

生物产业动态

2016 年 第九期

(总第九十七期)

东莞市生物技术产业发展有限公司

目 录

国际动态	1
丙肝治疗最新进展！艾伯维全口服鸡尾酒 VIEKIRAX+EXVIERA 8 周方案一线治疗 GT1B 丙肝治愈率高达 98%	1
超重磅！FDA 批准美国市场首个阿达木单抗生物仿制药 AMJEVITA	2
GEN：2016 “市值最高” 的生物技术公司 TOP25，三家超千亿	3
EVALUATEPHARMA：2022 年全球医药市场达 1.12 万亿美元，生物制品将占一半	4
国内动态	5
风口上的腾飞：基因测序产业技术行业资本全解析.....	5
全球微生物组大数据搜索引擎上线.....	8
明码、华为跨界打造基因测序云平台	9
干细胞科普：胎盘干细胞时代正在到来	10
中科院发布“十三五”发展规划提 60 项重大突破，生命健康领域”占 17 席	14
专题报告——液体活检.....	14
基因检测的蓝海，液体活检迅速崛起	15

国际动态

丙肝治疗最新进展！艾伯维全口服鸡尾酒 Viekirax+Exviera 8 周方案一线治疗 GT1b 丙肝治愈率高达 98%

美国生物技术巨头艾伯维（AbbVie）近日公布了全口服丙肝鸡尾酒疗法 Viekirax+Exviera 一项 IIIb 期临床研究 GARNET 的新数据。该研究是一项多中心、开放标签、单组研究，在既往未接受治疗（初治）的无肝硬化基因型 1b(GT1b) 慢性丙型肝炎（HCV）患者中开展，调查了 Viekirax+Exviera 8 周治疗方案的疗效和安全性。该研究共招募了 166 例患者，其中 163 例为 GT1b 丙肝，另 3 例为其他基因型丙肝已从疗效分析中剔除。主要终点是治疗完成后 12 周实现持续病毒学应答（SVR12，即病毒学治愈）的患者比例。

GARNET 是首个调查 Viekirax+Exviera 8 周治疗方案疗效的研究。数据显示，Viekirax+Exviera 8 周治疗方案的病毒学治愈率(SVR12)高达 98%(n=160/163)。安全性方面，最常见的不良事件($\geq 5\%$)包括头痛（21%）、疲劳（17%）、鼻咽炎（8%）、皮肤瘙痒（8%）、恶心（6%）、乏力（5%），这些不良反应多为轻度，仅有 1 例患者因不良事件停止治疗，有 2 例患者治疗后病情复发。相关数据已于近日在法国巴黎举行的 2016 年欧洲肝脏研究学会（EASL）特别会议上公布，同时已被纳入最新出版的《2016 年 EASL 丙型肝炎治疗推荐意见》。

Viekirax+Exviera 是一种全口服无干扰素丙肝鸡尾酒疗法，由 Viekirax（ombitasvir/paritaprevir/ritonavir，25mg/150mg/100mg，每日一次）和 Exviera（dasabuvir，250mg，每日两次）组成。在美国，Viekirax+Exviera 已以品牌名 Viekira Pak 上市销售。

目前，Viekirax+Exviera 12 周治疗方案也已获欧盟批准，用于无肝硬化或伴有代偿性肝硬化的 GT1b 丙肝患者。德国法兰克福歌德大学医院医学部主任 Stefan Zeuzem 医师表示，在临床上，Viekirax+Exviera 12 周治疗方案已经取得了非常高的治愈率（SVR12），而此次公布的新数据显示，在无肝硬化的初治 GT1b 丙肝群体中，Viekirax+Exviera 8 周治疗方案就能够实现非常高的治愈率（SVR12）。这一发现非常重要，因为 GT1b 丙肝是全世界最常见的丙肝亚型。

据估计，全球大约有 1.6 亿丙肝患者，GT1 在 6 种主要丙肝基因型中最为普遍，影响大约 8300 万例患者。在欧洲，大约有 900 万丙肝患者，GT1b 是最主要的亚型，占到了 47%。

超重磅！FDA 批准美国市场首个阿达木单抗生物仿制药

Amjevita

美国生物技术巨头安进（Amgen）生物仿制药管线近日在美国监管方面迎来重大喜讯。美国食品和药物管理局（FDA）已批准生物仿制药 Amjevita（adalimumab-atto，阿达木单抗）用于艾伯维品牌药 Humira（修美乐，通用名：adalimumab，阿达木单抗）全部的适应症。

此次批准，使 Amjevita 成为美国市场首个 Humira 生物仿制药，将用于全部 7 种炎症性疾病的治疗，包括：中度至重度类风湿性关节炎（RA）、中度至重度多关节型幼年特发性关节炎（pJIA）、银屑病关节炎（PS）、强直性脊柱炎（AS）、中度至重度慢性斑块型银屑病、成人中度至重度克罗恩病和中度至重度溃疡性结肠炎。

目前，尽管安进自身的几个重磅生物药也正面临着仿制威胁，但该公司也有着雄心勃勃的计划。去年，安进宣布正在开发 9 个重磅生物药的仿制药，并计划在 2017 年开始将产品推向市场。安进表示，这些产品最终将带来超过 30 亿美元的年销售额。

Amjevita 便是 9 个资产中首个获得监管批准的产品，这也标志着该公司作为生物技术领域全球领导者在生物仿制药领域开启的新篇章。

Humira（阿达木单抗）是艾伯维的旗舰产品，该药是全球最畅销的处方药，年销售额接近 150 亿美元。目前有多家制药公司都在争相开发 Humira 的生物仿制药。安进于 2015 年 11 月底向 FDA 提交了 Amjevita（ABP 501）的生物制品许可申请（BLA）。

Amjevita（ABP 501）的活性成分是一种抗 TNF- α 单克隆抗体，与 adalimumab（阿达木单抗）具有相同的氨基酸序列。ABP 501 具有 adalimumab 相同的药物剂型和剂量。

安进所提交的 BLA，纳入了 ABP 501 的分析、临床及药代动力学数据。在中度至重度斑块型银屑病和中度至重度类风湿性关节炎中开展的 III 期比较性疗效和安全性研究，将 ABP 501 与 Humira 进行了对比。研究结果达到了 ABP 501 与 Humira 临床等效性的主要终点，ABP 501 的安全性和免疫原性也与 Humira 相当。支持患者由 Humira 过渡至 ABP 501 的数据也已纳入所提交的 BLA 中。

GEN : 2016 “市值最高” 的生物技术公司 TOP25 , 三家超千 亿

自 2013 年开始，GEN 网站每年下半旬会推出当年全球生物技术公司“市值最高 TOP25”的排行榜单。9 月 26 日，“Top 25 Biotech Companies of 2016”榜单如期而至，它依据各家公司截止于 9 月 6 日证券交易市场发布的信息以及其他公开可用资源而来。

今年的榜单，安进以 1273.5 亿美元的市值拔得头筹，诺和诺德紧接其后名列第二。而往年位居榜首的吉利德今年降至第 3。

与 2015 年相比，2016 年 TOP25 榜单中的多数公司市值都下滑了，只有 6 家公司市值上涨。其中，尤以 Valeant 国际制药公司最为突出，从去年的第六名下跌至今年的第 22 名，Valeant 股价下跌惨重：2015 年 7 月 1 日股价为 257.53 美元，而今年 9 月 7 日的股价仅为 30.27 美元。

总体而言，2016 年入围榜单的 25 家医药企业总市值达到 1.047 万亿元，相比于 2015 年的 1.225 万亿美元下滑了 14.5%。但是，这一市值对于 2014 年的 9908.9 亿美元，依然处于上升趋势（5.6%）。同时，2016 年市值最低的是 68.1 亿美元，而 2015 年排名第 25 位公司的市值接近 100 亿美元。

另外，本该排在第 21 位的 Medivation 公司最终并未列入榜单，因为它被辉瑞以 140 亿美元的价格收购，且交易将与今年年底完成。

值得注意的是，2009 年在香港上市的国药控股股份有限公司今年成功挤入前 20（第 19 名），市值相比于去年的 97.6 亿美元也上涨至 142.9 亿美元。

榜单具体数据如下表：

排名	2016年		2015年		2014年	
	公司	市值 (10亿\$)	市值 (10亿\$)	排名	市值 (10亿\$)	排名
1	安进	127.35	111.48	4	92.55	3
2	诺和诺德	116.09	143.92	2	125.04	2
3	吉利德	102.93	149.78	1	139.04	1
4	Allergan	93.54	115.63	3	50.75	6
5	Celgene	82.95	92.8	5	69.02	5
6	Biogen	68.4	71.08	7	79.89	4
7	Shire	57.44	45.9	10	49.68	7
8	Teva	46.53	53.25	8	46.29	8
9	Regeneron	41.9	51.84	9	30.71	12
10	CSL	36.06	29.65	14	30.03	13
11	太阳制药	28.3	30.6	13	25.71	14
12	Alexion	27.96	39.89	11	33.13	11
13	Vertex	23.7	31.07	12	22.62	16
14	Mylan	21.61	23.62	16	\	\
15	Actelion	18.57	15.67	19	14.91	18
16	BioMarin	15.6	20.38	18	8.97	20
17	UCB	15.58	15.54	20	17.35	17
18	Incyte	15.53	20.91	17	\	\
19	国药控股	14.29	9.76	25	7.89	23
20	Perrigo	12.93	26.15	15	\	\
21	Valeant	10.49	78.68	6	41.42	9
22	Dr. Reddy's Laboratories	7.87	10.45	23	7.661	25
23	Jazz Pharmaceuticals	7.34	9.95	24	8.51	21
24	Alkermes	7.19	\	\	\	\
25	Seattle Genetics	6.81	\	\	\	\

EvaluatePharma : 2022 年全球医药市场达 1.12 万亿美元 , 生物制品将占一半

销售额前 100 名的产品中, 生物制品占一半

近日，医药行业知名的调研公司 EvaluatePharma 发布一项报告：预计 2016 年至 2022 年之间，全球处方药市场每年以 6.3% 的速度增长，到 2022 年将达到 1.12 万亿美元。其中销售额前 100 名的产品中，生物制品预计将占一半。

报告指出：随着新分子实体（NME）审批趋势的上升，新产品会推动这一增长。2014 年有 50 个新分子实体被批准，而 2015 年 56 个新分子实体被批准，这显示出增长放缓的迹象。

2022 年研发投入达到 1820 亿美元

长期在市场中领先的产品，有如去年给吉利德科学公司带来 139 亿美元销售额的 Harvoni (ledipasvir)；不过由于行业研发管线 (pipeline) 带来的新型治疗方法，这类药物或将预计将失去它们的主导地位。

到 2022 年为止，罗氏将拥有最高价值为 430 亿美元的研发管线资产，其产品预计将占畅销产品总数前 50 中的 10%，其中治疗多发性硬化症药物 Ocrevus 将位列榜首。

为助长这一热潮，全行业的研发投入将以 2.8% 的速度增长，到 2022 年研发投入达到 1820 亿美元，可额外创造 1690 亿美元销售额。

孤儿药物市场在 2022 年翻倍

肿瘤依旧是最大的治疗领域，预测年增长率为 12.5%。制药公司也将继续开发可减少患者人数的相关药物，为方便市场准入。

此外，报告预计孤儿药物市场在 2022 年几乎翻倍，高达 2170 亿美元。

不过，EvaluatePharma 预测项目的负责人 Antonio Iervolino，已经对高性价比的产品发出警告，并指出他们对这些产品的看法。在他看来，在 Mylan 公司的一再让步之后，最近公众对 EpiPen 价格上涨的强烈抗议，显示出定价模型对政治压力非常敏感。因此他们希望公司将继续投资与现实世界收益紧密相连的定价模型，坚持在临床开发过程中更早的阶段纳入定价和市场准入的讨论。

国内动态

风口上的腾飞：基因测序产业技术行业资本全解析

2016年9月22日，位于大鹏新区的深圳国家基因库正式开业。据悉，深圳国家基因库的数据库数据库、样本库、活体库，以及规划数据能力均已超越了EMBL(European Molecular Biology Laboratory)、NCBI(Cambridge,UK. GenBank)以及DDBJ(DNAData Base of Japan)世界三大数据库，综合能力位列世界第一，同期，2016年深圳国际BT领袖峰会也在深圳福田开幕，基因库、基因测序已然成为深圳市的亮点产业。

现在，精准医疗已经成为全民热词，在精准医疗中扮演重要角色的测序技术更是深得资本市场、国家政策的青睐，发展日新月异，给医疗科技的创新和产业化带来更多契机。BT领袖峰会基因测序产业发展分论坛上，国内外多名资深专家齐聚一堂，从技术、产业、资本应用的角度探讨下一代基因测序产业的发展。

技术：三代测序异军突起

测序行业发展更迭非常迅速：NGS已经成为主流，而一代测序由于其通量有限，但精确度高仍然占据部分市场，而最新的三代技术--无需PCR扩增的单分子测序技术也已问世，目前，拥有单分子测序技术的公司有Helicos Biosciences(美国)、Pacific Biosciences(美国)和Oxford Nanopore(英国)，其中只有Pacific Biosciences于2015年10月份推出小型化的单分子测序仪Sequel。

深圳市瀚海基因生物科技公司首席技术官向国兵博士介绍了其公司最新的三代测序技术。据悉，向国兵博士是本月才刚刚加盟深圳瀚海基因，任首席科学家，向国兵博士在回国之前是在美国赛默飞公司任资深科学家，在测序仪领域有超过20年的研发经验，目前全球有超过20%的测序仪正在使用向博士研发的测序试剂，拥有超过50项专利。

向博士介绍说，相比二代测序把基因组减成小段，放大信号的过程，三代测序更为简便，不用扩增，可以进行单分子测序。现在市场上的单分子测序技术有的错误率还有10%左右，“我们瀚海在用的测序技术精确度基本上可以达到百分之百”向博士说。

瀚海的单分子靶向测序有两个比较主要的技术。一是单分子测试，单分子率可以达到60%到70%，已经处于先进水平，同时瀚海研发的新试剂可以帮助单分子成像，在nucleotides里面时可以是自然的链状，第一轮测试完后则可以去掉，不会影响下一轮测试；二是光学方面的全内反射荧光成像(TIRF)技术，TIRF

技术中的绿光可以定位，红光用于测序，测完一轮后剪掉，再做另外一个反应。该测序仪一次成像大约有 4 万个点，通量非常大。

产业：成本下降带来机遇

相比第一代测序来说，下一代测序技术（NGS）最大的突破就在于通量的急剧提升，伴随而来的是测序成本出现几何级的下降，这个规律已经远远超过了 IT 领域的摩尔定律。16 年前为完成中国 1% 的国际人类基因组任务而成立的华大基因也已经成为中国测序行业巨擘。一个人的基因测序成本也从 30 亿美金降到今天的 1000 美金，基因研究也从基础研究逐步走向医学、农业等很多领域。

以医学检测服务为例，华大基因检测涵盖到三个方面，婚、孕、移植前的检测；产前的检测；新生儿的检测。中国每年大概有 1700 万的新生儿，每年 5.6% 的出生缺陷率，大概有 7000 种遗传病，最常见的“唐氏综合症”中国每年有新发病例多达 2300 多个。国家为了应对这个问题，设计了三级预防体系，分别在在婚、育前阶段、产前阶段和新生儿阶段三个不同的阶段能把出生缺陷的比例控制下去。

在婚前阶段，华大基因设计了一个针对普通人群的遗传病的筛查，包括各个遗传病，尤其是致死、致残率比较高的遗传病。在辅助生殖领域，主要是胚胎植入前遗传学筛查（PGS）和种植前基因诊断（PGD），可以通过二代测序技术，在这两个领域检出在植入前常见的染色体的非整倍体大片段的缺失或者是重复，甚至做一些 PGD，可以筛选出健康的胚胎进行植入。在产前阶段，华大提供新生儿代谢病检查服务，新生儿阶段华大提供耳聋的基因检测服务。

随着测序技术的发展，尤其是成本的下降，未来像无创产前检测（NIPT）检测的成本也会逐年的下降，“我们预计到 2026 年的时候，能够超过 95% 以上的孕妇，仅仅这一项检测技术，未来的市场规模可能就接近 100 个亿，所以这项检测技术仍然具有很大的发展空间。”深圳华大基因副总裁和首席市场官赵立见说。

资本：风投融资指数增长

今年是资本的寒冬，有很多热点，比如 O2O、大数据的项目等已经很难拿到新一轮融资了，但在医疗健康方向，特别是精准医学方向，近期的投资案例特别多，这是大部分机构或者资本选择的过冬的方式。“医疗健康抗经济下行风险能力是最强的。”澳银资本创始合伙人刘宇先生说。

“当时我们谈的时候，第一轮最多就是五六千万的估值，现在我看到大家纷纷是拿的五六个亿的估值。”刘宇回忆道，在一年前，刘宇团队判断基因检测迎来了一个快速增长期，从国内市场来看都是成倍增长，全球市场 2011、2015、2018 年的增长速度惊人，特别是与新生儿有关的遗传病等产前筛查的市场已经相对成熟，有华大、贝瑞等企业跑马圈地，跟各地的医院或者是卫计委合作，已经没有太大投资机会了。

在整个市场结构里肿瘤应用占到很大比例，“现在大家普遍看好的肿瘤的早期诊断，个性化的应用，包括预后的指导，可以看到近期的很多案子都是围绕这个发生的。”刘宇评论说。但刘宇也指出，这个行业很火，但也要看到一些风险，基因检测、精准医学有很多的团队，他们是生物背景的出身，跟临床医学中间有一个很大的鸿沟，所以当其真正和医学临床结合时也会面临更多挑战，像华大的平台足够大，可以找到更好的资源、人才去弥补，而大部分的小团队却并不具有这个能力来弥合鸿沟。所以，类似这些投资时间的契机是非常重要的，对投资人而言，如果过早投入，公司没有出里程碑式进展，就没有投资逻辑作支撑，拿不到下轮融资，先驱也就成了先烈。

从基因测序行业角度来看，行业的前景，应用方向是创投机构看重的方向，从逻辑角度来看，投资风险点，是否有相应的增值服务和风险措施手段是创投机构关注的重点。但总体而言，这个行业还是在发展的早期，需要创投的大力支持，但是也需要创业投资资本和投资创业团队之间更好的结合。

全球微生物组大数据搜索引擎上线

日前，中国科学院青岛生物能源与过程研究所单细胞研究中心正式发布首个微生物组大数据搜索引擎——MSE (Microbiome Search Engine; <http://mse.single-cell.cn>)，使得以整个微生物组为分析单元的智能搜索和大数据挖掘成为现实。

微生物组，又称“菌群”。人体微生物组也被称为每个人的“第二基因组”。一个“第二基因组”可由数百万个微生物基因组成，其数据量是一个人类基因组的成百上千倍。根据人类已经积累的海量微生物组数据，寻找“结构”或“功能”类似的菌群样本，从而实现了对未知功能菌群的解读和挖掘，以及对整个已知微生

物组数据空间的全局性思考，一直是微生物组业界的关键瓶颈之一。对海量微生物组“大数据”的搜索、挖掘与机器学习，能够帮助人们了解微生物组与相关疾病之间的关系，从而利用人体各个部位的共生菌群实现个体化的精准健康、精准护理与精准营养。

MSE 通过建立针对微生物群落的超高速比对算法和数字索引机制，为海量的样本列出基于菌群结构或功能相似性的“目录”。当输入未知样本时，引擎能够根据这一带有菌群相似性信息的“目录”从浩瀚的微生物组大数据海洋中迅速自动选取与该样本最为相似的匹配。

配合该搜索引擎，单细胞研究中心还发布了分析软件 Parallel-META 3，可以将数量庞大的未知微生物组样本进行结构与功能解析，可以与其数据库搜索匹配结果进行更深入的比对分析。

明码、华为跨界打造基因测序云平台

在每个新生儿降生的瞬间，这个小生命的生老病死，是否已经由细胞核深处的遗传信息所注定呢？这或许是生命创世纪之初，DNA 带给人类的终极谜题。自从上世纪 50 年代科学家阐明基因与遗传的关系，人类便踏上了探索微观生命奥秘的漫漫征途。

每个人的基因组总量如果转换为数字代码，需要以几十亿级的存储空间来衡量。正是因为全球人类基因组大数据的浩繁总量，所以医疗、数字、工程等领域跨界融合汇集于精准医疗，成为一种必然趋势。

国内首个精准医学云平台

8 月 31 日至 9 月 2 日，华为组织了一场面向互联网跨界融合的庞大产业峰会，超过 2 万名来自各个行业的精英探讨了共建全联接世界、数字化转型相关的议题。

在大数据跨界融合的分论坛上，明码生物科技联合华为共同推出的基因测序云平台引起了听众的浓厚兴趣。明码云是国内首个精准医学云平台，让各行业可以集中应用标准统一、安全可靠的医学大数据。

相较于基于互联网系统的搜索引擎、交通出行、美食零售等行业，基因测序的云平台可谓姗姗来迟。明码生物科技 CTO 孙洪业博士在峰会上表示，大数据时代的

高通量分析技术，让原本旷日持久的个人基因组测序时间大大缩短，而费用也由原来的天文数字疾速缩减到 1000 美金以内。正是时间和成本的可操作性，让大规模跨界融合的精准确医疗成为可能。

个性化诊疗时代曙光初现

随着生物医药行业的迅猛发展，许多遗传病以及癌症等致命疾病的病因都被认为与先天的基因缺陷、或者后天的基因突变存在千丝万缕的联系。所以，基于分子生物学和基因突变的深层次分析，并通过高效、安全的云平台检索得出的诊疗方案，无疑是未来精准医疗的大方向所在。

目前，明码云基因测序平台已经覆盖遗传病基因缺陷筛查、罕见病远程会诊及数据共享、肿瘤相关疾病分子分型、新药临床试验等。随着精准诊断的应用领域不断拓展，针对普通人的个性化诊疗将真正进入对症下药的时代。

跨界新锐纷纷抢滩

美国总统奥巴马早在去年年初便提出了精准医疗的议案，中国在今年伊始也将精准医学作为战略新兴产业正式列入国家“十三五”发展规划。新一代高通量测序的进展可谓一日千里，然而，基于基因测序的诊疗模式仍在起步阶段，尚有无限的想象空间。

目前，不仅全球的生物概念股受到资本市场的高度关注和青睐，IT 行业的巨头也纷纷抢滩大健康 and 基因测序领域。华为云、阿里云、微软 Azure 云、英特尔云计算等相继横空出世，一场万亿级的基因测序的“蓝海大战”正蓄势待发。

基因解密飞入寻常百姓家

孙洪业博士在演讲的末尾说道，其实任何人的寿命并非完全由基因主宰；相反，后天生活习惯和医疗方式对生命质量的决定作用占到 7 成。

每个人的基因组被破译并分析后，海量的数据就可以汇编成一本奥妙无穷的小书，其中有无数致病因子，也有无数抑制疾病的秘密代码，恰似古代哲学中的阴阳平衡。如果有一天每个人通过云平台，随时查找专属自己的生命代码，指导健康的生活习惯，采取妥善的方案治疗疾病，也许这就是科技破解 DNA 谜题的完美阐释！

干细胞科普：胎盘干细胞时代正在到来

近年来，随着生命科学领域的技术进步和人们健康意识的觉醒，越来越多

的人对干细胞技术寄予厚望。利用干细胞存储保存健康希望的人也越来越多。由此引发存脐血是否有意义、胎盘干细胞与脐血的优劣争论等一系列问题。干细胞技术在全球都是前沿课题，学术领域存在争论是很正常的。然而，媒体上各种矛盾的言论此起彼伏，复杂的商业利益交织成一张逻辑混乱的科普图景，到底谁说的是对的已经让普通消息者晕头转向。那么，到底该怎样正确认识干细胞存储呢？

干细胞到底是什么？

干细胞科技发展到 2016 年，已将近 60 个年头；这个生物学领域的新科技在全球范围内的火爆，也已经持续了将近 20 年的时间。而干细胞的临床应用，大众的认知很多还停留在“骨髓移植”阶段。

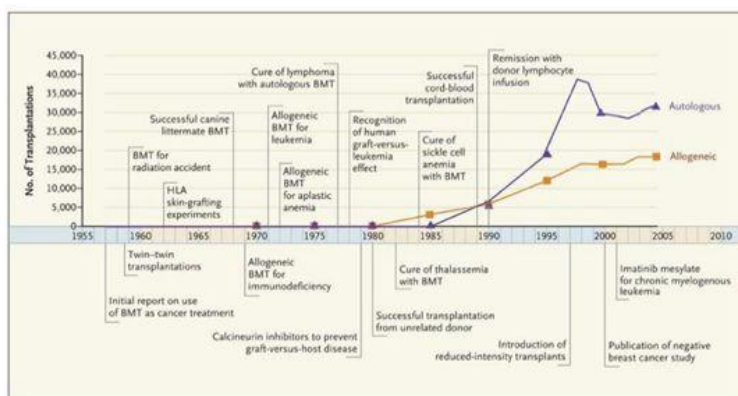
实际上，干细胞是指具有不同分化潜能的多种细胞总称，干细胞不等同于脐带血。干细胞作为再生医学的宝贵资源，有非常广泛的临床应用，可以用来治疗包括缺血性心脏病、中风、脑瘫、老年痴呆、脊髓损伤、帕金森氏病、多发性硬化、糖尿病、肝脏疾病、类风湿关节炎、红斑狼疮、肿瘤、骨质疏松、烧伤、抗衰老等多种重大疾病。一些商业宣传称仅有脐带血是唯一可以临床使用的干细胞，这是很片面的。以干细胞(Stem Cell)作为关键词搜索，截至 2016 年 6 月 30 日，全球在美国国立健康研究院(www.clinicaltrials.gov)已经登记注册的干细胞临床试验超过 5800 多个，涉及 140 多种不同的疾病，10 年期间临床研究数目增长超过 600%。

全球已经批准上市的 10 个干细胞药物中，只有一个来自于造血干细胞，另外九个均来自于间充质干细胞，这代表着行业发展的趋势——间充质干细胞的应用，已成为未来干细胞应用的主流。

自体干细胞存储有何意义？

下图来源于亚太地区骨髓移植会议(APBMT)，总结了从 1956 年，第一次干细胞移植——利用骨髓移植治疗白血病，一直到近年来数据的发展和变化。这张图里，橙色的线条代表异体移植(Allogeneic)，紫色的线条代表自体移植(Autologous)。可以清晰看到的是，90 年代以前，干细胞治疗更多的是异体移植的应用，而 1995 年以后，自体干细胞的移植的数量迅速增长到异体移植的两倍。

Timeline Showing Numbers of Bone Marrow Transplantations and Advances in the Field, 1957–2006



技术的进步，带动了自体干细胞库的发展。自体干细胞的全球第一个库——纽约干细胞库，成立于 1992 年。而后，从美国到全球，自体干细胞存储机构逐渐兴起。早期的干细胞库就是脐带血库。随着干细胞科技的发展，人们发现围产组织中的胎盘干细胞既包含造血干细胞又包含间充质干细胞，且从新生儿胎盘中含有的干细胞数量，占了整个围产组织干细胞含量的 85%到 90%，这意味着胎盘来源的干细胞有了更加广泛的应用范围，又解决了以往脐带血来源的干细胞量不足的问题。近年来一部分技术走在前列的干细胞库已经完成了转型，成为了专业的胎盘干细胞库。

产妇的胎盘含有大量的间充质干细胞。胎盘是人体中的一个非常特殊的器官。它的重要的特性是，胎盘是人体的“免疫特区”。人体内总共有 4 个免疫特区，包括角膜、大脑、男性的睾丸和女性的胎盘。胎盘是隔离妈妈和怀孕宝宝的一个免疫隔离带。妈妈之所以不对小孩产生免疫排斥，就是因为在胎盘这个免疫特区内，胎盘干细胞和胎盘的其他细胞有一个控制免疫反应的作用。因此，胎盘组织中分离出来的干细胞，它通常不仅免疫原性很弱，同时对免疫还有一个调控作用。这就给胎盘干细胞的应用提供了一个非常大的发展空间：一是胎盘干细胞可以直接服务于母亲和小孩；二是由于胎盘干细胞的免疫原性非常弱和免疫调控作用，它甚至可以惠及家族成员。

国内胎盘干细胞应用的先行者博雅干细胞正在与南京大学附属鼓楼医院利用胎盘间充质干细胞治疗自身免疫性红斑狼疮，得到了非常好的效果。这个临床研究项目在 2013 年获得了江苏省科技进步一等奖。前不久，北京电视台报道了北京大学附属北医三院利用博雅干细胞的胎盘干细胞技术治疗儿童早衰症

(Cockayne Syndrome)的案例，在干细胞治疗罕见病领域，获得了巨大突破。国际上，以色列公司 Pluristem 正在美国进行以胎盘干细胞为主的多项干细胞药物临床试验。

如何选择干细胞库？

有人说“干细胞存储行业门槛低”，因为技术含量不高。在行业标准尚不完善的中国确实如此。

干细胞最终目的是要应用在人身上，所以对细胞的要求很高，要数十年如一日地保存住细胞的活性和洁净，所以干细胞的提取、保存、病毒检测都需要遵循严格的技术和程序，对操作人员和设备硬件要求都很高。

然而国内目前还缺少相应的质量标准。所以有质量追求的企业会去寻求全球权威的技术认证。在干细胞存储技术上这一权威就是 AABB。

所谓 AABB 标准认证，是 1947 年设立的国际非盈利团体——美国血液银行协会所发布的认证标准。被认为是全世界的血液银行的最高水平的认证，全世界有 80 个以上国家的各国医院和血液银行参与到认证中。AABB 标准的认证，从血液的保管、处理，到机构运营的流程、规范，再到实验室的规模、硬件设施的规格、人员的素质与配置，甚至纸质文档的处理与规范，都有极其细致严苛的规定。可以说，来自 AABB 认证干细胞库的细胞就如同获得了细胞界的全球签证，正规医院和实验室都允许其进入。

无论是国内，还是世界范围内，AABB 标准认证目前足以代表干细胞行业的最高标准，通过 AABB 标准认证，代表着这家干细胞机构必然有相当的规模与运营规范水平。全球注册在案的临床级（细胞能够供人体使用而不是研究型）干细胞库有 600 多家，其中通过 AABB 认证的有 142 家，通过 2 项技术（即造血干细胞和间充质干细胞）认证的是 13 家，这 13 家包括哈佛医学院、约翰·霍普金斯医院（The Johns Hopkins Hospital）、梅奥医学中心、美国国立卫生研究院（National Institutes of Health, NIH）等一批赫赫有名的机构，中国的博雅干细胞库也赫然在目。

据了解，在行业内 AABB 也越来越为专业机构所采纳。中国目前通过 AABB 认证的机构已经达到了五家。我们期待中国有越来越多这样的机构，在干细胞技术上走到世界前列。

中科院发布“十三五”发展规划提 60 项重大突破，生命健康领域”占 17 席

8 月 31 日，中国科学院在北京召开新闻发布会，发布了《中国科学院“十三五”发展规划纲要》（以下简称规划）。

规划主要围绕基础前沿交叉、先进材料、能源、生命与健康、海洋、资源生态环境、信息、光电空间等 8 大创新领域，中科院凝练提出了 60 项有望实现跨越发展的重大突破和 80 项塑造未来发展新优势的重点培育方向。

在这 60 项有望实现的重大突破中，“生命与健康”领域占 17 个。其中，针对神经、心血管、消化、生殖及代谢等系统的重大疾病，中科院将以实现组织再生、器官修复、器官再造和替代为目标，解答细胞潜能及命运转变机制等基础性科学问题，研发器官修复及再造的关键技术。

规划提出，到 2020 年，中科院将建成具有重要影响力、吸引力和竞争力的国际一流科研机构，大部分院属研究机构与世界一流研究机构并跑，三分之一左右院属研究机构在优势领域处于国际领跑地位。在部分优势学科领域建成若干具有鲜明学术特色和世界影响力的科学研究中心和创新高地，成为我国科学技术跨越发展和创新型国家建设的标志性成果。同时，牵头发起大型国际科技计划，积极参与全球创新治理。

按照规划，“十三五”时期，中科院将围绕基本实现“四个率先”目标，在全面深化改革的基础上，重点抓好研究所分类改革、人才发展体制机制改革、科技领域“放管服”改革、以重大科技成果产出为导向的资源配置体系改革、分类科技评价机制改革、促进国内外开放合作和资源共享等。

同时，中科院还将实施促进科技成果转移转化专项行动，重点推动一批基础好、见效快、带动性强的重大科技成果转化应用，并积极参与国家全面创新改革试验和北京、上海科技创新中心建设，支持区域创新体系建设和发展，支撑和服务“双创”。同时，加强党建和创新文化建设，积极开展科学普及等工作。

专题报告——液体活检

基因检测的蓝海，液体活检迅速崛起

液体活检临床意义大，市场空间广阔

检测血液中的 CTC 和 ctDNA 对患者肿瘤进行诊断与监测的方法称为液体活检。该技术能够解决临床取样的难点，满足对患者高频监测的需求，并具有相比于穿刺活检成本低的优点。因此研发进展迅速。未来有望应用在肿瘤早期筛查、肿瘤患者动态监测、以及个性化用药指导等领域，市场前景广阔。

液体活检海外进展迅速

液体活检 CTC 技术相对成熟。一代 CTC 技术在 2004 年获得 FDA 批准用于临床，是行业的金标准。为了解决一代 CTC 技术灵敏度不高且无法对肿瘤细胞进行基因测序分析等缺点，二代 CTC 及 ctDNA 技术在海外蓬勃发展。目前二代液体活检技术还有待成熟且没有统一的标准，我们认为获得 CLIA Lab 认证的公司有望凭借先发优势快速成长。

液体活检市场潜力大

JP 摩根和高盛预测液体活检在全球及美国的市场潜力将分别达到 230 亿美元和 140 亿美元，该市场需要 5-15 年才能完全成熟。我们认为液体活检针对存量肿瘤患者检测将早于肿瘤早筛落地。为此，在同时考虑我国肿瘤发病率、液体活检适应症、未来市场渗透率、未来检测单价、以及患者年平均检测次数等因素后，我们预测液体活检 5-10 年内在我国市场潜力约为 200 亿元。

具有技术及先发优势的企业值得关注，推荐丽珠集团与益善生物

液体活检符合临床技术发展趋势，市场潜力大，是一片有待开发的蓝海。技术相对成熟的公司有望凭借先发优势与国内大型二三级医院和肿瘤医院建立合作关系并获取患者数据，从而走向强者恒强。在此，我们看好参股 CYNVENIO 获得海外最新液体活检技术的丽珠集团（000513）以及国内拥有液态活检自主知识产权的领先企业益善生物（430620）。

催化剂及风险提示

催化剂为液体活检技术逐渐成熟，被海内外监管机构认可或者医保覆盖；风险在于研发进展不达预期。

液体活检介绍及临床意义

肿瘤患者血液中存在少量循环肿瘤细胞以及由坏死癌细胞释放的少量循环肿瘤 DNA。通过检测血液中的 CTC 和 ctDNA 对患者肿瘤进行诊断与监测的方法被称为液体活检。在临床实践中，获得肿瘤患者组织样本只有手术活检和穿刺活检两种。相比于传统的活检方法，液体活检具有副作用小、操作简单、能重复取样等有点。美国著名的肿瘤中心纪念斯隆-凯特林癌症中心 (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) 主任医师兼首席医疗官约瑟·巴塞戈 (Jose Baselga) 称：“这（液体活检）可能永久改变活检方式，包括对治疗方案的响应、抗药性的出现，将来甚至还能用于早期诊断。” MIT Technology Review 杂志将”液体活检“列为 2015 年度十大突破技术。美国《临床癌症进展 (Clinical Cancer Advance)》报告中也认为液体活检技术在今后十年有望得到广泛应用。我们提示投资者关注该领域的进展，未来市场空间广阔。

图 1: 液体活检的临床应用领域

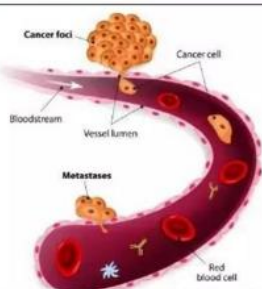


资料来源：循环肿瘤 DNA(ctDNA)检测策略及临床意义、国信证券经济研究所整理

循环肿瘤细胞与循环肿瘤 DNA

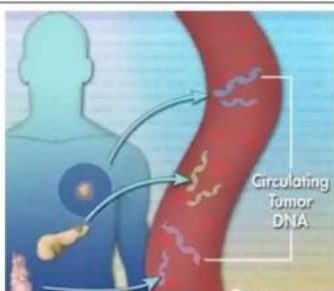
循环肿瘤细胞 (circulating tumor cells, CTCs) 是指自发或因诊疗操作由实体瘤或转移灶释放进入外周血循环的肿瘤细胞，是恶性肿瘤患者出现术后复发和远处转移的重要原因，也是导致肿瘤患者死亡的重要因素。通过监测 CTC 类型和数量变化可以实时评估肿瘤动态与治疗效果，有望实现个体化精准用药。循环肿瘤 DNA (ctDNA, Circulating Tumor DNA) 是人体血液系统中带有的来自肿瘤基因组的 DNA 片段。主要来源为坏死的肿瘤细胞、凋亡的肿瘤细胞、循环肿瘤细胞、肿瘤细胞分泌的外排体。这些肿瘤 DNA 往往含有肿瘤基因组所特有的基因突变，因此也可以被用对患者肿瘤动态及治疗效果的评估，有助于医生制订精准医疗方案。

图 2: 循环肿瘤细胞 (CTC) 示意图



资料来源: <http://thescrutinizer.net/>

图 3: 循环肿瘤 DNA (ctDNA) 示意图

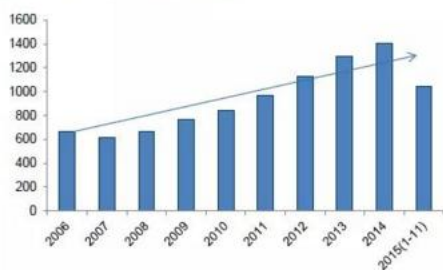


资料来源: 《液态活检技术之临床应用》

液体活检技术迅速崛起

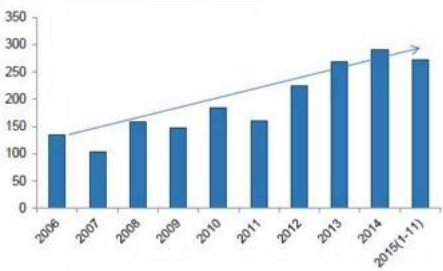
基础科研领域, CTC 及 ctDNA 技术日益受到重视。临床研究领域, CTC 与 ctDNA 也是一大热点。目前全球与 CTC 和 ctDNA 相关的临床实验已经分别达到 747 和 111 例。综合以上数据, 液体活检技术正在迅速崛起。

图 4: 近 10 年 CTC 相关发表文章数



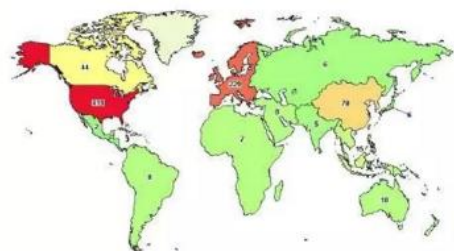
资料来源: Pubmed 数据库, 国信证券经济研究所整理

图 5: 近 10 年 ctDNA 相关发表文章数



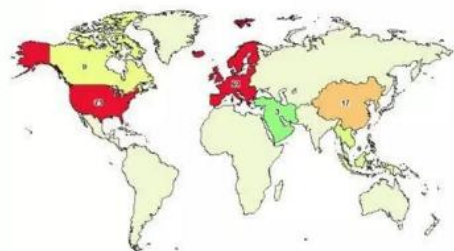
资料来源: Pubmed 数据库, 国信证券经济研究所整理

图 6: 全球 747 个 CTC 相关临床实验



资料来源: ClinicalTrials.gov、国信证券经济研究所整理

图 7: 全球 162 个 ctDNA 临床实验



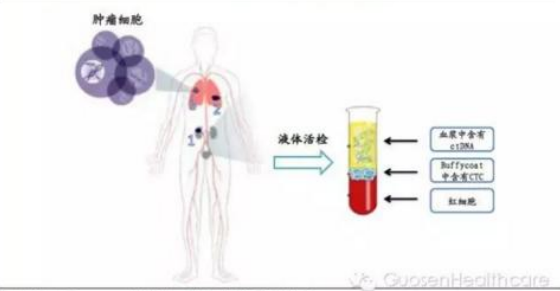
资料来源: ClinicalTrials.gov、国信证券经济研究所整理

液体活检的临床意义

液体活检可以解决临床取样的难点

对肿瘤组织取样并进行基因分析是精准治疗的基础。临床上获取患者肿瘤组织样本只有手术活检及穿刺活检两种方法。转移期肿瘤患者体内可能有多个肿瘤病灶，具体到从哪个病灶获取肿瘤组织样本是一大问题。

图 8: 液体活检能更全面获得患者体内肿瘤组织样本信息



资料来源: Trovogene 公司资料、国信证券经济研究所整理

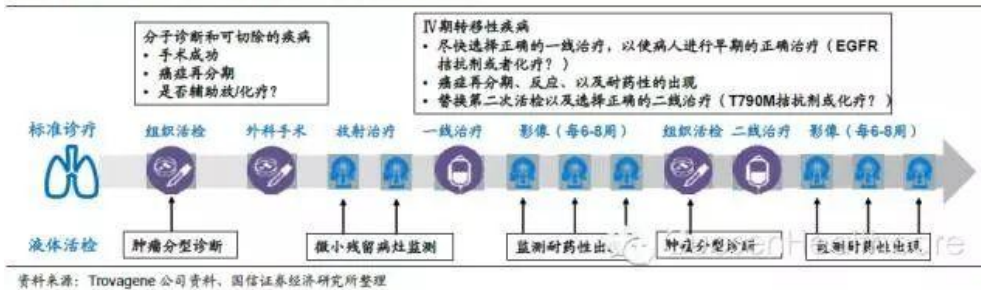
临床研究表明，患者体内肿瘤细胞呈现很强的异质性，即肿瘤患者体内存在多种肿瘤细胞，不同肿瘤细胞的基因型不同，往往需要采用不同的治疗方案。在临床诊断上，获取患者体内肿瘤细胞的综合信息是精准医疗的基础。以上图为例，假设肾癌患者体内有 3 个肿瘤病灶（1 为原发位点，2、3 为肺转移位点），不同位点之间的肿瘤细胞基因型是不同的。无论穿刺活检获得哪个病灶的肿瘤组织，所得到的信息都是片面的。但是每个病灶的肿瘤细胞或者肿瘤 DNA 都可能进入血

液循环,通过液体活检收集 CTC 或者 ctDNA 能够获得患者体内肿瘤基因或者蛋白表达的全面信息,能够更加精准的指导个性化用药。

液体活检可以实现对患者的早期诊断及高频监测

肿瘤细胞在药物作用下会自我进化从而产生抗药性。肿瘤细胞的基因变化是导至抗药性的根本原因,临床上需要对患者体内肿瘤基因变化进行高频监测才能做到及时准确用药。手术和穿刺活检一年内最多只能做 2-3 次,尤其是重症患者往往还不能进行手术或者穿刺。因此现有的临床采样技术不能满足高频检测的需求。但 CTC 和 ctDNA 通过简单的静脉抽血即可获得患者体内肿瘤细胞及 DNA 的信息,可以有效的满足高频监测的需求。

图 9: 液体活检能更全面获得患者体内肿瘤组织样本信息

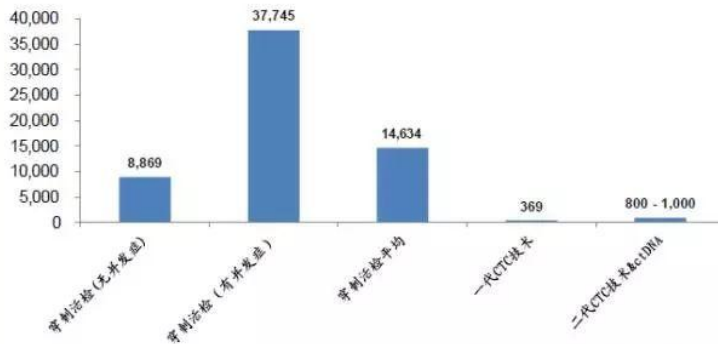


上图表示的是非小细胞肺癌(NSCLC)的诊疗流程。在标准诊疗流程中,医生会在手术及药物治疗前通过穿刺活检对患者肿瘤诊断与分型,在药物治疗之间依靠CT、MRI等影像学检测来判断患者是否应答。但是穿刺活检在检测频次上有较大的局限性,影像学检测判断药物有效性有较强的滞后性。液体活检有望改变未来的诊疗流程,通过不断的高频监测随时发现患者体内肿瘤的变化,提高医生用药的精准度。

液体活检可以减低医疗成本

根据美国 Medicare 对肺癌穿刺活检开支分析,普通穿刺的开支为\$8,869。约 20%的穿刺活检会导至并发症,穿刺活检与并发症治疗的开支将达到\$37,745。对医疗保险来说,平均每次穿刺活检的成本为\$14,634。但一代 CTC 技术 Medicare 报销额度为\$369。二代 CTC 与 ctDNA 技术开支约在\$800-1000。由于是抽血检测,一般不会产生并发症。从成本的角度,医疗保险有较大的动力推动液体活检的 CTC 与 ctDNA 技术对穿刺活检技术的替代。

图 10: 美国商业医保穿刺活检与液态活检的开支比较



资料来源: Trovogene Investor Deck, Medicare fee Schedule, Biocept 10-K, 国信证券经济研究所整理

液态活检海外的发展现状

液态活检包含了 CTC 与 ctDNA 技术, 其中 CTC 相对于 ctDNA 研究更深入, 临床产品更成熟。

CTC 技术的发展历程及现状

在 1896 年, 澳大利亚学者 Ashworth 在一例转移性肿瘤患者血液中首次观察到从实体肿瘤中脱离并进入血液循环的肿瘤细胞, 并率先提出了 CTCs 的概念。不过长时间以来 CTCs 的检测并未在肿瘤病人的防治中发挥应有的作用, 主要原因就是检测技术未取得突破性进展。从上世纪末以来 CTCs 检测技术得到了不断的改进, 随之带来的是 CTCs 检测在临床的应用。

第一代 CTC 技术: CellSearch 的发展历程

第一代 CTC 技术采用的是磁珠捕获法。能够捕获 CTC 的磁珠早在 1983 被 Immunicon 公司发明。其后 Immunicon 不断完善该技术并发展出了特定 CTC 染色技术。公司在 1993-2003 年完成一系列的临床实验后, 其 CTC 检测系统 Cellsearch 于 2004 年获得美国 FDA 批准用于转移性结直肠癌、乳腺癌和前列腺癌临床检测。强生 (Johnson&Johnson) 下属子公司 Veridex 在 2008 年收购了 Immunicon 的 CTC 业务, 并将其发展至今。CellSearch 系统是美国 FDA 批准的唯一临床用的 CTC 检测系统。该系统于 2012 年获得我国 CFDA 进口器械注册, 从而成为国内唯一用于临床的 CTC 检测系统。由于其在临床使用的唯一性, Cellsearch 系统是目前 CTC 检测的金标准。

CellSearch 系统简介及基本性能

Cellsearch 系统是由特制具有细胞保存功能的真空采血管（Proprietary CellSave Preservative Tubes）、CTC 检测试剂盒（CELLSEARCH® Circulating Tumor Cell Kit）、自动样品处理系统（Automated CELLTRACKS® AUTOPREP® System）、数据读取分析系统（CELLTRACKS ANALYZER II® System）组成。其中样品处理系统与 CTC 检测试剂盒必须联用，属于封闭系统。

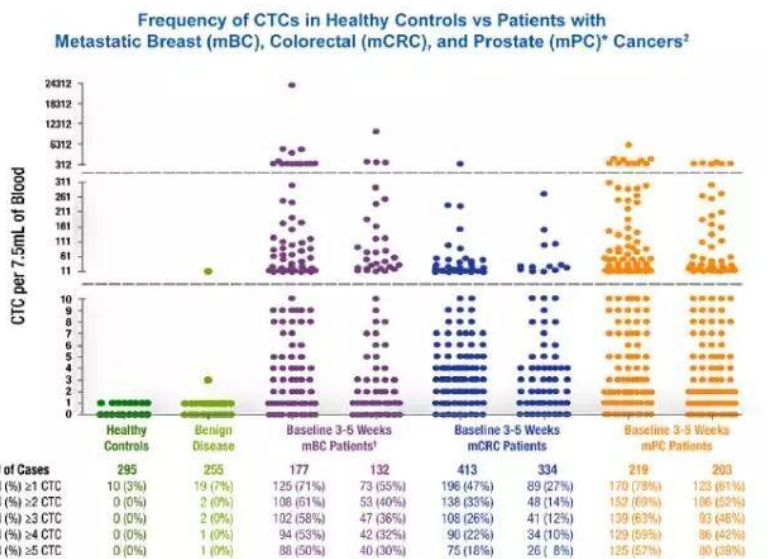
图 12: CellSearch 系统



资料来源: Janssen Diagnostics 资料

在临床检测中，标准操作是抽取患者 7.5mL 血液，通过 Cellsearch 系统检测其中含有的 CTC 数量。临床数据表明，正常人和良性疾病患者 CTC 含量极少，而转移期患者根据其病情严重程度不同在血液中分布含有不同数量的 CTC。通过检测 CTC 的数量能够帮助医院判断患者的病情严重程度，并为此制订合适的治疗方案。

图 13: 正常人及肿瘤患者 7.5mL 血中的 CTC 含量比较

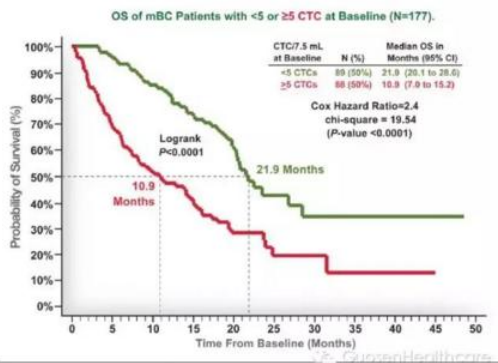


资料来源: Janssen Diagnostics 资料

CTC 临床应用

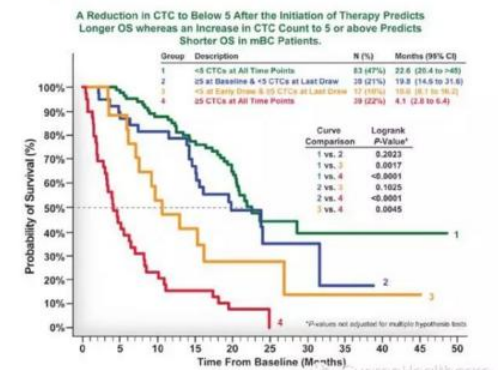
CTC 是一个良好的肿瘤预后标志物。肿瘤预后标志物是指能够帮助医生揭示患者未来复发风险或者死亡风险的检测指标。以 FDA 批准的 CellSearch 检测转移性乳腺癌患者为例,临床实验数据表明 7.5mL 血中 CTC 数量大于等于 5(阳性)的患者其 5 年生存率大幅低于 CTC 数量小于 5(阴性)的患者。医生一般对阳性患者采用更加激进的治疗方案。

图 14: CTC ≥5 的患者生存时间显著低于 CTC <5 的患者



资料来源: Janssen Diagnostics 资料

图 15: CTC 检测能揭示药物的有效性



资料来源: Janssen Diagnostics 资料

此外, CTC 还是一个良好的药物敏感性标志物。若 CTC 阳性患者经过药物治疗后转为阴性,则证明该药物对患者有效,不然医生则考虑采用其他的治疗方案。反之,若 CTC 阴性患者在治疗过程转为阳性,则证明患者肿瘤已经产生了抗药性,医生需要及时的更换药物,以达到精准医疗的目的。

虽然 CellSearch 系统在临床上有广泛的应用,并且被美国国家医保 Medicare 所认可。但该系统只是属于第一代的 CTC 技术,其缺点在于: 1. 检测的灵敏度不够高。部分癌症转移期患者,由于其血液中 CTC 含量过低,或者其 CTC 本身发生变化而不能被 CellSearch 系统所捕获,因此该检测存在假阴性率较高的问题。2. 无法对 CTC 深入分析。CellSearch 系统只能对捕获并标志 CTC

的数量，而不能对 CTC 进行包括基因测序、蛋白表达、药物敏感性检测等更细致的分析。针对以上缺点，新一代的液体活检技术在美国不断的发展。

第二代 CTC 检测技术前沿

为了提高 CTC 检测的灵敏度和发展对捕获 CTC 细胞进行后续分析的能力，在研的二代 CTC 检测采用了多种技术路线。由于这个领域尚处于新兴阶段，新的技术和新的公司层出不穷，下表进行了简要的概括。

	Miltenyi Biotec	MACS system	
	Illumina	MagSweeper	
	BioFluidica	Modular sinusoidal microsystem	CTC
	STEMCell Technologies	RosetteSep enrichment Cocktail	CTC
	GILUPI	In vivo Ab-based capture CellCollector	
基于 CTC 大小的捕捉技术	Creatv MiroTech	CellSieve	
	Rarecells	ISET	
	Circulogix	Parylene Filter	
	ScreenCell	ScreenCell	
	Clearbridge Biomedics	ClearCell FX	
基于 CTC 的生物物理性质进行捕获	Epic Sciences	Epic	FDA 批准第三方实验室
	Silicon Biosystems	DEPArray	
	ApoCell	ApoStream	
	SRI	FASTcell	
	RareCyte	AccuCyte-CyteFinder	
	Grenieer Bio-One	OncoQuick	
功能性检测	Vitatex	Vita-Assay	

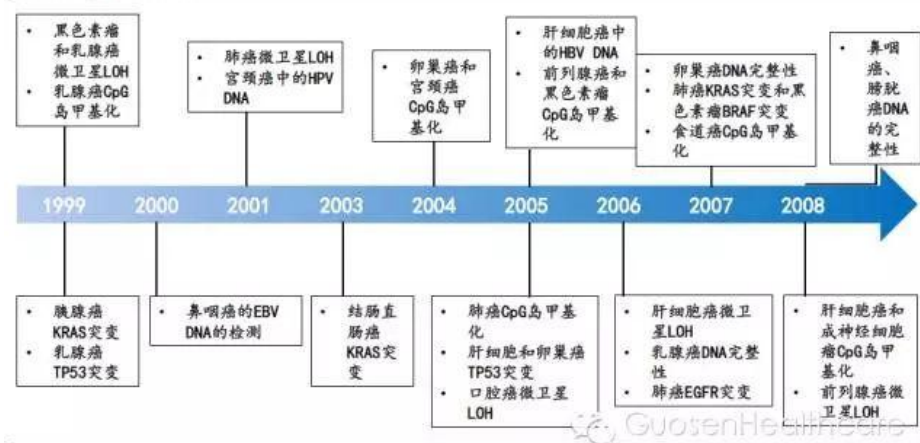
资料来源: Journal of Clinical Cancer Research、国信证券经济研究所整理

与一代技术不同的是，二代 CTC 无论从技术还是市场方面均处于早期阶段。技术方面尚没有统一的标准，许多公司采用不同的技术路线实现对 CTC 的捕获。目前还很难判断哪一种技术路线将成为行业标准。我们认为获得 CLIA Laboratory 认证的公司技术相对成熟。CLIA 认证使得公司能够更早切入临床诊断市场对教育医生并积累患者数据，这类公司有望凭借先发优势快速成长。

ctDNA 技术的发展历程及现状

1948 年首次在人体血液中发现存在 ctDNA。癌症患者的 ctDNA 则发现于 1977 年。1994 年发现肿瘤患者的 ctDNA 与其体内肿瘤细胞基因突变类似。直到 2000 年以后，分子生物学与基因测序技术的发展使得 ctDNA 的突变检测技术不断成熟，相关研究也越来越多。

图 16: ctDNA 发展简史



资料来源: Cell free nucleic acids as biomarkers in cancer patients, 国信证券经济研究所整理

ctDNA 相比于 CTC 是一项更加早期的技术，暂时还没有 FDA 认证的成熟产品。大部分研究还处于科研领域。

表 2: 具有代表性的 ctDNA 临床研究进展

学术文章	检测平台	检测位点	总样本人数	适应症
Lecomte 2002	PCR	KRAS	39	结直肠癌
Diehl 2008	数字化 PCR	自定义基因 panel	16	结直肠癌
Board 2010	PCR	PIK3CA	77	乳腺癌
Forsheo 2012	数字化 PCR, 测序	TP53, PTEN, KRAS, BRAF, PIK3CA, EGFR	37	卵巢癌
Leary 2012	测序	基因结构变化	10	乳腺癌, 结直肠癌
Punnoose 2012	荧光 PCR	KRAS, BRAF, PIK3CA, EGFR	25	非小细胞肺癌
Higgins 2012	数字化 PCR	自定义基因 panel	49	乳腺癌
Narayan 2012	测序	KRAS, BRAF, EGFR	30	非小细胞肺癌
Chan 2013	测序	CNV, methylation	46	肝癌, 乳腺癌, 非小细胞肺癌, 鼻咽癌等
Dawson 2013	数字化 PCR, 测序	自定义基因 panel	30	乳腺癌
Beaver 2014	数字化 PCR	PIK3CA	29	乳腺癌
Bettlegowda 2014	数字化 PCR, 测序	基因结构变化	640	膀胱癌, 前列腺癌, 胰腺癌等
Bladard 2013	PCR	GNAQ, GNA11	26	皮肤癌
Madic 2015	测序	TP53	40	乳腺癌
Rothe 2014	测序	自定义基因 panel	17	乳腺癌
Newman 2014	测序	基因缺失	13	非小细胞肺癌
Thierry 2014	PCR	KRAS, BRAF	95	结直肠癌
Douillard 2014	PCR	EGFR	303	非小细胞肺癌
Kidess 2014	测序	KRAS, BRAF, PIK3CA, EGFR	38	结直肠癌

资料来源: Journal of Clinical Cancer Research, 国信证券经济研究所整理

从当前研究角度将，ctDNA 在临床应用潜力非常广泛，主要涉及到肿瘤早期筛查、肿瘤动态监测、耐药基因突变检测、评估肿瘤异质性及复发风险等作用。从已有的临床实验来看，ctDNA 的检测平台一般为二代基因测序与数字化 PCR，适应症集中在非小细胞肺癌、乳腺癌、结直肠癌、皮肤癌等常见肿瘤。

若比较 CTC 与 ctDNA 技术，我们认为他们都属于“液体活检”的范畴，其共同点为灵敏度高、可高频次监测肿瘤发生发展及耐药突变、成本低、适用于大多数肿瘤等。不同点为 CTC 检测的是肿瘤细胞，而 ctDNA 检测是肿瘤 DNA 的片段。细胞能提供比 DNA 片段更多的信息，例如肿瘤相关蛋白的表达量、染色体变异水平，肿瘤基因突变等，而 ctDNA 只能提供肿瘤基因变异的信息。CTC 与 ctDNA 的发生机理可能不同，CTC 为转移的肿瘤细胞，其基因型可能与肿瘤转移组织更类似。ctDNA 同时来自于原发肿瘤细胞与转移肿瘤细胞的衰亡，其基因型可能介于

两者之间。从临床角度，同时检测 CTC 和 ctDNA 所得到的信息可能是互补的。从技术角度，CTC 从患者血样的 Buffycoat 中提取，ctDNA 从血浆中提取，同时检测 CTC 与 ctDNA 技术上不存在难度。两种液态活检技术共存可能是未来的发展方向。

表 3: CTC 与 ctDNA 的比较

比较	CTC	ctDNA
共同点	灵敏度高、高频检测、成本低，适用于大部分肿瘤	
不同点	<ul style="list-style-type: none"> ■ 捕获细胞，可提供包括蛋白表达、染色体变异、基因突变等多种信息 ■ 基因信息与肿瘤转移组织类似 ■ 仅适用于肿瘤转移期患者 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 捕获 DNA 片段，只提供基因突变信息 ■ 基因信息来自于原发组织与转移组织，更综合 ■ 适用与肿瘤患者以及健康人群的肿瘤早筛
发展趋势	同一管血样中可同时检测 CTC 和 ctDNA。两种技术得到的诊断信息可能互补	

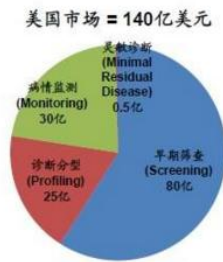
资料来源：国信证券经济研究所整理

液体活检市场容量分析

海外市场规模预测

海外对液体活检的市场前景较为看好。J.P 摩根将液体活检分为早期筛查、诊断分型、药物伴随检测、患者病情检测 4 个细分领域，全球市场潜力预计为 230 亿美元。高盛也将液体活检应用分为 4 个领域，预计其在美国的市场潜力达到 140 亿美元。从时点上，我们与海外机构一致，认为该技术还处于早期阶段。技术成熟到最终实现其市场潜力还需要 5-15 年时间。其中针对存量患者的肿瘤诊断分型、药物伴随检测以及病情监测相对成熟，技术有望在 5-10 年内大规模推广；针对健康人群的肿瘤早期筛查技术还有待完善，该市场可能在 10-15 年后成熟。

图 18: 液体活检美国市场规模预测



资料来源: Goldman Sachs Report、国信证券经济研究所整理

图 17: 液体活检全球市场规模预测



资料来源: Biocept Investor PPT、国信证券经济研究所整理

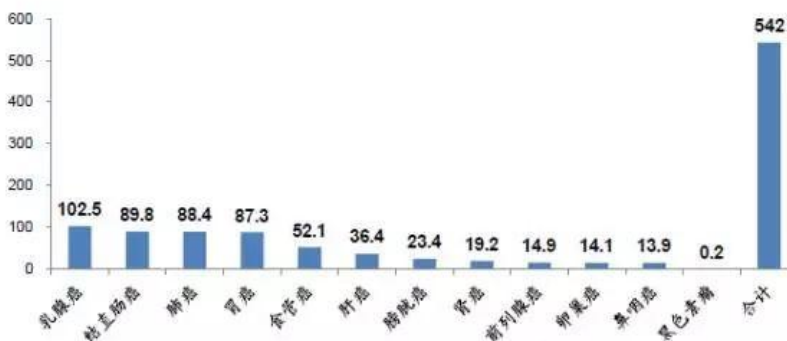
国内市场规模预测

我们综合考虑以下几个因素来估算液体活检在国内的市场容量:

1. 由于针对存量患者的液体活检技术相对成熟,我们暂时只考虑该技术对存量肿瘤患者的应用。根据国家癌症中心发布的数据,我国 5 年内诊断为癌症且仍存活的病例数约为 749 万。

2. 液体活检临床实验的适应症广泛,如前所述乳腺癌、结直肠癌、肺癌、胃癌、食管癌等常见肿瘤均可用液体活检技术进行诊断与监测。在我国存量肿瘤患者中,适合使用液体活检技术的肿瘤病人至少为 542 万人,占比达到 72%。我们保守预计液体活检的目标患者人数为 500 万人。

图 19: 液态活检适应症患者统计



资料来源: 国家癌症中心、国信证券经济研究所整理

3. 由于我国地域广阔，区域间的医疗水平差异很大。而且医保经费紧张，短期内是不太可能覆盖这种新的检测技术。因此，我们保守预计该技术在未来 5-10 年的市场渗透率为 50%。

4. 目前一代 CTC 系统 CellSearch 在医院终端每个 CTC 检测价格为 4000-5000 元。随着未来越来越多二代 CTC 与 ctDNA 技术的介入，检测的终端价格有望降为 2000 元。

5. CTC 与 ctDNA 不仅仅是诊断与预后检测，同时也能对肿瘤变化及耐药突变进行动态监测。我们假设每个患者一年平均进行 4 次检测。

综上，我们预计我国液态活检的市场容量为 500 万（目标患者）*50%（渗透率）*2000（终端价格）*4（年检测次数）= 200 亿元。

液体活检市场的催化剂及潜在风险

监管机构与医保的认可是股价的催化剂

液体活检技术在海外迅速发展。一方面，直接参与的新兴小公司众多。显示出创业者及背后的风险资本对该领域的看好。其中技术领先的公司如 Cynvenio、Biocept、Adaptive Biotechnologies 等已经获得了美国 FDA 第三方诊断实验室的认可，显示出监管机构对液体活检技术临床价值的认可。另一方面，基因测序龙头公司如 Illumina、Life Tech、Foundation Medicine 等纷纷通过战略合作或者自主研发等方式进入液态活检技术领域。海外公司的市场行为显示液态活检将是较为明确的技术发展趋势。掌握了高效 CTC 及 ctDNA 技术的公司将在市场竞争中占据优势。

表 4: 美国液态活检公司最新进展

公司名	样本	液体活检	检测试剂盒	技术平台	检测基因	CLIA 认证
Adaptive Biotechnologies	骨髓、血液、组织	CTC	ClonoSEQ: 多发性骨髓瘤, 淋巴瘤, 白血球等 OncoCEE-CR: 结直肠癌	NGS	IGH-VDJ, IGH-DJ, IGK, TRB, TRD, TRG KRAS	是, ID: 5002046518
Biocept	血液	CTCs, ctDNA	OncoCEE-BR: 乳腺癌 OncoCEE-ME: 黑色素瘤 OncoCEE-LU: 非小细胞肺癌	RT-PCR	HER2, ER, PR BRAF, NRAS EGFR, ALK, ROS1	是, ID: 0501029526
Guardant Health	血液	ctDNA	Guardant360	NGS	非小细胞肺癌 KRAS, HRAS, NRAS, EGFR 等 13 个基因 结直肠癌: KRAS, BRAF, NRAS, HER2, MET 乳腺癌: HER2, BCRA1, BCRA2	是, ID: 0502070300
NeoGenomics Laboratories	血液、尿液	ctDNA	PlasmaSelect-R	NGS	Multiplex 36 gene panel	是, ID: 0501065194 等 5 个
Qiagen	血液	CTC, ctDNA, exosome	Adna Test ColonCancerDetect Adna Test BreastCancerDetect Adna Test ProstateCancerDetect Adna Test OvarianCancerDetect Adna Test ER/PR-Detect	RT-PCR	GA733-2, CEA, EGFR GA733-2, Muc-1, HER2 PSMA, PSA, EGFR, AR CA125, GA733-2, Muc-1, ERCC1 ER, PR	无
RainDance Technologies	组织切片、血液	ctDNA	ThunderBolts Myeloid Panel ThunderBolts Cancer Panel	NGS	49 myeloid disorder genes 50 know cancer genes	无
Cynvenio	血液	CTC, ctDNA	ClearID	NGS	50 gene multiplex	是, ID: 0502057775
Trovogene	血液、尿液	ctDNA	PCM: KRAS PCM: BRAF V600E PCM: EGFR HPV	NGS	G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D BRAF V600E Exon 19 deletions, Exon 20 T790M, Exon 21 L858R Detection of 13 high-risk HPV types	是, ID: 0501094618
Angle				产品研发中		
Biocartis				产品研发中		
Boreal Genomics				产品研发中		

Chronix Biomedical	产品研发中
Exosome Sciences	产品研发中
Inivata	产品研发中
Lab Corp of America	产品研发中
Natera	产品研发中
New Oncology	产品研发中
Resolution Biosciences	产品研发中
Strand Life Sciences	产品研发中
Swift Bio	产品研发中

资料来源: UBS report, 国信证券经济研究所整理

表 5: 生物技术龙头公司切入液态活检领域

公司	液体活检技术动态
illumina	与 Memorial Sloan Kettering 的液体活检合作项目, 计划做一系列液体活检后的基础科学的临床研究 成立新公司 Grail, 开发肿瘤液体活检技术, A 轮融资 1 亿美元
Foundation Medicine	计划在 2016 年第四季度发布一个 ctDNA 检测。
Thermo Fisher	与 Cynvenio 合同来经销它的液体活检检测。
Genomic Health	开展基于尿液的液体活检技术, 最近发布了关于膀胱癌液体活检的阳性的概念验证实验。
Sequenom	2015 年 10 月 19 日宣布, 其将和开佛科罗拉多大学医学院合作, 以研究液体活检检验技术在黑色素瘤患者身上的使用。

资料来源: 国信证券经济研究所整理

众多 VC 资本与产业资本进入液体活检将促使技术与市场的成熟。过程中重要的里程碑是监管机构的认可和医保的覆盖。这将快速提升液体活检的市场渗透率及投资者的关注程度, 从而成为股价上行的催化剂。

风险来自于研发进度不达预期

从风险角度, 液态活检短期内还是一个技术推动的领域。技术进展或者研发不达预期是主要的市场风险。但考虑液态活检是未来肿瘤样本捕获的技术发展方向, 该领域的长期风险是可控的。

相关标的介绍

丽珠集团 (000513): 参股 CYNVENIO 获得海外先进技术

公司参与美国 CYNVENIO B 轮融资, 获得其 18.03% 股权, 并将在国内推广 CYNVENIO 的 CTC 技术。CYNVENIO 公司成立于 2008 年, 专门从事肿瘤液体活检技术的研发和市场推广。其技术能够同时检测 CTC 和 ctDNA, 并且诊断实验室已经获得 CLIA 认证, 在美国开发液态活检技术的公司里面处于领先地位。目前国内二代 CTC 技术还属于市场空白领域, 公司凭借海外技术在我国推广精准检测具有很强的先发优势。在药品销售领域, 公司 NGF、亮丙瑞林、艾普拉唑三个新产品随着全国招标结束将进入放量周期。高管股权激励已经对未来三年业绩作出明确要求, 业绩目标落地的确定性较高。我们认为公司在单抗药物以及精准医疗领域都具有良好的布局, 值得投资者关注。

益善生物 (430620): 国内拥有液态活检自主知识产权领先企业

公司致力于灵敏特异、操作简便的个体化医疗靶标检测试剂的研发及产业化。历时六年独立研发了拥有完全核心自主知识产权的 CanPatrol CTC 检测技术，能够实时监测 CTC 型别和数量的变化指导肿瘤个性化用药。公司目前在广州和北京拥有具备医疗机构执业许可证资质的检验所，同时上海与成都医学检验所分别处于资质验收及筹建阶段。近期公司拟定向增发募集 1.7 亿元用于 CTC 产品的研发及市场推广。我们认为益善在国内液态活检领域具有很强的先发优势，有望快速与众多知名医院和肿瘤专科医院建立合作关系推广肿瘤液体活检技术，市场前景看好。