

# 生物产业动态

2016 年 第十期

( 总第九十八期 )

东莞市生物技术产业发展有限公司

## 目 录

国际动态.....	1
跨国药企三季度看点 TOP10 ( PD-1/PD-L1、宫颈癌疫苗..... ) .....	1
优于 CRISPR , 新一代基因编辑技术治疗血液疾病 .....	6
2016 年各国生物制药行业竞争力排名 .....	7
报告 : 2024 年 , 全球过敏原诊断市场将达 38 亿美元.....	10
国内动态.....	11
基因组编辑 : 谁能手握第四代新 “剪刀” .....	11
药品审评进入 “快” 时代.....	15
2020 年中国单抗药物市场规模可达 280 亿元 .....	18
生物制药前景广阔 生物反应器潜在价值不可估量.....	20
周琪院士 : 干细胞临床转化进入攻坚阶段.....	21
专题报告——循环生物标志物 .....	24
循环生物标志物的组成以及亮点发展趋势一览.....	24

## 国际动态

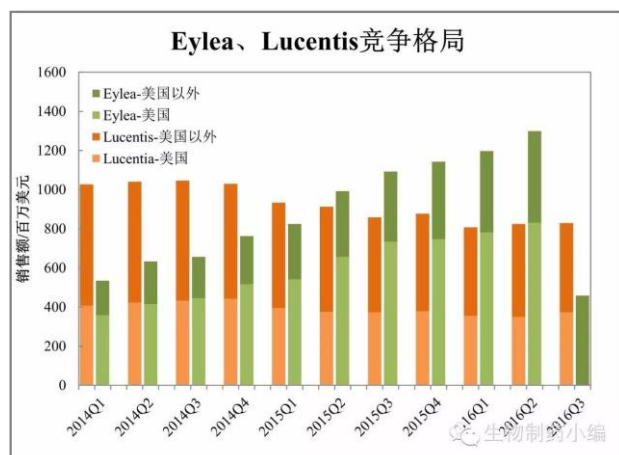
### 跨国药企三季报看点 TOP10( PD-1/PD-L1、宫颈癌疫苗..... )

截至 2016 年 10 月 26 日，强生、罗氏、礼来、诺华、默沙东、中外制药、拜耳等多家药企发布了三季报，小编进行简要盘点。注：欧元按统一汇率 1.12 计。

#### Eylea 与 Lucentis:

Eylea 后来居上，尤其在美国市场，已经占据绝对优势。2016 年二季度，Eylea 美国地区销售额已经超过 Lucentis 全球销售额。

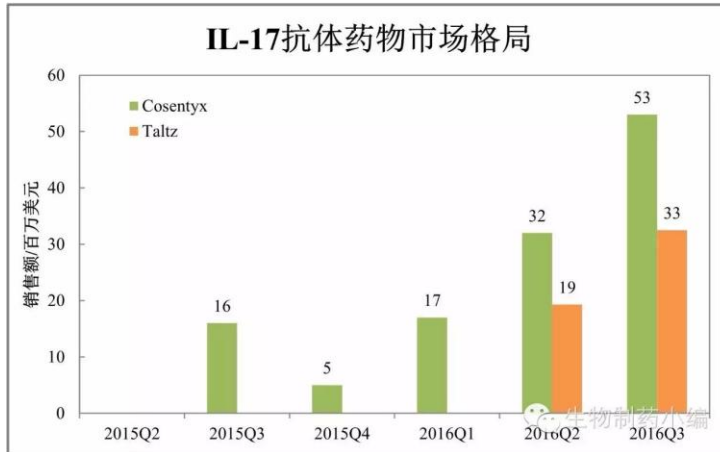
国内方面，Lucentis 的日子一样不好过，面对朗沐的强势竞争，Lucentis 选择降价 2600 元至 7200 元，只略高于朗沐的 6800 元。考虑到朗沐用药频率更低，Lucentis 仍然没有用药成本优势。随着朗沐在美国启动三期临床，VEGF 靶点的眼病市场竞争更为复杂。



#### IL-17 抗体：快速增长

IL-17 抗体治疗自身免疫病的效明显优于 TNF- $\alpha$  抗体（如 Enbrel），成为自身免疫病领域下一个激烈竞争领域。目前欧美已经上市了诺华的 Cosentyx 和礼来的 Taltz，从目前数据来看，两者都处于快速放量阶段。

国内方面，恒瑞医药的 IL-17 抗体已于 2016 年 7 月获批临床，另有多家企业在进行临床前研究。



### 甘精胰岛素：类似药市场渗透缓慢

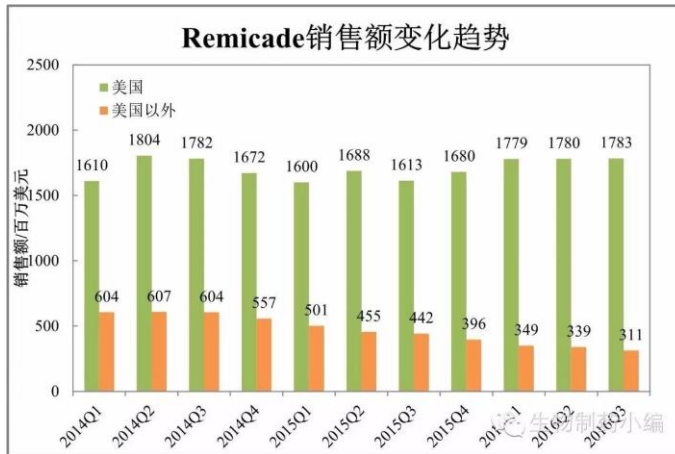
甘精胰岛素销售额显著下降，主要是由于价格下降。正如之前的分析，糖尿病患者使用胰岛素产品的粘性较强，在生物类似药成熟市场欧洲，甘精胰岛素类似药的放量仍然非常缓慢，上年接近两年至 2016 年三季度，Basaglar 仅销售 1 900 万美元。另一方面，赛诺菲的新一代甘精胰岛素产品 Toujeo (U300) 在日本替换尤其迅速，2016 年上半年，销售额已达 2.7 亿美元。

国内方面，甘李药业的长秀霖销售额节节攀升，目前正在欧美进行临床试验，期待其后续进展。



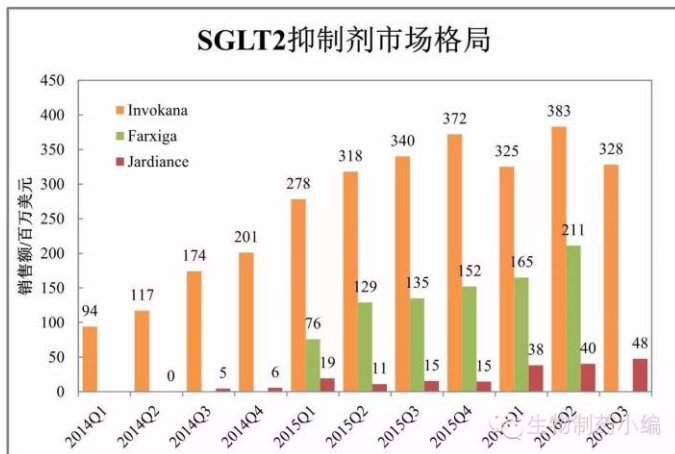
### Remicade：欧洲市场面临 Biosimilar 强势竞争

Celltrion 的 Remsima 是欧美第一个上市的生物类似药，欧洲市场销售受到的影响最为明显，单季度销售额从 2014 年的 6 亿美元左右迅速下降到如今的 3 亿美元。美国市场目前似乎尚未收到明显影响。期待 Celltrion/Pfizer 公布进一步数据。



### SGLT2 抑制剂：快速扩容

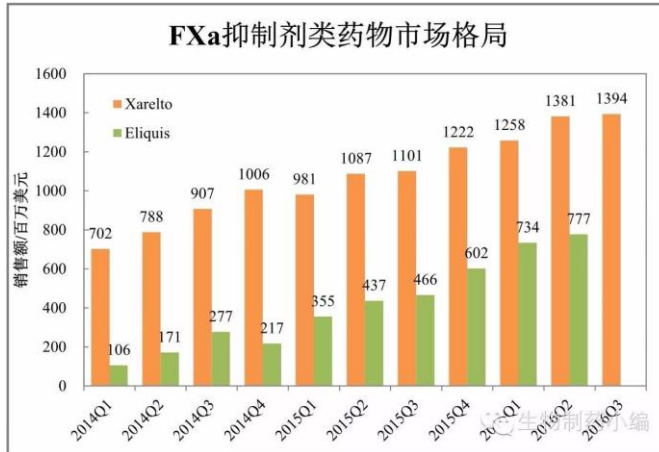
强生 Invokana、阿斯利康 Farxiga 快速增长，礼来 Jardiance 是第一个显示具有心血管获益作用的糖尿病药物，然而销售方面却放量缓慢。近年来，SGLT2 抑制剂、GLP-1 受体激动剂类药物成为糖尿病市场扩容的最大动力，国内方面在该领域的研发竞争也颇为激烈。



### FXa 抑制剂：快速放量

他汀药物的辉煌已经成为历史，瑞舒伐他丁在 2015 年还勉强保持最畅销心血管药物的地位，2016 年 Xarelto 将强势登顶。Eliquis 放量速度更快，后续可能超越 Xarelto。第一三共的依度沙班（Lixana）属于追赶者，2015 年销售额 1 亿美元。

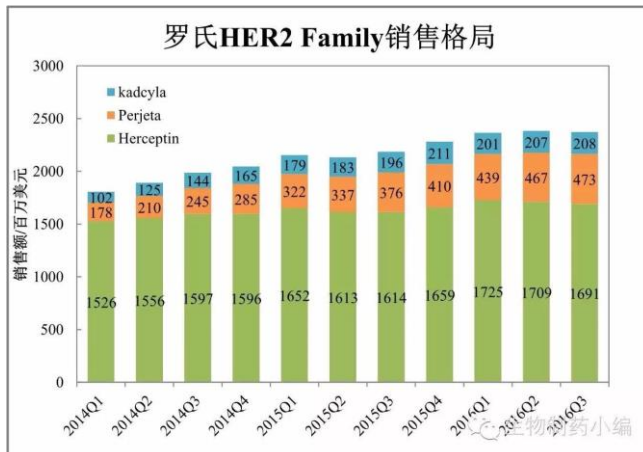
国内方面，沙班的仿制已经非常积累。普洛药业与上海药物研究所合作开发 YG-001、南京中瑞药业开发的西匹沙班为 Me-too/Me-Better 新药。



### ADC 药物：热而难销

罗氏的 ADC 药物 Kadcylla 上市超过 3 年，单季度销售额仍维持在 2 亿美元左右，不温不火。这也反应的 ADC 药物目前的窘境，Concept 很好，但实际上技术难点仍然很多，有待进一步的优化。

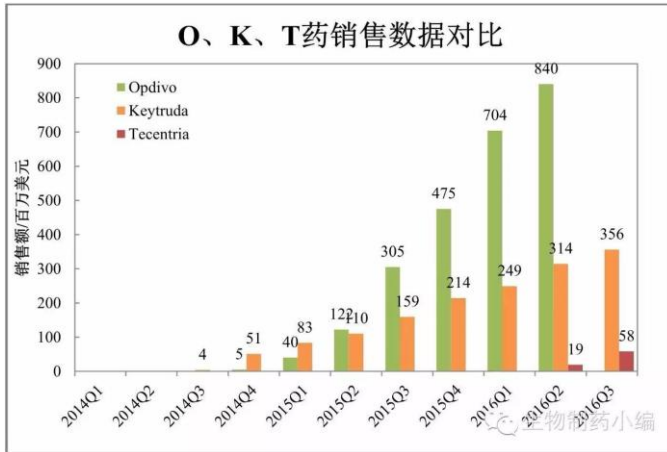
国内方面，张江生物在开发 Kadcylla 类似药，从公开数据看，药学相似性很好。



### PD-1/PD-L1：三足鼎立

PD-1/PD-L1 领域的竞争可谓一波三折，Keytruda 黑色素瘤一期扩大到 1000 例，滚动申报率先在美国上市。BMS 稳扎稳打、步步为营，率先拿下 NSCLC 二线用药，在一线上却再次被 Keytruda 反超。罗氏 PD-L1 率先拿下膀胱癌，如今又拿下转移性 NSCLC 用药。未来竞争将更加激烈。

国内方面，君实、恒瑞、百济神州、嘉和、信达、誉衡已经申报 PD-1 抗体，康宁杰瑞则申报靶向 PD-L1 纳米抗体，后续由思路迪继续开发。



### 宫颈癌疫苗：默沙东一家独大

葛兰素史克宫颈癌疫苗 Cervarix 在国内获批的消息轰动一时，全球范围内的销售数据却可谓惨淡。面对九价疫苗 Gardasil 的强势竞争，Cervarix 销售额逐步下滑，不足前者的二十分之一。日前，葛兰素史克更是宣布 Cervarix 将从美国退市，反映了其面对 Gardasil 竞争的无力。



### 其他热门新药表现盘点

BTK 抑制剂药物 Imbruvica、一周一次 GLP-1 受体激动剂 Trulicity 的表现可圈可点。也有部分热点药物表现一般，如诺华第二代 ALK 肺癌靶向药物 Zykadia，季度销售额徘徊在 2000 万美元上下，诺华心衰药物 Entresto 仍有待扩大适用范围。



注：Imbruvica 由强生/艾伯维合作销售，艾伯维尚未公布 2016Q3 数据。

## 优于 CRISPR，新一代基因编辑技术治疗血液疾病

由卡内基·梅隆大学和耶鲁大学的科学家开发的新一代基因编辑系统成功地治愈了活体小鼠的遗传性血液疾病，过程仅使用了一个简单的静脉治疗。与流行的 CRISPR 基因编辑技术不同，新技术可用于活体动物，并显著降低了不必要的、目标基因之外的突变发生。相关结果报道在 Nature Communications 杂志上，为  $\beta$ -地中海贫血以及镰状细胞病等血液疾病提供了新的治疗思路。

### 优于 CRISPR，新一代基因编辑技术治疗遗传性血液疾病

CRISPR 基因编辑技术依赖 DNA 切割酶在固定位置切开 DNA，再编辑某个特定的基因，这就带来了双重问题。首先，酶比较大难以在活体动物内直接管理，所以科学家们通常要先将细胞移除至实验室中操作，然后再把它们放回到体内；第二，在细胞内，酶会任意地切除目标位点之外的位置。

而这项研究避免了这些问题。新系统依托于当前最先进的肽核酸（PNA）分子，这是由卡内基·梅隆大学核酸技术中心（CNASt）率先开发的合成核苷酸技术。“我们使用 FDA 批准的纳米粒子开发了一种系统，这种系统能将 PNA 连同捐赠 DNA 一起递送到活小鼠体内，以修复故障基因。”卡内基·梅隆大学自然科学学院化学教授 Danith Ly 说。

新系统由包含 PNA 的生物相容性纳米颗粒组成，类蛋白骨架中的纳米合成小分子与 DNA/RNA 中的核酸碱基相连。PNA 分子主要是用来打开双链 DNA，并以一种特殊的方式绑定在目标位点附近，更重要的是不会切割任何其他位点。此外，PNA 能很容易地被装到纳米给药系统中，这种系统已被 FDA 批准用于治疗人类神经退行性疾病。

除了在实验室中利用老鼠和人类骨髓干细胞对该系统进行测试，研究人员还对  $\beta$ -地中海贫血小鼠模型进行纳米静脉注射，结果发现造血干细胞基因编辑的成功率为 7%，且静脉治疗几个月后血红蛋白水平升高。这意味着拥有了一个显著的进步，因为传统基因编辑方法产生的成功率只有 0.1。

“效果可能只有 7%，但它代表的是疗效。”Ly 说，“在特殊的疾病模型中，不需要很多的校正，也无需 100%地看到表型回归到正常。”

### 新技术的关键——新型 PNA



在这项研究中，Ly 等研究人员设计了新型 PNA，以靶向导致 $\beta$  地中海贫血的故障基因。与耶鲁大学的 Peter Glazer 团队合作，Ly 团队在纳米粒系统中加入新设计的 PNA、含有正常功能性血红蛋白 $\beta$  亚基基因（HBB）的捐赠 DNA 和干细胞因子（增强基因编辑的能力）。

PNA 与 DNA 中的目标位点结合行成了 PNA-DNA-PNA 三联体，留下一个替换的 DNA 链。这种复杂的三联体使捐赠 DNA 结合到有缺陷的 DNA 位点附近。总而言之，这种方法通过改变螺旋结构使细胞利用自身的 DNA 修复能力来纠正出故障的 HBB 基因。

该研究主要有两个显著的进展。第一个是 PNA 本身。研究人员利用新一代 PNA 化学技术来设计了新型 PNA 分子——在 $\gamma$ -PNA 对侧链上加聚乙二醇基团，这种创新使 PNA 具有水溶性和生物相容性，这意味着它不会绑到蛋白质及其他的生物分子上；另外，聚乙二醇基团的特殊立体化学提前将 PNA 分子变为右手螺旋结构，从而使 PNA 分子更容易与 DNA 结合。第二个进步在于发现了干细胞因子促进基因编辑。

## 2016 年各国生物制药行业竞争力排名

近日一项关于全球各主要经济体(国家)的生物制药行业竞争力及投资环境指标(Biopharmaceutical Competitiveness & Investment, BCI)的研究报告出炉，该报告是由 PhRMA 委托咨询公司 Pugatch Consilium 进行的。他们发现各经济体在创新方面不同的政策是影响生物制药竞争能力和投资环境(BCI)的主要因素，那些出台支出鼓励创新的国家走在了生物制药领域的前列。

这项研究报告是从 5 个方面对世界各主要经济体的 BCI 进行评分，满分是 100 分。5 个方面包括：科技实力及基础设施，知识产权保护情况，临床研究情况和框架体系，监管体系，市场准入及资金供应。他们的问卷的调查对象是各个国家生物制药公司的高层，这些人显然对生物制药的行情了解比较深入。问卷涉及到上述 5 个方面共计 25 个问题(考虑到经济历史的原因新兴市场和成熟市场问题略有不同)，每个问题的答案分四个等级可供选择，他们就是根据这些答卷来对

各国的 BCI 进行评分，得分排行榜如下：

主要经济体生物制药行业竞争能力及投资环境排名			
TOP1	经济体	BCI 评分	市场类型
1	美国	85.55	成熟市场
2	新加坡	85.33	新兴市场
3	英国	81.59	成熟市场
4	瑞士	81.01	成熟市场
5	韩国	77.94	新兴市场
6	德国	77.70	成熟市场
7	日本	77.48	成熟市场
8	爱尔兰	77.21	成熟市场
9	台湾	76.67	新兴市场
10	法国	75.90	成熟市场
11	以色列	75.38	新兴市场
12	加拿大	72.42	成熟市场
13	澳大利亚	67.25	成熟市场
14	意大利	67.17	成熟市场
15	阿联酋	66.67	新兴市场
16	沙特	66.14	新兴市场
17	墨西哥	65.32	新兴市场
18	南非	64.60	新兴市场
19	印度	58.72	新兴市场
20	土耳其	56.85	新兴市场
21	<b>中国</b>	<b>54.54</b>	<b>新兴市场</b>
22	俄罗斯	53.76	新兴市场
23	哥伦比亚	53.64	新兴市场
24	巴西	53.52	新兴市场
25	埃及	53.49	新兴市场
26	阿根廷	53.22	新兴市场
27	泰国	49.23	新兴市场
28	印尼	46.25	新兴市场

值得一提的是由于成熟市场国家和新兴市场国家的评分标准稍有不同，如果按照同一标准，新兴市场国家的评分会略微降低。为了更直观表现 BCI 评分排行，以及其是否与各国的经济发展水平和市场容量有什么关系，我们不妨拿这个评分数据做一张气泡图，以人均 GDP 作为考量各国经济发展水平的指标，以总 GDP 作为市场容量的指标，把这些数据放在一起直表现出来。



这份报告指出各国对生物制药行业创新方面不同的政策是影响 BCI 主要因素，我们知道经济基础决定上层建筑，各国的不同政策在很大程度上是由他们的经济发展状况决定的，因此我们从上图上看到经济发展状况(人均 GDP)与 BCI 基本是呈现正相关关系的。但是各经济体的 BCI 指标与其市场容量(总 GDP)关系不大，我们可以看到中国，印度、巴西、俄罗斯等大国落在了后面(金砖国家真是好“基友”，尤其是中俄巴在图中几乎都重叠在一起了)，而新加坡、韩国、台湾、以色列等同为新兴市场国家(经济体)已经走到了前列。报告指出，新兴市场方面：BCI 排名靠前的国家都出台了相关政策，设立了大量的专项基金来支持和刺激生物制药创新和科技转化。相反 BCI 排名靠后的新兴国家在这些方面做的远远不够，这些国家大部分有一项共同点就是不断提高专利申请的标准，其他不利的政策还包括带有地方保护主义色彩的政策等。

即使是成熟市场国家的 BCI 也不能避免政府政策的影响。例如加拿大加强了对专利利用的监管，澳大利亚对源头公司的连带责任惩罚等政策都被看做是对研发及投资环境产生了不利的影 响，因此他们的 BCI 指标得分较低。相反给予研发、监管、市场准入和知识产权系统良好政策环境的成熟市场国家(美国、瑞士、英国等)，BCI 指标的得分都很高。

我们可以看到在这份榜单中，中国排在了非常低的位置，那么制约中国生物制药行业竞争力的因素都有哪些呢，要怎么做才能提高竞争力及投资环境呢？这篇报告也给出了自己的答案：

什么影响了中国生物制药公司竞争能力？		
	不利因素	有利因素
科技能力和基础设施	生物制药公司研发能力普遍较低	产学研结合型的公司正在迅速发展
临床研究现状和框架	临床审批缓慢，临床研究质量控制机制缺乏，不能与国际水平接轨	临床研究费用较低，容易募集到临床研究参与者
监管体系	审批程序繁琐，过程缓慢，监管能力值得怀疑	
市场准入及资金供应	药品价格控制越来越严，公立医院对新型药物的采购有限，药品价格和医疗保险体系透明度低	
知识产权保护情况	生物制药公司对专利的研究不够，对可专利性、专利的联动机制等问题搞不清楚	正在逐渐规范化专利侵权行为的补救措施

参考报告：Biopharmaceutical Competitiveness & Investment (BCI) Survey, Third Edition, 2016

## 报告：2024年，全球过敏原诊断市场将达38亿美元

过敏原诊断是指采用酶免疫法快速、准确、无痛检测过敏原。近日，知名的行业调研公司 Transparency Market Research 发布的报告表示：过敏原诊断仍然是生物行业的重要业务，预计全球的过敏原诊断将从 2015 年的 13 亿美元翻三倍，增加至 2024 年的 38 亿美元。

过敏诊断市场中，过敏原包括食物过敏原、吸入过敏原和其他过敏原。主要产品包括诊断试剂、诊断耗材和诊断器械。细分仪器产品包括免疫分析仪、分光光度计等。主要终端用户包括学术研究机构、诊断实验室、医院、和其他用户如 CRO 和制药公司等。

过敏诊断市场的主要厂家包括 BioMerieux (法国)、Danaher 集团 (美国)、日立化学诊断 (美国)、HOB 生物科技集团 (中国)、Hycor 生物医学 (美国)、Lincoln 诊断 (美国)、Omega 诊断 (英国)、西门子医疗 (德国)、Stallergenes (法国) 和 Thermo Fisher (美国)。

### 5 家巨头控制 73% 的市场

报告还指出，在过敏原诊断的细分市场中，5 家企业控制了全球 73% 的市场，这 5 家企业依次是赛默飞世尔 (Thermo Fisher Scientific)、奎林斯诊断 (Quest Diagnostics.)、生物梅里埃 (BioMerieux)、欧米茄诊断 (Omega Diagnostics Group) 和法国 Stallergenes 公司。

赛默飞世尔在其官网上指出，全球 10 个实验室有 7 个是采用该公司的技术。不过分析人士认为，赛默飞能否保住 5 家过敏原诊断巨头的位置还有待观察，但毋庸置疑的是，随着全球过敏原诊断率的提高，该公司的业务增长潜力大。

### 发达国家增长潜力不减

除了为过敏原诊断公司提供了丰厚的经济效益外，发达国家也受到了不成比例的影响。报告引用了 2013 年，全球哮喘负担统计数据，发现美国、英国、澳大利亚和新西兰的过敏率比其他国家高出 20 倍。

因此，报告预计，北美市场将占全球约 40% 的市场，不过报告也指出，未来亚太市场的扩大也将表现出惊人的年复合增长率为亚太市场的扩大。

在一次电话采访中，一位过敏原专家描述了人类对过敏原的反应是什么。过敏与免疫研究所 (La Jolla Institute for Allergy and Immunology) 的首席运

营官 Steve Wilson 解释说，过敏反应是免疫系统对本身不危险的东西产生的过度反应。由于现代社会公共卫生环境的大力改善，人类接触到的微生物比我们进化的时候少了许多。除去有益的微生物，让免疫系统反应过度的东西都是过敏原。不过，专家也表示，所谓的“卫生假设”只是过敏研究人员在调查危险因素中的一个，其他还包括过度使用抗生素和健康人忽视常见的过敏原，这反过来增加他们的风险。

报告的最后指出：到 2024 年，患者和供应商对过敏测试的观念或发生变化。不过，改变不是来自号称“一滴血”的 Theranos，还有许多其他公司正在重新设计了过敏测试过程。譬如奥地利的初创企业 Kiweno 的过敏测试则是直接向消费者提供一个类似 23andme 风格的样本采集工具，用户可以在家完成采集样本并通过一个在线平台访问他们的结果，并获取个性化的饮食建议和社区学术支持。

### 伴随诊断是另一块诊断“大蛋糕”

值得一提的是，除了过敏原诊断外，调研报告还指出伴随诊断可能是另一个利润丰厚的领域，尤其是在哮喘的业务。

2015 年，阿斯利康宣布与 Abbott 达成协议，建立一个针对其哮喘抗体药物 tralokinumab 的伴随诊断。据悉，目前在哮喘治疗领域还没有被批准的伴随诊断，现在双方的合作也还停留在 III 期临床试验阶段。

## 国内动态

### 基因组编辑：谁能手握第四代新“剪刀”

CRISPR 并不完美，有脱靶、难以实现单碱基精确编辑之类的缺憾。大家期待更好的技术，一批生物学家也在 CRISPR 的榜样激励下另辟蹊径，暗中竞赛。基因组编辑或许是今年最火热的科学概念，不仅因为 NgAgo 技术争议受人瞩目，也因为基因组编辑造福人类的潜能，超过任何一种现代生物技术。在这一领域前沿，中国科学家举足轻重。日前举行的中国科协 114 期新观点新学说学术沙龙上，全国一流的基因组编辑研究者，讨论了这一新技术兴起将带来的冲击。

**微生物的剪刀，被人类拿来“咔嚓咔嚓”**

CRISPR 一次成本也就两美元，而且它上手简单，找个聪明的高中生到实验室学习几个星期也可以学会，就像在电脑上编稿子一样。

中国科协的学术沙龙上，所有专家热衷的技术就是 CRISPR。CRISPR 本来是微生物为保护自己演化出来的本领。这一系统存在于细菌体内，科学家发现它可以寻找和清除病毒基因：细菌把病毒基因的一小段存储到自身 DNA 里一个叫 CRISPR 的存储空间；再次遇到病毒入侵，细菌根据存写的片段识别，切断病毒 DNA。

尽管利用细菌免疫系统来编辑基因，并非始于 CRISPR。但科学家掌握了对蛋白 Cas9 的操作技术后，发现复合物在 RNA 指导下定向寻找目标 DNA 序列然后切除之的效率是最高的。而且对多种目标细胞都有效。

在 CRISPR 之前，ZFN（锌指核酸内切酶）和 TALEN（类转录激活因子效应物核酸酶）是最为人称道的两种基因组编辑技术，大家也用它们在拟南芥、斑马鱼和许多生物上做了实验。但 CRISPR 一蹦出地平线，前两者相形失色。

ZFN 和 TALEN 实验要花费成千上万美元，但 CRISPR 一次成本也就两美元。而且它上手简单，找个聪明的高中生到实验室学习几个星期也可以学会，就像在电脑上编稿子一样。CRISPR 技术迅速蔓延，覆盖生物学界。在各国实验室里，喜得了 CRISPR 这把微生物赐予的好剪刀，科学家兴奋地埋头在实验室里“咔嚓咔嚓”，裁剪他们心仪的生命密码。

### 生物学家喊“万岁”，但仍想超越 CRISPR

CRISPR 并不完美，有脱靶、难以实现单碱基精确编辑之类的缺憾。大家期待更好的技术，“贪婪”地盯着任何可能成为“第四代”的好工具。

2012 年来，科学家将 CRISPR 广泛应用于各种动植物，用来研发新动物品种充当人类疾病研究模型，还用来直接修复基因治疗人类遗传病，四处开花。

CRISPR 这么好用，难怪有学者喊出“CRISPR 万岁”，但也不是没有人挑战它。

20 世纪 70 年代研究者用大肠杆菌和酵母中的酶去编辑基因，也叫基因打靶，是第一代基因组编辑技术；随后是比它更高效、更普适的第二代基因组编辑技术；第三代基因组编辑技术 CRISPR 重组率高了许多，而且可做到无痕编辑。会不会有第四代呢？

CRISPR 并不完美，有脱靶（目标是修改某一段基因，结果同时修改了另一

段)、难以实现单碱基精确编辑之类的缺憾。大家期待更好的技术,“贪婪”地盯着任何可能成为“第四代”的好工具;一批生物学家也在 CRISPR 的榜样激励下另辟蹊径,暗中竞赛。其中 NgAgo 就曾被寄予厚望,尽管后来被许多人称之为无法重复。仍有不少学者坚持声称超越 CRISPR 的技术是迟早的事。

比如今年 9 月 15 日,中国南京大学发表了一项成果,用结构引导的内切酶实现体内外 DNA 任意序列的靶向和切割。这个新工具在科协学术沙龙上被行内专家称道,认为有较大的优化空间。

另一方面,较早的 ZFN 和 TALEN 也不能说被打败,还有改进版技术推出,也陆续有成果发表。

让 CRISPR 更抓人眼球的,是今年为争夺 CRISPR 的专利权,几家实验室大打官司,互相诋毁,谁能笑到最后尚未可知。但毫无疑问,基因组编辑技术铺就了一条金光大道。如果一项同样好用的新技术能打破垄断,对生物学家和消费者都是好事。

### 希望之光,“不治之症”有救了?

CRISPR 技术能很有效地改造人类胚胎,当然也引起了“用基因组编辑技术来量身订作完美婴儿”的伦理忧思。科学家表示:为了病人的需要,这些实验有必要进行,但是必须谨慎进行。

“基因组编辑对消费者的好处,典型例子就是:有些病原先治不好,现在可以治好了。”北京大学研究员魏文胜在科协学术沙龙上说。

近一年来基因组编辑应用于医疗的喜讯不断:有医生利用经 ZFNs 基因组编辑技术改造的细胞株,成功治愈了一个小女孩的“不治之症”——急性淋巴细胞性白血病;还有实验室报告 CRISPR 可以治疗利伯先天性黑朦病,一种遗传性视力衰退疾病;也有团队利用 ZFNs 技术定点改造免疫细胞的 CCR5 基因,企图让人免于感染艾滋病。

另外,2015 年中国科学家用基因组编辑清除了细胞中的乙肝,为克服这一顽疾闯出了一条新路。

CRISPR 技术能很有效地改造人类胚胎,当然也引起了“用基因组编辑技术来量身订作完美婴儿”的伦理忧思。从现在技术进步的速度,医生会具备这样的能力。但医学伦理未必会容忍他们做这样的实验。

不久前，瑞典生物学家弗雷德里克·兰纳团队用 CRISPR 技术精准改造了胚胎 DNA 做出了精准改变，目标是刚受精几天、还处于发育早期的人类胚胎。兰纳使胚胎中的基因失去活性，以了解它们在早期发育中发挥什么样的作用，希望理解不孕不育和流产的原因。这项实验被批准但仍引起反对。

2015 年，中山大学副教授黄军就编辑人类胚胎的 $\beta$  地中海贫血症相关基因，引起世界关注。后来中国另一个团队也尝试编辑人类胚胎以抵御艾滋病毒感染。以上实验使用的是缺陷胚胎：由于接受两个精子包含了一组多余的染色体而不能正常发育。虽然实验获得批准，但事后仍有一个中美联合讨论会议为此举办，表现了科学界对实验伦理的谨慎。而在科协的学术沙龙上，相关科学家表示：为了病人的需要，这些实验有必要进行，但是必须谨慎进行。

### 剪掉“坏片段”，制造更怡人的农作物

如果仅有一段 DNA 序列被剪掉，没有外来 DNA 插入，这种突变与天然突变并无区别。美国农业部已表示基因组编辑农作物不是转基因，不需要监管，可进入商业化进程。

新的基因组编辑技术，让植物育种变得更简单了。比起治疗绝症，更优质的农产品可能会是基因组编辑带给普通人的第一项福利。

如果仅有一段 DNA 序列被剪掉，没有外来 DNA 插入，这种突变与天然突变并无区别，那就不是转基因生物。这可能意味着种植基因组编辑的植物不用批准。美国农业部已表示基因组编辑农作物不是转基因，不需要监管，可进入商业化进程。如 2016 年，美国种植了基因组编辑的蘑菇。使用 CRISPR 技术剪掉了让香菇变褐色的 DNA。新式香菇没有导入外来基因，而是剔除掉“坏片段”，因此不算转基因食品，规避了相关的麻烦。

不仅是地里长的东西可以被编辑基因。美国一支团队用 CRISPR 改造的酵母菌，得到了牛奶中的酪蛋白，从而生产出非动物来源的奶酪。改造的酵母菌还有希望用来改善啤酒的口味。

在科协学术沙龙上，中国农业大学副教授陈其军列举了一系列美国农业部批准不受监管的基因组编辑加以改良的作物：小麦、水稻、糯玉米、蔬菜、蘑菇、卷心菜……这份名单会越拉越长。而经过基因组编辑的马铃薯、玉米等很快会在



美国上市。陈其军认为，基因组编辑农作物是否能推广，要看各国监管的宽松程度。

“新的基因组编辑技术可以提供一个非常自由的平台。生物学家的空间非常大。”中科院动物所研究员王皓毅在科协沙龙上说，“相比于美国顶尖实验室，我们的执行力弱可能是一个困难。”

大北农公司的专家杨进孝也在会上表示，中国实验室执行力比较弱的原因，是实验人员多为学生，面临毕业问题。他认为，企业应该通过服务的方式参与进来，这有利于中国科学家专心做技术。

## 药品审评进入“快”时代

**截至 9 月底完成审评件数是 2015 年同期 2 倍**

**化药创新药临床试验年底实现按时限审评**

去年 8 月启动的药品审评改革已经初现成效。食品药品监管总局药品审评中心主任许嘉齐 18 日对外披露，截至 2016 年 9 月底，已完成审评任务 8868 件，是 2015 年同期的 2 倍。积压的注册申请已由 2015 年高峰时的近 22000 件降至现在的 11500 件。这项改革看似最受医药行业关注，实际与民生息息相关。药品审评改革意味着老百姓可以在更短时间内用上安全而有效的“新药”。实际上，解决药品审评积压的问题，只是食药监总局过去一年掀起的改革风暴的一环。

截至 2016 年 9 月底，已完成审评任务 8868 件，是 2015 年同期的 2 倍。积压的注册申请已由 2015 年高峰时的近 22000 件降至现在的 11500 件。

目前，已发布 8 批药物优先审评目录，极大地优化了审评模式和程序。

到今年年底，化药创新药临床试验申请将实现按时限审评，全年将完成审评任务 11000 件。

**药品审评积压最高达 3.2 万件**

临床试验研究（以下简称临床）是创新药研发的关键环节。企业研发的创新药，经过 I、II、III 期临床验证其安全性和疗效之后，才能申请上市。而开展临床之前，须先通过国家食药总局药品审评中心（以下简称药审中心）和药品化妆品注册管理司（以下简称注册司）的技术审评和行政审批。

此前据媒体报道，在中国一个创新药审评审批要 18 个月，一个仿制药则要

等上六七年，远远超过了 6 个月的规定时限。

“药品审评积压是食药总局面临的一个比较艰巨的任务”，食药监总局局长毕井泉上任后第一次赴国新办坐镇新闻发布会便坦言，中国药品审评积压最高的时候曾经达到 32000 多件。

一方面对于同一种仿制药，不同药企重复申请注册，导致市场恶性竞争，部分仿制药质量与国际先进水平存在较大差距。另一方面，临床急需的一些新药要想真正上市，不得不面临庞大的排队长龙，上市审批时间过长，影响患者的切身利益。

去年 8 月，酝酿多年的药品审评审批改革启动。国务院发布《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》，要求加快创新药审评审批。

### 已发布 8 批药物优先审评目录

“解决审评任务积压与鼓励创新初见成效”，食品药品监管总局药品审评中心主任许嘉齐 18 日对外披露，截至 2016 年 9 月底，已完成审评任务 8868 件，是 2015 年同期的 2 倍。积压的注册申请已由 2015 年高峰时的近 22000 件降至现在的 11500 件。

许嘉齐表示，药审中心在解决注册申请积压的同时，对创新药、儿童用药、临床急需药、专利过期药和国内“首仿”药等实行优先审评。目前，已发布 8 批药物优先审评目录，极大地优化了审评模式和程序。

目前，中药和生物制品临床试验申请及补充申请已实现按法定时限审评。到今年年底，化药创新药临床试验申请将实现按时限审评，全年将完成审评任务 11000 件。

### 药审中心人数到年底有望达 600 人

国务院改革目标则提出，到 2018 年实现各类注册申请按时限审评，初步形成科学高效的审评体系。到 2020 年建成一支专业齐全、配置合理、适应医药产业发展和重大新药创制需求的审评科学家队伍。

今年 2 月，毕井泉曾对外界无奈表示，美国药品评审中心的审评人员总数量 5000 多人，中国药品审评中心实际在岗的人数也就 130 多人，而且现在骨干流失比较多，最近这三年第一线的评审员流失 1/3，到企业去他们的工资收入大体上相当于现在在药品评审中心评审员工资收入的 10 倍。

据许嘉齐介绍，该中心已加大审评人员招聘（今年已招聘 197 人），同时还引进国际审评专家，设立首席科学家岗位（已引进临床首席科学家何如意博士），使得审评队伍结构得到优化。

据悉，药审中心员工人数已由去年年初的 100 多人增加到目前的 455 人（含省局挂职人员），到今年年底员工人数有望达到 600 人。

药审中心审评的是全球高科技企业最新的科研成果，一流的科学家，特别是有着丰富经验的医生，应该主导新药上市的审评。

许嘉齐透露，药审中心按适应症设置审评组织机构，形成以临床审评人员为核心，药理、毒理、药学、统计等多专业审评人员与项目管理人员共同组成的审评团队；多专业审评、综合评价与集体决策。

### “实现仿制药与原研药临床上相互替代”

毕井泉 19 日在出席 2016 年全国安全用药月启动仪式暨第一届中国药品安全论坛时表示，确保新上市药品的质量和疗效，要按照与原研药“质量和疗效一致”的标准，抓紧推进仿制药质量疗效一致性评价，实现仿制药与原研药在临床上能够相互替代。

毕井泉所言的“仿制药与原研药在临床上能够相互替代”，实际上是在敲打过去仿制药缺乏临床验证，部分生物等效性未得到验证，部分企业临床试验数据造假，“合格无效药”横行的行业潜规则。

过去，药监部门批准上市的药品没有与原研药质量疗效一致性评价的强制性要求，所以有些药品在疗效上与原研药存在一些差距。2007 年以前批准上市的药品差距更大。

一名药监部门工作人员也曾向南都记者表示，自己吃药吃国外原研药一片就起效，国产药要吃 4 片才顶用。“药品上市的基本原则是安全有效，药品如果无效，会贻误治疗，浪费资源，这也是最大的不安全。”毕井泉在会议上表示，“这是补历史的课”。

去年 7 月，食药监总局发布《关于开展药物临床试验数据自查核查工作的公告》，所有已申报并在总局待审的药品注册申请人，均须对照临床试验方案，对药物临床试验情况开展自查，确保临床试验数据真实、可靠，相关证据保存完整。今年 2 月，国务院办公厅又印发《关于推进仿制药质量和疗效一致性评价的意见》，

掀起行业风暴，“3年内仍未通过评价的，注销药品批准文号”。

毕井泉曾说，这对企业来说也是一个巨大的挑战，但这项工作对提高制药工业的发展质量，对于真正把我们国家制药工业由制药大国转为制药强国，真正使我们所生产的制剂药品能够走向国际市场，都是至关重要的。

### 延伸——《药品注册审评专家咨询委员会管理办法》即将发布

许嘉齐透露，药审中心学习借鉴美国FDA经验，立足自身进行制度创新，探索建立了药品技术审评中的重大争议、重大疑难及特殊技术问题的解决机制，明确了专家公开论证解决争议的方法，突出了审评决策的公开透明。目前，《药品注册审评专家咨询委员会管理办法》已经局务会通过，即将对外发布。

此外，药审中心层面已初步制定好《药品技术审评信息公开管理办法》，未来将要发布。此前，该中心已通过官网加大受理、审评过程、技术指南及审评结果等信息的公开，形成规范指导在前、沟通交流在中、审评决策在后的科学审评模式，进一步提高了审评信息的透明度，引导企业理性申报，避免低水平研究、重复申报。

针对药品注册申报材料不规范、质量不高，审评过程中需要多次补充完善，严重影响审评效率的问题，药审中心正在抓紧开展立卷审查及《药品注册申报材料管理指南》制定工作，规范注册申报材料的撰写、提交与受理，提高医药行业仿制药申报质量与水平。

## 2020年中国单抗药物市场规模可达280亿元

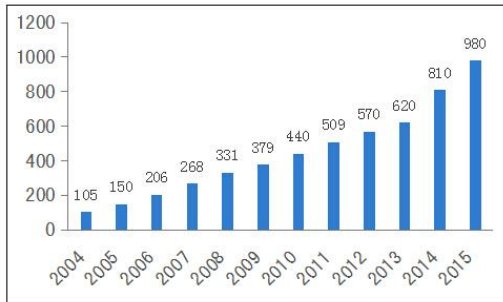
目前全球生物制药产业发展处于快速上升期，抗体药物、生物疫苗被认为是未来生物医药领域发展的“潜力股”，全球抗体药物市场增长势头相当迅猛，全球范围内不断有抗体药物陆续进入临床研究并且上市销售，成为生物技术类药物中最重要的一大品类。

抗体药物占整个生物技术药物市场份额40%左右，且占比还有不断上升的趋势，而抗体药物中单克隆抗体药物是明星中的明星，目前单抗药物销售占整个生物制药的比例已经超过30%，单抗药物是整个制药行业中发展最快的领域之一，也将是未来生物医药发展的主旋律。

1997年全球单抗药物的市场规模仅为3.1亿美元，2015年全球单抗药市场

已经扩张至 980 亿美元，不到 20 年的时间里增长了 300 多倍。但从全球市场来看，随着治疗多种高发肿瘤和自身免疫性疾病的特效单抗陆续问世，违背开发的潜在单抗治疗领域已经比较有限，国际上单抗研发投入的高潮已经渐行渐远，单抗药已经逐步进入产业成熟期。

图表 2004-2015 年全球单抗药物市场规模（单位：亿美元）



数据：中投顾问产业研究中心

相对于国际市场动辄数百亿元的规模，国内单抗市场无论是在研发水平、产品种类还是销售规模等方面都远远不及发达国家。国内单抗药物主要涉及抗肿瘤、抗排异、自身免疫疾病等领域，还有部分领域药物处在临床阶段，总体来说，国内单抗药物市场仍处在导入期。

2015 年中国单抗药物市场规模约为 75 亿元左右（该数据仅为监测范围内的数据，相对实际数据可能有所低估），相对 2014 年的 61.45 亿元增长了 13.55%，同比增速超过 22%，远远高于整个医药化工个位数的增速。

尽管短期来看国内单抗药物的体量比较小，但从增长速度、增长可持续以及潜在市场发展潜力上来看，国内单抗市场都存在巨大的投资空间。国内单抗药代表产品益赛普和泰欣生虽然上市较晚，但增长迅速，现在都已成为亿元级产品，此外，除罗氏外其他外资大型药企也在加速进军中国高端单抗市场，国内单抗市场即将迎来爆发式增长。

从 2006 年以来，国家就在生物制药方面密集出台了一系列政策，支持生物药自主创新研发，单抗相关的多个课题获得了国家重点资助；近年来肿瘤发病率逐渐上升，人口老龄化导致类风湿患者人数增加，这将为单抗市场规模扩张提供持续增长的动力；随着居民收入水平的提高，尤其是高收入人群的扩大，加上未来医保药物范围的进一步扩张，患者对抗单药的支付意愿和支付能力都将大大提高。

根据对产业政策、人口结构、民众支付能力、支付意愿、用药习惯、进口

替代等多方面的考量，中投顾问产业研究中心认为：在未来若干年，国内单抗行业仍将持续快速增长势头，未来几年国内单抗市场增速将在 20%-30%内，甚至有可能超过 30%，粗略估计，2020 年中国单抗市场规模可达 280 亿元，行业复合增速达到 30%。

图表 2016-2020 年中国单抗市场规模预测（单位：元）



数据：中投顾问产业研究中心

## 生物制药前景广阔 生物反应器潜在价值不可估量

生物反应器是利用酶或生物体(如微生物)所具有的生物功能，在体外进行生化反应的装置系统，它是一种生物功能模拟机，如发酵罐、固定化酶或固定化细胞反应器等，在医药生产方面具有有重要应用。笔者获悉，伴随着生物医药产业的飞速发展，生物反应器技术也获得了快速腾飞。

近年来随着生物技术的飞速发展，生物反应器技术也以日新月异的速度发展起来。生物反应器技术如今成为生物技术产业化开发中的核心支撑技术，也是生物医药生产过程中决定产品质量和成本的重要因素。有分析认为，生物反应器产业不仅会成为有高额利润回报的新型行业，而且将会带动整个国民经济的发展，形成全新的产业结构模式。

生物反应器在生物医药领域的作用日渐凸显，也越来越受到很多大型企业的关注。笔者获悉，药明生物总投资 1.5 亿美元的全球领先的生物制药生产基地采用的一次性生产技术的 2 个 1000 升灌流生产反应器也正式投入运营，这标志着药明生物在无锡建成了目前已知亚洲最大使用一次性反应器的生物制药灌流生产车间。

笔者还获悉，海利生物运营的上海市兽用生物制品工程技术研究中心正研究建立以生物反应器细胞悬浮培养技术等为核心的疫苗生产工艺技术平台，并逐步实现产业化。天康生物通过入股联营企业吉林冠界生物公司也快速进入采用生物

反应器细胞悬浮培养技术生产禽用疫苗的业务领域。而瑞普生物也搭建了生物反应器大规模细胞悬浮培养平台、抗原浓缩纯化技术平台等其生物反应器生产病毒疫苗技术正在进行规模扩大化试验与验证。

生物反应器是利用生物体所具有的生物功能，在体外或体内通过生化反应或生物自身的代谢获得目标产物的装置系统、细胞、组织器官等，对于生物医药生产、有机污染物降解方面等具有不可忽视的作用。随着生物医药的风生水起，生物反应器也日渐受到重视。如今各国科学家根据科研和生产需要设计了形形色色的生物反应器，用于高密度培养动物、植物和微生物细胞。

据悉，由于动物细胞(尤其是哺乳动物细胞)在促红细胞生成素(EPO, 治疗恶性贫血)、干扰素(IFN, 治疗病毒病和肿瘤)、尿激酶原(Pro2UK, 治疗血栓)、疫苗以及其他一些价值昂贵的生物制品生产方面具有独特的优势, 近年来针对动物细胞的生物反应器研制进展迅速, 前景十分广阔。由动物生物反应器生产的药品为纯的生物制品, 避免了化学试剂及生物毒素的污染。目前, 某些药用蛋白生产已达每千克乳汁含几十克, 生物活性与天然蛋白几乎完全一样, 极易提纯, 动物生物反应器弥补了其它各类基因表达系统的缺陷。

近年来生物反应器得到了快速发展, 虽然目前生物反应器仍存在许多急需解决的问题, 如转基因动物生物反应器的产品安全性问题等, 但是其潜在的社会价值是无可估量的。在未来几年内, 将有多种动物乳腺生物反映器重组蛋白上市, 这将形成市场前景广阔和利润巨大的新生物制药行业。

## 周琪院士：干细胞临床转化进入攻坚阶段

随着医疗条件的改善、人类平均寿命的延长, 退行性病变、器官损伤和衰竭等疾病逐渐变成人口健康的重大威胁。由于具有自我更新和分化形成各种组织细胞的特性, 干细胞在细胞替代治疗和组织器官修复等方面具有巨大的应用潜能, 为人类所面临的重大健康挑战提供了新的解决策略。而干细胞研究的成功临床转化, 是新医学革命的核心之一, 将会产生巨大的社会效益和经济效益, 因此得到社会公众、政府和产业界的高度关注并成为各国战略竞争领域。

### 迫切的临床转化需求

干细胞转化在我国具有迫切的临床需求。一方面, 我国人口老龄化正在不断

加剧；另一方面，慢性病正在侵蚀人们的健康。我国心血管疾病患者约有 2 亿多人，每年约有 370 万人死于心血管疾病；神经退行性疾病患者不断增长，预计到 2030 年我国阿尔茨海默病患者人数将达 1200 万，帕金森病患者将达 1500 万。此外，我国每年因工业意外事故造成的脊髓损伤患者超过 200 万人，因出生缺陷、衰老、创伤、疾病等造成的器官缺损或功能障碍位居世界之首。

然而，种种疾病或损伤，尤其是因为细胞、器官退行性病变或衰竭引起的永久损伤，依靠现有医疗手段难以解决。

目前干细胞研究进入到应用转化的关键时期。在过去十多年里，国家对干细胞研究高度重视，不断通过一系列科技专项积极支持干细胞技术研发。“十二五”伊始，中国科学院率先启动了干细胞与再生医学战略性科技先导专项，带动了我国干细胞领域迅速发展。截至目前，我国干细胞研究从业人数仅次于美国，是世界第二大干细胞研究群体，在干细胞论文发表和专利申请数量上也仅次于美国，并在细胞重编程机制与方法、细胞谱系建立、新型干细胞建立及应用、功能细胞获得等研究方向取得一批重要成果，为我国干细胞临床转化奠定了坚实的基础。2016 年，国家在科技改革后的首批重点研发计划中设立“干细胞与转化医学重点专项”，对未来 5 年（2016—2020 年）中国干细胞领域发展进行支持。可以说，我国干细胞与再生医学研究进入向转化迈进的关键时期和攻坚阶段。

### 干细胞临床转化的出口

我国干细胞临床转化曾遭遇挫折。2011 年之前，由于缺乏监管，以营利为目的、治疗效果不明的干细胞临床应用大量开展，导致“干细胞乱象”。2011 年，卫计委和食药监总局共同发布《关于开展干细胞临床研究和应用自查自纠工作的通知》，叫停一切干细胞临床应用研究（造血干细胞移植除外）。直到 2015 年 8 月，卫计委和食药监总局发布《干细胞临床研究管理办法（试行）》和《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则（试行）》两个干细胞临床研究监管政策，干细胞临床研究才得到重启。

未来干细胞临床转化的路径之一，是作为医疗新技术在临床治疗中使用。我国曾经开展的大量干细胞临床应用基本都是作为卫计委监管的“第三类医疗技术”开展。

这一出口的主要挑战在于，干细胞治疗相对于其他传统医疗手段更为复杂。



细胞来源和特性不一致、生产和制备方法缺乏统一标准、对不同适应症治疗缺乏治疗机制等，导致干细胞治疗效果极不稳定。

以间充质干细胞为例，它可以来自脐带、骨髓和其他一些组织，不同来源和制备方法导致细胞在增殖分化能力、因子分泌、免疫调节及损伤修复能力等方面存在差异，最终导致临床治疗效果的差异和不稳定。《干细胞临床研究管理办法（试行）》之所以把干细胞应用限定在临床研究阶段，就是希望能够搞清楚有效性的真正来源。在此之前，《干细胞临床研究管理办法（试行）》明确规定停止将干细胞治疗相关技术纳入第三类医疗技术管理。因此，干细胞临床转化要想作为医疗技术获得应用，必须在当前临床研究中针对特定适应症治疗产生安全、稳定的治疗效果。

干细胞临床转化的另一出口是作为生物制品或药物申报从而进入临床使用。按照传统经验，药物申报审批会有一个长期的临床试验过程，需要非常高的生产工艺和很大的投入，因此在我国并没有得到很多关注。但是在卫计委明确目前不把干细胞治疗纳入第三类医疗技术管理的前提下，这一出口应当得到足够重视。目前国际上已有 11 种干细胞药物获得相关药品审查机构的批准或已经开始上市销售，其中 7 种是自体或异体来源的间充质干细胞。在研阶段（包括研发、临床、注册、上市等阶段）的药物有 432 种，主要集中在癌症、心肌梗塞、脊髓损伤等几类疾病。美、日、韩均可以把干细胞纳入药物管理，其中韩国明确将干细胞归为生物制品管理。

### 仍有难关须攻克

按照干细胞成药路径，必须攻克两大难关。一是干细胞建立、获取、扩增、分化、存储和使用等流程的标准化，要求对干细胞特性有标准化的说明和检测，对干细胞培养、扩增和分化等操作有标准化的环境和试剂等，并对每一步操作有严格的检测标准。二是针对特定适应症需要产生明确、稳定的治疗效果并需要阐明药物作用机制。基于此，本届干细胞学会组织专家讨论成立标准化工作小组，积极参与国家干细胞标准制定，全力推动干细胞标准化建设。在“干细胞与转化医学重点专项”中，也明确支持建立或依托已有动物模型，对干细胞治疗的作用机制进行系统研究。当前按照《干细胞临床研究管理办法（试行）》开展的临床研究结果，也会作为干细胞药品申报的重要支持数据。

我国干细胞临床转化已经进入攻坚阶段。从目前的发展中，我们应该清醒地看到我国干细胞临床转化的不足。我们对干细胞在体调控和作用机制了解的仍然非常有限，仍需要坚持和加强干细胞基础研究和临床前动物实验。我们需要加强和加快干细胞制备和使用的标准化建设，为我国干细胞临床转化的发展和参与国际竞争保驾护航。

此外，干细胞临床转化需要科学的指导和有效的监管，盲目应用势必破坏干细胞临床转化的健康发展。因此，我们要一起建设和维护干细胞临床转化的健康环境，携手共同推动干细胞临床转化。

## 专题报告——循环生物标志物

### 循环生物标志物的组成以及亮点发展趋势一览

**循环生物标志物：多部分组成的复杂领域**

循环生物标志物种类繁多，主要包括糖、胆固醇和蛋白质生物标志物，例如 C-反应蛋白（CRP）、循环的游离 DNA（cfDNA）和循环 RNA。此外，循环生物标志物还包括某些基因，如 BCRA1、KRAS 和其它基因。目前，该领域甚至囊括了循环肿瘤细胞（CTCs）和外泌体/胞外囊泡（EVs）。

本文为我们系统地分析了循环生物标志物领域各方面的最新发展趋势。循环生物标志物研究报告集中于一批分析类/组。最近几年，以下的一些类别逐渐引起了人们的兴趣和关注，特别是：

循环的游离核酸（循环的游离 DNA 和 RNA）

循环肿瘤细胞（CTCs）

胞外囊泡（外泌体，微囊泡）

我们将为大家呈现不同类别循环生物标志物最新文献的汇总和分析，以此来说明该技术的使用、针对疾病的处理和每一个组成部分的发展轨迹。

Figure 1. Volume of Publications in the Various Circulating Biomarker Classes.

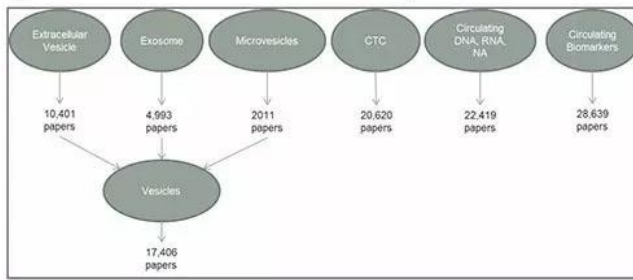


图 1 循环生物标志物不同类别的文献发表量

### 不同类别循环标志物的文献发表量

我们在 PubMed 网站上采用了多种关键词的不同组合进行了全面的检索，并建立了如图 1 所示的发表文献数据库。检索记录的多少反映了该研究方向的文献发表量；这个数据库包括的文献发表在 2000–2016 年。每一个类别循环标志物在 PubMed 上的文献发表量的增长率如图 2 所示。

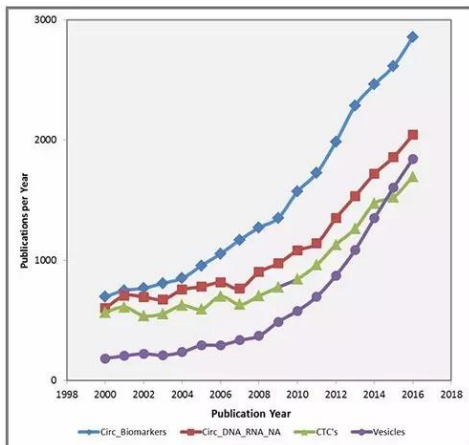


图 2 标志物文献发表增长率

### 循环生物标志物研究领域的弱联系

我们将生物标志物研究分为四个主要大类：传统循环生物标志物，循环 DNA/RNA、循环肿瘤细胞（CTCs）和胞外囊泡/外泌体。通过计算循环生物标志物四个类别中共有的发表文献，我们可以测定不同类别中的交叉水平。表 1 的结果显示，循环生物标志物领域不同类别的发展更倾向于独立，而非共同发展，这意味着交叉协作或许可以更好地促使该领域发展。

### 数据库的分割

为了更好地了解上述四类生物标志物研究的关系，我们依据关键词将发表文献数据库分为不同的部分。我们仔细阅读了检索获得的 25,604 篇文献所描述的病人特征、检测方法、材料、基因和其它材料。我们在下面将向大家展示一些更

为有趣的发现。

### 肿瘤是循环生物标志物领域的发展驱动力

在循环生物标志物四个类别的研究中，肿瘤几乎占据了每一个类别的最大份额。图 3、4 和 5 分别说明了肿瘤研究在循环标志物领域的增长量，女性常见癌-乳腺癌研究的增长量，以及癌症发展的关键步骤-转移研究的增长量。

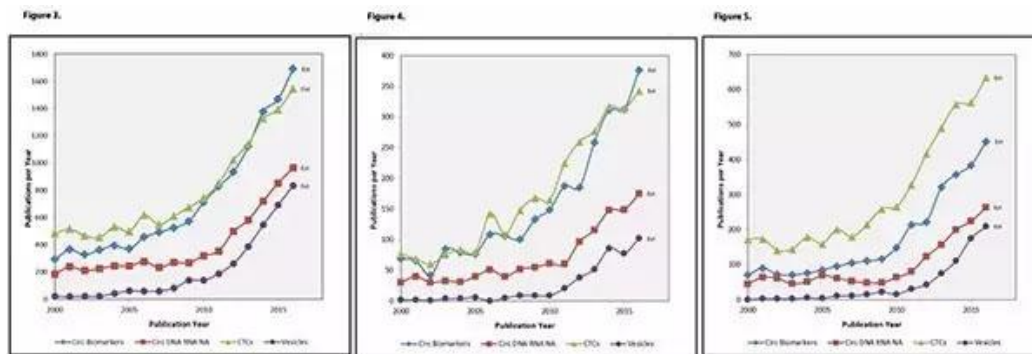


图 3 肿瘤是三个类别生物标志物的主要聚焦点。图 4 乳腺癌是每一个类别生物标志物的关注点。

图 5 转移亦是每一个类别标志物的焦点。

结果已经显而易见，不同类别循环生物标志物的文献发表均由肿瘤研究所驱动。当然，亦如预期一致，肿瘤研究大大促进了循环肿瘤细胞（CTCs）的发展。在图 3 中，我们依据不同的循环生物标志物类别对乳腺癌的发表刊物进行了划分。同样的，我们看到了所有类别的循环标志物研究均由乳腺癌所驱动，特别是循环肿瘤细胞（CTCs）。当然，这不足为奇，因为很大一部分的循环肿瘤细胞（CTCs）的研究均采用了乳腺癌的肿瘤模型，加之循环肿瘤细胞（CTCs）研究领域与乳腺癌相关文献发表刊物量的变化与该趋势是完全吻合的。

图 5 的结果说明循环肿瘤细胞（CTCs）是肿瘤转移领域的主要研究方向，与之吻合的是 CTCs 被认为是驱动肿瘤转移的一个中介物。

### 外泌体和胞外囊泡

从研究视角来看，循环生物标志物的这部分目前让人们极为感兴趣的方向，以及胞外囊泡或外泌体具有生物标志物运载体的潜能。我们希望了解该部分相较于其它循环生物标志物的发表刊物相对出增长量。图 6 展示了外泌体的文献发表量。

正如我们所预期的，该数据显示了与囊泡部分极为明显的相关性，并提供了应用于该分析的方法、检索和算法的良好内部控制。我们可以在图 7 的胞外囊泡

和图 8 的微囊泡看到类似的结果。

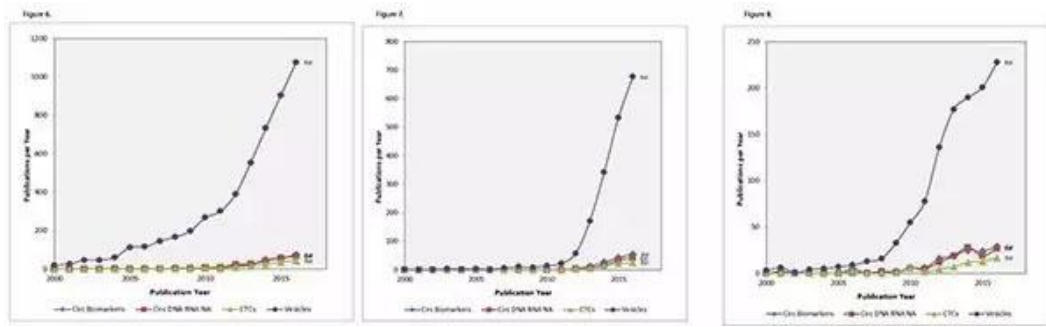


图 6 相较于其它循环标志物类别的外泌体相对发表量。图 7 相较于其它循环标志物类别的胞外囊泡 (EVs) 相对发表量。图 8 相较于其它循环标志物类别的微囊泡相对发表量。

### 新技术对于循环生物标志物类别的影响

我们希望更进一步了解不同的技术平台，例如定量 PCR (qPCR)、RNA 测序 (RNA-Seq) 和二代测序 (NGS)，以及蛋白质组学平台，对于循环生物标志物发展的影响，这些技术平台目前已被用来研究和揭示不同类别循环生物标志物的标志物载体。

如图 9 所示，循环游离核酸受到的影响最大，这亦让我们深刻地了解到 qPCR 在这领域作为一个重要的技术平台。

图 10 说明了 RNA-Seq 对于不同类别循环标志物的影响。我们的数据显示，除了循环肿瘤 (CTCs) 外，其它三类循环生物标志物大大地渗透到了 RNA-Seq 领域。确实如此，大量的研究关注循环的游离核酸和表征囊泡里的 RNA 载体。应该注意的是外泌体和胞外囊泡研究中的标志物大多数是 RNA 载体。

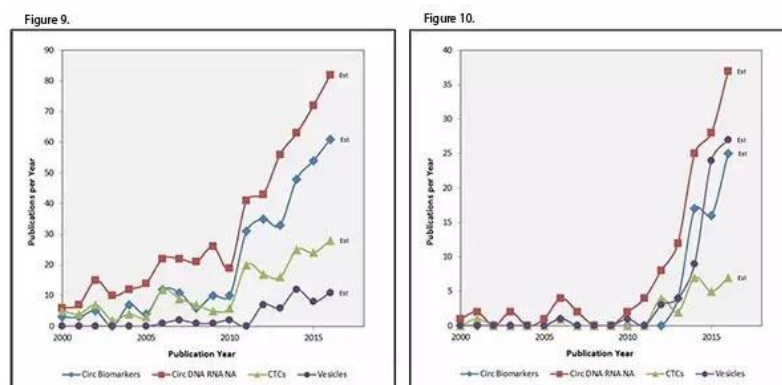


图 9 qPCR 对不同种类循环标志物研究的影响。图 10 RNA-Seq 作为研究循环标志物 RNA 载体的技术平台。

此外，我们想问的是循环生物标志物的那一部分涉及了蛋白质组分 (蛋白质组学) 的研究。图 11 则向我们展现了这些数据。

正如数据所示，囊泡包括了参与蛋白质组学分析的循环生物标志物。这非常重要，因为它说明了胞外囊泡研究领域远非核酸载体，亦开始聚焦开发这些循环标志物内的蛋白质组分。我们将继续监测该领域来评估研究发展趋势。

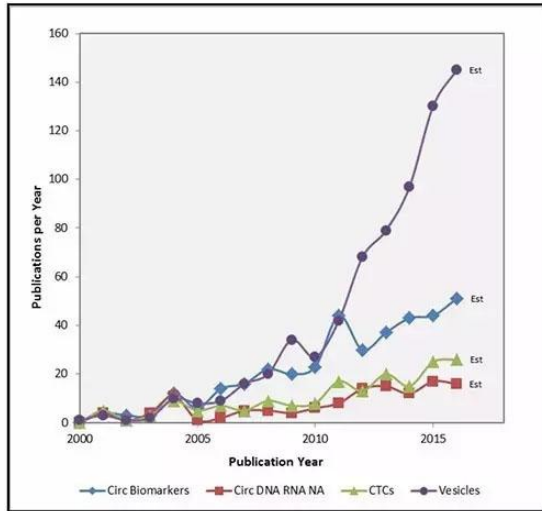


图 11 研究循环标志物蛋白组分的蛋白质组学

最后，图 12 呈现了 NGS 对于不同生物标志物的影响。这些数据清晰地说明了循环核酸受到的影响是最大的。这是由于循环的游离核酸（如 cfDNA）的复杂性造成的，因为它来源于基因组 DNA。大多数的 cfDNA 来自于正常基因组序列，突变（肿瘤突变，驱动突变等）需要从基因组的“汪洋大海”中捕获。NGS 则可以做到这样，测序覆盖深度将决定发现疾病相关稀有突变的窗口。

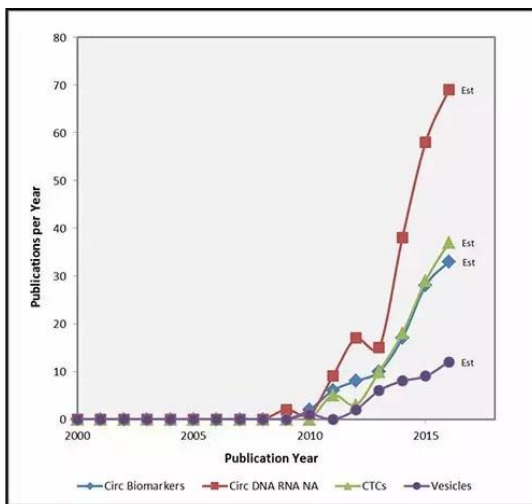


图 12 NGS 用于研究循环生物标志物

## 总结和结论

我们将循环生物标志物研究概括为四大类，分别是传统可溶性标志物、循环

DNA/RNA、循环肿瘤细胞和循环囊泡（如外泌体、胞外囊泡和微囊泡）。循环生物标志物构成了略有重叠的四个研究领域。相互协作似乎在这些领域并不常见，因此有可能存在很大的机会去提高诊断测试开发商和用户对于该领域的接受度。和很多生物学领域一样，肿瘤是主要的驱动因素。我们的结果说明了大量的其它领域，例如自身免疫性疾病、神经性疾病和感染性疾病，亦是重要的驱动因素（数据未展示）。

如预期一致，qPCR 是一个重要的工具。在该领域大量使用的还有荧光法、抗体法和分光光度法（数据未展示）。正如我们所预期的，NGS 是该领域冉冉升起的新星。有趣的是，蛋白质组学很大一部分限于外泌体领域，这提示我们研究团队的兴趣点在于开发外泌体/胞外囊泡的所有标志物载体。

我们相信这份比较循环生物标志物不同部分的行业分析是第一份全球性的分析报告，该分析报告将各个不同的新兴领域汇总在一起进行比较和对比。再者，从平行和整体角度来观察这些领域的的能力使得我们可视化它们的发展轨迹，以及不同技术平台（如 NGS）在一个或多个标志物类别的应用。我们的数据库相当全面和具体，因为我们的分析精细到单分子实体水平（基因、蛋白、microRNA 等）。这个数据库的价值在于它让我们能够查看这些分子对于不同循环生物标志物类别的影响（数据未展示）。

最后，我们相信该分析是研究生命科学新兴领域的一种正确方式；也就是说，将一个领域分解为多个组成部分，并分析每一个部分以及与其它部分进行比较分析，从而评价单独和相互比较的定性和定量指标。