用的介导C-G碱基颠换的新工具GBE/CGBE，使单碱基编辑跨入新阶段。9月，杨璐菡领衔的国际研究团队发表有望用于临床异种器官移植雏形基因编辑“猪3.0”。这些突破为后续的基础研究和临床转化提供了新的驱动力。

目前，大多数基因编辑疗法专注于单基因罕见病和肿瘤免疫方面的治疗应用，已经实现在临床上治疗部分遗传病患者，包括遗传性红细胞疾病（镰状细胞病和 β -地中海贫血）、II型粘多糖贮积病、Leber先天性黑蒙症10型等罕见疾病，有望进一步拓展治疗边界。2020年11月色列特拉维夫大学的研究人员在*Science*子刊*Science Advances*刊文称，首次证实CRISPR/Cas9系统可以有效治疗活体动物转移性癌症（胶质母细胞瘤和卵巢癌）。

⑥ 宏基因组测序 (mNGS)

2020年11月,《中华传染病杂志》发布了“中国宏基因组学第二代测序技术检测感染病原体的临床应用专家共识”,宏基因组下一代测序(mNGS)已被证明是一种有应用前景的微生物鉴定技术。

⑦ DNA 存储和 DNA 计算机

2020年6月,美国科学家开发了一种全新的DNA存储系统,不依赖传统聚合酶链式反应(PCR)操作,常温运作更具实用性,而且可使用户在不破坏原始文件的情况下读取或修改数据文件。2020年11月,微软联合Illumina等15家机构成立了DNA数据存储联盟,DNA存储有望改变人类数据存储的形式带来颠覆性革命。DNA是宇宙中信息密度最高的已知存储介质,信息密度是硬盘的一百万倍,闪存的一千倍,单位耗电量仅为亿分之一。

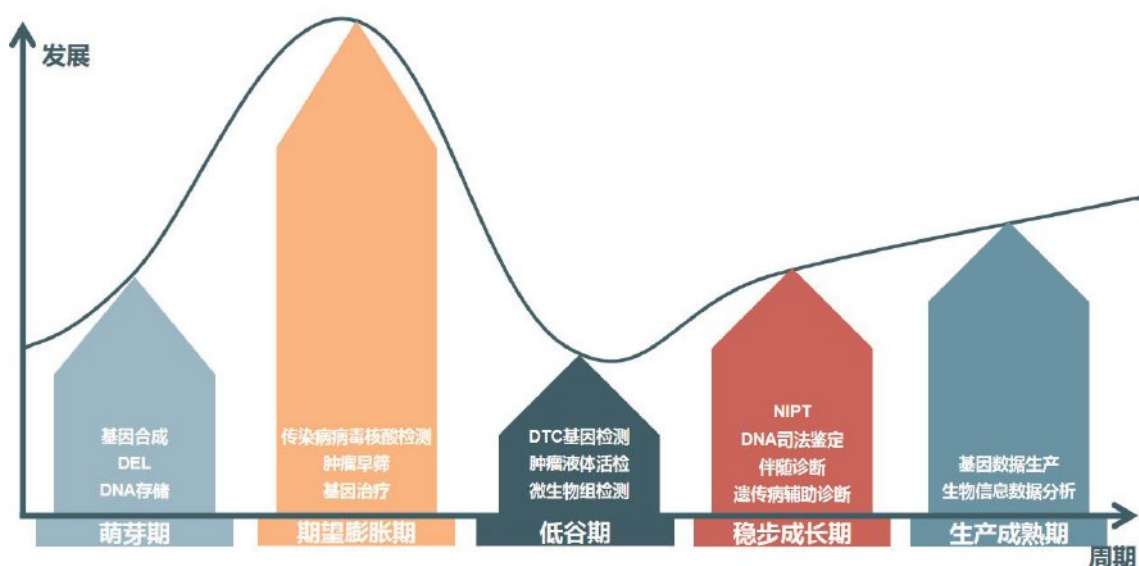
DNA计算机同样处于起步阶段,有望解决当前硅基计算机难以解决甚至无法解决的问题,2020年初,中科院团队打造出一款DNA计算机,使用DNA链的存在或缺失表示二进制数0或1,用电子计算机相同的逻辑算出了900的平方根。

1.4 产业发展

1) 产业发展阶段

基因产业整体处于初始化后的高速发展阶段。同时，由于基因行业基于不同技术和不同应用领域有较大差异，按照发展成熟度划分板块后，其中不同应用应区别分析：

图 1.1：基因产业的发展周期



信息来源：基因慧

- 生产成熟期：面向科研和科技服务的基因检测。细分应用成熟度依次为 PCR、以测序为主的数据生产服务和生物信息为主的数据分析服务。但二者均有成长空间。设备需要更具高性能、便携式、低成本、短周期和检测类型全覆盖的新品，而生物信息往一体机、基因云以及硬件固化方向仍需产品化。
- 稳步成长期：面向医学服务的基因诊断。按照成熟度依次包括 NIPT、肿瘤、伴随诊断（用药指导）、遗传病辅助诊断、PGT、新生儿筛查（NBS）等。
- 低谷期：部分在期望膨胀期后的领域，按照成熟度依次包括 DTC 基因检测、肿瘤液体活检、微生物组检测等。在产品重塑和市场成熟后已基本具备第二曲线的潜力。
- 期望膨胀期：部分市场热点领域。按照成熟度依次包括传染病核酸检测、肿瘤早筛、基因治疗等。由于政策及市场热点获得非理性投资或押注，也即将在 2-3 年后迎来同质化洗牌。

- 萌芽期：相对新兴技术领域，按照成熟度依次包括基因合成、DEL（DNA 编码化合物库技术）、DNA 存储等。

2) 重要细分领域发展浅析

① 生育健康

生育健康基因检测重要细分市场包括无创产前基因检测（NIPT）和胚胎植入前遗传学检测（PGT）。NIPT 作为基因检测行业里首个成功的商业项目，是华大基因和贝瑞基因的主要利润来源，二者占 NIPT 约七成市场份额，累计检测量破千万例，NIPT 扩展检测范围后的 NIPT Plus 将是下一个增长点。而不孕率和遗传缺陷等问题导致 PGT 需求日益增长，辅助生殖基因检测企业贝康医疗赴港上市，2021 年 1 月通过上市聆讯。

② 肿瘤精准医疗

随着燃石（BNR.US，约 26 亿美元市值）、泛生子（GTH.US，约 10 亿美元市值）上市，头部效应加剧，刺激了资本加码投资，不乏国家队资本。2020 年肿瘤精准医疗细分赛道融资集中在 B 轮 C 轮及以后，臻和科技、思路迪诊断等完成超 10 亿元大额融资。根据 YourMap® 数据库，2020 年我国肿瘤赛道一级市场融资约 63.6 亿元人民币，资本聚集并有望催生数个上市企业。

海外市场肿瘤精准医疗产品化走在前列，早在 2017 年 FDA 就批准了首个 NGS 癌症大 Panel 基因检测产品，2020 年 8 月 FDA 再度具有前瞻性地接连批准两款基于 NGS 的癌症液体活检产品，分别来自两家肿瘤精准医疗龙头企业 Guardant Health 和 Foundation Medicine，将 NGS 和液体活检技术结合在一起，指导治疗决策的诊断检测。另外在早筛领域可见龙头企业拓宽业务横向发展的趋势，Grail 申请纳斯达克上市，而后 Illumina 发布收购消息拟纳入麾下，Exact Sciences 也达成收购 Thrive 的协议，有助于拓宽癌种。

我国肿瘤大 Panel 有望即将面世，2020 年 6 月，TMB 首次获 FDA 批准伴随诊断，紧接着 11 月我国发布首个 TMB 专家共识。2020 年年初，世和基因“非小细胞肺癌组织 TMB 检测试剂盒（可逆末端终止测序法）”被 NMPA 公示进入创新医疗器械特别审查绿色通道，是中国首个通过国家药监局创新审查的 NGS 大 Panel 肿瘤基因检测试剂盒，有望冲刺首个上市大 Panel。

③ 微生物组 / 宏基因组测序

在科技服务中，宏基因组测序经常用于研究土壤、水体等环境微生物以及人体肠道微生物等，早年在临床应用推广较慢，自 2019 年疫情以来获得较大发展。截至 2020 年 6 月，全国

医疗卫生机构进行核酸检测累计达 9041 万人份。据基因慧统计，国内微生物组检测相关企业，包括金匙医学、锐翌生物、华大因源、杰毅生物、予果生物、微远基因、迅敏康等代表机构在 2020 年累计获得超过 6 亿元人民币融资。

④ 智能制造

上游智能制造作为基因产业“卡脖子”的核心技术领域，备受资本关注。2020 年 5 月，华大智造宣布完成超 10 亿美元 B 轮融资，10 月，华大智造科创板 IPO 获受理。

测序上游仍存在细分产业机会，瞄准小型仪器和长读长测序仪的窗口，催生不少创业企业融资，如真迈生物、齐碳科技、赛纳生物等收获了上亿元融资，其中齐碳科技（纳米孔单分子测序仪）和真迈生物（高通量测序平台 GenoLab）在 2020 年发布了自研的国产基因测序仪。

仪器设备将更加趋向智能化自动化一体化，如不少厂家推出的自动化建库设备和小型桌面设备，诺禾致源在 2020 年发布了智能交付平台 Falcon，提高了测序流程自动化智能化，将产品周期压至 60%。

3) 产业的前沿研发方向

① 单细胞

单细胞科研服务属于相对成熟市场，2019 年我国自然科学基金批准 113 个相关项目，经费合计 6609 万元，近年来中标数量呈指数增长态势。该领域的主要竞争仍然在临床应用端，临床市场随着传统测序行业的孵化，生殖等领域处于成熟上升期，而肿瘤、免疫、神经、干细胞等其他领域均处于市场萌芽期，具有高成长潜力。此外，将单细胞技术用于制药市场，进行药物靶标筛选和验证、药效和动力学评估、适应症和伴随诊断开发等亦处于早期阶段，并拥有巨大潜力。

临床应用将是未来重点突破场景，此外技术角度，单细胞重点发展技术包括高通量单细胞分选、单细胞基因组扩增、空间基因组学、单细胞多组学等技术及大数据的挖掘分析能力等，如 2020 年，10x Genomics 收购两家空间基因组公司，继续加码空间基因组学，国内代表企业如新格元（高通量单细胞多组学）、百奥智汇（单细胞大数据），融资集中在 A 轮及以前。

② 基因编辑 / 基因治疗

据彭博社（Bloomberg）数据，细胞和基因治疗（CGT）市场规模达到 119.6 亿美元。欧美基因编辑已产业化，科研转化落地效率高，拥有多家基因编辑上市公司如 CRISPR、Sangamo、Intellia、Editas 等。2003-2020 年，超过 10 款基因疗法产品在全球获批上市（如

表 1.2) , FDA 收到 900 款 IND 申请。

国内的基因编辑技术在科研场景应用已比较成熟,而在基因治疗产业化上还有很大空间,起步不晚但是后续乏力。中国很早开始基因治疗研究,首个临床试验可追溯到 1991 年,2003 年,中国率先批准世界上首个基因治疗产品 Gendicine,用于治疗晚期头颈癌。然而在体细胞基因编辑产业化上还有着广阔的前景和较大差距。博雅辑因作为代表企业,在 2020 年完成上亿融资,10 月底其国内首个基因编辑疗法临床申请获 CDE 受理,最快有望 60 天内获许可。未来基因编辑技术的成熟应用还需突破的难点包括可控地靶向递送、基因编辑的精准表达、规模化稳定生产等。

表 1.2: 获批的基因治疗药物 (截止 2020 年)

| Number | Company/institute | Product | Clinical trial | Country | Year | Indication/disease |
|--------|---------------------------|---|------------------------|-----------------|-----------|---|
| 1 | Shenzhen SiBiono GeneTech | Gendicine (recombinant human p53 oncolytic adenovirus) | Commercial market | China | 2003 | Head and neck cancer |
| 2 | Shanghai Sunway Biotech | Oncorine (Recombinant Human Adenovirus Type 5 Injection) | Commercial market | China | 2005 | Head and neck and esophagus cancer, Nasopharyngeal cancer, etc. |
| 3 | UniQure | Glybera (AAV1) | Withdrawn | EU | 2012 | LPLD |
| 4 | Amgen | Imlygic (talimogene laherparepvec, T-Vec) | Commercial market | USA | 2015 | Melanoma |
| 5 | GlaxoSmithKline | Strimvelis (autologous CD34 ⁺ cells transduced with ADA) | Commercial market | EU | 2016 | ADA-SCID |
| 6 | Novartis | Kymriah (tisagenlecleucel) | Commercial market | Switzerland/USA | 2017 | B-ALL |
| 7 | Gilead/Kite Pharma | Yescarta (axicabtagene ciloleucel) | Commercial market | USA | 2017 | DLBCL |
| 8 | Roche/Spark Therapeutics | Luxturna (voretigene neparvovec-rzyl) | Commercial market | USA | 2017 | Biallelic RPE65 mutation-associated retinal dystrophy |
| 9 | Novartis/AveXis | Zolgensma (onasemnogene aeparvovec-xioi) | Commercial market | Switzerland/USA | 2019 | SMA |
| 10 | Bluebird bio | Zynteglo (autologous CD34 ⁺ cells encoding β^A-T87Q globin gene) | Delayed commercial | EU | 2019 | TDT |
| 11 | BioMarin Pharmaceutical | Valoctocogene roxaparvovec (valrox) | Waiting for commercial | USA | 2019-2020 | Hemophilia A |

EU European Union, LPLD lipoprotein lipase deficiency, AAV1 adeno-associated virus type-1, ADA-SCID Adenosine deaminase deficiency-severe combined immune deficiency, B-ALL B-cell acute lymphoblastic leukemia, DLBCL diffuse large B-cell lymphoma, SMA spinal muscular atrophy, TDT transfusion-dependent β -thalassemia.

信息来源: Yu Jia Cai et al. Gene Therapy

此外,我国在农作物基因编辑品种研究方面处于国际领先行列,然而我国基因编辑作物的商业化仍为零,在国际上处于落后地位。从技术原理出发,基因编辑技术是对作物自身基因组进行精确改造,不会插入原本没有的外源基因片段,这是与转基因技术的最大区别。基因编辑作物的商业化急需政策加持,我国基因编辑技术在花卉、牧草和果蔬等重要经济作物上的应用研究和产业化,对基因编辑技术得到的作物新种,应有别于转基因作物的管理标准。

③ 蛋白和代谢组学

随着质谱技术发展，步入后基因组学时代，蛋白代谢组学研究深入且广泛地应用到了药物研发、分子生理病理学以及环境卫生等多个领域。技术日益成熟，质谱正在逐渐从科研走向临床，被视为下一个临床检测的百亿蓝海，美国临床质谱检测占医学检测市场的 15%，而中国目前只有 1-2%，按国内达到 10% 市场估算，达 200 多亿市场空间。而当前上游的质谱设备类似于基因测序仪等高端检测设备，目前主要被国外厂家垄断，国产化率不足 2%，仅有部分国内企业取得进展如安图生物。我国企业主要集中于科研和临床服务，代表企业中科新生命、景杰生物、迈维代谢等，以及专注于临床质谱一体化解决方案的英盛生物，均在 2020 年获得了上亿融资。

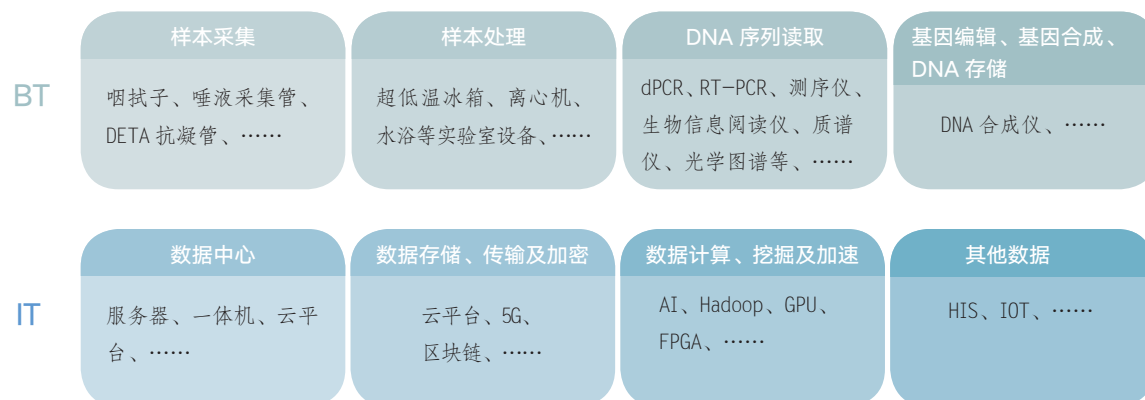
整体来看，企业在细分赛道抢占领先地位纵深发展的同时，积极探索多元横向布局。例如，贝瑞、诺禾致源等布局临床市场；华大开设医院，参股投资多家机构，Illumina 收购 Grail 等扩张企业版图，发展第二增长曲线。

第二部分 行业生态



2.1 基础设施

图 2.1 基因行业基础设施



信息来源：基因慧整理

基因行业的基础设施主要包括 BT (Biotechnology, 生物技术) 基础设施和 IT (Information technology, 信息技术) 基础设施。

2.1.1 BT 基础设施

BT 基础设施主要包括检测设备和检测流程中所需材料。检测设备包括测序仪、PCR 仪、光学图谱、基因芯片阅读仪等；所需材料包括样品采集、处理、建库、检测等过程所需的配套试剂耗材。

1) 检测设备

检测设备包括测序仪、PCR 仪、光学图谱、基因芯片阅读仪等。目前市场规模较大的平台是测序仪和 PCR 仪。

测序平台伴随着测序技术的发展而发展。当前，测序技术经历了 Sanger 测序技术、NGS 测序技术和单分子测序技术的变革。

基因测序仪的技术壁垒比较高，国内量产企业只有华大集团的华大智造，其他厂商主要和 Illumina、Thermo Fisher 以及华大智造联合开发。从产品成熟度、市场占有率以及转化应用来看，NGS 是目前市场的主流测序平台。

同时，单分子测序平台的前景可观，基于长读长优势，应用场景包括复杂基因组组装、临床上结构变异（SV）检测、超高分辨率 HLA 分型、快速宏基因组病原体检测等。目前纳米孔单分子测序平台由 Oxford Nanopore Technologies（简称“ONT”）垄断，正从科研向临床和公共卫生扩展应用。国内其他厂家的单分子测序平台正在研发中。

表 2.1：测序技术及代表平台

| 测序技术 | 特点 | 代表平台 |
|-----------|-------------------|---|
| Sanger 测序 | 长读长、但成本高，通量低 | Sanger 3500/3730 |
| NGS 测序 | 高通量、读长短 | 华大智造的 DNBSEQ 系列； Illumina 的 MiSeq、NextSeq 系列； Thermo Fisher 的 Ion Proton |
| 单分子测序 | 超长读长，不需要进行 PCR 扩增 | 齐碳科技 QNome-9604； PacBio 的 PacBioRS system； Oxford Nanopore 的 Flongle、MinION |

信息来源：基因慧整理

表 2.2：测序仪代表企业

| 测序平台 | 国外 | 国内 |
|------------------|---|---|
| NGS 平台 | Illumina Thermo Fisher Roche Diagnostics Genapsys Roswell（研发中） | 华大智造（自主研发 & 量产） 赛纳生物（研发中） 吉因加（联合开发） 泛生子（联合开发） 贝瑞基因（联合开发） 达安基因（联合开发） 博奥生物（联合开发） 安诺优达（联合开发） 金圻睿（联合开发） |
| 单分子测序平台 （长读长） | Oxford Nanopore Technologies Pacific Biosciences GeneReader（被收购） GnuBIO（被收购） Genia（被收购） | 安序源（研发中） 齐碳科技（研发中） 真迈生物（研发中） |

信息来源：基因慧整理

PCR 技术由 Kary Mullis 于 1985 年发明并因此获得诺贝尔化学奖。PCR 本质是将微量的核酸序列扩增，用于包括 NGS 文库构建等很多技术环节，经过后续发展成实时荧光定量 PCR（qPCR）、数字 PCR（dPCR）等。

表 2.3: PCR 仪分类

| PCR 仪 | 定量能力 | 分子数 灵敏度 | 细分 | 主要特点 |
|---------------|------|------------|-------------|--|
| PCR 仪 | 定性 | 100 个 | 普通 PCR | 一次 PCR 扩增只能运行一个特定退火温度的 PCR 仪。 |
| | | | 梯度 PCR | 一次性 PCR 扩增可以设置一系列不同的退火温度条件 (通常 12 种温度梯度)。 |
| | | | 原位 PCR | 标本一般先经化学固定, 保持组织细胞的良好形态结构, 当进行 PCR 扩增时, 引物、DNA 聚合酶、核苷酸等成分进入细胞内或细胞核内, 以固定在细胞内或细胞核内的 RNA 或 DNA 为模板, 进行原位扩增。 |
| 实时定量 PCR 仪 | 相对定量 | 10 个 | 探针法 | 在普通 PCR 仪基础上增加荧光信号激发 (能够指示 DNA 片段扩增过程的荧光染料或荧光标记的特异性的探针)、采集系统和计算机分析处理系统, 通过对 PCR 过程中产生的荧光信号积累实时监测整个 PCR 过程, 再结合相应的计算机软件对所获得的荧光信号数据进行分析, 计算待测样品特定 DNA 片段的初始浓度。 |
| | | | 染料法 | |
| 数字 PCR 仪 | 绝对定量 | 1 个 | 芯片数字 PCR | 依靠微流控通道与阀门的开闭进行原始体系分割, 在芯片的反应仓进行 PCR 反应, 然后通过类似于基因芯片的方法扫描每个通孔的荧光信号, 进行目的序列含量的计算。 |
| | | | 微滴数字 PCR | 对微滴体系进行扩增反应以后, 分析每个微滴的荧光信号, 进行有或无的判断, 将判断结果按照泊松分布的原理, 通过读取靶标和内参核酸的阳性微滴个数以及比例从而得到靶分子的拷贝数及浓度。 |

信息来源: 基因慧整理

PCR 的技术原理是通过温度变化控制 DNA 的变性和复性, 加入设计引物, DNA 聚合酶、dNTP 来完成特定核酸序列的体外复制。PCR 技术目前可被用于已知疾病的检测和高通量测序的建库过程中。目前主要三类: 标准 PCR 仪、实时定量 PCR 仪和数字 PCR 仪。

标准 PCR 仪可以分为普通 PCR、梯度 PCR 和原位 PCR 三种。普通 PCR 一次扩增只能运行一个特定退火温度; 梯度 PCR 一次扩增可以设置不同的退火温度条件, 通常有 12 种温度梯度; 原位 PCR 结合了扩增技术与原位杂交的细胞定位技术, 在组织细胞原位检测单拷贝或低拷贝的特定 DNA 或 RNA 序列。

实时定量 PCR 仪在普通 PCR 仪基础上增加荧光信号激发、采集系统和计算机分析处理系统, 通过实时监测扩增过程荧光信号积累, 分析荧光信号数据, 从而计算待测样品特定 DNA 片段的初始浓度。其中一个重要的环节就是添加荧光信号, 目前有探针法和染料法两种方式。

数字 PCR 技术是在扩增结束后对每个反应单元的荧光信号进行采集, 最后通过直接计数或泊松分布公式计算得到样品的原始浓度或含量的单分子绝对定量技术, 主要有芯片数字 PCR

(cdPCR) 与微滴式数字 PCR(ddPCR)。

目前 PCR 供应商主要包括 Bio-Rad (2017 年收购核心竞争对手 Raindance)、Thermo Fisher 等。PCR 技术的国产化发展较早。截至 2020 年 8 月, 获 NPMA 批准注册的 PCR 国产医疗器械产品超过 700 款 (多数为试剂盒), 而基于测序法的国产医疗器械产品获批数量仅 48 款。2017 年, 诺禾致源及泛生子的 dPCR 芯片阅读仪分别获批上市。其他国产 PCR 研发企业包括锐讯生物、博日科技、宏石医疗、永诺生物、天隆科技、雅睿生物等。设备配套的试剂耗材, 国内产品和海外企业仍有一定差距, 但目前国产化日趋成熟, 部分企业的产品已具备国产化优势。

表 2.4: 测序配套试剂耗材代表企业

| 测序配套耗材 | 代表企业举例 |
|----------|---------------------------------------|
| 样本采集器 | DNA Genotek、HiDNA、麦克瑞林 |
| 酶制剂 | 诺唯赞、翊圣生物 |
| 样本制备 | QIAGEN、TECAN、华大智造、真固生物 |
| 靶向捕获 | Agilent、Roche Diagnostics、联川生物、艾吉泰康 |
| 获批的检测试剂盒 | 艾德生物、华大基因、燃石医学、泛生子、世和基因、诺禾致源、吉因加、飞翔生物 |

信息来源: 基因慧整理

配套试剂耗材包括试剂或试剂盒, 以及检测过程中所需的耗材 (如采集管)。试剂或试剂盒的国产化程度正逐步提高, 尤其是 PCR 试剂盒。试剂盒的业务模式主要有 IVD 或 LDT 模式。IVD 模式下, 需要在 NMPA 注册, 例如诺禾致源基于半导体测序法的人 EGFR、KRAS、BRAF、PIK3CA、ALK、ROS1 基因突变检测试剂盒在 2018 年获批。LDT 属于医学实验室自建项目, 仅能在研发的实验室使用; 可使用购买或自制的试剂, 但不能销售给其他实验室、医院或医生。肿瘤精准医疗企业泛生子在其诊断和监测领域的业务主要是以 LDT 为主, 占 70% 左右, 而 IVD 仅占 30%。

目前, 基因行业试剂耗材的商业模式, 以“仪器 + 试剂耗材”配套模式为主, 同时部分试剂耗材 (酶、芯片捕获探针、精细化学品等) 和设备 (建库仪、样本和文库质控设备等) 独立销售。从长期来看, 常规检测流程所需设备和配套试剂耗材集成一体化和自动化将成为趋势, 但特殊流程和场景下仍需要试剂耗材和设备的补充。

2.1.2 IT 基础设施

IT 基础设施主要包括基因大数据平台、数据库和分析软件、以及基因数据计算、存储、传输、管理的新型网络基础设施。

1) 基因大数据平台

基因大数据平台的服务包括数据存储、计算、分析、解读和可视化等服务。产品形式包括云平台、一体机等方式。

一体机针对的是中小规模数据的本地化整体解决方案，主要服务于医生、科研单位或大学等，最大程度确保了数据基于本地的存储安全，但对于平台功能扩展、数据管理及可控共享增加了阻力。目前该领域主要的交付产品为结合 GPU、FPGA 等生物信息分析流程的一体机（见表 2.5），主要有基因企业自主开发或者信息技术企业提供解决方案两种模式。

表 2.5：生物信息分析一体机

| 企业名称 | 生信分析一体机产品 |
|--------|---------------------------------|
| 华大基因 | HALOS |
| 华大智造 | MegaBOLT 工作站式一体机 |
| 荣之联 | 生物云一体机 |
| 浪潮 | GeneEngine M2 |
| 烈冰科技 | NovelBrain [®] -Legend |
| 人和未来 | 基因超算工作站 GTX.One |
| 上海寻因生物 | 遗传分析工作站 |

信息来源：基因慧整理

基因云平台则是云端提供基因大数据分析整体解决方案，商业探索已有十年之久。由于基因数据生产进入 EB 级，传统的数据存储和计算服务器无法同时满足峰值资源、成本以及开发环境、数据挖掘、安全共享、容灾备份、软件兼容上等要求。基因云通过在云端部署的基因大数据平台，包括基于云平台的高性能弹性计算和存储、多类型存储、分析流程模块、API、数据管理等功能，来提供解决方案。

比起传统的解决方案，基因云平台服务在可拓展性、协作管理、成本控制等方面有着明显的优势。特别是当下建立数据中心等需求，需借助基因云平台进行工具和数据的集成和协作来实现。

目前主要有两种类型的企业在布局该领域。一方面，Google、亚马逊、苹果、IBM、阿里巴巴、华为等互联网及 IT 巨头基于其技术优势的横向拓展基因云服务；另一方面，诺禾致源、华大基因、Illumina 等基因领域龙头企业基于其原有业务的纵向延伸。目前国内的基因云平台主要用于改善客户交付，尚没有完全公开、成熟的基因云服务。基因慧认为，基因云平台服务是行业发展所需和业态演化的趋势。

表 2.6：基因云服务平台列举

| 基因云平台 | 所属公司 | 平台简介 |
|----------------------------|-----------------------|---|
| Google Genomics | Google | 基因数据存储、分析和共享，托管的基因数据库包括 1000 Genomes Project、Illumina Platinum Genomes 和 MSSNG Database for Autism Researchers 等。 |
| AWS for Genomics | Amazon | 云计算服务平台，与国际癌症基因组协会合作共同提供 1200 多种癌症的基因序列测试结果。 |
| ResearchKit | Apple | 云计算服务平台，可结合用户可穿戴设备信息进行健康和医疗方面研究。 |
| Bluemix Genomics | IBM | 测序数据分析和解读，在数据分析和可视化方面较为突出。 |
| EIHealth 基因组分析平台 | 华为 | 提供从基因组数据管理、生物信息分析流程管理、科研分析管理到知识图谱整个流程的服务，快速实现基因组数据分析及 AI 建模，面向客户打造高效、敏捷和智能的基因组分析平台。 |
| BGI OnLine | 华大基因 | 大数据存、算、传、管的生物信息云平台，可以进行包括全基因组分析、全外显子分析、RNA-Seq 数据分析。 |
| BaseSpace | Illumina | 数据分析和管理的云平台，每个账户可免费存储 1TB 的数据。主要嵌套于测序仪生产系统。 |
| DNAnexus | DNAnexus | 将 DNA 数据库、分析工具和开发环境部署到云端，科学家及工业机构可以管理，访问、分析和共享 DNA 数据，并展开在线协作。 |
| The Seven Bridges Platform | Seven Bridge Genomics | 基于云的环境进行基因数据存储、生物信息分析和解读，提供分析流程和基因数据库，并优化处理，按需分配存储和计算资源。 |
| 诺禾云交付平台 | 诺禾致源 | 全球范围的自动化数据交付系统，提供客户权限及数据全生命周期自动化管理，可按设定的业务逻辑自动进行客户提示，自动回复客户问题等功能。 |

信息来源：基因慧整理

2) 软件 and 数据库

生物信息分析的主要过程包括生物大分子数据的获取、检索、注释、挖掘、存储等。输入是计算机可识别的 DNA 序列等生物数据文件，输出是包含生物学意义的生物信息文件。

以 DNA 测序数据为例，生物信息分析包括初级分析和二级分析。其中初级分析相对标准化，包括数据预处理、比对参考基因组、基因变异检测等，从 FASTQ 数据获得 VCF 的基因变异数据文件；二级分析包括基因变异筛选、功能注释等，相对较复杂，标准化程度较低。

生物信息分析的核心工具是软件和数据库。其中，软件主要基于特定的分析需求而实现完整功能的算法代码包（见表 2.7）；数据库是为特定功能分析建立的参考数据集（见表 2.8）。

表 2.7：NGS 数据分析软件工具列举

| 软件工具 | 网址 |
|--|---|
| Short READ Mapping (短读长序列比对) | |
| Bowtie | http://bowtie.cbcb.umd.edu |
| BWA | http://bio-bwa.sourceforge.net/ |
| SOAPaligner/soap2 | http://soap.genomics.org.cn/soapaligner.html |
| Maq | http://maq.sourceforge.net/ |
| RMAP | http://rulai.cshl.edu/rmap/ |
| SeqMap | http://www-personal.umich.edu/~jianghui/seqmap |
| SHRIMP | http://compbio.cs.toronto.edu/shrimp |
| SSAHA2 | http://www.sanger.ac.uk/resources/software/ssaha2/ |
| SNAP | http://snap.cs.berkeley.edu/ |
| Variation Call (变异检测) | |
| Cortex | http://cortexassembler.sourceforge.net/ |
| SNVMix | http://compbio.bccrc.ca/software/snvmix/ |
| ExomeCNV | http://secure.genome.ucla.edu/index.php/ExomeCNV-User-Guide |
| GATK | http://www.broadinstitute.org/gatk/ |
| SAMtools Pileup | http://samtools.sourceforge.net/pileup.shtml |
| STRIP | http://www.broadinstitute.org/gatk/guide/topic?name=third-party-tools |
| BreakDancer | http://gmt.genome.wustl.edu/breakdancer/1.2/index.html |
| TIGRA-SV | http://gmt.genome.wustl.edu/tigra-sv/0.1/index.html |
| Annotation Analysis (变异注释) | |
| idb2.R | http://compbio.charite.de/contao/index.php/ibd2.html |
| Genome MuSiC | http://gmt.genome.wustl.edu/2.12/04/27/genome-music-0.3-released.html |
| Snpeff | http://snpeff.sourceforge.net/ |
| Splice Junction Detection (剪切位点检测) | |
| HMMSplicer | http://derisilab.ucsf.edu/index.php?software=105 |
| MapSplice | http://www.nerlab.uky.edu/p/bioinfo/MapSplice |
| SOAPsplice | http://soap.genomics.org.cn/soapsplice.html |
| SpliceMap | http://www.stanford.edu/group/wonglab/spliceMap/ |
| Supersplat | http://mockelab.org/tools/1 |
| TopHat | http://tophat.cbcb.umd.edu/ |
| Splice Junction Detection (剪切位点检测) | |
| HMMSplicer | http://derisilab.ucsf.edu/index.php?software=105 |
| MapSplice | http://www.nerlab.uky.edu/p/bioinfo/MapSplice |
| SOAPsplice | http://soap.genomics.org.cn/soapsplice.html |
| SpliceMap | http://www.stanford.edu/group/wonglab/spliceMap/ |
| Supersplat | http://mockelab.org/tools/1 |
| TopHat | http://tophat.cbcb.umd.edu/ |
| Isoform Expression Quantification (可变剪切的表达分析) | |
| ALEXA-Seq | http://www.alexaplatform.org/alex-seq/index.htm |
| Cufflinks | http://cufflinks.cbcb.umd.edu/ |

信息来源：《测序技术的个体化医学检测应用技术指南》

表 2.8 : 常见的生物信息分析数据库列举

| 数据库类别 | | 名称 |
|-------------|---------------|--|
| 序列比对类数据库 | | GenBank 数据库 |
| | | UCSC Genome Browser 数据库 |
| | | HomoloGene 数据库 |
| | | RefSeq 数据库 |
| 突变过滤类数据库 | | 千人基因组计划 |
| | | dbSNP 数据库 |
| | | dbVars 数据库 |
| | | ExAC 数据库 |
| 突变注释与解读数据库 | 原发性变异数据库 | OMIM 数据库 |
| | | HGMD 数据库 |
| | 肿瘤相关性数据库 | CIinVar 数据库 |
| | | COSMIC 数据库 |
| | | My Cancer Genomes 数据库 |
| | | Personalized Cancer Therapy 数据库 |
| | | cBioPortal 数据库 |
| | | IntOGen 数据库 |
| | 临床试验数据库 | Clinicaltrials.gov |
| | | 中国临床试验注册中心 |
| | 药物相关数据库 | PharmGKB 数据库 |
| | | Genomics of Drug Sensitivity in Cancer 数据库 |
| 表型 - 基因型数据库 | 罕见病数据库 | Orphanet 数据库 |
| | 表型 - 基因型数据库 | The Human Phenotype Ontology (HPO) 数据库 |
| | 中文表型 - 基因型数据库 | CHPO 数据库 |

信息来源：基因慧整理

根据 2014 年 1 月 14 日，原国家食品药品监督管理总局颁布的《国家食品药品监督管理总局办公厅关于基因分析仪等 3 个产品分类界定的通知》（食药监办械管〔2014〕8 号）的规定，如果软件仅使用通用函数计算，不按照医疗器械管理；如果使用企业特有算法，则作为 II 类医疗器械管理。在临床、公共卫生等特定场景的生信分析需要的特有分析软件，需要在 NMPA 注册。目前获批的 II 类医疗器械软件主要顺应市场需求，多数为非小细胞肺癌突变基因分析软件（见表 2.9），也有企业的生信分析软件是配套其试剂盒或设备的，例如诺禾致源于 2018 年 8 月获批的人 EGFR、KRAS、BRAF、PIK3CA、ALK、ROS1 基因突变检测试剂盒分析软件与其相应的试剂盒配套。

表 2.9：获批的生物信息分析软件举例

| 软件名称 | 获批时间 | 申请企业 | 产品构成 |
|--|---------|------------------|--|
| 非小细胞肺癌突变基因分析软件 | 2016.11 | 华大生物科技（武汉）有限公司 | 产品由系统管理、样品中心、实验中心、分析中心、报告中心、数据统计中心模块组成。产品硬件由软件安装光盘和产品使用说明书组成。 |
| 人 EGFR、KRAS、BRAF、PIK3CA、ALK、ROS1 基因突变检测试剂盒分析软件 | 2018.08 | 天津诺禾致源生物信息科技有限公司 | 该产品由软件和硬件组成。软件由数据分析和监控管理两部分组成，数据分析部分包括数据导入、数据分析、报告审核和打印报告模块，监控管理部分包括测序仪连接状态、配置 Panel、配置系统参数、计算机信息监控、数据备份与还原模块。产品硬件由软件安装光盘组成。 |
| 非小细胞肺癌突变基因分析软件 | 2019.01 | 苏州吉因加生物医学工程有限公司 | 本产品为软件，由软件安装光盘和说明书组成。产品由用户登录、数据统计、样本管理、实验管理、信息分析、样本质控、报告管理和系统设置模块组成。 |
| 人类 12 基因突变分析软件 | 2019.04 | 厦门艾德生物医药科技股份有限公司 | 该产品由用户界面模块、测序中心（含测序管理模块、后台监控与数据处理模块）、分析中心（含 ADXBRC A、ADXL C10 数据分析模块）、报告模块及系统管理与日志模块组成，存储介质为光盘。 |
| 非小细胞肺癌突变基因分析软件 | 2019.08 | 广州燃石医学检验所有限公司 | 产品逻辑由账户管理模块、样本信息管理模块、突变分析（重新分析）以及报告管理模块组成。产品物理组成包括：移动硬盘、数据线。 |
| 非小细胞肺癌突变基因分析软件 | 2019.10 | 华大生物科技（武汉）有限公司 | 产品由输入模块、处理模块和输出模块组成。产品硬件由软件安装移动硬盘和产品使用说明书组成。 |
| 遗传性耳聋基因分析软件 | 2019.11 | 华大生物科技（武汉）有限公司 | 产品由输入模块、处理模块和输出模块三部分组成。产品硬件由软件安装移动硬盘和产品说明书组成。 |
| 非小细胞肺癌突变基因分析软件 | 2020.03 | 南京世和医疗器械有限公司 | 产品物理组成：移动硬盘和 U 盘；软件逻辑组成：由服务器端以及客户端组成；服务器端主要功能为后台数据分析，包括 6 个模块：数据转换拆分、fastq 质量控制、比对参考基因组、突变分析、融合分析、质控信息汇总模块；客户端为 web 程序。 |

信息来源：NMPA，基因慧整理

由于应用场景广、算法复杂度高以及免费开源软件依赖性等多原因，国内的生物信息软件公司的商业化进程较慢，主要以数据分析服务或数据管理平台为主。包含以上功能及其他完整方案的基因大数据平台虽有市场需求，但相关企业或成熟解决方案极少。国外成熟企业例如 Ingenuity Systems（被 QIAGEN 收购，简称“Ingenuity”）、BIOBASE 等值得借鉴。

3) 新型网络基础设施

基因数据的处理和分析的复杂度高决定了其对空间、时间、成本的需求高，除了云平台按需提供计算、存储和开发环境外，基因数据在计算、传输方面的加速、数据挖掘、加密等方面需要人工智能、异构计算加速、区块链、5G 为代表的新一代网络基础设施以及基因领域特点的知识图谱等技术和解决方案。

表 2.10：新型网络基础设施及代表企业举例

| 新型网络基础设施服务 | 代表公司 |
|------------|------------------------|
| 人工智能及硬件加速 | NVIDIA、Intel、华为 |
| 软件加速 | Edico、Sentieon、华大智造、华为 |
| 区块链 | Nebula Genomics、华大智造 |
| 知识图谱 | Ingenuity |
| 5G | 华为 |

信息来源：基因慧整理

目前企业参与领域的主要模式有以下几种：

一是由半导体及 IT 公司基于其技术优势针对基因行业进行个性化设计。目前华为在该领域的业务覆盖度比较广。在硬件加速层面，华为基于多年的芯片研发经验，于 2018 年 10 月，推出了针对 AI 运算特征而设计的达芬奇架构 AI 芯片以高性能 3D Cube 计算引擎为基础，实现了算力和能耗比的大幅提升。除了华为，目前业内许多公司，例如寒武纪、地平线、阿里巴巴等都推出了自己的 AI 计算芯片。在软件加速层面，华为云的基因组分析平台将单细胞 RNA 测序分析软件 Cell Ranger 的分析流程在云端实现，利用云端丰富充足的资源对流程进行加速，可以将原来需要 23 小时的流程加速到 2.5 小时。此外，华为云结合 5G 和人工智能技术为基因企业提供基因测序解决方案，在降本增效的同时实现行业的智能化升级。

二是基因企业在原有业务基础上提供增值服务。例如华大智造的 MegaBOLT 生信分析加速器（含高阶版 MegaBOLT-Pro），主要采用 FPGA 硬件异构计算，结合算法优化加速，对数据预处理质控分析、比对及变异分析、后处理分析等整个分析流程进行了加速。对经典算法或软件（BWA、GATK）进行加速外，也对更多新算法进行了加速，如适用于长序列比对的 MiniMap2、深度学习变异检测 DeepVariant 等等，对不同的应用场景有较高的灵活性。诺

禾致源的自动化生信分析平台，采用“Cromwell+WDL+消息队列+Mongo/MySQL数据库+API+诺禾云”交付系统，代替传统的“人工+一键化流程”的生信方式，实现从数据下机到交付的全过程无人化处理，包括常见的项目异常情况，可按设定逻辑自动处理，并做到全过程留痕，减少分析过程的人为干预，提升交付效率。

三是专注于此的细分领域公司。由于该领域技术门槛较高，目前专注于此领域的企业较少，例如 Sentieon、Illumina 收购的 Edico Genomics 等。

2.2 核心应用市场

2.2.1 基因检测

基因检测是指通过基因检测设备获取生物样本（组织、细胞、血液样本等）的基因组信息，并进一步用于科学研究或临床诊断。基因检测技术已逐渐成为生命科学研究的基础方法之一，也逐渐开始应用于临床诊断、环境污染治理、生物多样性保护、农牧业育种、司法鉴定等多个领域。本章中提到的基因检测主要是指把基因及基因组学相关信息用于科学研究领域，即“科技服务”。

基因检测主要应用于基础研究和临床科研。

- 基因检测为基础研究提供动物、植物、微生物等物种的核酸序列检测，从而获得物种的基因图谱，继而辅助生物分类、良种选育、遗传进化及基因性状功能的鉴别等。

- 在临床科研中，基因检测为转化研究、临床应用、药物研发等提供服务，对与人体健康相关的基因状态或人体微生物群落进行研究。临床科研为疾病的诊断、治疗、预防等提供科学发现和理论依据、技术手段和工具等，近年主要体现在疾病相关基因发现、治疗药物靶点发现、人群队列研究以及病原微生物的检测等。

1) 业务模式

科研领域的基因检测业务主要包括基因组测序、转录组学测序、表观组学测序、宏基因组学系列测序、单细胞测序等。

基因检测科技服务提供商主要是通过采购上游的设备和试剂耗材，结合生物信息分析，为高校、科研机构、研究性医院、药企等提供数据生产及分析服务。基因检测服务企业主要采取订单型生产模式，以订单或项目形式接入生产任务。其交付形式主要有两种：数据生产和“数据生产+生物信息分析”服务，前者即仅为客户提供下机数据，后者是提供数据和生物信息分析以及数据挖掘服务。

表 2.11：科研业务种类

| 业务种类 | 内容介绍 |
|-----------|--|
| DNA 测序 | 人的全基因组和全外显子测序，进行疾病研究、药物基因组学研究、群体进化分析等；动植物、真菌、细菌的全基因组从头测序和重测序系列（全基因组重测序、外显子测序、目标区域重测序）以及基因分型等技术，完成物种的全基因组序列图谱，及基因注释与功能预测、进化分析等。 |
| 转录组学测序 | 转录组测序从 RNA 水平揭示测试样品的基因表达情况，其研究对象包括 mRNA 和非编码 RNA 等。通过获得特定细胞或组织在某一个状态下几乎所有转录本的序列信息和表达信息，从而进行基因表达定量、差异分析、基因结构变异分析、筛选分子标记（SNPs）、表达调控分析等研究。 |
| 表观组学测序 | 表观组学研究致力于揭示基因组甲基化与基因表达的、生物学性状的关系，以及蛋白质与 DNA 的相互作用。表观组学技术的快速发展为细胞分化、组织发育等基础机制研究，以及动植物育种、人类健康与疾病研究奠定基础。 |
| 宏基因组学系列测序 | 宏基因组学（Metagenomics）是将环境样品中的微生物群落作为整体进行研究的学科。宏基因组测序获得环境样品的物种分类及丰度、种群结构、系统进化、群落比较，进行基因预测与功能分析，比较样品间基因差异，研究物种间代谢网络，通过深度挖掘具有应用价值的基因资源，为研究和开发新的微生物活性物质提供支持。 |
| 单细胞测序 | 结合了单细胞分选、高质量全基因组扩增及高通量测序实现基于单个细胞水平的 DNA 和 RNA 测序及数据分析，可用于揭示细胞群体差异和细胞进化关系，目前主要应用于肿瘤发生机制及胚胎发育研究。 |
| 生物信息服务 | 根据客户需求，提供下机数据的存储、计算、管理和传输服务，以及进一步的数据挖掘服务。 |

信息来源：基因慧整理

2) 市场格局

国内提供基础科研基因检测服务的企业主要有诺禾致源、华大基因、贝瑞基因、安诺优达等。2019 年诺禾致源科研领域（生命科学基础科研服务、医学研究与技术服务、建库测序平台服务）的营业收入总计约 13.7 亿元，占总收入近 90%；华大基因多组学大数据服务与合成业务 6.8 亿元，占总收入 24%；贝瑞基因基础科研服务收入 3.6 亿元，占总收入 22%。以三者科研收入占整体科研市场的 85% 计算，国内基因检测科研市场的规模在 30 亿元左右。

目前国内基因检测科研市场相对饱和，新药研发市场或将成为科技服务新的增长点。国内药企新药研发正处于起步阶段，在生物药研发热潮下，药企和基因检测企业合作会成为趋势。国外药企早在 2010 年已开始和头部企业合作，从新药靶点研发、临床试验入组、伴随诊断产品研发等多方面合作。例如：阿斯利康、默克、安进、辉瑞、BMS 等药企与国内超过 10 家基

因企业展开伴随诊断合作。国内药企，包括微芯生物、君实生物、信达生物等也和基因企业开展了类似合作。例如 2019 年 10 月，诺禾致源与微芯生物合作，为后者开发抗肿瘤新药西奥罗尼针对小细胞肺癌患者的伴随诊断检测方法，并为其提供临床试验样本的检测服务。

2.2.2 基因诊断

除了面向科技服务的基因检测，基因行业的核心应用是临床基因诊断（简称“基因诊断”，下同）。本文所提到的基因诊断，是指基于相应资质的基因检测，出具具有临床意义的基因检测报告，为疾病的诊断、治疗和预防提供依据。

业务模式上，主要有三种：

- 第三方实验室：通过医生推荐，不经过医院收费系统，由第三方公司出具报告。
- IVD 模式：企业通过研发相关的试剂盒并获得药监局的医疗器械审批，然后以进院模式销售给医院；
- LDT 模式：提供该服务的主体具有资质的独立医学实验室，医院将其检测服务外包给此类公司；或者共建实验室模式，企业和医院合作，为医院搭建检测系统，包括设备采购、技术导入、人员培训等，以建立与医院的长期合作。

业务场景上，企业的布局策略包括多场景布局和专注某一场景，下文主要从目前基因诊断在出生缺陷防控、肿瘤诊断、传染病诊断领域的产品、技术和市场等方面，来分析目前基因诊断各细分领域的发展情况。

1) 基因诊断应用于出生缺陷防控

出生缺陷是指婴儿出生前发生的身体结构、功能或代谢异常，是导致早期流产、死胎、婴幼儿死亡和先天残疾的主要原因。基因突变等遗传因素和环境因素均可导致出生缺陷发生。

为了减少出生缺陷的发生，世界卫生组织提出了出生缺陷三级预防体系（见表 2.12），这三级预防分别针对孕前、产前、产后三个阶段，一级预防防止出生缺陷的发生，二级预防减少出生缺陷儿的出生，三级预防对新生儿进行相关疾病的筛查。随着基因检测技术的发展，无创产前基因检测、胚胎植入前遗传学检测产品的发展使出生缺陷从三级预防迁移至二级预防和一级预防。

基因检测技术从根本上改变了遗传病的诊断思路和流程，并为出生缺陷防控提供了方向。围绕着三级预防体系，基因诊断应用于出生缺陷防控领域覆盖孕前、产前和出生后各阶段，主

要产品和服务包括无创产前基因检测、胚胎植入前遗传学检测和新生儿遗传基因检测。

表 2.12：三级预防体系

| 预防体系 | 主要内容 | 基因诊断相关产品及服务 |
|------|---|-------------|
| 一级预防 | 防止出生缺陷的发生。一级预防是在孕前及孕早期阶段的综合干预来预防出生缺陷的发生，是防止出生缺陷发生的第一道防线。 | 胚胎植入前遗传学检测 |
| 二级预防 | 减少出生缺陷儿的出生。二级预防是指采取医学手段，对适龄妇女孕期进行产前超声检查、产前筛查和诊断，以及时发现胎儿是否存在出生缺陷，避免严重出生缺陷儿的出生。 | 无创产前基因检测 |
| 三级预防 | 对新生儿的相关疾病筛查。三级预防是指对出生后的新生儿进行的相关疾病的筛查。筛查苯丙酮尿症、先天性甲状腺功能减低症、听力异常，及早发现和治疗出生缺陷儿，最大限度地减轻出生缺陷的危害，提高患儿生活质量。 | 新生儿遗传基因检测 |

信息来源：基因慧整理

① 无创产前基因检测

无创产前基因检测 NIPT 的检测原理是采集孕妇外周血、提取胎儿游离 DNA 进行高通量测序，并通过生物信息分析技术来检测胎儿是否有染色体异常的疾病，主要用于 3 种染色体数目异常遗传疾病，包括 21- 三体综合征（唐氏综合征）、18- 三体综合征（爱德华氏综合征）、13- 三体综合征（帕陶氏综合征）。NIPT 技术的发展主要得益于胎儿游离 DNA 的发现和高通量测序技术的发展。传统的产前遗传检测方法采用诸如血清蛋白筛查和侵入性的检测（如羊水穿刺）等手段。传统血清或 B 超等唐氏综合征产前检测技术的准确率在 60%-81%，侵入式检测存在流产风险，无创产前基因检测的准确率达到到了 99% 以上且无流产风险。

根据基因慧对目前国内外无创产前基因检测相关产品的梳理，发现除了检测 13、18 和 21 号染色体非整倍体异常外，多数代表企业的产品适用范围已拓展至其他染色体层面的问题，如染色体微缺失 / 微重复综合征、性染色体异常、其他常染色体异常。相对于染色体层面的异常，NIPT 拓展至单基因遗传病检测的难度较大，但目前国内外有少数企业已经将传统的 NIPT 拓展至单基因遗传病检测范围。例如国外 Natera 的 Vistara 单基因 NIPT 产品可用于检测包括软骨发育不全在内涉及 30 个基因的 21 种单基因遗传病；国内华大基因的多种单基因病无创产前检测产品可用于评估胎儿罹患 18 个目标基因中 2038 个致病或疑似致病变异位点相关的 27 种显性单基因病的风险。

表 2.13: 国内外企业 NIPT 相关产品适用范围

| 企业名称 | NIPT 相关产品适用范围 |
|------------------------|---|
| 华大基因 | 21-三体综合征、18-三体综合征、13-三体综合征； 性染色体非整倍体和其他染色体非整倍体数目异常； 染色体微缺失/微重复综合征； 单基因遗传病。 |
| 贝瑞基因 | 21-三体综合征、18-三体综合征、13-三体综合征； 性染色体非整倍体数目异常； 染色体微缺失/微重复综合征。 |
| 安诺优达 | 21-三体综合征、18-三体综合征、13-三体综合征； 性染色体非整倍体和其他染色体非整倍体数目异常； 染色体微缺失/微重复综合征。 |
| 博奥生物 | 21-三体综合征、18-三体综合征、13-三体综合征； 性染色体非整倍体和其他染色体非整倍体数目异常； 染色体微缺失/微重复综合征。 |
| Sequenom (LabCorp) | 21-三体综合征、18-三体综合征、13-三体综合征； 性染色体非整倍体和其他染色体非整倍体数目异常； 染色体微缺失/微重复综合征。 |
| Verinata (Illumina) | 21-三体综合征、18-三体综合征、13-三体综合征； 性染色体非整倍体和其他染色体非整倍体数目异常； 染色体微缺失/微重复综合征。 |
| Natera | 21-三体综合征、18-三体综合征、13-三体综合征； 性染色体非整倍体数目异常； 染色体微缺失/微重复综合征； 单基因遗传病。 |
| Ariosa (Roche) | 21-三体综合征、18-三体综合征、13-三体综合征； 性染色体非整倍体数目异常； 染色体微缺失/微重复综合征。 |

信息来源：基因慧整理

表 2.14：获批的 NIPT 试剂盒

| 序号 | 机构名称 | 获批年限 | 获批的 NIPT 试剂盒 |
|----|--------------------|------|--|
| 1 | 杭州瑞和康基因诊断技术有限公司 | 2015 | 胎儿染色体非整倍体 (T13/T18/T21) 检测试剂盒 (可逆末端终止测序法) |
| 2 | 安诺优达基因科技 (北京) 有限公司 | 2017 | 胎儿染色体非整倍体 (T21、T18、T13) 检测试剂盒 (可逆末端终止测序法) |
| 3 | 华大生物科技 (武汉) 有限公司 | 2017 | 胎儿染色体非整倍体 (T21、T18、T13) 检测试剂盒 (联合探针定聚合测序法) |
| 4 | 广州市达瑞生物技术股份有限公司 | 2019 | 胎儿染色体非整倍体 21 三体、18 三体和 13 三体检测试剂盒 (半导体测序法) |
| 5 | 成都凡迪医疗器械有限公司 | 2019 | 胎儿染色体非整倍体 (T21、T18、T13) 检测试剂盒 (可逆末端终止测序法) |
| 6 | 杭州杰毅麦特医疗器械有限公司 | 2020 | 胎儿染色体非整倍体 (T13、T18、121) 检测试剂盒 (可逆末端终止测序法) |
| 7 | 东莞博奥木华基因科技有限公司 | 2020 | 胎儿染色体非整倍体 (T21、T18、13) 检测试剂盒 (半导体测序法) |

信息来源：NMPA，基因慧整理

② 胚胎植入前遗传学检测

2017 年 ICMART 国际辅助生殖技术监控委员会发布了《The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017》，把胚胎植入前遗传学筛查 (Preimplantation Genetic Screening, PGS) 和胚胎植入前遗传学诊断 (Preimplantation Genetic Diagnosis, PGD) 替换成了胚胎植入前遗传学检测 (Preimplantation Genetic Testing, PGT)，并给出了多家机构对 PGT 的共识定义，即 PGT 是分析卵母细胞 (极体) 或胚胎 (卵裂期或胚泡) 中的 DNA，以进行 HLA 分型或确定遗传异常的测试，包括：非整倍体的 PGT (PGT-A)；单基因疾病的 PGT (PGT-M)；染色体结构变异的 PGT (PGT-SR)。PGT-A 与原来的 PGS 对应，PGT-M 和 PGT-SR 与原来的 PGD 对应。

PGT 主要用于辅助生殖，在精子卵子在体外结合形成受精卵，并发育成胚胎后，要在其植入子宫前进行基因检测。PGT-M 和 PGT-SR 用于筛查单基因遗传病以及染色体结构变异，避免后代发生已知的遗传病；PGT-A 则是筛查胚胎的染色体数目是否正常，以增加怀孕的成功率。

图 2.3 : PGT 分类

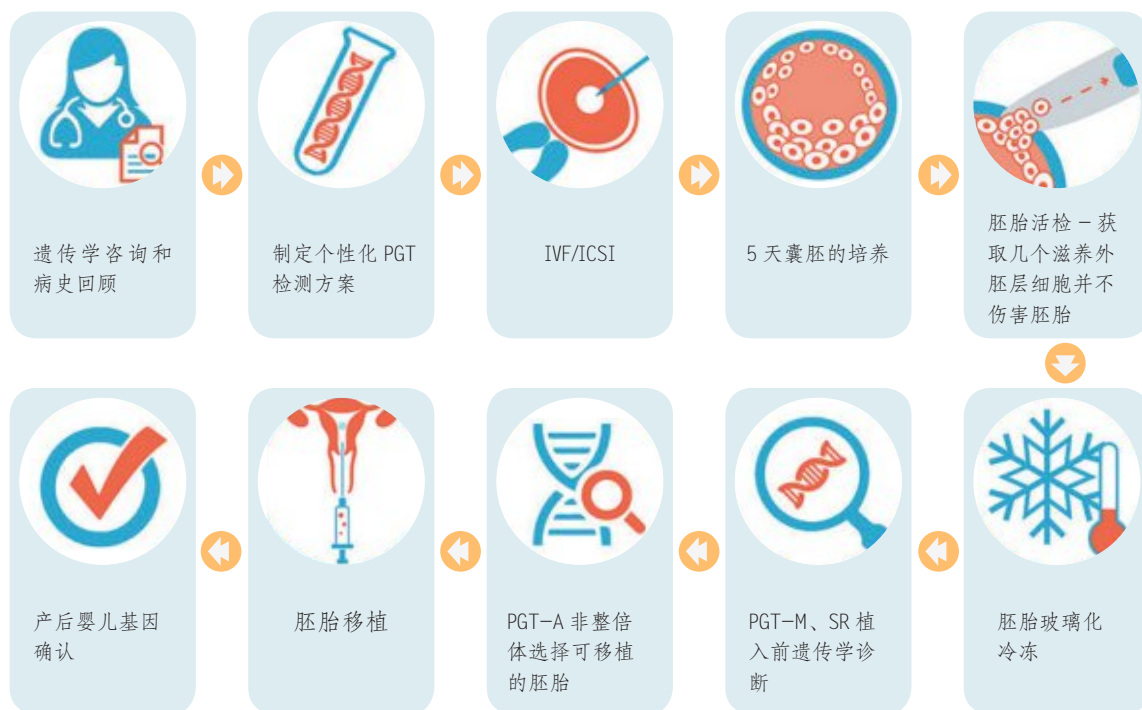


信息来源：基因慧整理

目前 PGT 的通用检测手段包括聚合酶链式反应 (PCR)、荧光原位杂交 (FISH)、微阵列-比较基因组杂交 (CGH) 以及单核苷酸多态微阵列 (SNP array)、二代测序 (NGS) 检测，CGH、SNP 关联分析以及二代测序方法检测更为准确、高效。

国外市场目前在该领域的企业有 Illumina、Thermo Fisher Scientific、Natera、Bioarra 等；国内在该赛道的企业有华大基因、贝瑞和康、嘉宝仁和、贝康医疗、序康医疗等。国家药监局在 2019 年发布的第 60 号公告显示，胚胎植入前染色体非整倍体检测试剂盒（测序法），即“PGT-A 试剂盒”首次纳入了国家强制性医疗器械行业标准中，于 2020 年 8 月 1 日起实施。目前我国获批的 PGT-A 产品只有贝康医疗胚胎植入前染色体非整倍体检测试剂盒（半导体测序法）。

图 2.4 : PGT 流程图



信息来源：亿康基因，基因慧

表 2.15: 国内外 PGT 代表企业

| 国内 | 国外 |
|--------------------------------------|---|
| 华大基因 贝瑞和康 嘉宝仁和 贝康医疗 亿康基因 | Illumina Thermo Fisher Scientific Natera Bioarray Quest Diagnostics |

信息来源：基因慧整理

根据国家统计局数据，据人口协会及卫计委数据统计，2018 年我国不孕不育率高达 16%，超过发达国家平均水平，预计 2023 年还将达到 18.2%。目前我国不孕不育患者超过 5000 万人，约有 30% 的患者需要进行辅助生殖治疗，但目前我国实际辅助生殖就诊率仅为 7%，远低于美国的 60%。由于国内试管婴儿平均成功率不足 30%，平均每对夫妇需要采用 2-3

次试管婴儿手术，按平均每周期 PGT 收费 2500 元计算，我国 PGT 潜在市场空间在 175-262 亿元之间。未来该领域的主要增长点在于技术普及带来的渗透率提升。

③ 新生儿基因检测

根据《中华人民共和国母婴保健法实施办法》、原国家卫计委《新生儿疾病筛查管理办法》，全国新生儿疾病筛查病种包括先天性甲状腺功能减低症、苯丙酮尿症等新生儿遗传代谢病和听力障碍。新生儿遗传基因检测种类主要包括听力筛查、遗传代谢筛查等。目前 NMPA 批准的耳聋基因检测试剂盒有 8 个（如表 2.16），其中 6 个是基于 PCR，1 个基于微阵列芯片，1 个基于测序法。

表 2.16：获批的耳聋基因检测试剂盒

| 序号 | 机构名称 | 获批年限 | 获批的耳聋基因检测试剂盒 |
|----|----------------|------|-----------------------------------|
| 1 | 山东英盛生物技术有限公司 | 2015 | 先天性耳聋基因检测试剂盒（荧光 PCR 法） |
| 2 | 山东英盛生物技术有限公司 | 2015 | 药物性耳聋基因检测试剂盒（荧光 PCR 法） |
| 3 | 智海生物工程（北京）有限公司 | 2015 | 药物性耳聋基因突变检测试剂盒（荧光 PCR 法） |
| 4 | 中生北控生物科技股份有限公司 | 2016 | 四项耳聋基因检测试剂盒（ARMS-PCR 法） |
| 5 | 济南英盛生物技术有限公司 | 2016 | 耳聋基因 GJB2 235de1c 检测试剂盒（荧光 PCR 法） |
| 6 | 成都博奥晶芯生物科技有限公司 | 2017 | 九项遗传性耳聋基因检测试剂盒（微阵列芯片法） |
| 7 | 厦门致善生物科技股份有限公司 | 2019 | 遗传性耳聋基因检测试剂盒（荧光 PCR 熔解曲线法） |
| 8 | 华大生物科技（武汉）有限公司 | 2020 | 遗传性耳聋基因检测试剂盒（联合探针锚定聚合测序法） |

信息来源：NMPA，基因慧整理

2018 年国家卫健委《关于印发全国出生缺陷综合防治方案的通知》指出：到 2022 年，新生儿遗传代谢性疾病筛查率达到 98%，新生儿听力筛查率达到 90%；确诊病例治疗率达到 80%。根据国家统计局数据，2019 年全年出生人口 1465 万人，以目前基因检测产品的平均渗透率 3% 以及 3000-5000 元/次的价格估算，我国新生儿基因检测的市场规模在 18 亿左右，未来的增长空间主要在于渗透率的提升。

2) 肿瘤基因诊断和肿瘤早筛

恶性肿瘤（癌症）是导致人类死亡的主要疾病之一。根据《2018 年全球癌症统计》，

2020 年全球估计有 1930 万癌症新发病例以及近 1000 万癌症死亡病例，我国有 429 万新发癌症病例和 286 万癌症死亡病例（如表 2.17）。与英国和美国相比，我国癌症的发病率低，但死亡率高，这可能与目前我国癌症早期检出率低有关系。

表 2.17：2018 中国、英国、美国、全球癌症发病率和死亡率

| 病种 | 中国 | | 病种 | 英国 | | 病种 | 美国 | | 病种 | 全球 | |
|------------|-------------------|---------------------------|------|-----------------|---------------------------|------|-------------------|---------------------------|------|--------------------|---------------------------|
| | 例 (%) | 年龄标化率 1/10 ⁵) | | 例 (%) | 年龄标化率 1/10 ⁵) | | 例 (%) | 年龄标化率 1/10 ⁵) | | 例 (%) | 年龄标化率 1/10 ⁵) |
| 发病率 | | | | | | | | | | | |
| 肺癌 | 774,323 (18.1) | 35.1 | 前列腺癌 | 56,401 (12.6) | 80.7 | 乳腺癌 | 234,087 (11.0) | 84.9 | 肺癌 | 2,093,876 (11.6) | 22.5 |
| 大肠癌 | 521,490 (12.2) | 23.7 | 乳腺癌 | 55,439 (12.4) | 93.6 | 肺癌 | 227,356 (10.7) | 35.1 | 乳腺癌 | 2,088,849 (11.6) | 46.3 |
| 胃癌 | 456,124 (10.6) | 20.7 | 肺癌 | 52,320 (11.7) | 32.5 | 前列腺癌 | 212,783 (10.0) | 75.7 | 大肠癌 | 1,849,518 (10.2) | 19.7 |
| 肝癌 | 392,868 (9.2) | 18.3 | 大肠癌 | 47,892 (10.7) | 32.1 | 大肠癌 | 155,098 (7.3) | 25.6 | 前列腺癌 | 1,276,106 (7.1) | 29.3 |
| 乳腺癌 | 367,900 (8.6) | 36.1 | 黑色素病 | 17,852 (4.0) | 15 | 膀胱癌 | 82,501 (3.9) | 12 | 胃癌 | 1,033,701 (5.7) | 11.1 |
| 所有 | 4,285,033 (100.0) | 201.7 | 所有 | 446,942 (100.0) | 319.2 | 所有 | 2,129,118 (100.0) | 352.2 | 所有 | 18,078,957 (100.0) | 197.9 |
| 死亡率 | | | | | | | | | | | |
| 肺癌 | 690,567 (24.1) | 30.9 | 肺癌 | 37,688 (21.1) | 22.2 | 肺癌 | 152,423 (24.7) | 22.1 | 肺癌 | 1,761,007 (18.4) | 18.6 |
| 胃癌 | 390,182 (13.6) | 17.5 | 大肠癌 | 20,957 (11.7) | 11.1 | 大肠癌 | 54,611 (8.9) | 8.2 | 大肠癌 | 880,792 (9.2) | 8.9 |
| 肝癌 | 368,950 (12.9) | 17.1 | 前列腺癌 | 13,145 (7.4) | 12.7 | 胰腺癌 | 45,574 (7.4) | 6.6 | 胃癌 | 782,685 (8.2) | 8.2 |
| 食管癌 | 283,433 (9.9) | 12.7 | 乳腺癌 | 11,849 (6.6) | 14.4 | 乳腺癌 | 41,904 (6.8) | 12.7 | 肝癌 | 781,631 (8.2) | 8.5 |
| 大肠癌 | 247,563 (8.6) | 10.9 | 胰腺癌 | 10,043 (5.6) | 6 | 肝癌 | 30,485 (4.9) | 4.9 | 乳腺癌 | 626,679 (6.6) | 13 |
| 所有 | 2,865,174 (100.0) | 130.1 | 所有 | 178,473 (100.0) | 102.6 | 所有 | 616,714 (100.0) | 91 | 所有 | 9,555,027 (100.0) | 101.1 |

信息来源：Cancer Communications，基因慧整理

传统肿瘤诊断方式包括影像学、血清学和病理学，在时效性、特异性及取材等方面均存在一定局限性。影像学检测项目包括超声、X光、CT、PET-CT等，只有在肿瘤达到一定体积后才能被检测到，存在一定的滞后性；血清学检测包括AFP、CEA、CA125、CA199等肿瘤标志物，它不能直接提供肿瘤进展信息，与病理相关性差；病理学检测项目包括组织活检切片、免疫组

化等，需要穿刺活检或者手术后才能获得肿瘤组织，取材困难，同时也不能实时监测。

与传统诊断相比，肿瘤基因诊断基于分子生物标记物，有较高的分辨率、较早的观测时间窗口和复发转移监测的便捷性，可用于早筛、早诊、辅助诊断、伴随诊断等全周期管理。肿瘤早期筛查是从健康人群中筛选出极少数肿瘤高危群体，属于肿瘤早期发现环节。肿瘤早期诊断可帮助肿瘤患者尽早发现病情从而大幅提高肿瘤患者生存率。由于肿瘤常规诊断手段的局限性，基于 NGS 技术的肿瘤液体活检和伴随诊断，为肿瘤患者提供了更加精确的用药指导和肿瘤治疗方案以及肿瘤愈后监控评估患者复发肿瘤的危险程度。2020 年美国 FDA 先后批准了 Guardant Health 和 Foundation Medicine 的两款基于 NGS 大 panel 的液态活检伴随诊断产品。

肿瘤基因检测仍在发展早期，目前仍是辅助手段。相对 FDA 批准了数款泛癌种伴随诊断大 Panel，我国仅批准了 9 款针对非小细胞肺癌的伴随诊断小 Panel，需要针对不同人群进行大样本验证，且主要应用靶向药的用药指导，而针对液体活检（辅助诊断）在 2020 年刚刚开闸。对于产业热点的肿瘤早筛，仅有个别特定类型的产品获批，在特异性和敏感性上均有待提高。

图 2.5：基因检测参与的肿瘤全生命周期管理



信息来源：基因慧整理

目前我国肿瘤基因检测产业化还处于发展的早期阶段，业务主要集中在伴随诊断方面。相同的治疗方案对于不同肿瘤患者的疗效可能存在差异，肿瘤的靶向治疗是以肿瘤原癌基因产物或其信号传导通路为治疗靶点，从而抑制肿瘤生长。肿瘤靶向药物特异性高、副作用低，是精准医疗的基础。靶向药物主要包括小分子靶向药物和大分子单克隆抗体类药物。

国家卫健委从 2018 年起，连续三年发布并更新《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则》，逐步扩大伴随诊断的应用范围。《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则（2020 年版）》中明确指出，国家卫生健康委发布的诊疗规范、临床诊疗指南、临床路径或药品说明书规定需进行基因靶点检测的靶向药物，使用前需经靶点基因检测，确认患者适用后方可开具。检测所用的仪器设备、诊断试剂和检测方法应当经过国家药品监督管理部门批准，特别是经过伴随诊断验证的方法。

表 2.18：常用的小分子靶向药物和大分子单克隆抗体类药物需要检测靶点情况

| 病种 | 需要靶点检测药物 | 靶点 |
|----------|-------------------------------|----------------------|
| 肺癌 | 吉非替尼 Gefitinib | EGFR |
| | 厄洛替尼 Erlotinib | EGFR |
| | 埃克替尼 Icotinib | EGFR |
| | 阿法替尼 Afatinib | EGFR |
| | 达可替尼 Dacomitinib | EGFR |
| | 奥希替尼 Osimertinib | EGFR |
| | 克唑替尼 Crizotinib | ALK/ROS1 |
| | 阿来替尼 Alectinib | ALK |
| | 塞瑞替尼 Ceritinib | ALK |
| | 阿美替尼 Almonertinib | EGFR |
| | 纳武利尤单抗 Nivolumab | EGFR/ALK |
| | 帕博利珠单抗 Pembrolizumab | EGFR/ALK |
| | 卡瑞利珠单抗 Camrelizumab | EGFR/ALK |
| | 食管癌 | 帕博利珠单抗 Pembrolizumab |
| 胃癌 | 曲妥珠单抗 Trastuzumab | HER2 |
| 胃肠间质瘤 | 伊马替尼 Imatinib | C-Kit (CD117) |
| 结直肠癌 | 西妥昔单抗 Cetuximab | RAS/BRAF |
| | 呋喹替尼 Fruquintinib | EGFR/RAS |
| 白血病 | 伊马替尼 Imatinib | 费城染色体或 BCR-ABL |
| | 达沙替尼 Dasatinib | 费城染色体或 BCR-ABL |
| | 尼洛替尼 Nilotinib | 费城染色体 |
| 淋巴瘤 | 利妥昔单抗 Rituximab | CD20 |
| 乳腺癌 | 曲妥珠单抗 Trastuzumab | HER2 |
| | 恩美曲妥珠单抗 Trastuzumab Emtansine | HER2 |
| | 帕妥珠单抗 Pertuzumab | HER2 |
| | 伊尼妥单抗 Inetetamab | HER2 |
| | 拉帕替尼 Lapatinib | HER2 |
| | 吡咯替尼 Pyrotinib | HER2 |
| | 奈拉替尼 Neratinib | HER2 |
| | 哌柏西利 Palbociclib | HER2 |
| | 西达本胺 Chidamide | HER2 |
| 黑色素瘤 | 伊马替尼 Imatinib | KIT |
| | 维莫非尼 Vemurafenib | BRAFV600 |
| | 达拉非尼 Dabrafenib | BRAFV600 |
| | 曲美替尼 Trametinib | BRAFV600 |
| 鼻咽癌 | 尼妥珠单抗 Nimotuzumab | EGFR |
| 头颈部鳞状细胞癌 | 纳武利尤单抗 Nivolumab | PD-L1 |
| 上皮性卵巢癌 | 奥拉帕利 Olaparib | BRCA |

信息来源：《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则（2020年版）》，基因慧整理

根据《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则（2020年版）》，目前有34种肿瘤治疗常用的小分子靶向药物和大分子单抗药物需要做基因检测（如表2.18），覆盖肺癌、胃癌、乳腺癌等18种癌种，包括EGFR、ALK、ROS1、RAS、HER2、BRCA1/2等药物靶点检测。

根据FDA定义，伴随诊断有以下作用：确定哪些患者最可能受益于特定的治疗产品；确定哪些患者可能因治疗而发生严重的副作用；监控治疗反应。伴随诊断目前主要有荧光PCR、荧光原位杂交、免疫组化和NGS技术，目前应用较多的是荧光PCR。但从2017年到2020年，FDA陆续批准或认证MSK-IMPACT（468个基因）、F1CDx（324个基因）、Omics Core（19396个基因）及PGDx Elio Tissue Complete（507个基因），可看出NGS是未来伴随诊断的主流发展方向。

表 2.19：伴随诊断各技术对比

| 检测方法 | 检测原理 | 优势 | 劣势 | 可检测突变类型 |
|--------|---|-------------------------|---------------------|------------------|
| 荧光 PCR | 在 PCR 反应体系中加入荧光基因，利用荧光信号积累实时监测整个 PCR 进程 | 高自动化 高特异性 高灵敏度 | 检测位点单一 只能检测已知突变 | 点突变 插入 缺失 |
| 荧光原位杂交 | 利用荧光标记的特异核酸探针与细胞内相应的靶核酸分子杂交，通过荧光显微镜进行检测，并对染色体基因状态进行分析 | 灵敏度高 特异性好 | 成本高 通量低 操作要求高 | 基因扩增 缺失 重排 |
| 免疫组化 | 利用抗原与抗体特异性结合的原理，通过化学反应使标记抗体的显色剂（荧光素、酶、金属离子、同位素）显色来确定组织细胞内抗原 | 经济实惠 快速 | 操作者观察差异大 | 仅能检测到蛋白/多肽表达水平 |
| 高通量测序 | 通过模板 DNA 分子的化学修饰，利用碱基互补配对的原理，通过采集荧光标记信号或化学反应信号，实现碱基序列的解读 | 高通量 灵敏度高 检测突变形式多样 | 成本高 对数据库要求高 | 各种各样的突变形式 |

信息来源：基因慧整理

目前 FDA 批准的伴随诊断产品有 6 款（见表 2.20）。2020 年批准首批两款基于 NGS 的液体活检（通过血浆 ctDNA 检测）伴随诊断产品，分别是 Guardant Health 的 Guardant360 CDx（55 个基因）以及 Foundation Medicine 的 F1LCDx（324 个基因）。Guardant360 CDx 可识别受益于奥希替尼治疗的 EGFR 突变（L858R/19Del/T790M）非小细胞肺癌患者，F1LCDx 可识别受益于厄洛替尼、吉非替尼和奥希替尼治疗的 EGFR 突变（L858R/19Del）非小细胞肺癌患者及识别受益于鲁卡帕利治疗的 BRCA1/2 突变前列腺癌患者。后者于 10 月 27 日获批扩大至 3 个新伴随诊断适应症：识别受益于阿培利（Alpelisib）治疗的 PIK3CA 突变乳

腺癌患者；识别受益于鲁卡帕利治疗的 g/sBRCA1/2 突变上皮性卵巢癌，输卵管癌或原发性腹膜癌患者；识别受益于阿来替尼治疗的 ALK 阳性非小细胞肺癌患者。此外，FDA 还批准了 F1LCDx 的标签扩展，现在允许 F1LCDx 报告其他 3 个基因的拷贝数和重排变异。

表 2.20: FDA 批准的 NGS 伴随诊断试剂盒

| 试剂盒名称 | 获批时间 | 公司 | 应用范围 | 针对癌种 |
|-------------------------|---------|--|---|--------------------------|
| Oncomine DX Target Test | 2017.06 | Thermo Fisher Scientific | 包含 23 个基因,其中 BRAF、ROS1、EGFR 基因分别获批用于 NSCLC 患者对 Tafinlar +Mekinist(dabrafenib with trametinib)、XALKORIE® (crizotinib)、IRESSA® (gefitinib) 药物治疗方案的选择,多个有明确治疗意义的生物标志物被整合到一个 CDx 中,用于相应治疗药物的选择。 | 非小细胞肺癌 |
| Extended RAS Panel | 2017.06 | Illumina | 对 KRASINRAS 基因的 56 个变进行 IVD 检测,用于 Amgen 公司 Vectibix (panitumumab) 在 mCRC 治疗中药物的选择。 | 结直肠癌 |
| MSK-IMPACT | 2017.11 | Memorial Sloan Kettering Cancer Center | 该检测是对实体瘤患者组织样本的 468 个基因全部外显子和特定内含子进行深度测序、通过生信流程进行突变分析和微卫星不稳定 MSI 分析,结合 MSKCC 开发的 OncoKB 数据库对检测结果进行解读。 | 卵巢癌 |
| FoundationFocus | 2016.12 | Foundation Medicine,Inc. | 用于携带 BRCA 致病突变(同时包括胚系和体系突变)卵巢癌患者的三线及以上治疗。 | 卵巢癌 |
| FoundationOne CDx | 2017.11 | Foundation Medicine,Inc. | 检测分析实体瘤患者 FFPE 样本的 324 个基因多种突变及特定融合,并进一步分析两个基因组学特征——MSI 和 TMB,检测结果可用于指导 15 种靶向药物的临床使用。 | 非小细胞肺癌、黑色素瘤、乳腺癌、结直肠癌、卵巢癌 |

信息来源: FDA, 基因慧整理

表 2.21：NMPA 批准的 NGS 伴随诊断试剂盒

| 产品名称 | 注册人名称 | 批准日期 | 内容 |
|--|------------------|------------|--|
| 人 EGFR/KRAS/BRAF/HER2/ALK/ROS1 基因突变检测试剂盒（半导体测序法） | 厦门飞溯生物技术有限公司 | 2020-01-22 | 非小细胞肺癌（NSCLC）患者经福尔马林固定的石蜡包埋（FFPE）组织样本中 EGFR/KRAS/BRAF/HER2/ALK/ROS1 基因突变。其中，EGFR 基因 19 外显子缺失及 L858R 点突变用于吉非替尼片、盐酸埃克替尼片的伴随诊断检测；ALK 基因融合用于克唑替尼胶囊的伴随诊断检测。 |
| 人类 8 基因突变联合检测试剂盒（半导体测序法） | 北京泛生子基因科技有限公司 | 2020-01-22 | 非小细胞肺癌（NSCLC）病人肿瘤组织的福尔马林固定石蜡包埋切片（FFPE）样本中的脱氧核糖核酸（DNA）中 EGFR、KRAS、BRAF、HER2 和 PIK3CA 基因突变，及核糖核酸（RNA）中 ALK 和 ROS1 基因融合以及 MET 基因 14 外显子跳跃。其中，EGFR 基因中 19 号外显子缺失（19del）、L858R 点突变用于吉非替尼片、盐酸埃克替尼片伴随诊断检测，T790M 点突变用于甲磺酸奥希替尼片的伴随诊断检测；ALK 基因融合用于克唑替尼胶囊的伴随诊断检测。 |
| 人 EGFR/KRAS/ALK 基因突变检测试剂盒（联合探针锚定聚合测序法） | 苏州吉因加生物医学工程有限公司 | 2019-12-23 | 非小细胞肺癌（NSCLC）患者石蜡包埋组织样本中 EGFR、KRAS 基因突变以及 ALK 基因融合。其中 EGFR 基因 19 外显子缺失及 L858R 点突变用于吉非替尼片及盐酸埃克替尼片的伴随诊断检测；EGFR 基因 T790M 点突变用于甲磺酸奥希替尼片的伴随诊断检测；ALK 基因融合用于克唑替尼胶囊的伴随诊断检测。 |
| EGFR/KRAS/ALK 基因突变联合检测试剂盒（联合探针锚定聚合测序法） | 华大生物科技（武汉）有限公司 | 2019-08-26 | 非小细胞肺癌患者 FFPE 样本、EGFR 基因、KRAS 基因和 ALK 基因中发生的突变，包括 EGFR 基因 L858R、T790M、G719X 突变，EGFR 基因 19 外显子缺失（19del），KRAS 基因 G12D 突变和 ALK 融合基因。其中，EGFR 基因中 L858R 突变、19 号外显子缺失、G719X 突变用于吉非替尼片、盐酸埃克替尼片的伴随诊断检测；ALK 融合基因用于克唑替尼胶囊的伴随诊断检测。 |
| 人类 BRCA1 基因和 BRCA2 基因突变检测试剂盒（可逆末端终止测序法） | 厦门艾德生物医药科技股份有限公司 | 2019-02-21 | 上皮性卵巢癌患者外周血样本 DNA 中 BRCA1 基因和 BRCA2 基因全编码区 [包括 BRCA1 基因（NM_007294.3）外显子 2、3、5 ~ 24，BRCA2 基因（NM000059.3）外显子 2 ~ 27] 及外显子 - 内含子连接区、UTR 区（非翻译区）和启动子区的点突变和插入缺失突变。针对复发性上皮性卵巢癌患者，本产品注册临床试验结果初步显示，本产品可用于奥拉帕利片的相关用药指导。 |
| 人类 10 基因突变联合检测试剂盒（可逆末端终止测序法） | 厦门艾德生物医药科技股份有限公司 | 2018-11-16 | 非小细胞肺癌（NSCLC）、结直肠癌（CRC）患者经中性福尔马林固定的石蜡包埋（FFPE）的组织样本中 EGFR/ALK/ROS1/RET/KRAS/NRAS/PIK3CA/BRAF/HER2/MET 基因变异。其中，针对 NSCLC、EGFR 基因中：19 号外显子缺失（19del）、L858R 点突变用于吉非替尼片伴随诊断检测，T790M 点突变用于甲磺酸奥希替尼片的伴随诊断检测；ALK 基因重排（融合）和 ROS1 基因重排（融合）用于克唑替尼胶囊的伴随诊断 |
| EGFR/ALK/ROS1/BRAF/KRAS/HER2 基因突变检测试剂盒（可逆末端终止测序法） | 南京世和医疗器械有限公司 | 2018-09-28 | 非小细胞肺癌（NSCLC）患者经福尔马林固定的石蜡包埋（FFPE）组织标本中 EGFR 基因、ALK 基因、ROS1 基因、BRAF 基因、KRAS 基因及 HER2 基因变异情况。 |
| 人 EGFR、KRAS、BRAF、PIK3CA、ALK、ROS1 基因突变检测试剂盒（半导体测序法） | 天津诺禾致源生物信息科技有限公司 | 2018-08-11 | 非小细胞肺癌（NSCLC）肿瘤组织福尔马林固定石蜡包埋切片（FFPE）样本中 EGFR、KRAS、BRAF、PIK3CA、ALK、ROS1 基因的多种变异。 |
| 人 EGFR/ALK/BRAF/KRAS 基因突变联合检测试剂盒（可逆末端终止测序法） | 广州燃石医学检验有限公司 | 2018-07-18 | 非小细胞肺癌（NSCLC）患者经福尔马林固定的石蜡包埋（FFPE）的组织标本中 EGFR /ALK /BRAF /KRAS 基因变异。 |

信息来源：NMPA，基因慧整理

目前我国药监局批准的 NGS 伴随诊断试剂盒有 9 个（见表 2.21），均为小 Panel 的测序试剂盒，其中 8 个都是适用于非小细胞肺癌。国内布局该领域公司有艾德生物、华大基因、诺禾致源、燃石医学、世和基因、泛生子，吉因加等。

目前我国市场上肿瘤基因检测的价格区间大致从数千元到数万元之间，基因测序成本下降和业态体系的成熟下降会带来产品普惠于民价格的下降，目前的价格相对支付能力仍偏高，有望进一步下降。世界卫生组织国际癌症研究机构(IARC)发布了 2020 年全球最新癌症负担数据，2020 年中国新发癌症病例 457 万例，检测频率每年 2 次，以渗透率 30% 估算，目前我国肿瘤基因检测市场规模在 229 亿元左右。

肿瘤基因检测的发展方向伴随诊断和早筛早诊领域，技术布局方向主要是液体活检技术和 NGS 技术。在伴随诊断方面，基因检测公司会加速和药厂合作研发伴随诊断产品。例如 Exact Sciences 与药企 Pfizer 合作共同推动 Cologuard 检测产品的推广销售等。基于液体活检技术，Guardant Health 已经与 40 多个生物制药类客户建立了关系，包括阿斯利康、默沙东、辉瑞和 BMS 等，主要合作方向包括共同进行液体活检类的伴随诊断产品的研发、加速药物研发。

图 2.6：国内外代表企业

| 国内 | | | | 国外 | |
|------|------|------|------|---------------------|----------------|
| 华大基因 | 桐树基因 | 金域医学 | 瑞普基因 | Foundation Medicine | Grail |
| 慧渡医疗 | 泛生子 | 燃石医学 | 世和基因 | Myriad Genetics | Exact Sciences |
| 艾德生物 | 鹏远基因 | 达安基因 | | Guardant Health | Thrive |

信息来源：基因慧整理

3) 感染及传染病诊断

根据《感染性疾病相关个体化医学分子检测技术指南》，感染性疾病是由病原微生物引起的疾病的统称，病原微生物包括病毒、细菌、真菌、支原体、衣原体、立克次体、螺旋体、寄生虫和朊毒体。根据疾控中心定义，传染病是由各种病原体引起的能在人与人、动物与动物或人与动物之间相互传播的一类疾病。由病原性微生物引起的传染病是人类主要的死亡原因之一，2003 年以来，严重急性呼吸综合征（SARS）、高致病性禽流感、甲型 H1N1 流感、新型冠

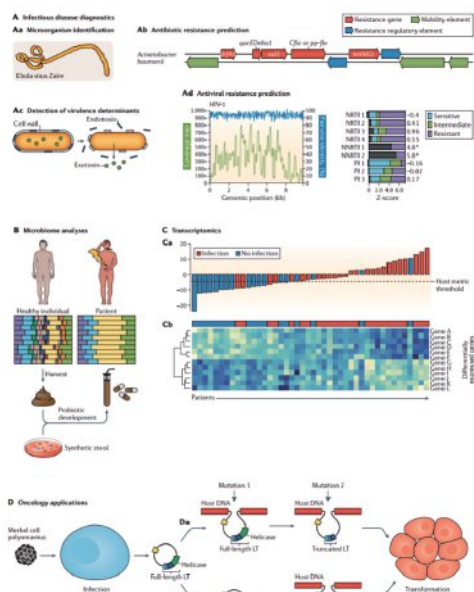
状病毒的肆虐，对公共卫生提出了严峻的挑战。以肝炎，艾滋病为代表的传染病在我国持续成高发态势，根据疾病预防控制中心的统计数据，2019年，全国（不含香港、澳门特别行政区和台湾地区）共报告法定传染病10244507例，死亡25285人，报告发病率为733.57/10万，报告死亡率为1.81/10万。截至2021年1月22日，新冠病毒已在全球范围内导致209万人死亡，累计确诊9823万人。

明确病原体是感染性疾病诊疗的基础，无法获得准确的病理学诊断依据，将会加重耐药危机，导致治疗延迟、无效治疗。30%以上的重症肺炎、重症脓毒症和中枢神经系统感染患者因传统方法检出率低、多种病原体合并感染检测困难、病原体新发或罕见等原因无法获得病理学诊断依据。

感染性疾病目前诊断技术手段主要有：培养、免疫学检测、核酸检测、质谱。感染性疾病临床样本和病原体种类复杂，临床样本包括外周血、肺泡灌洗液、脑脊液、痰液、组织、尿液等，在体积、组成、状态及宿主细胞均差异较大；此外，细菌、真菌、病毒等病原体形态结构差异也很大。

病毒性肝炎、HIV、梅毒这三类传染病的检测主要采用的是免疫学检测技术，在公共卫生传染病类领域，近几年以基因检测为代表的分子诊断技术逐渐凸显了其在微生物检测中的作用。新冠疫情爆发以来，以核酸检测技术为主的新冠病毒检测试剂盒被应用于病例诊断、与其他流感样疾病的区分、病例解除隔离出院等方面。分子诊断技术在传染病方面的主要技术是mNGS和PCR技术，先采用mNGS鉴定病原体，后用PCR进行诊断。

图 2.7：mNGS 技术的临床应用



信息来源：Clinical metagenomics

表 2.22：获批的新冠核酸检测试剂盒

| 获批的新冠检测试剂盒（核酸） | | | | |
|----------------|---|------------------|------------------|-----------|
| 序号 | 产品名称 | 注册人名称 | 注册证编号 | 批准日期 |
| 1 | 新型冠状病毒 2019-nCoV 核酸检测试剂盒（荧光 PCR 法） | 中山大学达安基因股份有限公司 | 国械注准 20203400749 | 9/21/2020 |
| 2 | 新型冠状病毒 2019-nCoV 核酸检测试剂盒（荧光 PCR 法） | 卡尤迪生物科技宜兴有限公司 | 国械注准 20203400644 | 7/13/2020 |
| 3 | 新型冠状病毒 2019-nCoV 核酸检测试剂盒（荧光 PCR 法） | 北京纳捷诊断试剂有限公司 | 国械注准 20203400537 | 6/9/2020 |
| 4 | 新型冠状病毒 2019-nCoV 核酸检测试剂盒（荧光 PCR 法） | 深圳联合医学科技有限公司 | 国械注准 20203400535 | 6/5/2020 |
| 5 | 新型冠状病毒 2019-nCoV 核酸检测试剂盒（荧光 PCR 法） | 浙江东方基因生物制品股份有限公司 | 国械注准 20203400520 | 5/21/2020 |
| 6 | 新型冠状病毒 2019-nCoV 核酸检测试剂盒（荧光 PCR 法） | 江苏硕世生物科技股份有限公司 | 国械注准 20203400384 | 4/16/2020 |
| 7 | 新型冠状病毒 2019-nCoV 核酸检测试剂盒（荧光 PCR 法） | 北京金豪制药股份有限公司 | 国械注准 20203400322 | 4/3/2020 |
| 8 | 新型冠状病毒 2019-nCoV 核酸检测试剂盒（双扩增法） | 武汉中帜生物科技股份有限公司 | 国械注准 20203400302 | 3/31/2020 |
| 9 | 新型冠状病毒 2019-nCoV 核酸检测试剂盒 （RNA 恒温扩增 - 金探针层析法） | 武汉中帜生物科技股份有限公司 | 国械注准 20203400301 | 3/31/2020 |
| 10 | 新型冠状病毒 2019-nCoV 核酸检测试剂盒 （RNA 捕获探针法） | 上海仁度生物科技有限公司 | 国械注准 20203400300 | 3/26/2020 |
| 11 | 新型冠状病毒 2019-nCoV 核酸检测试剂盒 （杂交捕获免疫荧光法） | 安邦（厦门）生物科技有限公司 | 国械注准 20203400298 | 3/24/2020 |
| 12 | 新型冠状病毒（2019-nCoV）核酸检测试剂盒 （荧光 PCR 法） | 上海复星长征医学科学有限公司 | 国械注准 20203400299 | 3/24/2020 |
| 13 | 新型冠状病毒 2019-nCoV 核酸检测试剂盒 （恒温扩增 - 实时荧光法） | 杭州优思达生物技术有限公司 | 国械注准 20203400241 | 3/16/2020 |
| 14 | 新型冠状病毒 2019-nCoV 核酸检测试剂盒（荧光 PCR 法） | 武汉明德生物科技股份有限公司 | 国械注准 20203400212 | 3/12/2020 |
| 15 | 新型冠状病毒 2019-nCoV 核酸检测试剂盒（荧光 PCR 法） | 迈克生物股份有限公司 | 国械注准 20203400184 | 3/1/2020 |
| 16 | 新型冠状病毒 2019-nCoV 核酸检测试剂盒（荧光 PCR 法） | 北京卓诚惠生生物科技股份有限公司 | 国械注准 20203400179 | 2/27/2020 |
| 17 | 新型冠状病毒 2019-nCoV 核酸检测试剂盒（荧光 PCR 法） | 上海伯杰医疗科技有限公司 | 国械注准 20203400065 | 1/31/2020 |
| 18 | 新型冠状病毒 2019-nCoV 核酸检测试剂盒（荧光 PCR 法） | 中山大学达安基因股份有限公司 | 国械注准 20203400063 | 1/28/2020 |
| 19 | 新型冠状病毒 2019-nCoV 核酸检测试剂盒（荧光 PCR 法） | 圣湘生物科技股份有限公司 | 国械注准 20203400064 | 1/28/2020 |
| 20 | 新型冠状病毒 2019-nCoV 核酸检测试剂盒（荧光 PCR 法） | 上海捷诺生物科技有限公司 | 国械注准 20203400058 | 1/26/2020 |
| 21 | 新型冠状病毒 2019-nCoV 核酸检测试剂盒（荧光 PCR 法） | 上海之江生物科技股份有限公司 | 国械注准 20203400057 | 1/26/2020 |
| 22 | 新型冠状病毒 2019-nCoV 核酸检测试剂盒（荧光 PCR 法） | 华大生物科技（武汉）有限公司 | 国械注准 20203400060 | 1/26/2020 |
| 23 | 新型冠状病毒 2019-nCoV 核酸检测试剂盒 （联合探针锚定聚合测序法） | 华大生物科技（武汉）有限公司 | 国械注准 20203400059 | 1/26/2020 |

| 获批的新冠检测试剂盒（抗体） | | | | |
|----------------|--|------------------|------------------|------------|
| 序号 | 产品名称 | 注册人名称 | 注册证编号 | 批准日期 |
| 1 | 新型冠状病毒(2019-nCoV) IgG 抗体检测试剂盒(胶体金法) | 北京新兴四襄生物技术有限公司 | 国械注准 20203400796 | 10/12/2020 |
| 2 | 新型冠状病毒(2019-nCoV) IgM 抗体检测试剂盒(磁微粒化学发光法) | 深圳市亚辉龙生物科技股份有限公司 | 国械注准 20203400769 | 9/29/2020 |
| 3 | 新型冠状病毒(2019-nCoV) IgM/IgG 抗体检测试剂盒(稀土纳米荧光免疫层析法) | 厦门奥德生物科技有限公司 | 国械注准 20203400776 | 9/29/2020 |
| 4 | 新型冠状病毒(2019-nCoV) IgM/IgG 抗体检测试剂盒(稀土纳米荧光免疫层析法) | 厦门奥德生物科技有限公司 | 国械注准 20203400796 | 9/29/2020 |
| 5 | 新型冠状病毒(2019-nCoV) IgG 抗体检测试剂盒(磁微粒化学发光法) | 深圳市亚辉龙生物科技股份有限公司 | 国械注准 20203400770 | 9/27/2020 |
| 6 | 新型冠状病毒(2019-nCoV) IgM/IgG 抗体检测试剂盒(酶联免疫法) | 北京华大吉比爱生物技术有限公司 | 国械注准 20203400567 | 6/17/2020 |
| 7 | 新型冠状病毒(2019-nCoV) IgM/IgG 抗体检测试剂盒(量子点荧光免疫层析法) | 北京金豪制药股份有限公司 | 国械注准 20203400536 | 6/9/2020 |
| 8 | 新型冠状病毒(2019-nCoV) 抗体检测试剂盒(上转发光免疫层析法) | 北京热景生物技术股份有限公司 | 国械注准 20203400523 | 5/25/2020 |
| 9 | 新型冠状病毒(2019-nCoV) IgM 抗体检测试剂盒(化学发光法) | 博奥赛斯(天津)生物科技有限公司 | 国械注准 20203400499 | 5/19/2020 |
| 10 | 新型冠状病毒(2019-nCoV) IgG 抗体检测试剂盒(化学发光法) | 博奥赛斯(天津)生物科技有限公司 | 国械注准 20203400498 | 5/19/2020 |
| 11 | 新型冠状病毒(2019-nCoV) IgM 抗体检测试剂盒(直接化学发光法) | 迈克生物股份有限公司 | 国械注准 20203400497 | 5/18/2020 |
| 12 | 新型冠状病毒(2019-nCoV) IgG 抗体检测试剂盒(直接化学发光法) | 迈克生物股份有限公司 | 国械注准 20203400496 | 5/18/2020 |
| 13 | 新型冠状病毒(2019-nCoV) IgM 抗体检测试剂盒(磁微粒化学发光法) | 郑州安图生物工程股份有限公司 | 国械注准 20203400494 | 5/15/2020 |
| 14 | 新型冠状病毒(2019-nCoV) IgG 抗体检测试剂盒(磁微粒化学发光法) | 郑州安图生物工程股份有限公司 | 国械注准 20203400495 | 5/15/2020 |
| 15 | 新型冠状病毒(2019-nCoV) IgM 抗体检测试剂盒(胶体金法) | 北京新兴四襄生物技术有限公司 | 国械注准 20203400457 | 5/8/2020 |
| 16 | 新型冠状病毒(2019-nCoV) 抗体检测试剂盒(胶体金法) | 上海芯超生物科技有限公司 | 国械注准 20203400367 | 4/10/2020 |
| 17 | 新型冠状病毒(2019-nCoV) IgM 抗体检测试剂盒(磁微粒化学发光法) | 丹娜(天津)生物科技有限公司 | 国械注准 20203400366 | 4/10/2020 |
| 18 | 新型冠状病毒(2019-nCoV) IgG 抗体检测试剂盒(磁微粒化学发光法) | 丹娜(天津)生物科技有限公司 | 国械注准 20203400365 | 4/10/2020 |
| 19 | 新型冠状病毒(2019-nCoV) 抗体检测试剂盒(磁微粒化学发光法) | 厦门万泰凯瑞生物技术有限公司 | 国械注准 20203400198 | 3/19/2020 |
| 20 | 新型冠状病毒(2019-nCoV) IgM/IgG 抗体检测试剂盒(胶体金法) | 英诺特(唐山)生物技术有限公司 | 国械注准 20203400177 | 3/19/2020 |
| 21 | 新型冠状病毒(2019-nCoV) IgM/IgG 抗体检测试剂盒(胶体金法) | 珠海丽珠试剂股份有限公司 | 国械注准 20203400240 | 3/14/2020 |
| 22 | 新型冠状病毒(2019-nCoV) IgM / IgG 抗体检测试剂盒(胶体金法) | 南京诺唯赞医疗科技有限公司 | 国械注准 20203400239 | 3/13/2020 |
| 23 | 新型冠状病毒(2019-nCoV) IgM 抗体检测试剂盒(胶体金法) | 广东和信健康科技有限公司 | 国械注准 20203400199 | 3/11/2020 |
| 24 | 新型冠状病毒(2019-nCoV) IgM 抗体检测试剂盒(磁微粒化学发光法) | 博奥赛斯(重庆)生物科技有限公司 | 国械注准 20203400182 | 2/29/2020 |
| 25 | 新型冠状病毒(2019-nCoV) IgG 抗体检测试剂盒(磁微粒化学发光法) | 博奥赛斯(重庆)生物科技有限公司 | 国械注准 20203400183 | 2/29/2020 |
| 26 | 新型冠状病毒(2019-nCoV) 抗体检测试剂盒(胶体金法) | 广州万孚生物技术股份有限公司 | 国械注准 20203400176 | 2/22/2020 |
| 27 | 六项呼吸道病毒核酸检测试剂盒(恒温扩增芯片法) | 成都博奥晶芯生物科技有限公司 | 国械注准 20203400178 | 2/22/2020 |

信息来源：NMPA, 基因慧整理

mNGS 技术检测范围广、无需预先培养样本、检测通量高，它可以用来检测未知微生物，鉴定未知病原体。例如在这次新冠爆发开始时，应用 mNGS 技术从临床样本中鉴定出新冠病毒的核酸序列，破译了新冠病毒的基因组。mNGS 技术路线也涉及样本采集、核酸提取、文库制备、质控、测序、生信分析等环节，目前 mNGS 技术的临床应用主要包括对各种综合征和样本类型的传染病诊断、微生物组分析、通过转录组学鉴定人类宿主对感染的反应、以及肿瘤相关病毒及其基因组整合位点的鉴定等。

mNGS 检测可一次性完成细菌、真菌、病毒和寄生虫等未知病原体检测，且无需特异性扩增，尤其适用于急危重症和疑难感染的诊断，不仅有助于医疗决策和优化抗感染治疗方案，在诊断混合感染时更具优势。但由于费用和周期原因，在大规模检测中临床上偏向于用 PCR，截至 2021 年 1 月，NMPA 共批准 50 个新冠核酸检测试剂盒，其中 27 个抗体检测产品，23 个核酸检测产品，在 23 个核酸检测产品中，实时荧光 PCR 法的试剂盒共 16 个，占比 70%。

根据国新办就提高新冠病毒检测能力有关情况举行的吹风会，截至 7 月底我国核酸日检测能力达到 484 万份，全国已累计进行 1.6 亿人份核酸检测，按北京地区价格 120 元/次计算，我国今年仅新冠的核酸检测市场规模突破 200 亿元。目前国内的核酸检测业务主要有华大基因、达安基因、金匙医学、微远基因等，主要业务模式是试剂盒或检测服务。

图 2.8：核酸检测代表企业



信息来源：基因慧整理

《“十三五”生物产业发展规划》明确：针对急性细菌感染、病毒感染等重大传染性疾病，包括外来重大传染性疾病的检测需求、加速 POCT 检测的体外诊断仪器设备与试剂、试剂和试剂的研发与产业化；加快特异性高的分子诊断、生物芯片等新技术发展。

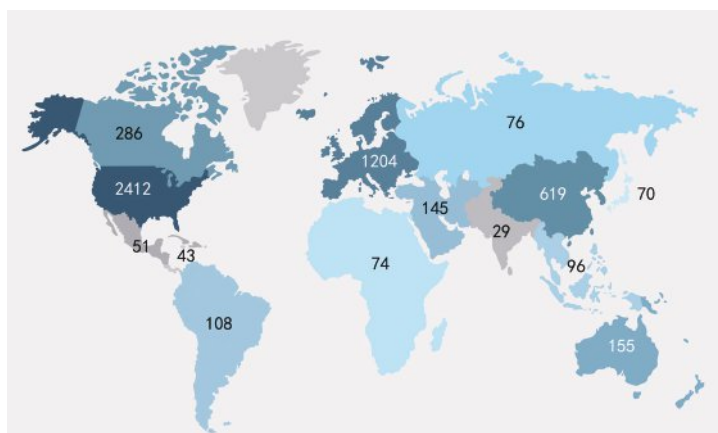
随着新冠疫情的防控，核酸检验领域的市场规模会成下降趋势，未来的新增长点在于新的

基因位点、病原微生物检测、技术突破以及分级诊疗体系带来的渗透率增加。供给端的业务模式由单一的产品供应商发展为一体化服务提供商，产品自动化封闭化程度提升。

2.2.3 基因治疗

针对小分子化学药在干扰蛋白-蛋白间相互作用方面的效果并不理想、大分子生物药不能作用于细胞内靶点等局限，同时基于基因编辑以及 CAR-T 等技术的进展，细胞和基因治疗产品在近几年得以加速发展；有望治疗传统药物不能解决的疾病或者改善疾病治疗的方式，并有可能从源头（基因变异）上治愈疾病。目前国内外基因治疗领域研发火热，全球基因治疗相关产品临床试验数量达 4651 起，我国 619 起，占比 13%。

图 2.9：全球基因治疗临床试验数量（截止 2020 年 12 月）



信息来源：clinical trials.gov

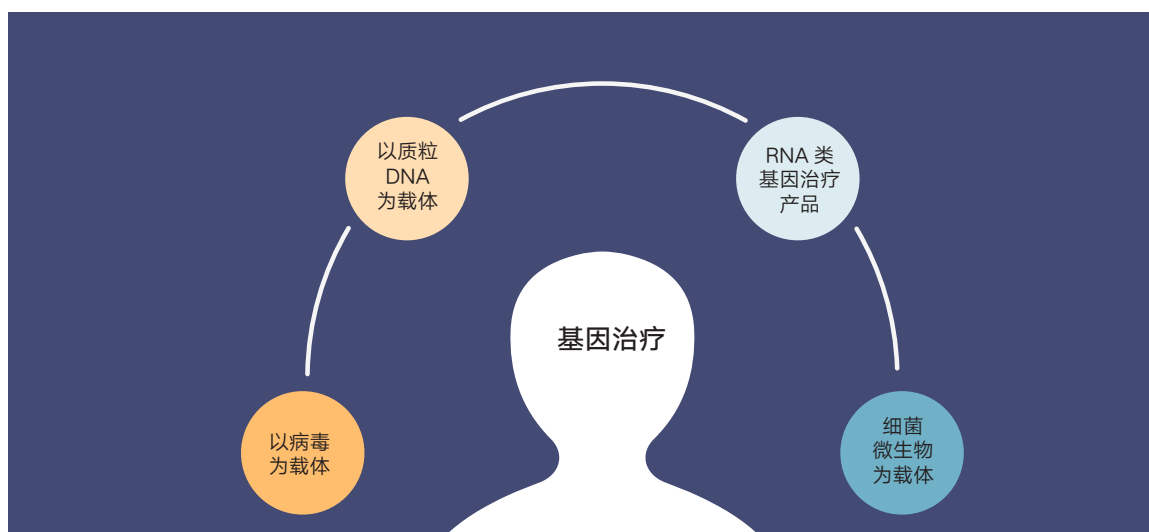
1) 基因治疗的定义

在欧盟，基因治疗药物（GTMPs）属于先进疗法药物产品（Advanced therapy medicinal products, ATMPs），由欧洲药品管理局（EMA）的高级治疗委员会（CAT）和人用药品委员会（CHMP）监管。在美国，FDA 的生物制品评价研究中心（Center for Biologics Evaluation and Research, CBER）负责生物制品以及血液、疫苗、细胞治疗、基因治疗等相关产品监管。

在我国，基因治疗产品由 NMPA 的药品审评中心（CDE）负责审批。根据 2020 年 9 月

CDE 发布的《基因治疗产品药学研究与评价技术指导原则（征求意见稿）》，基因治疗产品是指导入人体后，在体内通过对体细胞的遗传物质进行修饰、改变基因表达方式或调节细胞生物特性以达到疾病治疗目的的药品。基因治疗产品通常由含有工程化基因构建体的载体或递送系统组成，其活性成分可为 DNA、RNA、基因改造的病毒、细菌或细胞等。根据基因载体类型的特性差异，基因治疗产品主要分为以病毒为载体的基因治疗产品、以质粒 DNA 为载体的基因治疗产品、RNA 类基因治疗产品，以及以细菌微生物为载体的基因治疗产品，其中以病毒和质粒 DNA 为载体的基因治疗产品较为常见。

图 2.10：基因治疗的分类



数据来源：CDE, 基因慧整理

2) 基因治疗相关技术

① 载体

将目的基因送入细胞内的工具被称为载体，是基因治疗能否顺利实现的关键。常用的载体可大致分为病毒载体和非病毒载体两大类。

病毒类载体

目前最常用的病毒载体包括腺相关病毒、腺病毒、逆转录病毒、慢病毒以及单纯疱疹病毒。当选择病毒作为载体时，需要考虑组织嗜性、免疫原性和所传递基因的大小等问题。

腺相关病毒（Adeno-associated-virus, AAVs）是一种非致病性细小病毒，由大约 5kb 的线性单链 DNA（ssDNA）基因组和位于末端的两个反向末端重复序列（ITR）组成。AAVs 自身不编码聚合酶，因此需借助宿主细胞内的酶进行复制。AAVs 的蛋白衣壳由 VP1、VP2 和 VP3 三个亚基组合而成，基因组中的 rep 基因则负责编码与病毒的复制、转录调控、基因整合以及病毒装配中发挥作用的蛋白。作为基因载体的 AAVs 在进行人工重组时，会将目的基因插入两个 ITRs 之间，并将衣壳内基因组中编码病毒蛋白的部分完全删除。这样不仅能最大化重组 AAVs 携带目的基因的容量，也可以减少病毒到达体内产生的免疫原性和细胞毒性。

腺病毒（adenovirus, AVs）是一类 DNA 病毒，其基因组为 34-43 kb 的双链结构，采用选择性剪接的方法对基因进行正、反义定向编码。腺病毒基因组两侧有 2 个长末端重复序列（ITR），包含 8 个转录单元，早期基因（E1A、E1B、E2、E3、E4），中间基因（IVA2 和 IX）和晚期基因（L1、L2、L3、L4 和 L5）。为了获得安全有效的基因治疗载体，研究人员对 AV 的基因组进行了多次操纵。

表 2.23：常用病毒类载体的初步对比

| | 腺相关病毒 | 腺病毒 | 逆转录病毒 | 慢病毒 | 疱疹病毒 |
|-----------|------------|------------|-------------|------------|------------|
| 核酸种类 | DNA | DNA | RNA | RNA | DNA |
| 运载容量 | 5 kb | 8-30 kb | 9-12 kb | 8 kb | >30 kb |
| 免疫原性 | 弱 | 强 | 弱 | 弱 | 强 |
| 是否与宿主基因整合 | 否 | 否 | 是 | 是 | 是 |
| 感染细胞类型 | 分裂和非分裂细胞 | 分裂和非分裂细胞 | 分裂细胞 | 分裂和非分裂细胞 | 对神经元感染效率高 |
| 局限性 | 容量小 | 会引起免疫排斥 | 潜在致癌性 | 潜在致癌性 | 在神经元中表达时间短 |
| 优势 | 低致病性和低免疫排斥 | 能有效感染大多数细胞 | 在分裂细胞中持续性表达 | 在多数细胞中持续表达 | 容量大 |

信息来源：基因慧整理

E1 或 E3 基因部分缺失的第一代载体不复制或显示致癌性，但可传递小于 8kb 的基因，并显示病毒蛋白质的漏泄表达、强烈的免疫反应和复制能力强的病毒污染。为了解决第一代载体中的问题，第二代病毒载体是在第一代病毒载体的基因组中删除 E2A、E2B 和 E4 而产生的，但也出现了病毒蛋白泄漏表达的问题，并且第二代载体中的目的基因不能进行长期表达。基于前两代载体的研究，第三代载体删除了整个病毒基因组，也被称为无内脏或辅助依赖性 AVs 载体。改造后的第三代载体不仅可以携带高达 37kb 的目的基因，还能够高水平

的长期表达目的基因，更低的病毒毒性以及免疫原性。

逆转录病毒 (Retrovirus, RVs) 是一种 RNA 病毒，基因组有 gag、pol 和 env 三个基本基因，两侧都存在 LTR。Gag 是编码病毒的核心蛋白，pol 是逆转录酶、整合酶和蛋白酶的编码基因，env 则负责编码表面和跨膜糖蛋白。

逆转录病毒载体的典型特征是能够整合到宿主 DNA 中，且具有较高的侵染效率。基于这一优势，逆转录病毒载体在基因治疗中已广泛应用于单基因疾病、癌症和感染性疾病的临床应用中，为患者提供稳定有效的转基因表达。成熟 RVs 可感染多种体细胞，包括胚胎干细胞、造血干细胞和神经干细胞。使用逆转录病毒的另一个优点是，它们可以容纳 9-12kb 大目的基因，并且病毒滴度高。RVs 的一个缺点是它具有广泛的种属特异性，因此有可能存在侵染不需要的细胞、反转录错误、细胞内限制因子和插入突变的风险。其中，最显著的缺点是缺乏细胞特异性和插入突变。当“整合酶”将逆转录病毒基因组的拷贝插入宿主细胞染色体时，有可能将基因组拷贝插入一个不利的位置，如肿瘤抑制基因或癌基因，这将导致细胞分裂失控，引发组织癌变风险。因此在构建逆转录病毒载体时，需要对其进行插入突变风险评估才可投入使用。

慢病毒载体 (Lentivirus, LVs) 是 RVs 的一种，由单链正义 RNA 序列组成，能被转录成 DNA 整合到宿主基因组中，并在宿主细胞内持续表达。与逆转录病毒相似，LVs 由基因组及其两端的 LTR 构成，基因组包括 gag 基因、pol 基因以及 env 基因。gag 基因负责编码病毒的核衣壳蛋白、内膜蛋白和衣壳蛋白；pol 基因则负责编码与病毒复制相关的酶；env 基因主要编码病毒的包膜糖蛋白。此外，LVs 基因组还包括两个调节基因 (tat 和 rev) 以及四个辅助基因 (vif、vpr、vpu 和 nef)。tat 基因与 LTR 结合参与控制病毒基因的转录，而 rev 基因则对蛋白表达水平进行调节。

慢病毒载体经历了四个阶段的改进。初代慢病毒载体微量质粒系统，以 HIV-1 为骨架，并将其中的反式作用蛋白基因序列去除，然后包装成为含有目的基因的重组质粒和能够反式提供病毒颗粒所需蛋白的包装质粒，同时共转染包装细胞（如 293T 细胞）进行包装。二代慢病毒载体为三质粒表达系统，其中一个质粒为包装质粒，含有 CMV 启动子，能够控制除 env 以外的基因表达；第二个质粒为包膜质粒，用含有表达水泡性口炎病毒糖蛋白 (VSV-G) 基因的序列代替原病毒的 env 基因，以此提高病毒的宿主范围；第三个质粒则是携带目的基因的载体质粒。第三代质粒载体在构建时去除了 HIV 病毒中的所有辅助基因，只保留了 gag、pol 和 rev 3 个基因，从而大大地降低了意外重组的可能性。第四代质粒系统是在第三代三质粒系统基础上改进而来的四质粒系统，也是目前被广泛使用的慢病毒载体系统。该载体将 env 基因单独放在一个表达质粒上，将 tat 基因去除，并进一步将 gag 和 pol 分离到不同的质粒上，以减少重组的可能性，并且系统产生活性病毒的可能性极低。此外，还额外添加了一些 HIV 基因，使得该代载体系统的转导效率和转基因的表达效率都大大提高。

HSV 单纯疱疹病毒 (herpes simplex virus, HSVs)：HSV 是一种 DNA 基因组长度超过 150kb 的包膜病毒，其基因组约能编码 90 个基因，但是大部分基因都不是病毒必需的，并能在人工重组载体时清除掉。目前，有 3 种 HSVs 病毒载体运用于基因治疗中。第一类的扩增子是通过将含有 HSVs 基因片段、HSVs 裂解包装序列以及目的基因片段的质粒在生产细胞中包装起来，所得载体可以容纳大量的外来 DNA 片段。第二类系统删除了 HSVs 裂解周期所必需的基因，得到具有低毒性、复制缺陷的病毒载体，降低了原始 HSVs 存在的免疫原性。第三类病毒载体删除直接、早期基因的各种组合，这些基因会导致 HSVs 感染细胞蛋白 (ICP0、ICP4、ICP22、ICP27 和 ICP47) 的表达，从而产生复制缺陷的 HSVs 载体，之后所得到的具有复制能力的 HSVs 病毒载体是一种能在体外复制，但缺少体内复制基因的弱化版的 HSVs。

非病毒载体

尽管病毒载体是具有很高的感染效率，但由于免疫原性、致癌性和可运输的 DNA 体积小等原因，病毒类载体在应用上仍受到一定程度的限制。与病毒类载体相比，非病毒类载体具有成本低、无免疫原性、几乎无限的转基因大小和重复给药的可能性等优点。非病毒类载体根据作用方式可分为化学法和物理法。其中化学方法指利用载体与细胞膜良好的生物相容性，包括通过脂质体、聚合物以及无机纳米粒子等携带 DNA，并将其转入到细胞内使其表达。物理方法则是使用物理力来克服细胞膜的膜屏障，如基因枪、电穿孔、磁转染和 DNA 注射等手段，从而使目的基因转入到细胞内。

② 基因编辑

表 2.24：几种常见的基因编辑工具

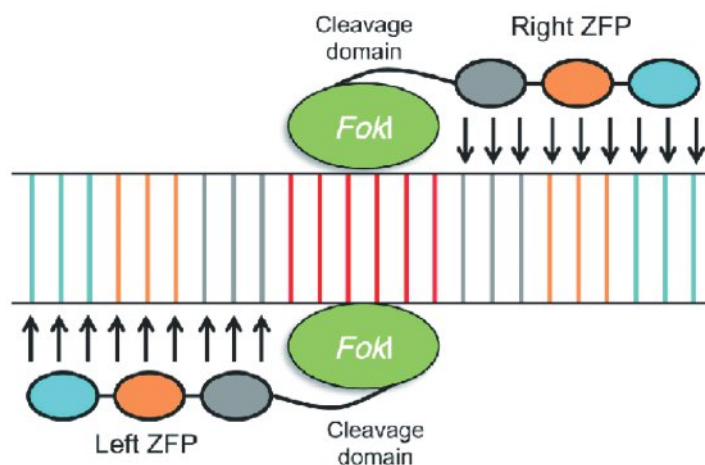
| | ZFNs | TALENs | CRISPR/Cas |
|----------|-----------|-------------|---------------------|
| DNA 结合因子 | 锌指蛋白 | 转录激活因子样效应因子 | sgRNA/crRNA |
| 核酸内切酶 | Fok I | Fok I | Cas 蛋白 |
| 作用机制 | DNA-蛋白作用 | DNA-蛋白作用 | DNA-RNA 作用 |
| 设计难度 | 难 | 容易 | 容易 |
| 特异性 | 弱 | 强 | 强 |
| 应用 | 基因敲除，转录调节 | 基因敲除，转录调节 | 基因敲除，基因敲入，转录调节，基因编辑 |
| 费用成本 | 高 | 低 | 低 |

信息来源：基因慧整理

锌指核酸酶 (zinc finger nuclease, ZFN) 又称锌指蛋白核酸酶, 由锌指蛋白构成的 DNA 识别域和一个非特异性核酸内切酶构成。锌指蛋白中含有数量不等的锌指基序, 每个锌指基序都要通过与 Zn^{2+} 结合形成类似“手指”的稳定结构, 这些锌指能够介导蛋白质与核酸、小分子或其他蛋白质的特异相互作用。与转录因子相似, 锌指能够特异性识别 DNA 上的三个核苷酸并与之结合, 来调控基因的表达。利用锌指蛋白的这一特性, 设计特定的锌指基序得到能够识别靶点 DNA 的锌指蛋白, 再将特异性的锌指蛋白与非特异性核酸内切酶相融合, 就能得到可以特异切割靶位点锌指核酸酶。

通常, 所选用的核酸内切酶是来自细菌的 Fok I 核酸内切酶, 其特点是需要以二聚化的形式来切割 DNA。所以, 在实际运用中, 通常需要构建一对 ZFN 单体联合使用。每个 FokI 单体与一个锌指蛋白组相连构成一个 ZFN, 识别特定的位点, 当两个识别位点处于恰当距离时 (6-8bp), 两个单体 ZFN 上的 FokI 就能形成二聚体结构产生酶切功能, 使 DNA 双链断裂 (double strand break, DSB)。当 DSB 发生后, 可以通过两种途径对 DNA 进行修复, 一种是同源重组 (homologous recombination, HR) 修复, 在一个具有同源臂的 DNA 模板存在下, 细胞能够将含有同源臂的外源基因整合到靶位点的 DNA 序列上; 另一种是非同源末端连接 (non-homologous end joining, NHEJ) 修复, 直接修复断裂的 DNA 双链, 研究发现, 该修复机制往往导致 DNA 断裂处碱基的突变, 多数情况下发生碱基缺失。这种错误修复如果发生在一个基因的外显子上, 能够导致该基因阅读框的改变, 达到 DNA 定点敲除的目的。

图 2.11: 锌指核酸酶的作用原理



信息来源: Cecilia L et al. ,Front Plant, 2017

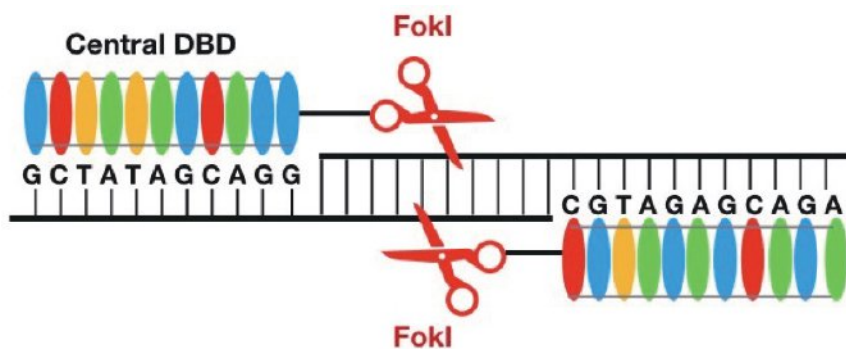
转录激活因子样效应因子核酸酶 (transcription activator-like effector nucleases, TALEN)

是另一种工程化核酸酶，具有比 ZFN 更好的特异性和效率。

与 ZFN 相似，TALEN 包含一个非特异性的 DNA 切割结构域 (Fok I)，与可定制的序列特异性的 DNA 结合结构域融合以生成 DSB。与 ZFN 不同的是，TALEN 中的 DNA 结合结构域由转录激活因子样效应因子 (TALE) 高度保守的重复序列组成，除了第 12 和第 13 位两个可变的氨基酸外，这些重复序列在结构上都高度相似。TALE 中的这两个可变的氨基酸被称为重复序列可变的氨基酸残基 (repeat variable di-residues, RVD)，每两个 RVD 可以识别 DNA 四个碱基中的一个。目前发现的 RVD 有 5 种，其中 HD 特异识别 C 碱基，NI 识别 A 碱基，NN 识别 G 或 A 碱基，NG 识别 T 碱基，NS 可以识别 A、T、G、C 四种碱基中的任意一种。RVD 与靶位点的连续核苷酸之间存在一一对应的关系，构成了一个非常简单的 TALE-DNA 识别密码。

人为地将功能性核酸内切酶 FokI 融合到 DNA 结合域上，以创建位点特异性 DSB，从而刺激 DNA 重组以实现 TALEN 诱导的靶向基因组修饰。为了切割靶 DNA 的两条链，必须将 FokI 切割结构域二聚化。因此，像锌指一样，这种 TALEN 模块被成对设计以结合相对的 DNA 靶基因座，两个结合位点之间具有适当的间隔 (12 - 30 bp)。但是，与锌指蛋白相比，不需要重新设计构成长 TALEN 阵列的重复序列之间的连接，这些序列可靶向单个基因组位点。在锌指蛋白的开创性工作之后，多个效应子域已变得可用于支持 TALE 重复序列的融合，以实现不同的基因组修饰目的，包括核酸酶，转录激活因子和位点特异性重组酶。

图 2.12：转录转录激活因子样效应因子核酸酶作用原理



信息来源: bitesizebio.com

CRISPR/Cas 中的 CRISPR 即成簇规律间隔短回文序列，由间隔排列的 repeat 序列和 spacer 序列组成，每两个 repeat 序列中间夹着一个 spacer 序列。repeat 序列在同一细菌中基本不变，而 spacer 序列则来自于曾入侵细菌的外源基因。而 Cas 也被称为 CRISPR 关联蛋白 (CRISPR associated, Cas)，在 CRISPR/Cas 系统中起着识别并切割靶基因的作用。根据编码 CAS 蛋白的基因以及核酸酶复合物的性质，CRISPR/Cas 系统分为两大类，在 I 类系统 (IV 型、

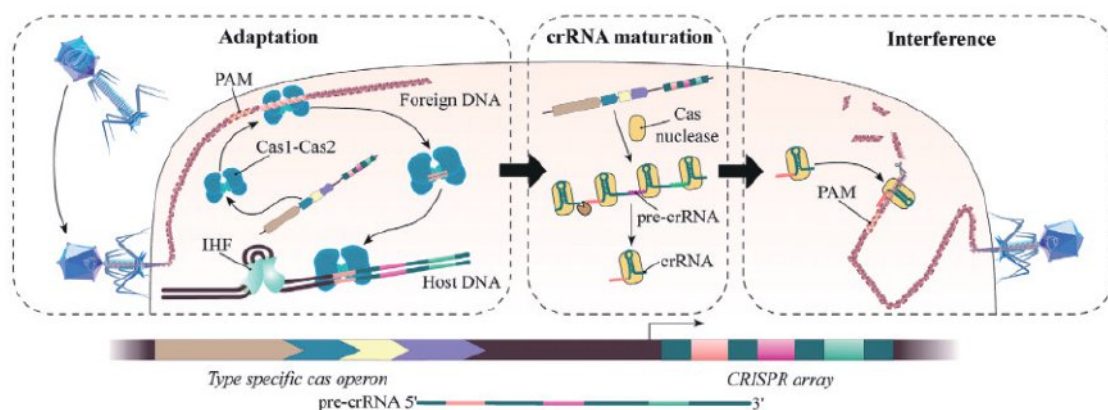
III型和I型)中,由多个Cas蛋白复合物基因进行干涉,2类系统(包括类型VI、V和II)使用单个效应器。

CRISPR/Cas编辑工具的基本组成部分基本相同,通常包括:(I)Cas蛋白,一种具有催化活性核酸酶结构域的内切核酸酶;(II)单向导RNA(sgRNA),是内源细菌CRISPR RNA(crRNA)和反式激活crRNA(tracrRNA)的合成嵌合融合体,具有目标特异性;(III)原型间隔子相邻基序(PAM),主要功能是帮助Cas蛋白区分外源基因。

CRISPR/Cas的工作原理:获得目的序列(adaption)、CRISPR RNA成熟(crRNA maturation)以及干涉(inteference)三个部分。在adaption阶段,Cas蛋白会通过PAM识别出外来基因片段,并将外源DNA切除整合到CRISPR序列中,是CRISPR/Cas系统拥有获得性免疫及遗传基因的原因。当获得目的序列后,CRISPR序列前的启动子会启动整个CRISPR序列的转录,所得到的转录产物是一条连续的RNA,包含CRISPR序列中的spacers和repeats,也被称为前crRNA序列(pre-crRNA)。之后pre-crRNA会在相关酶的作用下被剪切成能与目的基因碱基互补的成熟crRNA,这就是所谓的crRNA maturation阶段。在inteference阶段,前期所得的crRNA与Cas蛋白组成核酸酶复合物,引导Cas蛋白去剪切目的基因中的基因,从而中断外源基因的表达。

目前运用最广的是属于第二类系统的CRISPR/Cas9系统。该系统与其他系统的区别在于,只需一个短RNA序列,就能利用Cas9蛋白来识别、结合并切割靶DNA,形成DSB。CRISPR/Cas9的使用避免了蛋白质工程开发针对特定DNA靶序列的位点特异核酸酶的需要,大大简化了基因编辑设计和实现所需的时间。

图 2.13 : CRISPR/Cas 作用原理



信息来源: Wang Z et al., View, 2020

目前，因其方便、简单、灵活的特性，CRISPR/Cas9 已被广泛用于基因编辑和基因治疗中。但在实际运用中，脱靶现象、Cas9 蛋白活性以及如何有效地进行传递，仍是在今后研究中需要考虑的问题。

③ 寡核苷酸

寡核苷酸是一类 20 个左右碱基的核苷酸总称，包括 DNA 和 RNA 内的核苷酸。寡核苷酸能够与 DNA 或 RNA 互补链相结合，因而可以作为探针来确定 DNA 或 RNA 的结构。在疾病治疗上，基于寡核苷酸的在研药物种类很多，主要包括反义寡核苷酸（ASO）、小干扰核糖核酸（siRNA）、微小核糖核酸（miRNA）以及核酸适配体（aptamer）等。

反义寡核苷酸（Antisense oligonucleotide, ASO）是一种有 18 ~ 30 个核苷酸组成的单链核苷酸聚合物，通过影响 mRNA 翻译成蛋白质来调节基因的表达。根据对 mRNA 的作用方式，ASO 对基因的调节作用可分为两种，RNase H 依赖性寡核苷酸和空间位阻性寡核苷酸。RNase H 是细胞内一种普遍存在的核酸酶，能够特异性识别并切割 DNA-RNA 杂合体中的 RNA 链，从而阻断 mRNA 翻译成蛋白质。在显性基因突变的疾病中，可以通过突变 mRNA 中的突变点或突变 mRNA 中特有的单核苷酸多态性来设计 ASO，再在 RNase H 的作用下降解靶 mRNA。ASO 调节基因表达的另一种方式是通过位阻性寡核苷酸来干扰基因的表达。在这一过程中，寡核苷酸通过“占位”的方式直接阻断了 mRNA 的翻译。

小干扰核糖核酸（small interfering RNA, siRNA）：siRNA 也被称为沉默 RNA，是一种由 19 ~ 25 个核苷酸构成的双链 RNA。当与细胞质中的沉默复合体（RNA-induced silencing complex, RISC）结合后，siRNA 解旋，且其正义链被剪切在细胞质中降解，而结合反义链的 RISC 被活化，特异性结合靶 mRNA 并切断靶 mRNA，引发靶 mRNA 特异性降解，从而阻碍特定基因的翻译并抑制基因表达。由于 siRNA 能够特异性的抑制某些基因的表达，给许多由基因表达异常而引发的疾病带来了曙光。在临床应用上，美国 FDA 批准的首个 siRNA 药物 -Patisiran 被用于治疗治疗遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性，而我国首个 siRNA 药物 -QPI-1007，也已进入临床试验阶段，用于缺血性视神经病变和青光眼的治疗。

微小核糖核酸（micro RNA, miRNA）：miRNA 是一种由 21 ~ 25 个核苷酸组成的非编码单链 RNA 小分子，能够与 argonaute 蛋白一起作用使 mRNA 沉默。人类约存在 1000 种 miRNA，与各种生理过程和很多疾病相关，如细胞的增殖和凋亡、免疫、癌症、神经退行性疾病和代谢类疾病。miRNA 基因通过 RNA 聚合酶 II 转录形成 miRNA。初级 miRNA 在细胞核中产生，之后通过 RNase III 型蛋白 Drosha（在细胞核中）和 Dicer（在细胞质中）两种酶的作用形成成熟的 miRNA。成熟的 miRNA 能够与 argonaute 蛋白一起形成 RNA 介导的沉默体复

合物 (RISC)。当能与 miRNA 序列互补的 RNA 与 RISC 结合时, RNA 就会被降解或沉默, 从而阻挡了 mRNA 翻译形成蛋白质。由于 miRNA 的沉默作用只需要 miRNA 与靶 mRNA 部分互补, 所以一条 miRNA 链可以使多个 mRNA 基因沉默, 一个基因可以被多条 miRNA 沉默。在疾病治疗中, 通过多条不同的 miRNA 与同一个 mRNA 靶向结合, 可以协同降低靶 mRNA 的水平, 且沉默效果大于单个 miRNA 作用之和。此外, miRNA 作为抑癌或致癌基因与多种癌症的发生密切相关, 因此可以作为疾病的标志物, 为疾病的诊断提供有力依据。

核酸适配体 (aptamer): 与前面几种寡核苷酸不同, aptamer 是一种由单链核苷酸折叠成的三级结构, 它不依赖于碱基互补配对, 而是通过与特异性识别并结合靶蛋白来发挥作用。适体通常与细胞外或细胞外蛋白质结合, 影响下游效应器的功能。例如, 美国食品和药物管理局 (FDA) 批准的首个适配子 pegaptanib (Macugen, 由 OSI 制药公司和 Pfizer 公司开发, 用于治疗湿性年龄相关性黄斑变性), 其作用是阻止 VEGF 与其细胞表面受体结合, 进而抑制细胞内信号传导并阻止新生血管形成。其他治疗性适体目前正在针对各种疾病进行临床试验, 如 pegnivacogin, 一种凝血因子 IXa 的 RNA 适体抑制剂; fovisa, 一种血小板衍生生长因子 (PDGF) 拮抗剂; 以及 Zimura, 一种反补体 C5 适体 (Ophthotech)。此外, aptamer 还能作为运载体用于靶向传递 siRNA、miRNA 模拟物和拮抗剂等。

3) 基因治疗应用场景

目前, 细胞和基因治疗的主要应用场景为遗传性疾病和复发性、难治性肿瘤。

① 肿瘤治疗

基因治疗在肿瘤治疗领域比较成功的应用是嵌合抗原受体 T 细胞疗法 (Chimeric Antigen Receptor T-Cell Immunotherapy, CAR-T), 目前主要是针对血液瘤。CAR-T 疗法的基础原理是通过基因工程的方法向 T 细胞导入改造的 DNA, 使 T 细胞表达“定位导航装置”CAR (肿瘤嵌合抗原受体), 从而产生了识别特定肿瘤细胞的能力, 再结合 T 细胞自身的免疫效应, 共同作用于肿瘤细胞。CAR-T 疗法目前是对传统肿瘤治疗方法 (放疗、化疗以及靶向药物) 的补充, 特别是针对复发性、难治性血液肿瘤患者。

全球目前已获批上市的 CAR-T 产品有三款, 分别是诺华 (Novartis) 的 Kymriah、Kite 的 Yescarta 和 Tecartus。目前国内 CAR-T 类产品申报上市的有两个, 分别为复星凯特的 3 类药益基利仑赛注射液以及药明巨诺的 1 类药瑞基仑赛注射液。目前研究的热门靶点是 CD19, 此外包括 CD22、BCMA, CD20 等多个靶点。

表 2.25: FDA 批准的 CAR-T 产品

| 品种 | 企业 | 靶点 | 获批时间 | 获批适应症 |
|----------|------------------|------|---------|--|
| Kymriah | Novartis | CD19 | 2017.08 | 复发或难治性前体 B 淋巴细胞白血病 (ALL), 经过 2 次及以上系统性治疗的成人复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤患者, 包括 DLBCL 和高级别 B 细胞淋巴瘤, 以及滤泡性淋巴瘤引起的 DLBCL |
| Yescarta | Gilead (Kite) | CD19 | 2017.10 | 经过 2 次及以上系统性治疗的成人复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤患者, 包括 DLBCL 和高级别 B 细胞淋巴瘤, 以及滤泡性淋巴瘤引起的 DLBCL |
| Tecartus | Gilead (Kite) | CD19 | 2020.07 | 复发或难治性套细胞淋巴瘤 (MCL) |

信息来源: FDA, 基因慧整理

② 遗传病

基因治疗对于遗传病治疗的临床研究方向主要集中在地中海贫血、镰刀型细胞贫血和血友病。

地中海贫血属于常染色体隐性基因遗传病, 其发病机制相对明确, 是由于珠蛋白基因的缺陷, 血红蛋白中的珠蛋白肽链有一种或几种合成减少或不能合成, 导致血红蛋白的组成成分改变, 红细胞寿命缩短。根据发生异常的珠蛋白基因的不同, 地中海贫血分为 α 型、 β 型、 δ β 型和 δ 型 4 种, 其中 α 和 β 地中海贫血较为常见。

目前临床上的治疗方案有定期输血、造血干细胞移植、以及脾切除或脾栓塞。定期输血, 治疗费用昂贵, 且容易产生输血副反应; 造血干细胞配型非常困难, 即使配型成功, 多数病人接受治疗后仍需长期服用免疫抑制性药物; 脾切除或脾栓塞会减弱人体的免疫功能。基因治疗从病人的外周血中收集造血干细胞, 利用病毒载体将正常的珠蛋白基因导入其中, 使细胞功能恢复正常, 再将改造后的造血干细胞回输给病人, 解决了造血干细胞移植配型难和排斥的问题。但目前存在的问题主要有病毒基因插入细胞基因组易引起造血干细胞基因突变、病毒毒性和免疫原性易引起炎症反应、目的基因的表达量难以完全达到正常水平。未来的发展点主要在于病毒载体技术的提升。

镰刀型细胞贫血也是一种常染色体隐性基因遗传病, 致病机理在于 β 珠蛋白基因发生单碱基突变, 改变了 β 珠蛋白的氨基酸序列, 导致血红蛋白溶解度下降, 进而形成管状凝胶结构, 引起红细胞扭曲成镰刀状, 镰刀型红细胞易在细微血管分支处聚集, 造成血管阻塞, 严重者甚至死亡。

目前临床上镰刀型细胞贫血的应对策略主要包括长期输血治疗、服用治疗药物和造血干细胞移植。与这几类治疗相比，应用基因治疗可达到根治效果。镰刀型细胞贫血的基因治疗流程是采集病人的造血干细胞后、利用基因编辑技术把突变的基因变回正常的基因，使造血干细胞的功能得到恢复，再将改造后的造血干细胞回输给病人来达到治疗目的。由于使用的是基因编辑技术，镰刀型细胞贫血的基因治疗可能存在潜在的脱靶风险，未来的发展点主要在于基因编辑技术的进步。

血友病是一组遗传性凝血功能障碍所致的先天性出血疾病，其致病机理是患者合成相应凝血因子的基因发生了异常。不同凝血因子的缺失或合成不足就会产生不同类型的血友病，比较常见的是凝血因子 VIII 缺失导致的 A 型血友病和凝血因子 IX 缺失导致的 B 型血友病。

目前临床上血友病的治疗方案主要是给患者注射其血液中缺少的凝血因子。凝血因子主要由肝细胞产生，因此血友病基因治疗的操作对象是患者的肝细胞，通过原位注射将携带正常基因的病毒载体注入肝组织中，病毒载体再把正常基因导入肝细胞。由于凝血因子产生部位的特殊性，血友病基因治疗只能采取体内的方式进行基因治疗，操作难度比较大，且要求更高的细胞靶向性、更低的免疫原性等。

4) 市场规模

目前基因治疗企业的研发方向主要包括有载体类基因治疗和基因编辑类基因治疗。

目前布局载体类的国内企业有复星凯特生物、药明巨诺、赛百诺等；国外企业有 Juno、Novartis、Kite、Spark Therapeutics 等。

在基因编辑领域，国内企业有邦耀生物、赛贝生物、吉凯基因等；国外，布局 ZFN 技术的企业目前仅 Sangamo（由于专利垄断的原因）一家，布局 TALEN 技术的企业主要有 Collectis、Editas Medicine 等，布局 CRISPR 技术的基因治疗公司主要有 Editas Medicine（由 CRISPR 技术的发明人张锋创立）、Caribou Biosciences 和 Intellia Therapeutics。国际大型生物制药公司也在通过并购或合作的方式布局基因治疗领域，例如辉瑞 2016 年收购基因疗法公司 Bamboo Therapeutics，2017 年与 Spark Therapeutics 合作研究乙型血友病的治疗。

表 2.26：基因治疗国内外代表企业

| 技术分类 | 国内公司 | 国外公司 |
|------|--|---|
| 载体 | 复星凯特生物 药明巨诺 赛百诺 金斯瑞生物科技 吉凯基因 和元生物 诺思兰德 上海三维生物科技 | Juno, Kite Novartis, Adaptimmune GSK, uniQure Spark Therapeutics Sangamo, Bluebird Cellectis, AveXis Editas Medicine Bamboo Therapeutics |
| 基因编辑 | 邦耀生物 赛贝生物 吉凯基因 | Sangamo(ZFN) Cellectis (TALEN) Editas Medicine(TALEN/CRISPR) Caribou Biosciences (CRISPR) Intellia Therapeutics (CRISPR) |

信息来源：基因慧整理

诺华 CAR-T 细胞治疗产品 Kymriah 美国上市后定价 47.5 万美元，根据技术、产品的发展，以及全球范围内的药品控费情况，预计细胞治疗产品价格呈下降趋势，到 2030 年产品平均价格为 20 万美元。国际癌症研究机构（IARC）发布的 2018 年全球最新癌症统计报告，2018 年全球癌症发病人数新增病例为 1,810 万，中国约有 428.5 万癌症新增病例，白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤占比大概为 5%。以 10 年的产品发展周期，按基因治疗应用于白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤等血液瘤的渗透率 30%，预计到 2030 年，全球 CAR-T 疗法的市场规模在 543 亿美元左右；我国 CAR-T 疗法的市场规模为 129 亿美元。

根据 Grand View Research, 全球地中海贫血、镰刀型细胞贫血、血友病的市场规模分别在 10 亿美元、30 亿美元、125 亿美元左右。以产品 10 年的发展周期计算，根据基因治疗应用于遗传病治疗的比例大概为 12%，估计全球基因治疗市场容量在 1,000 亿美元左右，按国内占比 10% 估计，国内的市场容量在 100 亿美元左右。

2.3 新兴市场

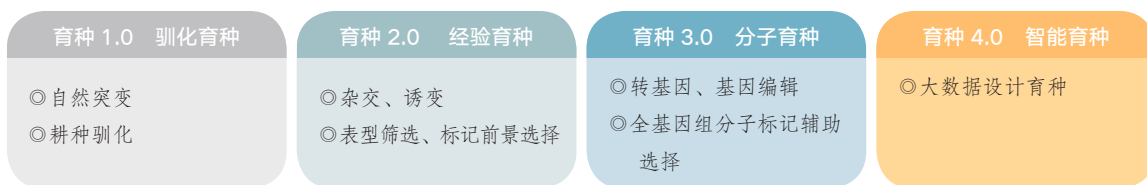
2.3.1 分子育种

分子育种的应用主要包括农作物育种和畜禽育种，分别应用于农业和畜牧业。限于篇幅，本报告中分析的分子育种主要是农作物分子育种(包括粮食作物和经济作物)，隶属于种子行业。

作为世界第二大种子大国，我国种业市场规模接近千亿元。种业经历了从农业合作社自繁、自选、自留、自用，辅之以调剂的“四自一辅”时期，到品种布局区域化、种子生产专业化、种子加工机械化和种子质量标准化、以县为单位统一供种的“四化一供”时期。2000年《种子法》的颁布实施标志着我国种业进入了市场化发展阶段，2016年新《种子法》将新品种的准入由主管部门逐步交给企业，加速了种业的市场化发展。围绕农作物种子的选育、生产、经营，我国已形成了种质资源保护、品种审定、新品种保护、生产经营许可等基本法律法规，监管体系逐步完善。2020年，党的十八大以来，在中央经济工作会议层面首次提到解决种子问题，

种业分为“育种 - 制种 - 销售”三个环节。传统的产业链分工模式是科研机构负责育种、种子企业负责制种、种子站进行销售。随着育繁推一体化的发展、公益性育种和商业化育种、以及品种审定绿色通道的推广，产业结构在发生改变，但整个链条的核心竞争力依然在于育种，育种的关键环节在于发现 / 创制基因变异和选择 / 利用变异基因。

图 2.14：育种的技术发展趋势



信息来源：基因慧整理

育种技术的从最初的自然突变到包括杂交育种、诱变育种等经验育种技术，随着分子生物学的发展，育种技术已发展到分子层面，未来随着基础数据、资源的积累，大数据育种会成为未来育种技术的趋势。

分子育种主要包括分子标记辅助育种、转基因育种和基因编辑育种。

分子标记辅助育种是在农作物上寻找与重要农艺性状显著关联的 DNA 分子标记，从基因

型水平上实现对目标性状的直接选择。随着测序技术的发展，分子标记辅助选择已经发展到全基因组选择。

转基因育种技术是指人为将某一物种的已知功能基因转移到另一物种体内形成基因重组，从而得到具有新性状的种子，例如把苏云金杆菌的 Bt 基因通过转基因技术转到棉花中得到转基因抗棉铃虫棉花。转基因育种技术在农作物中的应用主要有抗生物及非生物逆境、产量提高、品质改良以及养分利用效率提高等。目前，大豆和玉米是全球范围内种植最广泛的转基因粮食作物，棉花是种植最广泛的转基因经济作物。2020 年我国批准的转基因作物品种有转 cry1Ab/cry1Ac 基因抗虫棉、转 epsps 和 pat 基因耐除草剂玉米、转 g2-epsps 和 gat 基因耐除草剂大豆。其中，自主培育的转基因耐除草剂玉米、耐除草剂大豆被列入“十三五”农业科技十大标志性成果。

基因编辑育种技术是指在不转入外源基因情况下，对作物内部存在的基因进行修饰，从而获得具有目标性状的新品种。例如美国杜邦公司通过 CRISPR/Cas9 技术敲除控制直链淀粉合成的 Waxy1 基因获得了糯玉米新品种。

表 2.27：分子育种技术种类

| 分子育种技术 | 内容 |
|----------|---|
| 分子标记辅助育种 | 利用分子标记跟踪选择重要农艺性状（主效）控制基因位点，并对育种群体基因组背景进行选择，最终实现性状的定点改良以及多性状的聚合育种。 |
| 转基因育种 | 利用基因工程技术进行基因转移形成基因重组，从而产生具有新的优良性状的种子。 |
| 基因编辑育种 | 利用基因编辑技术在基因组水平上进行基因定向编辑改造，从而获得具有目标性状的新品种。 |

信息来源：基因慧整理

中国是农作物种子资源大国，共保存 340 种作物 44 万份的资源，总量排名世界第二。种业市场主要的三种作物是玉米、稻谷、小麦。根据国家统计局数据，2019 年玉米、稻谷、小麦播种面积为分别为 4128 万公顷、2969 万公顷、2373 万公顷，以中国每亩作物生产成本为 1100 元/亩、种子仅占总成本的 5% 左右估算我国玉米、稻谷和小麦种子的市场规模分别为 341 亿元、245 亿元、196 亿元。以玉米、稻谷、小麦占种业市场规模的 75%，以及分子育种的渗透率为 10%，估算我国农作物分子育种的市场规模在 104 亿元左右。

全球范围看，传统种业已经完成了头部整合，例如 2017 年中国化工收购先正达、陶氏与杜邦合并；2018 年 Bayer 收购 Monsanto，并把其种子业务出售给 BASF。我国种粮比国外发

达国家低、种子同质化严重且种业库存过剩。于此同时，种业市场集中度不高，育种研发与成果转化存在脱节，形成传统巨头垄断的局面，使得分子育种的新兴技术市场壁垒奇高，包括利润空间极小，转化效率极低，是一定程度的科技资源浪费。基因慧预计，国内市场未来会出现一系列行业整合，未来的增长点主要在于育种技术带来的种子差异化以及育繁推一体化产生的协同效应。

图 2.15：国内外代表企业



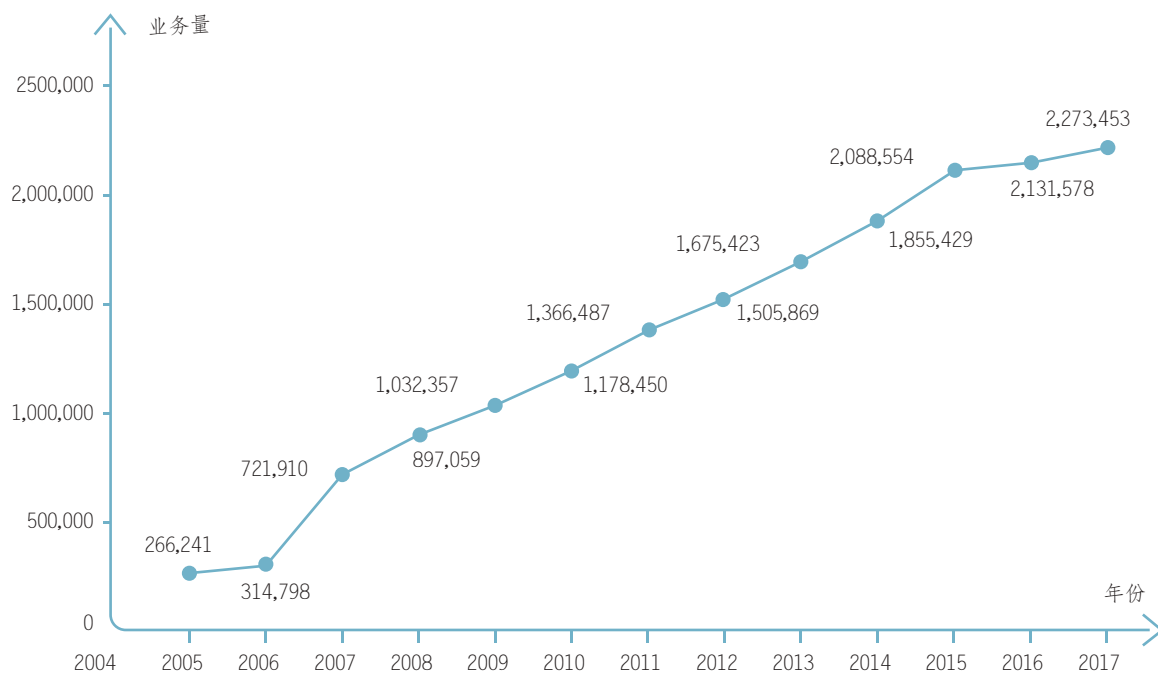
信息来源：基因慧整理

2.3.2 DNA 司法鉴定

司法鉴定是指在诉讼活动中鉴定人运用科学技术或者专门知识对诉讼涉及的专门性问题进行鉴别和判断，并提供鉴定意见的活动，包括法医、物证、声像资料和环境损害四大类，以及知识产权、司法会计、建设工程、产品质量、价格类等其他类。2005 年，《全国人民代表大会常务委员会关于司法鉴定管理问题的决定》的发布，对司法鉴定业务的鉴定人和鉴定机构实行登记管理制度，推进了司法鉴定市场的规范化和法制化，自此司法鉴定业务量开始逐年增长（如图 2.16）。

目前全国鉴定机构达 3023 所，鉴定人 43549 人。根据《2017 年度全国司法鉴定情况统计分析》，从事四大类业务的机构数占司法鉴定机构总数比例超过 60%。

图 2.16：2005-2017 全国司法鉴定机构业务量



信息来源：中华人民共和国司法部

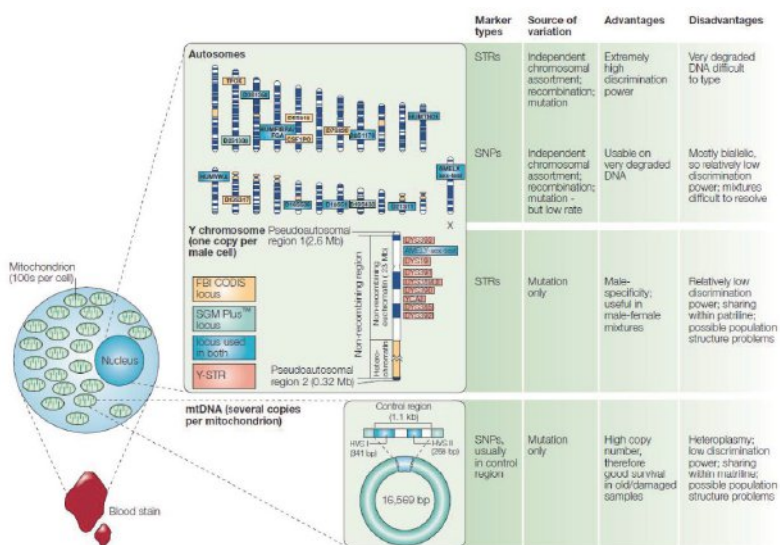
随着 DNA 检测技术的发展，法医 DNA 检测已经成为司法领域中重要的鉴定工具，应用范围包括法医 DNA 建库、法医现场物证、亲缘鉴定等。同时，需要说明的是 DNA 鉴定除了 DNA 司法鉴定外，也包括 DNA 动植物鉴定等。

法医 DNA 检测的核心是检测 DNA 的多态性，主要有序列长度多态性和碱基序列多态性，根据 DNA 所处位置有常染色体和性染色体检测。检测流程通过从干血片、血液、发根、上皮细胞等样本中提取 DNA，通过片段长度分析或直接序列测定对 DNA 进行分析，再进行比对得到结果。目前法医 DNA 检测技术主要包括 STR 检测技术、SNP 检测技术和 mtDNA 检测技术。

STR 检测技术是短串联重复序列检测技术，STR 是广泛存在于人类基因组中的一类 DNA 串联重复序列。STR 检测技术主要有常染色体 STR 检测技术、miniSTR 检测技术、性染色体 STR 检测技术。常染色体 STR 检测技术主要用于亲缘鉴定，miniSTR 检测技术可被用于由于高温、潮湿、微生物酶解等多种环境因素导致 DNA 破坏降解的灾难性事件中鉴定，性染色体 STR 检测技术主要被用于性别鉴定和法医学精斑及混合斑检验。

SNP 是指基因组中单个核苷酸变异导致的 DNA 序列多态性，人类基因组中被认为有 300 万个以上的 SNP 遗传标记，占已知 DNA 多态性的 90%。SNP 检测技术有常染色体 SNP 检测技术和 Y 染色体 SNP 检测。常染色体 SNP 检测技术主要用于个人识别鉴定和法医物证鉴定，Y 染色体 SNP 检测主要用于父系亲缘鉴定和混合斑男性成分的个人识别等法医学鉴定。

图 2.17：司法鉴定中 DNA 检测的技术路线



信息来源：Nature Review Genetics

mtDNA 检测技术即线粒体基因组检测技术，该技术对细胞质中的线粒体 DNA 进行多态性检测。mtDNA 是闭合环状结构，具有抵抗降解的能力，mtDNA 拷贝数高于核基因拷贝数，mtDNA 遵循母系遗传，不发生重组，因此可被用于母子亲缘鉴定、细胞核 DNA 量不足的情况下的鉴定以及古老材料、腐败材料、角化细胞如毛发和指甲等大部分核 DNA 已降解材料进行分析。

根据《2017 年度全国司法鉴定情况统计分析》，我国 2017 年全年共完成各类鉴定业务 2,273,453 件，业务收费约 40 亿元。目前在 DNA 司法鉴定领域的业务包括 DNA 检测仪和配套试剂耗材以及检测服务。

国外相关服务企业的业务主要集中在仪器和试剂的开发，代表企业 ABI、Illumina 和 Promega。国内相关企业主要布局检测服务，同时往上游延伸。例如华大基因依托其基因检测技术平台，在 2002 年注册成立了北京华大方瑞司法物证鉴定中心，在全国布局了多家司法鉴定中心，并于 2016 年利用其 BGI-SEQ500 二代测序平台注册了二代法医遗传鉴定仪 (FGI5500)。

基因慧认为，DNA 司法鉴定服务的业务增量在于协同公卫、司法、公安等建设相关人口 DNA 数据库和新生儿基因库。公安机关 DNA 数据库主要用于案件侦破。我国公安机关 DNA 数据库的样本总量与总人口的比率为 3.17%，与英美相比还有很大的差距。新生儿基因库主要用于新生儿健康防控和打拐，我国重庆、广西等多个地区开始试点新生儿基因库的建设，加上二胎政策带来新生儿人数开始增长，为新生儿基因库建设带来巨大的市场空间。

表 2.28：DNA 司法鉴定领域的国内代表企业

| 企业名称 | 所在城市 |
|---------------|------|
| 华大司法 | 广东深圳 |
| 高盛生物 | 广东深圳 |
| 阅微基因 | 北京 |
| 迪安诊断 | 浙江杭州 |
| 基点认知 | 北京 |
| 中德美联（被安科生物收购） | 江苏无锡 |

信息来源：基因慧整理

根据第六次人口普查统计的结果显示，我国约有 1300 万人没有户口；同时，基于打拐、寻亲、犯罪案件侦破等需求，为 DNA 司法鉴定提供潜在应用市场。此外，宠物亲缘鉴定也将成为 DNA 鉴定的重要增量市场。

2.3.3 基因合成

合成生物学是综合复杂的生物系统科学、工程设计的交叉学科。自 2020 年首次亮相以来，成为各国基础研究和战略性新兴产业方向。其中，基因合成是近年来生物合成的前沿领域和重要组成部分。伴随高通量测序技术、DNA 合成、基因组装、基因组编辑等技术的进展，基因合成得以高速发展，推动基因行业从“读”到“写”的深入探索，进入“基因 2.0”时代。

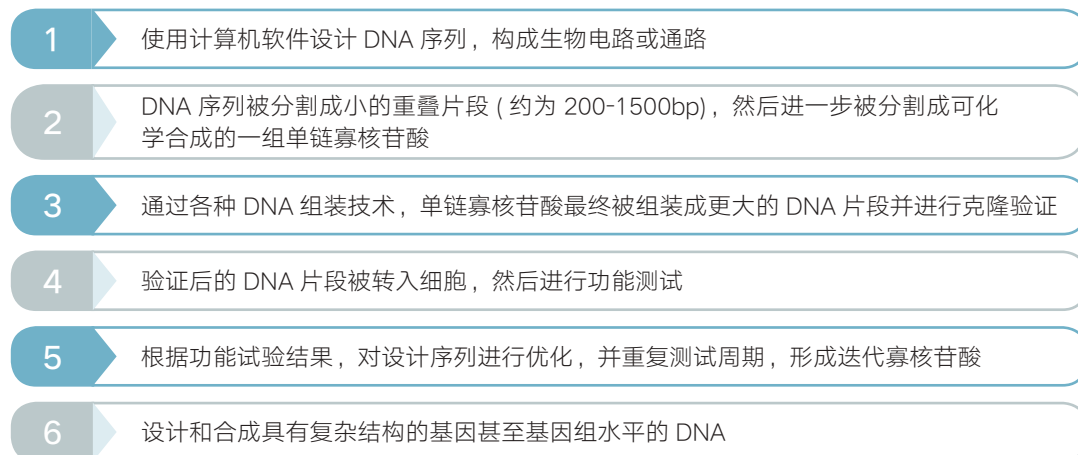
基因合成作为合成生物学的底层技术，利用化学、生物学、自动化和计算机科学等交叉科学及前沿技术合成生物的基因或整个基因组。

在基因合成的步骤中（见图 2.18），DNA 序列设计是关键。靶序列通常需要通过软件从头设计，包括密码子优化、DNA 二级结构调整以及其他可能影响系统功能（如蛋白表达）的一系列理性设计。

基因合成技术及转化应用，以 Twist 和 Ginkgo Bioworks 的战略合作为典型代表案例，这将在疾病治疗、环境治理、新药物、新材料、新能源以及许多其他领域如 DNA 存储产生重大影响。DNA 合成技术（寡核苷酸合成和基因合成）的突破，正以更高通量和更低的成本，带给下游

应用更多的可能性，并进一步推动上游技术的发展。

图 2.18：基因合成流程



信息来源：基因慧整理

图 2.19：常用的 DNA 序列设计软件

| 常用的 DNA 序列设计软件 | 名称 | 网址 |
|----------------|------------|---|
| | DNAWORKS | http://mc11.ncifcrf.gov/dnaworks/dnaworks2.html |
| | GEMS | http://software.kosan.com/GeMS |
| | GeneDesign | http://slam.bs.jhmi.edu/gd/ |
| | TmPrime | http://prime.ibn.a-star.edu.sg |

信息来源：基因慧整理

寡核苷酸合成技术主要有柱式合成、寡核苷酸微阵列原位合成。DNA 合成技术从上世纪 80 年代开始，经历了从第一代柱式合成到第二代高通量芯片合成的两个关键性时期。

第二代芯片 DNA 合成仪从 2000 年起开始研发，以高密度、并行化的集成工作模式有望解决 DNA 合成领域超高效、低成本的迫切需求。第二代 DNA 合成仪包括光刻掩膜、喷墨打印、电化学阵列三种主要技术平台，代表企业包括 Affymetrix、Roche NimbleGen、联川生物、CustomArray、Agilent 以及 Twist BioScience 等（如表 2.29）。

寡核苷酸组装成为基因长度 DNA 的方法主要有两种：基于连接酶的组装和基于聚合酶链式反应的组装。随着长片段 DNA 组装技术的不断进步，出现了构建大型酶复合物 (Kodumal et al. 2004)、整个代谢通路 (Temme et al. 2012) 甚至整个基因组的方法 (Smith et al. 2003; Gibson et al. 2008a)。体外组装和体内组装法共同推进更大的 DNA 结构的人工合成。体外组装包括传统酶切连接、BioBrick™ 组装法、Gibson 组装等。体内组装利用酿酒酵母的同源重组能力组装更大的合成 DNA 片段。

表 2.29：第二代 DNA 合成仪代表企业

| 代表企业 | DNA 合成技术平台 | 主要业务形式 | 合成原理 |
|-------------------------|------------|-------------------------|------|
| Affymetrix (美国) | 物理掩膜 | 芯片检测服务 | 化学合成 |
| 联川生物 (中国) | 数字光掩膜 | 芯片检测、oligomix 产品、基因捕获产品 | 化学合成 |
| Roche NimbleGen (美国) | 数字光掩膜 | 基因捕获产品 | 化学合成 |
| Agilent Technology (美国) | 喷墨打印 | 芯片检测、基因捕获产品、基因编辑、核酸药物原料 | 化学合成 |
| Twist BioScience (美国) | 喷墨打印 | 寡核苷酸及 DNA 产品、基因捕获产品 | 化学合成 |
| CustomArray (美国) | 电化学阵列 | 基因捕获产品 | 化学合成 |

信息来源：基因慧整理

基因组完成组装后，需要依托基因组编辑技术进行验证并进行部分校正。基因组编辑技术包括 Cre-loxP 重组酶系统、位点特异性切割蛋白（如锌指蛋白核酸酶 ZFN、类转录激活因子效应物核酸酶 TALEN，以及 CRISPR/Cas9 技术）等。

基因合成的成本与寡核苷酸的合成成本直接相关，主要来自寡核苷酸合成的试剂消耗，通常根据合成规模、寡核苷酸的长度和供应商的不同，每个碱基的合成成本不同。传统的供应商进行基因合成的成本约为每碱基 0.10 到 0.30 美元 (1kb 基因的成本为 100-300 美元) (Hughes, R.A. and A.D. Ellington 2019)。此外，DNA 合成还是一个劳动密集型的过 程。减少合成试剂消耗、提高通量、提高基因装配过程的自动化和准确性，才能显著降低基因合成的综合成本。

但由于技术和仪器受限，中国的基因合成仍处于一代合成水平，仅凭借国内人力成本低的优势拓展市场。高通量 DNA 原位合成仪的商品化在国内尚属空白，基于高通量寡核苷酸合成提供大规模基因合成服务亦为数不多。主要原因有仪器研制存在核心专利、关键零部件依赖进口等关键问题，需要生物、化学、材料、信息、自动化、半导体等多种技术的集成，对人才及

技术要求极高；基因合成存在自动化水平低、过程繁琐、试剂消耗仍需要大幅度压缩的关键问题导致无法大规模推广仪器及高质量低成本服务。

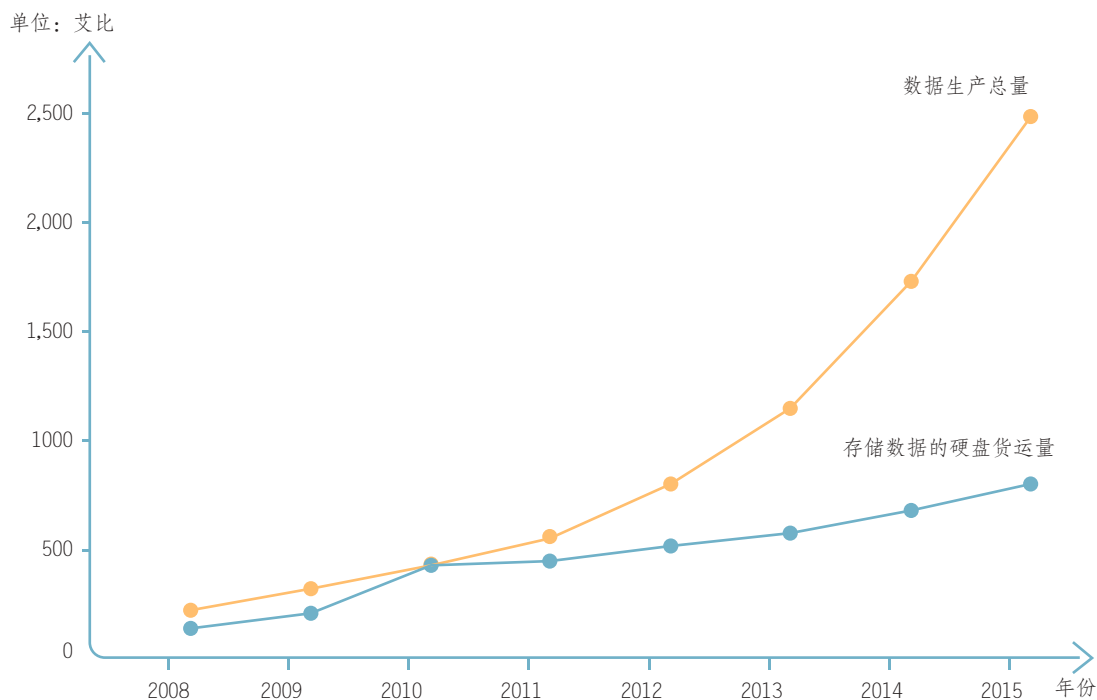
基因合成的头部企业以 Twist 为对标，国内代表企业包括联川生物、泓迅生物、迪赢生物等。

基因慧认为，未来基因合成成本的下降主要在于微阵列的寡核苷酸合成技术、以及对应的下游 DNA 片段组装技术的发展。国产基因合成仪的发展有望推动成本下降而加速技术普惠。

2.3.4 DNA 存储

随着互联网以及 5G 等技术的发展，全球 37 亿互联网用户每天产生约数亿 GB 级数据。根据 *Nature* 报道，2020 年，全球数字信息容量估计将达到 44 万亿 GB；到 2040 年，如果所有内容都实现即时访问，存储（基于闪存）将消耗的微芯片级硅是预期供应量的 10 - 100 倍，基于硅的数据存储的能力远远赶不上数据生产的速度。

图 2.20：数据存储的能力远远赶不上数据生产的速度



信息来源：Twist, IDC

在硅存储信息的密度有限情况下，部分数据的永久性存储采用密度更大的老式磁带，但磁带存在另外两个问题：阅读较慢，且特别耗电。一个 EB 级别数据中心如果使用磁带，每年耗

电量在千万度级别。

表 2.30: 存储介质的对比

| | 硬盘 | 内存卡 | DNA | 用于存储世界数据的 DNA 重量  |
|---------------------------|--------------|------------|--------|---|
| 读写速度 (μs /比特) | ~3,000–5,000 | ~100 | <100 | |
| 数据保存率 (年) | >10 | >10 | >100 | |
| 电量 (瓦特) | ~0.04 | ~0.01–0.04 | <10–10 | |
| 数据密度 (比特/厘米) | ~1013 | ~1016 | ~1019 | |

信息来源: DOI:10.1038/537022a

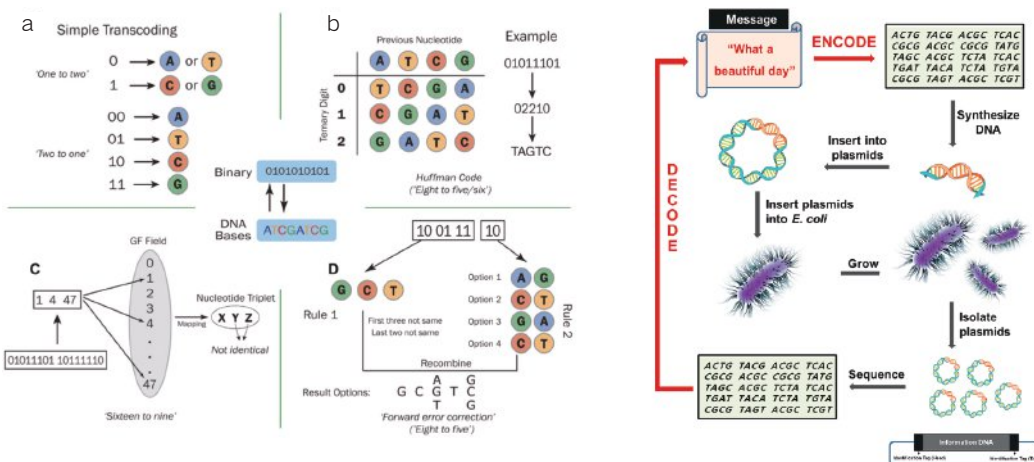
解决这个问题的方案之一是 DNA 数据存储（简称 DNA 存储）。从物理层面，DNA 是宇宙中信息密度最高的已知存储介质（理论上数据存储密度达到 455EB/g），信息密度是硬盘的一百万倍，是闪存的一千倍，单位耗电量仅为亿分之一。此外，由于 DNA 的稳定性，目前从 70 万年前的古 DNA（2013 年，马基因组）中仍可进行测序解读，其存储时效远非其他介质可比拟。

1) DNA 存储技术及发展历程

DNA 存储的本质，是将存储信息形式的 0 和 1 映射到体内或体外合成的 DNA 的四种碱基中（编码），然后通过 DNA 测序读取碱基序列，基于映射规则获得原始信息（解码）。

图 2.21 左：DNA 存储使用的四种编码方法举例

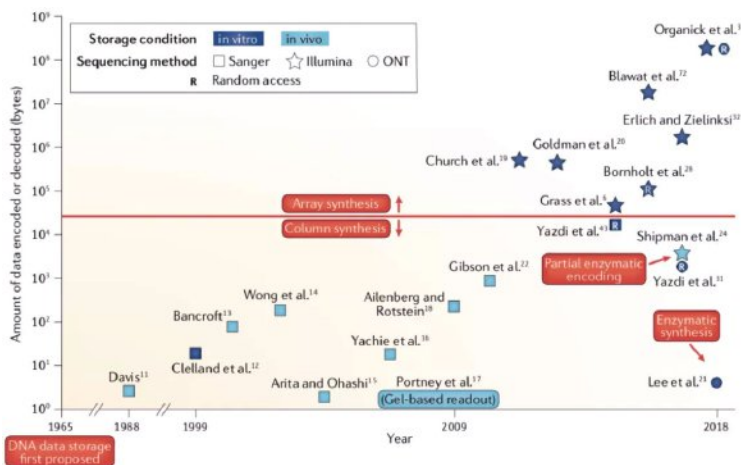
图 2.21 右：将信息编码到 DNA，通过质粒插入到大肠杆菌进行数据示意图



信息来源 左：DOI:10.1093/gigascience/giz075

信息来源 右：DOI:10.3390/polym10010028

图 2.22：DNA 存储研究的主要文献及发布时间表



信息来源：DOI:10.1038/s41576-019-0125-3

图 2.23: DNA 存储研究的重要节点



信息来源: 基因慧整理

DNA 存储的概念起源于 1965 年, 基于 Sanger 测序、Illumina 测序、ONT 测序等技术, 分别在生物体内和体外展开 DNA 数据存储研究。目前在 DNA 数据存储研究的主要进展见图 2.22 的文献及其发布时间表。

经过 20 多年的发展, DNA 存储的概念才得以实现; 2011 年前后掀起实验室学术研究热潮。得益于 DNA 测序和合成技术的发展, 2015 年起得到工业界较大的研发投入, 见图 2.23。

2) DNA 存储的产业化进展

DNA 存储的工业化生产包括 DNA 合成、编码软件和 DNA 测序三部分。

测序技术的发展使得 DNA 测序成本以超摩尔定律下降。目前 DNA 存储的核心成本是 DNA 合成。相对 DNA 测序而言, DNA 合成成本降幅并不显著, 但随着合成生物学的新兴技

术发展，在 2015 年之后得到显著改善。

除了 DNA 测序和 DNA 合成，从结构上讲，DNA 分子不能仅仅应用于现有的芯片架构，必须通过软件和物理互连来优化和解决硅到 DNA 的接口，同时标准化 DNA 数据格式和简化工作流程，以实现跨平台存储和对现有数据架构兼容的端对端解决方案。DNA 存储解决方案代表企业包括 DNA Script、Catalog（2020 年宣称使用 DNA 存储了 16GB 的维基百科的所有内容，每秒存储 4MB）、Evonetix 等。

2020 年 11 月，微软联合产学研共 15 家机构结成 DNA 数据存储联盟，另外 14 家包括 Illumina、Twist、Western Digital、Ansa Biotechnologies、Catalog、The Claude Nobs Foundation、DNA Script、EPFL、ETH Zurich、Interuniversity Microelectronics Centre、Iridia、IMEC、Molecular Assemblies 和 Molecular Information Systems Lab。

风险投资对 DNA 存储的关注从 2010 年起缓慢提高，基本集中 A 轮及 A 轮以前的投资。根据统计，2019 年该领域整体融资总额度约 13 亿美元，主要集中在 DNA 测序、分析和软件层面，DNA 合成层面的产品化和投资热度有望在 2021 年抬头，包括微软、华大、华为在此领域的产业投资。

DNA 存储获得 IT 以及基因头部机构的关注，未来将催生众多学术研究和创业型公司和研发投入及投资。创新的路径包括但不限于解决以下重大挑战：

- 信息不失真：DNA 存储通常依靠序列的多拷贝提供的冗余信息来校正；
- 快速读取：目前 DNA 存储技术的数据读取不及传统硬盘存储；
- 全自动化：完成从合成、存储到测序的端对端全自动化，提高时效性；
- 成本控制：超过 95% 的成本用于合成 DNA，合成生物学技术的提升有望改善。

3) DNA 存储的重要专利申请状况分析

宋琪等在《世界科技研究与发展》杂志发表的“DNA 存储技术国际发展态势分析”一文中指出，在 DNA 存储技术专利申请量排名前 15 位的机构中，企业占 9 席，高校和研究所占 6 席。从国别来看，美国机构占 12 席，中国机构占 3 席（天津大学、中国科学院、苏州泓迅生物科技公司），美国机构在 DNA 存储技术专利研发上占主导优势。其中天津大学致力于 DNA 信息存储编码方法开发，中国科学院主要集中在保护微流控芯片 DNA 分子存储器和 DNA 数据文件的读取方法及计算机可读存储介质。

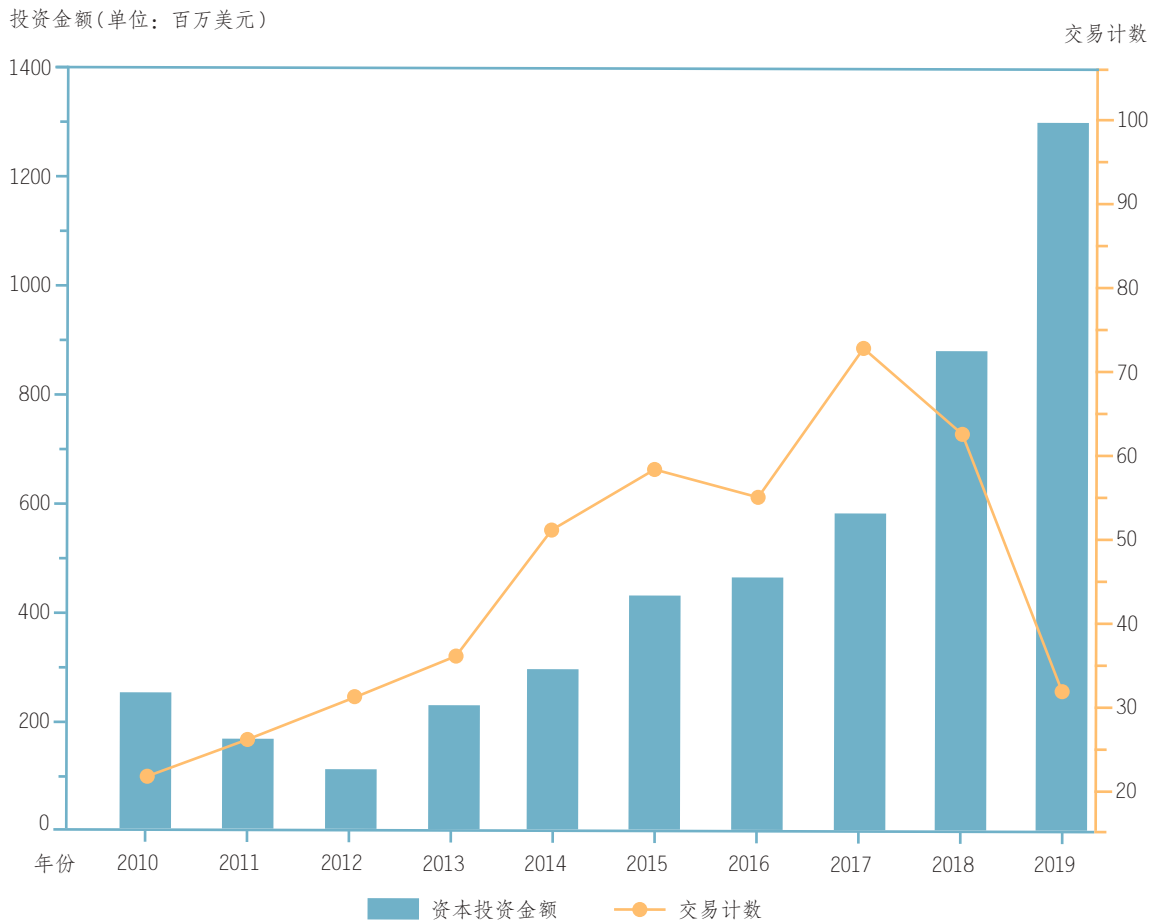
4) 中国在 DNA 存储领域的研究进展

根据宋琪等的文章，中国在 DNA 合成领域的研发高度重视，2018 年累积总投入接近 8

亿元人民币用于资助 36 项国家重点研发专项。其中专门设置了 DNA 存储技术相关研发专项，其中军事科学院医学研究院牵头的“高通量脱氧核糖核酸（DNA）合成创新技术及仪器研发”专注于开发化学法 DNA 合成新技术、复杂结构序列的高效合成技术和大片段 DNA 高效组装技术，研制基于高通量芯片的原位组装控制系统及仪器。由南方科技大学牵头的“使用合成 DNA 进行数据存储的技术研发”项目，拟开发利用合成 DNA 高效快速、高密度数据加密编码转码，随机读取，无损解读新方法；开发多类型数据存储 DNA 介质；通过合成 DNA 开发快速编码，存储及数据读取的集成型软件系统。另外中国科学院深圳先进技术研究院也获批了合成生物学重点项目中，“多方协同合成基因信息安全存取方法研究”项目主要针对 DNA 存储过程中多方协同操作和安全性问题提出混合加密方法和增量编码技术，进一步探究如何保障合成基因信息多方安全协同与提高 DNA 存储信息高效管理能力，实现合成基因在复杂信息存储需求场景中的存储与可靠读取。

基因慧预计，未来 2-3 年，DNA 存储将有望在硬件产品方面有所突破，这方面应用的市场前景将大于 DNA 检测本身，特别是与未来的物联网、POCT 测序设备、数字家居结合，通过数字技术进一步打破人与物之间的物理隔阂，构建数字生命健康网络。

图 2.24：DNA 存储的投资热度和分布



信息来源: DOI:10.1016/j.biotechadv.2020.107639

2.4 交叉融合

2.4.1 基因 + 大数据

基因作为生物遗传和功能的基本单元，理论研究 160 多年来，在近 10 年得以加速应用和规模产业化的本质原因是基于两个领域的深度融合：高通量基因测序技术以及大数据技术，分别代表 BT 和 IT 的前沿方向。

本报告提到的大数据技术，具有代表性的包括用于数据存储的云计算（模式）、数据挖掘的机器学习（算法）和数据传输及共享的区块链（数据库）等。

“基因 + 大数据”的技术融合的必要性，一方面源于基因的数据规模、复杂性以及敏感性；另一方面，大数据技术基于基因测序数据等类似的结构化数据来发挥更大的应用价值。

表 2.31：“基因 + 大数据”的融合

| “基因 + 大数据”的融合 | 需求 | 解决方案 |
|---------------|------------|------------------|
| 基因数据存储和计算 | 高性能存储 | 本地闪存存储、云存储 |
| | 计算硬件加速 | FPGA、GPU 等硬件 |
| | 分布式处理 | Spark、Hadoop 等技术 |
| 基因数据挖掘和建模 | 模式识别（数据建模） | 机器学习 |
| | 表型关联 | 表型组数据库、可穿戴设备 |
| | 实体关联及知识库 | 本体论、知识图谱 |
| 基因数据协作和共享 | 数据管理 | 数据库、数据中心 |
| | 数据压缩和传输 | FASP、5G 等 |
| | 数据确权及共享 | 区块链 |
| | 标准化开发环境 | Docker 等容器技术 |
| | 数据分析协作平台 | 基因云 |

信息来源：基因慧整理

“基因 + 大数据”的融合如何解决大规模存储、高性能计算、数据挖掘和建模、数据共享和转化？以下就相关应用场景及产业案例来说明。

1) 基因数据存储和计算

本报告分别从高性能存储（硬件存储）、计算硬件加速（硬件加速）、分布式处理（软件加速）三方面探讨基因数据存储和计算的需求和可能的解决方案。

（更多详情请参考基因慧主编的《基因大数据智能生产及分析行研报告》）。

① 高性能存储

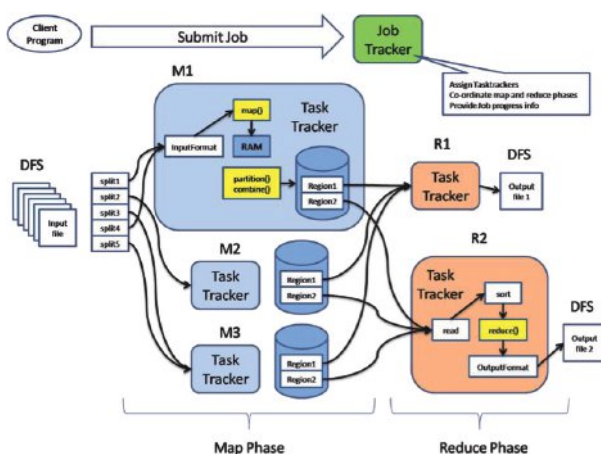
基因数据的生物信息分析过程的数据量巨大，对系统吞吐能力要求极高，在不同应用场景中需要不同性能的存储，尤其是当前对数据共享和安全均高要求情况下，高性能存储是大型基因中心的必备。

【解决方案】从性能上，云计算系统的云端存储是共享数据和备份数据的较优选择，但成本目前仍较高；而本地的高性能存储系统提供本地小规模数据分析的复杂流程和极其敏感的数据存储，往往与云存储互补结合。目前往往采用闪存来适用生物信息分析的高吞吐要求，避免因数据访问的低效而降低计算基础设施的效率和效益。

② 计算硬件加速

基因序列比对到基因组的过程是数据分析相对耗时和耗资源的环节，在算法基本稳定情况下，需要高效的硬件加速，使得在短时间内完成大量基因序列比对分析。

图 2.25：Hadoop 的核心 MapReduce 示意图



信息来源：bigclasses.com

【解决方案】目前除了传统以 CPU 为核心的算力，FPGA 加速逐渐成为趋势，部分软件也采用了广泛使用的商用 GPU 硬件进行加速。使用专门的硬件来加速计算，不但有助于提高吞吐量、降低成本，核心是大大缩短分析时间，这对于部分对速度敏感的临床、科研等应用有着巨大意义。

③ 分布式处理

除了硬件加速，考虑成本等问题，软件加速也是目前基因大数据优化的路径。例如，基于 C/C++ 等结构语言重写此前基于脚本语言的软件，或者建立分布式处理网络。传统的分布式处理是将多台计算机通过通信网络连接起来，在统一的控制系统下协调完成大规模信息处理任务。这里谈到的分布式处理是基于服务器资源，将计算数据划分成不同部分或者将计算任务过程分布式处理。

【解决方案】具有代表性分布式处理的包括 Hadoop 和 Spark 等平台技术。Hadoop 由谷歌在 2003 年提出，从最开始的 HDFS 和 MapReduce 发展至今已经形成一个庞大的生态系统。Hadoop 应用基因大数据大大缩短了传统分析所需要的时间，实现了对计算资源的弹性使用。这类框架有望在云计算和大型计算设施里得到更广泛的使用，由于屏蔽了底层技术细节，便于开发采用，也是生物信息分析软件的发展趋势。Spark 则是 2009 年诞生于圣地加州大学伯克利分校的 AMP Lab，目前主流的生物信息软件 GATK (Genome Analysis ToolKit) 新版本已经完全基于 Spark 构建。

2) 基因数据挖掘和数据建模

这部分我们分别从数据挖掘（算法）、多组学数据与临床信息及表型关联及整合（输入信息）及知识图谱和知识库（工具）来探讨基因数据挖掘和数据建模。

① 数据挖掘

从分析维度上，基因数据分析可以简略地分为三大类：生物信息分析、遗传分析和数据挖掘。生物信息分析包括标准的软件及流程分析（例如 GATK、Annovar 等）和个性化分析（自定义代码），解决的是从测序等数据到变异检测和初步筛选的过程；遗传分析是根据遗传模式、家系数据等对变异进一步筛选、评估以及疾病及初步诊断；而以上两步最终都需要根据先验条件（是否患病）且针对具体的个体对象，但如果未知表型（例如筛查）或针对群体大样本分析（例如队列研究），则需用到数据挖掘建模。

【解决方案】数据挖掘是一个宽泛的概念，这里指的是通过机器学习等方法从没有既定规则的数据中进行数据建模和模式识别。在基因数据应用上，数据挖掘目前还在早期发展阶段，

没有大规模开展（国内部分机构将生物信息与数据挖掘概念“混淆”，尚没有代表性企业；国外代表性企业包括 Deep Genomics 等）。

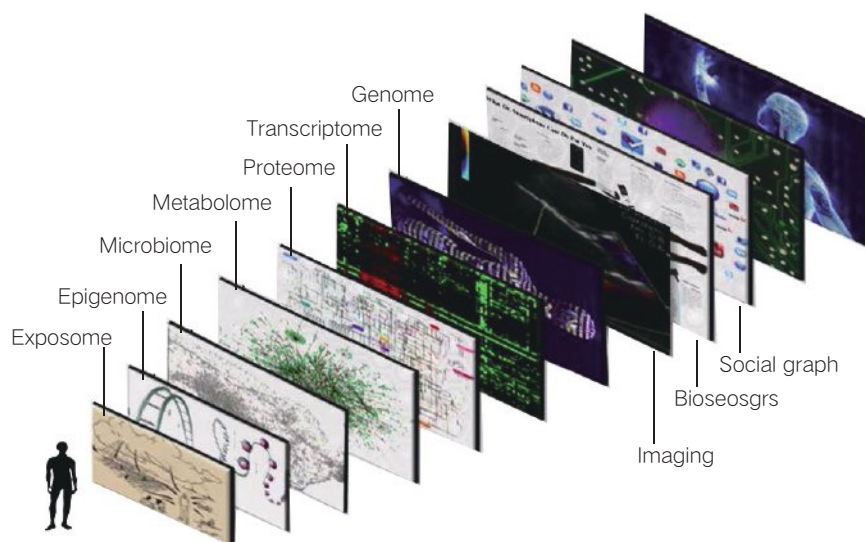
基因数据挖掘和建模目前相对发展较快的应用场景包括：

在消费级基因检测领域进行疾病诊疗和风险评估预测，例如 PRS（多基因风险打分），进行预测疾病及发现高危人群。这体现在 23andMe、WeGene、23 魔方等机构提供产品和服务中。

基于人口级队列研究的多组学数据整合和数据挖掘，基于生命组学数据及大数据算法，可以帮助筛选确定致病性变异，提升疾病早期诊断和筛查的效率。2018 年 11 月，国家重点研发计划“精准医学研究”重点专项“精准医学大数据的有效挖掘与关键信息技术开发”项目启动，研究方向包括生命组学数据整合、组学与表型整合、深度挖掘、云存储与云计算等。

应用方面，例如，Google 收购英国人工智能公司 DeepMind Technologies 后开发针对药物研发、基因变异检测等的复杂机器学习技术，在 2020 年 12 月推出 AlphaFold，在国际蛋白质结构预测竞赛（CASP）上胜出，精准基于氨基酸序列预测蛋白质的 3D 结构，与冷冻电子显微镜、核磁共振或 X 射线等实验技术解析的 3D 结构相媲美。Babak Alipanahi 等人基于多组学数据、DeepBind 算法预测新序列的结合位点，根据新突变的打分预测 DNA/RNA 结合蛋白的序列特异性，同时基于电子医疗数据和影像数据建立高维度病理模型。成立于 2015 年的 Deep Genomics 将深度学习应用到基因组学，推出的第一款产品 SPIDEX，通过输入测序结果和细胞类型便可分析出某一基因变异对 RNA 剪切的影响，并计算出该变异与疾病之间的关系。

图 2.26：多组学数据及表型关联的示意图



信息来源：Eric Topol, Cell, 2014

深度学习在基因组学数据领域的应用仍处于初期探索阶段，技术上，谷歌、华为云医疗智能体 (EIHealth) 等对基因组学数据实现端到端的深度学习网络搜索、训练、评估、预测和解释性分析。未来要解决的关键点是多维生命组学数据的获取、整合和可信合规共享。

如上所述，数据挖掘的核心包括两点，算法和输入信息。篇幅所限，这里对算法不作展开，下面重点讨论输入信息，包括多组学数据整合及表型关联。

② 多组学数据、临床信息及表型关联及整合

多组学包括基因组 (genomics)、转录组 (transcriptomics)、表观基因组 (epigenomics)、蛋白质组 (proteomics) 和代谢组 (metabolomics) 等，分别从遗传、基因表达、表观遗传、终端蛋白和代谢层面，整合成为生命组学，从时间和空间维度进行全方位、高精度分析。通过测序、PCR、质谱等技术可以获得多组学数据，接下来如何进行诊断和预测？离不开对先验知识的了解（直接诊断）和输入/训练（机器学习预测），这包括临床信息和表型关联。

临床信息包括种族、年龄、身高、体重、性别、生存期、用药及治疗信息等；

表型信息包括部分临床信息，还包括个体特征更细颗粒度的描述，侧重以个体为研究对象，例如 BMI(体重/身高²)、头围、眼距、步态等。表型有专门的表型术语，与疾病名称/分类是“N对N”的关系，二者本质不同。

【解决方案】多组学数据、临床信息及表型关联及整合，是建立组学和疾病数据库、知识库、病例注册系统、临床决策支持系统的关键，有较高的技术和资源门槛，目前没有成熟的解决方案。常用的工具包括：

表 2.32：多组学数据、临床信息及表型工具代表举例

| 多组学数据、临床信息及表型工具 | 改变工具举例 |
|-----------------|--------------------------|
| 表型收集和分析数据工具 | PhenoTips |
| 基因变异的遗传信息注释工具 | VEP, Annovar |
| 基因注释数据库 | gnomAD, ESP,1000 Genomes |
| 表型标准用语数据库 | HPO, GeneReviews, CHPO |
| 疾病数据库 | OMIM, HGMD, Clinvar |
| 罕见病知识库 | Orphanet |

信息来源：基因慧整理

③ 知识图谱和知识库

知识图谱 (Knowledge Graph, KG) 是对知识的一种有效表达方式, 能够反映实体之间的逻辑关联, 并据此进行关联和推理。知识图谱的发展尚在非常早期阶段, 尤其是包括基因在内的医疗健康大数据应用上。

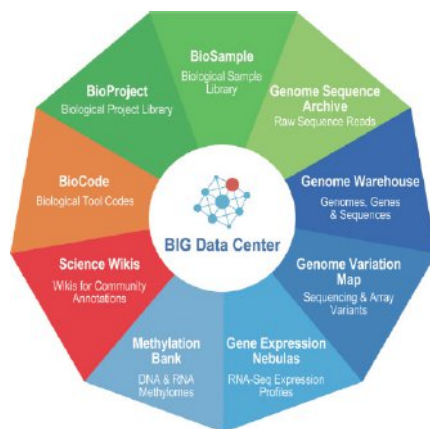
知识图谱的发展得益于 2012 年谷歌发布基于知识图谱的搜索引擎产品, 最早可追溯到 1960 年的语义网络 (Semantic Networks) 和 1980 年的本体论 (Ontology)。从内涵上, 知识图谱包括知识表示 (Knowledge Representation) 和知识库 (Knowledge Base), 后者可剥离为知识提取、知识存储、问答、推理、知识融合及知识众包 (例如 Wikibase) 等。知识图谱还在发展中, 国内可参考的包括 2017 年, 哈工大社会计算与信息检索研究中心发布的开源中文语言处理系统语言技术平台, 2019 年鹏城实验室、北京大学、郑州大学共同构建的中文医学知识图谱 CMeKG2。

在知识图谱和知识库的基因大数据应用领域, 尚没有公认的、广泛使用的成熟产品, 可参考的工具包括 Ingenuity Systems (2013 年以 1.05 亿美元现金被 QIAGEN 收购) 等, 当前应用方向仅限于临床知识库及辅助决策, 数据驱动的药物发现等。

3) 基因数据协作和共享

这部分主要探讨数据中心 (输入)、数据压缩和传输 (工具)、数据确权及共享 (工具) 和标准化开发环境 (环境)。

图 2.27: 中科院北京基因组所创建的生命与健康大数据中心示意图



信息来源: DOI:10.1093/nar/gkx897

① 数据中心

数据中心是大规模基因数据协作和共享的载体和目标之一，也是“新基建”的重要组成部分，是5G、人工智能、工业互联网等新型基础设施的基础设施。数据中心的概念在不断演化中，有别于传统的数据库（Database）。基因慧认为，数据中心就是通过数据汇聚，建立数据仓库（Data warehouse），通过数据治理形成可以提供标准化服务的数据集合及关联资源和工具。

在医疗健康领域（基因数据应用还包括农业、工业、司法等，不限于医疗健康），2017年，我国正式打造三大健康医疗大数据“国家队”。

表 2.33：健康医疗大数据“国家队”

| 三大健康医疗大数据“国家队” | 参与建设的单位 |
|-------------------|---|
| 中国健康医疗大数据产业发展有限公司 | 中国电子信息产业集团公司、国家开发投资公司、中国联合网络通信有限公司、中国国有企业结构调整基金股份有限公司共同发起设立。 |
| 中国健康医疗大数据科技发展集团公司 | 中国科学院控股有限公司发起筹建，中国银行，工商银行、中国电信、中国信达、广州城投、神州数码、首钢、东软、万达信息、易联众和荣科科技等企业参与。 |
| 中国健康医疗大数据股份有限公司 | 中国移动、浪潮集团发起，国新控股、国家开发银行、工商银行、农业银行、中国银行、建设银行、交通银行7家金融机构参与投资。 |

信息来源：基因慧整理

这三只“国家队”将建设五大国家健康医疗大数据中心，分别位于江苏、贵州、福建、山东和安徽。2020年1月17日，国家健康医疗大数据北方中心在山东济南主体落成，成为首家通过评估和授权的医疗健康大数据区域中心，未来将汇集我国北方地区约6亿人口的健康医疗数据。除了上述三大集团、五大区域中心，我国还将在高校建立10-15家健康医疗大数据国家研究院（目前，已有北大、浙大、山大、武大、中国科学院等建立了健康医疗大数据国家研究院）。

基因数据中心内涵包括但不限于样本库、数据库、文献库、工具及知识库等。国际有代表的基因数据中心包括三大中心：NCBI（美国）、EMBL（欧洲）和DDBJ（日本）等。在此基础上，包括全球基因组与健康联盟（GA4GH）、微生物科学数据共享联盟等发起更大范围的数据协作和共享平台。国内数据中心正在建设中，具有代表性的包括中科院北京基因组研究所的生命与健康大数据中心BIGD、国家基因库生命大数据平台CNCBdb以及各区域组织的数据中心（例如ChinaMap等）。

目前全球各地的基因数据中心尚在建设或升级完善中，从第一阶段的数据库，过渡到第二阶段集合样本库、知识库和协作共享平台等，目前还没有标准的解决方案，也尚未出现公认、普适的基因数据中心。同时，包括阿里巴巴、华为、腾讯、百度、京东等 IT 巨头以投资/实体的方式进入基因大数据领域。

包括基因数据在内的医疗健康数据中心，偏向于存储和分析系统，而非传统的业务系统，包括从数据汇聚、数据处理、数据融合到数据仓库，同时需要从数据确权与合规、数据资产化与转化角度进行数据治理。目前市面已有的数据中心大部分停留在数据汇聚和数据处理角度，数据融合在初始化阶段，而数据治理仍较为敏感，在局部进行试点。

② 数据压缩和传输

在数据汇聚建立数据中心的过程中，需面临一个棘手问题，大规模数据的传输。基因数据传输的规模，在人口级队列或大型项目中达到 PB 或 EB 级别，需要优化的数据传输方式，例如：

- 原始的人工线下运输：卡车运输硬盘
- 高成本定制线上运输：专线
- 软件优化：云端 +Aspera

云端传输受限于宽带速度，一般适用于小规模数据（GB 级及以下）或宽带速度较高的区域。此时，可结合文件传输技术，例如 Aspera 公司（2014 年被 IBM 收购）的 fasp 技术。

为加快运输，基因数据传输前一般需要无损压缩，由于生产成本降低和市场需求陡增，带来基因数据大幅增长，因此基因数据压缩方法近年也受到关注，例如 2020 年被 Illumina 收购的数据压缩公司 Enancio，采用映射到参考序列保留位置和差异序列的思路，将测序原始数据无损压缩至 1/5。目前业内尚无广泛接受的标准。

③ 数据安全和数据可控共享

由于基因数据携带信息的敏感性，在使用、传递和应用过程需依法合规基础上严格遵循生物安全相关规范；同时基因数据在大样本集的规模程度，才能有效建立分析及解读的基线，并对疾病风险预测建模提供输入，以及未来进一步的数据治理和数据资产化。如何在确保数据安全和生物安全基础上进行可控共享好而应用，是一大难题。

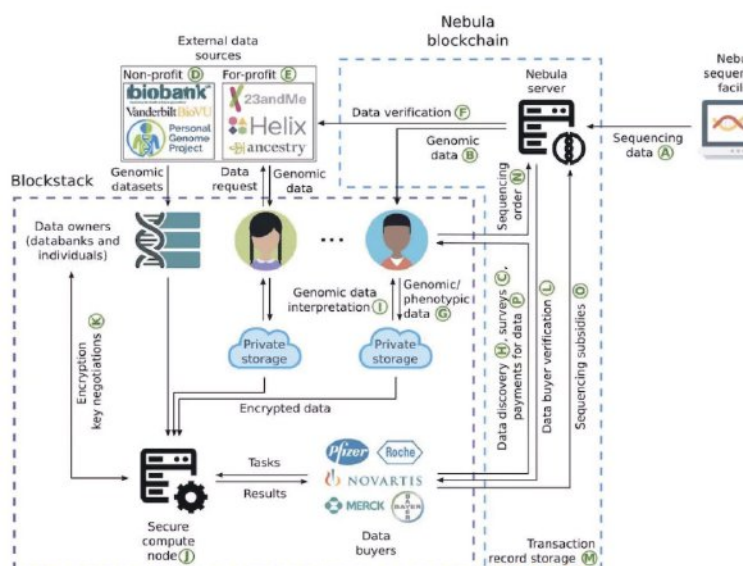
基于区块链的基因数据服务是解决方案之一，例如 2020 年 10 月，国家基因库生命大数据平台（CNGBdb）发布生命大数据可信计算平台 CODEPLOT，采用区块链、多方安全计算等技术确保数据安全。

区块链本质上是网络数据的存储、验证、传递和交流的一种技术方案，基于自身分布式节点进行，构建去中心化的经济系统，任何人任何时间可基于相同的标准加入信息、共同使用和

维护。在基因数据的应用和生态体系建立过程中，区块链技术不可或缺（见图 2.28）。“基因 + 区块链”自 2017 年开始受到关注，在不同阶段推动基因大数据以及行业的发展，得益于市场条件的逐步成熟，有望在 2021-2025 年加速推广，目前主要价值体现在：

- 基因数据生产和使用全流程信息的一致性核验，连接各节点间信息孤岛
- 通过区块链网络的信息同步，快速实现信息监管
- 隐私计算和数据安全
- 提供基因数据可信交换基础设施
- 云端可信计算平台
- 整合基因数据资源，进行可控共享及标准规范建设

图 2.28：区块链应用基因组数据的示意图



信息来源：Nebula Genomics White Paper

④ 标准化开发环境

在数据存储、传输、共享得以不断完善同时，基因数据分析相对发展速度较慢。绝大部分基因数据分析依赖于传统的服务器手工搭建生物信息软件和数据库，需要面对基因数据的多种格式、软件的多种编程语言等问题，可移植性和扩展性较差。

为解决快速搭建基因数据分析环境，容器技术得到了广泛应用。以 Docker 为代表的容器技术，有效地解决了传统生物信息分析存在的软件依赖关系复杂的问题，提高了软件部署和使用的效率，尤其是提高了分析结果的可重现性。国内典型案例是 GeneDock 公司，基于

Docker 容器技术构建自动化、易用的运维部署系统，减少运维负担；目前主要合作方是临床机构，在技术扩展及完整解决方案等方面仍在不断优化。

表 2.34：基因组数据结合区块链应用的案例

| 企业 | 区块链平台 | 国家 | 平台建立 | 备注 |
|-----------------|-----------------|-----|--------|--|
| Illumina | Luna DNA | 美国 | 2017 年 | 2018 年提交申请美国证监会监管 |
| Nebula Genomics | Nebula Genomics | 美国 | 2018 年 | George Church 创立，2020 年 Q4 和 FamilyTreeDNA 合作祖源分析 |
| DNAtix | DNAtix | 以色列 | 2018 年 | 2019 年发布开源 DNA 压缩工具；首次成功将 DNA 序列转移到以太坊区块链上 |
| Shivom | Shivom | 英国 | 2017 年 | 2018 年 ICO |
| EncrypGen | GENE-CHAIN | 美国 | 2016 年 | 2018 年 11 月成为第一个基因组区块链免费市场。 |
| Zenome | Zenome | 俄罗斯 | 2017 年 | 2017 年 10 月启动代币预售 |
| 华大智造 | MGI-CHAIN | 中国 | 2018 年 | 2019 年与中国食品药品检定研究院等机构基于区块链技术共建适用于中国人群基因变异解读标准数据库；2020 年 10 月，技术支持国家基因库生命大数据平台（CNGBdb）发布可信计算平台 CODEPLOT |
| 基云惠康 | HGBC | 中国 | 2018 年 | 2018 年完成在迅雷链完成全链条部署 |

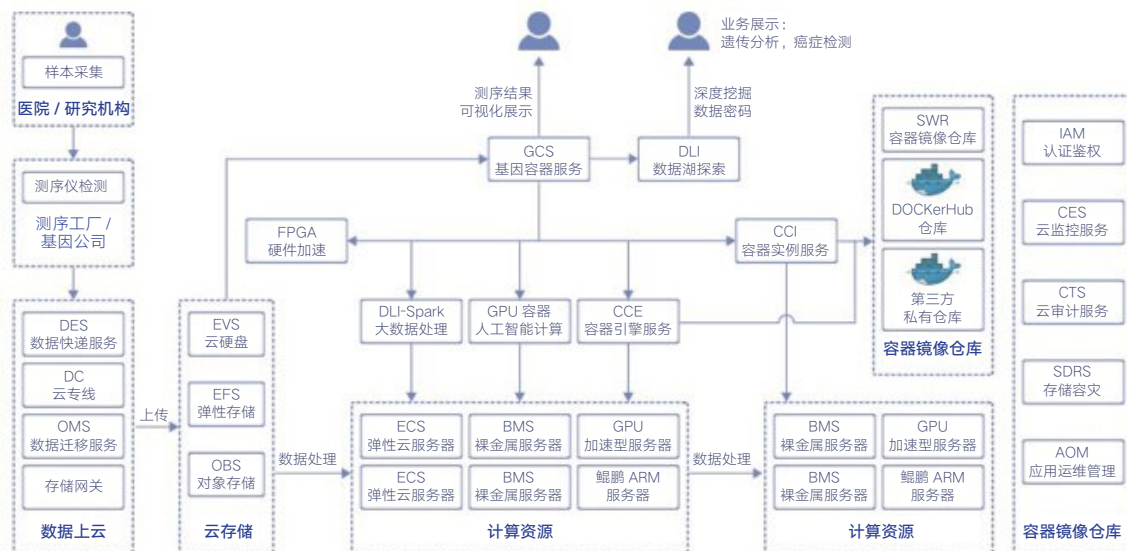
信息来源：基因慧整理

⑤ 基因云

基于基因数据的大规模数据存储、数据整合、数据挖掘、数据安全以及标准化开发环境等需求，是否存在一个高性能、可扩展、经济的平台模式？这就是云计算平台（简称云平台）。云平台在基因领域的应用称作基因云。

根据美国国家标准与技术研究院（NIST）定义，云平台是一种便捷的、按需、按量收费的网络访问模式，通过网络使用可配置的共享计算资源，包括网络、服务器、存储、应用软件和服务等。从框架上，云平台一般分为 IaaS（基础设施即服务）、PaaS（平台即服务）和 SaaS（软件即服务）三层结构。基因云参与基因大数据处理的流程，包括基因数据的云端存储、传输、数据分析、共享及协作等方面。

图 2.29：华为云参与基因大数据处理的案例



信息来源：华为云官网

基因云的核心特点或优势包括：

- 弹性资源：网络获取存储和计算资源，无容量限制，按需使用和付费
- 多种存储形式：对象存储（OSS），文件存储（NAS），高性能计算存储等
- 数据全生命周期管理：在多个数据 tier（常规，低频，归档）中自动转换和全程管理
- 集成工具和开发环境：为终端提供包括集成分析工具、数据库、流程搭建环境和开发环境等
- 数据湖应用：构建机构的数据湖，集中存储和管理，提供一致的访问接口

当前，基因云主要应用场景包括人群队列基因数据管理和分析、数据交付系统和临床基因辅助诊断系统等。后续趋势是整合基因数据与表型信息、HIS（Hospital Information System，医院信息系统），构建生命组学数据，接入建立知识图谱，并结合机器学习工具，打造真正数据挖掘系统，有更广阔的应用空间。除了医疗健康，未来将进一步应用到数字农业和工业等场景中。

根据调研，“基因+大数据”融合的未满足需求和发展趋势包括以下几点：

- 从业态上，目前大数据服务方作为供应商，基因机构作为客户直接采购数据存储、计算等资源，或作为合作伙伴整合双方硬件、软件及数据优势，共同服务于临床、科研等用户。
- 从供需关系上，因为基因机构有本土运维的可选项，同时具备成本的相对优势，因此市场上占据主导方，但未来 3-5 年，随着本土运维的瓶颈增加以及需求深入，这个关系可能会被打破甚至反转。

● 目前在大数据存储及计算资源服务上，核心需求是 IO（输入/输出）通量，及网络传输速度有限。大样本量需要专线传输，后者成本达到 100 万元/年；因此大样本量一般是基于本地硬件和 Docker 等技术部署软件及流程。

● 头部企业将加速收购数据服务的中小企业。完成先进技术的整合成完整解决方案。例如，继 2018 年 5 月收购数据分析方案供应商 Edico、2020 年 6 月收购云端软件公司 BlueBee 之后，2020 年 7 月 Illumina 又收购了基因组压缩软件公司 Enancio。

（更多细节，请参考基因慧与华为、华大智造、诺禾致源等在 2020 年联合发布的《基因大数据智能生产与分析行研报告》）

2.4.2 基因 + 单细胞

1) 融合需求与技术逻辑

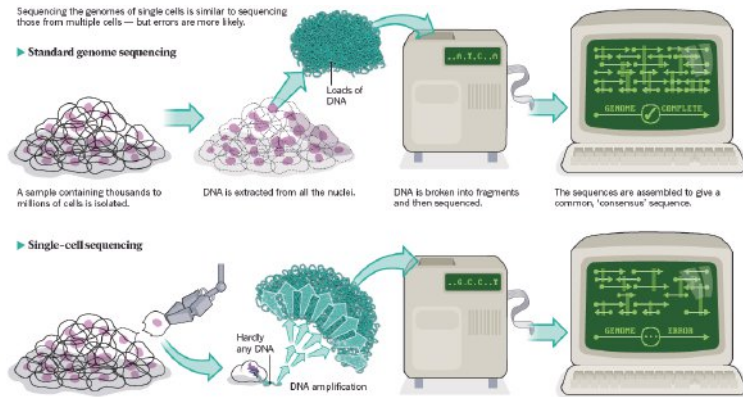
继“人类基因组计划”之后，高通量测序技术结合大数据技术，使得群体基因组和个体基因组得到了前所未有的发展；但在细胞层面，拥有相同基因组的细胞类型分化发育差异、肿瘤细胞的异质性和肿瘤微环境等科学问题仍然无法回答。每个细胞类型不同的分化谱系、发育阶段、基因表达量的差异，决定着细胞对其他细胞和微环境不同的应答，从而对组织和器官产生不同的影响。

传统的测序研究，获得的是细胞群体的总体特征，因此，在数量上占据优势的细胞群的特征更容易外显，而那些数量稀少的细胞所蕴含的低丰度特征往往会被淹没在浩瀚的强势信号中。

单细胞测序是在单个细胞水平对细胞的基因表达等信息进行检测。与传统测序不同，需要先将实体组织或体液中的细胞群进行解分选，形成细胞悬液，再通过对单细胞水平的 DNA 或 RNA 进行扩增并添加没有细胞特有的分子标签制作成单细胞文库，最终使用 NGS 测序仪对该文库进行上机测序，目前主要应用在基因组、转录组及基因组甲基化等组学序列的检测，从而分析细胞的异质性等关键信息。

单细胞测序技术起步于 2009 年单细胞转录组测序，由北大汤富酬教授团队实现在单个小鼠原始生殖细胞对 mRNA 全基因组进行高通量测序和检测。此后，研究者陆续开发出 STRT-seq (2011)、SMART-seq (2012)、CEL-seq (2012)、SMART-seq2 (2013)、Drop-seq (2015)、Microwell-Seq (2019) 等技术。其中 SAMRT-seq2 真正实现高通量自动化测序，Drop-Seq 引入微流控技术实现相对快速低成本分析数千个细胞。

图 2.30：单细胞测序与传统测序方法的区别

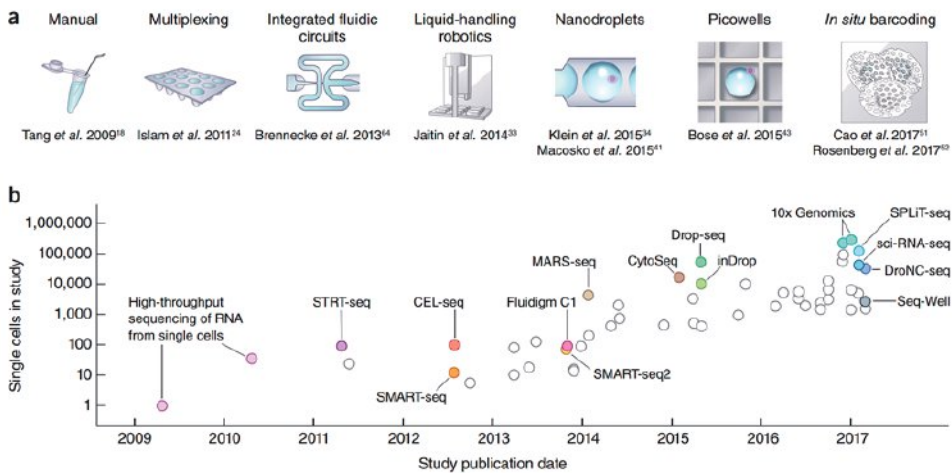


信息来源：Nature

图 2.31：单细胞转录组测序技术发展历程

图 a：代表性的细胞分离技术与操作条件

图 b：不同时间出现的代表性技术的细胞通量



信息来源：Nature protocols 2018, 13:599

目前主要通过两步来实现单细胞测序：

第一步是细胞分选，通过流式细胞术（含微流体芯片）或者激光捕获显微切割（LCM）来实现将单个细胞分离出来。

第二步是基于标签（Barcode）的单细胞文库构建。在核酸扩增时添加标签序列，构建测

序文库，下机后根据标签序列信息拆分每个细胞的测序数据。

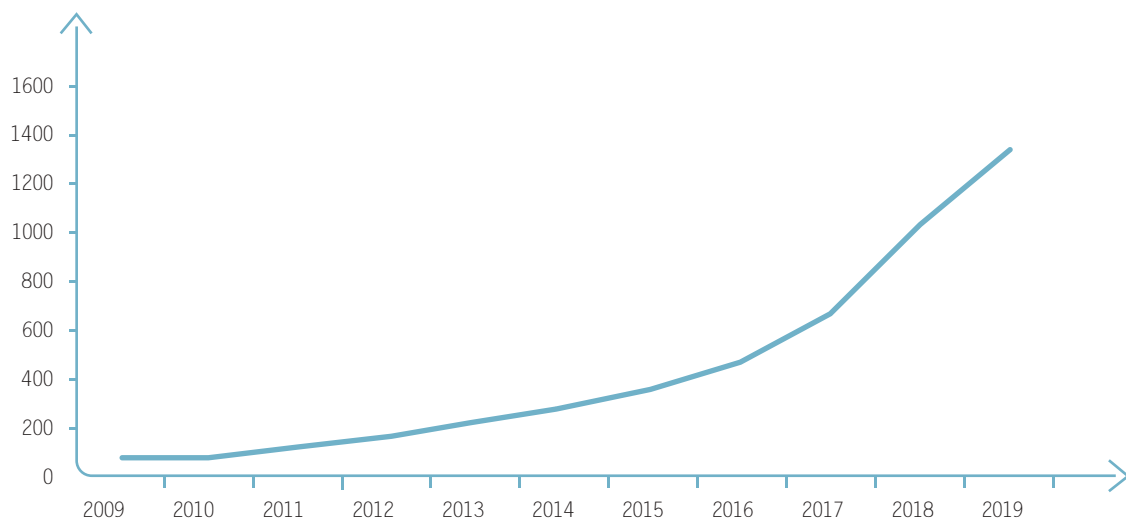
在生产系统平台方面，自 2012 年起陆续发展和迭代，目前主要用于科研市场

- 2012 年，Fluidigm 公司基于微流体技术发布 C1™ 单细胞全自动制备系统；
 - 2015 年，10x Genomics 发布 GemCode 测序系统，次年升级为 Chromium 系统，将细胞而不是 DNA 上样到仪器中，从细胞中提取出 RNA，并给同一个细胞的分子加上条形码；
 - 2017 年，Mission Bio 公司推出 Tapestry 平台，对单细胞 DNA 和蛋白质同时测序。
- BD BioSciences 推出了 Rhapsody 单细胞分析系统和试剂盒；
- 2019 年，10x Genomics 公司推出了创新的 Visium 空间转录组测序解决方案。

2) 业务模式及市场发展

单细胞测序目前主要用于科研服务市场，从基础的单细胞测序发展到时空组学。同时，逐渐扩展至临床诊断、用药控制、公共卫生等医学服务，并与基因编辑等技术结合。技术本身及成本仍需优化。

图 2.32 单细胞研究文献发表数量增长趋势（2009-2019）



信息来源：PubMed

自 2009 年起，单细胞研究发表的成果逐渐上升，在 2016 年增速提升。NIH 自 2008 年开始加大单细胞领域投入，在 2017 年单年投入开始超过 1 亿美元，截止 2019 年累计投入接近（不完全统计）16 亿美金。

2017年，“人类细胞图谱计划 (Human Cell Atlas, HCA)”正式公布，致力于描述一个健康人体的所有人类细胞的参考图谱，是高通量单细胞研究产业化的里程碑。2019年，NIH成立“人类生物分子图谱计划 (HuBMAP)”，未来7年计划开发一个可广泛获取的框架，以通过支持技术开发、数据采集和详细的空间制图，以单细胞分辨率全面地绘制人体图谱。

我国在单细胞领域方面起步稍晚，2016年，国家重点研发项目“精准医学研究”明确提出单细胞组学技术的研发以及在重大及罕见疾病临床研究和治疗中的应用。2019年我国自然科学基金批准113个单细胞相关项目，经费合计6606万元。

同时，以汤富酬、张泽民教授为代表的科学家陆续在单细胞测序技术、免疫细胞图谱分析方面发表领先的科研成果。产业方面，目前设备依赖性大，头部企业主要包括Fluidigm、10x Genomics、Mission Bio和BD BioSciences等在内的生产平台企业。我国企业新格元公司于2020年发布首台国产单细胞系统Singleron，百奥智汇等企业在生物信息分析方面加速发展，包括浚惠生物在内的企业也在积极开发相应试剂盒，推动单细胞在肿瘤早筛方面的应用。

目前单细胞测序的业务模式包括传统的设备销售和分析服务两种模式。市场逐渐从科研端走向临床应用，其中生殖健康赛道处于成熟上升期，而肿瘤、免疫、神经、干细胞等其他赛道均处于市场萌芽期，具有高成长潜力。此外，将单细胞技术用于制药市场，进行药物靶标筛选和验证、药效和动力学评估、适应症和伴随诊断开发等亦处于早期阶段，并拥有巨大潜力。

3) 重难点及趋势

目前成熟用于单细胞转录组测序，逐步发展到单细胞全基因组、染色质开放性、甲基化水平等多组学测序。本质上，从单个细胞水平以更高分辨率和时空结构进行DNA和RNA测序等，有效地解决肿瘤异质性、绘制更加精细的免疫图谱，为肿瘤治疗，药物应答监测等提供新的数据视角和研究方法：

- 从显微观测细胞的形态结构到分析细胞的基因和蛋白表达来量化细胞特征；
- 从群体细胞总体特征研究（常规基因检测）到单个细胞异质性研究；
- 从单细胞转录组、单细胞多组学、到时间序列和空间位置信息。

目前单细胞测序的重难点主要在于技术突破和成本控制两方面。

技术上，目前大多数的单细胞高通量转录组平台只能实现3’或者5’端测序，无法获取更为丰富的全长转录本信息；此外，由于捕获效率的问题仍会存在着扩增偏向性问题（如小片

段可能有更大概率被富集)；数据分析上，目前已从单一的转录组扩展到转录组与基因组、表观组和蛋白组整合的多组学水平，但如何将单细胞的多组学信息与其细胞表型和功能结合起来是生物信息分析的难点，对于结合时空维度的单细胞测序数据分析解读工具仍亟需开发。

成本控制上，目前单细胞测序的部分人工操作环节已被自动化工作站所取代，但整体成本仍然较高，以 Chromium 系统为例，单个细胞的制备成本大约为 0.15-1 美元，还不适合于大规模的临床应用，亟需研发人才降低成本、优化流程，开发更多工具，推动转化应用。

解决以上问题的路径包括提高单细胞分选效率和通量、实现高通量的多组学研究，开发更多自动化的单细胞技术平台。

对于新兴的单细胞蛋白组和空间组学，更高维的蛋白组学参数分析和更高分辨率的空间组学研究都是未来技术的发展方向。同时，将单细胞多组学研究和组织的 3D 解剖结合也是未来技术发展的重要趋势。

在技术转化应用领域，包括肿瘤、免疫系统缺陷等疾病的精准诊断。例如单细胞 DNA-seq 或 RNA-seq 捕获更精准的 CTC 细胞信息实现肿瘤早诊。此外，通过单细胞技术来研究病人肿瘤内细胞的异质性，更精准地发现疾病靶点，为新药研发带来突破。用于病人的耐药性检测，发现耐药的细胞亚群和机制，指导用药。再者，通过单细胞转录组和免疫组库测序，结合蛋白组学技术，可以快速评估患者疫苗注射后的免疫应答反应，发现抗原特异性的细胞亚群，有助于加速疫苗研发进程。

2.4.3 基因 + 智能制造

上述“基因 + 大数据”和“基因 + 单细胞”，侧重基础设施在软件部分和分析部分的融合。“基因 + 智能制造”侧重硬件部分，也处于类似的生产关系中。

1) 基因行业对于智能制造的多样化和国产化刚需

① 智能制造是基因行业上游的核心资料

从基因产业链上看，智能制造主要集中在上游，是核心生产资料，主要包括以测序仪、PCR 仪（数字 PCR 和荧光 PCR 等）、建库设备为主的基因数据生产系统。生产系统通过光学、化学或纳米等手段读取核酸信号转化为碱基排列的序列，即生产的基因序列数据，是下游所有

应用的基础。以 NGS 测序为例，核心设备包括（但不限于）：

表 2.35：NGS 测序所需的核心设备

| 样品前处理 | 文库制备 | 测序 | 辅助实验室用品 |
|----------|---------------------|---------|----------|
| 核酸提取及纯化仪 | 核酸定量仪 | 测序仪 | 移液器（移液站） |
| 核酸定量仪 | 核酸质量分析仪 | 核酸定量仪 | 桌面离心机 |
| 核酸质量分析仪 | 热循环仪 | 核酸质量分析仪 | 涡旋混匀仪 |
| 超声波破碎仪 | 温控产品 | ... | 96 孔板 |
| ... | 文库制备系统 (磁力架或自动化) | | 离心管等 |
| | ... | | ... |

信息来源：基因慧整理

② 不同应用场景对于设备多样化的需求递增

针对不同的应用场景带来对上游设备智能制造多样化的需求，考虑因素包括设备的通量高低、检测片段的长短、序列检测还是染色体构象检测、周期长短、便携性等。

表 2.36：针对不同应用场景所需不同的基因检测设备举例

| 不同的应用场景 | 所需不同的基因检测设备 |
|---------------|--------------------|
| 人口级样本的基因队列研究 | 超高通量 NGS 基因测序仪 |
| 临床辅助诊断或伴随诊断 | 桌面型低通量临床 NGS 测序仪 |
| 新冠病毒核酸检测 / 筛查 | 荧光定量 PCR |
| 结构变异检测 | 单分子纳米孔测序仪 |
| 复杂基因组组装 | 单分子测序仪 + 基因组光学图谱系统 |
| 户外便携式测序 | ONT 的掌上测序仪 MinION |

信息来源：基因慧整理

目前主流基因设备往往只能满足某一类需求，且缺乏不可替代性。类似 HiSeq 系列、Ion Torrent 系列要分别在科技服务及临床市场一度垄断。随着国产测序仪的上市加速了良性和服务成本的下降。

随着更高的需求和技术迭代，带来产业的快速发展：

- 设备以一年为周期迭代，特别是 MGI、Illumina，前者推出新品的速度更快
- 主流生产商正横向扩展产品研发和报证，从而覆盖更广范围
- 纵向上，自动化、智能化生产系统 / 生产线成为趋势（具体参见下文）
- 更多新的研发厂商进入，例如 Genaspys、齐碳科技等。

③ 基因生产设备及系统的自动化和智能化

由于基因数据分析的环节繁琐，高复杂度项目需要多方协作。传统的基因数据生产方式对人工依赖度较高，既无法避免人工误差和污染对数据产出质量的影响，又无法解决人效带来的数据生产成本及时间限制。因此，生产系统的自动化和智能化对数据全程质控、成本控制及数据中心建设非常关键。

具有代表性的包括：

- 自动化核酸提取设备：例如华大智造的 MGISTP 系列、MGISP 系列；
- 自动化样本制备设备：例如华大智造的 MGISP 系列等；安捷伦的 Bravo 系列、QIAGEN 的 QIASymphony 等；
- 自动化建库设备：例如华大智造的 MGIGLab 系列、安捷伦与燃石医学合作的 MagnisBR、思路迪的 ANDiS 等；
- 自动化样品质控设备：安捷伦的 TapeStation 系列等；
- 一站式高通量测序工作站：例如华大智造的 MGIFLP、诺禾致源的 Falcon 等。

④ 成本控制和国产化

设备成本是基因产品及服务的核心成本，测序仪、PCR 仪等设备作为上游核心生产资料，占据较大的比例，特别是研究人类样本的科技服务产品超过 2/3。对于临床类产品，由于增值服务的稀缺性而成本比例相对较少。

图 2.33：设备成本占基因产品的比例（举例）



信息来源：基因慧整理

在基因技术快速转化和应用于市场的进程中，特别是民生普惠工程（例如无创产前筛查、宫颈癌筛查、新冠病毒核酸筛查等）大力发展中，成本对于公共服务控费以及市场规模扩大至关重要。其中，设备成本控制是切入点：

一方面，成本是扩大市场覆盖度的重要因素。以无创产前基因检测为例，2014 年获批后各地物价局定价范围为 2000 元左右，但普及率较低；当价格下降到 500 元左右时，部分地方政府和卫生部门接受其成为一线筛查方法。以深圳为例，由生育保险基金支付 400 元，个人无需支付费用，目前无创产前基因检测覆盖 70% 的孕妇，使得唐氏综合症的活产率从最高 0.349‰ 下降到 0.076‰。无创产前基因检测产生的社会效益和经济效益，也带动了 2019 年河北省全省超过 52 万例的出生缺陷免费筛查。市场渗透率的提升反过来也加速了上游研发和成本的降低。

另一方面，成本控制的可行性取决于多元化竞争及市场渗透率持续提升。在新冠病毒核酸检测中，RT-PCR 的优势除了周期更重要的是成本可控。而测序技术虽然既可以作为金标准进行筛查，也可以发现新发突变以及基于高通量优势进行大规模病原微生物溯源，但目前成本相对 RT-PCR 仍有劣势。整体上，高通量 NGS 测序的发展持续降低测序成本，从 2007 年的 10000 美元（人全基因组测序）下降到 2010 年 1000 美元；但在 2011-2014 年测序成本基本持平，直到 2015 年华大发布国产测序仪后，这个现状得到显著改善。华大智造也成为全球可以量产测序仪三大生产厂商之一。齐碳科技、安序源、真迈生物等也同时在研发新型的单分子测序仪。

2) 智能制造应用于基因领域的市场机遇

当下智能制造拥抱基因行业以及关联的医疗器械领域，是契合目前的宏观政策及市场需求

的双重机遇。

① 传统制造业升级与“中国制造 2025”

近年来，我国第二产业增加值占 GDP 比重连续四年持续下降，从 2015 年的 40.8% 下降至 2019 年的 39.0%；同时，今年新冠疫情下，第二季度工业增加值平均增速为 4.36%，高于 GDP 增速，传统制造业在应对冲击中具有特殊的“稳定器”作用，经历“降速提质”的阶段，需要转型升级和跨越发展，特别是在自主创新能力、资源利用效率、产业结构水平、信息化程度和质量效益等方面。

2015 年国务院印发《中国制造 2025》战略文件，到 2045 年把我国建设成为引领世界制造业发展的制造强国。在《中国制造 2025》的战略任务和重点部分，大力推动重点突破发展的领域中，生物医药及高性能医疗器械是与新一代信息技术产业、高档数控机床和机器人、航空航天装备等并列的十大领域之一。

由于国产医疗器械在品牌认知等方面的差距，“首台（套）”进入市场是最大难题，为解决这个问题，2018 年，国家发改委等 8 部委联合发布《关于促进首台（套）重大技术装备示范应用的意见》，其中纳入工信部《首台（套）重大技术装备推广应用指导目录》中的 32 种医疗设备产品中包括高通量基因测序仪。

按照工信部的界定，“首台（套）重大技术装备”是指在国内或省内实现重大技术突破、拥有自主知识产权、经用户初步使用或尚未取得市场业绩的装备产品，包括前三台（套）或批（次）成套设备、整机设备及核心部件、控制系统、基础材料、软件系统等。

这一系列宏观政策，在很大程度上加速了国产测序仪的发展，同时促进上游有序竞争和成本控制：

以华大集团为代表生产的国产高通量基因测序仪加速进入医院：根据《深圳华大基因股份有限公司 2019 年度报告》，全国共 371 家产前诊断中心，其中与公司合作的超过 180 家，已经有超过 120 家配置了华大自主测序平台，总计超过 140 台测序仪；

以齐碳科技为代表的国产纳米孔单分子测序仪的研发和推广：2020 年，齐碳科技宣布完成 A 轮超 1 亿元人民币融资，同年国内首台自主研发的纳米孔单分子基因测序仪。其他国产单分子测序仪研发厂商包括安序源、真迈生物等；

以领航基因为代表的国产数字 PCR 仪获批上市；

以华大智造、诺禾致源为代表的智能化工作站 / 生产线的推广使用，加速智能化升级，减少人工依赖同时提升质量控制和数据生产的软硬件集成。

② “国内国际双循环”和“坚持开放合作”

2020年5月开始，我国逐渐明确国内大循环为主体、国内国际双循环相互促进的新发展格局。同时，也一再强调将坚定不移扩大对外开放，新发展格局不是封闭的国内循环，而是开放的国内国际双循环。

“基因+智能制造”的融合在宏观政策调控下，具备灵活发展的市场发展空间。

一方面，2020年8月，多部委调整发布《中国禁止出口限制出口技术目录》，其中限制国产新一代基因检测仪、第三代单分子测序仪等出口。

另一方面，优秀外资企业的先进技术和产品被大力引进中国，获得地方大力支持，加大研发、投资和合作力度。例如，2019年，安捷伦获得中国首个PD-L1伴随诊断产品，与燃石医学合作共同研发首款可支持探针捕获法的NGS全自动文库制备系统，并在天津、南京、贵州等地合作建立食品检测实验室；赛默飞亚太最大的临床试验工厂（苏州）完成扩建，且与多家本土基因企业（金域医学、桐树基因、安智因生物、旌准生物、阅微基因、思元生物、水母基因、吉凯基因、格诺生物、佰美基因、达瑞生物等）签署战略合作，共建精准医疗生态系统。

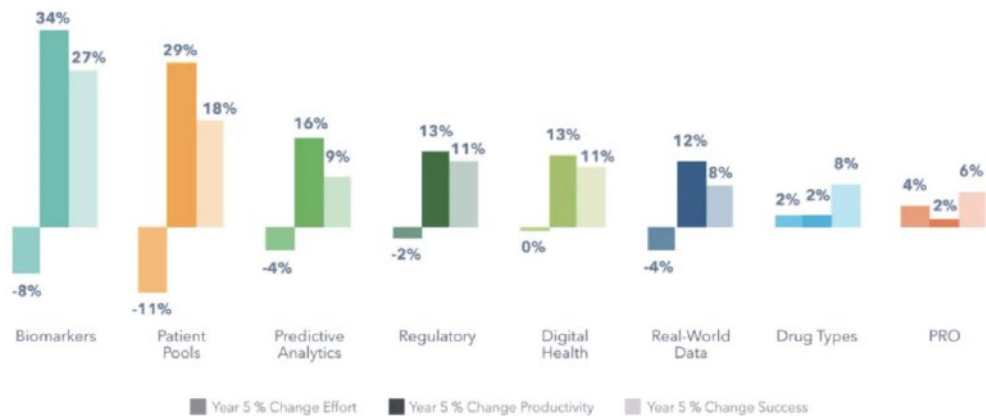
2.4.4 基因+新药研发

新药创制是目前的政策和产业热点，特别是生物药。同时，生物药研发面临两大挑战：研发成本（包括费用和时间成本）过高和政策监管敏感性。

2020年3月，根据学术期刊JAMA（DOI: 10.1001/jama.2020.1166）的数据，美国生物制药公司平均研发一种新药并推向市场的成本约为10亿美元，而肿瘤学和免疫调节药物的开发成本最高，中位数为28亿美元。主要因素是临床试验的失败，其中，进入I期临床试验的成功率为14%，从I期进入II期的成功率为35%，从II期进入III期的成功率为59%，因此综合成功率不到2.9%。

根据咨询机构IQVIA的报告，如果在肿瘤新药临床试验中纳入正确的生物标志物，在未来五年临床试验的投入预计可减少8%，而试验成功率可提升27%。

图 2.34：未来 5 年影响新药临床试验成功率的关键因素

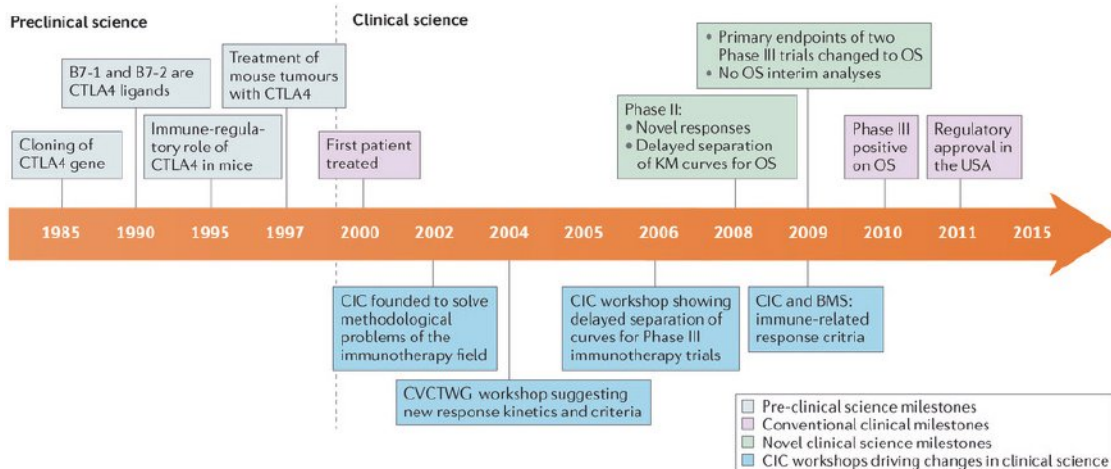


Source: IQVIA Institute, Mar 2019; Clinical Development Trends Impact Assessment, Jun-Jul 2018
 Report: The Changing Landscape of Research and Development, IQVIA Institute for Human Data Science, April 2019

信息来源：IQVIA

刨除临床试验失败的支出，新药研发的平均成本也达到了 3.74 亿美元。核心因素是研发周期（效率）未得到明显改善，需要大约 10-20 年。而最新的 DNA 编码化合物库技术 (DEL)，可以将先导化合物筛选过程缩短 1/3；在分子靶向药、免疫治疗药物等热点新药研发方面，基于下一代高通量测序技术筛选特定基因型的患者入组临床试验、用药指导和预后评估，极大地提高临床试验效率，缩短临床试验的周期。

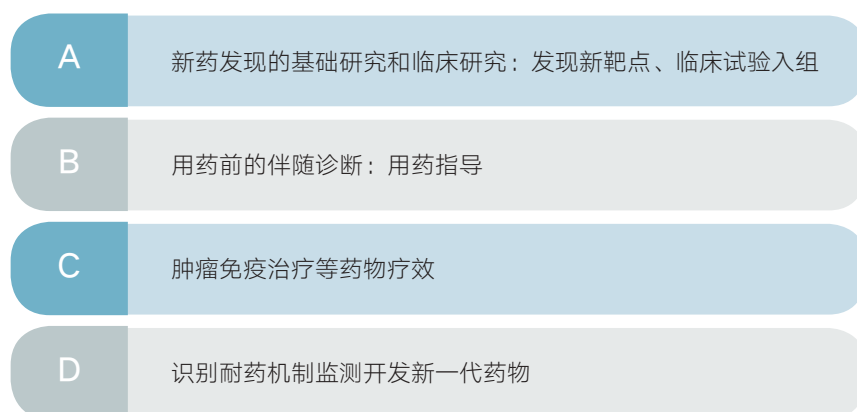
图 2.35：抗体药 Ipilimumab 的研发周期



Nature Reviews | Drug Discovery

信息来源：Nature Reviews

图 2.36：基因检测赋能肿瘤新药研发的四个方面



信息来源：基因慧整理

1) 新药发现和临床开发：生物标志物和药物基因组

图 2.37：生物标志物在新药研发中的作用



信息来源：FDA

技术基础：基于生物标志物发现靶点、临床试验入组和药效监测

根据 FDA 的定义，广义的生物标志物是可测量的生物体特征，血压、血糖、血脂、X 射线及核磁共振等医学影像都属于生物标志物。本报告提到的生物标志物指的是新一代生物标志物，包括胚系或体细胞基因突变、基因表达差异、染色体异常、其他遗传学上的功能缺陷、新生抗原、微环境以及其他相关蛋白质等。

表 2.37：肿瘤标志物药物举例与获批伴随诊断实际举例

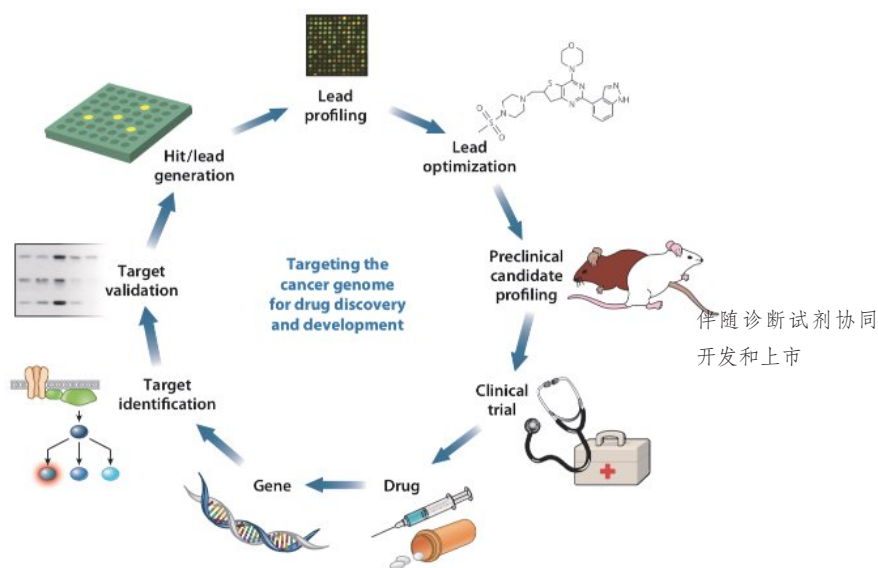
| 分类 | 新兴生物标志物 | 药物举例 | 伴随诊断试剂举例 (FDA 批准) | 伴随诊断试剂举例 (NMPA 批准) |
|----------------|------------------------|----------------|-------------------------|---------------------------------|
| 肿瘤自身 生物标志物 | ctDNA | 吉非替尼 | FoundationFocus CDxBRCA | 艾德生物的 Super-ARMS®EGFR |
| | | 盐酸埃克替尼 克唑替尼 | | 华大基因的 EGFR/KRAS/ALK 基因突变联合检测试剂盒 |
| | MSI/dMMR | 帕博利珠单抗 | FoundationOne CDx | / |
| | TMB | 帕博利珠单抗 | FoundationOne CDx | / |
| | PD-L1 | 纳武利尤单抗和伊匹木单抗 | PD-L1 IHC 28-8 pharmDx | / |
| | 肿瘤新生抗原 | / | / | / |
| 肿瘤微环境 生物标志物 | TCR/BCR、TIL 以及 肠道菌群 | / | / | / |

信息来源：基因慧整理

生物标志物在药物研发中至关重要，可以大大降低传统药物靶点筛选成本，通过筛选特定基因型患者以及预后评估提高临床试验成功率，包括基于高通量测序的靶点发现、药物基因组数据分析、细胞药敏检测、肿瘤原代细胞培养、肿瘤移植小鼠模型（PDX）等。

基于高通量测序的药物靶点发现，是通过同类疾病患者的大规模样本（一般在数十个样本及以上）的高深度测序，发现相关基因变异与人类疾病的关联研究，从包括早期的连锁分析、全基因组关联分析到群体研究等，重难点是样本收集和生物信息分析。

图 2.38：基于生物标志物的药物研发示意图



信息来源：DOI:10.1146/annurev-pharmtox-010611-134532

除了面向基础研究的靶点发现，还有面向临床研究的药物基因组服务，主要是研究基因组在药物反应的作用，即借助包含基因等生物标志物的相关信息，来描述药物暴露量和临床反应、药物不良反应的风险、基因型特异性给药、药物作用机制、药物靶标的基因多态性等。较常见的场景是“旧药新用”的临床研究、临床试验入组等。

一方面，基因作为药物临床研究的生物标志物。早在 2011 年，《NCCN 非小细胞肺癌的临床治疗指南》将 RRM1 mRNA 表达水平作为吉西他滨疗效预测的生物标记物。2015 年原国家卫生计生委医政医管局印发《药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南（试行）》围绕药物基因组生物标记物展开，其中提到，美国 FDA 已批准在 140 余种药物的药品标签中增加药物基因组信息，涉及的药物基因组生物标记物 42 个。

另一方面，在临床试验方面，基于基因检测筛选患者入组，促进药物研发的进程。例如，2003 年 5 月，美国 FDA 基于缓解率有条件加速批准了吉非替尼（易瑞沙，Gefitinib）上市；但由于生存率等数据，FDA 于 2005 年 6 月限制了吉非替尼在美国人群中的使用并撤出欧洲市场。基于 EGFR 基因突变重新筛选的亚洲人群入组临床试验后，发现吉非替尼使 EGFR 突变阳性受试者的 PFS（无进展生存时间）更长。因此，当时的 CFDA（现为 NMPA）将易瑞沙在我国人群应用的适应症扩展了“用于 EGFR 具有敏感突变的局部晚期或转移性 NSCLC 的 I 线治疗”。2015 年 7 月，吉非替尼也以新的适应症“用于 EGFR 外显子 19 号缺失或者 21 号 (L858R) 突变的局部晚期或转移性 NSCLC 的 I 线治疗”重新回归美国市场。

此外，研究者通过基因检测识别药物的耐药机制来有效选择研发路径。2018 年 5 月，

LOXO-101（拉罗替尼）被FDA授予优先审评资格并接受其上市申请，用于治疗患有NTRK基因融合的晚期或转移性实体瘤的成人和儿童患者。尽管NTRK融合阳性患者对LOXO-101响应持续时间较长，但一段时间后大多数患者还是出现获得性耐药现象。科学家基于基因检测发现耐药突变以TRKA-G595R为主的溶剂前沿（solvent front）突变，进而通过分析耐药突变后的结构特性，研究人员基于虚拟筛选发现大环化合物可以保留其他作用力的同时有效降低位阻效应，由此发现了新药化合物LOXO-195，对野生型TRKA/C野生型和TRKA-G595R等突变型都有很强的抑制性。

业务模式

相关机构基于生物标志物和药物基因组，提供的服务包括药物靶点发现、新药临床前研究和临床研究。由于涉及的技术门槛高、周期长和环节繁琐，目前以基因检测机构为药企或药企研发机构提供科技服务为主，同时，也出现二者战略合作的趋势，同时，药企或基因企业独立拓展业务线，形成诊疗一体化的趋势。

① 面向药企的科技服务

根据华大基因招股说明书，这部分业务为“药物基础研究和临床应用服务”，包括：

- 致病机理研究：基于基因等数据分析发现相关疾病的靶点
- 药物先导分子筛选和优化：通过免疫组库测序技术，无需动物培养或杂交瘤细胞实验而直接获得单克隆抗体的序列
- 临床前测试：细胞系和疾病模式动物检测
- I-III期临床测试：筛选具有相应靶标的患者入组临床试验
- 伴随诊断：开发伴随诊断标志物（具体见本报告的其他部分）

除了伴随诊断试剂产品，这部分业务以服务为主，主要表现为项目结题报告、基因测序及分析数据等。2014-2016年，这部分业务营业收入占据华大基因整体业务的约3.5%，2017年上半年同比增长53.0%，毛利率为45.9%，与基础科研基本持平，比生育健康少30个百分点（注：从2017年年度至今报告，这部分业务不再单独作为主营业务分类，而是并入“多组学大数据服务与合成业务”）。对比而言，药企研发服务的营业收入分别占燃石医学、泛生子总体营收的4.5%和7.7%（基于2020年第二季度的财务报告）。

整体上，面向药企的科技服务在基因企业的业务中比例不高，但仍成为营销热点和长期共赢点。

② 药企和基因企业的战略合作

除了科技服务的业务合作，近年不少药企和国内外基因企业达成战略合作，主要针对分子靶向药物基础研究（新药发现）和新药研发及上市。

这方面，阿斯利康的市场动作较早也相对频繁。2015年4月，阿利斯康组织了一场“阿斯利康肿瘤伴随诊断战略合作伙伴意向沟通会”，受邀对象包括BGI、Illumina（中国）、Thermo Fisher（中国）等头部和中等规模基因企业。一直到2019年，阿斯利康几乎与国内所有头部肿瘤基因企业签订了战略合作。除此之外，国内外药企均在2019年前后展开和基因企业在药物基因组的战略合作（见表2.38）。

表 2.38：药企与基因公司合作举例

| 药企 | 药企合作的基因企业（举例） |
|------|--|
| 阿斯利康 | Foundation Medicine、Myriad、金域医学、吉因加、艾德生物、和瑞基因、鹏远基因、泛生子、睿昂基因、迪安诊断、臻和科技等 |
| 默沙东 | 华大基因、上海生物芯片有限公司、迪安诊断等 |
| 信达生物 | 吉因加、迪安诊断等 |
| 君实生物 | 迈杰转化医学等 |
| 微芯生物 | 诺禾致源等 |

信息来源：基因慧整理

药企和基因企业的合作范畴，主要围绕基因治疗（此处不作阐述）及伴随诊断，尤其是伴随诊断战略合作互相赋能政策及技术资源。

2014年FDA开始提出“个体化药物-伴随诊断试剂”的协同研发和同时审批的理念。从技术上，海外批准上市的新药在国内以及扩展新药的更多适应症上市，需要与国内基因企业的协同，不仅体现伴随诊断试剂产品研发，更重要的是在基础研究和临床试验阶段纳入不同地理区域或不同疾病种类的患者样本。从业务逻辑上，这是提高药企基础研发和临床研究效率的重要途径。

③ 药企和基因企业独立发展诊疗一体化

对于基因企业而言，基因诊断作为数据入口，新药研发为终端扩大价值；业务形态的本质不同加大资源增值和研发投入的差距；对于制药企业而言，面临人类遗传资源、生物安全等监管政策与多组学数据共享利用。而对于市场以及行业而言，实现产业链条的整合是发展的必然性，同时，随着市场的规模扩大以及业务需求，部分药企和基因企业也正独立发展诊疗一体化模式，即药企通过投资、自营、收购等方式开展基因检测业务，基因企业通过重组分拆拓展新药研发业务。

从业务模式上，是基于诊断和新药服务提升患者的诊疗一体化体验；基于患者的基因检测及数据的进一步挖掘新的用药靶点开展临床试验，促进药物研发。

比较有代表性的包括思路迪医药和思路迪诊断、贝达药业和瑞普基因、先声药业和先声诊断。

表 2.39：药企和基因企业发展诊疗一体化描述

| 药企和基因企业发展诊疗一体化 | 企业简介 |
|---------------------|---|
| 思路迪医药 + 思路迪诊断 | 根据官方信息，思路迪成立于 2010 年 12 月，总部位于上海市，创始团队为海归博士背景，与部分企业效仿 Foundation Medicine、Guardant Health 模式的不同，以基因大数据为载体，纵向拓展肿瘤预防、诊断和新药开发业务，2018 年分拆为思路迪诊断和思路迪医药。思路迪诊断专注肿瘤早期诊断、肿瘤伴随诊断领域到肿瘤动态监测，2020 年 1 月获得首轮 2.8 亿元人民币融资；思路迪医药定位晚期临床开发及早期商业化布局阶段的生物医药公司，专注开发差异化的新一代肿瘤免疫治疗药物，2020 年 11 月获得 Aravive (NASDAQ: ARAV) 旗下新药 AVB-500 在大中华区肿瘤领域临床开发及商业化的独家授权。 |
| 贝达药业 + 瑞普基因 | 根据官方信息，贝达药业成立于 2003 年，是国内创新药领军企业，总部位于浙江省杭州市，由海归博士团队创立，2016 年上市 (300558.SZ)；瑞普基因是贝达药业董事长丁列明博士出于精准医学的战略布局，于 2015 年在杭州未来科技城创立，专注于肿瘤临床精准诊断、创新药物研发、健康体检遗传筛查和人工智能健康大数据管理。2017 年，贝达药业与瑞普基因达成战略合作；2020 年，贝达药业创新药恩沙替尼在瑞普基因助力下顺利上市，开创了国内基因检测公司助力国产原研药成功上市的先河。 |
| 先声药业 + 先声诊断 | 根据官方信息，先声药业成立于 1995 年，总部位于江苏省南京市，2007 年登陆纽约证券交易所 (NYSE: SCR)，成为内地第一家在纽交所上市的化学生物药公司，2020 年 10 月回归港交所正式挂牌上市 (2096.HK)。先声诊断成立于 2017 年，是先声药业旗下精准医疗解决方案提供商，基于分子检测平台和生物信息分析，面向 B 端和 C 端提供服务，关注肿瘤、自身免疫系统疾病、感染和药物基因组领域。 |

信息来源：基因慧整理

2) IVD 产品：伴随诊断试剂

政策背景

伴随诊断试剂是体外诊断试剂的一种，在本报告上文提及到部分内容，这里主要以药企视角来简单阐述。

伴随诊断，最早从二十世纪八十年代开始提出，曲妥珠单抗（Herceptin，赫赛丁）和伊马替尼（Gleevec，格列卫）的商业成功，带来在开处方之前分别进行对应靶点 HER2、费城染色体的伴随诊断检测的需求。

从 2011 年开始，FDA 陆续发布伴随诊断试剂监管的指导文件，主要面向计划研发个体化药物（新产品或针对新适应证的已有产品）的药企和计划研发体外诊断试剂的 IVD 企业，倡议“个体化药物 - 伴随诊断试剂”联合研发的设计及方案执行。2017 年开始，新的靶向药物的上市同时伴随诊断试剂获得批准。粗略统计伴随诊断试剂和靶向药物的组合式开发，促使销售额增长了至少 12 倍。

在我国，近年靶向药物、免疫治疗药物等多种抗肿瘤药物纳入医保报销目录，药物价格大幅度下降，极大提高患者癌症治疗创新药物的可负担性，吸引药企加大对中国市场个体化药物研发的投入。

随着药物研发成本提升以及人类遗传资源的监管收紧，药企对于新药研发的效率提升以及本土新药发现积极寻找新的高效路径，其中新药研发结合伴随诊断试剂研发是近年的主流方式之一。主要应用在肿瘤靶向药领域，逐渐向其他疾病治疗领域拓展，包括囊性纤维化、人类免疫缺陷病毒（HIV）相关疾病等。

业务模式

从业务模式上，包括基因企业和药企合作，开发伴随诊断产品，提高新药研发和上市进程。

对基因企业而言，产业形态从服务阶段发展到产品阶段，而伴随诊断试剂是较为成熟的产品形式之一。特别是肿瘤伴随诊断试剂，是基因行业继无创产前基因检测之后的第二大研发及投资产品。

早期伴随诊断的检测技术以 PCR、FISH（荧光原位杂交）IHC（免疫组化）为主；2016 年，Foundation Medicine（FMI）公司获得 FDA 批准的 FoundationFocus CDx BRCA 是第一个获批的以 NGS 技术为基础的伴随诊断 Panel（基因组合）产品，指导 PARP 抑制剂 Rubraca（rucaparib）用药，适用于已经使用两种以上化疗并且携带致病 BRCA1 和 BRCA2 基因突变的晚期卵巢癌患者。根据 FMI 的财报，2017 年第一季度该 Panel 销售人次为 280（该产品随后整合到 FMI 的大 Panel FoundationOne CDx）截止 2020 年 11 月 26 日，FDA 已经批准了 44 款伴随诊断产品上市，其中以 PCR 及 NGS 技术为主的产品日趋增多。

表 2.40：中美关于体外诊断试剂主要监管政策举例

| 时间 | 关于伴随诊断试剂的相关政策文件 |
|--------|---|
| 2011 年 | 美国 FDA 下属三部门联合发布《体外伴随诊断试剂指导原则草案》，这是国际上第一个针对伴随诊断试剂监管的指导原则。 |
| 2014 年 | FDA 发布《体外伴随诊断试剂指导原则》，面向计划研发个性化药物（新产品或针对新适应证的已有产品）的药企和研发体外诊断试剂的企业提出监管意见。 |
| 2014 年 | 国家食品药品监督管理总局发布《体外诊断试剂注册管理办法》，明确肿瘤相关体外诊断试剂按第三类体外诊断试剂管理；其他部分伴随诊断试剂类产品可归属第二类体外诊断试剂。 |
| 2016 年 | FDA 发布《体外伴随诊断试剂与治疗药物联合开发指导原则草案》倡议“个性化药物—伴随诊断试剂”结合研发的设计和和执行方案。随后，新的靶向药物的上市同时伴随诊断试剂的获批。 |
| 2018 年 | 我国食品药品检定研究院于 2016 年成立了体外诊断试剂检定所。 |
| | 国家卫生健康委医政医管局发布《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则（2018 年版）》，提出“对于有明确靶点的药物，须遵循基因检测后方可使用”的原则。 |
| 2019 年 | 北京市人民政府的《北京医耗联动综合改革实施方案》正式实施，首次将肿瘤用药基因检测项目纳入北京医保报销范围，医保报销比例达 70-90%。 |
| 2020 年 | 国家药监局发布《真实世界证据支持药物研发与审评的指导原则（试行）》，明确组学相关数据库作为真实世界数据的来源，支持治疗药物的精准人群定位。这有益于罕见病药物准入和广谱药物（如免疫治疗药物）新适应症审批。 |
| | 国家药监局医疗器械技术审评中心发布《关于征集伴随诊断试剂生产企业信息的通知》，逐步规范伴随诊断的注册流程。 |
| | 国家卫健委印发《抗肿瘤药物临床应用管理办法（试行）》、《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则（2020 年版）》两份文件，规定：国家卫生健康委发布的诊疗规范、临床诊疗指南、临床路径或药品说明书规定需进行基因靶点检测的靶向药物，使用前需经靶点基因检测，确认患者适用后方可开具；检测所用的仪器设备、诊断试剂和检测方法应当经过国家药品监督管理部门批准，特别是经过伴随诊断验证的方法。 |

信息来源：基因慧整理

2018 年开始，我国国家药监局陆续批准了 9 款基因检测 Panel，均是伴随诊断试剂产品。未来市场空间在不断扩大，从小 Panel 到大 Panel，从单一生物标记物到更多更新的生物标记物，从单癌种到多癌种到泛癌种等。例如华大基因在肿瘤基因突变 Panel 获批后，正研发 PARP 抑制剂伴随诊断相关的 BRCA1/2 基因突变检测试剂盒，注册申请已受理；同时推出同源重组修复 (HRR) 基因检测和同源重组缺陷 (HRD) 评分检测，推动药厂临床试验合作。

不同企业的 IVD 业务占比不同，国外企业 Guardant Health2020 第三季度 IVD 业务占比达 65%，而同期我国泛生子、燃石医学的 IVD 业务占比不到 30%。

表 2.41：肿瘤基因检测机构核心伴随诊断产品与业绩情况

| 肿瘤基因机构 | 核心伴随诊断产品 | 业绩情况 |
|-----------------|--|---|
| Guardant Health | Guardant360 CDx,2020 年获批, 单价约为 2852 美元, 覆盖 55 个基因面向多个肿瘤。 | 2020 年 Q3 (第三季度) 精准检测服务收入 6038 万美元; 其中面向 C 端的 Guardant 360 CDx 收入 4834 万美元, 占总营收比例 65%。 |
| 燃石医学 | 人类 4 基因突变检测试剂盒 (搭载 Illumina 的 MiSeqDx 测序仪), 2018 年获批, 覆盖 4 基因面向非小细胞肺癌。 | 2020 年 Q3 院内收入 (IVD 产品销售) 3170 万元, 占总营收比例 26%。 |
| 泛生子 | 人类 8 基因突变联合检测试剂盒 (搭载自有的 GENETRON S2000 测序仪), 2020 年获批, 覆盖 8 个基因面向非小细胞肺癌。 | 2020 年 Q3 IVD 收入 3011 万元, 占总营收比例 27%。 |

信息来源：摘自各公司 2020 年第三季度财务报告

对药企而言，基于伴随诊断试剂盒产品的研发和合作，核心目的是加速新药商业化。

药物研发从技术发展上经历了生物体提取（植物、真菌等）、化学合成到生物制药；从路径上，从基于化合物、基于靶点到基于病人（“雨伞试验”和“篮子试验”）。在高通量基因测序等技术发展的推动下，基于病人精准医疗（个性化治疗）生物药成为目前新药研发和投资的热点。如上文所述，新药研发的周期、成本和监管环境成为三大重难点。在合规前提下控费降本，是药企参与伴随诊断试剂研发与合作的基础逻辑，包括：

- 在临床试验中入组合适的受试者
- 药物疗效监测
- 与伴随诊断试剂组合报证，加速药物上市审批
- 上市后推动药物入院销售

为实现这些目的，药企往往更重视促进药物销售的伴随诊断，因此往往以服务费或固定里程碑付款形式和伴随诊断研发机构合作，通过一次筛选快速确定适用人群。关键要素是标准流程和长周期的治疗（例如慢性病）。因此药企在伴随诊断领域的常见合作模式包括：

- 内部研发伴随诊断试剂
- 与伴随诊断研发机构（例如基因公司）合作
- 收购伴随诊断公司

但是，对于伴随诊断研发机构而言，往往通过一个病人一次或少数几次检测服务收费，与

药企一次检测后长期治疗（用药）的消费模式有本质的不同，在单业务的合作中充满不确定性。因此，目前的基因公司开发伴随诊断试剂，往往作为众多产品线之一；对于肿瘤基因公司而言，往往同时开展筛查、检测、伴随诊断（用药及预后和复发监测；也不乏肿瘤基因公司将业务线延伸到制药领域（例如上文提到的思路迪医药等）。

尽管有以上的不成熟之处，目前在伴随诊断试剂研发的初期阶段（国内仅 9 款 NGS 伴随诊断试剂获批），药企和基因公司双方均积极加强合作。而在未来的产业发展阶段中，生态建设仍是核心主题，特别是新兴技术加速迭代，例如 Mission Bio 推出单细胞多组学平台，可以同时检测同一细胞的 DNA 和蛋白质，这无论对于研发还是未来产品化提出更高的要求。从整体来看，只有建立好细分领域分工和充分的价值协同，才能同时推动伴随诊断和新药研发的技术转化和市场规模扩大。

3) 先导化合物筛选：DNA 编码化合物（DEL）库技术

技术背景：DEL 技术革新先导化合物筛选

DNA 编码化合物库（DNA-Encoded Library，简称 DEL，曾用名 ELT、DELT 等）是一种新兴的小分子药物筛选技术。

图 2.39：先导化合物筛选在新药研发中的作用



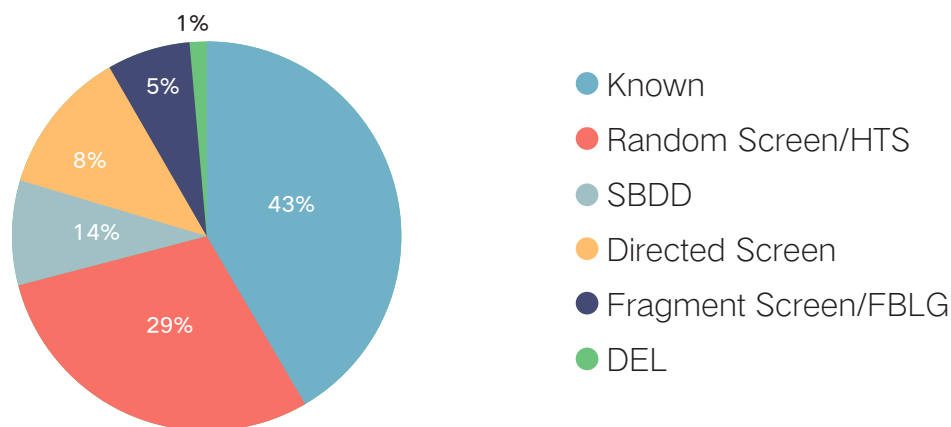
信息来源：基因慧整理

通过基因组学和药理学方法发现和证实潜在的新药靶点后，筛选先导化合物是现代新药（尤其是第一类新药）研发的第一步。先导化合物是具有特定结构和生物活性的化合物，经过化学修饰（优化）后，用于开发毒副作用较小且具有优良药理的新药。特定的先导化合物需要从若干候选化合物中基于技术进行筛选而发现，这个过程即是先导化合物筛选。

科研人员从生化产品市场购买数以万计的候选化合物（人工合成或天然产物分离提纯）后，通常用以下六种策略筛选先导化合物：高通量筛选（HTS）、定向筛选（Directed Screen）、

基于结构的药物设计 (SBDD)、基于分子片段的药物设计 (FBLG)、DNA 编码化合物库 (DEL) 以及已知活性化合物 (Known)。

图 2.40: 2016-2017 发表在 J.Med.Chem 期刊上的 66 个临床候选化合物的来源的统计分析



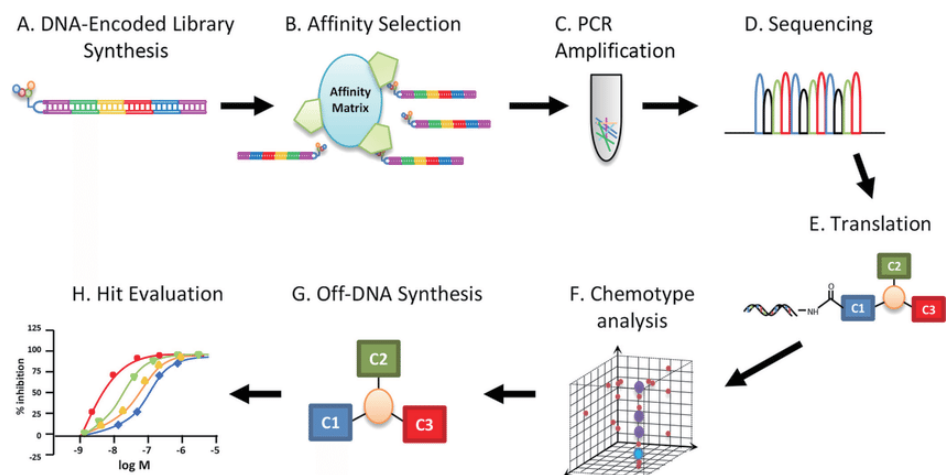
信息来源: DOI:10.1021/acs.jmedchem.8b00675

除了已知活性化合物筛选, 常用的化合物筛选主要依靠高通量筛选 (HTS), 优势是一次可以平行处理 103-106 个小分子, 但高度依赖人工导致耗时且成本较高。因此, 大规模的候选新药分子化合物库几乎被头部企业垄断, 同时通过资本进一步集中 (例如 Roche 在收购 Genentech 之后, 化合物库扩张了 140%), 而国内只有少数重视研发的药企有自己的小规模化合物库。如何解决这一难题?

DNA 编码化合物库 (DEL) 作为新兴技术开始打破原有的垄断。DEL 技术最早由美国 Scripps 研究院的 2002 年诺贝尔生理与医学奖获得者 Sney Breener 和 Richard Lerner 于 1992 年提出; DEL 技术通过将组合化学、亲和筛选、DNA 编码和 DNA 测序技术相结合, 快速、高效地完成上亿级别的分子库构建和筛选, 可以将先导化合物筛选时间从一年缩短至四周, 极大加速了新药发现的进程, 相对其他技术具有显著的时间优势和成本优势。

两家以 DNA 编码化合物合成与筛选为核心技术的公司 Praecis 和 Nuevolution 相继在 1993 年、2001 年成立; 2005 年, 相对一代测序技术而言成本低、耗时短、高通量的新一代高通量测序 (NGS) 技术问世, 大力推进了 DEL 技术的发展。

图 2.41：先导化合物筛选在新药研发中的作用



信息来源：DOI: 10.1128/AAC.00070-15

DEL 技术原理如下：

(A) 用一小段特异的 DNA 序列来标记反应过程中的每一个小分子化合物；(B) 用组合化学的“均分和合并 (Split and Pool)”策略来合成百万级乃至百亿级带有 DNA 序列的化合物文库 (即“DNA 编码化合物库”)，将 DNA 编码化合物库与目标蛋白进行亲和筛选，没有与目标蛋白有效结合的化合物被洗脱除去；(C) 与蛋白结合的化合物的 DNA 序列部分通过 PCR 扩增；(D) 使用高通量测序技术对扩增的 DNA 进行测序获得 DNA 序列；(E) 基于 DNA 序列和小分子化合物一一对应关系，解码得到与目标蛋白结合的分子结构式；(F) 通过分析结构信息确定化学类型；(G) 从已鉴定的化学类型中合成先导化合物；(H) 对合成的先导化合物进行测定以确认活性。

DEL 技术的核心是 DNA 编码化合物库的构建，主要方法包括：DNA 记录合成法 (DNA-recorded Synthesis)、DNA 模板法 (DNA-templated synthesis) 和 YoctoReactor 合成技术。其中，DNA 模板法的发明人是哈佛大学华裔科学家刘如谦 (David R. Liu) 教授。

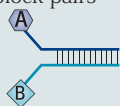
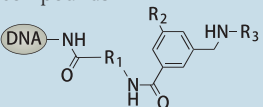
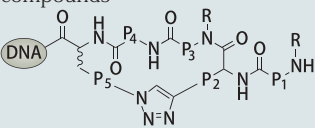
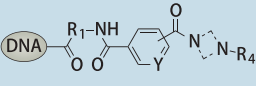
目前谈到 DNA 编码化合物库包括两种：(i) 单个药效团库，即单个化合物 (无论多么复杂) 附着在一个 DNA 片段上；(ii) 双重药效团库，即成对的化合物与 DNA 异源双链体的互补链末端相连。

DEL 技术将 DNA 技术与组合化学结合，因其高效构建亿级容量的化合物库的效率，以及可同时对多个靶标或同一靶标的多个条件进行筛选的灵活性，受到越来越多学术界和工业界新药研发机构的关注和投入。

产业格局

目前 DEL 技术的工业机构主要以向学术机构和医药企业提供科研服务为主，目前国内外的头部效应严重。同时，我国有三家机构位于全球前十的产业机构之中。

表 2.42：2014 年 3 月到 2016 年 6 月所有公开报道的通过 DEL 技术发现的治疗靶点活性分子

| Target | Institution | Library structure and size | Activity | Status |
|---|--|--|--|--|
| Insulin-degrading enzyme (IDE) | Harvard University | DNA-templated synthesis of 13,824 macrocycles | 50nM IC ₅₀ in biochemical assays | Crystal structure available, demonstrated selectivity, active in a mouse model |
| Receptor interacting protein kinase 3 (RIP3; also known as RIPK3) | · Emory University · GlaxoSmith Kline | Not disclosed | 0.3nM IC ₅₀ in biochemical assays | Active in cell assays |
| Protein-arginine deiminase type 4 (PAD4) | GlaxoSmith Kline | Not disclosed | 200nM IC ₅₀ in biochemical assays | Cell active in in vitro assay, crystal structure available |
| Alpha-1-acid glycoprotein (AGP) | ETH Zurich | 110,000 proximal building block pairs  | 6 μM in biochemical assays | Biochemical activity |
| Phosphoinositide 3-kinase-α (PI3K α) | GlaxoSmith Kline | 3.5 million chemical compounds  | 10nM IC ₅₀ in biochemical assays | Crystal structure available |
| X-chromosome linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP) | Ensemble | 160,000 chemical compounds  | 140nM IC ₅₀ in BIR2 biochemical assays, dimer more active | Active in mouse xenograft model |
| Hepatitis C virus NS4B protein | GlaxoSmith Kline | Not disclosed  | 20nM IC ₅₀ antiviral activity in vitro | Has antiviral activity but unattractive resistance profile |
| Soluble epoxide hydrolase | X-Chem | 334 million compounds | 2nM IC ₅₀ in biochemical assay | Biochemical activity in vitro |

信息来源：DOI: 10.1038/nrd.2016.213

根据 *Nature Reviews Drug Discovery* 的一篇综述，在 2014 年 3 月到 2016 年 6 月期间所有公开报道的通过 DEL 技术发现的治疗靶点活性分子中，工业界贡献近 80%，而工业界中 GSK (GlaxoSmithKline, 葛兰素史克) 占据 80%。GSK 的优势源于 2017 年收购的 Praecis 企业，后者是目前四家知名的掌握成熟 DNA 编码技术并建立了大型化合物库的机构之一。

表 2.43：四家知名的掌握成熟 DNA 编码技术公司的融资信息

| 公司名 | 成立时间 | 地区 | 备注 |
|-------------------------|--------|----|--|
| Praecis Pharmaceuticals | 1993 年 | 英国 | 2006 年被 GSK 以 5500 万美元收购 |
| Nuevolution | 2001 年 | 丹麦 | 2009 年被 Amgen 以 1.67 亿美元收购 |
| X-Chem | 2009 年 | 美国 | 2014 年被 PPD 收购；2015 年剥离；2020 年被 GH0 收购 |
| HitGen (成都先导) | 2012 年 | 中国 | 2019 年 11 月科创板上市 (688222.SH) |

信息来源：基因慧整理

在 DEL 领域较知名的学术机构包括哈佛大学、苏黎世联邦理工学院、上海科技大学免疫化学研究所等，工业机构包括 Ensemble therapeutics、ViperGen、DiCE Molecules、Philochem、WuXi AppTec (药明康德)、Pharmaron (康龙化成) 等。

我国在 DEL 领域的头部公司包括成都先导、药明康德和康龙化成等。其中，成都先导的首席科学家 Barry A. Morgan 是原 Praecis 的核心成员，也是 DEL 工业化技术的主要发明人。2016 年康龙化成也将业内专家 Robert Goodnow 招入麾下；药明康德旗下的药明生物于 2018 年将 DNA 模板法的发明人刘如谦 (David R. Liu) 吸纳进公司的科学顾问委员会 (刘如谦本人也是 Ensemble Therapeutics 的创始人)。

作为国内大型 CRO 机构药明康德，近年加速在 DEL 技术领域的研发布局：

- 2017 年推出了包含 900 亿个分子的 WuXi DEL 技术平台
- 2018 年推出了针对学术研究机构 DELopen 开源免费新药筛选
- 2019 年发布面向全球医药企业的 DELight 试剂盒 (从 900 亿个分子中优选 140 亿个分子)
- 2020 年发布 DEL 领域的学术搜索引擎——DELFinder。

早期，药明康德综合了化学、化学信息学、生物学、生物信息学等资源建立 WuXi DEL 平台，目前成立了 HitS (Hit Success) 事业部，整合包括 DEL 在内的上下游技术：

- 化学信息学辅助设计

- 特色砌块分子和母核分子
- 小分子定制合成和独家母核分子
- DNA 测序和生物信息数据分析
- 筛选和生物活性测试
- 蛋白生产和质检服务

头部机构持续加大相关资金及研发投入、采取积极或低价竞争策略，或将快速加剧 DEL 技术服务市场竞争。相关产业方需在建库技术、分子库规模及 DEL 库质量上加深研发的护城河，并持续建立成本控制和获得研发资金的支持。

DEL 技术尽管具有相应的优势，也存在一定局限和优化空间，包括需扩大靶向蛋白质靶标的范围、提高蛋白质与标准选择程序的兼容性以及进一步增加可测序的 DNA 标签的数量等。

4) 药企在基因治疗领域与生物技术的合作

在本报告的 2.2.3 章节专门阐述了基因治疗，此部分重点从药企的角度，谈与生物技术企业的合作。

基因治疗的概念可以追溯到 1963 年，美国分子生物学家、诺贝尔生理学或医学奖获得者 Joshua Lederberg 提出基因交换和基因优化的理念。随着基因克隆、体外扩增、DNA 重组、病毒载体、基因编辑等技术的发展、临床试验及上市产品的迭代，基因治疗经历了螺旋式上升的过程。

第一阶段：伴随人类基因组测序研究的潮流，90 年代中后期是第一个繁荣发展期，NIH 批准的基因治疗临床项目从 1990 年的 2 例激增到 1999 年的 116 例。1999 年的接受腺病毒载体注射的死亡个案使得行业“踩刹车”后，FDA 于 2003 年重新允许开展基因治疗相关临床试验。

第二阶段：2012 年，欧盟审批通过荷兰 UniQure 公司的 Glybera，此药物采用腺相关病毒（AAV）载体，以治疗脂蛋白脂肪酶缺乏引起的严重肌肉疾病，开启了基因治疗的新时代。紧接着 2014 年，FDA 依据临床 I 期的结果以“突破性疗法”地位批准了首款基因治疗药物——Celladon 公司的针对心衰的 MICAR。

第三阶段：基因编辑技术的发展加速基因治疗临床研究，尤其是继巨型核酸酶（Meganuclease）、锌指核酸酶（ZFNs）和转录激活样效应因子核酸酶（TALEN）后，2012 年开始，CRISPR/Cas9 技术的发展掀起国内外科科研及产业的投入。2017 年 12 月，FDA 批准了首个治疗罕见遗传性视网膜疾病的基因疗法 Luxturna®。

第四阶段: 2018年11月的“基因编辑婴儿事件”带来学术界、工业界和监管的“急刹车”。2020年10月的《刑法修正案(草案)》中明令禁止“非法将基因编辑的胚胎、克隆的胚胎植入人类或者动物体内”。但针对成年人及成年动物的基因编辑因不存在类似以上的技术风险,在受到一定程度影响后陆续恢复。随着基因编辑技术的开发者获得2020年诺贝尔化学奖,基因治疗再次升温。2020年12月,为贯彻落实《深圳建设中国特色社会主义先行示范区综合改革试点实施方案(2020-2025年)》要求,深入实施生物医药发展战略,加强细胞和基因治疗管理,深圳市人大常委会召开《深圳经济特区细胞和基因产业促进条例》(暂定名)起草工作会议。

目前正大力投入研发的基因治疗主要是以CRISPR/Cas9为代表的基因编辑技术。

2012年8月,法国科学家Jennifer Doudna和美国科学家Emmanuelle Charpentier在*Science*期刊发表了首次成功解析CRISPR/Cas9基因编辑工作原理的成果(DOI: 10.1126/science.1225829)。2013年2月张锋在*Science*期刊首次将CRISPR/Cas9基因编辑技术改进并应用于哺乳动物和人类细胞(DOI: 10.1126/science.1231143)。在同期的*Science*期刊上,哈佛大学的George Church团队也展示了使用CRISPR技术编辑包括正常人iPS细胞在内的不同类型的人体细胞(DOI: 10.1126/science.1232033)。这三项研究成果是CRISPR/Cas9基因编辑技术从科学发现走向技术发明的里程碑。

相对AAV病毒,CRISPR/Cas9技术的优势之一是提升了载体包装能力。2017年12月,FDA批准了Spark公司的AAV基因疗法,将正确的RPE65基因递送到视网膜细胞来治疗Leber先天性黑蒙2型(售价85万美元/年)。但对于Leber先天性黑蒙10型,因为其相关的CEP290基因的编码序列长7.5kb,远超AAV病毒的包装能力(4.7kb)。为解决这个问题,2019年1月,张锋旗下的Editas Medicine公司开发了一种针对CEP290 IVS26突变的基因编辑策略,通过视网膜下注射AAV5载体将saCas9和CEP290特异性gRNA递送至感光细胞,通过双gRNA分别靶向突变内含子区域的上下游,直接将突变内含子区域整体删除或倒位,从而恢复CEP290基因的正常表达,成功恢复了Leber先天性黑蒙症10型患者的视力(DOI: 10.1038/s41591-018-0327-9)。

基因编辑的另外一个核心关注点是脱靶性。2018年12月,Broad研究所的华人科学家David Liu和麻省总医院的Zheng-Yi Chen教授团队在*Nature*期刊发表研究成果(DOI: 10.1038/nature25164),使用CRISPR/Cas9基因编辑技术成功恢复人类遗传性耳聋小鼠模型的听力。该研究使用了阳离子脂质介导Cas9-gRNA复合物的体内递送系统,不含有DNA,不能复制,同时能有效降低基因编辑的脱靶性,大大提高安全性。

目前基因编辑技术已发展到单碱基和双碱基层面，我国科学家正积极参与其中。

2018年，华人科学家 David Liu 实验室开发出 ABE7.10 碱基编辑器；同一天 *Nature Biotechnology* 在线发表了两个在哺乳动物细胞中开发双碱基编辑器的工作，分别来自日本东京大学 Nozomu Yachie 实验室以及美国麻省总医院 Keith Joung 实验室。2020年3月，上海科技大学生命学院的陈佳教授课题组等联合发布基于 CRISPR/Cpf1 蛋白的新型碱基编辑器 Cpf1-BE；2020年5月，华东师范大学李大力课题组在 *Nature Biotechnology* 发表双碱基基因编辑器 hyCBE；2020年7月，北京大学的魏文胜教授团队发布名为 LEAPER 的新型 RNA 单碱基编辑技术；2020年10月，Emmanuelle Charpentier 和 Jennifer A. Doudna 因开发基因编辑而获得 2020 年诺贝尔化学奖。

尽管 CRISPR/Cas 在媒体和创投圈获得众多注意力，但传统的 AAV 载体仍是主要技术之一。FDA 现已批准基于 AAV 载体的基因治疗产品用于治疗 RPE65 突变相关的视网膜疾病、先天性黑蒙症、神经退行性疾病和脊髓性肌萎缩症等，AAV 载体已在大约 250-300 个临床试验中进行了给药。2020年10月，NIH 启动 PaVe-GT 项目，优化 AAV 基因治疗的效率。

广义的基因治疗还包括经过基因改造的 CAR-T 细胞治疗工程。嵌合抗原受体 (Chimeric antigen receptors, CARs) 是人工合成的基因工程受体，被工程化设计后可识别蛋白质和碳水化合物糖脂以及 HLA 多肽复合物。CARs 在体外转染进入 T 细胞，产生可扩增的抗原特异性 T 细胞，激活内源性 T 细胞的主动免疫屏障并增加动力学。这里的核心是需要稳定的基因转染，确保 CARs 在 T 细胞中持续表达。

对于药企而言，基因治疗即是生物创新药。因为其技术发展尚在早期，类似 DEL 技术，目前主要通过和生物技术公司合作、投资/并购（生物技术公司及其临床试验阶段的产品）或专利转让的方式来进入这个领域。

各药企投入基因治疗的重点有所不同，表 2.44 展示了辉瑞、诺华、拜耳、罗氏制药、赛诺菲、默克、强生、诺华、艾伯维、安进、葛兰素史克 (GSK)、百时美施贵宝 (BMS) 等头部药企的战略和投入。

表 2.44：全球头部药企在基因治疗领域的布局

| 药企 | 战略合作 | 独立研发 | 收购 | 专注疾病 | 近期投入基因治疗的事件 |
|------|------|------|----|-----------------------------|---|
| 辉瑞 | | ○ | ○ | 血友病，罕见病，包括软骨发育不全、威尔逊病、DMD 等 | 2018 年收购 Sangamo 治疗运动神经元疾病的基因疗法并与其合作 A 型血友病基因疗法 SB-525；2019 年 8.10 亿美元收购 Therachon（针对软骨发育不全），6.36 亿美元收购 Vivet Therapeutics（针对威尔逊病）；2020 年 10 月关于 DMD 基因治疗 PF-06939926 的快速通道认定。 |
| 罗氏制药 | ○ | | ○ | CNS 罕见病等 | 2018 年与 4DMT 合作开发和推广多种眼科产品；2019 年以 43 亿美元收购 Spark Therapeutics 核心产品是针对 A 型血友病的 SPK-8011；与 Dyno Therapeutics 合作 AAV 载体研发。 |
| 赛诺菲 | | ○ | ○ | 帕金森病 血友病 镰状细胞病 | 2015 年，以 8.45 亿美元与 Voyager Therapeutics 合作包括帕金森病在内的各种疾病的基因治疗；2018 年 1 月以 116 亿美元收购血友病治疗生物技术公司 Bioverativ；5 月 Bioverativ 和 Sangamo 宣布 FDA 接受了治疗镰状细胞病的候选基因疗法 BIW003 的 IND 申请。2019 年 10 月开始准备病毒载体生产基地建设。 |
| 默沙东 | | | | 青光眼 浅表性膀胱癌等 | 2011 年收购基因药物公司 FKD Therapies；2018 年，以 3.94 亿美元收购溶瘤病毒公司 Viralytics |
| 强生 | ○ | | ○ | 视力障碍等 | 2018 年 5 月宣布将以 10 亿美元收购 BeneVir Biopharm；2020 年 12 月与 MeiraGTx 公司合作；收购 Hemera Biosciences，核心产品是针对视网膜相关蛋白 CD59 的 HMR59 疗法 |
| 诺华 | | | ○ | SMA 视力障碍 | 2018 年以 87 亿美元收购 AveXis，核心产品是针对脊髓性肌萎缩症（SMA）的新药 Zolgensma，2019 年上市的售价为 210 万美元；收购 LFB 集团旗下 CDMO 公司 CellforCure；2020 年 10 月以约 2.8 亿美元收购 Vedere Bio |
| 拜耳 | | ○ | ○ | 庞贝病等 | 2020 年 10 月以约 40 亿美元收购 AskBio（核心产品是针对庞贝病的 ACT-101 疗法）；11 月发布细胞和基因治疗平台，整合目前的 5 个产品和 15 个临床候选产品。 |

信息来源：基因慧整理

基因治疗的未来发展趋势和重难点包括：

① 从癌种扩展到罕见病、免疫性疾病及更多类型的疾病

由于潜在的巨大市场和商业利润，癌症的基因治疗相对投入较大。根据 2016 的一项统计，在 NIH 临床注册的基因治疗临床试验接近 70% 针对癌症，而针对相对更为简单但目前市场不成熟的单基因遗传病仅有 15%。

单基因遗传病的基因治疗开发局限，直接因素是单个病种的受众较小；但是从另外一个维度，目前有 7,000-10,000 种罕见病影响人类，且每年约有 200 种新发现的疾病。在所有的罕见病中，约有 85%（约 6,500 种疾病）是单基因疾病，即是由单个基因突变引起的疾病。95% 的罕见病缺乏批准的治疗方式。我国在 2018 年发布了《第一批罕见病目录》共涉及 121 种罕见病。根据《中国罕见病药物可及性报告（2019）》，这 121 中罕见病中，共有 74 种（61%）罕见病有对应适应证的 161 种药品获批上市并销售。在这 162 种治疗药品中，仅有 83 种（51%）在中国上市。相比而言，2019 年 FDA 批准的 48 款创新药中，有 21 款（44%）是孤儿药（Orphan drug，用于预防、诊断罕见病的药品）。单基因遗传病和罕见病的基因治疗开发市场空间巨大，它为罕见病患者带来治疗希望，同时也积累更广维度的真实世界大数据从而为常见病的治疗提供线索。

除了癌症和罕见病之外，其他类型的疾病也陆续得益于基因治疗。2016 年 5 月，全球制药巨头葛兰素史克公司的基因疗法 Strimvelis 被欧盟批准上市，成为世界上第一个被批准上市的针对儿童重症联合免疫缺陷病进行基因修复的疗法。该项治疗是基因治疗成功走向临床市场的又一个里程碑。2019 年前后，我国的基因治疗创新企业陆续兴起，例如专注地中海贫血基因治疗的瑞风生物完成近亿元 A 轮融资；也涌现出基因治疗研究 CRO 服务的企业，例如 2020 年完成四轮融资的和元生物。

② 成本的降低

目前批准的基因治疗产品价格数十万美元量级，对患者负担较大，而且未来纳入医疗保险的难度较大。因此需要优化研发及生产成本，并探讨更灵活的付费及医保报销体系。

③ 新型载体的设计和优化

降低脱靶性（传递系统的特异性）、提高包装能力（比当前 4.7kB 更长的片段）等。

④ 供应链的整合

从血液制品、物流运输、载体生产、细胞转导、冷冻保存、输液等，基因治疗的供应链复杂和环节多，在产业拓展中，强有力的供应链整合是关键。例如，结合区域发展需求，建立“中央制造工厂”，能够高通量、稳定地生产高质量的 AAV 载体仍是未满足的需求。

⑤ 生命伦理的重视和严谨的实验设计

尽管基因编辑目前集中在成年人或成年动物，仍需加强生命伦理的培训和宣导。除了合规之外，应确保技术的公平、公开、合理研发及转化，杜绝歧视，避免“精准医疗”发展为“精英治疗”，同时密切关注因为基因编辑带来遗传改变导致的生物安全、生命伦理、数据隐私和道德问题。

2.4.5 基因 + 大健康

“大健康”近年成为国家战略重点及产业热点。发展动力源于以下四个方面：

- 全球尤其是中国的积极宏观政策
- 人口老龄化（特别是中国和日本等国家）以及对应的肿瘤发生率提升
- 健康消费意识和消费能力的提升
- 生命多维组学等新兴早诊早筛技术的发展

“大健康”是一个非常广泛的概念，常被若干技术或商业模式所套用。本报告的“大健康”指的是对健康个体，即身体结构和生理功能正常的个体的全生命周期的科学健康管理，包括疾病预防、生育健康、生活方式管理（营养、运动及护肤等）、延缓衰老及长寿等。

“基因+大健康”，是基于基因科技、大数据等技术为健康个体和群体进行精准的健康管理，即基于基因等分子生物标记物，通过高通量测序、PCR等技术对个体或群体进行精准的健康量化和预测，并结合多组学数据和表型数据等将预防端口前移，精准地指导生活方式。

目前“基因+大健康”的应用还在早期，但从市场营销角度，这是相对较容易切入的领域，因为宣导不足及利益相关，市场出现了不少概念混淆、低门槛产品过度包装的现象，过去几年已经影响到市场秩序，未来极有可能带来群体事件风险，亟需行业规范和政策引导。事实上，“基因+大健康”的技术门槛和产品设计门槛非常高，远远难于无创产前基因检测、肿瘤伴随诊断等成熟产品，而所影响及覆盖范围远远大于其他产品，因此亟需加大市场宣导、研发投入、产品设计以及市场规范管理。

本节部分对目前已有的“基因+大健康”产品的技术逻辑、发展历程和前景机会作简单剖析。

1) “基因 + 大健康”的技术和产品逻辑

从产品上看，“基因+大健康”具有明显的特色：

- 普惠性：基于低成本、易操作、有价值的技术方案普惠于民；
- 高分辨率：基于基因等多组学分子生物标记来量化、预测和管理生命健康；
- 高通量：在短时间内同时对数以万级甚至人口级样本进行检测、分析和数据挖掘；
- 大数据：基因序列数据与其他多组学数据、临床信息、表型信息等结合构建生命健康大数据，可以为新药研发、保险精算、公共卫生等建立新的数据基线。

从技术发展的时间线上，以下作简单梳理。

第一阶段：数据平台以基因芯片为主，选择疾病或健康性状相关的 SNP 位点，进行相关性研究，包括通过基因进行祖源分析、遗传病风险、身体体征预测等。常见方法包括 GWAS（全基因组关联分析）、PheWAS（全性状组关联分析）以及其他方式等。

第二阶段：数据平台包括基因芯片和基因测序。根据 WeGene 创始人陈钢的描述，分析方法上从 GWAS、PheWAS 发展到 PRS（多基因评分），且因为测序成本降低，以 SNP 为代表的位点研究逐渐走向以单体型（Haplotype）为代表的序列信息研究。另外，全基因组测序成为从 2019 年起逐渐作为 DTC 服务的测序策略之一。得益于 NGS、单分子孔测序技术挖掘更多的更有价值的基因突变，表型组的重要性日益显现，在这一阶段得以加速。2018 年 3 月，上海市市级科技重大专项“国际人类表型组计划（一期）”在复旦大学启动，由金力院士领衔。结合 NGS 及单分子孔测序技术更好地检测罕见突变和结构变异，这一阶段也实质性地加大了对表型组的投入。

第三阶段，基因慧预测，随着测序成本持续降低和解读能力的提升，基因测序技术将成为主流数据平台。更多的表型组研究将基因组、代谢组、空间转录组等多维组学结合，建立更立体的数字生命健康大数据。同时，加密传输、机器学习算法等技术的投入，将加速生命健康大数据合规利用和转化。

从产品模式上，最初切入市场的“基因+大健康”产品形式是祖源分析，典型头部企业是 Ancestry 公司，2020 年 8 月以 47 亿美元被黑石集团（Blackstone）收购；然后发展到以疾病健康风险预测到医疗研究及临床级健康管理转变，典型头部企业是 23andMe。从定价上，通常的价格在数百元人民币量级（一度因为竞争低至 299 元），对于单个疾病的数个 SNP 位点的分析产品价格约数十元人民币，而全基因组分析从数千到数万元（根据测序深度、解读深度有较大差异）。而目前因为缺乏规范管理及科普，目前市场上的差异极大，一般消费者投资者较难识别。

从应用场景上，“基因+大健康”产品可以分为五大方向：

表 2.45：“基因 + 大健康”产品分类举例

| 产品类型 | 描述 | 复杂度 | 代表企业举例 |
|-----------|---|---------|----------------------------------|
| 消费级基因检测 | 根据数个基因的位点测序信息估算若干常见疾病的发病比率 | ● | 23andme, WeGene, 23 魔方, 圆基因等 |
| 常规基因体检 | 针对具体疾病, 相对高深度地检测对应基因及微信信息, 估算发病比例 | ● ● | 23andme, 诺辉健康, 南方基因等 |
| 肿瘤早诊 / 早筛 | 基于基因突变和甲基化等生物标记对特定疾病的高风险人群进行筛查 | ● ● ● | Exact Science, 诺辉健康, 锐翌生物, 思勤医疗等 |
| 精准健康 | 针对特定场景 (马拉松 / 母婴 / 护肤等), 联合基因组和代谢组检测 | ● ● ● ● | uBiome, AOBiome, 华大健康, 弘睿康, 优时颜等 |
| 携带者筛查 | 针对高发病率或具有家族史的遗传病, 对婚后孕前夫妇进行特定的基因检测, 预测生育后代的患病风险 | ● ● | Invitae, Myriad, 华大基因, 贝瑞基因等 |

信息来源：基因慧

这里，以“消费级基因检测”为例，国内外头部企业包括 23andMe, Helix, WeGene, 23 魔方等（部分有“天赋基因”等非专业产品的企业不在所列），各企业提供的具体产品内容有所不同（如表 2.46）。

表 2.46：国内外头部企业的消费级基因检测产品内容的差异

| | 23andMe | Helix | WeGene | 23 魔方 |
|-------|---------|-------|--------|-------|
| 祖源分析 | ● | ● | ● | ● |
| 运动基因 | | ● | ● | ● |
| 营养代谢 | | ● | ● | ● |
| 健康风险 | ● | ● | ● | ● |
| 遗传性疾病 | ● | ● | ● | ● |
| 药物指南 | ● | ● | ● | ● |
| 遗传特征 | ● | ● | ● | ● |
| 皮肤特征 | ● | ● | ● | ● |
| 心理特质 | | ● | ● | ● |
| 饮食习惯 | | ● | | ● |

信息来源：基因慧整理

特别需要说明的是，同一家公司、同一技术的不同参数的产品对应不同应用层级，例如被国内公司效仿的 23andMe 的基因检测产品包括以上大部分应用，但 2015 年获得 FDA 批准的分别是布鲁姆综合症的基因检测、36 项遗传病相关突变的基因检测（非患病风险）；直到 2017 年，23andMe 针对帕金森病、阿兹海默症在内的 10 种疾病风险的个人基因组服务遗传健康风险检测才获得 FDA 批准。

其次，目前全基因组测序已经成为部分企业面向个人基因组大健康的产品，同时因为解读数据库及知识库的局限性，目前仍然是基因 Panel 为主。但基因慧认为，随着测序成本的降低和解读的提升，未来全基因组测序将成为主流产品形式。从商业模式上，目前包括三种类型：

- 直接面向消费者：（DTC, Direct to Customer）：主要通过自有平台或第三方电商进行直销，采样多为唾液，也有口腔拭子、宫颈拭子等。
- 体检中心等健康管理机构采购：例如爱康国宾与南方基因合作，美年大健康早期采购华大基因的服务，后期投资建立美因基因（2020 年 11 月，美因基因完成超 5.4 亿元股权转让，拟独立上市）。
- 与临床研究机构合作：目前处于临床科研或基础研究过程，例如微基因和复旦大学、天坛医院、西南医院合作等。有望通过医院建立的健康中心形成第三方检测类似的合作模式。

2) 产业发展

从监管和产业上，“基因 + 大健康”融合经历了波浪式发展，目前处于新一轮波峰之前的爬坡期。从产品设计和相关商业模式上，尽管目前美因基因的上市提上日程，但细分领域整体的发展速率跟不上市场需求和资本期望，亟待创新和跨界整合。

从监管上，我们以典型的头部代表公司 23andMe 为例观察美国对 DTC 基因检测的监管和产业发展脉络。

创立于 2006 年的 23andMe 于 2007 正式提供服务，到 2012 年顺利完成四轮总计 1 亿余美元融资，并收购了 CureTogether。

类似 NIPT 快速发展遭遇 CFDA 暂停一样，2013 年 11 月，FDA 下令禁止 23andMe 销售产品，称 23andMe 的产品没有得到联邦食品、药物和化妆品法案（FD & C 法案）的营销许可且其产品有效性尚未得到有效验证。

经过相应材料和流程完善后，2015 年 2 月，FDA 批准 23andMe 第一个面向消费者的遗传病 Bloom 综合征携带者基因检测（II 类）；同年 10 月，23andMe 的业务正式重获批准，但范围由之前的检测 200 多种疾病、特质以及健康状况等变为针对 36 个基因变异进行检测。

2017年4月，首个由23andMe提供的面向消费者的10项疾病风险基因检测获得FDA批准（包括帕金森病、迟发性阿兹海默病、乳糜泄、 α -1抗胰蛋白酶缺乏症早发性原发性肌张力障碍、因子XI缺乏症、戈谢病I型、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症、遗传性血色素沉着症和遗传性血栓形成）。

2018年3月，FDA批准23andMe的第二款健康风险基因检测产品，即基于已知BRCA1/BRCA2基因突变中的3种突变来检测罹患乳腺癌、卵巢癌和前列腺癌的风险。

2018年11月，FDA批准了23andMe的直接面向消费者的药物基因组学检测，涉及与药物代谢相关的33种基因变异检测。

2019年1月，23andMe的第二款癌症风险基因检测获得FDA批准，涉及MUTYH基因的两个变异位点。

2020年8月，23andMe宣布其药物基因组学检测产品已获得FDA的510(k)批准，可以直接以基因检测方式对用户的CYP2C19基因突变进行检测，从而评估用户对心血管疾病药物氯吡格雷（clopidogrel）和抗抑郁药物西酞普兰（citalopram）的药物反应且无需进行验证性检测。

可以看到，FDA对直接面向消费者的基因检测产品（包括疾病风险预测和携带者筛查等）政策在收紧后逐步开放；这方面产品，我国尚无一款获得批准，基因慧预计国内首款DTC产品最晚在2022年末获批。

在癌症早筛方面，早在2014年8月，FDA批准了Exact Sciences的结直肠癌早筛产品Cologuard（基于粪便DNA检测和血液生物标志物）；诺辉健康借鉴Cologuard的结直肠癌高风险人群的筛查产品“常卫清”于2020年11月获得国内首个具有癌症早筛产品意义的三类医疗器械注册证。此外，Grail的泛癌种早筛产品Galleri在2019年5月已被美国FDA批准为突破性设备，并预计于2021年以LDT的形式上市。泛生子的基于NGS的肝细胞癌早筛液体活检产品HCCscreen于2020年9月也获得FDA的“突破性医疗器械”认定。

从产业上，无论是应用发展还是资本投入，取决于政策监管、基础研究及产品设计。理论上，政策窗口期在2019-2020年打开，但恰逢人类遗传资源管理、基因编辑及生物安全相关法规出台，需要一定周期的规范化和市场教育；在基础研究方面，受益于国产测序仪的推动，全基因组测序的个人基因组产品得以上市，并且与表型组数据、机器学习算法和大数据算力的融合，得以逐步完善；核心问题是产品设计，如何打造类似NIPT的成熟应用场景需要产业创新创业独立思考本土化战略和模式。在2015年前后，“基因+保险”和“基因体检”获得一定的关注后，因为产品设计的以及商业模式的不成熟，基因产品被概念化成为获客工具，大大降低了投资者的预期。基因慧预计，2022年前后，这类产品将有新一轮的迭代升级。

除了狭义的个人基因组产品，“基因+大健康”的产品化和产业化视野需要进一步放大到跨界技术及产品的融合，包括癌症早筛、运动、营养、医美、保险等。基因慧预计，“基因+大健康”的产业爆发点在2022-2023年；随着部分企业上市和产品包装，2021-2022年将遭遇短暂的“泡沫期”。（限于篇幅不作展开，如需详细的市场调研及咨询报告，欢迎垂询基因慧。）

3) 发展机会

“基因+大健康”的产品模式往往对标 23andMe，但国情不同且处于强监管范围，目前我国这方面的应用和产业模式尚未明朗。面向未来 3-5 年，在区块链、隐私计算和生物安全逐渐规范后，将有广阔的市场空间，例如：

① 家用个人基因组产品：基于区块链技术解决合规等问题，基于收样模式创新或者掌上测序仪 /POCT 设备解决便捷问题，同时打造类似 NIPT 的单品爆款应用场景——对于研发者存在非常大的挑战，同时前景乐观，核心问题是长期资金投入和产品创新。

② 基因与微生态数据的结合：基因大数据与生殖系统菌群、肠道菌群、皮肤菌群等微生态数据结合，打造生殖系统产品（例如 WeGene 产品与华大基因 HPV 检测产品的初步联合推广，有望进一步从数据上深度融合）、精准营养和精准医美等方面的产品。例如，包括健康餐定制、菌群移植瘦身、数字定制护肤、发掘罕见突变作为常见病的药物靶点等。

③ 发展医院健康管理中心的渠道和表型数据融合：随着综合性医院开展健康管理服务的逐步深入，医疗信息管理系统的重新革新，基于此应用体系，深度融合基因数据与临床信息和表型信息，保留与可穿戴设备数据的 API 接口，或可作为合规化产品设计优化的切入口。

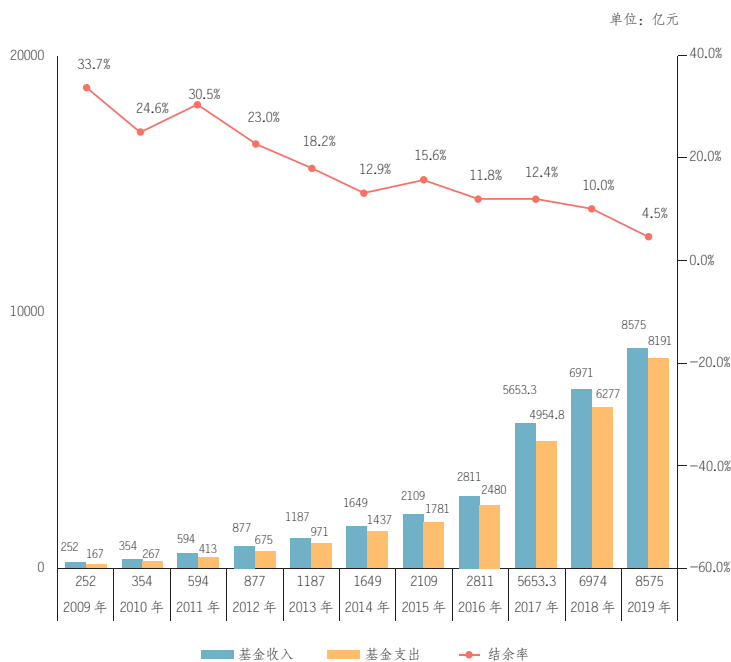
2.4.6 基因 + 民生工程

“基因+民生”本质是特殊阶段、特定区域的应用场景，独立作为章节是为了呼应新冠疫情的宏观调控机制以及未来可能的类似窗口期。基因慧认为这不能作为产业持续发展的模式，但作为践行“科技向善”的理念，是让基因创新科技更好造福人类的战略实施路径之一和市场教育的快捷通道。本节仅作初步分析。

1) 医保控费和基因科技的推广

“集中采购”作为医保控费的方式之一，目前中标药品使用比例为 92.21%。同时，这也为药物研发的成本控制带来极大挑战，平衡市场机制及宏观调控的基础上，开展人口级民生医疗健康服务，或将是开辟新的医保控费方的选择之一。其中，以“无创产前基因筛查”、“新冠核酸检测排查”等为代表的“基因+民生”项目模式是地方政府大规模采购，结合市场多方竞争的机制的探索模式之一。

图 2.42：2012-2019 年医保基金收入和支出情况



信息来源：国家医疗保障局，基因慧整理

对于基因产业而言，由于技术复杂度高、迭代快以及发展周期早，面向政策、资本、临床及大众的市场教育较为滞后。产业机构需要主动和政策机构、临床、科研及终端消费者建立更紧密的连接，包括系统科普、专业推广、市场调研及更多的对话通道。

2) 民生项目的工程范式

对于“基因+民生”的产业发展，基因慧认为是工程范式的范畴。不同于科学研究和常规产业服务，工程范式强调在统一规划下，充分调用资源并组合，搭建市场化运营和宏观调控相结合的平台，实现经济效益、社会效益和生态效益的整体提升。

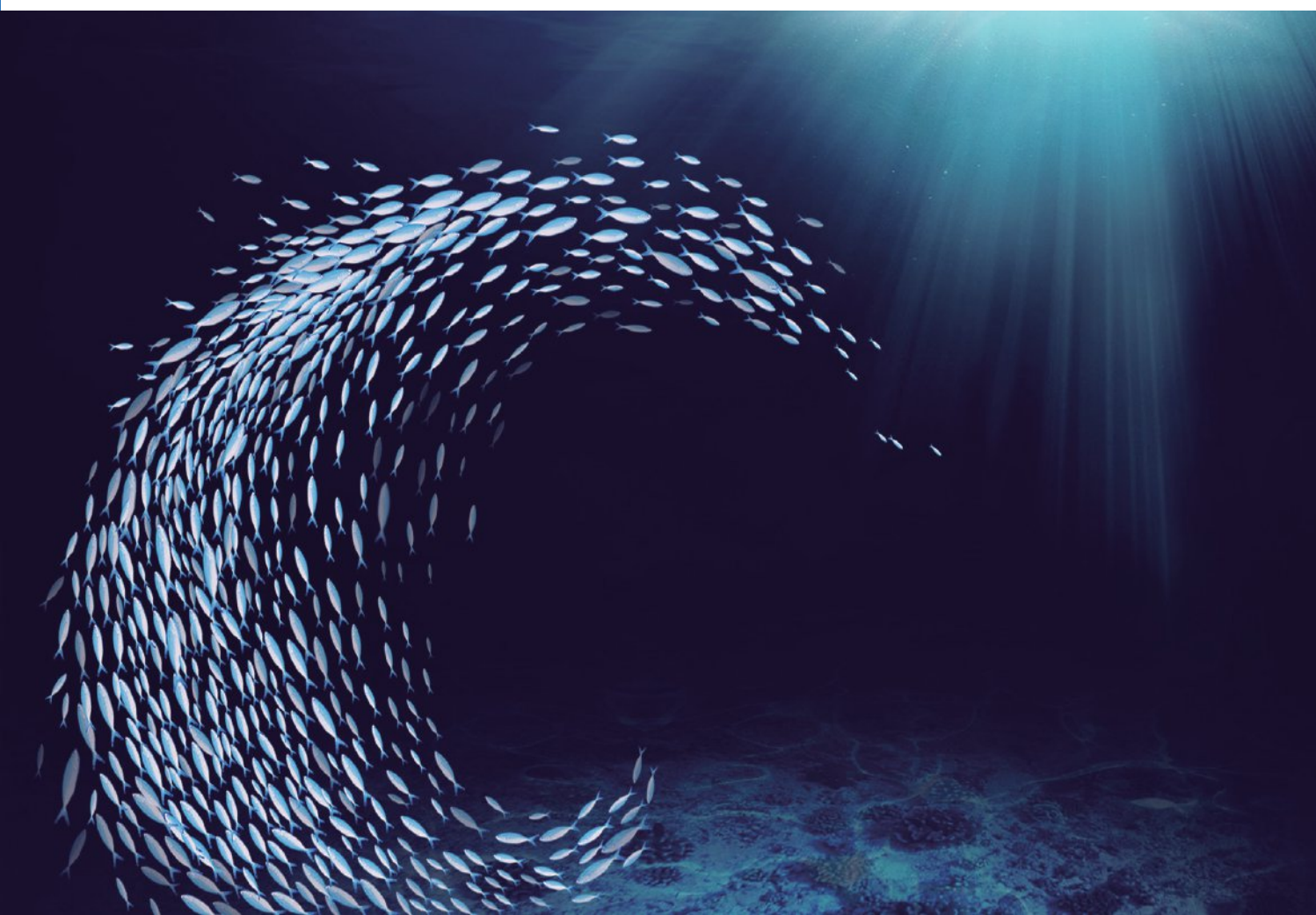
基于工程范式的民生项目，至少包括四大要素：

- 人口级（集中区域，万人级）的规模化需求
- 创造持续性的社会效益、生态效益和经济效益
- 各级政府补贴支付，服务方让利，使得普惠于民
- 基于先进技术、数据等建立实质性、长期的、公共技术服务平台

目前民生服务项目尚在早期，没有形成成熟的机制。可以参照的案例包括北京市的耳聋基因筛查（博奥生物合作），深圳市和河北省的无创产前基因检测等（华大基因提供合作）。

第三部分

基因产业聚集和产业园概况



3.1 基因产业聚集

1) 新兴产业聚集的机遇

2021年是国民经济和社会发展第十四个五年(简称“十四五”)的开局之年。根据“十四五”规划《建议》,“以国内大循环为主体、国内国际双循环相互促进的新发展格局”是核心战略之一。战略的实施重点之一是需求侧管理。自2015年中央提出供给侧结构性改革以来,2020年末中央经济工作会议首次提出需求侧管理。需求侧管理本质是合理地扩大内需,寻找内生动力,推动消费、投资和出口。从空间区位角度看,发展城市圈和都市圈群,例如环渤海、长三角、粤港澳大湾区、成渝经济圈等也呼应这一战略,其中发展战略性新兴产业是基本共识。通过优势互补的区域,优化和稳定产业链,构建以国内大循环为主体、国内国际双循环相互促进的新发展格局。以基因技术为代表的生物技术是各大城市圈和都市圈群的发展产业重点之一。

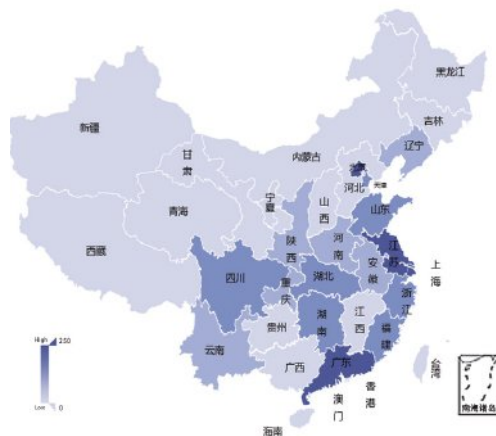
表 3.1: 我国主要城市圈和都市圈群以及产业战略简介

| 城市圈和都市圈群 | 城市和地区组成 | 产业发展战略要点摘录 |
|----------|--|---|
| 环渤海经济圈 | 北京市、天津市、河北省、辽宁省、山东省以及山西省、内蒙古中东部地区 | 海洋开发,发展生物技术与健康等战略性新兴产业 |
| 粤港澳大湾区 | 广州市、深圳市、珠海市、佛山市、惠州市、东莞市、中山市、江门市、肇庆市 | 加快发展先进制造业和现代服务业,培育壮大生物技术等战略性新兴产业,大力发展海洋经济 |
| 长江三角洲城市群 | 江苏省(9): 南京、镇江、扬州、常州、苏州、无锡、南通、泰州、盐城 浙江省(8): 杭州、嘉兴、湖州、绍兴、宁波、舟山、金华、台州 上海(1): 上海 安徽省(8): 合肥、芜湖、滁州、马鞍山、铜陵、池州、安庆、宣城 | 服务经济为主导、智能制造为支撑的现代产业体系。发展电子信息、装备制造、钢铁、石化、汽车、纺织服装等主导产业,培育新一代信息技术、生物产业等新兴产业 |
| 成渝经济圈 | 成都市、重庆市 | 构建新格局: 内陆改革开放高地,高标准市场体系,西部陆海新通道 |

信息来源: 基因慧整理

2) 基因产业聚集到产业集群建设的黄金十年

图 3.1：2020 年国内获得融资的基因企业地理分布



信息来源：基因慧

表 3.2：全国各基因技术区域发展中心及其代表企业

| 区域中心 | 代表性基因企业 |
|------|---|
| 北京市 | 博奥生物、诺禾致源、泛生子、贝瑞和康、吉因加、希望组、安诺优达、元码基因、求臻医学等 |
| 上海市 | 伯豪生物、鹄远基因、思路迪诊断、吉凯基因、锐翌生物、睿昂基因、慧渡医疗、明码科技、和元生物、解码基因等 |
| 深圳市 | 华大基因、华大智造、海普洛斯、微基因、安序源等 |
| 广州市 | 金域医学、万孚生物、燃石医学、达安基因、华银健康、桐树基因、康立明生物、嘉检医学等 |
| 杭州市 | 迪安诊断、诺辉健康、联川生物、瑞普基因、领航基因等 |
| 苏州市 | 亿康基因、贝康医疗、金唯智等 |
| 南京市 | 诺唯赞、世和基因、艾博生物、新格元等 |
| 成都市 | 齐碳科技、23魔方等 |
| 武汉市 | 纽福斯生物、华大智造、吉诺因等 |
| 长沙市 | 圣湘生物、人和未来等 |
| 无锡市 | 药明康德、臻和科技等 |
| 福州市 | 贝瑞基因、福君基因等 |
| 温州市 | 贝眼基因、华域生命健康等 |

信息来源：基因慧整理

根据基因慧统计，2020年国内127起基因企业融资事件中，北京、上海两地的融资企业占比接近一半（45%），北京、上海、深圳、杭州和广州占比超过四分之三（75.6%），可以看出中心城市的聚集性。根据YourMap®数据库显示，国内基因企业超过60%聚集在北京、上海、广东和江苏。

我国基因行业各生物技术细分领域龙头企业也主要集中在以上区域，作为以区域发展独角兽企业或准上市企业，借助区域政府、资本、资源和应用端等多方推动整合产业链，形成产业合力，加快构建产业集群。

国内基因技术领域的头部企业均布局在全国大部分经济发达地区的一线城市/省会，各区域发展中心把基因产业作为重点招商培育的产业之一。基因产业从萌芽期发展到成长期，围绕头部企业打造产业链，并形成基因产业为主体的产业园，逐步形成产业集群，主要得益于以下要素：

① 稳定的政策窗口和市场稳定增长：在“健康中国”和“科技创新驱动”的政策窗口期，特别是新药创制带动的靶点发现、DEL、伴随诊断等间接或直接关联产业发展、以全生命周期健康管理带动的基因体检、肿瘤早筛、DTC等基因大数据基础设施建设、以基因治疗、基因合成、DNA存储等新兴技术带来的第二曲线发展动力。

② 技术发展和资本回暖的双轮驱动：从临床Panel、WES（全外显子组测序）到WGS（全基因组测序），从常规测序到单细胞测序、时空转录组测序，从寡核苷酸合成到染色体合成，从基因编辑到单碱基、双碱基基因编辑，从NGS到纳米孔单分子测序应用临床等，技术持续发展带来新的产品孵化和上市，扩大基因科技应用范围。同时科创板的推出促进了一级资本市场对生物技术类企业的投资热情。“技术+资本”的双轮驱动带来预计未来5-10年的产业持续波浪式增长动力（伴随约每三年一次的波动周期）。

③ 产业生态初步形成：得益于以上两点，基因产业生态初步形成。形成面向科技服务的基因检测、面向医学的基因诊断和基因治疗、面向工业基因合成的广阔多产业格局；从上游测序设备（特别是国产化加速良性竞争秩序形成）和试剂耗材、中游检测服务到下游产品孵化逐步形成完整的产业链。与国外相比，我国基因治疗、基因合成的技术仍有落后，云计算基础设施仍有成本优化的空间。但基于国情发展的无创产前基因检测、新冠核酸检测与国际水平齐平甚至领先，整体上我国的基因产业生态已初步形成，接下来将进入稳定发展时期。

在基因产业进入高速发展时期，基于规模扩大和优化资源配置的需求，产业集群是下一阶段的发展形态，其载体之一便是产业园区（简称“产业园”，下同）。

3.2 国内基因产业园

1) 产业园发展

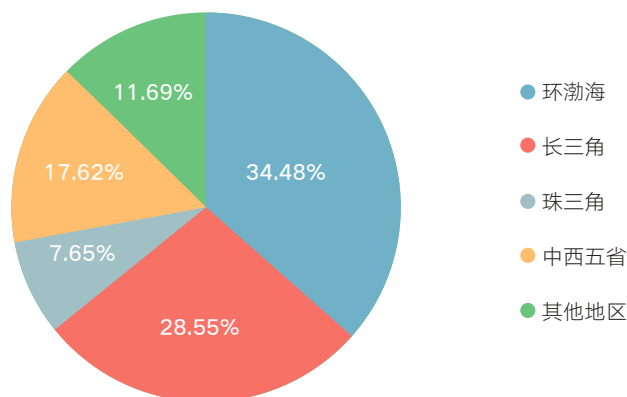
从区域发展角度，由于基因技术的先进性和广阔的转化应用前景，基因产业是各地政府重点发展新兴产业之一。以产业园方式聚集产业供应链、培育头部企业从而实现产业的集群发展。

产业园区是指由政府或企业为实现产业发展目标而创立的特殊区位环境。一般由政府于地理位置优越的地区，统一规划聚集相关领域，通过上下游企业的叠加，串联政府、大学/科研机构和企业等转化转移技术以及整合产业链，打造价值链和推动产业生态。

产业园区属于产业地产范畴。可以追溯到 20 世纪 20 年代的英国和美国，1945 年之后产业地产的开发成为不少国家的经济发展战略。20 世纪 50 年代中期后的城市郊区产业地产开发，与疏散中心城市压力、信息技术和高速公路的发展相伴而生。在发展中国家，20 世纪末开始的出口加工区随新国际分工的深入、产业转移而设立。在我国，“园区”是一个集合概念，目前朝着集合新兴产业链企业方向发展，以资本或地方政府为主导，吸引头部企业和优秀创新企业入驻，培育新兴产业集群。

2) 国内基因产业园概况

图 3.2：2018 年所调研的园区的生物产业总产值分布



信息来源：国家科技部生物技术发展中心

在国内，除了少部分独立发展基因产业的园区外，大部分基因产业集群被划分到生物医药

产业园，主要分布在长三角、环渤海、粤港澳大湾区、成渝经济圈等成熟的生物医药产业集群区域。根据2019年底国家科技部生物技术发展中心发布的《2019中国生物医药产业园区竞争力评价及分析报告》，2018年我国园区生物医药产业总产值约1.82万亿元，增长速度为16.95%，生物医药产业聚集明显，主要体现在环渤海、粤港澳大湾区、珠三角三大区域集聚化发展，东中西部区域发展不平衡。

表 3.3: 主要生物医药产业园 / 基因产业相关园区

| 园区 | 位置 | 创建 | 占地 (km ²) | 建面 (km ²) | 入驻 企业 | 上市 企业 | 总产值 (亿元) | 授权 专利 | 产业布局 |
|---------------|------------------|-----|--------------------------|--------------------------|----------|----------|-------------|----------|--|
| 苏州生物医药产业园 | 苏州工业园区星湖街218号 | 15年 | 2.1 | >0.92 | 900 | 38家 | 780 | 2258 | 电子信息、机械制造主导，大力发展生物医药、人工智能、纳米技术应用 |
| 北京中关村生命科学园 | 北京市昌平区生命科学园路29号 | 21年 | 7.2 | >1.37 | 528 | 24家 | >1860 | 2198 | 医药研发生产、精准医疗和细胞治疗为特色的医疗服务、医疗器械三大领域 |
| 上海张江生物医药基地 | 上海市浦东新区哈雷路899号 | 27年 | 3.0 | / | >600 | >35家 | 721 | >1000 | 化学制药、生物制药、医疗器械三大产业集群；基因测序、细胞治疗、智慧医疗等新兴产业 |
| 武汉光谷生物城 | 武汉市东湖开发区高新大道666号 | 13年 | ~30 | 6.64 | 2000 | 33家 | 1877 | 364 | 光电子、生物技术为两大战略性支柱产业 |
| 深圳坪山生物医药创新产业园 | 深圳市坪山区金辉路14号 | 8年 | 0.12 | 0.22 | 74 | 4家 | 88 | / | 重点发展医疗器械、生物制药和生物服务领域 |

信息来源：基因慧

由于人才、创新企业及金融环境等产业基础发展的差异，加上各地政策扶持、产业规划、园区服务等要素的差异，全国各区域中心生物医药产业相关园区发展呈现梯队差异。以发展时间起点为主线，我们把国内关注基因产业的园区区域分成三大梯队：

第一梯队为北京、上海、广州。代表产业园（产业聚集地）包括中关村生命科学园、张江生物医药基地、广州生物岛等。在已有的规模体量和品牌基础上，为寻找新的增长点，各园区通过投资组合方式实行纵向整合资源，例如，将基因检测企业与基因药物研发结合实现诊疗一体化。同时，作为老牌产业园，其规模性和组织惯性使得在新一轮创新竞赛（“抢人才”、“抢项目”）中人处于领先地位。

第二梯队为深圳、南京、成都、武汉、苏州等。在新一轮创新竞赛中，深圳的光明新区、坪山新区、南京江北新区、成都高新区、温江区、武汉光谷等提供极具优势的政策和天使母基金等，快速引进“独角兽”企业。但相对先进的硬件设置配套，产业创新服务等软件配套还需继续优化升级，以加速创新项目的落地转化。尤其是苏州及周边城市对专业孵化器、投资、园区规划综合解决方案的重视，吸引研发中心和专业人才落地，有望在基因治疗、基因合成、免疫药物等最新领域占得先机 and 开辟新的高地。

第三梯队为石家庄、重庆、长沙、泰州、福州等。在最新的园区版图中，我们注意到了部分二三线城市相对完善的产业规划和创新服务。

2) 重点产业园介绍

① 中关村生命科学园

图 3.3：中关村生命科学园规划图



信息来源：中关村生命科学园

北京中关村生命科学园是北京市政府、国家科技部根据国务院关于加快中关村科技园建设的批复，启动北京高科技“248”重大创新工程所做出的重大战略部署，是连通未来科学城、中关村科学城的重要聚合点，在北京全国科技创新中心“三城一区”主平台中占据重要位置。

园区总占地面积 7.2 平方公里，2000 年 11 月 25 日正式开工，一二期已基本建成，三

期正在推进开发建设，2017年亮相规划占地面积4.7平方公里。接下来，生命科学园将加快建设具有全球领先水平的“生命谷”。

根据《中关村生命科学园发展报告2019》，截至2019年底，园区共有企业528家，基因检测企业38家，基因药物企业11家；2019年园区企业技工贸总收入1860.54亿元，园区企业总利润173.50亿元，进出口总额13.67亿元；园区企业累计申请知识产权8969项，其中专利3939项。

北京地区聚集了贝瑞和康、诺禾致源和泛生子等上市龙头企业，三家公司均集中在中关村生命科学园，带动产业链上下游资源集聚。截止2019年一共集聚了吉因加、百世诺等38家基因检测企业，以及博雅辑因、合生基因等11家基因药物企业，打造以“医药研发生产+医疗服务+医疗器械”为主导方向的重点领域产业聚集。中关村生命科学园在国内基因产业园区位居前列，在市场效应、公共服务及资本人力等资源上反哺本土基因企业发展。

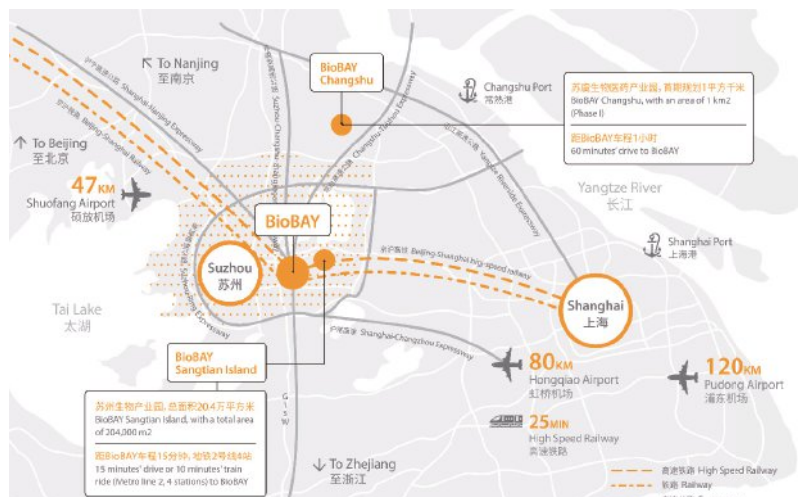
中关村生命科学园在运营机制创新方面的创新，为鼓励北京市生物医药原创性项目发展，按照“小机构、强服务、专业化”的原则，组建了中关村生命科学园管委会，学习借鉴前海合作区，将涉及政府审批的工作进行集中整合，设立审批服务中心，提供全方位、一站式政务服务；其次，为推动经营模式向“轻资产、强服务、活机制”转变，将一、二期建成区与三期建设区进行剥离；此外，建设中关村科技金融超市，引入投融资机构，不断完善园区投融资体系。公司联合中发创投和启赋领创（团队）共同发起设立了北京生命科学园创新投资基金。但是在进一步塑造和提升生命园区品牌影响力近年稍有乏力。

代表基因企业：博奥生物、诺和诺德、诺禾致源、贝瑞基因、泛生子、博雅辑因、原能细胞等。

基因慧认为，中关村生命科学园的发展紧跟1999年的“全国技术创新大会”，以生物医药作为主导方向，20年来聚合机制、人才、技术、资本、服务等要素，吸引了程京院士（博奥生物）、贺福初院士（北京蛋白质组研究中心、“国际人类肝脏蛋白质组计划”执行总部）、王晓东与邓兴旺（北京生命科学研究所）、施一公（诺诚健）、饶颖与罗敏敏（北京脑中心）等一系列科技带头人及其机构落地。在新一轮的战略性新兴产业的站中仍占据领先优势。其核心优势除了以上常规园区服务外，还基于战略投资的产业协同，例如“基因检测+基因治疗（新药研发）”，贯穿焦点产业的上中下游布局，并积极对接海外市场。未来看点是生物创新药和创新医疗器械的产业纵向探索，从生物医药到生命健康横向创新网络的延伸，以及知识产权交易和数字化供应链体系的建设。

② 苏州生物医药产业园 (BioBAY)

图 3.4: 苏州生物医药产业园示意图

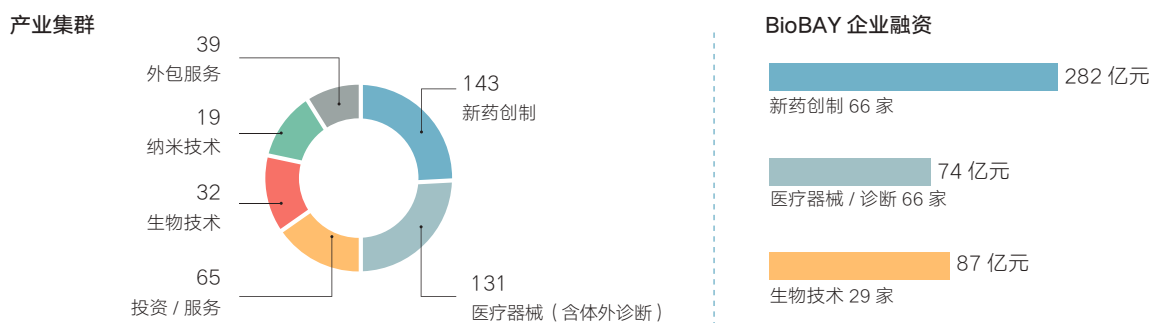


信息来源：BioBAY 官网

苏州生物医药产业园 (BioBAY) 前身是苏州生物纳米科技园。一期项目于 2007 年开园, 目前包括三大园区: 苏州生物医药产业园一期、二期和位于常熟市的苏虞生物医药产业园。BioBAY 是苏州工业园区重点发展生物医药产业的创新载体, 一期项目于 2007 年开园, 用于早期创新型生物医药项目的培育与孵化 (总建筑面积 80 万平方米), 二期项目于 2015 年, 作为高端生物医药产业化基地 (占地 20.4 公顷, 总建筑面积 29 万平方米)。目前一期和二期已全部启用, 三期项目正在建设中, 四期项目位于园区上市企业产业园, 规划占地 350 亩, 五期项目位于园区上市产业园南区, 规划占地 210 亩。据悉, 该园区五期所有项目均被纳入江苏自贸区苏州片区实施范围。此外, 还包括位于常熟的苏虞生物医药产业园, 已经形成生物医药、医疗器械为主导的产业集群, 定位为药物开发、医疗器械和生物技术三大方向创新创业的“孵化器和加速器”。

园区在借鉴新加坡的成功模式, 率先将“一站式”服务概念引入国内, 包括生物医药企业办理出入境特殊物品卫生检疫审批等。除了常规的人才引进和奖励机制, 根据药物研发阶段成果 (如获得临床试验批件、完成二期临床等) 给予奖励。并引进中科院上海药物所、中科院上海生化细胞所、医学科学院系统医学研究所等国家级重大科研机构、美国冷泉港实验室亚洲中心、牛津大学苏州先进研究中心、哈佛大学韦茨创新中心等国际重大创新机构。

图 3.5：苏州生物医药产业园的产业集群及融资



信息来源：BioBAY 官网

BioBAY 的最大特色是产业创新服务，具体地说，包括将园区内的公共技术服务平台整合成立为全资子公司“百拓”（BioTOP），专注创业企业孵化，成为具有 CNAS 资质的独立第三方分析检测技术服务公司，为园区内的生物医药企业提供分析检测、生物技术服务、试剂耗材采购、人员技术培训到生物材料国际物流平台的配套服务。

图 3.6：苏州生物医药产业园的 IVD 布局企业



信息来源：BioBay 官网

建立基金与直投结合的 BioCAPITAL 产业基金，帮助园区企业融资问题。其中，与国内基金合作的基金包括通和毓承、元生创投、元禾原点、金石生物等；直投企业包括信达生物、苏桥生物等企业。

搭建由高端合作论坛与科技联盟组成的产业联盟，为园区企业建立专业的资源交流及合作平台，例如冷泉港亚洲会议、新药创始人俱乐部等。

代表企业：信达生物、康宁杰瑞、基石药业、金唯智、为真生物等。

基因慧认为，苏州生物医药产业园的初始化得益于和新加坡的合作、借鉴及融合，其提出的“一站式”服务后来得到诸多园区的效仿，而专门为此成立专公共技术服务平台公司百拓更是业内创新典范。生物医药作为园区三大战略性新兴产业之一，目前聚集了430余家相关的高科技研发企业，形成了新药创制、医疗器械、生物技术等产业集群。核心优势是以基金为依托，成立创新企业孵化器，大力扶持初创型企业，搭建产业信息与资源共享平台。而依托ChinaBio生物产业合作论坛、中国医药创新与投资大会、冷泉港亚洲会议中心等高端论坛平台带来全球前沿资讯及人才聚集，体现了这个江南胜地的美而开放。目前国内包括总部在北京、上海等地的众多基因企业把研发机构设置在BioBAY，未来对于知识产权的先行先试，尤其是在苏州自贸区的政策便利下，在技术驱动的产业格局下，有望实现从第二梯队进入第一梯队。

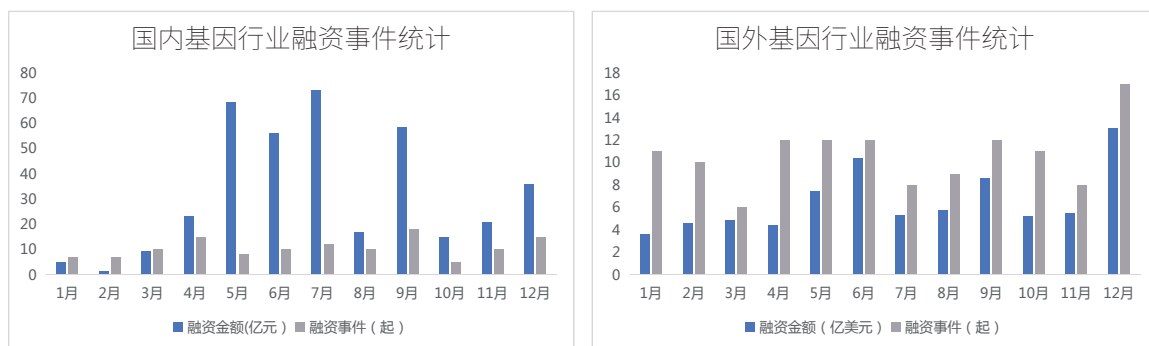
第四部分 资本市场分析



4.1 国内外投融资分析

根据 YourMap® 数据库，2020 年 1 月 1 日至 12 月 31 日，国内基因行业发生 127 起投融资事件，总金额达 386.64 亿元人民币，融资企业主要分布在一线城市。其中，北京、上海两地的融资企业占比达 45.5%，北京、上海、深圳、杭州和广州占比接近 75%。

图 4.1：2020 年国内外基因行业融资事件及金额

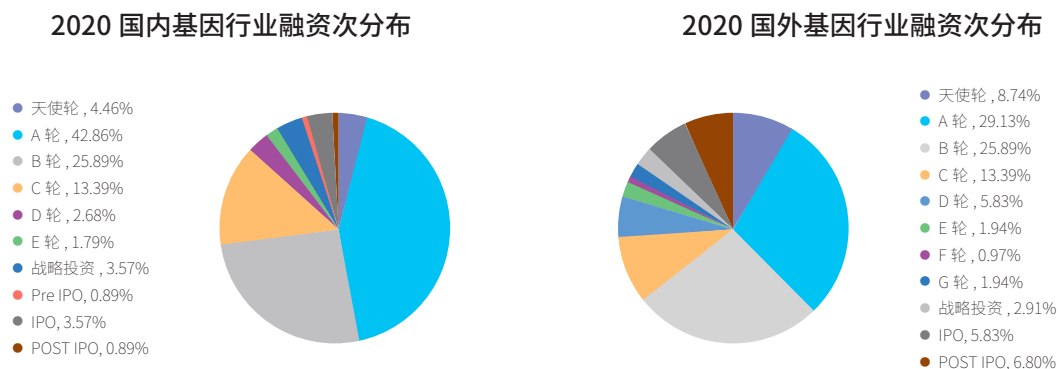


数据来源：Yourmap®

从融资阶段来看，基因行业融资阶段偏早期。其中，国内天使轮到 B 轮的融资的占比超过 73%，国外天使轮到 B 占比 64.08%。国内 5 月份、6 月份、9 月份融资金额较高，其中 5 月份华大智造融资 10 亿美元，占当月整体融资金额近 96%；6 月份肿瘤赛道企业泛生子和燃石医学赴美上市，分别募资 2.6 和 2.5 亿美元；9 月融资也主要集中在肿瘤赛道，包括桐树基因、思路迪诊断、臻和科技等在内的肿瘤精准医疗企业共融资 33 亿元，占当月融资金额超过一半。

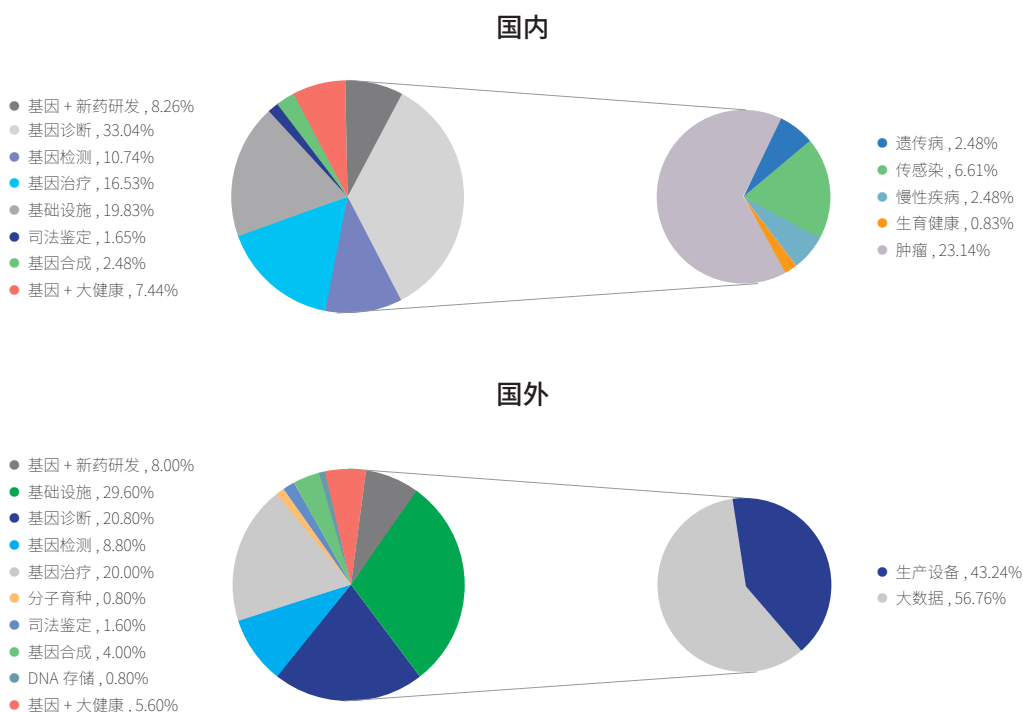
根据 YourMap® 数据库，2020 年全年，国外基因行业共发生 115 起投融资事件，融资金额 78.64 亿美元。其中发生 13 起并购，总计金额达 484.7 亿美元，特别地，阿斯利康对 Alexion 的收购和 Illumina 对 Grail 的收购占了整体的 97%，阿斯利康对 Alexion 的收购金额高达 390 亿美元，Illumina 对 Grail 的收购金额为 80 亿美元。

图 4.2：2020 年国内外基因行业企业融资轮次分布



数据来源：Yourmap®

图 4.3：2020 年国内外基因行业融资企业赛道分布



数据来源：Yourmap®

从以上数据来看，基因行业融资的三大热门赛道是基因诊断、基础设施和基因治疗，只是国内外侧重有所不同。国内的融资较多集中在基因诊断领域，其中 70% 的融资企业集中在肿瘤检测赛道。在国外融资事件最多在基础设施领域，其中 BT 基础设施和 IT 设施的比例接近一半。这也在一定程度上反映了国内外产业聚集的区别，国外企业在产业链上游具有竞争优势，国内基因企业主要聚集在中游的检测服务。

4.2 国内外准上市基因企业简析

表 4.1：国内外准上市基因企业一览

| 企业名称 | 成立时间 | 所在国家 | 企业简介 | 2020 年资本运作情况 |
|------------------------------|--------|------|---|---|
| 诺唯赞 | 2012 年 | 中国 | 致力于酶和抗体产品研发，产品涵盖体外诊断、高通量测序和生命科学研究等领域，主要有 IVD 试剂与原料、逆转录、PCR 系列等。 | 2020 年 3 月完成了 5.5 亿元人民币的 C 轮融资；2020 年 6 月 22 日-2020 年 9 月 22 日完成了上市辅导。 |
| 华大智造 | 2016 年 | 中国 | 以仪器设备、试剂耗材等相关产品的研发、生产和销售为主要业务，目前已形成基因测序仪业务和实验室自动化业务两大板块，并围绕全方位生命数字化布局了如远程超声机器人等新兴领域产品。 | 2020 年 1 月、4 月、5 月、6 月完成了四次增资，总股本为 3.72 亿股，10 月上交所受理了华大智造在科创板的首发申请，本次融资金额 25.28 亿元。 |
| 睿昂基因 | 2012 年 | 中国 | 以体外诊断产品的研发生产与销售为主营业务，其主要产品是分子诊断试剂，为实体瘤、血液病等疾病患者提供精准检测。 | 2020 年 6 月上交所通过睿昂基因在科创板的首发申请，拟发行不超过 1,390.00 万股，拟募集资金 8.17 亿元。 |
| 华银健康 | 2015 年 | 中国 | 以检测诊断技术服务为核心的综合性健康医疗集团企业，拥有涵盖病理诊断、医学检验、精准医学、远程诊断、遗传咨询、临床研究等多个领域的临床诊断与医学高新技术平台。 | 2020 年 4 月完成 C 轮 6 亿人民币融资，12 月完成 1 亿元 pre-IPO 融资。 |
| 诺辉健康 | 2013 年 | 中国 | 公司业务主要为癌症早筛，目前获 NMPA 批准两款结肠癌筛查产品，在研管线包括胃癌和宫颈癌筛查产品。 | 2020 年 4 月、7 月分别完成了 D、E 轮融资，金额为分别 2000、3000 万美元。 |
| 联川生物 | 2006 年 | 中国 | 以基因测序服务为出发点，以基因诊断试剂盒为驱动力，以基因合成成为未来发展方向的基因科技公司，积极布局单细胞测序、液态活检、核酸原位合成技术等前沿领域，致力于打造国产基因科技知名品牌。 | 2020 年 6 月联川生物完成超 1.2 亿元的 B 轮融资，并筹划在科创板上市。 |
| 世和基因 | 2008 年 | 中国 | 致力于临床肿瘤精准分子检测、液体活检及临床转化研究，已推出大 Panel 实体瘤 NGS 基因检测。 | 2019 年宣布完成最新一轮 8 亿元融资；2020 年 10 月 16 日，华泰联合证券已完成对世和基因的上市辅导工作。 |
| 吉凯基因 | 2002 年 | 中国 | 致力于创新靶点药物的研发，拥有抗体开发平台和细胞治疗品种开发平台。 | 2020 年 4 月完成了 C 轮 4 亿元融资。 |
| 臻和科技 | 2014 年 | 中国 | 以二代测序技术和生物信息学为核心，提供无创为主的肿瘤个性化精准诊疗和伴随诊断。 | 2020 年 9 月完成了 E 轮 10 亿元融资。 |
| Grail | 2016 年 | 美国 | 致力于研发癌症筛查检测技术，其液体活检技术能够检测出 50 多种不同类型的疾病。 | 2020 年 5 月完成了 3.9 亿美元的 D 轮融资，9 月被 illumina 以 80 亿美元收购，同月其向 SEC 提交了上市申请。 |
| DNAexus | 2009 年 | 美国 | 基因云服务提供商，将生物信息软件、工具、流程等部署到云平台，实现模块化、自动化和可视化等领域，为基因公司的大数据分析和数据管理提供云平台服务。 | 2020 年 6 月完成了 1 亿美元的后阶段融资。 |
| Oxford Nanopore Technologies | 2005 年 | 英国 | 单分子测序仪研发，测序仪产品包括 MinION、GridION X5 和 PromethION 等。 | 2020 年 5 月、10 月完成了金额分别为 4840、8440 万英镑的战略融资。 |

数据来源：基因慧整理

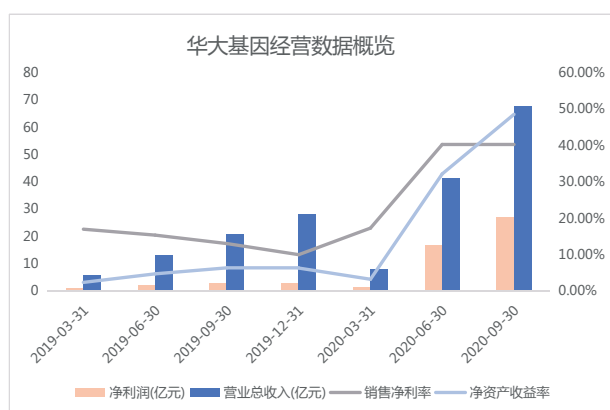
根据 2020 年投融资市场情况以及企业业务，基因慧梳理了国内外基因行业的准上市企业（见表 4.1），在仪器设备及配套检测试剂研发领域的代表企业包括华大智造、诺唯赞和 Oxford Nanopore Technologies 等，2020 年 10 月华大智造在科创板的首发申请已获上交所受理，诺唯赞 2020 年 9 月完成了上市辅导，Oxford Nanopore Technologies 于今年完成了两轮战略融资。肿瘤已经成为了一个重要的赛道，基因慧认为该领域准上市企业包括臻和科技、世和基因、诺辉健康、睿昂基因等；此外，基因慧认为综合医疗服务平台华银健康和创新药研发服务企业吉凯基因均是潜在上市企业。

4.3 国内外上市企业分析

基因慧统计了沪深两市涉及基因诊断概念的 47 家企业，截至 2020 年 12 月 31 日总市值 9721 亿元人民币（简称“元”，下同），全年该板块指数上涨 35.88%。这 47 家企业主要提供科研和临床级基因检测服务、分子诊断 IVD、第三方医学实验室检测服务以及以间接方式参与基因业务。47 家基因行业企业主要在创业板上市，42.6% 企业为创业板上市公司。随着科创板上市规则逐步细化，预计未来科创板将成为基因行业企业上市主阵地，目前已有多数基因行业企业在科创板上市或计划上市，例如圣湘生物于 2020 年 8 月在科创板上市，华大智造、之江生物等企业在科创板上市进程中。

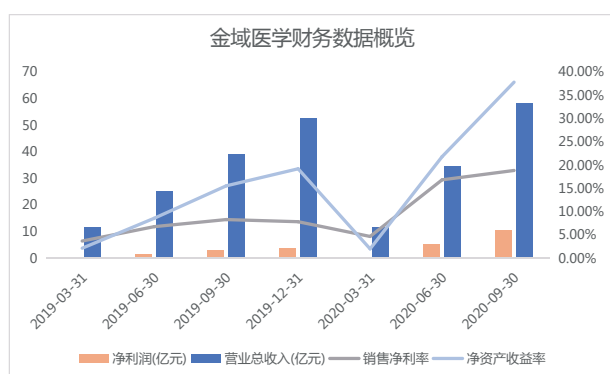
受疫情影响，大多数基因行业上市企业第一季度的营收环比出现大幅下降，但同比变化幅度呈现上涨或者平稳态势，第二、三季度营收实现环比同比双增长。二、三季度由于销售净利率增长，2020 年基因行业上市企业呈现高净资产收益率状态。具体参见以下 8 家上市企业。

国外的产业结构和资本市场比国内成熟，上市企业覆盖基因行业上、中、下游，主要业务涉及仪器及试剂研发、第三方医学实验室、以及科研和临床基因检测服务等。与国内上市企业相比，国外基因行业上市企业在 2020 年的表现不一，在 2020 年受疫情影响较大，具体如下：



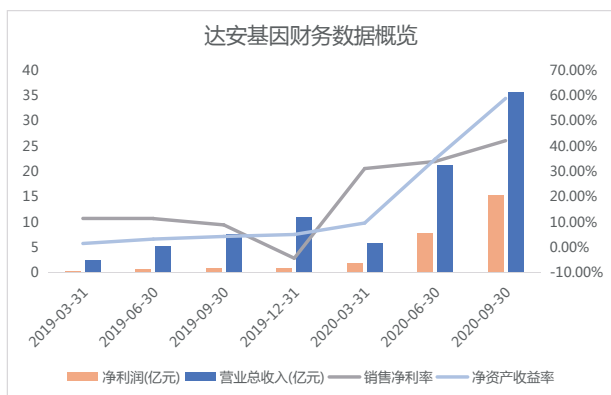
华大基因 2020 年前三季度营业收入分别为 7.91、41.08、67.52 亿元，分别增长 35.78%、218.08%、225.82%。2020 年前三季度净利润 1.4、16.51、27.05 亿元，同比上涨 42.59%、734.19%、901.68%。前三季度销售净利率分别为 17.25%、40.24%、40.46%，净资产收益率分别为 3.19%、32.15%、48.52%。

华大基因的业绩增长主要归因于新冠核酸检测服务，尤其是海外市场；具有竞争优势和创新典范的是基于“火眼”的工程范式。未来看点是乳腺癌基因检测小 Panel 的可能获证、传感染的后续产品及方案以及基因合成服务等。



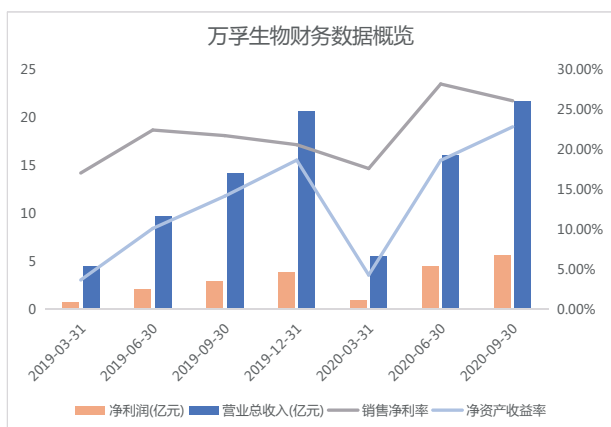
金城医学 2020 年前三季度营业收入分别为 11.71、34.75、58.27 亿元，同比增长率分别为 0.57%、36.63%、48.65%。前三季度净利润分别为 0.48、5.56、10.55 亿元，同比增长分别 13.14%、223.71%、230.65%。前三季度销售净利率分别为 4.72%、16.86%、18.87%，净资产收益率分别为 2.06%、21.82%、37.80%。

金城医学作为第三方医学实验室的头部企业之一，业绩也受益于核酸检测业务，截至 9 月末，金城医学累计核酸检测量超过 2200 万人份。未来看点是数字化转型后结合战略投资带来新业务和新模式的开拓。



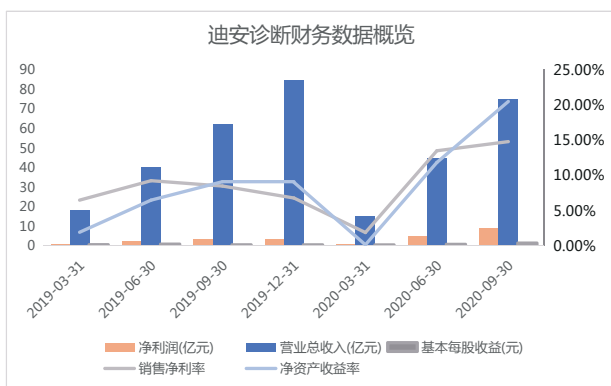
达安基因 2020 年前三季度营业收入 5.89、21.33、35.60 亿元，同比增长 133.16%、313.63%、363.61%；净利润分别为 1.86、7.78、15.37 亿元，同比增长 559.37%、1186.48%、1817.41%；销售净利率分别为 31.17%、33.96%、42.19%；净资产收益率分别为 9.63%、34.90%、58.89%。

达安基因作为国内四大第三方医学实验室的头部企业之一，业绩受所生产的新冠核酸检测试剂盒及国内成熟的渠道驱动；未来看点是海外市场的开拓以及实际控制人变更后的重塑格局。

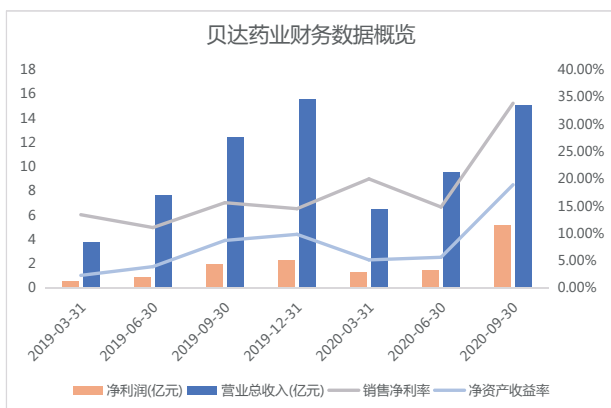


万孚生物 2020 年前三季度营业收入为 5.52、16.07、21.73 亿元，同比增长 21.92%、66.01%、52.60%；净利润分别为 0.98、4.49、5.66 亿元，同比增长 34.82%、117.42%、95.04%；销售净利率分别为 17.63%、28.21%、26.11%；净资产收益率分别为 4.30%、18.65%、22.85%。

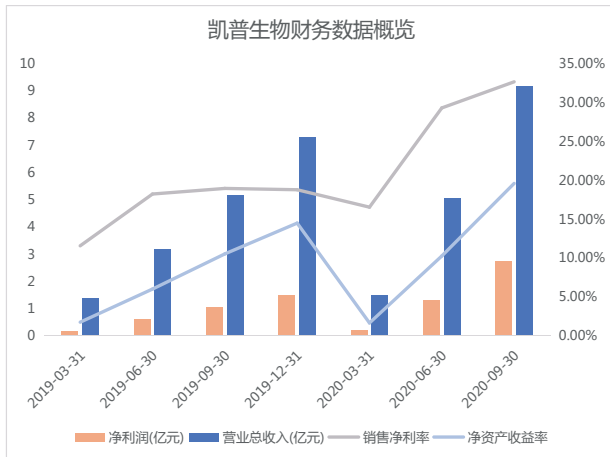
万孚生物除了在新冠抗原检测方面积极参与科技抗疫之外，作为国内 POCT(即时检验)的龙头企业之一，在分级诊疗和基层医疗建设的驱动下面临极佳发展窗口期。



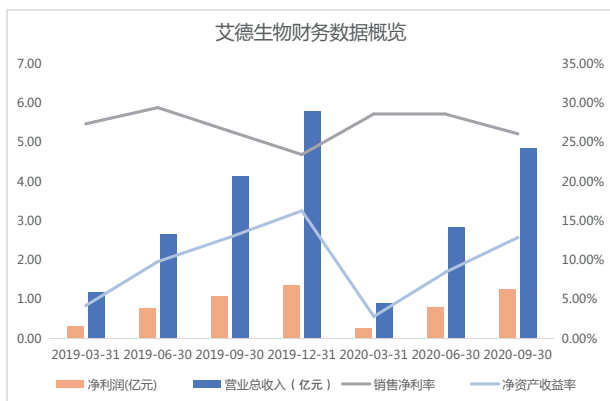
迪安诊断 2020 年前三季度营收分别为 15.33、44.73、74.72 亿元，第一季度同比下降 16.50%，第二、三季度同比增长 11.99%、20.33%；净利润分别为 0.07、5.01、8.99 亿元，第一季度同比下降 90.83%、第二、三季度同比增长 102.19%、155.69%；销售净利率分别为 1.91%、13.52%、14.82%；净资产收益率分别为 0.17%、11.86%、20.52%。



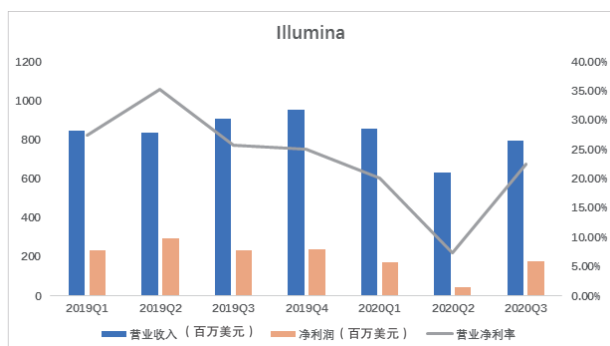
贝达药业 2020 年前三季度营业收入分别为 6.47、9.52、15.08 亿元，同比增长 72.63%、24.92%、21.25%；净利润分别为 1.30、1.44、5.14 亿元，同比上涨 152.36%、64.65%、158.80%；销售净利率 19.98%、14.84%、33.82%；净资产收益率 5.16%、5.64%、18.91%。



凯普生物 2020 年前三季度营业收入分别为 1.50、5.06、9.17 亿元，同比增 9.39%、59.44%、77.10%；净利润分别为 0.20、1.29、2.73 亿元，同比增长 15.57%、115.43%、160.29%；销售净利分别为 16.54%、29.30%、32.66%；净资产收益率分别为 1.65%、10.26%、19.59%。

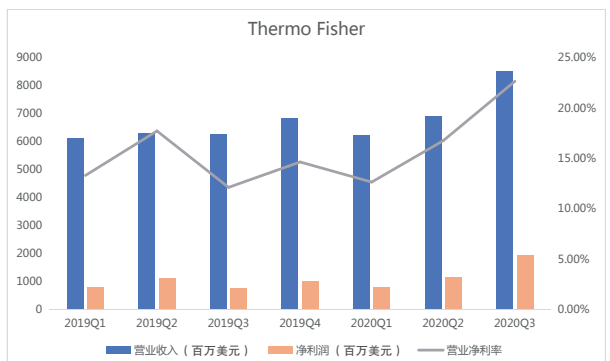


艾德生物 2020 年前三季度营业收入分别为 0.91、2.83、4.84 亿元，第一季度同比下降 23.96%、第二、三季度同比上涨 6.44%、17.35%；净利润分别为 0.26、0.81、1.26 亿元，第一季度同比下降 20.48%、第二、三季度同比上涨 3.38%、15.87%；销售净利率分别为 28.58%、28.55%、26.06%；净资产收益率分别为 2.83%、8.49%、12.88%。



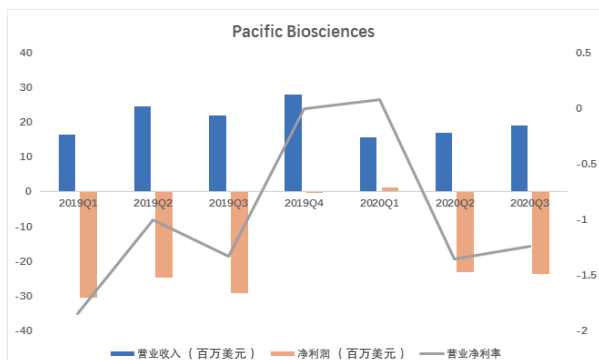
Illumina 在 2020 年前三季度营业收入 859、633、794 百万美元，同比增长 1.54%、-24.46%、-12.46%；净利润 173、47、179 百万美元，同比上涨 -25.75%、-84.12%、-23.50%；营业净利率 20.14%、7.42%、22.54%。

Illumina 的前三季度业绩下滑主要是科研用户受疫情影响较大，而临床市场尚未完全成熟，特别是面临 MGI 的市场冲击。同时测序消费品营收在 Q3 仍有增长。未来看点收购 Grail 后的肿瘤早筛、临床全基因组测序服务以及 DTC 业务。

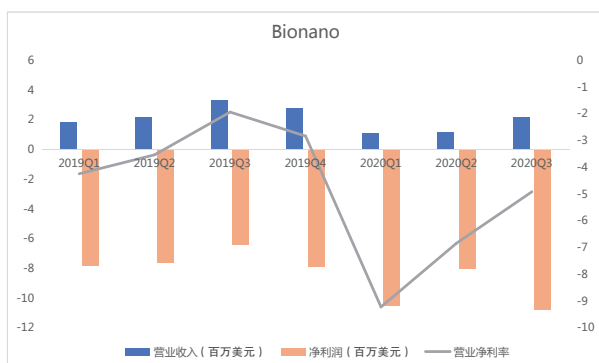


Thermo Fisher 在 2020 年前三季度营业收入分别为 6230、6920、8520 百万美元，同比上涨 1.71%、9.49%、35.89%；净利润分别为 788、1160、1930，第一季度比去年同比下降了 3.31%，第二、三季度比去年同期上涨了 3.57%、153.95%；营业净利率分别为 12.65%、16.76%、22.65%。

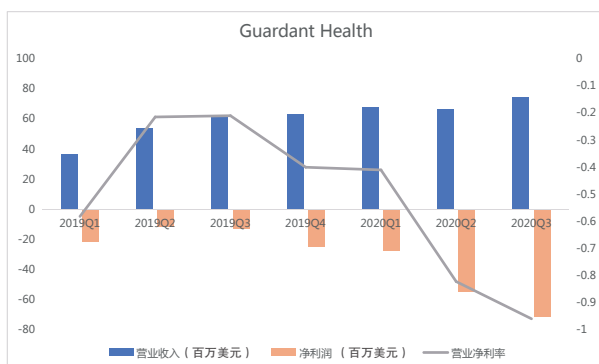
在新冠疫情下，第三季度收入远高于预期，其生命科学业务收入达到 34.24 亿美元，实验室产品收入占据 97%，体现了在 PCR 仪器耗材等领域的稳固龙头地位，以及多元化产品组合带来业绩稳定的一惯性。未来看点是其药品服务在新冠疫苗治疗项目上的表现。



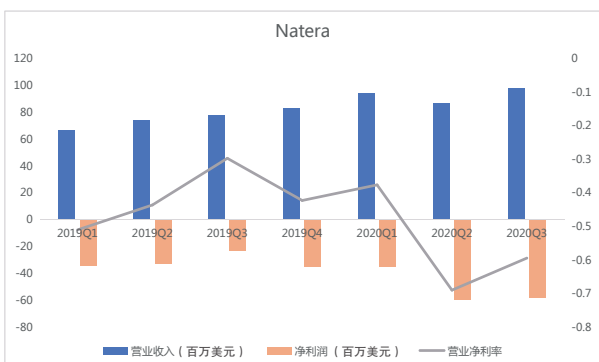
Pacific Biosciences 在 2020 年前三季度营业收入分别为 15.6、17.08、19.08 百万美元，同比下降了 5.02%、30.63%、12.95%；净利润分别为 1.26、-23.09、-23.71 百万美元。



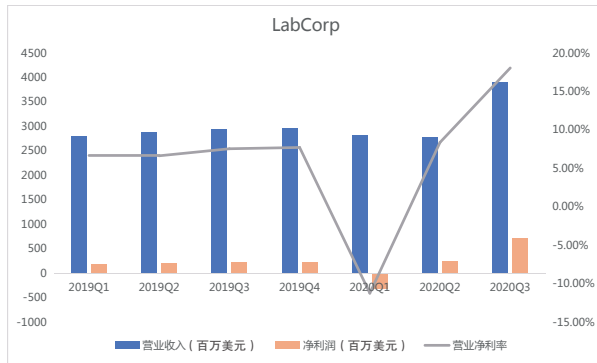
Bionano 在 2020 年前三季度营业收入分别为 1.14、1.18、2.196 百万美元，同比下降了 38.44%、45.62%、33.66%，净利润分别为 -10.51、-8.07、-10.792 百万美元。



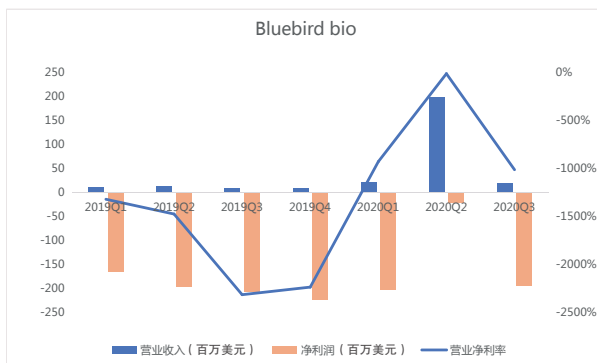
Guardant Health 在 2020 年前三季度营业收入分别为 67.51、66.34、74.57 百万美元，同比上涨 84.18%、22.90%、22.55%；净利润分别为 -27.73、-54.64、-71.67 百万美元。



Natera 在 2020 年前三季度营业收入分别为 94.01、86.47、98.14 百万美元，同比上涨 40.68%、16.29%、25.97%；净利润分别为 -35.37、-59.64、-58.32 百万美元。



LabCorp 在 2020 年前三季度营业收入分别为 2820、2770、3900 百万美元，第一、三季度同比上涨 1.03%、33.11%，第二季度比去年同期下降了 3.88%；净利润分别为 -317.2、231.6、703.4 百万美元，第一季度比去年同期下降了 270.63%，第二、三季度同比上涨了 21.45%、218.71%；第二、三季度营业净利率有所上升，分别为 8.36%、18.04%。



Bluebird bio 在 2020 年前三季度营业收入分别为 21.86、198.89、19.27 百万美元，同比增长 75.29%、1395.86%、116.27%；净利润分别为 -202.61、-21.47、-194.75 百万美元。

第五部分 产业创新案例



5.1 诺唯赞

1) 企业简介

诺唯赞是一家围绕酶、抗原、抗体等功能性蛋白及高分子有机材料进行技术研发和产品开发的生物科技企业，依托于自主建立的关键共性技术平台，先后进入了高通量测序、分子诊断酶原料和生命科学研究、生物医药、体外诊断等多个领域，是国内少数同时具有自主可控上游技术开发能力和终端产品生产能力的研发创新型企业。

新冠肺炎疫情爆发期间，2020年1-6月累计为新冠核酸检测试剂生产企业提供了超过2亿人份的核酸检测试剂关键原料，同时相关试剂出口南美洲和欧洲等30多个国家和地区，助力全球疫情防控。

2) 业务及产品介绍

诺唯赞高通量测序试剂覆盖目前全部主流的二代和三代测序平台，并可配套多种自动化建库工作平台。这些产品可覆盖肿瘤检测、病原检测、生殖健康等临床检测应用和用于科学研究的单细胞、转录组、染色质开放性、甲基化等应用。

图 5.1：诺唯赞高通量测序产品一览表



信息来源：诺唯赞

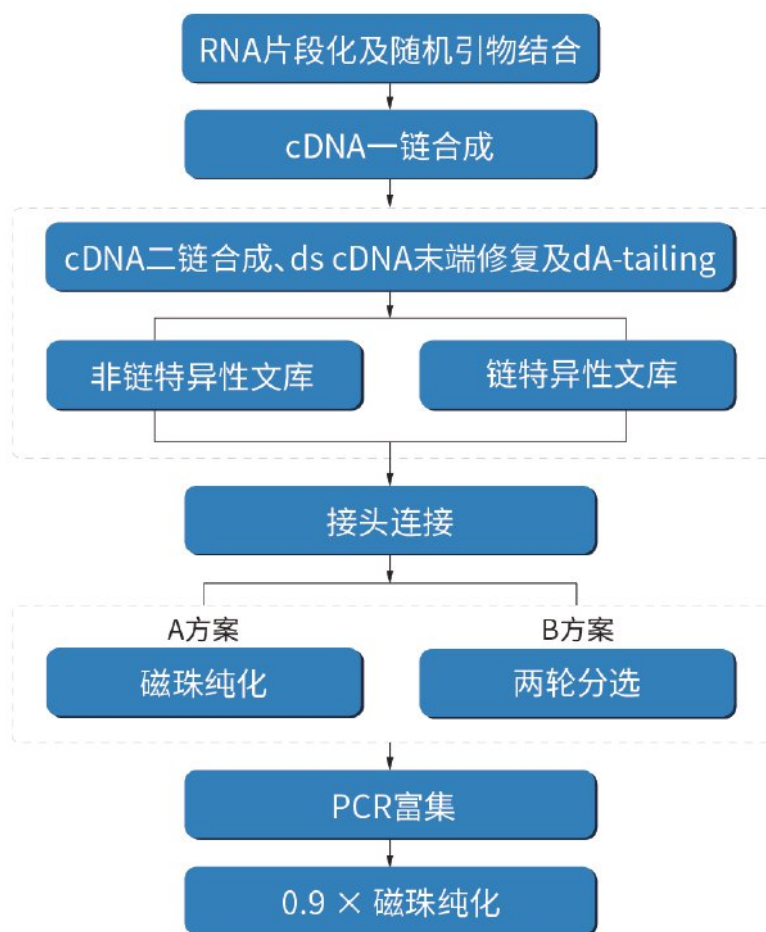
3) 运营概况

① 病原检测领域

在病原 mNGS 检测领域，诺唯赞开发高通量测序相关产品，提供从病原样本保存、核酸提取到文库制备等湿实验部分全套解决方案，致力于缩短常规病原检测周期、提升检测准确度等。

针对宏基因组检测，DNA 建库试剂可以将建库时间缩短到 1 小时内；针对宏转录组，快速转录组建库试剂盒结合磁珠法人源 rRNA 去除试剂，可以将建库时间缩短至 4 小时，同时去除 99% 人源 rRNA 的干扰。目前，这两款病原 mNGS 检测试剂已与多家病原检测企业达成合作，极大地缩短了操作流程，减少最终检验报告出具的等待时间，满足了终端临床检测的快速需求。

图 5.2：诺唯赞快速转录组建库试剂盒操作流程图

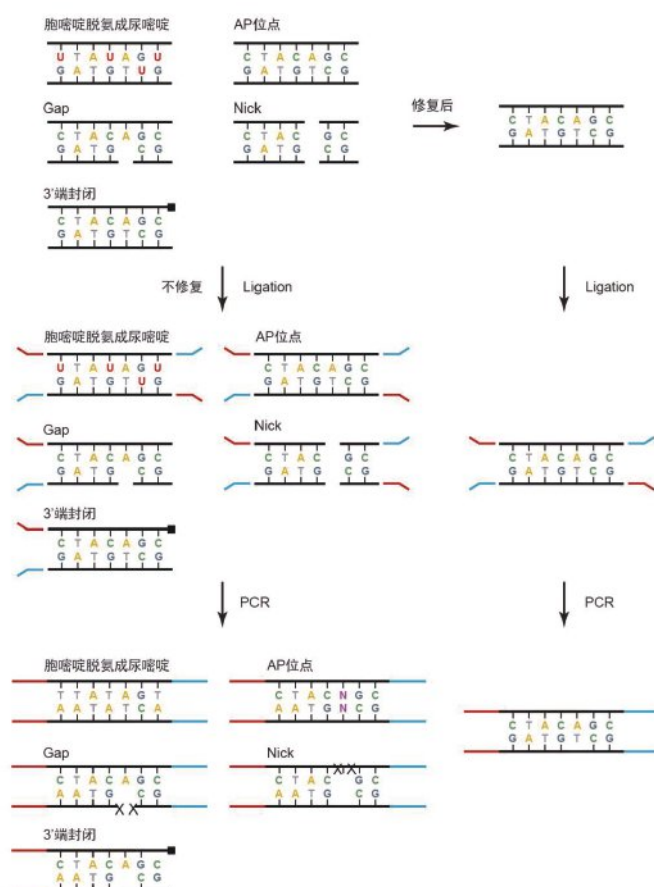


信息来源：诺唯赞

② 肿瘤检测和早筛

在肿瘤 NGS 检测领域，诺唯赞已和业内众多肿瘤检测企业建立合作。针对肿瘤检测的所有样本类型，如组织提取的 gDNA、FFPE 样本、cfDNA 等提供相应的解决方案。其中针对肿瘤检测有两款代表性 DNA 文库构建试剂盒：一是片段化酶法建库试剂盒，二是带有碱基损伤修复功能的 DNA 文库构建试剂，均可兼容 Illumina 和 华大智造 MGI 测序平台，配合对应 UMI 接头，已经服务于肿瘤检测领域诸多企业。

图 5.3: DNA 损伤修复建库示意图



信息来源：诺唯赞

针对肿瘤早筛，诺唯赞也提供了甲基化研究相关的产品，包括亚硫酸氢盐转化和酶法转化 2 种转化试剂和单链的甲基化建库试剂，为肿瘤早筛提供全方位的产品支撑。

③ 生殖遗传领域

提供 NIPT 检测相关的酶原料以及成品试剂盒，针对 PGS 的单细胞基因组扩增试剂和扩增产物的快速建库试剂。

④ 科研合作

从 2014 年起，诺唯赞生物多次与国内重点研究机构合作，提供相关服务和产品，其中涉及到的产品曾 30 多次登上 CNS，300 多次登上 CNS 子刊，多涉及前沿测序应用，例如 ATAC-Seq、Microwell-Seq、Stacc-Seq 等。

4) 未来规划

未来，诺唯赞将秉持“用科技改善人类健康生活”的使命，继续深耕生物科技领域核心关键原料及试剂的产业化，同时向下游更多应用领域进行拓展，尤其是进口产品高度垄断的领域，努力提供更多国产优质核心原料、终端产品和个性化解决方案。

5.2 安捷伦

1) 企业简介

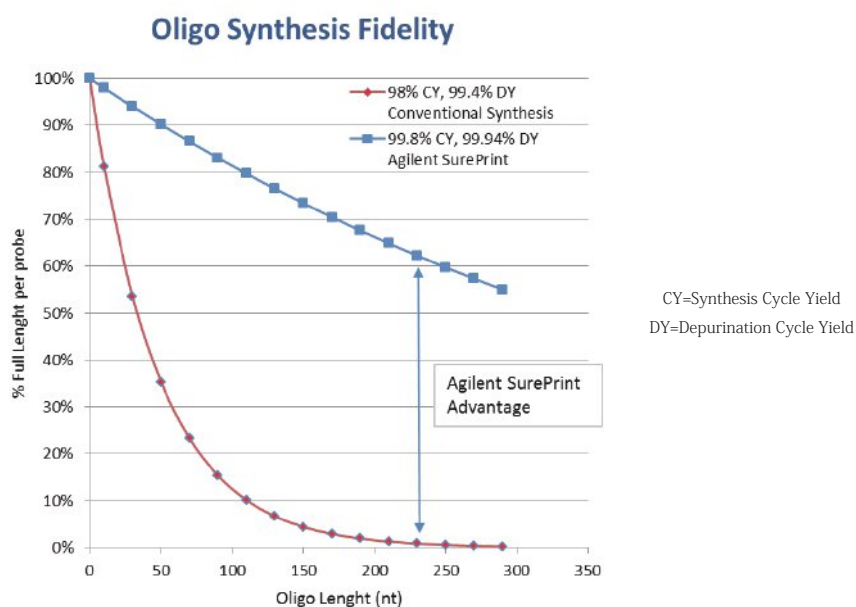
安捷伦科技公司（纽约证交所：A）是生命科学、诊断和应用化学行业的头部企业。安捷伦基因组学事业部的创新解决方案服务于包括二代测序（NGS）靶向序列捕获、基因编辑及核酸药物等领域。安捷伦拥有全面的核酸片段分析和质控系列产品，为二代测序等核酸分析应用提供全流程中样本的片段分析与完整性分析，保障样本质量。

2) 业务及产品介绍

安捷伦基因组学事业部的业务涉及两大板块：靶向序列捕获产品与测序文库构建，以及样本质控产品。

在用于靶向序列捕获的寡核苷酸探针产品方面，安捷伦专利的 SurePrint 寡核苷酸原位合成技术相比传统技术可以合成更长的寡核苷酸片段，在合成 120 mer 碱基长度的寡核苷酸序列时可以保证有近 80% 的全长产率。依赖这一技术，安捷伦于 2009 年推出全球第一款商品化人全外显子组靶向序列捕获产品 SureSelect Human All Exon V1，十余年间不断推出更新版本（V1-V7）。

图 5.4：安捷伦 SurePrint 寡核苷酸原位合成技术与传统合成技术对比



信息来源：安捷伦 R&D

2021 年，安捷伦即将推出基于 CCDS、GENCODE、RefSeq 和 Ensembl 四大数据库最新发布的人全外显子组 V8 版本。V8 版本的探针组合基于安捷伦最新机器学习平台进行优化设计，依托最新的生产工艺，能够以更少的探针数量实现更高效的区域覆盖、捕获均一性与文库复杂度，并确保更高的检测灵敏度和更快的杂交捕获流程，缩短实验时间。

此外，安捷伦 SureDesign 在线平台为用户提供免费设计，并支持对安捷伦靶向捕获目录产品的修改，或使用经过其他客户有效验证和授权分享的定制设计。

安捷伦拥有 9 款核酸质控产品，满足不同的应用和通量的需求。其中，2100 生物分析仪和 TapeStation 自动化电泳系列以及 Fragment Analyzer 毛细管电泳系列，经过包括 Illumina、华大智造等测序企业的实验验证，作为推荐的 NGS 样本质控平台，被写入了实验操作手册或产品说明书中。

针对高通量的测序服务市场与对自动化、标准化要求极高的临床市场，安捷伦分别推出了 Bravo 高通量平台与 Magnis 全自动 NGS 文库制备工作站，满足用户对 NGS 自动化的需求。

图 5.5：安捷伦核酸质量控制产品线及文库构建自动化设备



信息来源：安捷伦

图注：由左及右分别为 2100 生物分析仪，4150 TapeStation，4200 TapeStation，Fragment Analyzer（共有 5200，5300，5400 三个型号），Femto Pulse，ZAG，Oligo Pro II，Magnis，Bravo NGS B 系统。

3) 运营状况

2020 年，安捷伦全球基因组学业务实现了逆势增长，其中寡核苷酸相关产品逆势强势增长，样本质控产品超出了预期的增长。

在国内，临床市场中，安捷伦与燃石医学在肿瘤突变检测试剂盒与高通量测序文库制备自动化系统上的合作，以及与其它行业领军企业的深度合作，推动了 2020 年安捷伦临床市场业务的进一步提升。同时安捷伦在新兴的基因编辑、细胞治疗等领域的布局，让安捷伦在 2020 年均有所斩获。

4) 未来规划

2020年，安捷伦发布了“DGG China 2025”发展战略，其关键举措包括升级本土化制造、升级客户支持和服务，与进一步拓展国内合作与创新。安捷伦正在建设用于生产 SureSelect 靶向序列捕获产品的中国工厂，预计在2021年上半年实现国内生产后，将为用户提供更快的产品交付速度。安捷伦在广州和上海，最新建成了基因组学客户应用支持卓越体验中心，进一步为国内用户提供产品演示、免费试用、技术支持和支持用户建立新应用等增值服务。安捷伦也将加强与中国生物制药公司在伴随诊断（CDx）解决方案上的合作，助力精准医学的发展。

5.3 华大智造

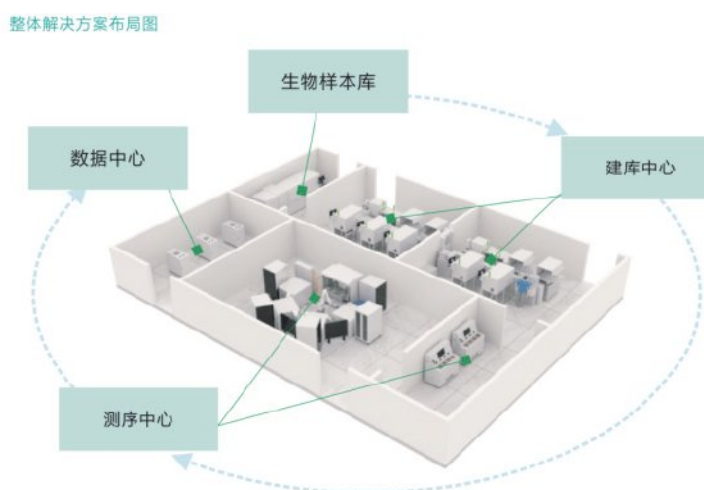
1) 企业简介

华大智造专注于生命科学与生物技术领域，以仪器设备、试剂耗材等相关产品的研发、生产和销售为主要业务，为精准医疗、精准农业和精准健康等行业提供实时、全景、全生命周期的生命数字化设备和系统解决方案。

2) 业务简介

目前华大智造的主要业务版本包括基因测序仪业务和实验室自动化业务两大板块，并围绕全方位生命数字化布局了如远程超声机器人等新兴领域产品。其中，华大智造基因测序仪业务板块的研发和生产已处于全球领先地位，具备了独立自主研发的能力并实现了临床级测序仪的量产。与此同时，基于国产测序平台应用生态，华大智造打造了从样本库到数据分析，贯穿生命科学领域全流程的全套生命数字化设备和系统解决方案，例如“大人群基因组学一站式解决方案”、“公卫领域全场景解决方案”等。

图 5.6：大人群基因组学一站式解决方案



信息来源：华大智造

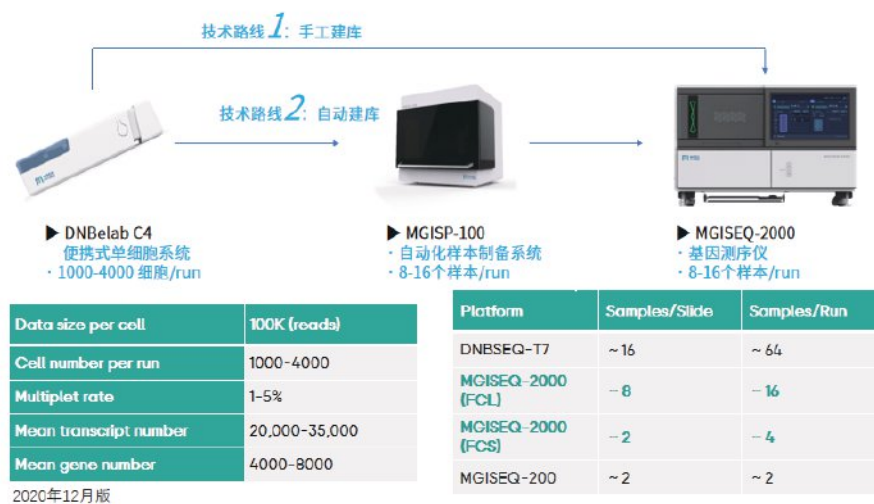
图 5.7：公共卫生领域整体解决方案



信息来源：华大智造

在单细胞组学技术领域，华大智造推出了基于DNBelab C4 便携式单细胞系统、DNBelab C 系列单细胞 RNA 文库制备套装，搭配华大智造 DNBSEQ 系列测序平台，以及相关的单细胞分析软件构成的细胞组学整体解决方案，可实现便携式、即时化、一站式的单细胞组学研究全流程。方案通量灵活兼具高质量，同时支持本地化，为系统生物学提供了强有力的技术支持。

图 5.8：DNBelab C 系列细胞组学整体解决方案

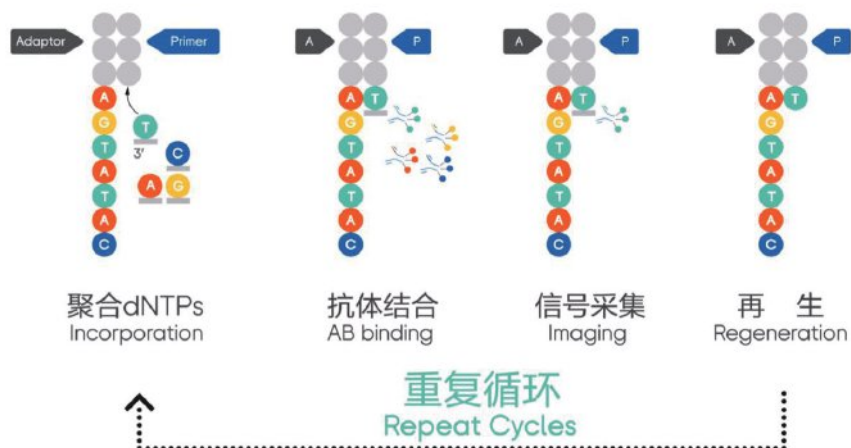


信息来源：华大智造

与此同时，为进一步提升高通量基因测序仪性能，华大智造于2019年在DNBSEQ平台推出全球首款基于抗体结合的大规模平行测序方法CoolMPS™，它使用的dNTPs未在碱基上标记荧光（简称cold dNTPs）。在DNA聚合酶的作用下，这些cold dNTPs被聚合到测序链上，通过可与其特异结合的荧光标记抗体来实现无损碱基识别，再生后，抗体从测序链上掉落，测序链上新加入的碱基完全是天然的碱基，没有任何修饰，如此循环往复，完成对DNA的测序。

CoolMPS™的独特优势在于可直接利用天然碱基通过特异性抗体结合进行聚合反应，荧光信号更强，聚合反应效率更高，测序准确性更高，测序读长潜力更大，尤其可显著提升低频突变检测灵敏度。

图 5.9: CoolMPS 技术原理



信息来源：华大智造

3) 运营状况

华大智造已初步构建全球化的业务网络。截至2020年9月30日，公司拥有员工1578人，公司总部位于中国深圳，并在武汉、长春、青岛、香港和美国、日本、拉脱维亚、阿联酋等地设有分、子公司，业务布局遍布六大洲50多个国家和地区，在全球服务累计超过1,000个用户。

目前，中国基因测序市场占全球测序市场的10%-11%，增速较全球其他市场较高。截止到2020年10月，中国下一代测序仪装机量超过4000台，其中华大智造的DNBSEQ平台

在中国装机占比已超过 30%，并且有持续增加趋势，超高通量基因测序仪 DNBSEQ-T7 在中国不仅率先拿到临床资质，2020 年在中国的新增用户量也反超 NovaSeq，打破进口垄断。

4) 未来规划

华大智造未来将继续加强在产品研发及生产等方面的投入，持续推进产品的优化和升级，提高产品交付，快速响应市场需求。同时，华大智造还将进一步完善产品布局，提供生命科学领域核心工具和解决方案，满足多场景应用需求，并致力于进一步降低生命科学研究成本。此外，华大智造亦将围绕生命数字化进行全方位布局，通过自主研发及战略合作等方式，覆盖从基因到个体层面的多层次产品，构建全谱系的技术和生态储备。

5.4 齐碳科技

1) 企业简介

基因测序仪位于基因测序行业上游，是技术壁垒最高的部分，是中下游基因测序服务的技术根基。齐碳科技成立于 2016 年，是国内纳米孔基因测序技术自主研发领域的领先企业，已于 2020 年 9 月成功推出中国第一台自主研发的纳米孔基因测序仪 QNome-9604 及配套试剂耗材。

从 2010 年到 2018 年，全球基因测序市场的复合年增长率保持在 10%-30%，这一增长态势仍有望在相当一段时间内长期保持。在人口红利与经济、技术快速发展的推动下，中国的基因测序市场规模增长理应长期呈现一个更高于全球表现的强劲势头。

2) 业务及产品介绍

基因测序的主要应用场景仍集中在前沿科学研究方面，而临床研究、临床诊断及生物医药开发是基因测序在大健康领域的三个重要应用领域。齐碳科技的主营业务是研发基于纳米孔基因测序技术的测序设备及配套试剂耗材。较第二代高通量测序技术，纳米孔基因测序技术具有读长更长、测序更快、单次运行成本低、产品小巧便携等优势，可以将基因测序的场景从专业化中心测序实验室拓展至更灵活多样的应用环境中。

齐碳科技目前的主要测序仪产品是 QNome-9604，于 2020 年 9 月推出，是中国第一台自主研发的纳米孔基因测序仪。它具备读长超长、测序速度快、直接检测过孔核酸，测序成本低，仪器小巧便携等优势。QNome-9604 计划与目前主流的第二代高通量测序技术搭配实现不同应用场景下的有效补充，结合双方优势，实现更优的基因测序解决方案。

图 5.10：齐碳科技纳米孔基因测序仪 QNome-9604



信息来源：齐碳科技

QNome-9604 搭配齐碳科技自主研发的测序芯片 QCell-3841 和测序试剂盒 Qeagen-8 使用，测序 8 小时能够稳定产出 500Mb 数据，最长读长超过 150kbp，适用于微生物检测、扩增子检测等快速灵活的使用场景，配套使用的可分离式芯片设计极大降低了单次测序成本。

图 5.11：齐碳科技 QNome-9604 的核心技术



核酸文库

- 各类常规DNA、RNA样本通用建库流程
- 基于转座酶的基因组、转录组低起始量快速建库流程，样本起始量低于1ng
- 自主研发的测序接头快速化学连接方案提供极速建库流程



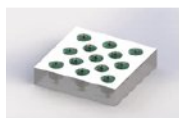
蛋白工程

- 拥有自主知识产权的精确可调的纳米孔蛋白
- 稳定的控速蛋白，提高即时检验的可行性
- 新型的接头结构，降低酶对燃料的空载消耗



电子电路

- ASIC专用集成电路，
- 满足384通路及更高通路同时测序
- 更高信噪比，降低误差，保留更多有效信号
- 高度集成，可模块化



流体芯片

- 稳定脂双层膜的新型构造降低制程成本
- 可分离式ASIC芯片可重复使用，降低单次使用成本
- 自主知识产权的ASIC芯片，稳定可靠的供应链



人工智能算法

- 自主研发基于多重深度学习算法的高精度序列转化算法
- 基于云技术搭建网络平台，让基因测序更加安全高效

信息来源：齐碳科技

3) 运营概况

截至 2020 年 11 月，齐碳科技已经与全国各地多个学术专家、科研机构 and 大型企业建立合作关系，应用领域包括病原微生物即时检测、肿瘤检测、罕见病、动植物遗传等多种场景。

在 POCT 领域，齐碳科技与某知名基因分子诊断平台开展合作研究，对多重扩增子文库进行实时测序，一份样本可快速全面检测几十种以上常见病原菌，将形成临床应用型产品，助力临床诊断，减少广谱抗生素的滥用。在动物传染病防治领域，齐碳科技与某高校科研团队开展合作研究，利用纳米孔基因测序仪 QNome-9604 便携及快速测序的优势，对患病家禽或家畜样本进行宏基因组检测，可快速确定病原种类及序列信息，为疾病监测及时提供有效信息。

4) 未来规划

齐碳科技希望从上游的技术和设备出发，推动基因测序产业发展，推进设备核心零部件、试剂和耗材的全国产业化，改变我国基因测序设备严重依赖国外进口的困境，提升我国基因测序设备的设计制造水平和创新能力。同时，为了响应“健康中国 2030”政策方针，齐碳科技将围绕纳米孔基因测序仪提供疾病早期发现和监控的有效平台，改善全民健康。

齐碳科技未来计划围绕着研发、生产及市场进行多方位布局，构建生态联盟：

① 持续投入研发：齐碳科技将继续增加投入，推进自主研发，提升现有产品在不同环境下的稳定性，同时针对更广阔的市场需求，积极布局中高通量测序设备，为中下游提供更快、更准、性价比更高的基因测序技术和产品；

② 加速生产布局：目前中下游应用开发商已对纳米孔基因测序仪表现出极大兴趣，齐碳科技将积极建设符合医疗器械 GMP 规范的生产基地，预期 2021 年实现规模化生产，满足市场需求；

③ 丰富应用场景：齐碳科技将以客户需求为中心，充分发挥纳米孔基因测序仪的经济性、便携性、长读长、测序快等优势，拓展纳米孔基因测序的应用领域和场景；

④ 构建生态联盟：作为产业链上游企业，齐碳科技计划通过技术创新不断提升行业地位和影响力，以生命健康新基建逻辑构建基因测序生态联盟，坚持科研与市场化并举，实现与中下游企业协同共赢。

5.5 华大基因

1) 企业简介

深圳华大基因股份有限公司(简称“华大基因”),基于基因检测、质谱检测、生物信息分析等多组学大数据技术手段,为科研机构、企事业单位、医疗机构、社会组织等提供研究服务和精准医学检测综合解决方案。同时,基于基因领域研究成果及精准检测技术提供生育健康、肿瘤防控、传感染等领域的应用。

2) 业务简介

① 生育健康基础研究和临床应用服务

该领域的业务主要包括扩展性携带者筛查、新生儿基因筛查、全外显子组技术、染色体拷贝数变异检测技术及宏基因组检测技术联合应用。

以目标序列捕获-高通量测序技术为基础,结合 Long-PCR、TP-PCR 和荧光毛细管电泳等常规检测技术,单基因遗传病扩展性携带者筛查(安孕可[®])系列,仅需采集 3-5mL 外周血或 2mL 唾液,可一次性检测多种常见的单基因隐性遗传病,快速、准确地帮助育龄夫妻了解自身单基因隐性遗传病致病变异的携带情况。华大基因把 NGS 技术应用于新生儿遗传病筛查可一次性检测数十种至数百种遗传病,提高筛查效率,降低单一病种筛查成本,提高成本效益。

图 5.12: 传统携带者筛查与扩展性携带者筛查



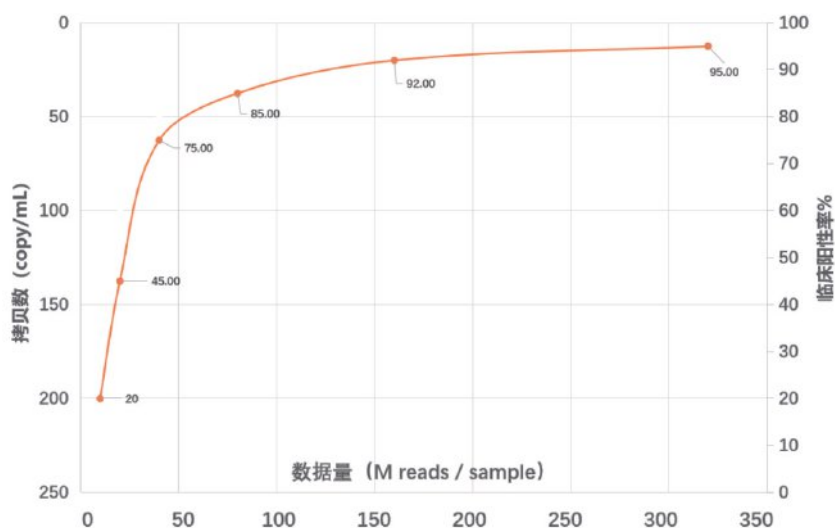
信息来源: 华大基因

CNV-seq® 在产前诊断领域该技术具有检测范围广、通量高、操作简便、兼容性好、所需 DNA 样本量低等优点。华大基因在已有 CNV-seq® 数据的基础上，通过结合特有的宏基因组算法对于超声异常胎儿病原微生物感染情况予以额外提示，可进一步排查病原微生物感染带来的超声异常。此外，还将全外显子组检测与 CNV-seq® 检测及宏基因组检测进行联合分析应用提供性价比高的临床解决方案。

② 感染防控基础研究和临床应用服务

在血流感染病原微生物高通量基因检测领域，华大基因构建了测序数据量与临床敏感性的数据模拟模型，通过提高宏基因组检测的测序数据量可明显提高脓毒症诊断的阳性率，进一步助力 mNGS 技术的临床应用由适用变为好用，也让更多的脓毒症患者可以早期明确感染病原，改善预后。

图 5.13：脓毒症 mNGS 检测的细菌临床敏感性和数据量关系模拟图



信息来源：华大基因

③ 肿瘤防控及转化医学类服务

华大基因自主研发的 HRD 检测 Panel 是基于中国人群突变特点，自主开发 GSA (Genomic Scar Analysis) 技术，其设计理念是遍布整个基因组上的一定数量的、分布均匀的 SNP 位点，通过这些 SNP 位点的杂合性及拷贝数变化，评估基因组上发生较大片段的杂合性缺失、跨端粒等位基因不平衡以及大区段转换三种变异类型。创新性地 HRD score 算法中引入了倍性

和纯度校准，使得最后的 HRD score 的分值计算更加准确。

在肿瘤早筛领域，华大数极推出了无创肠癌基因筛查（基于多基因靶点甲基化水平荧光定量PCR检测技术）及无创肝癌基因筛查产品（基于EpiPlex™快速靶向建库测序技术）。与此同时，多款新产品的研发正在顺利推进，如无创消化系统多癌种基因检测（基于甲基化大Panel高通量测序技术）。

3) 未来规划

华大基因着眼国际布局，BRCA1/2 试剂盒，EGFR/KRAS/ALK 试剂盒，新型冠状病毒、甲型流感病毒及乙型流感病毒联检试剂盒，SeqHPV® 人乳头瘤病毒基因分型试剂盒等陆续获得 CE 认证。

未来，华大基因计划把基因技术普及到更大范围的应用，使基因检测以工程化的形式展开。在这次疫情中，华大基因突破传统实验室的固有局限，以工程化、规模化、智能化和集成化的思路，完成能够承担千万级大规模人群检测的自动化检测平台，并且实现产业上下游的整合。

5.6 桐树基因

1) 企业简介

上海桐树生物科技有限公司（简称“桐树基因”）成立于2016年12月，是一家专注于肿瘤基因诊断研发、生产、销售的高新技术企业，研发总部位于上海宝山科技创新园，已在常州和广州设立符合GMP标准的生产中心和国际标准的医学临检中心。

2) 业务介绍

桐树基因致力于精准医学领域，贯彻多平台布局的思路，以医院为核心，坚持产品与服务双轨并行，业务主要分为肿瘤基因检测服务和分子病理诊断产品。

在肿瘤基因检测服务上，桐树基因的运营体系是以高通量测序为核心，NGS基因检测服务已经完成了“三证合一”（试剂、仪器、生信软件均采用NMPA批准的产品），立足院内合规检测和院外LDT服务双轮驱动。

桐树基因形成了具有临床诊断价值的多技术平台肿瘤基因检测产品方阵，并快速高效地转化为可报证的诊断产品。桐树基因微卫星不稳定（MSI）检测试剂盒（多重荧光PCR-毛细管电泳法）的产品进度处于国内领先；基于MASS-PCR技术平台的2款试剂盒临床试验已同步开展。另外，还有MASE-CE技术、NGS微量建库技术、CRIDIT-CRISPR等也已经推动到注册检验或临床研究阶段。

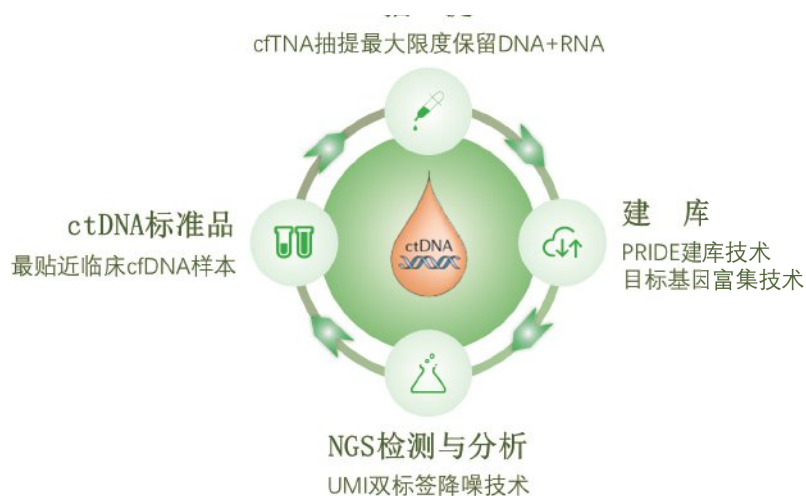
桐树基因的全流程ctDNA检测技术，囊括了cfTNA抽提技术、cfDNA富集技术、PRIDE-cfDNA建库技术等核心技术包，确保能最大限度避免ctDNA在检测过程中的损耗。

图 5.14：桐树生物“诊星宜”MSI试剂盒产品特点



信息来源：桐树基因

图 5.15: 桐树基因全流程 ctDNA 检测技术



信息来源：桐树基因

3) 运营概况

经过短短三年多的发展，桐树基因的业务量呈现出指数级增长，销售额已居同行业前列。检测服务网络现已覆盖全国五大区域 500 多家核心医院，同时实现数十家医院的实质性院内检测及几十家院内服务合作，合作医院包括“上海市肺科医院”、“上海市胸科医院”、“北京大学第一医院”及“北京大学第三医院”等国内顶级三甲医院。

在桐树基因参与编写《肿瘤突变负荷（TMB）检测与临床应用专家共识》和《微卫星不稳定（MSI）规范化检测专家意见》。其临床转化性研究成果已被 *JCO*、*Lancet*、*SMALL* 等国际知名 SCI 高影响因子期刊收录。

4) 未来规划

基因检测行业，未来合规化是市场的主流。桐树基因将继续贯彻多平台布局的思路，以医院为核心，坚持产品与服务双轨并行，加速推进基于 MASS-PCR 技术、NGS 微量建库技术、CRIDIT-CRISPR、MASE-CE 技术等 IVD 新技术产品的临床开发和新管线布局，并不断优化全流程 ctDNA 检测技术，研发新的基因检测技术，实现临床转化。

在早筛方面，桐树基因跟其他企业布局的不同之处在于桐树基因首先考虑的是解决早筛的溯源问题，目前已经完成算法模型的构建和早期数据的积累，桐树基因做的是多癌种的早筛产品，希望通过大数据的不断积累能够构建更加精准的预测模型，让更多人提早获益，实现早期预防，免受癌症之苦。

5.7 金域医学

1) 企业简介

广州金域医学检验集团股份有限公司是一家以第三方医学检验及病理诊断业务为核心的高科技服务企业，致力于为全国各级医疗机构提供领先的医学诊断信息整合服务，现已成为国内第三方医学检验行业的市场领先企业。金域医学严格遵循国际标准，拥有先进的质量管理体系，检测结果为全球 70 多个国家和地区认可。

图 5.16：广州金域医学临床基因组中心



信息来源：金域医学

2) 业务介绍

2012 年来，金域医学引入高通量测序平台，并结合一代测序、PCR 等技术，搭建广州临床基因组中心这一核心技术平台，并由此将检测技术与服务辐射全国多个省市，形成了各地区域性特色实验室，建立齐集细胞遗传、分子遗传、分子肿瘤（实体、血液）、分子感染等技术平台为一体，接轨国际前沿分子诊断技术手段的综合性临床服务网络。目前，这一检测服务网络主要在三大方向上聚焦发力：

遗传性疾病检测：构建了覆盖个体全生命周期的检测体系，包括新生儿筛查、各类遗传病辅助诊断检测和携带者筛查，并逐渐探索整合质谱平台、免疫检测平台结果形成遗传代谢病、内分泌疾病和神经系统疾病综合检测方案的可行性；

肿瘤分子检测：构建了结合病理支持肿瘤（实体肿瘤和血液肿瘤）的筛查、诊断、指导用药、预后评估、治疗后监测、遗传性肿瘤风险评估等各阶段临床决策的检测项目体系；

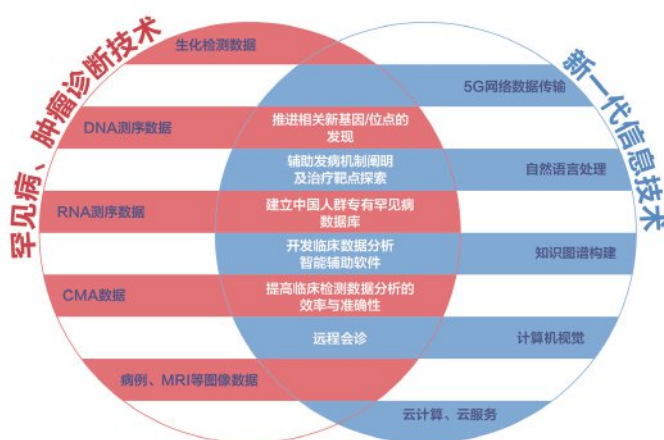
微生物高通量测序：已逐渐探索开展针对病原微生物宏基因组及肠道菌群 16SrDNA 等临床测序检测业务。

3) 运营概况

金域医学利用自身覆盖全国的实验室网络，通过加入癌症、疑难杂症等疾病专科联盟，提供标准化、高质量的基因检测项目，构建覆盖基层的服务网络。例如为了提高儿童骨髓衰竭性疾病这类疑难杂症的诊疗水平，金域医学携手全国儿童血液病专家、中国医学科学院血液病医院（血液学研究所）儿童血液病诊疗中心主任竺晓凡教授，共同成立了儿童血液联盟病之儿童骨髓衰竭疾病协作组，探索建立标准化诊疗路径。

金域医学通过对生命组学单一技术创新和多组学技术整合，为破解罕见病诊断难题，创建中国人群罕见病数据库，打造遗传性罕见病一体化诊疗模式。中山大学附属第一医院东院与金域医学、华润医药携手成立了神经系统遗传病/罕见病咨询门诊，在广东省创立了一站式、多学科、一体化联合诊疗模式。此外，金域医学成立了遗传咨询团队，帮助临床医生结合患者的临床体征、检测结果和家族史正确解读遗传基因检测的结果，并现场与患者解释相关疑问。

图 5.17：金域医学生物技术与新一代信息技术融合创新示意图



信息来源：金域医学

金域医学在广州金域、四川金域、郑州金域设立了病原微生物宏基因组检验中心实验室，并专门开设了绿色通道，确保用于病原体微生物宏基因组检验的样本可以在当日抵达最近的中

心实验室，缩短物流的时间，提高检测报告的速度。同时，金域医学还与广州呼吸健康研究院成立了病原微生物宏基因组临床咨询团队，可以对报告进行深度解读。

4) 未来规划

金域医学正推动数字化转型，推进以生物技术与新一代信息技术为基础的技术融合创新，建立跨学科复合型团队，加强对临床的服务和科研合作等多方面能力建设，启动“两库一中心一基地”建设（即生物医学样本资源库、医学检验与病理诊断大数据库、智慧医检与大健康科技新中心、第三方医检数字化产业应用示范基地）建设，打造出具有国际水平、中国特色的“医检 4.0”，为临床提供高质量的基因诊断服务。

5.8 瑞普基因

1) 企业简介

杭州瑞普基因科技有限公司是一家以精准医疗服务和 AI 大数据技术为双引擎驱动，创新未来医疗模式的高科技生命健康企业。瑞普基因拥有一系列完善的核心检测分析技术体系，开发了涵盖肿瘤全周期管理的临床服务产品。建立了国内先进的以高通量测序（NGS）为主体的，全面、多元的全基因组学检测与人工智能大数据云计算平台。是国家发改委批复的首批基因检测技术应用示范中心，获得了美国病理学家协会（CAP）认证资质，质量管理体系已达国内外领先水平。

2) 业务介绍

瑞普科技业务板块涵盖肿瘤临床检测、mNGS 病原微生物检测、健康及遗传筛查和人工智能前沿项目等领域。

表 5.1：瑞普科技临床肿瘤基因检测服务产品矩阵

| 肿瘤 / 检测 | 临床肿瘤检测服务产品 | 监测服务 |
|---------|---|------|
| 肺癌 | 瑞吉安, 瑞朗安 plus, 瑞多安, 瑞明安, 瑞泰康, 瑞新安, 瑞研安 plus | Yes |
| 乳腺癌 | 伊可护, 瑞泰康, 瑞新安, 瑞研安 plus | Yes |
| 卵巢癌 | 伊可宁, 瑞泰康, 瑞新安, 瑞研安 plus | Yes |
| 胃癌 | 道可舒, 瑞泰康, 瑞研安 plus | Yes |
| 结直肠癌 | 道可宁, 瑞泰康, 瑞研安 plus | Yes |
| 肝癌 | 瑞泰康, 瑞新安, 瑞研安 plus | Yes |
| 食管癌 | 瑞泰康, 瑞新安, 瑞研安 plus | Yes |
| 甲状腺癌 | 瑞泰康, 瑞新安, 瑞研安 plus | Yes |
| 胰腺癌 | 瑞泰康, 瑞新安, 瑞研安 plus | Yes |
| 其他常见实体瘤 | 瑞泰康, 瑞新安, 瑞研安 plus | Yes |
| WES 测序 | 瑞吉康: 基因全景突变 + PD-L1+TMB+ 新抗原 + 基因功能富集分析 | Yes |

信息来源：瑞普科技

其中核心业务临床肿瘤检测提供基于中心实验室的 LDT 检测服务和 IVD 产品服务两大研发与服务模式。LDT 检测服务涵盖非小细胞肺癌等国内高发的十几种实体肿瘤，通过自主研

发的核心技术，包括高灵敏度液体活检技术 PEAC 和 rdVision、repuCaller 多类型突变检测平台、repuKnowledge 突变解读数据库和 repuLIMS 突变分析系统以及 AI 人工智能报告系统，提供 NGS 数据分析、结果解读、数据追溯和检测报告等方面领先的技术服务，为肿瘤患者提供精准的临床诊疗方案。

在 IVD 伴随诊断领域，瑞普基因和国内数家创新药研发企业结成战略合作伙伴关系。不但布局了 ctDNA Panel 注册产品、基于大 Panel 的 TMB 免疫药物、NTRK 融合靶向药物以及其它多种小分子靶向药物的伴随诊断项目，还在多肿瘤甲基化早筛、术后 MRD 监测方面，进行了前瞻性的临床科研项目布局。

3) 运营概况

瑞普在临床肿瘤检测，尤其是肺癌检测，居于国内领先水平。瑞普是第一家成功助力国内原研 ALK 药物（恩沙替尼）上市的基因检测公司。瑞普科技、贝达药业、中山大学肿瘤中心共同合作，在国内 27 个中心参与的 II 期临床试验中，瑞普科技独立承担了基因测序和数据分析，发现了恩沙替尼对不同克唑替尼耐药位点的疗效及耐药机理，证明了其独有的药物疗效特点。

图 5.18：成功助力恩沙替尼原创靶向药上市



信息来源：瑞普科技

瑞普临床检测业务覆盖全国，临床肿瘤检测主要通过杭州的第三方医学检验实验室，拥有独立的病原微生物检测中心实验室和多个 GMP 生产场地。瑞普基因通过一系列高品质的科研合作，在 CNS 等顶尖期刊发表了多篇高影响力的学术文章，平均影响因子在 10 分以上。

4) 未来规划

瑞普科技形成了以精准肿瘤检测为支撑，以遗传健康基因检测和病原微生物宏基因组（mNGS）作为侧翼，精准医疗+人工智能AI双引擎驱动的业务布局。目标是构建全程化健康管理产品服务，以软件平台、APP、人工智能平台作为服务的入口，通过与临床专家的科研合作，不断推动精准医疗领域的发展。

在临床肿瘤检测端，瑞普基因将继续提高并推动 PEAC、rdVision 两项技术在术后 MRD 监测方面的临床验证；加大靶向治疗和免疫治疗生物标志物的临床验证与产品应用，包括肿瘤突变负荷（TMB/bTMB）、微卫星不稳定（MSI）、同源重组缺陷（HRD）、新抗原预测、单细胞测序/TCR 测序/免疫 T 细胞浸润等肿瘤微环境相关的技术及产品，同时继续推动多款原研药物的伴随诊断产品研发工作。

在健康及遗传筛查领域，拓展临床级别的遗传筛查和消费级应用，为健康人群提供基因组学和大健康管理服务，继续提升病原微生物 mNGS 检测技术研发，解决重症及疑难杂症方面的检测，为全程化健康管理形成有力补充。在人工智能 AI 方面，强化知识图谱、reAISuite 小分子药物研发平台、智能检测结果及用药推荐等方面的前沿研发工作。

5.9 万孚生物

1) 企业简介

广州万孚生物技术股份有限公司，成立于1992年，总部位于广州，于2015年6月30日在深圳证券交易所创业板上市，现有员工约3000人。万孚生物属于医疗器械行业下的体外诊断（in vitro diagnosis, IVD）行业，专业从事即时检测（point-of-care testing, POCT）试剂及配套仪器的研发、制造、营销及服务。

2) 业务简介

经过近30年的发展，万孚生物已构建了较为完善的技术平台和产品线。万孚生物现有免疫胶体金技术平台、免疫荧光技术平台、电化学技术平台、干式生化技术平台、化学发光技术平台、分子诊断技术平台、病理诊断技术平台，以及仪器技术平台和生物原材料平台，并依托上述九大技术平台形成了心脑血管疾病、炎症、肿瘤、传染病、毒检（药物滥用）、优生优育等检验领域的丰富产品线，产品销往全球140多个国家和地区，广泛运用于基层医疗、危急重症、临床检验、疫情监控、血站、灾难救援、现场执法及家庭个人健康管理等领域。

在分子诊断领域，万孚生物与多家公司开展战略合作，推出针对感染性疾病领域、肿瘤伴随诊断领域的POCT检测平台与产品。

图 5.19: BoxArray® 全自动多重核酸检测分析系统



信息来源：万孚生物

3) 运营状况

在 COVID-19 疫情中，基于在 POCT 免疫学检测的积累，万孚生物研发及生产的新型冠状病毒（2019-nCoV）抗体检测试剂盒（胶体金法）于 2020 年 2 月 22 日成为首批 NMPA 批准上市的新冠抗体检测试剂之一，2 月下旬开始在国内销售，并向中央指导组医疗救治组捐赠 5 万份新型冠状病毒抗体检测试剂，定向分配至 22 家武汉定点收治医院。同时，在取得 CE 等国际相关资质认证后，该产品陆续出口到海外市场，目前该产品已销往欧洲、亚洲、拉美等超过 70 个国家和地区。2020 年 11 月 3 日，万孚生物新型冠状病毒（2019-nCoV）抗原检测试剂盒（胶体金法）获得 NMPA 注册证，成为国内首批获准上市的新冠抗原检测产品之一。

在核酸检测方面，万孚生物基于 boxarray® 全自动多重核酸检测分析系统快速反应，针对新冠疫情防控不同场景下快速核酸检测能力建设，提出了针对性解决方案，有效提升新冠病毒核酸检测的适用性，在疾控系统中已开展应用。同时，除疫情防控外，通过多种病原体检测试剂开发、灵活检测通量设计，为医疗机构日常检测及科研工作提供便捷服务。

同时，万孚生物在疫情期间推出“POCT 快检实验室”，为新冠患者诊疗提供快速检测方案，集合干式生化、免疫荧光、化学发光、胶体金、分子等平台的 POCT 产品，为患者的诊断与鉴别诊断、治疗监测、预后评估等方面提供支持。在武汉地区方舱医院、各地新冠肺炎定点收治医院及部分国际医疗机构中发挥重要价值。

图 5.20：万孚生物方舱医院 POCT 快检实验室



信息来源：万孚生物

4) 未来规划

万孚生物“立足中国，面向全球”进行战略布局和业务发展，上游完善产品和技术，下游强化市场和渠道。万孚生物通过外延并购打通产业链的上下游，完善产品、技术及渠道的布局；通过内部创业和孵化激活组织，扩展产品和业务边界。在分子 POCT 领域，将进一步通过技术引进与开发，推出快速检测产品，并结合免疫层析、化学发光、干式生化、电化学、病理检测等 POCT 技术平台深化开发，为全球医疗机构提供多场景下的快速检测解决方案。

5.10 华为云医疗智能体 EIHealth

1) 平台简介

医疗智能体 (EIHealth) 平台是基于华为云 AI 和大数据技术优势, 为基因组分析、药物研发和临床研究三个领域提供的专业 AI 研发平台。EIHealth 基因组分析平台提供从基因组数据管理、生物信息分析流程、科研分析管理到知识计算整个流程的服务, 快速实现基因组数据分析及 AI 建模, 面向客户打造高效、敏捷和智能的基因组分析平台。

2) 业务介绍

EIHealth 为医疗健康领域用户提供开放的、易于扩展的平台架构, 内置大量领域标准分析流程, 并结合华为特有的高性能云计算, 多样性算力, 大数据等领先技术加速计算过程, 提升企业效率。同时, 也提供端到端的通用 AI 框架加速研究与应用。在基因组 (多组学) 领域, 提供自主知识产权的 AutoGenome、AutoOmics 和 AutoGCN 等一系列的 AI 自动建模工具, 加速 AI 在组学的应用, 发掘行业知识, 也利用华为知识计算技术, 融合医疗健康专业知识, 提升模型精度。

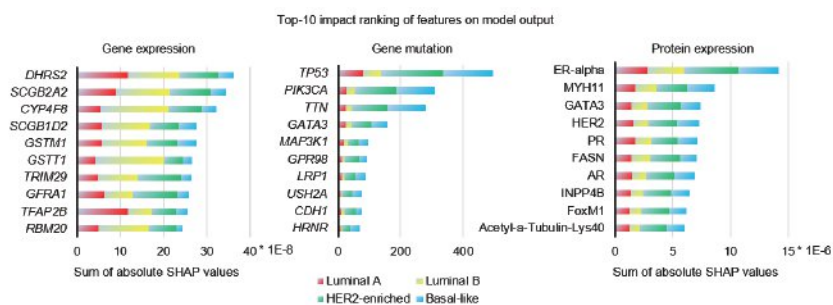
平台业务主要针对以下三个领域:

- 基因组分析: 提供基因测序存储、计算、分析和通用 AI 研发框架。
- 药物研发: 提供药物研发端到端的平台、AI 模型、AI 算法和知识图谱。
- 临床研究: 提供临床科研的大数据平台、AI 模型, 临床生产的 AI 辅助决策和诊断。

典型案例: AutoOmics, 用户可以输入多种组学数据和学习目标, 然后 AutoML 自动训练 DNN 模型, 无需用户先掌握深度学习建模知识。在药物重定位、靶基因发现、癌症分型等任务里, AutoOmics 能实现精确的建模性能, 并且自动输出模型可解释性。如在乳腺癌病人亚型分类里, AutoOmics 使用乳腺癌病人基因表达、突变和蛋白表达三种组学数据进行建模, 对 Lunimal A、Luminal B、HER-2 和 Basal 四种亚型可以达到 90.7% 的分类准确率, 并输出每种组学数据中对各个亚型分类的特征重要性排序, 可以作为潜在的生物标记物供研究。

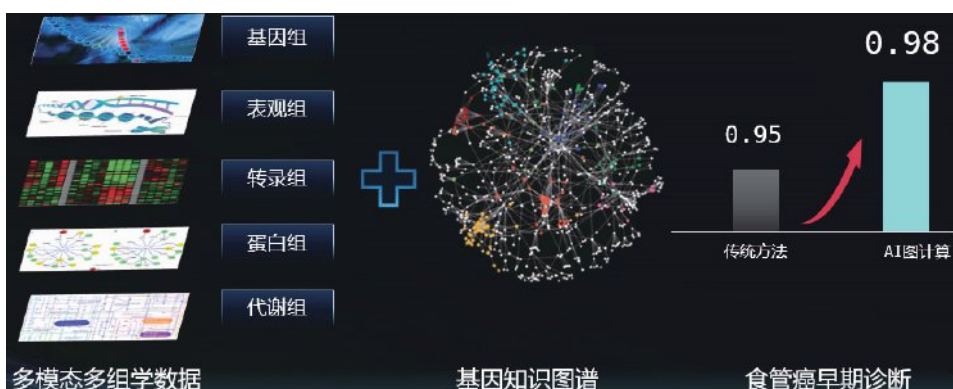
知识计算: 华为云 EIHealth 利用自研的图引擎知识计算算法, 综合了 TCGA (The Cancer Genome Atlas, 癌症基因组图谱数据库) 中 7000 多例癌症患者的基因表达、蛋白表达等多个组学数据, 以及分子间的关系网络, 形成了关于癌症分类的大量知识信息, 开展了癌症亚型分类的预测分析, 该方法也可扩展到对某种癌症亚型, 某种细胞类型等的分类研究。

图 5.21：AutoOmics 多组学分析与模型可解释



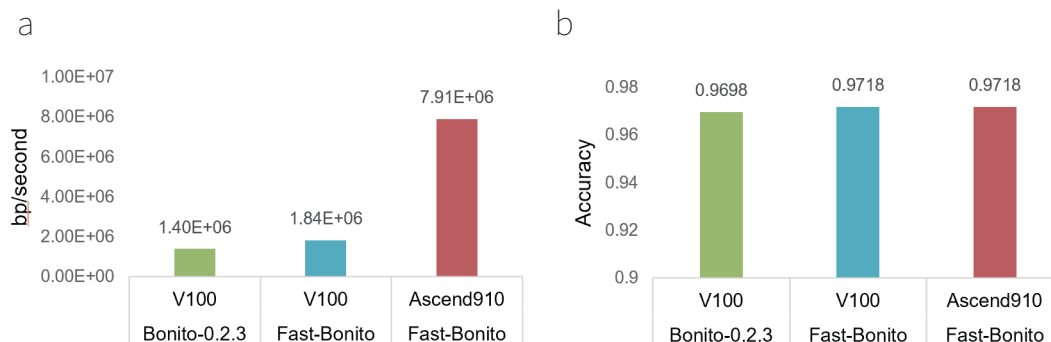
信息来源：华为云

图 5.22：知识计算用于多组学数据分析



信息来源：华为云

图 5.23：Fast-Bonito 性能比较



信息来源：华为云

碱基识别加速工具：在三代测序原始数据分析中，华为云 EIHealth 开发了 Fast-Bonito，使用神经网络结构搜索技术搜索全新的主干网络，并使用深度学习模型训练技术从头开始对其进行训练，同时结合华为昇腾芯片，新模型在速度上较 Bonito 有 565% 的提升。Fast-Bonito 也完成了代码开源 (<https://github.com/EIHealth-Lab/fast-bonito>)，促进测序技术和社区的发展。

神农项目：华为云与多家科研机构成立联合团队，从新冠病毒蛋白序列开始，针对所有 21 个靶点蛋白进行同源建模、分子动力学模拟优化，获取靶点蛋白的 3D 结构，对超过 8500 个已上市、进入临床的小分子药物进行了约 18 万种药物 - 靶点配对情况的计算评估，让研究人员可以同时从 21 个蛋白的角度，综合、无偏的评估药物效果，从而为后续的药物机制研究、临床试验提供线索。上述筛选结果可通过“神农项目”在线平台进行交互式、可视化查询。人工智能算法和云计算的使用，让药物筛查的工作从几个月的实验过程缩短到短短的几天，对疫情的控制和防治产生了重要和积极的影响。

图 5.24：“神农项目”首页、小分子药物与病毒蛋白结合可视化

Shennong Project (神农项目)

Based on DrugBank

An interactive *in silico* drug discovery database for SARS-CoV-2

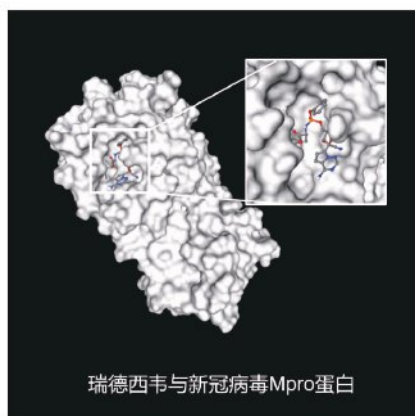
Search by drug name: e.g. Ibuprofen

SEARCH

Search by protein name: e.g. Spike

SEARCH

Summary



信息来源：华为云

3) 未来规划

华为云 EIHealth 基于华为云，以数据、算力、算法和 AI 为核心，将持续打造基因组分析，药物研发和临床研究的完整解决方案，积极促进医疗健康领域的技术和生态发展，从而实现信息化、数字化、标准化和智能化的新型医疗健康体系。

5.11 慧渡医疗

1) 企业简介

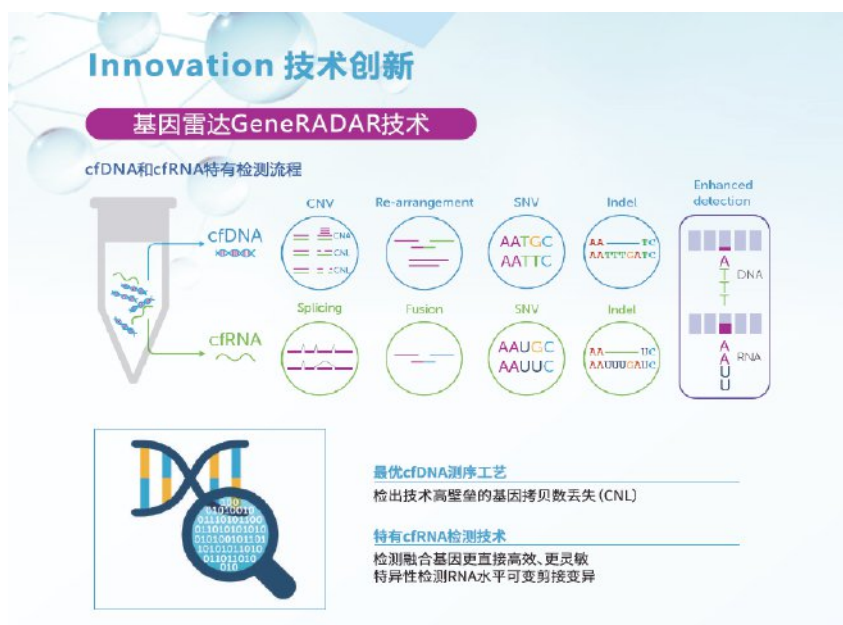
慧渡医疗是一家专注于精准医疗的高科技集团公司，在中国上海和美国硅谷同时拥有 CLIA 和 CAP 国际标准实验室，提供全球一体化整体解决方案，支持在中国 - 美国 - 欧洲 - 亚洲 - 澳洲同步进行的国际多中心药物临床试验，建立全球智慧医学数据库。

核心团队来自于全球顶尖的工业界和学术界，在业界首次开发出拥有自主知识产权的 RNA+DNA “基因雷达” 新一代液态活检技术和算法模型，构建了基于血液、尿液和肿瘤组织的闭环基因检测体系和智慧医学数据平台，以人工智能和机器学习等多项核心技术领跑国际液态活检领域。

2) 业务介绍

慧渡医疗的新一代 “基因雷达” 技术，解决目前对液态活检行业挑战难度最大的 cfDNA 层面的基因拷贝数缺失（例如：BRCA, PTEN, RB 等）和 cfRNA 剪切体变异。针对血液 TMB 和常规的基因变异（点突变、融合、插入缺失、扩增）提供完整解决方案。

图 5.25：慧渡医疗基因雷达 GeneRADAR 技术



信息来源：慧渡医疗

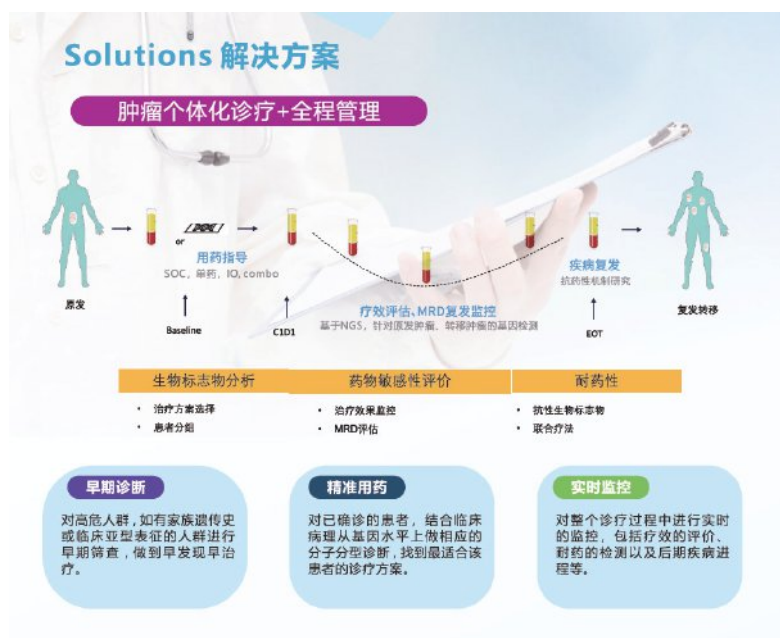
慧渡医疗在上海和硅谷同时拥有 CLIA 和 CAP 国际标准实验，对血液、尿液和组织样本提供全球化、一站式和全方位的生物标记物精准诊断、生物信息学和医学大数据的整体解决方案，助力临床患者的个性化医疗和新药临床试验的中美双报双批。

图 5.26：慧渡医疗实验室分布



信息来源：慧渡医疗

图 5.27：慧渡医疗肿瘤个性化诊疗解决方案



信息来源：慧渡医疗

面对临床刚需，慧渡医疗全面布局肿瘤的全程化精准解决方案，通过基因雷达技术和 TMB 等 5 款液态活检产品在新药临床试验、个体化医疗和癌症早筛三个领域布局肿瘤的全程化精准管理，并通过建立智慧医学大数据平台来赋能精准医疗。

3) 运营概况

慧渡医疗的新一代液态活检技术被国内外医学专家和欧美国际药企认可和采用，用于支持在美国 - 欧洲 - 澳洲 - 亚洲 - 中国的全球临床试验。

慧渡医疗 cfDNA 液态活检技术与获美国 FDA 批准的 Guardant Health 对标，相关技术评估经欧美学术界和药企的对比验证，相关文章发表在 *European Urology*, *Breast Cancer Research*, *EbioMedicine*, *The breast*, *Blood* 等国际学术期刊上。

来自欧美药企总部如 AstraZeneca 和 Merck Group 等选择与慧渡医疗在全球范围合作，并在历年 ASCO、ESMO 和 SITC 国际学术会议上发表多项液态活检临床研究结果。

目前慧渡医疗已与开拓药业、方思医药、CR Medicon, Epic Sciences, Laekna 等多领域领先公司达成全球战略合作。

4) 未来规划

未来，慧渡医疗将全面布局肿瘤的全程化精准解决方案。慧渡医疗将实现服务和产品双轮驱动，坚持以患者为中心、以科技创新为原则，通过组建和完善智慧医学大数据平台进一步垂直深耕全球新药临床试验、肿瘤精准用药和复发监控、以及癌症早筛领域，致力于完成“2B+2C+2H”全方位的精准医学战略布局。

5.12 亿康基因

1) 企业简介

亿康基因（Yikon Genomics）成立于2012年，致力于开发及应用单细胞全基因组及转录组扩增测序技术，为生育健康及肿瘤防治提供优质的医学检测产品和服务。

2) 业务及产品介绍

① 生育健康全面解决方案

亿康基因提供孕前、产前、胚胎植入前、子宫内膜环境的生殖遗传全面解决方案，检测不孕不育及流产的原因，排查单基因遗传病和染色体异常的风险，挑选基因及染色体健康的胚胎，识别子宫内膜的最佳种植环境等。品牌覆盖中国大陆近300家医疗机构，与85%以上具有PGT资质的生殖医学中心建立合作，累计帮助数十万家庭解决不孕不育，实现优生优育。

图 5.28：亿康基因生育健康解决方案示意图



信息来源：亿康基因

NICS® 无创胚胎植入潜能筛查技术

亿康基因联合东部战区总院姚兵教授及现河北生殖妇产医院蔡立义教授团队发明了一项无创的胚胎染色体筛查技术，通过对胚胎的培养液进行一步法全基因组扩增和高通量测序，结合AI技术进行无创胚胎优选，累积帮助4000余患者提高临床妊娠率和胚胎利用率。2020年4月，由北京大学第三医院乔杰院士团队牵头，八家生殖中心共同参与的多中心临床试验启动，预期将无创的胚胎筛查方案形成新的有效评价标准。

MaReCs® 胚胎染色体平衡易位检测

平衡易位是常见的染色体结构异常之一，在人群中的发病率为1%-2%。平衡易位携带者常表现为不孕不育、反复流产、胎停胎死或生育智力低下儿等。亿康基因联合郑州大学第一附属医院孙莹璞教授团队共同发明了MaReCs®技术，可识别并选择不携带平衡易位的胚胎移植，从而精准阻断平衡易位向子代传递。目前，已有2000个家庭选择MaReCs®技术进行试管婴儿。

ERT™ 子宫内膜容受性检测

亿康基因与中南大学湘雅医院李艳萍教授团队共同建立了全新的ERT™子宫内膜容受性检测，利用“生物统计+分子信息”与“数据挖掘技术+AI”学习方法精确预测最佳子宫内膜种植窗期时期，指导个体化胚胎移植，改善妊娠结局。该项目已与百余家生殖中心开展合作，累积样本数超过4000例。

② 肿瘤诊疗全流程基因检测方案

亿康基因与国内知名肿瘤医院建立临床科研合作，发明并优化了多项肿瘤基因检测技术，可提供遗传性肿瘤筛查及阻断整体解决方案、肿瘤伴随诊断个体化用药基因检测以及肿瘤复发监测的全流程基因检测方案。

图 5.29：亿康基因肿瘤诊疗全流程基因检测方案示意图



信息来源：亿康基因

遗传性肿瘤基因检测及阻断一体化解决方案

遗传性肿瘤占肿瘤发病人群的 5-10%，通过遗传性肿瘤基因检测技术明确遗传性肿瘤的致病位点，在单基因遗传性肿瘤患者的辅助生殖阶段进行胚胎植入前遗传学检测，挑选不携带致病位点的胚胎进行移植，从源头阻断遗传性肿瘤的家族遗传。首例“无癌宝宝”于 2014 年 9 月诞生于北京大学第三医院。

YKUFast™微量快速基因检测

YKUFast™是针对微量组织样本采用 ChromInst® 一步法扩增建库的专利技术，结合 ChromGo® 自动化数据分析平台，可使极微量样本的检测和报告周期从常规 5 天缩短至 48 小时。

3) 运营情况

亿康基因坚持以“标准化、合规化”作为企业经营及产品开发应用的理念，先后通过 ISO9001:2015、ISO13485:2016 国际质量认证，生产及销售产品均经过 CFDA 注册备案，获得卫计委颁发的《医疗机构许可证》，30 余项参评室间质评满分。拥有 5600m² 的医学检验中心，2200m² GMP 生产车间及成果转化中心。PGS 试剂盒通过 CFDA 创新医疗器械特别审批，即将获得三类医疗器械注册证。

目前，亿康基因发明并转化多项科研成果与全球近 30 个国家的医疗机构及科研院所建立合作。截至 2020 年底，申请专利 55 项、已授权 20 项、其中 PCT 专利 10 项；获得软件著作权 70 余项；发表 SCI 论文 35 篇（包括 *Nature*、*Science* 等 4 篇）。

4) 未来规划

图 5.30：亿康基因业务板块示意图



信息来源：亿康基因

亿康基因将在单细胞组学测序、一步法扩增建库技术、AI 数据分析等自研核心技术的基础上，结合生育健康及肿瘤防治的医患需求及痛点，提供专业全面的辅助诊疗检测方案及个性化的遗传咨询健康管理服务。

5.13 联川生物

1) 企业简介

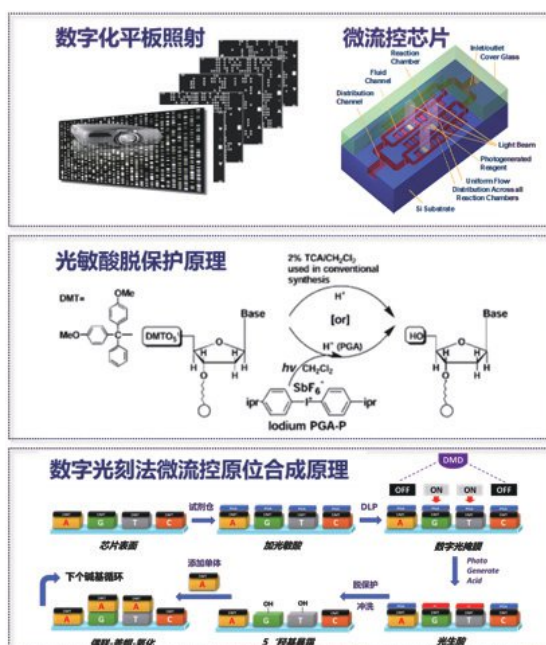
联川生物成立于2006年，是一家以基因检测科学研究服务为出发点、以基因诊断试剂为驱动力，以基因合成为未来发展方向的生物技术服务公司。联川以自主掌握底层基因技术为原则，致力于探索基因技术在各类场景的应用并最终实现产业化。

2) 业务及产品介绍

在基因合成领域，联川布局仪器研制、基因组装、基因编辑等主要产品线，致力于填补国内自主知识产权二代DNA原位合成仪器的空白，构建更快、更便宜的DNA合成服务。联川的核心技术是光敏酸介导 μ Paraflo[®] 微流控原位合成技术 (Gao *et al.* 2001; Zhou, X. *et al.* 2004)，采用全球首创光生酸合成方法及精准的数字光印刷技术，在自行设计加工的 μ Paraflo[®] 微流控芯片上一次性合成数万条寡核苷酸，形成独有的技术壁垒，在第二代合成平台中占据一席之地。

联川生物基于该技术已提供芯片检测服务、Oligomix 产品、NGS 基因捕获探针产品、抗体库合成及其他定制化服务。

图 5.31：联川 μ Paraflo[®] 微流控原位合成技术



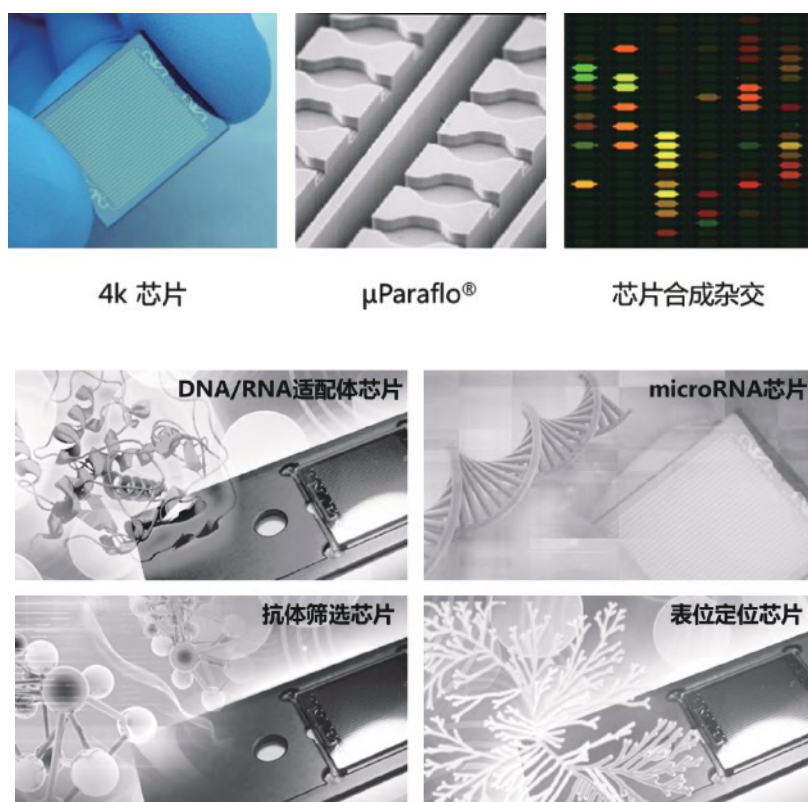
信息来源：联川生物

3) 运营状况

在高通量仪器研制方面，联川参与了国家重点研发计划“合成生物学”重点专项（2018年）“高通量脱氧核糖核酸（DNA）合成创新技术及仪器研发”项目中光敏酸微流控芯片合成仪研制任务。

在基因精准合成方面，联川与中国科学院青岛生物能源与过程研究所合作，基于已有的基因组组装纠错研究基础，开发了一种高耐久低成本的DNA合成纠错系统，应用于大规模DNA合成领域，成果已发表于 *ACS Synthetic Biology* 杂志（2020）。

图 5.32：联川生物的产品形式



信息来源：联川生物

此外，联川目前已与国内众多科研院所和高校、医院、医药和生物公司建立联系， μ Paraflo[®] Oligomix 定制化产品为累计超过 200 个客户提供了包括 CRISPR Guide RNAs、Targeted Sequencing、Methylation Analysis、Riboswitch Synthesis、siRNA Target Library Preparation、Protein-Nucleic Acid Interaction Studies、Gene Synthesis 等方面的合成服务；成果发表于 *Nature Methods*、*Nature Biotechnology*、*PNAS*、*Nucleic Acids Research* 等杂志。

4) 未来规划

联川 LINKCHIP 合成平台未来将进一步加速仪器研发和下游应用布局，坚持核心技术突破，为精准医疗、合成生物、新药研发等国计民生领域，提供自主专利仪器、技术服务保障和整体解决方案。具体的业务布局和规划包括以下几个方面：

① 仪器研制

联川 LINKCHIP 核心技术团队覆盖核酸化学、生物、MEMS、光学、精密机械及自动化、计算机软件等领域。依托自身优势，联川坚持进行高通量 DNA 合成仪器国产化研制，包括关键器件研制、结构及功能开发，软件系统开发，解决核心元器件的国内缺口问题，并突破通量及准确性等关键指标，进行核心仪器迭代，为科研院所、药企提供自动化合成解决方案。

② 一体化合成组装系统

为解决基因合成劳动密集型问题，搭建柔性自动化控制系统，包括硬件及软件的研发；通过算法、模型学习等手段开发高效 DNA 设计软件，引入机械臂、工作站等装置，佐以信息化控制系统，打通从 DNA 设计到寡核苷酸合成，再到中片段 - 长片段基因合成的关键环节，提升自动化水平。提供端到端的 DNA 库合成支持，大型基因组 DNA 组装服务。

③ “读” “写” 平台相辅相成

联川将依托核心合成专利技术，推进 DNA “读”、“写” 平台的并行交错发展。以酵母基因组从头组装为例，研究团队需要高通量测序组装基因 DNA 序列，同时也需要工程工具来从头设计、合成人工基因组，分别对应 DNA “读” 和 “写”。

④ 使能技术及使能产品拓展

联川在搭建国内 LINKCHIP 合成平台的过程中，将积极寻找科研及工业合作契机，进行合成中下游的应用布局，包括精准基因组合成、医药 / 能源领域（如抗体库、先导药化学物库、核酸药物、菌种理性改造等）、DNA 存储仪器及编译解码系统、蛋白质工程改造等。

5.14 BioSkrby Genomics

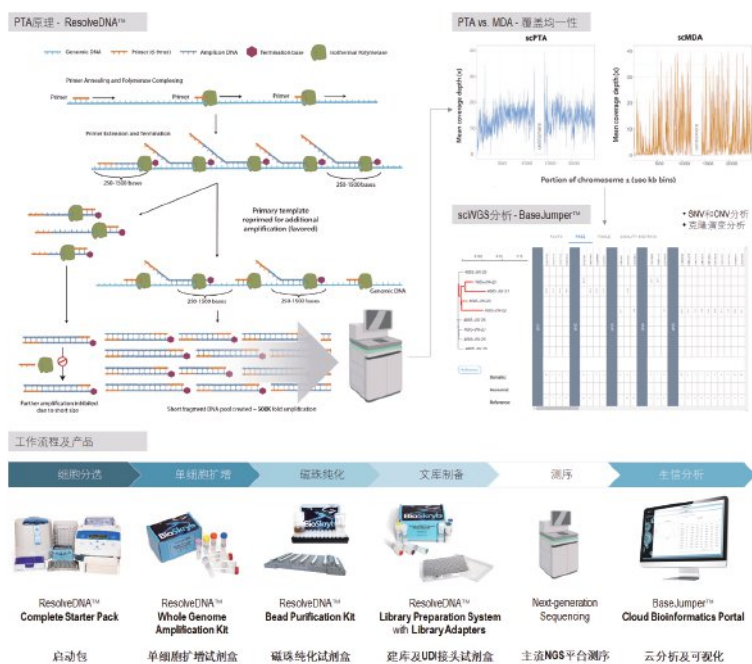
1) 企业简介

BioSkrby Genomics 是一家专注提供完整单细胞基因组分析解决方案及应用创新的公司，致力于开创单细胞时代的“高清”革命。BioSkrby 已于 2020 年初在美国获得了 1150 万美元的种子融资，加速其核心单细胞扩增、建库和测序分析技术的商业化及下游临床应用的开发。目前已经打造了完整的单细胞基因组分析流程的产品闭环，可赋能胚胎植入前基因诊断 (PGT)、单细胞分辨率的肿瘤异质性研究及微小残留病灶 (MRD) 检测等高挑战的应用。

2) 业务介绍

BioSkrby Genomics 提供创新的单细胞扩增及测序完整解决方案 (图 5.33)，其 PTA (Primary Template-directed Amplification, 原代模板定向扩增) 技术可将单细胞核内微量的 DNA 高保真、高均一、高产率地扩增至可测序水平，高清检测各种基因变异 (包括单细胞 SNV 和 CNV)，实现了超过 95% 的基因组覆盖及优于其他方法的高保真性和均一性。

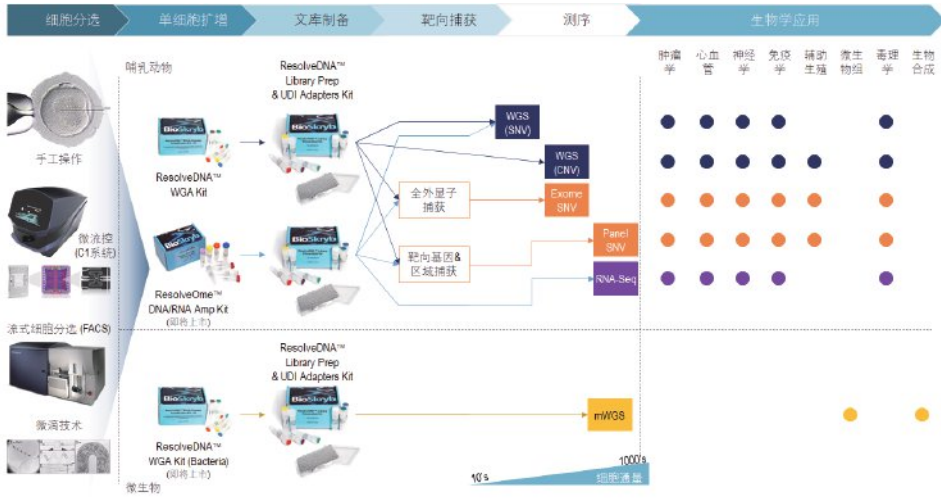
图 5.33: BioSkrby Genomics PTA 技术原理及单细胞基因组学完整解决方案 (仅供科研)



信息来源: BioSkrby Genomics

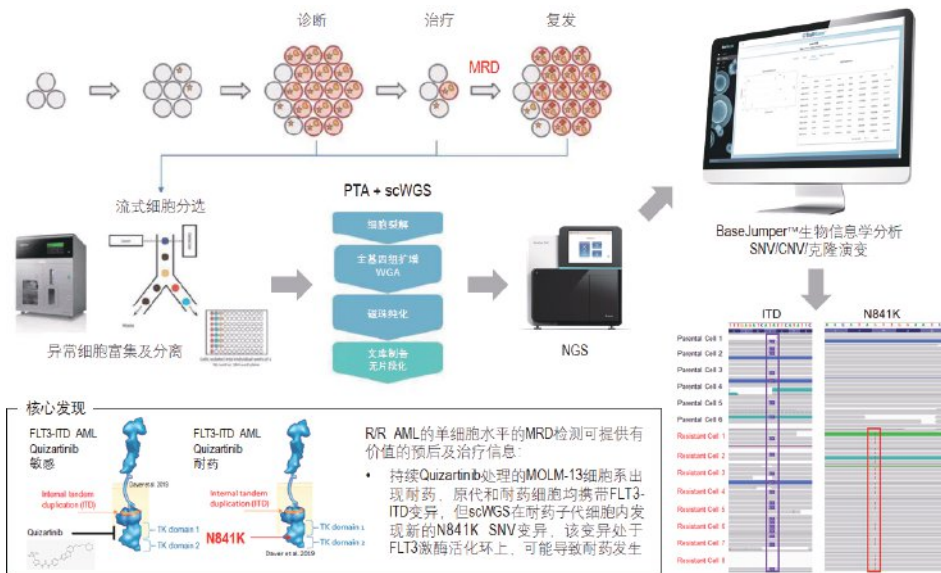
美国哈佛医学院、波士顿儿童医院、霍华德·休斯研究所著名的遗传学及神经学专家 Christopher Walsh 教授评价 PTA: “如果想分析单细胞 SNV 并希望获得高质量、均一和可重现的数据, 那么它是我们的最佳选择。” 凭借这些分析流程的打造, 其已经实现了从前端的细胞分选方法整合、单细胞扩增及文库制备到后端的数据分析及可视化的完整闭环, 开启了各个疾病研究领域的“高清”时代(图 5.34)。

图 5.34: BioSkryb Genomics 单细胞基因组学产品蓝图及生物学应用(仅供科研)



信息来源: BioSkryb Genomics

图 5.35: 结合 FACS 及基于 PTA 和 scWGS 的 AML MRD 检测(仅供科研)



信息来源: BioSkryb Genomics

急性髓性白血病 (AML) 的靶向治疗是血液肿瘤领域的研究热点。复发性 / 难治性 (R/R) AML 存在大量医疗需求, Quizartinib 在部分国家已被批准用于 R/R AML 和 FLT3-ITD (Internal Tandem Duplication) AML 的治疗。R/R AML 由相关基因异质性驱动, 通过流式细胞分选 (FACS) 和基于 PTA 的 scWGS 可实现灵敏的 MRD 检测 (图 5.35) 及稀有克隆的耐药和复发变异分析, 提供有效的预后及治疗信息。

3) 运营概况

BioSkryb Genomics 于 2020 年末进入中国并建立了本地团队, 已和多名单细胞领域的 KOLs 展开了前沿科研项目的合作。同时, BioSkryb 积极与科研服务、CRO、辅助生殖和肿瘤基因公司合作, 探索 PTA 在相关领域的应用潜力, 如单细胞多组学分析服务、PGT、MRD 检测等。

4) 未来规划

BioSkryb Genomics 将持续丰富 PTA 的应用和满足更多未尽的诊疗需求, 即将推出首创的单细胞基因组 / 转录组扩增和建库产品 ResolveOme™, 支撑起单细胞多组学分析的技术基础。BioSkryb Genomics 还计划逐步加大在肿瘤基因组、心血管病、神经学、免疫学、辅助生殖、微生物组、生物合成及毒理学 (包括基因编辑安全评价等) 等领域的应用研发和产出。战略上, 其会继续聚焦于单细胞应用的核心技术, 深耕中国市场, 广泛和中国科研团队、体外诊断及生物医药企业开展应用创新和市场准入等深度合作, 构筑起单细胞应用的产业生态。

第六部分 2021 发展趋势



6.1 基因产业未满足需求

基因行业未满足需求、风险因素和发展趋势如何？基因慧调研了 60 位一线政策、科研、临床、产业和资本专家，总结摘录他们对于基因产业的见解（观点仅代表专家的个人立场）。

1) 基于生命健康的需求，提供更为完善的解决方案

中国生化与分子生物学会临床医学分会主委康熙雄认为基因科技尚属前沿新兴行业。目前，基因科技的民生应用仍集中于少数人群，基因行业整体上还处在快速发展的阶段，行业整体也还在成本普惠以及大数据应用两方面上不断努力。在健康中国的国家战略下，面向人民生命健康，把人民健康放在优先发展战略地位，从源头上预防和控制重大疾病，实现从以治病为中心转向以健康为中心。

基因检测对于疫情的防控切实产生了根本影响，但同时对于检测技术性能、适用性和成本等方面仍需进一步改善，以更好满足实际应用需求。万孚生物副总经理康可人建议行业更多考量基因检测技术与非基因检测技术间的融合，把为患者提供更为完善的解决方案放在第一位，才能为基因检测行业和企业发展奠定坚实基础。

亿康基因 CEO 陆思嘉认为基因行业需要产学研共同发展，多学科协同创新，融合遗传学、基因学、生物信息学、物理学及 AI 计算机技术等多学科的协同创新和发展，将以安全性为基石，更加精准、高效、便捷地解决临床难题。

2) 遗传资源管理、质量控制和规范化

中科院北京基因组研究所（国家生物信息中心）方向东研究员接受基因慧调研认为，中国人类遗传资源数据信息管控仍需重视。复旦大学出生缺陷研究中心、复旦大学代谢分子医学教育部重点实验室副主任马端认为，基因检测行业的规范化需要进一步加强；无论是医院还是第三方独立医学实验室，主管部门应结合试剂盒申报与实验室认证相结合的办法进行管理。

陆军军医大学第一附属医院产前诊断中心主任姚宏教授认为，胎儿超声异常的遗传学检测现主要是用 WES 技术，但国内开展不均衡，这是疾病认知与技术运用的差异。2021 年期待在学术上有一些共性的认知，使医疗机构有可参考的临床运用规范等学术建议。同时，第三方检测在遗传学检测中更应遵循可及性、精准性及时效性。

海金格首席科学家、前 FDA 审评专家孙立英教授等专家认为，基因检测 IVD 临床应用的范围、数量、质量及合规性有待规范和加强，尤其在指导肿瘤和遗传性疾病治疗与用药等方面。

安捷伦诊断与基因组学事业部大中华区高级市场总监高继全博士表示，基于 NGS 的肿瘤基因检测，虽然已经开展了若干年，但各临床机构的水平参差不齐。2020 年卫生部临检中心开展的 2020 年全国实体肿瘤体细胞突变高通量测序检测室间质评活动，虽然满分通过的数量有了大幅提升，但是今年样本的 VAF（变异等位基因频率）都在 20% 以上（“题目”简单）。

国家卫健委临检中心专家、吉林大学第一医院基因诊断中心主任姜艳芳教授认为未来二代测序病原体检测应进一步在成本下降、完善诊断标准，及提升质量控制等方面进行完善。应进一步增加大样本量的研究，以建立中国感染病原体宏基因组学检测的标准规范。

3) 临床表型和基因型连接

基因检测在疾病的精准诊断和干预中至关重要。现实中很多遗传病 / 罕见病患者仍然没有获得明确诊断，在辗转就医的路上奔波，原因是多方面的。国家罕见病注册系统（NRDRS）总协调人、中文人类表型标准用语联盟（CHPO）总协调人、中日友好医院运动障碍与神经遗传病研究中心负责人顾卫红研究员认为：“医疗体系中各个环节需要建立更为有效且持续的连接；相关专业的从业人员需要更多地了解彼此的专业知识和工作方式；临床数据需要基于数据标准化流程和质量控制体系更加高效的采集和有序的汇集和共享；临床表型数据和基因数据需要通过‘共同语言’更为准确地相互对应。另一方面，基因检测从疾病诊疗扩展到健康管理需要更多的积累和体系建设。”

4) 基因检测数据解读和遗传咨询师的认证

高通量基因组测序的临床应用已经非常广泛，对检测数据的准确解读依然是制约其良好应用的瓶颈。姜艳芳教授认为，尚鲜见针对二代测序结果解读的规范，包括序列数阈值，以及灵敏性、特异性评估的临床标准。

对于基因检测数据解读，南方医科大学客座教授、原美国 MD Anderson 肿瘤中心临床细胞遗传诊断主任陆国辉教授认为有两个关键点。

一是次要发现（secondary finding）的评估。在将受检者临床表型相关信息与致病性基因进行一致性匹配分析的同时，往往还发现与基因测序初始诊断指征显然不相关的致病性或可能致病性基因 / 基因组变异，即“次要发现”；需要按照五个维度对“次要发现”进行评估：病史、体检、家族史、诊断检测和变异分类。遗传咨询及其相关的伦理尤其重要，相关内容应该包括在产前或者产后的临床基因检测指南。

二是遗传性肿瘤遗传咨询。遗传性肿瘤是重要的肿瘤类型且可以防控，要做到这点，肿瘤

遗传咨询必不可缺。除了陆国辉教授，马端教授、高继全博士和金域医学首席医学官方萍博士也认为，伴随着行业的进展，亟需加快遗传咨询人员的培养与职业资格认证体系的构建，以推进检测数据、报告及相关临床实践的规范化。

5) 需建立多因素的肿瘤免疫标志物模型

同济大学医学院肿瘤研究所所长、肿瘤学系主任、上海市肺科医院肿瘤科主任、肺癌免疫研究室主任周彩存表示，针对免疫检查点的免疫治疗是恶性肿瘤领域治疗历史上的一次革命，但是免疫标志物的不足限制了其精准化以及提高免疫治疗疗效的瓶颈。2020年，FDA批准了F1CDx检测的“TMB-H \geq 10个/Mb”作为泛癌种 pembrolizumab 治疗的标志物，这是继PD-L1、MSI之后第三个获批的泛癌种免疫治疗标志物。本次TMB的获批主要依据Keynote 158研究结果，pembrolizumab单药治疗一线后进展的“TMB \geq 10个/Mb”的实体瘤（小细胞肺癌、宫颈癌、肛门癌等10个癌种）患者有效率达29%，显著高于无TMB-H的患者。

然而TMB在临床中的应用仍有不足，主要表现在：①预测价值不够：在肺癌中，PD-L1高表达患者免疫治疗有效率达45%，而TMB-H患者单药免疫的有效率只有29%。②相关性不足：目前TMB只证实了与单药免疫或双免疫联合疗效相关，但对临床中常用的化疗联合免疫的策略，却不能预测疗效。③检测结果的不一致性：不同检测平台Panel设计不同，cut-off值定义不同，导致了检测结果的不一致性。因此，TMB到临床实践中广泛应用仍有很长的路要走。针对免疫标志物，未来可能需要革新的检测技术如单细胞测序、多色免疫组化等，建立综合PD-L1、TMB、MSI、新抗原等多因素的标志物模型来精准预测免疫治疗的疗效。

6) 肿瘤早筛的技术、政策和资本支持

广西医科大学副校长莫曾南教授认为，外泌体是液体活检领域的“三大标杆”之一，由于其具有细胞间“通讯兵”、参与肿瘤免疫调节、天然衍生物载体等生物学特性，使其在肿瘤早期筛查和诊断、药物治疗（天然药物递送平台）、预后评估方面初显潜能，展现出了极具前景的研究价值。目前，外泌体作为新型肿瘤标志物的临床转化研究，高效、统一的富集技术和全转录组甲基化测序仍是技术瓶颈。

思勤医学创始人&CEO茅矛博士谈到，在基因科技这个领域，中国成为国际上创新力最强的国家之一，这是中国在过去的二十多年里在基因组学研究中持续地投入和钻研所带来的成果。在癌症的预防、筛查和治疗方面希望国家和地方政府给出更强有力的政策支持，高校和研究所提供更多的原创技术，投资界注入更多的资金。

7) 更为完善的罕见病用药保障机制

病痛挑战基金会秘书长王奕鸥在基因慧调研中谈到，2020年国务院出台《关于深化医疗保障制度改革的意见》提出要“探索罕见病用药保障机制”。从中央到地方都在进行罕见病医保多方共付1+N模式的积极探索。尽管目前从国家层面还没有统一的罕见病用药保障机制。然而，通过今年的国家医保谈判，《医保目录》又新增了系统性硬化症、亨廷顿舞蹈病等8种罕见病的适应症药物，扩大了罕见病保障范围。在今年疫情严峻的情况下，浙江、湖南、河北、山东、陕西宝鸡、广东佛山等省市将戈谢病、庞贝病等高值罕见病药物纳入大病保险或医疗救助范围，积极探索罕见病高值药的地方创新支付模式。除此而外，各地普惠型商业保险也风靡一时，为通过商保保障罕见病用药提供有益的实践。在国家层面建立起完善的罕见病用药保障机制，使每个罕见病病友都病有所医，实现“健康中国，一个都不能少”。

8) 性价比更高、速度更快、结果准确的自动化方案

针对本次COVID-19疫情的爆发，优迅医学董事长王建伟表示需要建立强大的新发传染病监测应对和研究体系，应该长期坚持对病毒跨种传播的监测、分子机制的研究，以及疫苗和药物的研发；而新冠核酸检测的质量和周期要求也对第三方检验实验室的管理素质和质量体系提出了更高要求。杰毅生物CEO王珺认为，现阶段病原分子诊断领域整体缺少性价比更高、速度更快和结果准确的自动化方案。

美国哈森阿尔法生物技术研究院研究员、江苏省产业技术研究院医学免疫技术研究所所长韩健博士认为，新冠疫情给分子诊断行业提出了新的挑战：①能否把一些全自动，全封闭的分子诊断“傻瓜机”迅速推向市场，使得本来只有在大医院、中心实验室才能做的分子诊断变成大众化、随处可做、简单操作的常规检测。②生物技术还有赖于和IT行业更密切地整合，使得病人、标本、实验室、医生、医院、疾控中心与保险公司等多个相关方的信息流通更顺畅；③在美国，新冠暴露出分子诊断的几个瓶颈：咽拭子取样限制、使用场景、效率和产品脱销的问题；标本登记耗费大量时间和人力，易出错；核酸提取费时费钱，但是不提取标本和转移液中的抑制剂太复杂；实验结果报告过程繁复耗时。

9) 高价值高收费产品面临的研发压力

国内外在居民健康消费习惯（早筛早诊产品）和医保支付制度（高收费产品）上存在差异，对CGT等商业化价值的实现提出了极大挑战，根本性解决方法之一就是研发和产品设计入手。

复旦大学出生缺陷研究中心、复旦大学代谢分子医学教育部重点实验室副主任马端也提出，我国在基因治疗产品的研发速度慢于美国，而且单细胞测序收费偏高。

10) 提高基因大数据的生产效率

诺禾致源副总裁吴俊认为，随着行业的发展和技术的普及，基因科技正成为生物医疗行业的“新基建”。要想提高基因大数据的生产效率，并将基因技术有效应用到科研、临床及公共卫生领域，高质量、稳定、可靠的基础设施建设至关重要。

(更多、更细颗粒度的行业未满足需求，基因慧将陆续调研，具体问题深度调研欢迎垂询基因慧。)

6.2 基因产业发展趋势

1) 监管趋严及鼓励式开放

海金格首席科学家、前 FDA 审评专家孙立英教授认为，2021 年资本将继续投入基因行业，同时监管趋严，对产品质量生产合规有更高要求，少量高质量急需的 Panel 将获批。

蔻德罕见病中心（原罕见病发展中心，CORD）创始人及主任黄如方表示，期待 2021 年第三方机构的基因检测进入医院的收费系统和国家医保，减轻患者的负担。基因慧获悉，广东省医疗保障局于 2020 年 11 月 3 日发布了《广东省医疗保障局关于公布部分医疗服务价格项目的通知》（粤医保规〔2020〕6 号），公布部分医疗服务价格项目。其中，引人关注的高通量基因测序、循环肿瘤细胞检测、基因甲基化检测、基因重排克隆性检测、个体化 3D 模型重建、个体化 3D 模型制备与染色体微阵列分析等多项精准医学新技术首次被纳入市场调节价医疗服务价格项目，将由医疗机构按照规定，综合考虑服务成本、患者需求等因素自主定价。

2020 年末的 PD-1 的医保谈判定，燃石医学 COO 揣少坤博士认为集中采购带来的药物与医疗器械行业新的“终局假设”，可能会推动行业投资与人才流动的格局演变；忻寅强也表示，如果发生在 CGT（细胞和基因治疗）领域，将面临类似的政策与医保压力；而 CGT 产品作为高价值高收费医疗项目，其产能放大与药品的逻辑不同。

2) 从精准医疗到全民健康

中国生化与分子生物学会临床医学分会主委康熙雄认为，2021 年头部企业将实现对产业上下游的整合。未来该领域将在此次抗击疫情所积累的经验，将自动化大规模检测平台进一步进行普及：①平台化技术转变为功能化、项目化产品；②场景上要适合机构、职场包括学校、移动和家庭适用；③应用从疾病走向人的健康信息的采集；④与人工智能更好结合完成信息的功能化和指导疾病与健康的管理；⑤在 5G 闪传、北斗跟位和九章飞算的环境下基因将会更精准应用在个体化抗病和个体化健康管理上。

深圳市罗湖医院集团党委书记、深圳大学泌尿外科研究所所长 吴松对基因慧谈到，2020 年，基因检测在癌症早筛、早诊、早治，以及新冠病毒诊断、进化溯源等方面已发挥出重要的作用。在健康中国战略的指导下，建立以基因检测为关键技术的无创筛查与全生命周期健康管理，将会成为未来发展的方向。同时，基因检测应以基层为重点，从预防出发，从以疾病为中心转为以健康为中心，努力为实现居民共建共享的全民健康作出贡献。

南方医科大学卫生与健康管理研究院特聘研究员弓孟春博士认为，精准医学 2020 年发展

最重要的趋势之一是生物医学信息学技术的发展驱动数据共享、融合，从而形成精准医学知识与证据生成的新体系。医疗信息化基础设施的发展使得临床诊疗相关的生物组学数据大规模进入医院的信息系统，并实现与临床数据的初步融合。电子病历数据数据的高通量表型化技术也使得临床表型组这一对精准医学的发展至关重要的数据体系的建立成为可能。以 SNOMED CT 和 ICD-11 等多语种、细颗粒度临床表型术语本体系统的推广及覆盖面扩大，为跨语种、跨机构精准医学研究合作提供了新的模式。结合隐私计算、联盟计算等新的信息技术的发展，信息和知识的共享正逐步跨越“数据不能共享”的藩篱，推进精准医学发展的下一个阶段：知识挖掘和大规模的证据生成。

3) 基因大数据中心的建设和应用全生命周期管理

中科院北京基因组研究所（国家生物信息中心）方向东研究员表示，未来大型医学中心建设的“人群队列样本库+大数据中心”的模式值得关注。大型医学中心在健康大数据领域的研发优势在于其丰富的医疗、健康、卫生信息和充足的生物样本来源。2020年12月19日，历经两个五年规划的国内首个转化医学国家重大科技基础设施（上海）在上海交通大学医学院附属瑞金医院正式启用。其中，全世界首家实现全气动传输、深低温存储、可扩展的生物样本自动化存储运送体系和百万人级别的生物信息数据库建设令人瞩目。有望通过建立高效的运行机制，最终建成全国生命科学界共用的信息平台 and 人才技术交流高地。

基因大数据的应用价值如何？对此，复旦大学附属儿科医院副院长周文浩教授表示，在分子诊断和精准医疗方面，随着分子诊断样本量的增加以及在线医疗、可穿戴设备等行业发展，医疗服务行业积累海量的“表型-基因型”数据，数据的整合将更有利于临床疾病诊疗的应用、疾病预防和预后康复等全生命周期管理发展。

人群基因组大数据和数据算法，也是中国食品药品检定研究院非传染病诊断试剂室主任黄杰研究员关注的趋势，除此之外肿瘤、遗传病防治相关诊断治疗方法以及基因组和其他标志物如蛋白质组学的联合应用会成为趋势。

4) 人类基因组参考序列的完善、解读和应用

中国医学科学院基础医学研究所医学遗传学系黄尚志教授谈到，2021年在世界新冠疫情尚未控制的环境下，中国应该抓紧机遇，做好行业工作。在测序技术方面努力增加测序读长，填补人类基因组参考序列的空隙；积累变异数据，形成不同种族的参考数据库和变异数据库；继续加强数据的解密能力，提高诊断率；长读长测序技术进一步优化，降低成本达到临床可应用的水平；在提供罕见病诊断服务的同时，开展常见病的遗传学研究；通过光谱染色体图谱技

术，揭示人类基因组序列的真实面貌，并在基因和基因组结构变异方面做出成绩；注意资本进入之后独立第三方检测的服务模式，警惕技术滥用；进一步关注筛查项目中的伦理学挑战；争取独立第三方医学检测机构进入产前诊断机构序列；加强科普，奠定技术转化的知识基础并营造良性环境。

5) 传感染防控

姜艳芳教授谈到传感染防控的发展时认为：①新冠病毒与流感病毒以及与普通感冒之间鉴别诊断的多重核酸检测试剂盒。②在未来的临床实践中，mNGS 技术联合传统微生物检测技术，快速诊断感染指导临床精准的抗菌药物选择。

对于取样方式，美国哈森阿尔法生物技术研究院研究员、江苏省产业技术研究院医学免疫技术研究所所长韩健博士认为拭子可能被唾液（或者咳嗽飞沫）取代，改变呼吸道感染唯一取样方法的地位。咽拭子是沿用了数十年的取样方法，因为以前的病原微生物诊断主要靠培养法，需要咽拭子把标本涂抹到培养皿上去，把标本放到各种含有各种盐分的“病毒转移液”里维持其活性。而这些盐会抑制下游的酶反应，所以实验室不得不用“核酸提取”这个步骤去除标本和“病毒转移液”里的抑制剂。但 PCR 技术不需要可以养活的病毒，只需要几个拷贝的死病毒基因组就能得到快速诊断。所以耶鲁大学的论文“SalivaDirect: Simple and sensitive molecular diagnostic test for SARS-CoV-2 surveillance”才引起了分子诊断行业不小的轰动。

微远基因 CEO 李永军表示，以疑难重症病患为主要服务群体的病原宏基因组学检测行业，在 2021 年将会在技术升级迭代、检测样本数和产品注册申报等方面迎来更大的发展，IVD 模式与 LTD 模式并行，为临床诊疗与公卫防控带来更大的贡献。

松禾资本创始合伙人罗飞谈到，传统疫苗研发周期长、壁垒高等因素导致疫苗产业发展较慢。在本次新冠病毒爆发后，新型 mRNA 疫苗和病毒载体疫苗显得尤为耀眼。安全性高、免疫原性低、制备时间短等优势推动了整个核酸药物产业的快速发展。

同济大学附属第十人民医院研究员、锐翌生物科技 CEO 秦楠博士提到，受新冠疫情的影响，人们对病原微生物感染的认识和重视达到了前所未有的高度，也加深了对 mNGS 检测技术的认识，并加强了对 mNGS 应用于感染性疾病诊断的认可。为了将 mNGS 更好地服务于临床，测序行业工作者一直在各个环节如检测流程、实验周期、测序成本等进行优化，临床医生也在不断探索 mNGS 临床应用的标准规范，相信在企业与医务工作者的共同努力以及政策的支持下，在未来两年内 mNGS 用于感染性疾病诊断能够实现产研持续化、产业标准化和临床普及化。

6) 伴随诊断产品的渗透率提升

2020 年底国家卫健委印发《抗肿瘤药物临床应用管理办法（试行）》、《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则（2020 年版）》两份文件，加强抗肿瘤药物临床应用的监督管理。一方面提出“原则上，在病理确诊结果出具前，医师不得开具抗肿瘤药物进行治疗”；另一方面国家卫健委发布的诊疗规范、临床诊疗指南、临床路径或药品说明书规定需进行基因靶点检测的靶向药物，使用前需经靶点基因检测，确认患者适用后方可开具；检测所用的仪器设备、诊断试剂和检测方法应当经过国家药品监督管理部门批准，特别是经过伴随诊断验证的方法。

普瑞基准 CEO 季序我博士认为，随着新一轮医保谈判，更多靶向和免疫类药物被纳入医保，未来伴随诊断的使用频率会大大增加。海普洛斯 CEO 许明炎博士谈道，CDE（国家药品审评中心）和 CMDE（国家食品药品监督管理总局医疗器械技术审评中心）联合发文，要求肿瘤新药注册都要有伴随诊断，未来靶向药渗透率的升高势必带动伴随诊断产品渗透率同步上升，伴随诊断产品有望逐步纳入医保。

7) 特定肿瘤和泛癌种早筛

肿瘤早筛是基因检测的重要应用领域，通过基因检测技术可实现肿瘤无创和精准的早期筛查。2020 年，我国首个癌症早筛产品注册诞生，肿瘤早筛正从技术研发阶段走向产品商业化阶段，不断得到政策支持和监管机构的认可。结直肠癌是我国常见的恶性肿瘤，早期诊断与治疗是改善结直肠癌患者预后、减轻诊疗负担的关键所在。目前，结直肠癌的基因检测筛查主要包括血液和粪便的基因检测。基于粪便中脱落细胞的肿瘤标志物检测可实现早期、精准、无创、居家的结直肠癌筛查。未来一年将会有更多高效成熟的常见肿瘤早筛基因检测产品面市，并将兼顾灵敏度高、准确性强、使用简便、无痛苦、价格低廉等特点作为产品提升目标，在未来 2-3 年内实现高危和易筛查肿瘤早筛在大众体检中的大面积普及。

罗飞对基因慧谈道，疫情进一步教育了市场，将诊疗关口前移，各类疾病如何通过先进检测技术实现“早筛”是社会对整个医疗行业提出的问题。许明炎博士谈到，我们即将迈入人人基因组时代。英国宣布 5 年内完成 500 万人的基因组测序，对所有新生儿进行全基因组检测，泛基因组筛查会是基因检测应用的下一个风口。在国家一系列政策支持以及疫情常态化的背景下，互联网医疗开始加速走向成熟化，提高医疗效率。

基准医疗 CEO 范建兵博士预计，2021 年将迎来癌症早筛的注册申报热潮，泛癌种早筛产品将逐步迈入消费市场。其中，PCR 技术灵敏度高，成本低、开发周期短，报证路径清晰，是癌症早筛注册报批的主流方向。NGS 技术具有更广阔的应用前景，是未来发展的主要趋势。预计在 2021 年，多癌种早筛产品在临床验证上将得到一定的突破，也许会出现以 LDT 形式

提供市场服务，例如 Grail 公司开发的早筛产品 Galleri，Thrive 公司开发的 CancerSEEK 等。

泛生子 CEO 王思振表示，将在未来 3-5 年内以技术和商业双创新，率先在肝癌等个别癌种打开防癌新局面。而范建兵博士认为，相比之下泛癌早筛具有更大的挑战性，更高的技术壁垒和更广阔的市场需求。瑞普基因副总经理兼 CTO 王涛博士认为，2021 年靶向治疗及免疫治疗会更加精准，离不开精准的基因检测和伴随诊断产品发展，肿瘤早筛领域会有更多的公司进入布局及临床试验的快速轨道，从不同角度发掘肿瘤早筛的临床应用潜力，并且会和人工智能技术及大数据进一步融合，推动整个行业领域朝更精准、更智能、更规范化、成本更低的方向发展。

对于肿瘤基因检测而言，桐树基因 CEO 严令华认为合规化的推进与技术的沿革是两条重要的趋势主线。其中，合规化的要求中，医院永远是基因检测企业服务的主体，NMPA 与卫健委的监管是企业必须面临的问题，企业需要在这方面做好充足准备。技术的沿革是企业能走多远的决定性因素。技术创新要给检测患者带来可被感知的、有价值的性能改进，并放在具体应用场景中去综合评估。

8) 液态活检

慧渡医疗创始人、董事长兼 CEO 贾士东博士表示，2020 年是液态活检迈入临床应用的关键一年。可以预见在未来几年，液态活检将会加速发展并更加广泛地应用于临床治疗、复发监控和癌症早筛。贾士东博士和优迅医学董事长王建伟都表示美国 Guardant Health 和 Foundation Medicine 的液态活检今年获得 FDA 批准，将推动国内首张 NGS 液态活检产品的申报和审批。

9) 产前诊断中心增加和 NIPT Plus 的 IVD 申报

优迅医学董事长王建伟认为，随着产前筛查与诊断机构“金标准”的颁发，各地市级批准的产前诊断中心逐渐增加；同时，2020 年首个 NIPT Plus 团标推出将推动 IVD 申报和更大范围的共识，而 LDT 模式的进一步放开将加速 NGS 第三方检验实验室走向资本市场。

出生缺陷防控是实施健康中国 2030 的重要举措，华大基因副研究员赵立见表示，在新冠疫情期间建立起来的公共卫生服务平台和能力，应在疫情常态化下，逐渐将防控重心转移至全周期的出生缺陷防控体系中，河北省孕妇无创产前基因免费筛查项目实现了科技惠民，河北省的创新模式或将成为健康中国 2030 的示范标杆，从而加快国家将无创产前等基因检测技术纳入公共卫生服务项目。

10) RNA-Seq 在遗传病诊断中的应用

金准基因 COO 张浩博士认为，目前遗传病辅助诊断测序方案逐渐从外显子组测序转变为全基因组测序，随之而来的是大量未知非编码区变异位点被检出，通过 RNA-seq 对基因的转录序列进行测序，可明确影响 RNA 剪切的变异位点，提高诊断率，极大推动单基因遗传病检测行业的发展。虽然 RNA-seq 在遗传病检测领域的应用受限于样本类型和分析方法，没有广泛应用，但未来这个行业将越来越注重检测的多技术结合，在检测适配度、准确度、变异类型覆盖度和阳性率方面将实现更适配、更高与更广。

11) 基因治疗

复旦大学附属儿科医院副院长周文浩教授认为，在儿童疑难复杂疾病治疗方面，基因治疗可以在 DNA 或 mRNA 水平上对致病基因进行修正从而达到治疗效果。相较于传统药物，对于一些成药性较差的靶点具有独特优势和极大的应用潜能，当下基因治疗猛发展，已在神经性疾病、癌症和罕见病等方面大放异彩。马端教授表示未来也要重视对单基因遗传病的基因治疗研究。

紫牛基金医疗领域负责人俞波博士认为，上游检测积累的多维度海量数据将进一步推动下游治疗端的临床进步，比如基于个体化测序数据的新生抗原细胞免疫疗法的开发；高特佳投资集团执行合伙人王海蛟也认为，基因组学在治疗领域的应用将会持续受到关注。

12) 多基因突变交互作用

对于新的一年肿瘤基因行业，CSCO 乳腺癌专业委员会委员、中国医学科学院肿瘤医院乳腺外科副主任医师王昕教授表达了如下几点期待：①进一步深入对疾病发生、发展的机制研究，不仅仅再局限于单基因遗传病方面，更要关注多基因突变交互作用导致的肿瘤发生、转移等方面；②针对于基因导致的病因继续研发新的靶向治疗药物，同时对于一些老的药物的适应性再扩大也要从机制角度予以探究；③多基因检测不仅仅应用在判断肿瘤病因，预测疾病的预后和转归、寻找药物有效治疗靶点，在未来可能会是协助医生进行治疗方式选择的重要工具，比如对于手术方式的选择，可能会对基因检测提示风险较低的患者尽量做治疗减法，而对于基因检测提示复发转移风险较高的患者，可能更多地考虑手术、药物治疗等方面的加法。

13) 单细胞和单分子检测加速应用

临床诊断对样本信息获取的维度与颗粒度将进一步深入细化到细胞与分子层面，比如 CTC、单细胞和单分子测序等。

浚惠生物创始人 & CEO 阎灼辉对基因慧谈到，期待 2021 年单细胞 DNA 检测尽快拓展临床应用，特别是高通量稀有单细胞的基因组检测，将是单细胞测序向精准化（稀少单细胞）进一步发展的重要突破。

BioSkryb 张宇表示单细胞全基因组测序（scWGS）时代将全面开启，借助新的全基因组扩增（WGA）技术可将单个细胞核内极其微量的 DNA 高保真、高均一和高产率地扩增至可测序水平，从而实现在单个细胞水平对多种基因变异类型（包括极具挑战的单细胞 SNV 和 CNV 检测等）进行高清分析的目的，满足辅助生殖、遗传病、肿瘤学、神经学、细胞学和感染病等研究领域的前沿应用需求。

耶鲁大学基因组分析中心副主任王桂林教授预计，2021 年将是空间组学成熟和发展的一年。10x Genomics 通过收购，预计将进一步优化其 Visium 平台，提供更高的细胞分辨率。除此之外，已经研发多年的 MERFISH 技术在明年有望商业化。已经有两家公司计划推出包括仪器和试剂盒的全套平台，可以将空间组学的检测分辨率达到单细胞，甚至亚细胞单分子的水平。

14) 分子生物学和诊断专用酶

分子生物学和诊断专用酶以及生物合成技术的“新基建”突破，将夯实整个行业的创新和高速发展的基础。BioSkryb 张宇对基因慧谈到，自从“酶的定向进化技术”获得 2018 年诺贝尔化学奖以来，该领域获得了极大的关注，如今结合新的高通量测序和筛选技术以及人工智能变异体功能预测数据库，定向进化技术显示出了更强大生命力，使得获得功能更优越的“进化酶”和生物合成药用活性化合物等成为可能，将极大满足行业的上游研发和生产供应需求，助推行业的跨越式发展。

15) 全自动、一体化的即时检测

俞波博士预计，2021 年临床诊断检测产品呈现“院内送样，院内检测”趋势，对全自动一体化、即时检测的产品形态提出了更高的要求。

16) 多组学检测

金域医学副总裁、首席医学官方萍博士预计，随着基因组、转录组、蛋白质组和代谢组等多组学检测技术的涌现与成熟，相信在 2021 年，多组学联合交叉应用于遗传性罕见病、肿瘤等疾病临床诊治领域中，在实现疾病的综合诊治方面迈出新的一步。

季序我博士对基因慧谈到，生物标记物的价值更广泛地被医生、新药研发者和监管部门接受。例如，基于 TCGA 研究成果，NCCN 子宫内膜癌指南的更新，提出新的分子分型方法用于指导临床。未来涉及的技术更广，形式会更复杂，例如 HRD Score、TMB 以及多种生物标记物的组合，对于检测的实验技术和生物信息分析能力提出更高的要求。

GeneDock CEO 李厦戎表示，随着成本和技术能力的优化，多组学和泛组学数据会成为生物医药领域科学研究与产品研发的重要组成部分，也会带来更多的数据维度和对数据分析系统的需求。

17) 分子检测的技术多元化

迪安诊断董事、高级副总裁姜悦教授从另外一个角度概括了技术的疾病分子检测，“外侵”（如病原体感染）与“内乱”（如遗传病、肿瘤、自身免疫病等）依然是人类疾病的主体。疾病相关的分子检测将呈现出三个明显的阶梯：从大通量的基因扫描、中通量的多位点检测，到低通量的个别位点检测。以三代测序、二代测序技术驱动的遗传病全外显子检测、CNV-Seq、肿瘤相关的全信号通路检测、病原体领域的宏基因组检测等是高通量检测的代表；以核酸质谱、基因芯片等技术驱动的多种单基因遗传病联合检测、肿瘤已知靶点的联合检测、药物基因组学相关位点检测等是中通量的代表；而以荧光 PCR 等技术为主的低通量检测，则因其成本优势，在病原体筛查、诊断、分型、肿瘤个别靶点的确认等领域，继续发挥其大批量检测或者即时检测的作用。

18) 医学人工智能的应用

姜艳芳教授认为，依托已有的患者药物基因检测大数据和人工智能建模，对药物的活性、安全性和副作用进行预测，可以快速、准确地挖掘和筛选出适合患者的药物，真正做到精准用药。瑞普基因副总经理兼 CTO 王涛博士也提到，在人工智能医疗领域，数款 AI 辅助应用诊断系统被 NMPA 批准。2021 年，肿瘤早筛会和人工智能技术及大数据进一步融合，推动 AI 医疗器械等方面的不断完善。

展望基因检测和 AI 在生育健康领域的应用。陆思嘉认为，基因检测技术将继续用于

PCOS、EMS、POF 等多发疾病的遗传学因素研究和排查；结合 AI 辅助临床诊疗提供个性化生育策略；不孕不育的遗传学标志物研究发现及验证；胚胎早期形成发育及调控机理的研究；生殖系统微生物菌群与疾病相关性研究等。

BT+IT (BIT) 的双引擎驱动将进一步加速生物医药行业的创新。BioSkryb 张宇认为，人工智能将帮助我们更有效的发现疾病标志物特征组合和创新治疗靶点。

医疗健康数据呈现爆发式地增长，数据复杂性也增加了解读的困难。云计算，大数据和人工智能是解决上述问题的关键。在 2020 年新冠疫情期间，基于云计算和人工智能的大规模虚拟药物筛选和药物设计极大地促进了药物和疫苗的研发，也加速了临床试验的开展；同时，基于知识计算的图谱技术，在新冠疫情研究和临床辅助决策等各领域，也充分发挥信息整合和挖掘的强大能力，提升认知效率；蛋白质折叠问题的突破，也进一步体现了智能技术的巨大潜力。未来云计算、大数据和人工智能与测序技术的持续深入结合，将更进一步变革我们对于生命健康的理解，促进领域的高速发展。

19) 国产的生命科技仪器设备和试剂

华大智造 CEO 牟峰认为，2021 年最期待的是生命科学科研和产业迎来新机遇。我国已经明确指出，生命安全和生物安全领域的重大科技成果是国之重器，一定要掌握在自己手中。真正拥有自主可控核心技术的、国产的生命科技仪器设备和试剂，将在后疫情时代发挥非常重要的推动作用。“火眼经验”带来的“工程化和系统化的检测方案”，系统发挥“平战结合”的优势，在应对突发公共卫生事件的经验基础上，能够快速平行应用到出生缺陷防控、肿瘤等重大疾病筛查等其他公共健康卫生问题上。

20) 走向国际市场

罗飞认为，在新冠疫情期间，IVD 行业从分子诊断、基因测序、免疫诊断与第三方医检等等维度表现亮眼，业务获得高速增长。这既来自于技术积累和创新，也来自于管理层的战略眼光和团队的反应速度。国际化是中国医疗器械企业走向卓越的必由之路，同时也是也是一个积累的过程。

21) 生态竞争和产业整合

高特佳投资执行合伙人王海蛟认为，基因组学在微生物、肿瘤领域的应用会有更多的产品落地；基因组检测仪器平台的进化会加快，基因组相关企业的竞争会进入生态竞争。

紫牛基金医疗领域负责人俞波博士也认为，价值链上下游一体化的趋势将会越来越明显，赛道头部公司将会通过横向并购和纵向整合来进一步巩固自己的领先优势，行业会呈现出收敛竞争的趋势，龙头逐渐集中。

22) 临床创新模式转变

亿康基因 CEO 陆思嘉预计，企业与临床将更加密切的合作共同开发应用基因检测技术，企业和品牌可以成为医生知识和经验的输出端口，而临床医生也可以合规、高效地参与创新，从而推动企业乃至整个行业的进步和提升。

对此，予果生物创始人夏涵补充道，国内更多医生会接受并且在临床开展病原测序服务，提升诊断能力。对此，医院内将搭建测序平台，控制成本，提升技术的可及性；临床的大数据和先进的生物信息算法也将得到投入和提升。

23) 数据安全协作

GeneDock CEO 李厦戎认为，疫情让大家增强认识到协作的重要性，单一机构采集数据的方式在庞大的数据需求面前略显低效。生物医药行业对数据协作的需求规模与日俱增，需要承载这种大规模数据安全协作的基础设施。

6.3 风险因素

1) 生物安全

百万级人群队列研究及千万级新冠筛查的大数据管理和转化过程中，对于数据安全、隐私和生命伦理的把控，是监管和产业化的难点，也是产业发展与协作的最大风险点。

2) 肿瘤早筛的膨胀

肿瘤早筛 (screening) 与肿瘤早检 (early-detection) 的概念混淆或扩大化，带来资本市场一定程度的泡沫和研发同质化，也或将埋下与 NIPT 早年类似的市场危机隐患，包括缺乏足够前瞻性样本的技术验证重视，或加速产品上市过程中缺乏相应资金支持等方面考量。

揣少坤博士表示，肿瘤早检的技术进展开启了未来具有巨大价值的新市场，但其中头部企业被资本的认可不可避免地会带来这个“新赛道”未必良性的“热闹”。2021 年一如既往渴望规范和良性竞争，期盼资本看科学，同行共建营造一个质量和创新被珍视被尊重的大环境，打造“中国创造”的品牌。

许明炎博士对基因慧谈到，资本市场加速推进早筛和病原微生物检测。在肝癌和肠癌早筛领域都有一些新的突破，但距离泛癌种早筛的特异性和灵敏度需求还有一段距离。

范建兵博士认为，癌症早筛产品开发的最大挑战是大规模前瞻性临床研究，包括大规模临床患者样本的分析、对患者长时间的随访、持续性的验证等。癌症早筛产品报批政策及要求等方面还有很多不确定性，需要监管部门和企业更多的互动。

3) 研发资金

短期市场热点带来资本聚集后的泡沫，例如基因治疗、传感染和肿瘤早筛。同时，这些领域对技术水平要求非常高。在“风口”期布局后，机构极易容易缺乏足够的资本持续研发，进一步导致选择路径较短的同质化产品，加深不可持续发展的风险。

4) 质量控制

尽管有约 9 款 NGS 伴随诊断 Panel 获批，室间质评满分数量增多，正如文中专家被采访

时提到，质量参数要求和国际水平仍有差异。在终端市场和资本市场认可同时仍需高度重视技术端研发，特别是产品端的质控，这是整合产业链的普遍风险点。

5) 国产化的概念

国产化替代的概念以及实际执行中，有两大风险点。一是缺乏国际技术的合作或优先政策下的固步自封；二是已发展成头部机构的国产企业占据行业优势，部分地区或领域已形成垄断，必将面临和金融产业一样，甚至更严格的反垄断和分拆，虽然部分企业在战略上做好了准备，但在产业体系和战略执行上显然准备不足。

6) 跨界融合的野蛮生长

“新药创制+伴随诊断”同步研发和报证，在目前亲密合作逐步深入的形势下，基因企业陪跑药企，后续阶段基因企业基于资源的变现或者相互跨界延伸产业，极可能迈入在人类遗传资源管理、生物安全与资本投入之间难以平衡，同时不易脱离的微妙地步，这方面需要提前做好战略资源规划，特别是对长期战略投资基金和战略合作伙伴的遴选。

诺唯赞 病原微生物mNGS检测解决方案

诺唯赞是一家围绕酶、抗原、抗体等功能性蛋白及高分子有机材料进行技术研发和产品开发的生物科技企业，依托于自主建立的关键共性技术平台，先后进入了生物科研、体外诊断、生物医药等业务领域，是国内少数同时具有自主可控上游技术开发能力和终端产品生产能力的研发创新型企业，制造“生物芯片”，为生物科技行业发展提供源动力。

针对病原微生物检测，诺唯赞提供从样本保存、核酸提取到文库制备全套解决方案



样本保存

人鼻咽拭子等样本病毒核酸保存



核酸提取

病原微生物DNA/RNA提取



文库制备

宏基因组&宏转录组文库



高通量测序

Illumina/Ion Torrent/MGI测序平台



信息分析

宏基因组&宏转录组分析

我们的优势

全平台兼容

兼容Illumina/Ion Torrent/MGI平台

自动/手动随心选

可搭配自动化工作站，提升工作效率

建库方案多样化

转座酶法/机械打断法/片段化酶切法
/多重扩增法

兼容常规病原检测样本

血液/胸腹水/口腔拭子等



DNA建库系列



RNA建库系列



单细胞扩增系列



表观遗传系列



磁珠系列



定量系列



游离DNA保存与提取

诺唯赞

高通量建库试剂助力肿瘤分子诊断

肿瘤应用解决方案

01

全平台兼容

Illumina、MGI、Ion Torrent、Pacbio、Nanopore

02

全样本兼容

gDNA/FFPE DNA/cfDNA

03

自动/手动随心选



DNA建库系列



RNA建库系列



单细胞扩增系列



表观遗传系列



磁珠系列



定量系列



游离DNA保存与提取

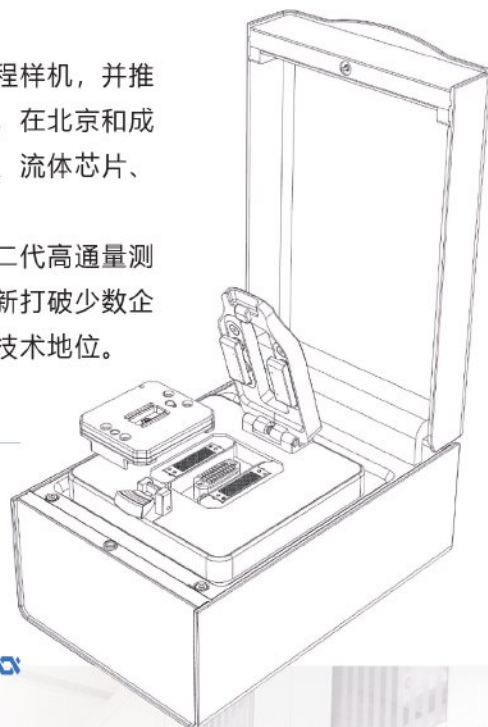
齐碳科技专注纳米孔基因测序技术的研发、制造与应用，以满足生命科学领域对基因测序益增长的需求。

齐碳科技是中国第一家成功研发出纳米孔基因测序仪原理样机、工程样机，并推出定型产品的国家高新技术企业。齐碳科技由顶级合伙人团队创建，在北京和成都设立了跨学科研发中心，专业范围涵盖了蛋白质工程、核酸文库、流体芯片、电子电路和人工智能算法等不同领域。

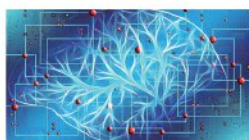
纳米孔基因测序技术属于第四代基因测序技术，将与目前主流的第二代高通量测序技术搭配实现不同应用场景下的有效补充，将通过自主创新打破少数企业在该领域的寡头垄断地位，补强国产设备在基因测序产业上游的技术地位。

QNome-9604

纳米孔基因测序仪
Nanopore Genome Sequencer



核心技术



核酸文库

各类常规DNA、RNA样本通用建库流程

基于转座酶的基因组、转录组低起始量快速建库流程，样本起始量低于1ng
自主研发的测序接头快速化学连接方案提供极速建库流程



蛋白工程

拥有自主知识产权的精确可调的纳米孔蛋白
稳定的控速蛋白，提高即使检验的可行性
新型的接头结构，降低酶对燃料的空载消耗



流体芯片

稳定脂双层膜的新型构造降低制程成本
可分离式ASIC芯片可重复使用，降低单次使用成本
自主知识产权的ASIC芯片，稳定可靠的供应链



电子电路

满足384通路及更高通路同时测序的ASIC专用集成电路
更高信噪比，降低误差，保留更多有效信号
高度集成，可模块化



人工智能算法

自主研发基于多重深度学习算法的高精度序列转化算法
基于云技术搭建网络平台，让基因测序更加安全高效



CC 中国第一台自主研发的纳米孔基因测序仪QNome-9604
CC 同时推出的还有测序芯片QCell-3841和测序试剂盒Qeagen-8

QNome-9604
纳米孔基因测序仪
Nanopore Genome Sequencer



技术优势

长读长

QNome-9604目前已实现已经超过150kbp的长读长，因而能够更全面地展示目标基因的序列信息，更有利于辨认重复的基因片段和结构变异。

- 超长读长150k以上
- 500Mb数据/8小时

直接测序

直接检测目标核酸，无需花费时间进行PCR扩增，从而降低测序误差，实现对表观遗传修饰、RNA的直接测序。

速度更快

直接检测目标核酸，节省大量时间。目标核酸过孔的同时，就能收集测序信号，经过分析，实时输出测序结果，提速更进一步。

操作简便

无需PCR扩增，无需荧光分子标记，无需光学成像，搭配齐碳科技自主研发的核酸文库系统，让基因测序的操作更加简便。

成本更低

传统基因测序仪的设备价格昂贵，购买者多为大型科研、医疗机构中心实验室。QNome-9604的设备价格则更为亲民。另外，应用QNome-9604进行单次测序的服务价格也已具备相当竞争力。

小巧便携

传统基因测序仪体积庞大，使用场景局限于大型专业实验室。QNome-9604体积小，可手持，便于携带，有力助推基因测序实验室“去中心化”，将基因测序服务场景大大拓展。



Qitan | 齐碳

华大智造：提供贯穿生命科学领域的核心工具



华大智造以通量全覆盖的基因测序仪为核心，提供贯穿生命科学领域的核心工具，包括样本前处理系统、自动化分装/提取/建库、核心测序及基因数据计算/存储/分析，覆盖从样本到报告全流程。同时，能够为不同通量需求提供个性化解决方案。



小通量



MGISP-NE32



DNBelab D系列



DNBSEQ E系列



MegaBOLT
生信分析加速器

中通量



MGISP-100B



MGISP-100



MGISEQ-200



MegaBOLT Pro
生信分析加速器

高通量



MGISTP-7000



MGISP-960



MGISEQ-2000

超高通量

标准化



MGIGLab-S



MGIGLab-L

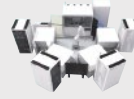


DNBSEQ-T7系列



ZTRON系列
(ZSM/ZLIMS/ZMART)

定制化



DNBSEQ-TX



华大智造：提供细分领域整体解决方案



公共卫生领域解决方案

自动化 · 标准化 · 集成式 · 加强版

本地化输出，提供多种选择方案，支持定制化通量，全流程可追可溯。



保阴隔阳

原地升级，现场测序

追根溯源

群体基因组学解决方案

超高通量 · 超低成本 · 超强定制

全程自动化，可满足每年五万到百万级规模高深度全基因组测序需求，全流程均可按需定制。

| 生物样本库 | 建库中心 | 测序中心 | 数据中心 |
|-----------|-----------|------------------|---------|
| | | | |
| MGIGLab-S | MGIGLab-L | DNBSEQ-T10 × 4RS | ZTRON系列 |

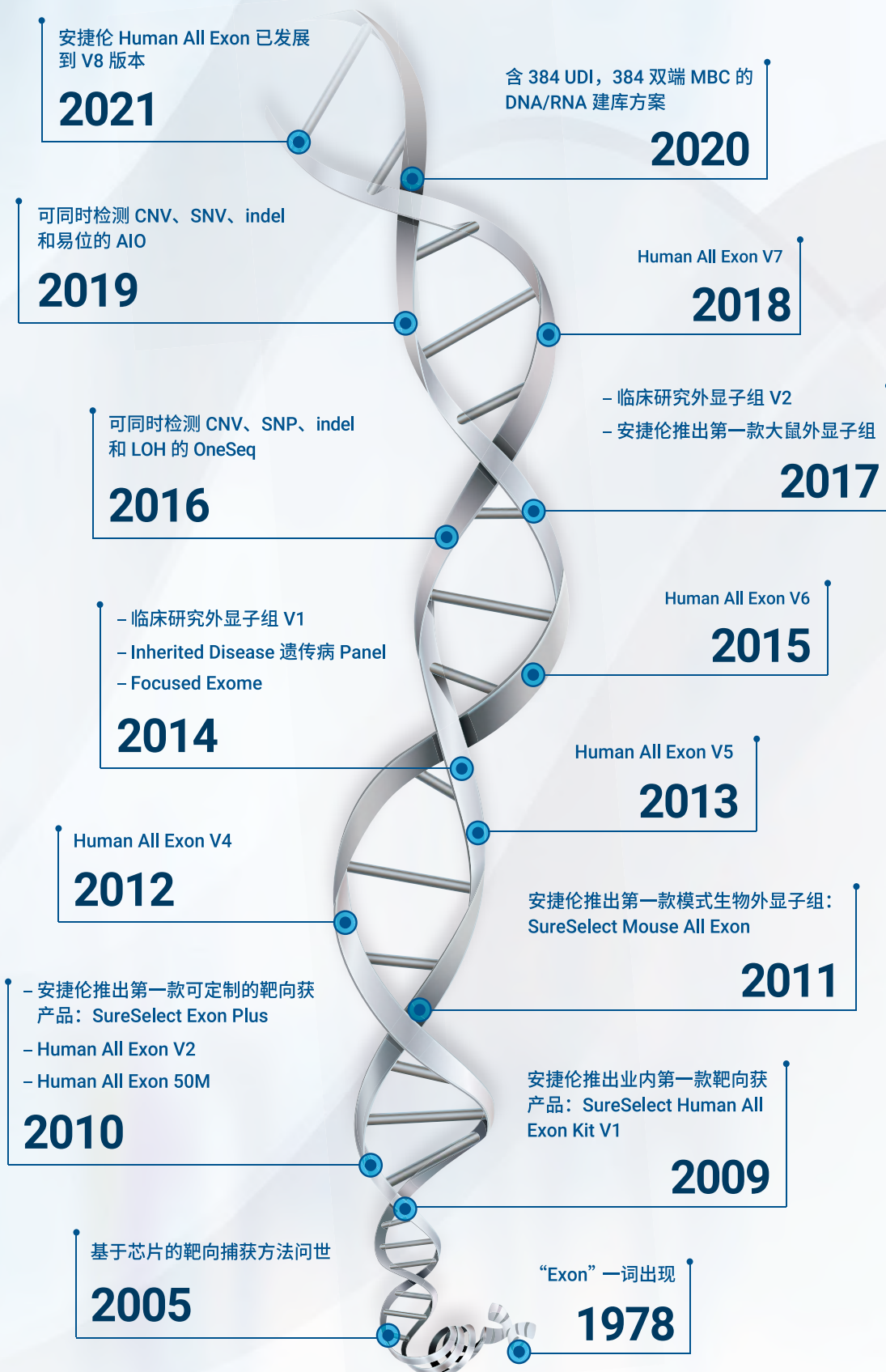
肿瘤群体基因组学解决方案

灵活 · 全面 · 可靠 · 兼容

全面支持靶基因、WES、WGS、转录组、甲基化等多种类型检测，同时兼容第三方产品。

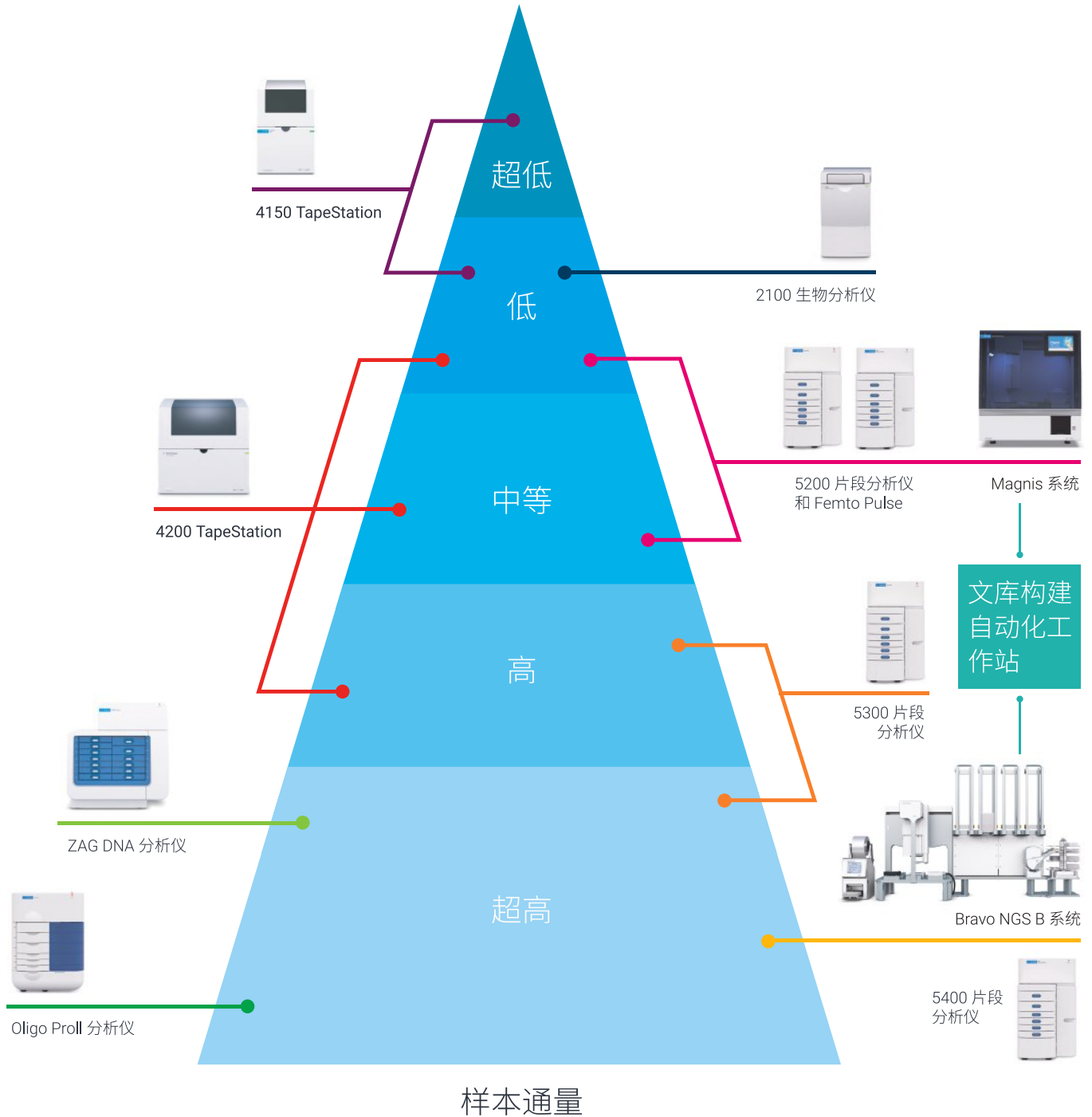
| | | 自动化建库 | 测序 | | 分析 |
|----------------------------|------------|-----------|------------------|------------|----------|
| 中/小样本量 大/小panel | 兼容第三方试剂盒产品 | | | | |
| | | MGISP-100 | MGISEQ-2000 FAST | MGISEQ-200 | MegaBOLT |
| 大样本量 大panel/ WES/WGS | 华大智造试剂盒产品 | | | | |
| | | MGISP-960 | MGISEQ-2000 | DNBSEQ-T7 | ZTRON |





安捷伦的核酸质量控制产品线及 NGS 文库构建自动化工作站

核酸质量控制产品线





安孕可

单基因遗传病(扩展性)携带者筛查

预防严重遗传病的首次发生

仅需3-5mL外周血即可一次性检测155种亚洲人群常见的严重单基因遗传病,帮助育龄夫妇了解自身单基因遗传病致病突变的携带情况,提示生育患儿的风险,提供生育指导,预防出生缺陷的发生。

国内大样本数据证实扩展性携带者筛查价值

2017年华大基因对中国南方五省、表型正常的10,476对育龄夫妇共计20,952人进行了11种遗传病基因检测,相关成果于2019年2月在Eur J Hum Genet杂志上发表^[1]。综合研究发现,对9-11种疾病的携带者进行筛查能预防1/625-1/164的出生缺陷发生,高于唐氏综合征、神经管缺陷等疾病发病率。

2017年美国妇产科医师学会(ACOG)《遗传病携带者筛查指南(NO.691)》指出
应为每一位孕前/产前的女性提供携带者筛查和咨询



携带率
27.49%

5707人携带有至少1个致病突变,
携带率27.49%(5707/20952)



风险夫妇
2.43%

255对风险夫妇*,
占受检夫妇总数的2.43%(255/10476)

若不考虑南方地区高发的α、β地贫



携带率
10.55%

2210人携带有至少一个致病突变,
携带率10.55%(2210/20952)



风险夫妇
0.62%

65对风险夫妇*,
占受检夫妇总数的0.62%(65/10476)

检测内容

| 系统 | 检测疾病 | 数目 |
|-----------|--|------------|
| 遗传代谢 | 肝豆状核变性、苯丙酮尿症、甲基丙二酸血症、戊二酸血症、糖原累积病、黏多糖贮积症等 | 76 |
| 神经肌肉骨骼 | 进行性假肥大性肌营养不良、脊髓性肌肉萎缩症、Joubert综合征等 | 23 |
| 皮肤系统 | 眼皮肤白化病、常染色体隐性遗传性鱼鳞病等 | 19 |
| 血液循环系统 | 乙型血友病、地中海贫血、Fanconi贫血等 | 9 |
| 免疫与内分泌 | 家族性噬血细胞性淋巴瘤组织细胞增多症、Omenn综合征,重症联合免疫缺陷等 | 8 |
| 消化与泌尿系统 | 进行性家族性肝内胆汁淤积症、肾单位肾痹等 | 8 |
| 呼吸耳鼻喉多系统 | 囊性纤维化、常染色体隐性耳聋1A型、4型等 | 7 |
| 多系统 | Meckel综合征、COACH综合征等 | 5 |
| 总计 | | 155 |

还可根据需要选择脆性X综合征、甲型血友病和脊髓性肌肉萎缩症疾病筛查。

* 风险夫妇: 夫妇同时携带同一常染色体隐性疾病致病突变或女方携带X连锁遗传病致病突变

参考文献[1]: Zhao S, et al. Pilot study of expanded carrier screening for 11 recessive diseases in China: results from 10,476 ethnically diverse couples. Eur J Hum Genet. 2019 Feb;27(2):254-262.Epub 2018 Oct 1.



华大医学
微信订阅号

扫码了解最新资讯
知识案例助您咨询

服务热线: 400-605-6655

网 址: www.bgidx.cn

邮 箱: birth-health@genomics.cn

地 址: 深圳市盐田区洪安三街21号华大综合园

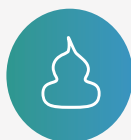
华大数极介绍

华大数极生物科技(深圳)有限公司(以下简称华大数极)创立于2019年,是华大基因旗下专注于癌症早筛业务和数极服务的子公司,致力于提供精准、普惠的癌症筛查检测和健康服务。

Envelope Health Ltd, established in 2019 as a subsidiary of BGI, focuses on cancer early detection and related data service. Our mission is to provide affordable solutions for cancer diagnosis and screening.

让癌症早筛人人可及 Precision Early Cancer Detection for Everyone

华常康 | 无创肠癌筛查基因检测 non-invasive stool DNA test for CRC



取样便捷

可居家自采样
只需采集5g粪便
全程只需要10min



准确性好

腺瘤灵敏度65%
肠癌灵敏度90%
特异性89%



无创无忧

弥补肠镜不足
安全无创无痛
人群接受程度高



使用人群广

高危人群和关心肠道健康的
非高危人群均可检测

华甘宁 | 无创肝癌筛查基因检测 non-invasive cfDNA test for HCC



取样简单

一管血10ml



创新技术

甲基化快速靶向
建库测序EpiPlex™



多基因检测

25个肝癌特异性
基因的甲基化状态



性能优异

特异性93.7%
I 期前灵敏度91.8%



扫码了解更多

诊星宜采用国内外权威指南共识推荐位点 2B3D NCI Panel

5个待测位点

BAT-25、BAT-26、D5S346、D2S123、D17S250

1个内参位点

Penta C

金标准方法：PCR+毛细管电泳法

诊断标准

- 若 ≥ 2 个微卫星位点不稳定，则为 MSI-H
- 若 1 个微卫星位点不稳定，则为 MSI-L
- 若 5 个微卫星位点均稳定，则为 MSS

诊星宜位点信息

| 位点 | GenBank Number | 重复序列信息 |
|---------|----------------|-----------------------|
| BAT-25 | L04143 | (A) ₂₅ |
| BAT-26 | U41210 | (A) ₂₆ |
| D5S346 | NM_005669 | (CA) ₂₀ |
| D17S250 | NR_033753.2 | (CA) ₂₄ |
| D2S123 | Z16551.1 | (CA) ₁₅ |
| Penta C | NC_000009 | (GTTTT) ₁₂ |

权威指南推荐双重金标准：PCR+毛细管电泳方法及2B3D位点

- 中国临床肿瘤学会(CSCO)结直肠癌诊疗指南(2020版)
- 中国临床肿瘤学会(CSCO)胃癌诊疗指南(2019版)
- NCCN结直肠癌临床实践指南(2020.V1)
- NCCN胃癌临床实践指南(2020.V1)

诊星宜·MSI诊断试剂盒四大优势

1

金标准方法：
PCR+毛细管
电泳法

2

金标准位点：
2B3D
NCI Panel

3

桐树独有技术：
最低可检出
2bp差异

4

2B3D较
单核苷酸Panel
多检出
30%MSI-H患者

MSI诊断:适用人群



所有需要进行Lynch综合征筛查的肿瘤患者

所有确诊的胃癌患者



所有确诊的结直肠癌患者

所有确诊的小肠腺癌患者



所有确诊的子宫内膜癌患者

所有寻求免疫治疗的实体瘤患者



诊星宜·MSI诊断试剂盒基本信息

诊星宜·MSI诊断试剂盒

包装规格 100测试/盒 (50人份)

组成成分 MSI PCR 反应液、引物混合液、DNA 聚合酶、质控品 1 (阳性)、质控品 2 (阴性)、空白对照、无核酸酶水

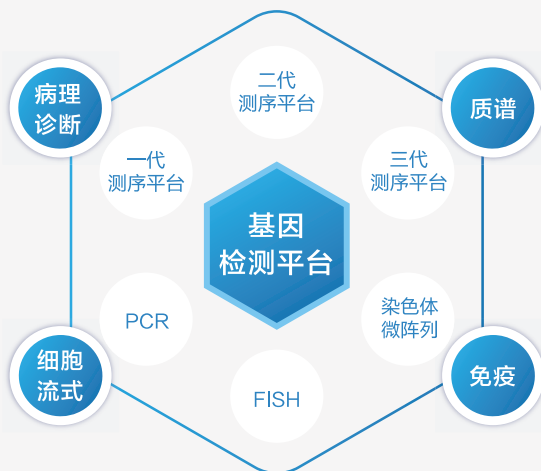
样本类型 肿瘤组织样本和正常对照样本的配对石蜡切片。肿瘤组织切片和正常组织切片数量各 ≥ 5 片，石蜡切片厚度 $\geq 4\mu\text{m}$ ，组织面积 $\geq 1\text{cm} \times 1\text{cm}$ ，保存时间不超过 2 年。肿瘤组织样本中肿瘤细胞含量不低于 20%。(正常组织对照样本可以用 3-5mL 血液样本替代)

适用机型 基因分析仪: 3130/3130XL、3500Dx、3500XL Dx、3730XL、Seqstudio (Applied Biosystems)

金域医学 —— 医学诊断信息整合服务的先行者与探索者

综合的分子遗传检测技术平台

- 金域医学始终秉持为临床服务的初心，不断引入前沿技术，建立了以二代高通量测序技术平台为主并覆盖多种分子遗传检测技术的综合基因检测平台，极大地提高了遗传相关疾病的检测通量与效率，并减轻了医患费用负担。
- 金域医学近年来更是进一步发挥自身拥有的病理、质谱、免疫、流式等多个技术平台的优势，不断探索将基因组技术和数据与其它多组学检测数据进行整合解读的可能性，推动实现遗传相关疾病多学科综合诊断，从而真正为相关医患提供高质量、高价值的综合性检测诊断服务。



立体的专业服务网络



高质量

经CAP及ISO15189等多重认证的实验室平台；
依据临床应用的严格标准建立并验证的检测方法与检测项目；
遵循国际前沿数据分析指南和报告原则出具的临床报告。

跨学科

持续融合从实验室技术、生信-医学数据分析、数据工具开发，到前端技术支持与遗传咨询人才的复合型团队；
不断探索医疗数据信息整合、挖掘赋能临床检测的可能性。

广覆盖

覆盖大型综合医疗体到县域或社区医院等各层次医疗体系和医患人群的立体式普惠服务网络；
覆盖从临床检测送检前沟通到送检后专业咨询的多层级专业服务网络。

独特的服务支持体系与合作模式

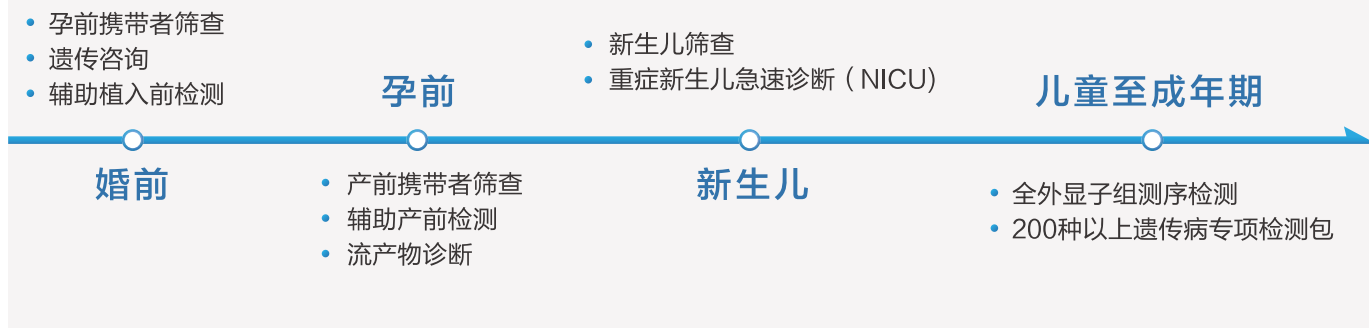
- 临床检测专用的自有物流系统
覆盖全国的样本收取及冷链运输网络；
医疗专用的生物样本及运输设备（GPS温控）。



- 成熟的临床检测实验室合作共建模式

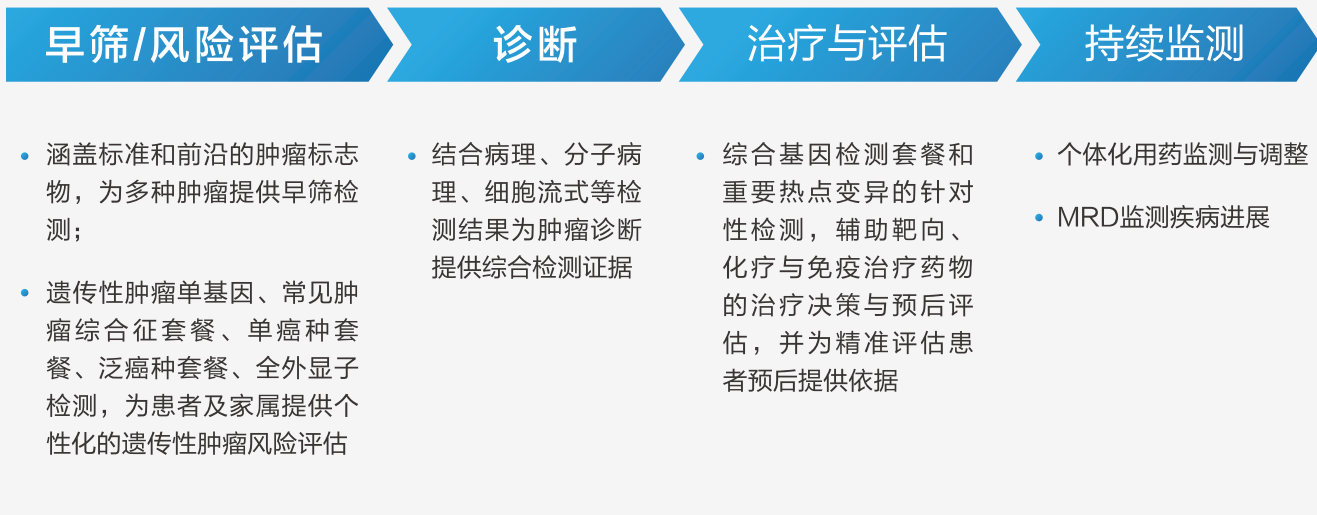
【 金域医学自2012年起引入高通量测序平台，并结合一代测序、PCR等技术，构建并持续聚遗传病、肿瘤及以宏基因测序检测为主的感染病这三大领域的检测服务体系：】

遗传病：面向疾病诊断及预防，覆盖全生命周期



肿瘤：面向所有常见及多种罕见癌种，涵盖诊治监控全过程

完整的产品架构，涵盖所有常见及多种罕见癌种,从肿瘤早筛/风险评估，到诊断/个体化用药指导/预后评估到MRD实时监测疾病进展全过程



感染病：以宏基因测序技术加速感染病的检测与诊断

- 24小时极速检测
- 强大数据库支撑的多种宏基因组检测项目
- 内、外部临床专家咨询
- 多种技术组合的大感染检测平台。



临床肿瘤基因检测

产品矩阵

深耕肺癌 专注肿瘤

瑞吉安

非小细胞肺癌靶向用药
指导方案

瑞明安

肺癌精准用药
指导方案

瑞朗安
Plus

非小细胞肺癌靶向用药
及伴随监控方案

瑞多安

多种实体瘤靶向用药
指导方案

瑞泰康

多种实体瘤精准用药
指导方案

瑞新安

多种实体瘤突变基因
全景筛查

瑞研安
Plus

多种实体瘤突变基因
全景筛查

伊可安

卵巢癌精准用药
指导方案

伊可护

乳腺癌精准用药
指导方案

瑞化安

化疗药物毒性及安全性
评估方案

PD-L1
MSI

免疫治疗Biomarker
检测

道可宁

结直肠癌精准用药
指导方案

道可舒

胃癌精准用药
指导方案

瑞佑康

遗传性肿瘤
基因检测



杭州瑞普基因科技有限公司

地址:浙江省杭州市余杭区五常街道联创街188号贝达梦工场D座7-10层

电话:0571-88610677

网址:www.reputegene.com



临床肿瘤基因检测

产品矩阵

深耕肺癌 专注肿瘤

瑞吉安

非小细胞肺癌靶向用药
指导方案

瑞明安

肺癌精准用药
指导方案

瑞朗安
Plus

非小细胞肺癌靶向用药
及伴随监控方案

瑞多安

多种实体瘤靶向用药
指导方案

瑞泰康

多种实体瘤精准用药
指导方案

瑞新安

多种实体瘤突变基因
全景筛查

瑞研安
Plus

多种实体瘤突变基因
全景筛查

伊可安

卵巢癌精准用药
指导方案

伊可护

乳腺癌精准用药
指导方案

瑞化安

化疗药物毒性及安全性
评估方案

PD-L1
MSI

免疫治疗Biomarker
检测

道可宁

结直肠癌精准用药
指导方案

道可舒

胃癌精准用药
指导方案

瑞佑康

遗传性肿瘤
基因检测



杭州瑞普基因科技有限公司

地址:浙江省杭州市余杭区五常街道联创街188号贝达梦工场D座7-10层

电话:0571-88610677

网址:www.repugene.com

不让生命等候

R a c i n g F o r L i f e

九大技术平台

广泛应用于：

临床检验、危急重症、基层医疗、疫情监控、
灾难救援、现场执法及家庭个人健康管理等领域。

免疫胶体金技术平台

分子诊断技术平台

免疫荧光技术平台

病理诊断技术平台

电化学技术平台

仪器技术平台

干式生化技术平台

生物原材料平台

化学发光技术平台

广州万孚生物技术股份有限公司

GUANGZHOU WONDFO BIOTECH CO.,LTD.

地址：广州市黄埔区科学城荔枝山路8号

邮编：510663 电话：020-32299999

传真：020-32022032 网址：www.wondfo.com.cn



国械注准：20203220724

boxarray®

全自动多重核酸检测分析系统



血流感染核酸检测卡

血流感染 (Bloodstream Infections, BSI) 是一种常见的重症疾病，具有较高的发病率和死亡率。在发病早期给予恰当的抗微生物治疗能有效的降低发病率和死亡率。由于细菌耐药的情况日益严重，常导致治疗失败。因此致病菌与耐药基因的快速诊断对血流感染的治疗具有重大意义。

血流感染常见致病菌主要有葡萄球菌属、肠杆菌、肠球菌属等，可分为革兰阳性菌与革兰阴性菌两大类。

检测参数

检测菜单：革兰阳性检测卡 / 革兰阴性检测卡

检测时间：3.5-4.5 小时

样本类型：血培养阳性样本



革兰阳性菌和耐药基因联合检测试剂(微阵列芯片法)

| | | | | | |
|--------|--------------------------|--------|------|------|-----------------------|
| 革兰氏阳性菌 | 金黄色葡萄球菌 | 表皮葡萄球菌 | 粪肠球菌 | 屎肠球菌 | 肺炎链球菌 |
| 耐药性标志物 | 耐万古霉素肠球菌属抗性基因：vanA, vanB | | | | 耐甲氧西林表皮葡萄球菌属抗性基因：mecA |

革兰阴性菌和耐药基因联合检测试剂(微阵列芯片法)

| | | | |
|--------|--------------------------------|--------|--------------------|
| 革兰氏阴性菌 | 肺炎克雷伯菌 | 产酸克雷伯菌 | 粘质沙雷菌 |
| | 奇异变形杆菌 | 大肠埃希菌 | 阴沟肠杆菌 |
| | 鲍曼不动杆菌 | 铜绿假单胞菌 | |
| 耐药性标志物 | 产 ESBLs (超广谱β-内酰胺酶) 抗性基因：CTX-M | | 碳青霉烯类抗性基因：KPC, NDM |

广州万孚倍特生物技术有限公司

地址：广州市黄埔区科学城荔枝山路8号3栋3200室 邮编：510663

电话：020-89850867 传真：020-32022032

邮箱：wondfoicubate@wondfo.com.cn

本资料版权归万孚倍特所有
CNA1D20-018

华为云EIHealth

全栈、开放、专业的医疗AI研发平台

应用

一键部署
工程化设计, 打破应用瓶颈

基因组研究

研究

丰富的案例
Notebook, 可重复, 可验证

AI

每个人的AI
行业的AI, 自动学习的AI

知识

可执行的知识
固化知识的形态, 知识图谱

药物研发

临床研究

HEALTH

「EIHealth 基因组图深度学习」

「AI加速 三代基因组Basecalling」

0.86

0.78

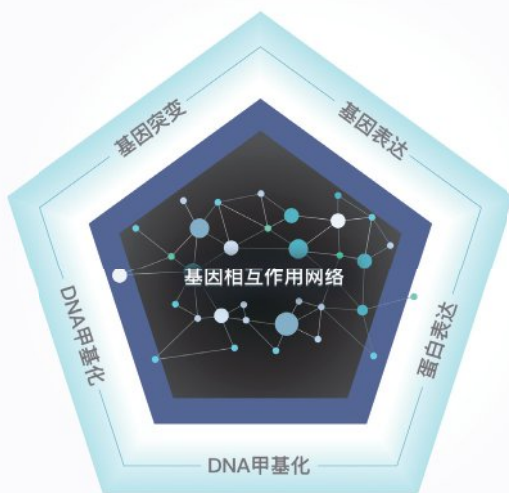
General

AutoGDL

知识
计算引擎

多模态
数据融合

神经网络
架构搜索



bp/second

1.00E+07

8.00E+06

6.00E+06

4.00E+06

2.00E+06

0.00E+00

1.40E+06

1.84E+06

7.91E+06

V100
Bonito-0.2.3

V100
Fast-Bonito

Ascend910
Fast-Bonito

EIHealth药物研发 — 神农项目



“神农项目”在线平台由华为云联合四家科研单位共同研发，可以辅助医生和研发人员对可能的新冠药物进行评估，可以用作抗病毒药物研发的科普教育网站，向公众普及药物研发的知识。联合科研团队针对2019新型冠状病毒的Mpro蛋白与S蛋白/ACE2受体进行了药物筛选。筛选出有五种药物和Mpro蛋白结合比较好，分别是Beclabuvir、沙奎那韦 (Saquinavir)、比特拉韦 (Bictegravir)、洛匹那韦 (Lopinavir)、多替拉韦 (Dolutegravir)。

「药物重定向预测」

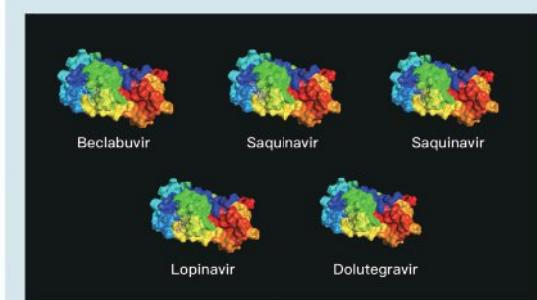
基于癌症基因组数据，高响应度的抗癌药物的性能预测端到端预测

「大规模药物虚拟筛选」

短时间内快速完成百万级药物虚拟筛选，降低实验筛选化合物数量、缩短研究周期、节约成本等

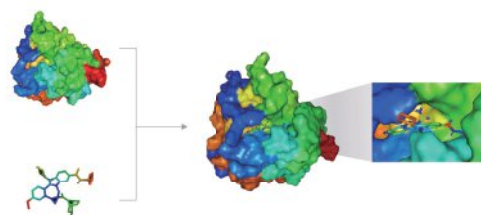
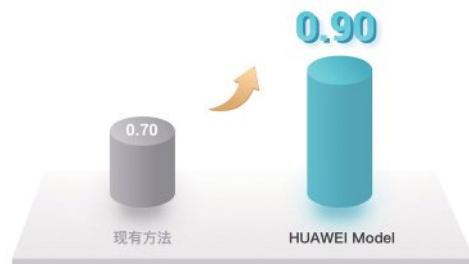
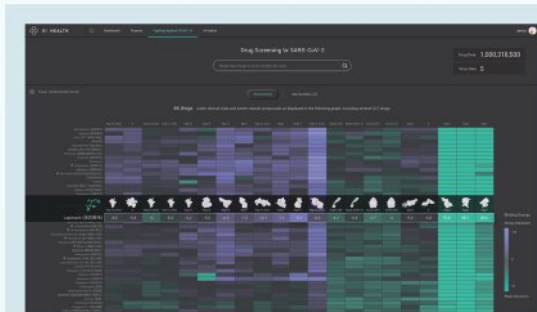
2/8

「筛选出五种可能有效的新冠抗病毒药物」



7/10

「产品设计获德国红点最佳设计奖」



= 30天
32 Core CPU

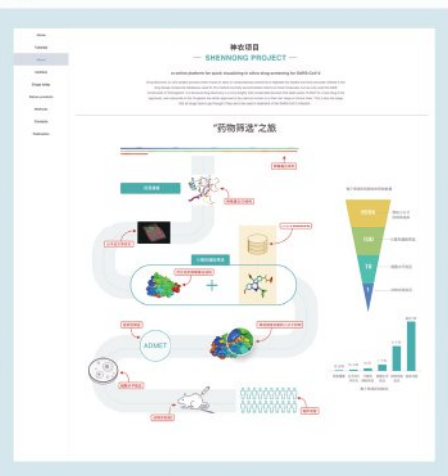


10小时
1000 Core
昇腾集群云服务

2020

4/2

「发布神农项目网站」



8/18

「接收为顶刊封面论文」



新一代液态活检国际领先

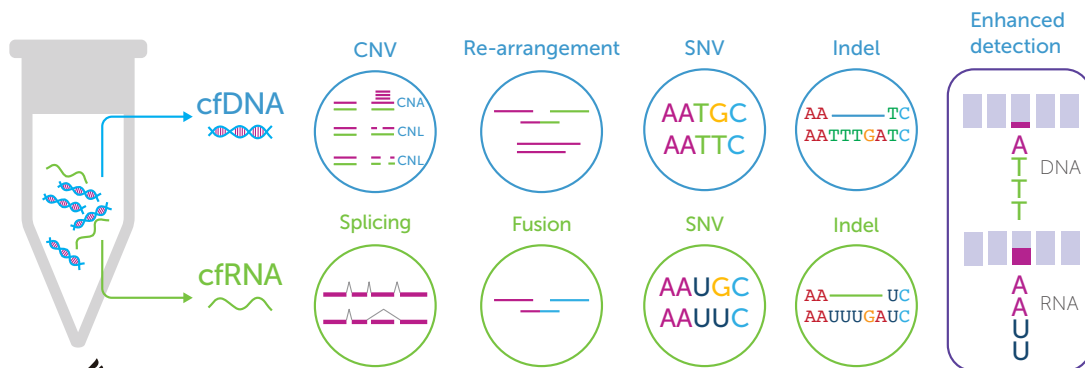
聚焦精准医学大数据

Molecular Insight in Precision Medicine

 慧渡医疗



技术创新：基因雷达技术cfDNA+cfRNA联合液态活检



cap ACCREDITED

CLIA

慧渡医疗 | 上海市奉贤区望园路1698弄11号楼 | (21) 6718-0693 | info@huidumed.com | www.huidumed.com



 慧渡医疗

亿康基因(Yikon Genomics)成立于2012年,是一家致力于开发及应用单细胞全基因组及转录组扩增测序技术,为生育健康、肿瘤防治、生命科学领域提供微量、快速、自动化的精准基因检测方案的高新技术企业。目前亿康基因完成C轮2.2亿融资,在苏州及上海拥有5600m²的医学检验中心,2200m²GMP生产车间及成果转化中心。

阳光、种子、土壤——生殖遗传完整解决方案

排查遗传风险、挑选健康胚胎、识别移植时机、助力优生优育

阳光——全面排查 防控遗传隐患

不孕不育分子遗传检测
外周血染色体畸变检测
隐性遗传性携带者筛查
流产组织分子遗传检测

种子——精准检测 优选健康胚胎

NICS无创胚胎植入潜能筛查
MaReCs染色体平衡易位携带检测
ChromInst PGT-A/SR胚胎遗传学检测
ChromSwift PGT-M 单基因遗传病检测

土壤——科学抉择 破解子宫密码

ERT™子宫内膜容受性检测
EMT™子宫内膜微生物检测

微量快速的肿瘤诊疗全流程基因检测方案

辅助临床提高肿瘤疾病的诊疗效率,改善肿瘤患者的临床结局

遗传肿瘤筛查 预防子代肿瘤遗传

遗传性肿瘤检测及阻断一体化解决方案
肿瘤综合易感基因筛查

肿瘤伴随诊断 指导个体化精准用药

YKUFast™48小时微量快速肿瘤基因检测
肿瘤个体化用药全景基因检测
外周血肿瘤靶向用药HER2-CNV检测

肿瘤复发监测 实时监测识别复发风险

尿液膀胱癌无创复发监测
循环肿瘤细胞检测-CTC

MALBAC®单细胞全基因组及转录组扩增测序技术

独家专利技术,助力单细胞及微量样本的生命科学研究



杭州联川生物成立于2006年，是一家以基因检测科学研究服务为出发点，以基因诊断试剂为驱动力，以基因合成为未来发展方向的生物技术服务公司。公司以自主掌握底层基因技术为原点，致力于探索基因技术在各类场景的应用并最终实现产业化。

三大行业平台

THREE INDUSTRIES



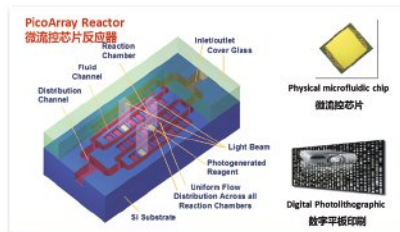
科技服务

提供从测序到个性化生物信息分析的一体化服务，助力科研人员的学术成果快速发表



分子诊断

发展核心专利，开发性价比、稳定可靠的临床分子诊断产品



基因合成

高通量微流控芯片合成仪器及基因合成系统，助力合成生物学领域研究

行业价值

VALUE

让科技服务
更高效

让分子诊断
更准确

让读写基因
更快捷

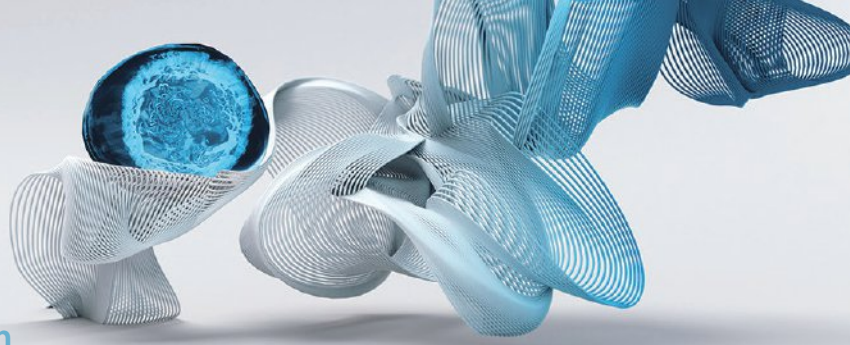


BioSkryb

Cells explored. Answers revealed.

探索单细胞的无限可能

bioskryb.com



单细胞全基因组测序 (scWGS) 是单细胞组学分析皇冠上的明珠，有别于传统的单细胞全转录组测序 (scRNA-Seq)，其核心痛点在于如何将单个细胞核内极其微量的DNA高保真、高均一和高产率地扩增至可测序水平，从而实现在单个细胞水平对多种基因变异类型 (包括极具挑战的单细胞SNV和CNV检测等) 进行高清分析的目的，满足辅助生殖、遗传病、肿瘤学、神经学、细胞学和感染病等研究领域的前沿应用需求。

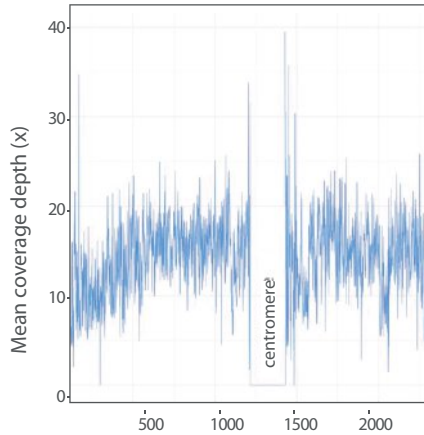
BioSkryb提供创新的ResolveDNA™单细胞全基因组扩增 (WGA) 及NGS完整解决方案，引领单细胞基因组研究和转化应用的变革。ResolveDNA™系列产品基于首创的PTA (Primary Template-directed Amplification, 原代模板定向扩增) 技术，可实现超过95%的单细胞全基因组覆盖率以及优于其他传统WGA技术的高保真性和均一性。

ResolveDNA™

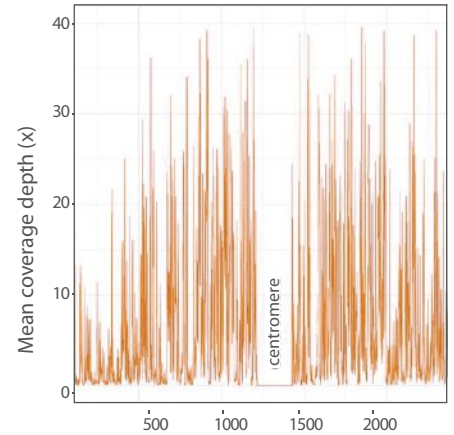
单细胞全基因组扩增试剂盒
用于高质量的单细胞和微起始量的基因组DNA扩增
提供24或96反应数的包装规格



Single cell PTA



Single cell MDA



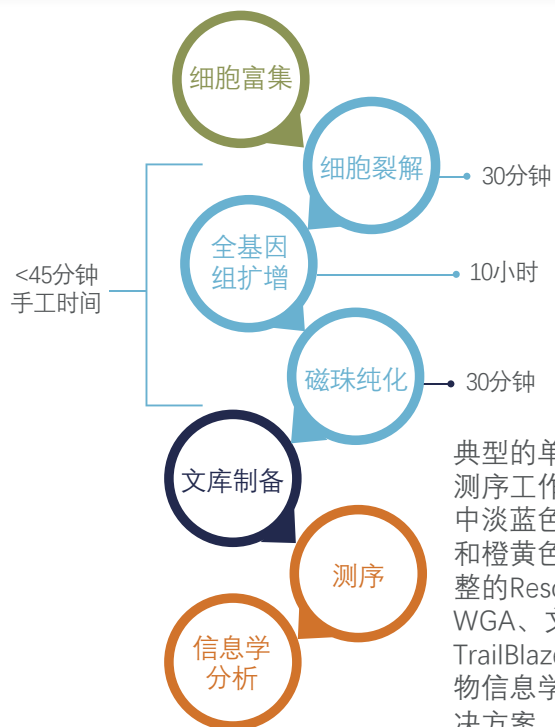
ResolveDNA单细胞全基因组扩增产品助力实现单细胞基因组测序的超高覆盖均一性：上图对比了使用scPTA (左图) 和scMDA (右图) 这两种WGA技术的单细胞测序的覆盖均一性表现，PTA展现了更好的性能。

ResolveDNA™

全基因组测序工作流程

ResolveDNA™兼容各种单细胞、多细胞、低起始量 (起始量范围 4pg~10ng) 的基因组DNA测序工作流程和样品类型，只需简单三步，即可在单管内完成复杂的WGA操作，无需片段化即可建库和测序。

- 良好的应用兼容性：适用各种单细胞、多细胞、低起始量 (4pg~10ng) 的DNA样品；兼容各种细胞富集和分析方法 (包括流式细胞仪、C1和各种手工方法)
- 简便的单管内三步操作：细胞裂解、全基因组扩增及磁珠纯化
- WGA产物可直接建库测序 (无需额外片段化)，适配各种NGS测序仪的工作流程




典型的单细胞基因组测序工作流程，其中淡蓝色、深蓝色和橙黄色部分为完整的ResolveDNA™ WGA、文库制备和TrailBlazer™单细胞生物信息学分析整体解决方案。

合 | 作 | 联 | 系



 www.geneclub.net.cn

 info@genonet.cn

 400-088-7466

 广东省深圳市南山区