

2022 基因行业蓝皮书



齐碳科技
QITAN TECH



基石生命



源古纪
ANCIENT TIMES
OF GENOMICS



HUAWEI



华大智造
MGI



BASECARE
贝康医疗



IDT
INTEGRATED DNA TECHNOLOGIES



Genecast 臻和

青岛自贸片区·中德生态园

编辑委员会

顾 问

陈润生 詹启敏

主 编

汪 亮

副主编

曾威锋

编 委

方向东 姜艳芳 柴映爽 汪婧婧 席建忠
傅贇彬 张 勇 白净卫 赵饮虹 梁 波
罗华霖 孟 鑫

致 谢

程鹏程 周红梅 姜丽岩 唐 华 武爱文
刘 名 蒋晓庆 保 伟 段志峰 杨 扬
杨 迁 陈维之 孔令印 朱远方 贾永利
张宇昕 张 宇 钟学丽 罗潇潇 张时雨
姜伊莹 周子琦 孟 楠

组织机构

发起机构

基因慧

(深圳基因界科技咨询有限公司)

联合发布

成都齐碳科技有限公司

北京基石生命科技有限公司

广州源古纪科技有限公司

深圳华为云计算技术有限公司

深圳华大智造科技股份有限公司

苏州贝康医疗股份有限公司

埃德特(上海)生物科技有限公司

无锡臻和生物科技有限公司

青岛自贸片区·中德生态园

目 录

CONTENTS

一、行业概况	15
1.1 基因行业的本质	16
1.2 市场环境和需求	20
1.3 应用场景及市场规模	27
1.4 生产要素的变化	35
1.5 技术及产业进展	42
二、关键技术及方向	47
2.1 生产配套：分子生物酶、单细胞建库、自动化	48
2.2 生产平台：基因测序、DNA 合成、基因治疗载体	58
2.3 分析工艺：软件及数据库、云平台、区块链	69
2.4 前沿方向：时空组学、基因编辑、DNA 存储	76
三、核心应用	85
3.1 传染病病原微生物核酸检测	86
3.2 孕前、胚胎植入前及产前基因检测	88
3.3 肿瘤早诊及伴随诊断	93
3.4 新药研发	102
3.5 罕见病 / 遗传病辅助诊断	105
3.6 直接面向消费者基因检测	110
3.7 农业与海洋分子育种	113
四、产业链分析	120
4.1 基因检测产业简析	122

4.2 基因诊断产业简析	127
4.3 基因治疗产业简析	130
4.4 基因合成产业简析	133
4.5 核心赛道及其代表企业创新案例	136
五、“基因+”	180
5.1 基因+新药研发	181
5.2 基因+生物育种	190
5.3 基因+DNA 存储	193
5.4 基因+自动化控制	197
六、基因行业投融资分析	201
6.1 国内投融资概述	202
6.2 国外投融资概述	204
6.3 投融资热门赛道分析及预判	206
七、基因产业孵化和产业集群	207
7.1 全球代表的产业孵化器和加速器	208
7.2 国外优秀产业园简析	211
7.3 国内代表产业园及产业集群	216
八、基因行业展望	225
8.1 未满足需求	226
8.2 发展机会与风险分析	230
8.3 行业趋势简析	233
九、附录	237

主创团队

主编简介

汪亮，基因慧创始人 & 主编，专注基因及生命健康产业研究，参与国家发改委《战略性新兴产业发展展望》白皮书执笔，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、哈尔滨工业大学（深圳）特聘教师等；毕业于哈尔滨医科大学生物信息专业，先后服务于国家人类基因组南方中心、华大和药明康德等；带领基因慧建立首个数字生命健康产业信息平台 YourMap[®]，连续五年发布年度基因行业蓝皮书以及单细胞、大数据、肿瘤精准医疗、DNA 存储等行研报告，组织多家行业机构发布多项行业共识和团体标准。

曾威锋，基因慧行业分析师，雷丁大学投资管理硕士，专注于基因、生命健康等领域研究。曾任职于国盛证券研究院、国信泰九等，研究领域涉及社会服务业、大健康、PPP 等行业。参与撰写《DNA 存储蓝皮书》、《2022 年基因行业蓝皮书》等。

基因慧简介

基因慧专注数字生命健康产业知识服务。创始团队深耕行业一线十余年，秉持“使连接产生价值，用数据看见未来”的理念，基于产业智库和专业内容，提供产业规划、行研咨询、科技推广等服务。连续五年发布行业蓝皮书，被国家及省市级产业报告收录，组织多家单位发布行业共识和团标，推动生命科技普惠和产业融合发展。

- ☆ 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

基因科技助力医药医疗体系范式创新

陈润生

中国科学院院士

中国科学院核酸生物学重点实验室学术委员会主任

2022年5月，中国首部生物经济五年规划《“十四五”生物经济发展规划》出台，其中提到，推动生物技术（BT）和信息技术（IT）融合创新，加快发展生物医药、生物育种、生物材料、生物能源等产业，做大做强生物经济。这对于基因组学和生物信息学研究及科研成果转化将起到很大的促进作用。

生物信息学在我国起步于上世纪80年代末，在我国科学家参与完成人类基因组计划“1%项目”后获得极大的发展，系列地对常见的植物、动物、微生物进行基因组测序和生物信息研究，接着参与完成了“国际人类单体型图计划”的“10%项目”和主导完成水稻基因组、首个黄种人基因组的“100%项目”等工作。从测序物种和数据来看，我国的基因组测序规模是全球最大的；在生物信息学研究和核心技术转化方面，还有很多空间需要探索，我有幸作为最早从事理论生物学、生物信息学以及非编码RNA研究的科研人员之一参与建设。

经过40余年发展，基于高通量测序的基因组研究和生物信息学已“繁衍”到生物医学的各个方面，特别是在分子水平的核酸检测、核酸药物、核酸疫苗等研发均依赖基因组研究成果。

更重要的是，基因科技引导以诊疗为主的传统医学过渡到以健康保障为主的精准医学阶段，从传统的为病人提供诊疗为目的的模式转变为基于生命大数据的全生命周期预防保障模式，基于测序、PCR等技术手段获得基因序列，通过生物信息进行解析和数据挖掘，结合临床信息、表型等信息，构建生命大数据，逐步实现生命全周期健康管理，除了精准诊断和精准治疗，基因科技还可以助力预防、预测和疗效监测，助力现代医学诊疗路径外，对于医保、医药、医学检验、保健等也提出了新的范式思路。

同时，要完全实现精准医疗或全生命周期健康管理，还有很长的路要走。

第一，从研究层面，目前真正破译的人的基因组测序不超过总量的 3%，这是精准医疗所依赖的基础，剩余 97% 的遗传密码相当于基因组的“暗信息”，所以全基因组测序容易实现但功能注释无法完全实现，其中特别是非编码 RNA 的研究，这是国际科学研究领域的热点，我们需要进一步投入和研究和转化。早在 1993 年，我就把研究团队全部转向 97% 的非编码研究上来，构建的收录非编码 RNA 及其基因的数据库 NONCODE，这也推动了国内的非编码研究；

第二，我国的基因源规模很大，但样本源缺乏体系的、通用的、特定疾病的样本库。目前各大研究机构、医院、企业都存有大量基因数据，如何有效整合、安全共享、合规应用是摆在宏观层面的重大课题；

第三，像肿瘤、心脑血管病等多基因病，自变量可能成百上千，对于大规模特定疾病样本的基因组专项研究有很大挑战，未来需要探索在新的组学意义上定义疾病，例如基于基因靶点的泛癌种诊断和治疗。目前行业重点逐步从“测序基因组阶段”过渡到“系统生物学阶段”，加速基因功能发现和转化应用；

第四，影响疾病发生的不仅仅是基因的变化，还包括基因间的相互作用以及更广泛的调控网络等，这些动态的、有向的、复杂的非线性网络的解析是广泛的基因组科技。我们团队建立了收录非编码 RNA 与其他生物大分子相互作用的数据库 NPInter，已成为国际在非编码 RNA 领域非常有影响力的数据库。BT 与 IT 的融合将起着重大作用，特别是人工智能、高性能计算等加速基因大数据的建模与挖掘。

我国在基因科技领域已经实现全球并跑，特别是数据规模上。同时，如果我们进一步开发生物信息方法学，把生物信息研究结合大数据挖掘开发新一代药物，将有机会在生物药取得国际领先的成果。随着 97% 遗传密码“暗信息”的逐步破译、BT 和 IT 领域的融合、产学研用的连接协作（这方面哈医大学子汪亮领衔连续五年发布的年度基因行业蓝皮书起到很好的作用），我相信未来十年基因科技领域一定有更加蓬勃的发展，挖掘生命密码，为人类造福。

基因等前沿生物技术是“健康中国”的科技制高点

詹启敏

中国工程院院士

北京大学国际癌症研究院院长

北京大学健康医疗大数据国家研究院院长

2014年，习近平总书记指出“没有全民健康就没有全民小康”，清晰和科学的将全民健康和中国梦联系起来。一年前，总书记又把科技工作从过去的三个面向，即面向国际前沿、面向经济主战场、面向国家战略重大需求，加上了面向人民生命健康。明确了健康中国的主线，即科技创新驱动。

科技创新的主题下，除了弥补短板，更要在并跑的赛道发力，快速形成我国科技制高点并实现科技领跑，我国基因技术领域具备这样的基础和特质。在我国“十四五”规划中，基因作为七大前沿攻关领域之一，也是六大未来产业之一。可以看到，在实现“健康中国”，基于创新驱动，面向人民生命健康的发展道路上，基因等生命科技占据重要地位。

在今年的新冠疫情防控中，核酸检测发挥了核心的病毒溯源和筛查把关的作用。这里面体现了我国基因产业在病原微生物测序的研发能力和基因检测的生产通量。除此之外，我国在测序仪、单细胞、DNA合成、生物信息、肿瘤辅助诊断等方面已达到与先进国家并跑的水平。产业方面，由于政策的鼓励、回国人才的队伍建设和资本助力，我们看到一大批生物医药企业快速成长，每年新上市科技企业逐步增多。

同时，我们也看到，基因技术由于其交叉性和复杂性，全球还在发展早期，我国尚未形成自主的产业链和代表性基因产业集群，在数据库、核心平台及原材料、肿瘤筛查、基因治疗等细分领域仍有较大差距，产业格局尚未形成规模，发展的稳定性也面临挑战。

在满足医疗健康等需求的同时，需要严格遵守遗传资源管理、科技伦理、生物安全等框架，抓住重点方向，开发核心工具和基础平台，推动产业发展，是值得思考的问题。

“十四五”规划中，明确将健康科技作为科技创新的重点领域，积极推进前沿生物技术的发展，开展精准医学、重大慢性疾病和常见多发病防控、生殖健康及出生缺陷防控研究，加快生物医药技术成果转移转化，推进惠民示范服务。这为基因行业的科技攻关和产业发展指明了重点方向。

基因和生物技术的黄金时代已来临，未来大有可为。在基础研究方面，应加强与纳米、分子生物、医学遗传、大数据等交叉融合，攻克前沿生物技术；在应用方面，应以人民生命健康为导向，加强产学研用的合作，鼓励创新技术的探索；在产业方面，以基因为代表的生命经济是新的经济增长点，和医疗健康、微生物工业、农业分子育种、海洋开发利用、先进制造、医疗电子信息等紧密相关。

基因行业的光明未来由今天的每一份努力和奋斗来实现的。面向健康中国，占领生命科技战略制高点，需要科技和产业等领域的共同参与，科技成果也将惠及到全社会和每一个人。让我们一起努力，为我国的基因技术等前沿生物科技、生物医药和健康中国的发展做出贡献！

行业代表寄语

作为生命科学研究最核心的基础性工具，基因测序技术已经成为支撑前沿生命科学研究的基石。纳米孔单分子测序技术因其长读长、实时、便携等优势，正广泛应用于多元化场景中，实现赋能科研与临床应用的正反馈。未来，随着纳米孔测序技术的准确率持续提升、测序成本持续下降，即时检验的基因测序技术有望真正走进千家万户，为人类健康保驾护航。

—— 谢丹（齐碳科技联合创始人）

近年来随着生命科学和技术的不断发展，“精准医疗”理念在癌症治疗领域逐渐得到认可。但是，一切真正能在临床实践中得到广泛应用的技术，都得以满足临床需要为目的，这样才能紧扣精准医疗临床转化的本质。而正是基于这一有点偏“逆向”的思维，我们团队经过6年的潜心研究，成功研发出“微肿瘤PTC体外药敏检测”技术，可以在两周内完成临床上百种治疗药物的药物敏感性检测实验，指导临床肿瘤患者个体化用药，胃、肠、乳腺癌患者的药效预测准确性高达90%以上，成功突破了肿瘤精准诊治的“最后一公里”。

—— 席建忠教授（北京大学未来技术学院副院长）

随着基因技术飞速发展与精准医学时代到来，人民群众对健康的需求日益增长。源古纪以呼吸专科发展为导向，以临床需求驱动发展，赋能呼吸专科全面纵深高质量建设。我们积极创新、探索奋进，与专业医疗机构共同构建全方位全周期的专科专病检测、管理和诊断体系，助推以疾病治疗为中心向以健康管理为中心转变，惠及人人。

—— 保伟（源古纪创始人兼董事长）

人工智能和大数据从底层不断变革着千行百业。随着人工智能预训练大模型和求解器等根技术的不断突破，模型拥有更高的精度、泛化能力和效率。人工智能和大数据技术在医疗健康领域的应用也越来越广泛，我们相信与测序技术领域的突破相结合，会迸发出更大的创新能量，也能进一步促进医疗健康行业的发展。

—— 罗华霖（华为云人工智能领域副总裁）

生命科学领域已经走到了科研、产业、民生联动发展的新阶段。华大智造致力于缔造基于生命中心法则的生命科技核心工具，为关系国计民生的需求和开放合作的市场环境提供技术支持和工具保障，愿与大家携手共建行业生态，共同实现“生优、病少、活长”、“基因科技造福人类”的伟大使命。

—— 牟峰（华大智造 CEO）

习近平总书记指出，新一轮科技革命和产业变革正在重构全球创新版图、重塑全球经济结构，以合成生物学、基因编辑、脑科学、再生医学等为代表的生命科学领域孕育新的变革。青岛自贸片区·中德生态园着力建设青岛基因科技产业园（时空基因谷）。通过基础研究、应用研究和产业转化“三箭齐发”夯实产业体系，聚焦生产装备及原料、基因技术服务（科技/医学/工业）两大发展方向，和创新创业者一起，共同推动基因科技产业化、规模化和集群化。欢迎基因科技领域科学家、企业家和梦想家，来青岛一起携手共建、共享基因科技普惠于民的浩瀚未来！

—— 王莉（青岛自贸片区管委副主任，青岛中德生态园管委常务副主任）

创新产品是企业的核心竞争力，随着国家积极推动“三孩”政策及相关保障性措施展开，我们更需要以技术创新为本质，围绕辅助生殖不同应用场景，打磨出真正符合临床需求的好的产品，为临床提供更高质量的诊疗服务。

—— 梁波（苏州贝康医疗股份有限公司创始人）

近几年来，基因检测正在以更高的测序通量、更高的检测的精度、更加平民化的检测费用，加速走进我们的生活，而中国是全球基因检测市场规模增长最快的国家之一。这种快速发展趋势对于产品、技术和服务都提出了更高的要求。

IDT 埃德特作为定制核酸生产行业的领导者，始终致力于开发更多基因组学和定制核酸的高品质产品，涉及到下一代测序 NGS、CRISPR 基因组编辑、PCR 以及基因片段合成在内的各项生命科学业务。而 IDT 自从扎根中国市场以来，一直坚持初心，致力将前沿技术和优质产品引进中国，以期为中国基因检测领域乃至生命科学领域的蓬勃发展贡献坚实的力量。

——陈丽（Integrated DNA Technologies（IDT）中国总经理）

近年来，基因检测的飞速发展带来了肿瘤领域的深刻变革，也是现代医学的重大进展和成就。生逢盛世，我们要应势而上，担负起新时代的责任与使命！我们期待携手产业上下游合作伙伴，通过科技突破和应用转化，让基因检测能为人类提供更精准的医疗服务，为人类健康带来巨大助益。

——杜波（臻和科技创始人 & CEO）

基因科技是集合科技攻关和未来产业双重属性的国之重器。她有着丰厚的底蕴，产业化上至少经历了 15 年沉淀，从 2006 年前后的基因检测（1.0），到 2012 年基因诊断（2.0），以及从上世纪 90 迭代而来近期升级的基因治疗（3.0）和基因合成（4.0），到 2022 年成为构建生物经济的核心部分之一；路径上实现了实验室检验、生物信息大数据挖掘、基因诊断、工程学到师法自然的科技范式变革；这离不开十九世纪中期以来遗传学家、分子生物学家的基础铺垫和 1999 年以来创新创业者的家国梦想。当前核心是技术攻关和认知教育，带来科技产品普惠和产业发展，基因慧在其中作为知识服务的桥梁，以专业内容和产业平台，助力生命科技普惠和产业融合发展。

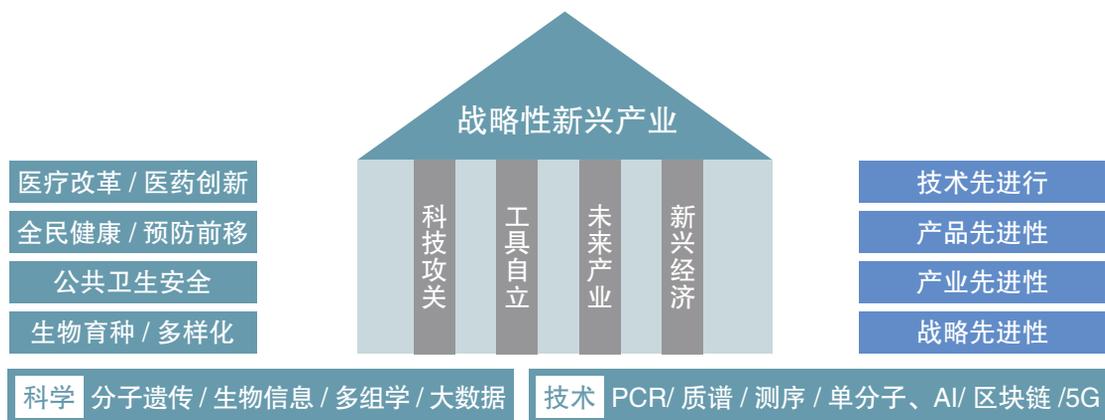
——汪亮（基因慧创始人 & CEO）

一、行业概况



1.1 基因行业的本质

图 1：基因行业预览



信息来源 / 公开资料；制图 / 基因慧

基因行业的本质也是它的核心价值，即开启大人群的生命健康数字化模式。它始于生物技术（BT）的迭代，加速于高通量测序技术的出现，得益于生物信息学等BT（高通量测序、生物信息建模）与信息技术IT（云计算、机器学习和区块链等）等技术的深度融合，惠及人类健康、国家安全、民生福祉及生物经济。

1) 技术层面，从1865年孟德尔遗传定律发表开始，1953年DNA的双螺旋结构被发现，医学遗传学迅速发展，1977年首个DNA测序技术被发明，基因科技经过了150余年的理论演化和至少40余年的技术革新（基因检测不限于测序，还包括早期的毛细管电泳、荧光原位杂交技术等）。过去十年间，大规模群体基因组学的队列研究、测序技术的更新和数字技术的融合，为基因科技的转化应用和未来产业的爆发奠定了坚实的基础，特别是数据库、样本库和硬件工具的积累和创新。

2) 从国际社会视角，1985年，美国科学家提出人类基因组计划，奠定了基因科技基础研究的基石。这项计划由美、英、法、德、日、中六国于1990年启动，历时13年耗费38亿美元完成，是基因研究的里程碑，与阿波罗登月计划和曼哈顿原子弹计划并列为20世纪三大科学计划。推动了1998年从冰岛开始，在英国、日本、法国、阿联酋等国兴起的万人规模的群体基因组研究。2016年，奥巴马政府提出“精准医学”计划；同年，我国提出15年投入600亿美元进行精准医学研究，科技部连续5年启动重点研发专项。

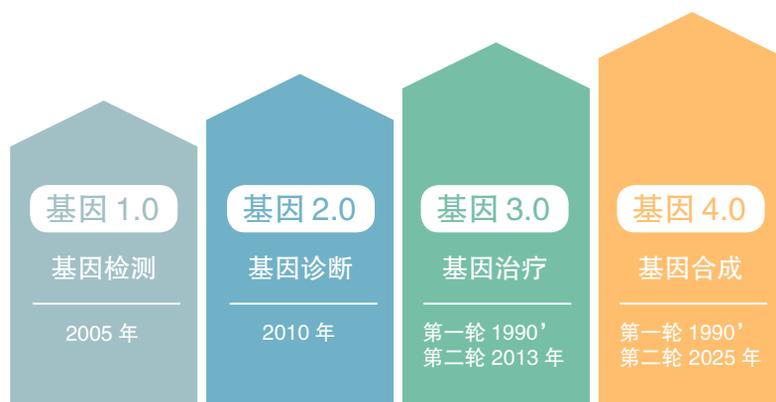
3) 从我国政策视角，2020年，习近平总书记提出“坚持科技自立自强，加快建设科技强国”重要论述。《国民经济和社会发展“十四五”规划纲要》中明确，基因及生物技术作为七大科技前沿攻关领域之一，生物技术作为九大战略性新兴产业之一，基因技术作为前瞻谋划未来产业之一。2022年，我国首部生物经济五年规划出台，明确四大支柱产业，明确加快生物技术广泛赋能健康、

农业、能源、环保等产业，促进生物技术与信息技术深度融合，全面提升生物产业多样化水平。当前我国基因行业正处于高速发展期，各类技术创新持续取得新的突破，应用范围领域不断拓展，行业竞争力显著增强，我国基因检测服务能力已经跃居世界前列。

4) 从经济层面，根据 Batelle Memorial Institute，投入 38 亿美元的人类基因组计划带来约 1000 亿美元的经济收入。根据基因慧的 YourMap® 数据库，2025 年基因检测和基因诊断市场规模约为 3203 亿元人民币。

5) 从社会层面，以最成熟的无创产前基因检测（NIPT）产品为例，全国率先将 NIPT 纳入公共卫生项目的深圳市，从 2011 年到 2018 年，实现覆盖度 90% 以上。据深圳市卫健委报告，深圳唐氏综合征发生率由 2011 年的 4.94/ 万上升为 2018 年的 13.42/ 万，但全市唐氏儿的出生率由 2011 年的 2.27/ 万下降至 2018 年的 0.82/ 万。后来推动河北省作为全国第一个全面采用 NIPT 技术进行免费产前筛查的省份，初步实现对超过 7000 万人口区域的染色体三体类出生缺陷的全面防控。而后期的肿瘤伴随诊断对靶向药的靶点发现、新药上市、药效监测起到了关键作用，肿瘤早诊和早筛等也催生出一系列上市企业和准上市机构。

图 2：基因科技不同阶段的产业规模化的时间线



信息来源 / 公开资料；制图 / 基因慧

这里值得注意的是，从技术维度，基因行业有庞大的范畴，不仅限于体外诊断（IVD），更超出了医疗大健康的范畴。基因行业包含基因检测（面向科技服务）、基因诊断（面向临床检验）、基因治疗（面向新药）、基因合成 / DNA 合成（面向工程生物）至少四个领域，包含生物信息、遗传病诊断、NIPT、胚胎植入前检测（PGT）、伴随诊断、肿瘤早诊、病原微生物检测、司法鉴定、分子育种、DNA 存储等十余个赛道，不同技术所处的发展周期有很大不同，不同场景的标准和应用技术及设备均有较大的差别。

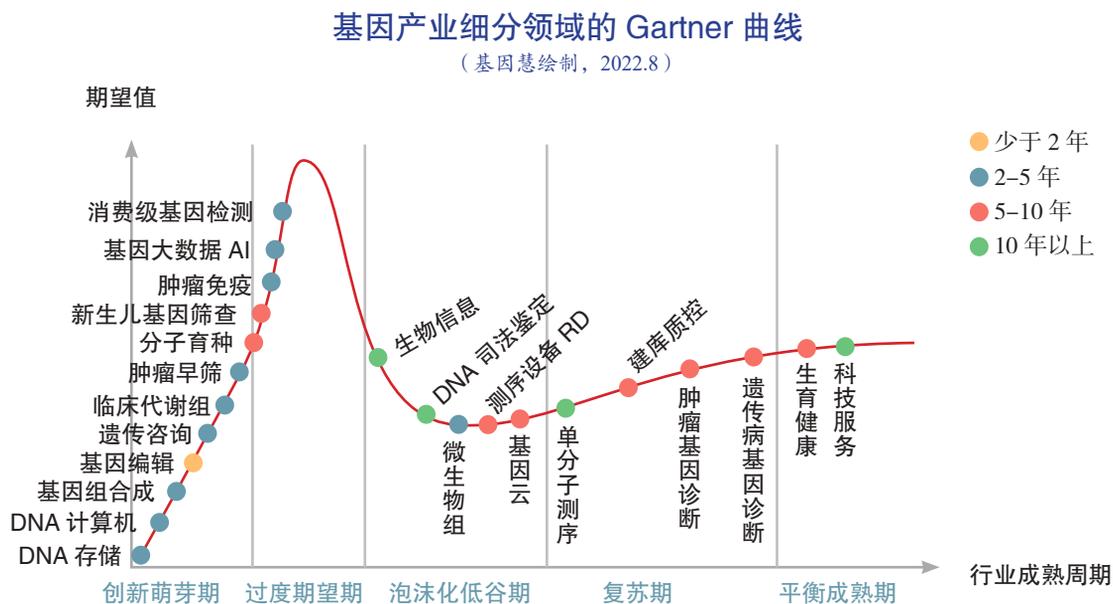
表 1：基因行业细分领域及其代表企业

细分领域	代表企业
生产设备平台	设备：齐碳科技、华大智造、Illumina、Thermo Fisher、Roche、Oxford Nanopore、10X Genomics、PacBio、赛纳生物、真迈生物等 试剂：华大智造、IDT、诺维赞、翌圣生物等 耗材：华大智造、赛默飞、安捷伦等
遗传病辅助诊断	赛福基因、福君基因、嘉检医学等
生育健康	产前诊断：华大基因、贝瑞基因、安诺优达、博奥生物、Natera、Verinata (Illumina)、Ariosa (Roche) 等 辅助生殖：贝康医疗、华大基因、嘉宝仁和、贝瑞和康、真迈生物、序康医疗等 不孕不育：阅尔基因等
肿瘤早诊和伴随诊断	Natera、Foundation Medicine、Grail、燃石医学、泛生子、臻和科技、基石生命、华大数极、锐翌生物等
传感感染防控	源古纪、微远基因、华大因源、杰毅生物、锐翌生物、金匙基因、IDbyDNA、Karius 等
生物合成	生工生物、擎科生物、华大智造（合成设备厂商）、联川生物等
DTC	23andMe、Helix、微基因、23 魔方、美因基因、圆基因等
基因治疗	博雅辑因、和元生物、中因科技、五家和基因、Editas、BlueBird、BioMarin 等
大数据	华为云、腾讯、医疗健康、阿里云、英特尔、DNAnexus、Seven Bridges 等
第三方综合检测	迪安诊断、金域医学、艾迪康、达安基因”等
科研服务	安诺优达、诺禾致源、百迈客、Wellcome Sanger Institute 等
分子育种	Monsanto (Bayer)、Dupont (Dow)、Syngenta (中国化工)、Limagrain、BASF、隆平高科、苦海种业、华大基因、华大智造、大北农、清原、博瑞迪、康普森生物等
新药研发	思路迪医药、药明奥测、瑞普基因、仁东医学等

信息来源 / 基因慧；制表 / 基因慧

基因行业目前整体处于平稳发展阶段。基于不同技术和应用场景，基因行业的不同赛道领域差距较大，基因慧将不同赛道的发展成熟度与期望值描述如下：

图 3：基因产业细分领域 Gartner 曲线：



信息来源 / 基因慧；制图 / 基因慧

- 创新萌芽期：相比新兴技术领域，按照成熟度依次为 DNA 存储、DNA 计算机、基因组合成、基因编辑、遗传咨询、临床代谢组等；

- 过度期望期：市场部分热点应用。按照成熟度依次为新生儿基因筛查、肿瘤免疫、基因大数据 AI、消费级基因检测急性感染病原微生物检测等；

- 泡沫化低谷期：在过度期望期后的应用。按照成熟度依次为生物信息、DNA 司法鉴定、微生物组、基因云等；

- 复苏期：按照成熟度划分依次为单分子测序、建库质控、肿瘤基因诊断、遗传病基因诊断、肿瘤早筛、测序设备 RD 等；

- 平稳成熟期：按照成熟度划分依次为面向科研和科技服务的基因检测、生育健康。其中基因检测细分应用成熟度依次为 PCR、以测序为主的科技服务（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。

1.2 市场环境和需求

基因行业受到的市场环境影响包含宏观政策、行业监管、经济环境、社会环境等，本章节将重点从国内外的视角阐述这四个方面。

1.2.1 宏观政策

(1) 国外政策环境

在国际宏观政策环境中，基因产业的重要性提升，市场边界扩大，但竞争加剧，尤其是核心技术领域。包括政策及资本在内的资源配置使得 2021 年可能成为产业差距化的节点。目前基因测序产业在保守性鼓励政策下进入快速发展时期。中国不仅成为全球最大的基因市场，国内头部企业已走出去，服务于“一带一路”国家并进入欧美市场。需要从“内卷”上升到“提升国际竞争力”将成为头部战略主导；而海外企业的本土化也是创新生态不可或缺的部分。

① 核酸检测优化和疫苗研发的投入。此研发共识在全球范围是一致的，但其模式和运营机制带来实施和结果的较大差异。

② 科技革命带来生产力和生产关系的变化，从而带来产业革命，引发创新与竞争；疫情尤其加重生命科技的投入。美国 4 月推出新版本的《无尽前沿法案》，6 月通过《2021 美国创新与竞争法案》，2500 亿美元将在未来 5 年内在十大关键技术领域投入 2500 亿美元，其中包括生物技术、医疗技术、基因组学和合成生物学。

③ 在数字生命健康应用上，欧洲药品管理局在 2021 年发布《基因和细胞治疗药物开发指南》，推动基因治疗、细胞治疗药物的研发等内容。2021 年美国对于基因治疗相对精神，着力推动癌症基因检测，美国在 2020 年大力推动泛癌种基因检测大 Panel 后，2021 年将微小 / 可测量残留病灶 (MRD) 纳入医保。

④ 动植物及生态环境得到更加重视，包括农业育种、海洋经济和生物多样性等。随着农业农村、海洋主权、气候等问题聚集，生态环境在 2021 年提升到极其重要的高度，代表事件是“双碳”目标以及《生物多样性公约》第十五次缔约方大会领导人峰会。

表 2：国外相关政策

时间	发布机构	政策信息
2021.02.17	美国政府	拨款 16 亿美元用于扩展和改进新冠核酸检测。
2021.03.05	日本农林水产省 (MAFF)	基因组编辑品种与常规品种杂交后代、基因组编辑品种间杂交后代以及已获得饲料安全批准的基因工程产品需要事先进行咨询和通报。
2021.06.01	欧洲药品管理局	《基因和细胞治疗药物开发指南》生效，提供了涵盖转基因细胞治疗药物相关的质量、非临床和临床以及药物警戒和环境风险评估的建议。
2021.06.08	美国参议院	《2021 美国创新与竞争法案》：5 年内，将 2500 亿美元投入包括生物技术、医疗技术、基因组学和合成生物学在内的“十大关键技术重点领域”。
2021.06.16	欧盟委员会	“地平线欧洲”2021-2022 年主要工作计划，“生物多样性与生态系统服务”领域 2021 年和 2022 年预算分别为 2.15 亿和 1.62 亿欧元。包括全球生物多样性基因组学工作、保护和可持续管理具有重要意义的森林遗传资源等。
2021.09.24	欧盟委员会	《基因编辑植物监管框架》：风险评估和审批要求应基于所涉及的风险类别；开展可持续分析；可追溯性和标识规定，以保障消费者的知情权；监管法规及实施的可调整机制。
2021.10.29	美国国立卫生研究院	美国国立卫生研究院和美国食品药品监督管理局正在与 10 家制药公司和 5 个非营利性组织合作，组建定制化基因治疗协会。
2021.11.11	美国医疗保险和公共 医疗补助服务中心	《最终区域覆盖决议》：Signatera 分子残留病灶 (MRD) 检测检测纳入美国政府医保。

信息来源 / 官网门户；制表 / 基因慧

(2) 国内政策环境

2021 年，国内宏观政策环境的关键词是“稳”，体现在基因行业包括安全、公平和民生方面的保障；在此基础上，提升“国际竞争力”是鼓励方向。而如何在国际舞台展现核心竞争力同时不造成国内垄断，是头部企业战略部署的重难点。

① 2021 年之前，“创新创业”着眼于技术转化、新兴产业和就业(资本重配置)；2021 年及以后，“科技自立自强”成为战略支撑，“十四五”规划提出：在事关国家安全和全局的基础核心领域，制定实施战略性科学计划和科学工程，实施一批具有前瞻性、战略性的国家重大科技项目，包括：人工智能、量子信息、集成电路、生命健康、脑科学、生物育种、空天科技、深地深海。2021 年是第三次工业革命后的第 75 年，新能源、新材料、云计算、基因科技、人工智能和量子计算等智能科技正成为经济增长的核心驱动力，并以数字化和绿色发展的共识连接全球的供求方。

② 从国家安全角度，“十四五”提出，集中优势资源攻关新发突发传染病和生物安全风险防

控、医药和医疗设备、关键元器件零部件和基础材料、油气勘探开发等领域关键核心技术。因此，核酸检测、mNGS、疫苗等方向不仅是抗疫，更是长远的战略资源；而测序仪、DNA合成仪、单细胞建库系统以及纳米材料、光学镜片及芯片等精密设备智能制造是公共卫生安全“卡脖子”领域。

③ 回到新兴产业，“基因与生物技术”除了被“十四五”规划列为七大科技前沿领域攻关领域之一外，“生物技术”成为九大战略性新兴产业之一，其中“基因技术”作为未来产业之一。

④ 从扶贫攻坚战到共同富裕，从反垄断局到数据安全法，2021年的政策方向无不体现着从效率到公平的侧重；反映到生命健康领域，则是医疗服务的可及性和公平性，包括“集采”、民生工程以及社康服务。基因行业可应用的民生服务包括NIPT、携带者筛查、耳聋基因筛查、遗传代谢病筛查、肿瘤早筛以及罕见病药物等（2021年新增74种医保药品包含7种适应症含罕见病的药品）。

⑤ 推动生命科技普惠民生，仍需大样本、大数据的积累，因此遗传资源管理相对弹性。在2020年，人类遗传资源管理写入刑法后，2021年的全国深化“放管服”的文件（国办发〔2021〕25号）提出：加快出台《中华人民共和国人类遗传资源管理条例》实施细则及配套规定，制定公布人类遗传资源形成许可和备案的范围、条件等，在确保有效监管前提下，提升人类遗传资源领域政务服务质量和效率，推行网上申报和备案服务。从政策体制上大大提升了创新的积极性。以基因技术为主的民生健康工程在科学性、成本、效益上得到大幅提升。

1.2.2 行业监管

中国大力发展基因与生物技术，在2021年科技部发布的十四五规划中明确，基因与生物技术作为六大未来产业之一。根据2021年基因行业相关政策，国家正着力推进罕见病药物研发、IVD技术、癌症早筛早诊覆盖范围等。

① 从2021年国家药品监督管理局对于基因及生物技术相关的监管文件中，侧重药物监管，特别是抗肿瘤药物及罕见病药物，技术方向包括PD-1及CAR-T在内的免疫治疗和基因治疗。现在的观点即现阶段基因行业的应用驱动（或“需求驱动”）的比重大于技术驱动。

② 在诊断方面，IVD是关键词。可能受新冠疫情的影响，2021年出台了对于IVD的临床试验、注册和备案出台了相应指导原则和管理办法，推动体外诊断的产品化和规范化，尽管部分文件“暗示”了LDT的可操作性，但尚未完全明朗。2022年广州市政府出台了《广州市战略性新兴产业发展“十四五”规划》，提出积极支持实验室自建检测方法（LDT）试点。鼓励医检业务外包，将第三方医学检验作为公立医疗机构的补充。支持检验检测产品纳入医保目录。

③ 此外，基因慧注意到，肿瘤伴随诊断（用药指导）的审批低于预期。相比较2019-2020年，NMPA批准了10余款肺癌用药相关的基因检测小Panel，2021年对于小panel的审批相对于保守，而大panel尚无一例；尽管2020年鼓励式批准了一款肿瘤早筛产品（需补充额外数据），但2021

年重心有所偏移。这个趋势或将在 2022 年得到回归。当前主要思路是基于突变、甲基化、免疫等多维度组学标记物的大数据，建立癌症早期预警相对于传统的体外诊断检验技术能够更早期提示癌症风险。

表 3：国内基因行业相关政策整理

发布机构	政策信息
国家发改委	2022.01.26《关于深圳建设中国特色社会主义先行示范区放宽市场准入若干特别措施的意见》
	2022.05.10《“十四五”生物经济发展规划》
国家卫健委	2021.03.16《涉及人的生命科学和医学研究伦理审查办法（征求意见稿）》
	2021.11.08《不孕不育防治健康教育核心信息》
国家市场监督管理总局、工业和信息化部	2022.04.10《关于推进国家级质量标准实验室建设的指导意见》
国家市场监督管理总局、国家标准化管理委员会	2021.10.11《用于高通量测序的核酸类样本质量控制通用要求》
国家市场监督管理总局	2021.08.26《体外诊断试剂注册与备案管理办法》
国家药监局	2021.12.30《“十四五”国家药品安全及促进高质量发展规划》
	2021.11.25《医疗器械临床试验数据递交要求注册审查指导原则》
	2021.11.25《体外诊断试剂临床试验数据递交要求注册审查指导原则》
	2021.11.15《关于成立医用高通量测序标准化技术归口单位的公告》
	2021.10.11《罕见疾病药物临床研发技术指导原则》
	2021.09.28《医疗器械临床评价技术指导原则》
	2021.09.28《医疗器械临床评价等同性论证技术指导原则》
	2021.09.28《医疗器械注册申报临床评价报告技术指导原则》
	2021.09.28《列入免于临床评价医疗器械目录产品对比说明技术指导原则》
	2021.09.27《体外诊断试剂临床试验技术指导原则》
	2021.09.27《全国医疗器械临床评价标准化技术归口单位组成方案》
	2021.09.18《嵌合抗原受体 T 细胞 (CAR-T) 产品申报上市临床风险管理计划技术指导原则（征求意见稿）》
	2021.08.03《抗肿瘤药首次人体试验扩展队列研究技术指导原则（征求意见稿）》

发布机构	政策信息
国家药监局	2021.06.04《基因治疗产品长期随访临床研究技术指导原则（征求意见稿）》
	2021.02.23《基因修饰细胞治疗产品非临床研究与评价技术指导原则》（试行）
国家药监局 医疗器械技术审评中心	2021.09.30《与抗肿瘤药物同步研发的原研伴随诊断试剂临床试验注册审查指导原则（征求意见稿）》
	2021.09.30《来源于人的生物样本库样本用于体外诊断试剂临床试验的指导原则（征求意见稿）》
国家药监局 医疗器械技术审评中心	2021.09.30《体外诊断试剂临床试验数据递交要求注册审查指导原则（征求意见稿）》
	2021.09.30《微卫星不稳定 (MSI) 检测试剂临床试验注册审查指导原则（征求意见稿）》
	2021.09.30《运动神经元存活基因 1(SMN1) 检测试剂注册审查指导原则（征求意见稿）》
	2021.09.30《PD-L1 检测试剂临床试验 - 结果重现性研究注册审查指导原则（征求意见稿）》
	2021.10.13《基因测序仪临床评价注册审查指导原则（征求意见稿）》
国家药监局、 国家标准化管理委员会	2021.03.19《医疗器械监督管理条例》
	2021.03.30《关于进一步促进医疗器械标准化工作高质量发展的意见》
农业农村部	2021.04.25《2021 年全国种业监管执法年活动方案》
上海市人民政府办公厅	2021.05.19《上海市人民政府办公厅关于促进本市生物医药产业高质量发展的若干意见》
湖北省人民政府办公厅	2021.09.16《湖北省生物产业发展“十四五”规划》
河北省市场监督管理局	2021.02.10《细胞免疫治疗临床操作技术规范》
深圳市人大常委会	2021.11.12《深圳经济特区细胞和基因产业促进条例（征求意见稿）》
深圳市发展改革委员会	2021.11.19《深圳市促进生物医药产业集群发展的若干措施（征求意见稿）》
全国人大常委	2022.01.01《中华人民共和国科学技术进步法》

信息来源 / 官网门户；制表 / 基因慧

1.2.3 经济环境

当前全球经济复苏势头放缓，面临新冠疫情持续、通胀上升和债务高企三大障碍。考虑到不同国家的通胀率、债务水平和政策空间存在较大差异，全球各个国家应根据具体情况调整政策，增强政策灵活性。而基因行业在 2021 年作为“科技自立自强”的战略支撑行业之一，获得各国进一步重视和投入：

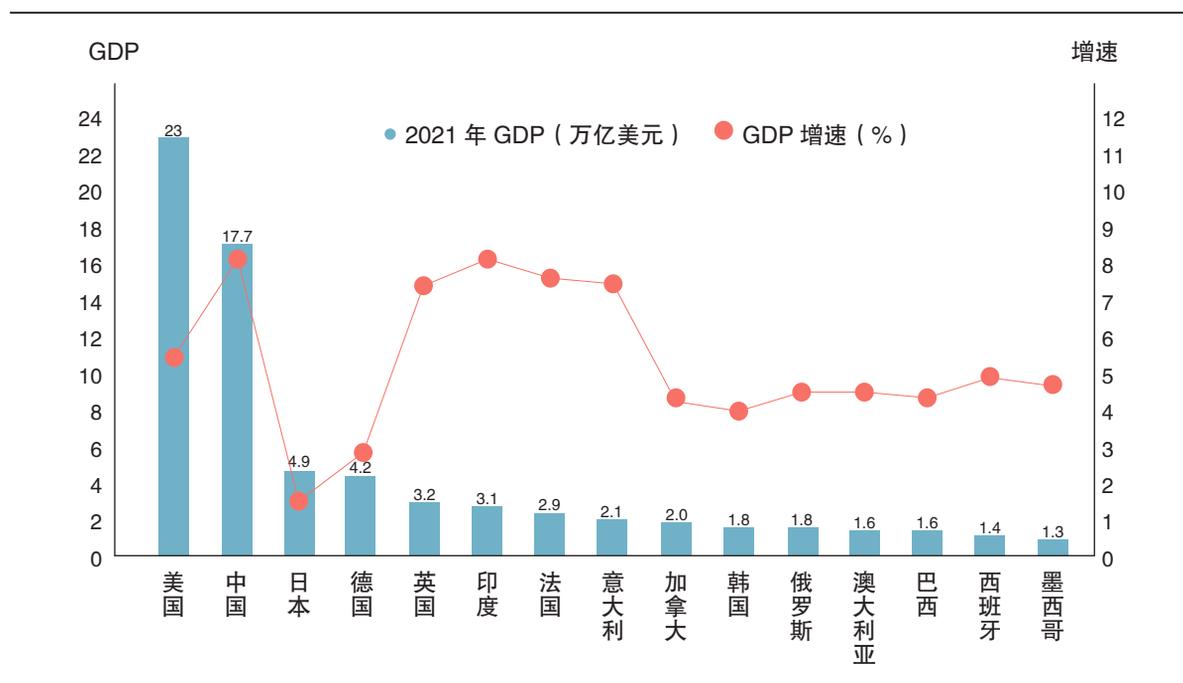
- 提高科研投入和鼓励科研人员体制内创业，包括 DNA 存储等新兴技术；
- 加速转化普惠应用，例如 IVD、罕见病、基因治疗、癌症早筛及监测；

- 国有资本和企业战略资本的注入。

根据 2022 年博鳌亚洲论坛报道，2022 年全球受到新冠肺炎疫情发展态势、地缘政治局势、美欧货币政策调整节奏与力度、部分国家债务问题、关键初级产品供应和部分国家政府换届等，将加剧亚洲经济快速复苏的挑战。

同时，从全球范围来讲，基于科学的防疫政策，亚洲在 2021 年实现了率先复苏，目前中日韩印四国经济总量已经是欧洲四个主要国家德英法意的 3 倍；而我国是疫情后世界经济复苏及亚洲经济一体化的中坚力量。根据 2021 年全球国内生产总值 (GDP) 数据，我国 2021 年全年经济增长高达 8.1%，成为全球第二大经济体。

图 4：2021 年全球主要国家 GDP 总量



信息来源 / 公开资料；制图 / 基因慧

根据国际货币基金组织 (IMF)、经合组织 (OECD)、世界银行和国内多所研究机构对中国经济指标的分析预测，中国 2021 年全年经济运行的核心观点如下：

- GDP 增速保持稳定，预计 2022 年在 5%；
- 消费者物价指数 (CPI) 温和上涨，生产者物价指数 (PPI) 涨幅高位回落；
- 全年投资呈现结构性分化，预计 2022 年制造业能保持高速增长；
- 消费形势呈现出前高后低，逐步下滑的特征；
- 货币市场稳健运行，流动性保持合理充裕。

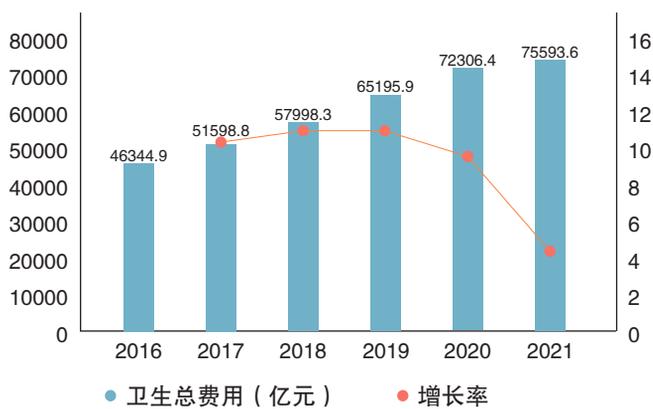
根据中国央行《2021 年第四季度中国货币政策执行报告》的观点，疫情以来全球资产价格较快上涨、市场主体债务负担加重，金融脆弱性上升，在此背景下发达经济体宏观政策总体退坡，不仅可能伴生资产价格震荡调整的金融风险，还会通过贸易往来、资本流动、金融市场等渠道对

新兴经济体产生明显外溢效应，宜加强国际协调、妥善应对。

1.2.4 社会环境

由于疫情原因，我国增加了对传染病防控体系的建设投入，2021年卫生健康支出1.92万亿元，在2020年疫情防控高基数增长的基础上，2021年继续保持较高强度，支出规模与上年基本持平，各项民生政策得到有效保障，结合时刻保持“动态清零”的防疫政策，2021年我国疫情整体情况有所缓解。

图 5：2021 年中国卫生健康费用支出



信息来源 / 卫健委；制图 / 基因慧

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，自2020年以来，疫情持续反复，导致一线城市的居民收入减少，群众消费能力下降，可支配现金大幅度减少，与此同时，2021年中国新冠疫情得到有所缓和，但限制国门开放条件，引发了一些负面新闻，心态上，人们对于疫情的态度逐渐焦虑化，对于消灭疫情虽有信心但不似从前坚定。

在就业方面和高端人才方面，根据猎聘发布的2021年度中高端人才就业趋势数据报告，2021年全世界仍在新冠疫情状态下，超3成企业裁员近5%。由此可见，就业状态问题凸显严重，而基因行业作为前沿科技行业，在高端人才上更是匮乏。

此外，新冠疫情对于基因行业也有一定的鞭策作用，首先，疫情的反复间接地提高了人们的健康意识，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，也给核酸检测基础设施二次利用带来了挑战。

1.3 应用场景及市场规模

基因行业主要应用场景有基因检测、基因诊断、基因治疗、基因合成，本文将基于这 4 种主流应用场景进行总结与归纳：

(1) 基因检测

基因检测是指通过基因检测设备将受检者的基因从血液、体液或组织标本细胞中提取出来，运用分子生物技术，通过检测到的信号判断这部分基因是否存在突变或敏感基因型，并进一步用于科学研究或临床诊断。现阶段我国基因检测的技术主要分为 PCR 技术、基因测序技术、FISH 技术和基因芯片技术。基因检测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。

目前，基因检测技术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。

表 4：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	台式中小通量 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 + NGS 测序仪
户外便携式测序	掌上测序仪

信息来源 / 基因慧

目前国内基因检测市场相对饱和，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 2021 年 7 月，基石药业和泛生子联合开发出泰吉华伴随诊断试剂盒—人 PDGFRA 基因 D842V 突变检测试剂盒，成为首个进入优先审批程序的国产伴随诊断试剂盒。

根据公开数据预测，自 2017 年至 2021 年，中国接受基因检测的人口数量不断增加，预期 2030 年将超过 1.67 亿人。随着测序成本的不断降低，如生育、肿瘤、病原微生物、消费级基因检测等终端应用场景的不断成熟和渗透率的提升，高通量测序市场将持续高速增长，带动基因检测市场的增长。

（2）基因诊断

基因行业的核心应用之一是基因诊断，在业务模式上，一共分为三种：

- 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。

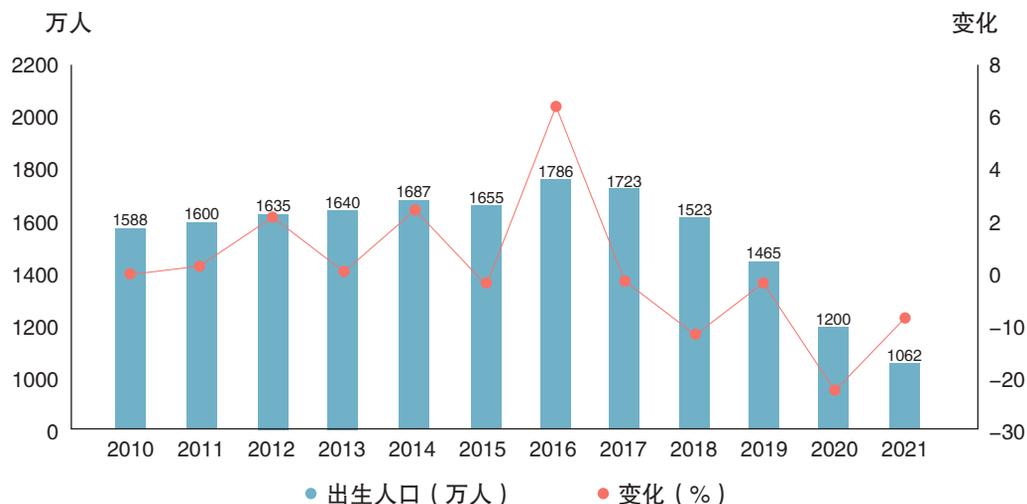
其中基因诊断的应用场景主要有出生缺陷防控、肿瘤诊断、传染病诊断。而出生缺陷防控可以划分为 NIPT、PGT、新生儿基因检测三大类。

① NIPT

NIPT 主要面向育龄产妇。根据公开资料，2021 年中国高龄产妇占比约为 15%，NIPT 渗透率约为 65%；非高龄产妇 NIPT 渗透率约为 35%。

根据国家统计局 2016-2021 年数据，我国出生人口和生育水平呈现持续走低趋势，2021 年出生人口数在 1062 万，同比下降 11.5%。一方面，疫情的反复影响人们的婚育计划，根据民政局的数据统计，2021 年我国结婚数为 797 万对，同比下降 6%。另一方面，婚育年龄的推迟和育龄妇女的减少影响我国出生人口率。未来，伴随三胎等人口激励政策的实施和辅助生殖等技术的发展，我国有望减缓出生率降低的态势，预计 2025 年中国出生人口在 930 万。

图 6：新生儿出生人口



信息来源 / 国家统计局

我国在福建、湖北、广东、江苏、四川、浙江多个地区的物价局将 NIPT 纳入医疗服务目录，费用从 1300-2400 元不等。深圳市将 NIPT 纳入了社保生育保险范畴，检测费用为 855 元 / 次。随着测序成本的降低以及医保政策推出，未来 NIPT 价格将进一步下降，按照单价 1000 元，渗透率 10%，2025 年中国 NIPT 市场规模预计达到 10 亿元。

② PGT

PGT 主要用于辅助生殖。精子和卵子在体外受精形成受精卵，并发育成胚胎。PGT（胚胎植入前基因检测，Preimplantation Genetic Testing），即是在胚胎植入子宫前，检测胚胎基因是否存在染色体非整倍体，是否携带导致单基因病的突变基因、靶向的结构异常等。

根据国家统计局数据，2021 年我国不孕不育率高达 12%，其中局部地区高达 15%，预计 2025 年我国不孕不育率将达到 18%，人数将超过 6000 万人。尽管不孕不育率的不断提升催生了辅助生殖的市场，但目前辅助生殖的渗透率仅约为 7%，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，预计 2025 年我国 PGT 规模约 210-315 亿元。

③ 新生儿基因检测

目前新生儿基因检测种类主要包括耳聋基因筛查、遗传代谢病筛查等。

根据国家统计局数据，2021 年全国新生儿数量为 1062 万，预计 2025 年新生儿数量为 930 万，按照新生儿基因检测渗透率为 5% 及 5000 元 / 例的价格估算，预计 2025 年中国新生儿基因检测市场规模约 23 亿元。

④ 肿瘤伴随诊断与早诊

肿瘤基因检测的价格区间在数千至数万元，随着中国医疗改革的推进与落实，基因检测的价格不断下降，有望进入医保，肿瘤基因检测的价格有望进一步下降。根据统计局定义，中产阶级是年收入在 5 万 -42 万之间，预计 2025 年中产阶级数为 1 亿人。而 2021 年中国新发癌症病例约 479 万例，预计 2025 年新发癌症病例约 613 万例，按五年生存率为 85%，渗透率为 5%，早诊和伴随诊断人数约 526 万人，按检测频率为每年一次，预计 2025 年中国肿瘤诊断市场规模约 368 亿元。

⑤ 传染病诊断（病原微生物基因检测）

2020 年 1 月，《新型冠状病毒感染的肺炎防控方案（第三版）》明确核酸检测是新冠诊断的金标准。自新冠疫情发生至 2022 年 4 月，中国已经完成的核酸检测人数已达 115 亿人次；除了新冠病毒，传染病还包括最新的猴痘、近代的 SARS、禽流感、埃博拉病毒以及更早期的天花、鼠疫病毒等。根据基因慧预测，高峰期我国传染病诊断市场规模为 575 亿元。同时也需警惕的是传染病诊断应用场景具有极大的周期波动。

（3）基因治疗

基因治疗主要应用的场景可以分为遗传性疾病和复发性、难治性肿瘤。

基因治疗领域最热门的技术有腺相关病毒（AAV）载体递送技术、CRISPR 基因编辑技术等。我国基因治疗起步较晚，但发展势头强劲，在 2021 年共获批 2 款细胞治疗产品，复兴凯特的 CAR-T 产品和药明巨诺的 CAR-T 产品（倍诺达[®]），但基于基因编辑的新型基因治疗目前研究较少。基因编辑技术指能够对目标基因进行“编辑”，及特定 DNA 片段的敲除、加入等，基因编辑技术目前受到强监管。

至今，我国有 9 项 AAV 基因疗法临床试验（IND）申报获受理，疾病类型包含眼病、血友病、脊髓性肌萎缩症（SMA）及高血脂病等。

表 5：AAV 基因疗法获批产品

年份	企业	产品
2021.01.19	武汉纽福斯生物	NR082 眼用注射液
2021.05.17	信致医药科技（信念医药）	AAV 基因治疗 BBM-H901 注射液
2021.12.31	锦篮基因	GC304 腺相关病毒注射液
2022.01.17		GC101 腺相关病毒注射液

年份	企业	产品
2022.01.26	朗昇生物	AAV2-RPE65 基因治疗制剂 LX101 眼用注射液
2022.01.28	上海天泽云泰生物	VGB-R04 注射液
2022.06.22	杭州嘉因	AAV 基因疗法 EXG001-307 注射液
2022.08.16	邦耀生物	BRL-101 自体造血干细胞注射液

信息来源 / 基因慧；制表 / 基因慧

根据 IARC 的数据，2021 年全球新发癌症病例约 1929 万例，中国新发癌症病例约 479 万例，与基因治疗相关的白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤占比约 6%，基因治疗应用于白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤的渗透率为 30%，预计到 2030 年，全球基因治疗规模（应用于复发性、难治性肿瘤）约为 1573 亿美元，中国基因治疗规模（应用于复发性、难治性肿瘤）约为 391 亿美元。

根据 Grand View Research 统计结果，全球 2021 年 α 和 β 地中海贫血症、镰刀型细胞贫血、血友病的市场规模分别是 15 亿美元、35 亿美元、130 亿美元，按照技术的进步及产品的发展周期来估算，预计到 2030 年，全球基因治疗规模（应用于遗传性疾病）约为 384 亿美元。

综上所述，基因慧预计 2030 年全球基因治疗规模约为 1957 亿美元，中国基因治疗规模约为 428 亿美元。

(4) 基因合成

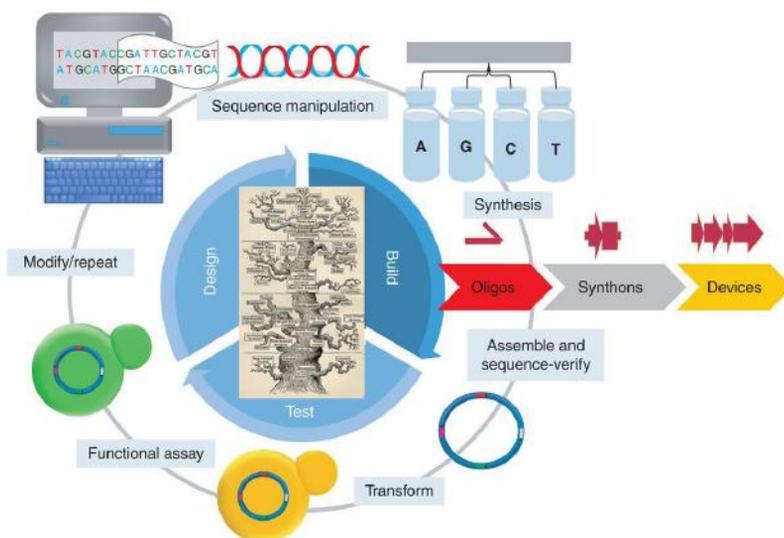
合成生物学是综合复杂的生物系统科学、工程设计的交叉学科。它以工程化的理念，通过标准化、自动化、智能化技术，对现有自然生物体系进行改造和优化。其中，基因合成、生物线路设计等使能技术和工具是合成生物学技术体系中的基础和关键。伴随高通量测序技术、DNA 合成、基因组装、基因组编辑等技术发展，基因合成得到高速发展。

伴随着生物学、生物信息学、计算机科学、化学等学科快速发展，合成生物学实现了从简单基因线路设计到基因组合成的跨越，而基因合成作为合成生物的底层技术，利用生物学、化学等交叉学科和前沿技术合成生物的基因或整个基因组。

基因合成属于生物合成的范畴，具体包括计算机设计、DNA/RNA 合成、CRISPR 编辑等技术。在流程上是一个不断设计、改造、验证、修正的试错过程，以此来评估工程化改造生物系统的预期功能。基因合成包括了密码子优化、引物合成、PCR 扩增、连接转化、菌检、测序、QC 酶切验证等步骤。详细的流程如下：

- 通过使用计算机软件设计 DNA 序列，这些 DNA 序列可构成生物电路或通路。
- DNA 序列被分割成更小的重叠片段（通常为 200–1500bp 的片段），然后进一步分割成可化学合成的一组单链寡核苷酸。
- 单链寡核苷酸通过各种 DNA 组装技术，最终被组装成更大的 DNA 片段并进行克隆验证。
- 验证后的 DNA 序列被转入细胞进行功能测试。
- 根据功能试验结果，对本轮设计序列进行更改，并重复测试周期，形成迭代。

图 7：基因合成的循环过程



信息来源 / Hughes RA, Ellington AD. Synthetic DNA Synthesis and Assembly: Putting the Synthetic in Synthetic Biology. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2017

在生命科学领域，基因合成的主流应用在核酸疫苗、生物医药、临床治疗等诸多方面。

国外代表企业有 Twist Bioscience、Agilent Technologies、Custom Array 和 Evonetix，国内代表企业有华大基因、生工生物、擎科生物、联川生物、迪赢生物。其中 DNA 合成技术的突破，正以更高通量和更低的成本带动下游应用的发展和上游技术的进步。

基因合成在 1970 年前是单链寡核苷酸链形式。自 1970 年后，双链 DNA (>100 bp) 的合成开始迅速发展。2002 年，脊髓灰质炎病毒 (poliovirus) 基因组 (约 7,500 kb) 被成功合成 (Cello, Paul et al. 2002)，正式开启基因组合成时代。

2010 年，Venter 和 Smith 等将人工合成的蕈状支原体 (*Mycoplasma mycoides*) 基因组转入到山羊支原体 (*Mycoplasma capricolum*) 宿主细胞中 (Gibson, Glass et al. 2010)，走出了人工合成基因创造新细胞的历史性一步。

从 2011 年开始的酵母基因组合成计划 (Sc2.0)，当前已经完成了 2、3、5、6、10 和 12

号染色体的合成，其中中国科学家做出了重大贡献。DNA 的合成与组装未来的发展也许会包括复杂的微生物群落或细胞组织的从头建立。

图 8：常用的 DNA 序列设计软件

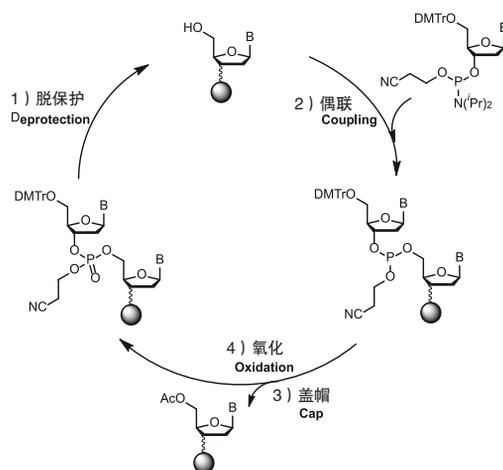
常用的 DNA 序列设计软件	DNAWORKS	http://mc11.ncifcrf.gov/dnaworks/dnaworks2.html
	GEMS	http://software.kosan.com/GeMS
	GeneDesign	http://slam.bs.jhmi.edu/gd/
	TmPrime	http://prime.ibn.a-star.edu.sg

信息来源 / 基因慧

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。传统的寡核苷酸合成一般称为柱式合成，基于四步法亚磷酰胺化学合成方法 (Froehler, Matteucci, 1983)，在固相上进行寡核苷酸合成。

亚磷酰胺三酯合成法是最为广泛使用的寡核苷酸合成法，也是目前国内外主流 DNA 合成仪采用的合成方法，包括脱保护、偶联、盖帽和氧化四步循环。

图 9：亚磷酰胺三酯合成法合成原理



信息来源 / 参考 Church et al., Nature methods, 2014

DNA 的合成按原理一般分为化学法合成和生物法合成。化学法合成主要基于亚磷酰胺法，其中控制方法包含光化学法、电化学法、喷墨打印法、集成电路控制等。生物法合成包括基于 TdT、TdT-dNTP 交联体以及混合酶介导。

其次，寡核苷酸组装成为基因长度 DNA 的方法在不断发展。其中最主要的两种方法是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。

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。减少合成试剂的消耗、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。

根据 BBC Research 的统计数据，2021 年全球寡核苷酸合成市场约为 61 亿美元，伴随高通量测序等应用的增长，DNA 合成、基因组组装、基因组编辑等技术的发展，按照每年复合增长率为 10%，2030 年全球寡核苷酸合成市场约为 141 亿美元。其次，根据 Data Bridge Market Research 的统计数据，2021 年全球基因合成市场规模约为 67 亿美元，按照 2021–2030 年的复合增长率 23.6% 计算，预计 2030 年全球基因合成市场规模是 450 亿美元。

1.4 生产要素的变化

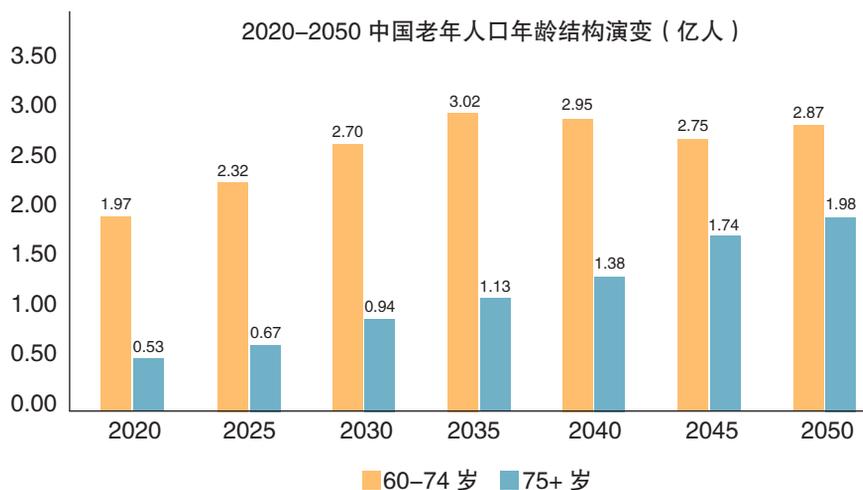
2021年，全球处于“百年未有之大变局”，包括生态格局、政治格局以及影响产业的经济格局和科技格局均发生较大变化，迈入新一轮经济周期，进而调整生产力和生产关系，引发对核心科技的高度重视。我国处于“两个一百年的交汇点”，2021年的“科技自立自强”政策鲜明且强有力，其中基因科技是核心的部分之一。

理解基因技术的核心价值，需要先了解市场变化，而市场由生产要素组成，本小节从劳动力、数据、资本三方面的生产要素来阐述。

1.4.1 劳动力要素

根据全国人口普查数据，2021年全国总人口数据达到14.13亿人，与2020年的总人口数相近。其次2021年出生人口达1062万，同比下降15%，65岁及以上人口达到2.01亿人，老龄化占比高达14.2%，表明中国已步入老龄化社会。

图 10：人口年龄结构演变



信息来源 / 联合国人口报告；制图 / 基因慧

国家发改委及卫健委公开表示，“十四五”时期我国将进入中度老龄化阶段，2035年前后进入重度老龄化阶段。积极应对人口老龄化上升为国家战略，需要大力发展普惠性养老服务以及鼓励生育政策。

在养老方面，肿瘤早诊极大地实现重大疾病的“早预防”和“早发现”，伴随诊断推动新药研发和用药指导，进而间接助力减轻个人和社会的医保负担；在生育方面，孕前的携带者筛查、妊娠期的NIPT、辅助生殖环节中的PGT以及新生儿基因检测将帮助夫妇最大可能地、主动地生出健康宝宝。

表 6: 中国 2014–2021 年年末总人口

指标	2021 年	2020 年	2019 年	2018 年	2017 年	2016 年	2015 年	2014 年
年末总人口 (万人)	141260	141212	141008	140541	140011	139232	138326	137646
0–14 岁人口 (万人)	24721	25277	23689	23751	23522	23252	22824	22712
15–64 岁人口 (万人)	96481	96871	99552	100065	100528	100943	100978	101032
65 岁及以上人口 (万人)	20059	19064	17767	16724	15961	15037	14524	13902
总抚养比 (%)	46.3	45.9	41.5	40.4	39.3	37.9	37.0	36.2
少儿抚养比 (%)	25.6	26.2	23.8	23.7	23.4	22.9	22.6	22.5
老年抚养比 (%)	20.8	19.7	17.8	16.8	15.9	15.0	14.3	13.7

信息来源 / 国家统计局

同时，在劳动力人口紧缺的大环境下，基因相关专业设置稀缺，基因行业人才的严重不足是基因及生物技术类似新兴产业面临的难题，因此基因行业职业教育迫在眉睫，特别是面向社区服务、家庭医生以及医生助理。

1.4.2 数据要素

《“十四五”数字经济发展规划》首次提出 2025 年要初步建立数据要素市场体系，伴随着数字经济的发展，数据要素的重要性毋庸置疑，但目前数据需要经过“资源化、资产化、资本化三个阶段的转化、蜕变、增值”，才能具备生产要素的“通用性、流通性、价值性”，最终实现数据价值化。

根据方向东院士的观点，大数据已经成为经济和社会发展新的驱动力。基因大数据关乎国民健康和生物资源安全，是重构现代医学模式转变的重要原动力。

疫情期间，云上火神山医院、5G 网络云监工、核酸检测自动化、“火眼实验室”等成功应用，充分显现了 5G、大数据、云计算、人工智能等技术在对抗疫情的过程中发挥的作用。依托 5G、大数据、云计算和人工智能等新基建，对于诊断、治疗、健康管理、公共卫生监测等各方面的效率提升有着重要的作用，可以为多个场景的医疗健康需求提供解决方案。把“新基建”的数字技术融合生命健康大数据，构建生命健康新基建，切入路径包括：将工程生物理念引入急性传染病原筛查等民生筛查、从头设计全周期管理的大数据平台、引入信息技术挖掘大规模人群数据建立不同区域的疾病基线。

其次，生命组学结合医疗健康信息化、大数据、人工智能、区块链、5G等数字技术，实现实时、全景、全生命周期的数字生命健康大数据，服务临床诊断、健康管理、公共卫生监测、植物育种、动物器官移植、食品安全、工业微生物发酵、司法安全、数据存储等领域，赋能基础研究、新兴技术转化应用和产业升级。

图 11：生命健康基础设施



信息来源 / 基因慧

1.4.3 资本

基因科技已经成为了我国战略性新兴产业和未来产业之一。在投资新兴产业的过程中，资本是重要的要素之一，包括国有资本、民间资本和外资，用于战略投资、私募股权投资和风险投资等。重点投资方向有高端装备、新材料、新能源、生物技术、医疗健康等领域。

根据《国务院关于2021年中央决算的报告》数据，2021年，中央国有资本经营预算收入2007.16亿元，为预算的114.6%。加上2020年结转收入413.14亿元，收入总量为2420.3亿元。中央国有资本经营预算支出1077.8亿元，完成预算的91.3%。

近年来，多家国有资本投资公司正积极行动，布局新兴产业，加大资本投入，加快培育前瞻性战略性新兴产业，比如，保利集团以科技创新为导向，积极孵化培育新兴产业。围绕产业链上下游的关键环节，布局健康养老等具有发展潜力的产业，通过大投入形成大产业，培育新的增长点。国投集团旗下总规模约1938亿元的42只基金，聚焦高端装备、新材料、新能源、医药健康等领域，累计投资了670多个项目。

在股权市场上，2021 年投资市场环境良好，创造了近年来股权投资额的峰值，全年累计达 14228.7 亿元，步入 2022 年，中国市场股权投资节奏放缓，上半年股权投资总额约 3149.29 亿元，同比下降 54.9%，投资案例数 4167 例，同比下降 31.9%。

2022 年上半年首次公开募股（IPO）总数量为 192 家，同比下降 40%，生物技术/医疗健康行业 IPO 企业有 29 家，占比 15.1%，受限于 IPO 政策以及监管方面，境外上市生物技术/医疗健康中企数量达 6 家。融资额达 330.8 亿元，占比 10.5%。

针对股权投资的投资方向，2022 年上半年前 3 大行业投资案例在 2714 例，其中前三大热门行业生物技术/医疗健康案例数为 799，占比 29.4%。投资额累计 506 亿元，同比下降 57.5%，在投资热度上，受限于 2022 年经济不景气，一线城市的疫情管控（上海、北京、深圳等），生物技术/医疗健康行业的热度明显减弱。

在企业战略资本层面，国内市场可以关注华大集团、药明康德以及贝瑞基因等企业最新动态，国外市场可以关注 Illumina 的最新动态。

（1）华大集团

华大集团是中国基因行业的奠基者，需重点关注其战略投资方向。其中，华大基因通过 20 多年的人才积聚、科研积累和产业积淀，已建成覆盖全球百余个国家和全国所有省市自治区的营销服务网络，成为屈指可数的覆盖本行业全产业链、全应用领域的科技公司。

在海外战略投资当中，截至 2021 年末，华大基因累计在海外启动“火眼”实验室近 100 个，分布在全球近 30 个国家和地区，致力于为各个国家和地区的公众健康做出积极贡献。在海外业务本地化发展规划方面，华大基因利用自身技术优势和工程化能力，开展“前店后厂”战略规划，推进 IVD 工厂建设。目前已经在非洲埃塞俄比亚建立了 IVD 工厂，为公司立足于埃塞俄比亚，并辐射非洲其他国家奠定了良好的基础，沙特子公司 IVD 工厂已在筹建中。

在出生缺陷防治中，华大基因积极响应国家政策，率先与河北省、湖北省武汉市、山东省青岛市、湖南省长沙市、江西省吉安市、湖南省益阳市、广东省韶关市等多地政府开展民生合作，其中，全河北省累计进行 NIPT101 万例，耳聋基因检测 87 万例，真正实现了科技惠民。

其次，华大基因深入布局疑难危重感染，PMseq® 系列产品累计为近 20 万人提供检测。在基于宏基因组技术优势加速入院转化方面，新推出了基于并行计算加速的质控和比对算法，具有独立知识产权的 PMseq Datician 病原专家分析系统，有效提高了分析的时效性与准确性，可帮助医院实现本地化智能生信分析，真正让宏基因组检测产品落地医院。

华大智造作为华大集团其中之一，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。

未来战略是进一步加强产品谱系的健全，覆盖满足多种需求的自主可控的生命科学与生物技术工具和平台，满足各应用场景的客户，并致力于进一步降低基因测序成本。其次，华大智造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。

在全球布局上，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 80 多个国家和地区，在全球服务累计超过 1,300 个用户。华大智造将继续完善海外资质申报、技术研发、营销和服务网络，进一步巩固及提升市场地位，利用自身产品通量较大、服务成熟、产品类型多样、成本控制良好等优势，策略性地与海外客户进行合作，实现对海外市场的渗透，提高公司的国际品牌知名度与影响力。

在全方位、跨区域、多梯度布局研发产业同时，华大集团早在 2015 年甚至更早时布局资本，加上人才培养等模块，构建完整生态。发展到目前，孵化器核心载体是蓝色资本及其相应基金；资本方面包括集团及各子公司建立了至少四个团队，分别从集团战略、风险投资、产业协同等层面进行早中期投资。公开的核心合作伙伴包括松禾资本、IDG 等资本。

(2) 药明康德

药明康德为全球制药、生物科技和医疗器械公司提供新药研发和生产服务，主营业务涵盖 CRO、化学药物 CDMO、细胞和基因治疗 CTDMO（合同检测、研发和生产）等领域。此外，药明康德始终贯彻执行“跟随分子”战略，顺应新药研发项目从早期开始向后期不断发展的科学规律，从“跟随项目发展”到“跟随药物分子发展”，进而在产品后期开发及商业化阶段获得更多业务机会，以此扩大服务。2021 年，新增客户超过 1660 家。

在 2021 年战略投资中，首先完成了对英国 OXGENE 公司的收购，加强了企业在细胞与基因疗法领域的 CTDMO 技术能力。其次，药明康德子公司完成收购百时美施贵宝于瑞士库威的 GMP 制剂生产基地，进一步拓展全球产能布局。

(3) 贝瑞基因

在肿瘤领域，贝瑞基因孵化了和瑞基因，专注于肿瘤全病程的基因检测，包括肿瘤中晚期检测、肿瘤早筛早诊。目前和瑞基因的产品莱思宁已先行以服务模式商业化落地，初步实现了肿瘤业务由晚期检测向早期检测过渡的战略布局。

在大数据领域，贝瑞基因正在兴建福建数字生命产业园，以搭建覆盖产、学、研、资多维度的新型基因产业生态系统，实现对上游的试剂和仪器生产制造、中游的基因检测技术研究与应用、以及下游的基因治疗与大数据分析服务的基因行业全产业链布局为方向，将大数据、人工智能、基因测序、基因编辑和治疗等前沿科技技术为研发生态向技术生态、产业生态的逐层转化赋能，最终实现婚前、孕前、产前、新生儿、幼儿、少年、壮年到老年全生命周期的数字化健康管理的

战略愿景。

其次，贝瑞基因开发了“贝瑞知识库共享查询”服务系统，可提供百万级别中国健康人群变异图谱、十万级别患者人群变异图谱的数据查询服务，为广大客户分享数据资源。并和华为云和阿里云结成战略合作伙伴，为客户提供数据从测序仪到云端的完整自动交付方案。

在基础科研服务中，贝瑞基因与全球3大测序平台供应商Illumina、PacBio及Oxford Nanopore保持高度紧密的战略合作，拥有以Illumina NovaSeq6000、PacBio Sequel/Sequel II、BioNano Saphyr/Irys、Illumina HiSeq2500、10x Genomics、NextSeq CN500等国际主流测序平台，为科研服务打下坚实基础。

(4) Illumina

Illumina 致力于发掘基因组的强大力量推进基因组学领域的突破性应用开发，包括治疗学、诊断学、农学、合成生物学、软件以及直接面向消费者的应用。Illumina 全球初创企业扶持平台包括 Illumina 加速器以及红杉中国基因组学孵化器，已成功扶持了全球超过 61 家基因组学初创公司，总共募集资金超过 10 亿美元。

Illumina 加速器作为企业创新引擎，第一轮全球经济周期投资在 2020 年，包含 Alchemab Therapeutics、Neurolytic Healthcare、Pluton Biosciences 等 7 家企业，主要涵盖治疗、诊断等方向。基于时效性的问题，在下表不进行列举。第二轮到第四轮全球经济周期投资，涵盖合成生物学、治疗、诊断、AI 及生信、公众消费型基因及 畜牧和农业等大方向。

表 7: Illumina 加速器扶持企业

项目	年份	扶持企业	赛道
第四轮全球投资	2022	4SR Biosciences	基于 tRNA 的疾病生物标志物和癌症免疫疗法
		B4X	大数据
		Cache DNA	DNA 存储
		CRISP-HR Therapeutics	基因治疗
		NonExomics	基因治疗
		Purpose Health	大数据
		Rethink Bio	合成生物学
第三轮全球投资	2021	BIXBIO	精准医疗
		EpiCombi.AI	人工智能
		Genegoggle Sp. z o.o.	大数据
		NewStem	肿瘤早诊和伴随诊断
		ImYoo	公众消费型
		Solena Ag	农业
		Yali Biosciences	可持续食品
第二轮全球投资	2021	BiotaX Labs	微生物治疗
		Broken String Biosciences	基因治疗
		Mitra Bio	皮肤健康
		MultiplAI Health	心血管基因检测 (AI)
		Doloromics	疼痛治疗
		Flightpath Biosciences	罕见传染病防控
		Oshun Medical	女性健康诊疗
		Parallel Health	皮肤微生物组
		Rubik Therapeutics	基因治疗

信息来源 / Illumina 官网; 制表 / 基因慧

1.5 技术及产业进展

2021 年以来，基因行业发展稳中有进，主要受益于 2021 年初发布的“十四五”规划以及 2022 年发布的《“十四五”生物经济发展规划》等政策的鼓励以及新冠核酸检测市场对资本低谷期的“缓冲”。特别地，基因治疗产品得到极大推动、罕见病药物纳入医保、肿瘤早筛早诊得到试点等。

本章以生殖健康、基因治疗和基因合成三个应用场景为例来简单谈谈基因科技近年来的进展。

(1) 生殖健康

在生育健康领域，人口出生率持续下降，新出生人口数同比下降，中国老龄化社会正日益凸显，国家政策也从二孩政策晋升至三孩政策，政策出台的频率也越来越快，NIPT、PGT 等相关技术也得到更多的关注和发展潜力，以基因科技为代表的分子诊断、筛查将为此提供前沿的技术平台支撑。

在技术方面值得关注的是，2022 年 3 月 21 日，*Nature* 刊登了题为 *The alarming rise of complex genetic testing in human embryo selection* 文章，研究人员通过使用一种称为基因分型的技术分析胚胎基因组中的数十万个位点，构建了 100 多个胚胎的序列，该技术比全基因组测序所需的 DNA 更少，解决了从胚胎活检的一两个细胞中可用的少量 DNA 预测准确基因组序列的技术挑战。

2022 年 4 月 15 日，浙江大学研究团队在 *Nature* 期刊上发布《体细胞突变导致晚发的自身炎症性疾病》，研究结果表明低比例突变也会发病，可能取决于相关组织对基因表达量的需求，其次，非肿瘤体细胞突变可能是临床基因检测新赛道，但这类疾病的临床基因检测还未出现有效的检测方案。

2022 年 3 月 31 日，美国斯坦福大学医学研究团队在 *Nature* 期刊上发布 *Inferring gene expression from cell-free DNA fragmentation profiles*，介绍了“无细胞 DNA 测序的表观遗传表达推断 (EPIC-seq)”。这是一种使用目标基因启动子进行靶向测序的方法，可将 cfDNA 片段化特征与深度测序相结合，以推断肿瘤细胞的 RNA 表达谱。

产业发展方面值得关注的是：

2021 年 2 月，贝康医疗在港交所上市，成为辅助生殖领域第一家上市的 IVD 公司，募集资金总额约 20.2 亿港元。

2021 年 4 月，Invitae 公司宣布，由软银集团牵头的财团将投资 11.5 亿美元的公司可转债，年息 1.5%。

2021年10月，贝康医疗的PGT-M和PGT-SR检测试剂盒参与了十四五国家重点研发计划重点专项，实现了“卡脖子”技术的国产化替代。

2022年5月，华大基因推出孕期胎儿染色体病与隐性单基因病筛查联合解决方案，通过一次采集孕妇外周血，评估胎儿常见染色体异常风险的同时检测孕妇常染色体隐性单基因病及X连锁遗传病的携带情况，从而辅助评估胎儿罹患此类单基因病的风险。

2022年8月，华大基因宣布基于NIPT技术开展的民生项目覆盖了20余个省、自治区和直辖市，民生项目筛查人次已累计达到1,300余万次，这标志着在我国应用cfDNA（来自血浆的循环游离DNA）进行临床诊断10年，已经获得了认可和人民信赖。

（2）基因治疗

随着基因编辑技术、AAV等载体产品等成熟，以及罕见病等重大难治疾病的需求，推动基因治疗技术和产业在2021-2022年获得快速发展。

2022年8月4日，聚焦于基因和细胞治疗的上海邦耀生物科技有限公司宣布，邦耀生物和中南大学湘雅医院合作的世界首例CRISPR基因编辑治疗 $\beta 0/\beta 0$ 型重度地贫的患儿目前脱离输血依赖已超过2年，同时该项临床试验成果已发表在国际顶级医学学术期刊*Nature Medicine*。

2022年7月21日，伦敦大学学院(UCL)、皇家自由医院(Royal Free Hospital)和Freeline Therapeutics的研究团队在《新英格兰医学杂志》(NEJM)上发表了题为Phase1-2 Trial of AAVS3 Gene Therapy in Patients with Hemophilia B的文章，揭示了一种AAV基因治疗的单次注射，能够保护血友病B患者长期免受出血和因子IX的预防输注。

2022年4月19日，国家食品药品监督管理局药品审评中心(CDE)官网最新公示朗信生物旗下上海朗昇生物科技有限公司(朗昇生物)1类新药LX101注射液已获临床试验默示许可，用于治疗RPE65双等位基因突变相关的遗传性视网膜变性(IRD)患者。在国内，LX101注射液是首个递交LCA基因疗法IND申请的药物。

2022年4月7日，荷兰瓦赫宁根大学和代尔夫特理工大学的研究人员在*Ce11*期刊上发布题为Short prokaryotic Argonaute systems trigger cell death upon detection of invading DNA的论文，研究团队在细菌中发现一种全新的利用一种不同机制来中和入侵者的免疫系统，有望成为新的基因编辑和核酸检测工具。

2022年3月30日，中国农业科学院联合深圳农业基因组研究中心将研究结果发表在《中国科学:生命科学》，研究团队研发RNA富集的双引导RNA核蛋白(RE-DSRNP)的高效编辑技术体系，可用于快速制备无外源DNA基因编辑克隆猪，并利用该体系首次成功获得了WIP1基因编辑的雄性繁殖障碍模型猪。

2022年3月，陈佳教授、杨力教授与孙晓东教授合作在 *Nature Communications* 期刊在线发表了题为 Genomic and Transcriptomic Analyses of Prime Editing Guide RNA-Independent Off-Target Effects by Prime Editors 的研究论文，通过规律性引入同义突变和 pegRNA 骨架优化，开发了新型导向编辑系统 sPE 和 aPE，优化的 sPE 系统将碱基转换效率平均提高 353 倍，优化的 aPE 系统将碱基插入/缺失效率平均提高了 2.77 倍。

2022年3月，美国德克萨斯大学研究团队在 *Nature* 发布 Structural basis for mismatch surveillance by CRISPR-Cas9 的研究论坛，该研究团队创造了一种新的 Cas9 酶——SuperFi-Cas9，这种酶在保持与初始 Cas9 酶相同编辑效率的同时，靶向错误 DNA 片段的可能性降低了数千倍。SuperFi-Cas9 切割脱靶位点的可能性要低 4000 倍，而速度却与天然酶一样快，这些特征为设计下一代高保真 Cas9 变体提供了分子蓝图，在保持编辑效率的同时降低脱靶效应的风险。

2022年1月7日，美国宾夕法尼亚大学研究团队在 *Nature* 上发布 CAR-T cells produced in vivo to treat cardiac injury 的研究成果，称发现类似于基于信使 RNA (mRNA) 的 COVID-19 疫苗，一种实验性免疫疗法只需注射一次 mRNA 就能暂时重编程患者的免疫细胞以攻击特定靶标。并且证实这种新方法利用 mRNA 制剂重编程这种强大的称为 T 细胞的免疫细胞，经过重编程的 T 细胞可以攻击心脏成纤维细胞。

2022年1月，哈佛大学和麻省理工学院研究团队开发出一种新的药物递送系统，使用工程化的无 DNA 病毒样颗粒 (eVLPs)，将治疗水平的特定基因编辑蛋白递送至疾病小鼠模型中。该研究团队使用 eVLP 系统成功编辑了小鼠肝细胞中的 Pcsk9 基因，该基因与高胆固醇水平相关。

2022年1月，爱尔兰国立都柏林大学研究团队开发的新平台可以生产定制的星形多肽纳米颗粒，能够有效地将一系列疗法递送到细胞内。该研究团队成功地递送了一种基因疗法，促使骨骼再生。在开展的实验中，研究团队展示了一种加载有可促进骨骼和血管生长 DNA 分子的可植入支架，能够加速骨组织再生，与未加载 DNA 分子的支架相比，新骨形成增加了 6 倍。

2022年1月，辉大基因研发的 CRISPR-Cas13RNA 编辑器系统——Cas13X (也称为 Cas13e) 和 Cas13Y (也称为 Cas13f) 的底层专利获美国专利局授权。这是中国首个自主研发的、在美国获得专利授权的 CRISPR-Cas13 基因编辑工具。

2021年8月30日，张锋团队在 *Nature* 发表了 Compact RNA editors with small Cas13 proteins 的研究论文，从数千个 Cas13 酶中找到了一个最小的 Cas13 酶——Cas13bt，它的大小只有其它 Cas13 酶的一半，突破了 Cas13 的体内递送的瓶颈。

2021年8月19日，张锋在 *Science* 上发布了题为 Mammalian retrovirus-like protein PEG10 packages its own mRNA and can be pseudotyped for mRNA delivery 的研究成果，展示了一种全新的递送平台 SEND，通过设计 PEG10 蛋白来选择性地包装和递送其它 RNA，利用 SEND 传递 CRISPR-Cas9 基因编辑系统，实现小鼠细胞和人类细胞的靶基因的编辑。

2021年6月,《新英格兰医学期刊》NEJM发文CRISPR-Cas9 In Vivo Gene Editing for Transthyretin Amyloidosis,公布了首个体内CRISPR基因编辑疗法的临床试验结果,证明了CRISPR在人体内是安全有效的。这项研究是通过静脉注射脂质纳米颗粒(LNP)包装的CRISPR系统。

产业方面值得关注的是:

2022年3月,专注于基因治疗的CRO公司和元生物在上海证券交易所科创板上市,募资总额为13.23亿元,发行市盈率为244倍。

诺华在2022年3月发布的研究数据显示,已完成的III期SPR1NT临床研究(Zolgensma,静脉输注)数据表明,研究中100%(15/15, SMN1基因双等位缺失, SMN2基因三个拷贝注)的受试者在24个月龄时达到了主要终点,即在无人帮助下站立 \geq 3秒。

2022年6月, NMPA批准杭州嘉因生物针对1型脊髓性肌萎缩症(1型SMA)自主研发的AAV基因疗法EXG001-307注射液的临床试验申请。目前,诺华的基因治疗药物Zolgensma已获美国FDA批准上市(其他上市的SMA药物包括反义寡核苷酸药物Spinraza和小分子药物Evrysdi)。

(3) 基因合成

尽管早在2010年,美国生物学家Craig Venter团队通过化学的方法合成了蕈状支原体(Mycoplasma mycoides)的基因组DNA,但目前基因组还在科研探索中;而传统的寡核苷酸合成、基因合成未形成产业的规模扩大;近年,随着基因治疗载体等需求,面向工程生物的高通量基因合成/DNA合成快速发展,将成为基因治疗的“基因4.0”阶段重点。

其中,最为特色的是2011年发展以来,在2021-2022年得到瞩目的DNA数据存储,它有着鲜明的“BT和IT融合”的背景,正反推高通量基因合成/DNA合成技术及设备。限于篇幅,本章节以DNA数据存储的研发进展,来对基因合成进展抛砖引玉。

2020年10月, Twist Bioscience、Illumina、Western Digital(西部数据)、微软研究院等公司和机构联合成立的DNA数据存储联盟(DNA data storage Alliance),随后的2021年6月,联盟发布白皮书。

2021年,科技部发布《“十四五”国家重点研发计划“生物与信息融合(BT与IT融合)”重点专项》;2022年7月,基因慧联合深圳华大生命科学研究院、国家基因库、腾讯医疗健康、联川生物、生工生物、擎科生物等发布国内首份《DNA存储蓝皮书》;蓝皮书发布会上,在中国科学院深圳先进技术研究院、合成生物学研究所副所长戴俊彪的倡议下, DNA数据存储产学研联盟筹建正式启动。

技术层面,2022年4月28日,擎科生物开发的超长片段快速基因合成技术,成功突破酵母组装多片段、大片段的核心技术,可工业化生产50Kb大片段DNA,最长合成长度可达160Kb。

2022 年，中国科学院天津工业生物技术研究所酶促 DNA 合成方面取得重大突破。研究团队利用改造获得的合成酶创建了二步循环酶促 DNA 合成技术，合成 DNA 的平均准确率高达 98.7%。

2021 年，天津大学研究团队，基于酵母基因组合成技术，成功设计并构建了专门用于数字信息存储的人工酵母基因组，实现了现在为止最大体量的细胞内信息存储，为结合全链条的 DNA 大片段合成与人工信息细胞存储奠定了技术基础。

2021 年，微软研究院的研究团队提出一种比以前快 1000 倍的芯片编写合成 DNA 的新方法，允许更高的写入吞吐量，从而降低与写入内容相关的成本。

2020 年，深圳华大生命科学研究院与天津大学团队利用完全自主研发的 DNA 合成、测序以及编解码技术，实现了对《开国大典》视频资料的 DNA 存储应用示范，该成果也入选了“十三五”科技创新成就展。

二、关键技术及方向



2.1 生产配套：分子生物酶、单细胞建库、自动化

这里谈的“生产配套”，指的是高通量基因检测生产平台的配套原材料、工艺、工具等。狭义的生产配套主要指的是试剂耗材，随着生产工艺的复杂化提升，基因慧认为试剂耗材远远涵盖不了生产配套的概念。

限于篇幅，本节重点讨论分子生物酶、单细胞建库和自动化三点；此蓝皮书暂不讨论基因合成、基因治疗等生产平台配套（如需专题报告或更多详情欢迎联络基因慧定制咨询报告）。

（1）分子生物酶

分子生物酶属于生物试剂的一种。

生物试剂是配套生物设备进行生产的核心工具，从试剂属性上可以分为三类，分别是分子类（酶、核酸、载体等）、蛋白类（重组蛋白、抗原、抗体等）和细胞类（细胞系、转染试剂、培养基等）。

从规模化生产而言，生物试剂主要用于四大应用场景：生物药（主要是抗体药、细胞和基因治疗）、疫苗和体外诊断。

表 8：生物试剂的分类和用途

	分类	举例	用途
生物试剂	分子类	分子生物酶、核酸、载体等	面向学术研究和工业生产机构，用于生物药（抗体药、细胞和基因治疗）疫苗和体外诊断等
	蛋白类	抗原、抗体、重组蛋白等	
	细胞类	细胞系、培养基等	

信息来源 / 基因慧

对于基因行业而言，无论是基因检测（读）、基因治疗（编）还是基因合成（写），分子生物酶是最核心的生物试剂之一。常用分子生物学酶包括 DNA 聚合酶、逆转录酶、内切酶、修饰酶、连接酶等。

由于天然酶在生物体中一般含量较低、难以提取且不完全满足工业条件。近几十年来，生物工程技术的发展，实现天然酶基因从克隆、非定向诱变和筛选到定向突变，而基因技术的发展更进一步优化甚至变革了酶的设计、构建、筛选、测序、分析和重组。分子生物酶广泛应用于生命科学基础研究、体外诊断、新药研发、公共卫生等领域。

分子生物酶属于基因行业的上游，除了配套 PCR、测序仪等基因检测设备之外，正纵向渗透到中游的体外诊断产品开发，并横向发展到细胞和基因治疗等生物医药、疫苗等领域。

以下为基因慧整理的国内外代表的分子生物酶代表企业：

图 12：国内外分子生物酶代表企业



信息来源 / 基因慧

对于国内的产品研发和投融资阶段而言，分子生物酶正在进行国产替代研发和产业化阶段。

其中，国内最具代表性的分子生物酶上市企业是南京诺唯赞生物科技股份有限公司（“诺唯赞”）。诺唯赞于 2012 年成立，2021 年在科创板上市，募集资金净额为 21.09 亿元，2021 年实现营收 18.69 亿元，实现归属于上市公司股东的扣除非经常性损益（“扣非”）的净利润 6.44 亿元，基本每股收益为 1.87 元 / 股。

其他值得关注的分子生物酶企业包括菲鹏生物、康为世纪和翌圣生物。菲鹏生物聚焦体外诊断试剂核心原料，2020 年启动创业板 IPO 申报工作，2021 年收购 SequLITE，经历两度中止审核与三轮问询之后，于 2022 年 3 月在创业板首发过会。康为世纪在 2022 年 5 月首发过会；另外一家企业，翌圣生物在 2021 年完成股改并实现 B 轮和 B+ 轮总计 5.6 亿元融资。

表 9：国内分子生物酶代表上市企业的 2021 年运营数据

代表公司	成立时间	总部城市	营收 (亿元)	扣非归母净 利润(亿元)	每股收益 (元/股)	IPO 募资 (亿元)
诺唯赞	2012 年	南京	18.69	6.44	1.87	21.09
菲鹏生物	2001 年	东莞	23.32	13.61	4.10	25.06 (拟)
康为世纪	2007 年	泰州	3.38	1.11	1.80	9.86 (拟)

信息来源 / 公开资料；制表 / 基因慧

分子生物酶的研发 / 改造一般遵循“设计 - 构建 - 测试 - 学习”的工程过程。包括基于目标功能确立初始天然酶以及对应基因、基因克隆和表达、序列突变、构建结构功能模型、体外进行

蛋白表达和纯化。

从技术角度，分子生物酶的研发相对成熟；从产业角度，由于这个过程需要交叉学科技术人才、环节众多、周期长，构建平台化的开发体系和生产体系的门槛高，尚需进一步完善。

从市场应用前景看，分子生物酶除了应用当下基础研究、体外诊断、生物医药外，对于合成生物学也至关重要，同时也关系着上游测序仪、PCR 仪等生产平台的效率和产品研发。

和分子生物酶相关的产品，基因慧认为值得期待的方向包括：

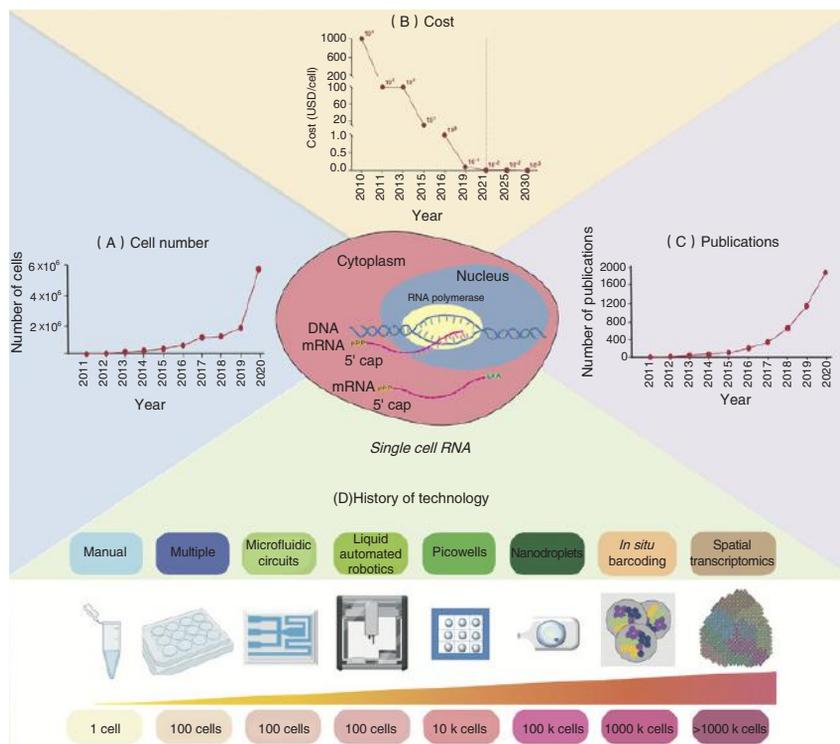
- 诊断酶的性能提升（如反应灵敏度、特异性、速率和准确性等）及生产工艺优化（如纯度和批次稳定性等）。

- POCT（Point of Care Testing，即时检测）试剂和设备，例如新冠抗原检测。有利于进一步拓展应用场景，缩短报告时间，降低检测成本，但目前仍受限于检测的灵敏度和特异性。

- 基于 CRISPR/Cas 基因编辑的第三代分子诊断技术，有望突破 PCR 和 POCT 所固有的灵敏度和特异性等方面的局限性，同时对应用环境和操作人员的要求远低于 PCR 和 POCT，因而可真正实现居家或床旁完成多种实验室分子诊断项目而受到业界极大关注。

(2) 单细胞

图 13：单细胞技术的发展历程（分析细胞数、成本、文献及技术演化）



信息来源 / PMID: 35352511

单细胞测序本质上是一种达到单个细胞水平的建库和捕获技术，可进一步整合到下游的测序

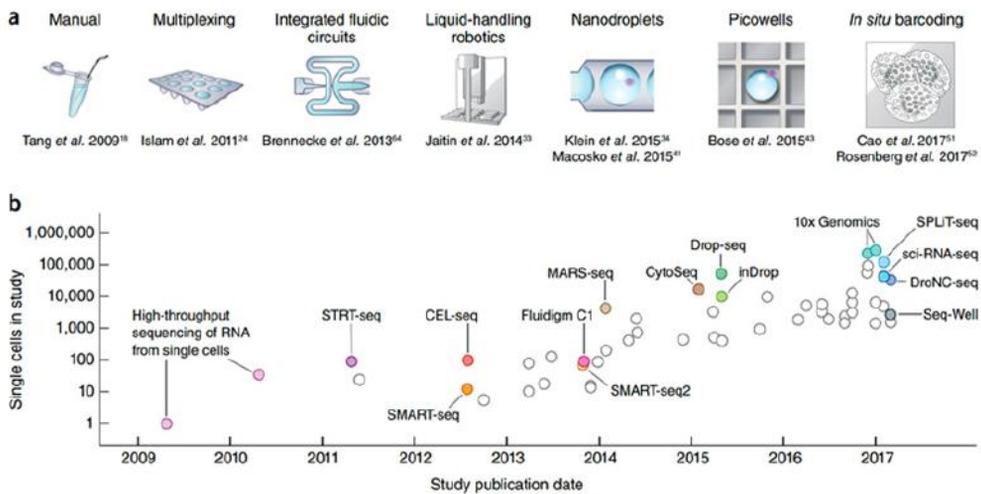
流程；通俗地说，捕获和扩增单个细胞中的多组学物质（包括 DNA、RNA 和蛋白等）来进行测序从而以更高的分辨率分析样品中的异质性信息，获得具有临床应用价值的诊疗指导，如微小残留病（MRD）的监测、免疫微环境评估、靶向治疗的响应和耐药预测等。

相对通常意义的测序技术是研究的对象是细胞群体的总体平均特征，单细胞测序能够从单个细胞的分辨率上解码生命，从而揭示细胞间的异质性特征。包括每种不同的细胞类型和克隆不同的谱系、发育阶段、独特的突变和生物学活性功能，继而研究不同低丰度的独特细胞群，细胞群的独特突变和克隆进化，不同细胞群之间的信号传导和物质传递，对其他细胞群和微环境的不同的应答，以及最终在宏观层面对组织和器官产生的不同影响。

图 14：单细胞转录组测序发展历程

图 a：代表性的细胞分离技术与操作条件

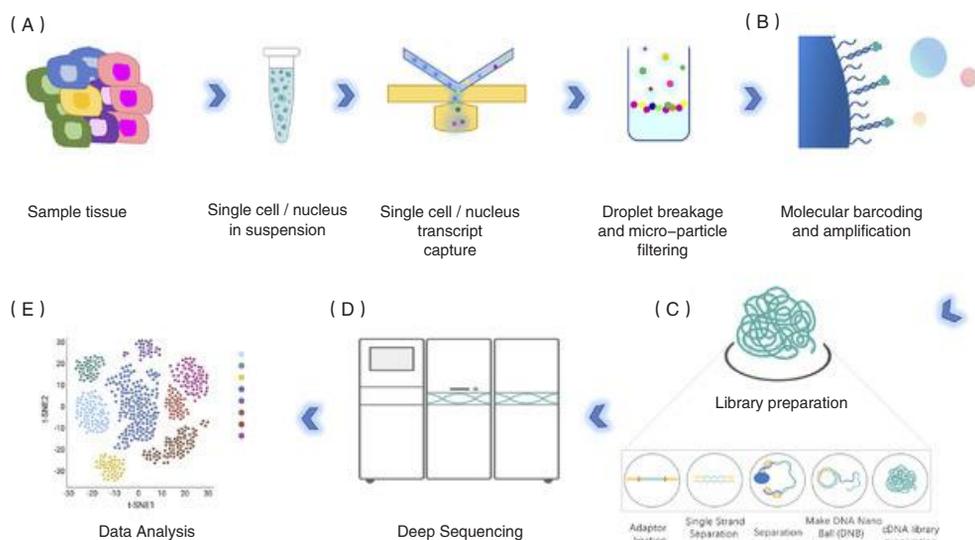
图 b：不同时间出现的代表性技术的细胞通量



信息来源 / Nature protocols 2018, 13:599

2009 年，北京大学汤富酬教授在 *Nature Methods* 发表了首个单细胞痕量 mRNA 建库测序方案 (PMID: 19349980)；2012 年，我国谢晓亮销售开创的 MALBAC 单细胞扩增技术，大大提高了单细胞基因组扩增的均匀度和覆盖率，用于筛选没有遗传疾病的试管婴儿。2015 年，Steven McCarroll 等在 *Cell* 上发表了基于微滴包裹单细胞和捕获磁珠技术的 Drop-Seq 方案 (PMID: 26000488)，标志着单细胞转录组测序进入高通量时代（单细胞 mRNA 建库成本大幅降低）；2016 年，有 Broad、Sanger 研究所等联合启动“人类细胞图谱计划 (Human Cell Atlas)”，致力于描述健康人体的所有细胞的参考图谱，是高通量单细胞研究的高光时刻 (<https://www.humancellatlas.org/>)。

图 15: 单细胞测序技术的基本流程



信息来源 / PMID: 35352511

完整的单细胞测序（以单细胞 RNA-Seq 为例）包括六个步骤，分别是（a）通过液滴法或者微孔法来捕获单个细胞、（b）对于反转录的 cDNA 进行加条形码（barcode）和扩增、（c）文库制备、（d）测序、（e）生物信息分析和数据可视化。

因为单细胞技术解决了异质性的问题，因此在产业方面受到极大推崇和快速发展。特别是海外的 Fluidigm（富鲁达）、10X Genomics 和 BD BioSciences 为代表的公司率先发布单细胞制备系统，带动行业的发展。2014 年，Fluidigm（富鲁达）公司发布首个单细胞全自动制备系统 C1™；2016 年 10x Genomics 公司基于 Drop-Seq 技术推出 Chromin™ 单细胞分析系统；2017 年，BD BioSciences 公司推出 Rhapsody™ 单细胞分析系统；随着 2019 年 10x Genomics Visium 空间分析技术的面世，高通量的空间转录组分析技术逐渐走向了成熟。

图 16: 国内外单细胞技术领域的代表企业



信息来源 / 基因慧

我国单细胞赛道的公司自 2019 年起有较快发展，主要包括以百奥智汇为代表的单细胞数据分析机构，以华大智造为代表的单细胞捕获建库系统的开发机构，以浚惠生物为代表的单细胞图像

分析系统。

其中单细胞捕获建库系统，包括两大技术路线，分别是液滴法（代表机构包括华大智造、寻因生物、万乘基因、墨卓生物等）、微孔法（代表机构包括新格元、寻因生物、德运康瑞等）。

2019年，华大智造推出口袋单细胞分析系统 DNBelab C4，无需电源及安装维护，只需轻轻一拉便可实现单细胞液滴生成，降低了单细胞研究的门槛，而且平均单个磁珠表面修饰有 10^7 条捕获序列。紧接着当年，新格元推出 Singleron GEXSCOPE。

紧接着，2020年到2022年，寻因生物、万乘基因、墨卓生物、德运康瑞分别推出了各自的单细胞分析系统。随着产品的发布，这些企业均获得超过亿元人民币的融资。

除了单细胞制备系统上市，值得一提的是，截止发稿日唯一获得注册制的单细胞仪器是浚惠生物的单细胞图像分析自动分离仪（于2020年获得湖南省药品监督管理局批准的第二类医疗器械产品注册证）。

随着单细胞文库制备技术实现更高分辨率维度的基因分析，基于空间条形码的转录组学技术发展起来，即空间转录组学，结合时序要素，进一步演化成时空组学，代表技术包括 Stereo-seq、Visium by 10X Genomics、HDST、Slide-seq 等。

2022年5月4日，深圳华大生命科学研究院联合多家机构在 Cell 上以时空组学联盟（STOC）专题的形式发布了时空组学技术 Stereo-seq 研究成果，首次从时间和空间维度上绘制了小鼠、斑马鱼、果蝇、拟南芥四种模式生物胚胎发育或器官的细胞图谱。2022年5月，北京大学高歌团队发布基于深度学习方法的单细胞多组学整合工具 GLUE，实现对多组学非配对数据的无监督整合。

我们看到，单细胞技术通过分析细胞的基因和蛋白表达来描述细胞特征，相对传统的显微观测的直观研究是质的飞跃；通过单个细胞异质性量化研究，解决目前测序中遇到的同质化问题。在研究阶段上，已从“单细胞转录组”发展到“单细胞多组学”再到“时空组学”，应用到遗传学、肿瘤学、生殖健康和感染性疾病等领域。

表 10: 单细胞 RNA-Seq 技术的不同方法对比

Platforms	Isolation Strategies	Tissue	Cell Numbers	Targets	UMI	Amplification Methods	Region	Published Year
Smart-seq	FACS	Dissociated cell	Hundreds of cells	/	×	PCR	Full-Length	2012
Smart-seq2	FACS	Dissociated cell	Hundreds of cells	/	×	PCR	Full-Length	2013
Fluidigm C1	Micro-Fluidic	Dissociated cell	Hundreds of cells	No poly(A) minus RNA Detection	✓	PCR	Full-Length	2013
Drop-seq	Micro-Fluidic	Dissociated cell	Large Number of cells	No poly(A) minus RNA Detection	✓	PCR	3' end	2015
10x Genomics	Micro-Fluidic	Dissociated cell	Large Number of cells	No poly(A) minus RNA Detection	✓	PCR	3' end	2016
MATQ-seq	FACS	Dissociated cell	Hundreds of cells	No poly(A) minus RNA Detection	✓	PCR	Full-Length	2017
Seq-Well	Micro-Fluidic	Dissociated cell	Large Number of cells	No poly(A) minus RNA Detection	✓	PCR	3' end	2017
CEL-seq	FACS	Dissociated cell	Hundreds of cells	No poly(A) minus RNA Detection	✓	IVT	3' end	2012
MARS-seq	FACS	Dissociated cell	Hundreds of cells	No poly(A) minus RNA Detection	✓	IVT	3' end	2014
InDrop-seq	Micro-Fluidic	Dissociated cell	Large Number of cells	No poly(A) minus RNA Detection	✓	IVT	3' end	2015
DNBelab C4	Micro-Fluidic	Dissociated cell	Large Number of cells	No poly(A) minus RNA Detection	✓	PCR	3' end	2019

信息来源 / PMID: 35352511

尽管目前单细胞研究还尚未完全成熟和真正产业化，从技术发展逻辑、头部企业布局和投融资上，可以预见单细胞的市场前景广阔。

核心应用场景包括三方面：

1) 辅助生殖：基于 MALBAC 扩增技术的单细胞基因组测序已被应用于第三代试管婴儿的胚胎植入前染色体非整倍体检测 (PGT-A)。2020 年 2 月，贝康医疗的国内首个“胚胎植入前染色体非整倍体检测试剂盒” (国械注准 :20203400181) 获批上市，填补了我国三代试管基因检测试剂盒的临床空白。

2) 肿瘤早诊：以浚惠生物为代表，据公开资料，基于特有的单细胞诊断平台，浚惠生物的尿路上皮癌早筛产品已经投入商业化，未来继续布局胃癌、食管癌的早筛、以及胸腹水转移癌症的早诊产品以及基于胎儿细胞的体外无创诊断产品。

3) 免疫药物研发：2018-2022 年，北京大学张泽民教授团队通过单细胞转录组测序分析，与多家药企合作刻画肿瘤免疫图谱和微环境，为潜在的免疫治疗策略及其作用机理提供线索和证据，进而提高新药研发效率，多项工作在 *Cell* 和 *Nature* 等多个知名学术期刊上发表。基因慧认为，单细胞技术契合“同病异治”和“异病同治”的理念及“伞试验”和“篮试验”的模式，对于新药靶点筛选和候选药物的开发将是重要的工具。

表 11：应用场景分类

应用方向	应用领域	应用对象	支付来源	成熟度
科研服务	科研服务	科研机构	科研经费	☆☆☆☆
临床服务	肿瘤的早筛、监察、诊断、治疗	医疗机构	医保/个人	☆☆
	辅助生殖、产前诊断、遗传病治疗			☆☆☆
	临床微生物检测和治疗			☆
	免疫性疾病临床诊断和治疗			☆
	神经系统疾病诊断和治疗			☆
	器官和干细胞移植手术			☆
新药研发	靶标筛选和功能验证	药企研发中心	药企	☆☆
	药效及药物动力学评估			
	精准开发适应症及伴随诊断			
其他	法医	司法机构	机构	☆☆☆
	医美	医疗机构	个人	☆

信息来源 / 基因慧

根据基因慧预测，2022 年全球单细胞分析市场规模估计为 36.6 亿美元。国内市场规模预计 45 亿人民币，主要驱动因素为单细胞建库技术的成本下降、技术迭代及多组学分析整合、下游临床和生物医药应用场景的拓展及检测产品的转化。二线市场可关注标的包括华大智造、10X Genomics、贝康医疗等。

（注：更多详情，请查看 2020 年张泽民教授指导，基因慧联合 Illumina、BD BioSciences、伯豪生物等发布的《2020 单细胞行研报告》）

（3）自动化

根据基因慧参与起草的《临床 NGS 的自动化及常规化共识探讨》（“共识”），尽管 NGS 已成熟应用于 NIPT、肿瘤伴随诊断、胚胎植入前筛查、感染病原体的鉴定等临床领域，但是成熟且普及的应用屈指可数，NGS 在临床覆盖范围远低于市场预期。其中的原因除了有监管政策的不确定性外，核心阻碍可能还包括 NGS 的临床价值和经济价值未得到更大程度的挖掘。更进一步的细节问题之一可能是流程的自动化程度较低，对样品质控、前处理、文库构建和测序流程的标准化和质控工作仍有较大不足，包括：

- 实验环节冗长而难以规范化，例如样本采集、核酸提取和建库等
- 手工操作步骤多、检测周期较长、批间差异较大
- 生物信息分析未标准化
- 数据解读过度依赖主观因素，且缺乏大人群基线数据人工
- 数据管理繁杂，数据挖掘不充分

为了更好地加速 NGS 技术临床常规化应用，共识提出需要在技术、流程及产品方面加速 NGS 自动化，包括以下十个方面：

- 规范化采样
- 自动化核酸提取纯化和建库
- 更灵活的基因测序系统
- 生物信息分析自动化及参考数据库建设
- 临床 NGS 数据解读和遗传咨询常规化
- 整合临床 NGS 结果、表型信息到医疗信息化系统
- LDT 和 IVD 的并存发展
- 降低和分摊 NGS 成本，使其纳入医保
- 加强医患培训和科普教育
- 建立数据安全管理和合规利用规范

基因慧认为，这十点是形成 NGS 自动化体系的基础。因为涉及面较广以及篇幅有限，本节从狭义的自动化角度，着重谈谈从上机到出报告的自动化系统的关键点（举例）：

1) 自动化样本制备：待续代表性系统例华大智造的自动化样本制备平台 MGISP 系列（具体在 5.4 章节详述）。

2) 生物信息的标准化：近几年在不断通过收购和加速器来加强其软件处理能力，包括 BlueBee、Edico Genomics 等公司。

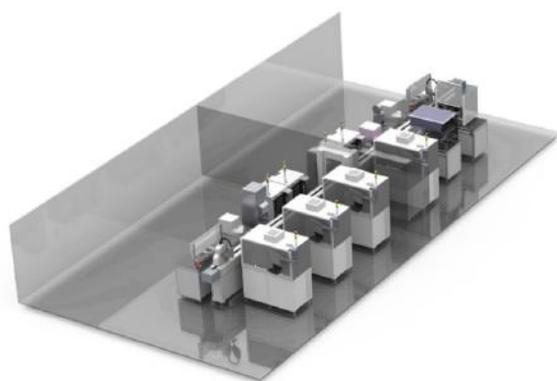
3) 全流程自动化：待续这里比较有代表性的是诺禾致源的 Falcon 系统和华大智造 MGIGLab 系列。

图 17: MGISP 系列



信息来源 / 华大智造

图 18: MGIGLab 系列



MGIGLab-L 文库制备生产线

信息来源 / 华大智造

2.2 生产平台：基因测序、DNA 合成、基因治疗载体

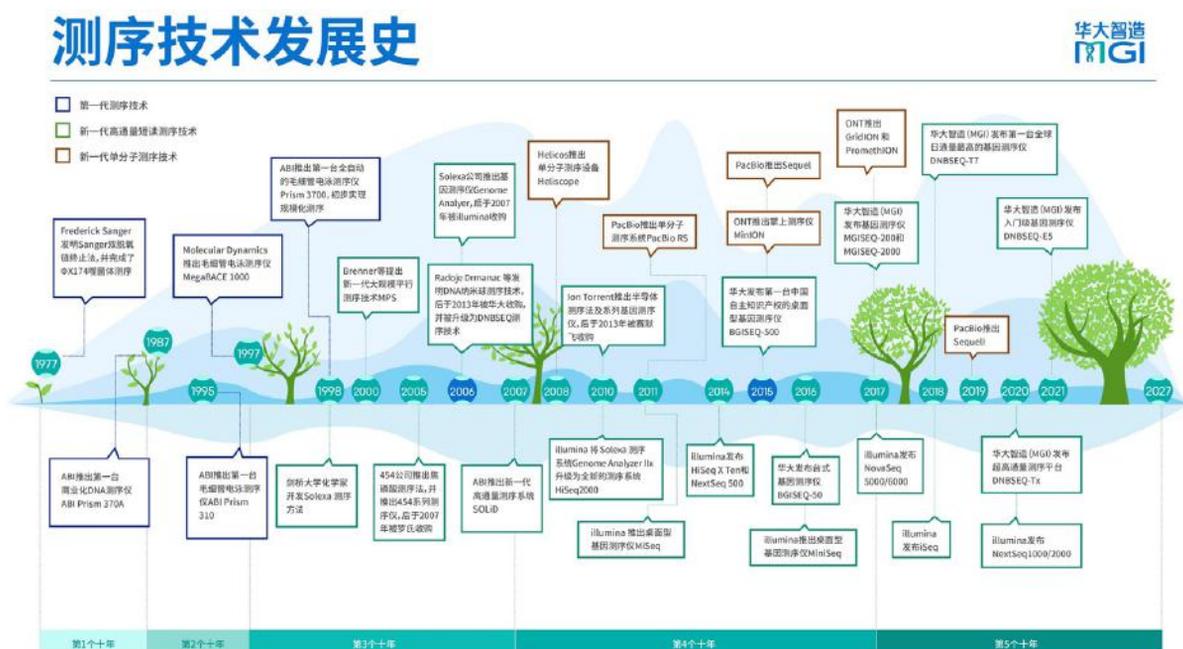
这里的“生产平台”指的是聚焦于基因数据的生产的平台，主要基于基因测序、DNA 合成、基因芯片、数字和定量 PCR、光学图谱、核酸质谱等技术。

(1) 基因测序

从 1975 年 Frederick Sanger 发明的 Sanger 双脱氧链终止法至今，测序技术经历了近 50 年的发展。但从初步规模化到当今主流的大规模平行测序 (Massively Parallel Sequencing, MPS) 仅用了短短的十余年，包括但不限于：

- 焦磷酸测序法 (454 系列测序仪，后于 2007 年被罗氏收购，并于 2014 年停产)
- 半导体测序法 (Ion Torrent 系列测序仪，后于 2013 年被 Thermo Fisher 收购)
- 可逆末端终止测序法 (以 Solexa 测序技术为基础的 Illumina 测序仪)
- 联合探针锚定聚合测序法 (以 DNBSEQ 测序技术为核心的华大智造测序仪)

图 19：测序技术的发展进程



信息来源 / 华大智造

目前测序技术已经历了 Sanger 测序技术、NGS 测序技术和单分子测序技术的变革。

其中 Sanger 测序技术主要依赖 DNA 复制和随机引入双脱氧核苷酸以终止 DNA 复制的原理进行。Sanger 测序反应体系中包括待测 DNA 序列模板、脱氧三磷酸核苷酸 (dNTP)、双脱氧三磷酸核苷

酸 (ddNTP)、测序引物及 DNA 聚合酶等。测序反应的核心就是 ddNTP 的掺入：由于缺少 3'-OH 基团，不具有与另一个 dNTP 连接形成磷酸二酯键的能力，这些 ddNTP 可用来随机中止 DNA 链的延伸，形成分子量大小不一，片段长度不等的混合产物，后续可进行毛细管电泳分离，依次获得长度相差一个碱基的一系列 DNA 序列，从而实现测序目的。这些 ddNTP 上末端连接有放射性同位素或荧光标记的报告基团，因此碱基信号可被自动化的仪器或凝胶成像系统所检测。

NGS 测序技术又称为高通量测序，主要有以下几种技术：焦磷酸测序法、半导体测序法、可逆末端终止测序法、联合探针锚定聚合测序法。

单分子测序的主要技术路线包括零模波导孔技术 (Zero Mode Waveguides, ZMWs) 和纳米孔 (Nanopore) 测序技术。这些技术的特点是无需对待测 DNA 文库进行乳滴扩增、桥式扩增或纳米球扩增等成簇放大反应，可实现较长的测序读长 (read length)、更低的 PCR 偏好和错误率以及实时的 DNA 分子测序，可进一步扩展突变分析的应用场景，提高灵敏度和准确性，降低数据分析的难度和缩短整体检测的流程时间。其中，零模波导孔技术是由美国公司 Pacific Biosciences (以下简称 PacBio) 研发。该技术采用光学模块，基于零波导孔，让光只能照亮固定了单个 DNA 聚合酶/模板分子的纳米孔底部。零模波导孔是一个直径只有 10~50 nm 的孔，当激光打在零模波导孔底部时，只能照亮很小的区域，DNA 聚合酶就被固定在这个区域。只有在这个区域内，碱基携带的荧光基团被激活从而被检测到，大幅地降低了背景荧光干扰。

表 12：测序技术的对比

分类	代表企业	测序原理	优点	缺点
Sanger 测序仪	Thermo Fisher	Sanger 测序法	准确率高且读长较长，能很好地处理重复序列和多聚序列	通量小且成本较高
	Illumina	可逆末端终止法	通量很高	机器造价昂贵
高通量测序仪	Thermo Fisher	连接测序法	通量高，实际成本低	测序时间长，读长短，成本高，碱基组拼接困难
	Roche	焦磷酸测序法	二代测序中读长最长	难以处理重复和多聚区域
	华大智造	联合探针锚定聚合测序法	高通量、高准确性、低重复序列率 (低Dup)	上机文库为环状文库，如采用其他商业试剂盒构建了线性文库，则需采用通用文库转换试剂转换成兼容华大测序平台的单链环状 DNA 文库
单分子测序仪	PacBio	单分子荧光测序	超长读长	准确率低、仪器昂贵
	ONT	单分子纳米孔测序	长读长	准确率低

信息来源 / 基因慧

在最新测序技术研发中，2022年1月，PacBio研发的SBS技术拥有着极低的错配错误率，达到了样本与参考基因组之间的真实变异水平。2021年1月，Illumina研发长读取测序技术，需要1 μ g基因组DNA，可产生长达10 kb的片段。单个文库可产生约600Mb长读取序列数据。

基因测序仪的技术壁垒比较高，国内能够量产临床级基因测序仪的厂商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。

表 13: 测序仪生产企业代表

测序平台	国外	国内
NGS 平台	Illumina Thermo Fisher Roche Diagnostics Genapsys Roswell Ultima Genomics Element Bio Singular Genomics	华大智造（自主研发 & 量产） 赛纳生物 铭毅智造 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）	齐碳科技 真迈生物 安序源（研发中）

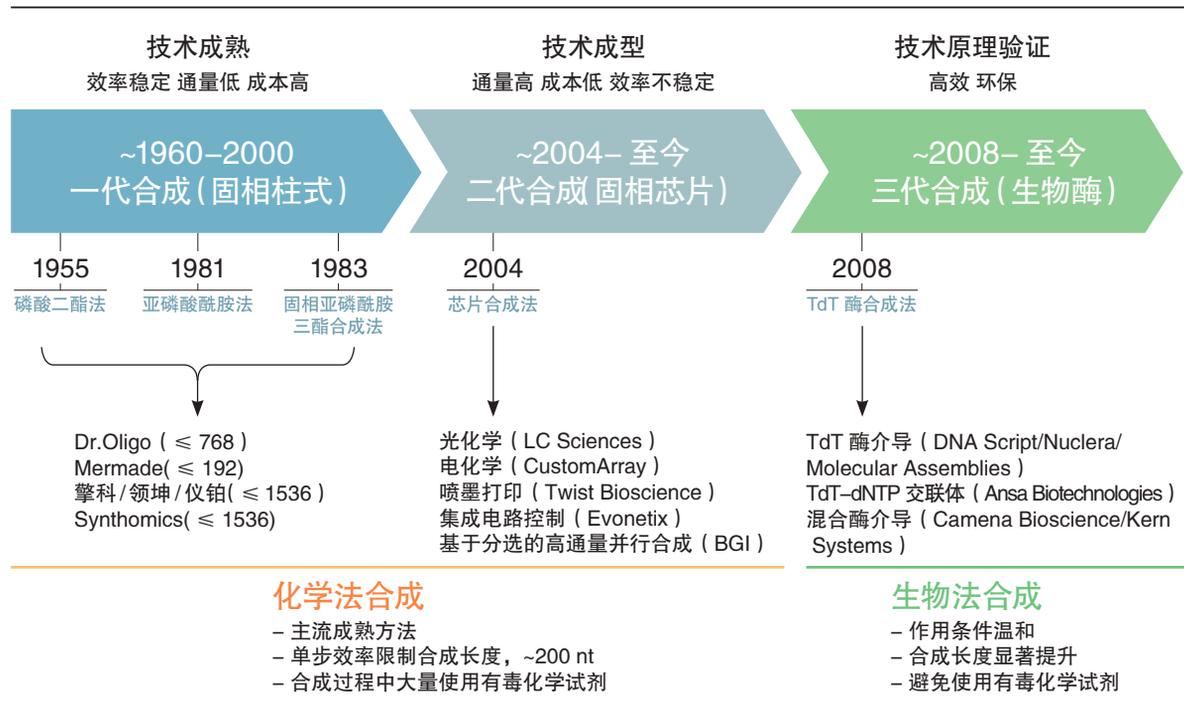
信息来源 / 基因慧

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。目前国外单分子测序代表平台有Oxford Nanopore Technologies、Pacific Biosciences，正从科研向临床和公共卫生扩展应用。国内单分子测序平台代表有齐碳科技、真迈生物。

(2) DNA 合成

DNA合成是基于化学法或酶促法，将脱氧核苷酸单体按事先确定的顺序依次连接起来，形成短链或长链的核酸，应用于引物和探针的生产、合成生物学、基因药物研发以及DNA存储等领域。常规DNA合成方法以单链寡核苷酸合成为基础。目前DNA合成方法包括化学合成和酶促合成两大类。

图 20: DNA 合成技术的进展



信息来源 / 江湘儿等, DNA 合成技术与仪器研发进展概述, 集成技术, 2021

寡核苷酸化学合成起步于二十世纪四十年代末。1955 年, 剑桥大学的 Todd 实验室, 第一次用化学法成功合成了简单二聚寡核苷酸, 并于 1957 年获得诺贝尔化学。化学合成技术相对成熟, 合成方法有亚磷酰胺三酯合成法, 光化学脱保护合成法、电化学合成法、氢磷酸酯合成法、两步合成法、双碱基单体合成法等。目前, 亚磷酰胺三酯合成法是最为广泛使用的寡核苷酸合成法, 也是目前国内外主流 DNA 合成仪采用的合成方法。

从合成的基本技术原理上来说, “亚磷酰胺三酯法” 仍是目前主流的寡核苷酸化学合成的原理基础。而从设备平台上, 根据不同的应用场景, 可具体分为三个不同的层面:

柱式法固相合成和芯片合成: 前者仍然是商用 Oligo 合成的主流技术平台, 以 IDT 和生工生物作为国内外的行业代表企业; 后者以 Twist、安捷伦、迪赢等公司为代表, 主要用于超高通量 Oligo Pools 的合成;

超微量、微量、常规量和大规模合成: 超微量和微量分别为 fmol 和 pmol 级, 主要用于 CRISPR 基因编辑、基因库和 NGS 靶向捕获领域; 常规量为 nmol 级, 大量应用于常规 PCR 和荧光定量 PCR 上; 大规模合成一次可达 μmol 级, 主要用于医药诊断行业的工业原料;

低通量、中通量和高通量合成: 柱式法自动合成仪多以 48、96、192 和 768 通量为主, 最高可达 1536 通量; 而基于半导体芯片为固相载体的芯片合成, 能一次性合成数万条乃至上百万条寡核苷酸, 在大幅提高合成通量的同时, 极大降低了单位碱基的合成价格。

表 14：寡核苷酸芯片合成和固相合成的区别

合成方式	芯片合成	固相合成
合成通量	一张芯片可合成万以上条 Oligos	单机最高 1536 通量
合成产量	超微量 (fmol) ~ 微量 (pmol)	微量 ~ 大规模 (pmol~ μ mol)
保真性验证	只能通过高通量测序来进行验证	每条寡核苷酸均进行质谱验证
使用成本	探针条数越多成本越低	成本恒定不受条数影响
修饰基团	修饰基团单一，无法在合成过程中进行修饰	修饰种类丰富多样，可灵活修饰在 Oligo 的 5 端、3 端和中间
应用场景	Crisper 基因编辑、NGS 靶向捕获、高通量基因合成	PCR/qPCR、多重 PCR、等温扩增、Fisher 原位杂交、NGS 靶向捕获、NGS 接头引物
代表公司	Twist、安捷伦、迪赢生物、华大基因	IDT、生工生物、擎科生物

信息来源 / 生工生物

DNA 合成仪是 DNA 合成的核心装备。自上世纪九十年代起，英美等国基于经典化学合成法原理基础上开始了 DNA 合成仪的研发与商业化，经历了从第一代柱式合成仪到第二代高通量芯片合成仪的两个关键性时期。

● 一代柱式合成仪

柱式合成仪的合成载体为柱状管道合成柱，内部填充的可控多孔玻璃 (CPG) 为真正的反应介质，通过电脑程序控制试剂加入与 CPG 反应，最终合成单链 DNA。

目前，具有柱式 DNA 合成仪自主研发和生产能力的研究机构及企业主要集中在发达国家和地区，包括美国的 GE、ABI、Beckman Coulter 等公司，德国的 K&A Laborgeraete、PolyGen 等公司，韩国的 Bioneer 公司，丹麦的 TAG Copenhagen A/S，日本的瑞翁医疗株式会社等。

此外，由于近几年寡核苷酸合成需求的不断提升，中国市场也涌现出多家如擎科生物、江苏领坤、仪铂等多家开发一代柱式合成仪的公司。

表 15：一代柱式合成仪代表性公司概况

国家	公司	官网
美国	GE	https://www.gehealthcare.cn/
	ABI	https://www.thermofisher.cn/cn/zh/home/brands/applied-biosystems.html
	Beckman Coulter	https://www.beckmancoulter.cn/
	Biolytic	https://www.biolytic.com/
	Bioautomation	https://bioautomation.com/
	Synthomics	https://tracxn.com/d/companies/synthomics.com
中国	擎科生物	https://tsingke.com.cn/
	江苏领坤	http://www.richcon-biotech.com/
	鼎国昌盛	http://www.dingguo.com/
德国	K&A Laborgeraete	https://www.dna-synthesizer.de/company/
	PolyGen	http://www.polygen.de/index.html
韩国	Bioneer	https://eng.bioneer.com/
丹麦	TAG Copenhagen A/S	http://tagc.dk/
日本	瑞翁医疗株式会社	https://www.zeonmedical.co.jp/c/

信息来源 / 深圳华大生命科学研究院

● 二代柱式合成仪

芯片合成仪，即以芯片为 DNA 合成载体。单张芯片可实现成千上万条长度不等的单链 DNA 合成。该类型设备可在提供高通量合成的同时降低试剂的消耗，初步实现低成本高通量的寡核苷酸合成。

目前国际上的高通量合成仪，根据其合成原理主要包括五类：

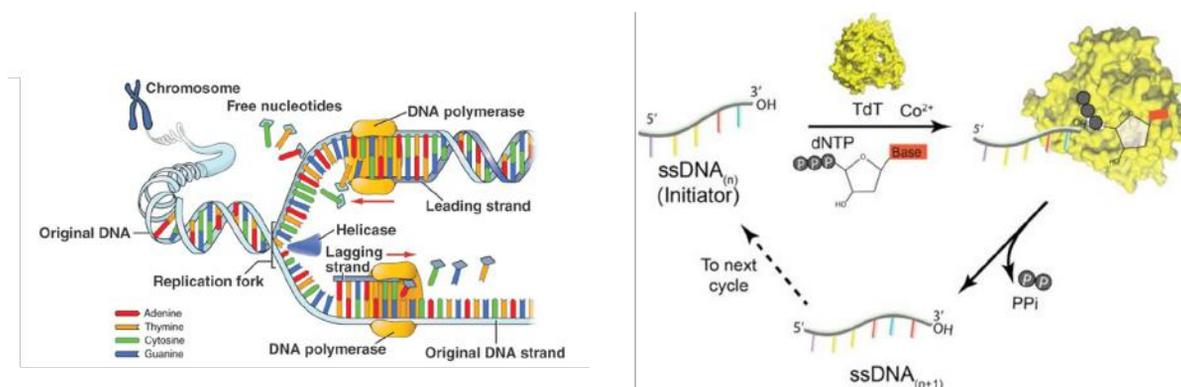
表 16：二代高通量芯片合成仪代表性公司概况

代表性公司	国家	发布年份	技术原理	错误率	优点	缺点
LC-Sciences	美国	2006	光化学	~5%-10%	合成通量较高，单芯片合成通量 4-30K；试剂消耗量少，单碱基合成成本较低。	合成效率有待进一步提升；微流控芯片设计加工制作复杂。
Custom Array	美国	2011	电化学	~3%-12%	合成通量高，单芯片合成通量 12-90 K；试剂消耗量少，单碱基成本低。	合成稳定性差，错误率高；芯片集成度高，加工复杂；仅适用于寡核苷酸库合成。
Twist Bioscience	美国	2013	喷墨打印	~5%	合成通量高，单芯片通量可达百万；合成稳定性较好，错误率较光化学及电化学原理低。	单条寡核苷酸合成产量极低
Evonetix	英国	2016	集成电路控制	不详	合成通量很高，扩展提升相对简单方便，官方宣称可达亿级；可实现原位组装和纠错；暂未发布设备，实际应用效果有待观察。	试剂消耗量较大，物料和时间成本并不占优势；芯片集成度很高，加工复杂。
华大	中国	2020	基于分选的高通量并行合成	~1%-3%	合成通量较高，可达万级，扩展相对简单方便；合成质量稳定，错误率低；芯片加工简单，且可重复使用，单碱基成本低；产物形式灵活，可单条交付或寡核苷酸库交付。	芯片物理兼容性有待进一步提升。

信息来源 / 深圳华大生命科学研究院

传统亚磷酸胺化学合成法受化学反应效率限制，DNA 合成产物长度仅能达到约 200-250 nt，极大地限制了下游应用。合成过程中涉及强酸、强氧化剂，产生较多对环境有害的化学废液，导致后续处理费用高昂。而近几年出现的生物酶法 DNA 合成技术通常在水相环境下进行，可有效避免上述问题，并有望以更低的成本合成更长的 DNA 分子。

图 21：左：体内 DNA 依赖模版的合成；右：DNA 末端转移酶的合成原理



信息来源 / online-sciences.com/(左)Deshpande, S et al., Nature Communication, 2019(右)

酶促合成核心技术有：1)TdT 酶介导的酶促合成反应；2)TdT-dNTP 交联体介导的酶促合成反应；3)混合酶介导的酶促反应；

目前，在研发酶促合成技术中，国外企业占据优势，代表企业有 Molecular Assemblies、Nuclera、DNA Script、Camena Bioscience、Ansa Biotechnologies、Kern Systems。国内市场起步较晚，2022 年，中国科学院天津工业生物技术研究所研究团队利用改造获得的合成酶创建了二步循环酶促 DNA 合成技术。

表 17：主流酶促 DNA 合成公司概况

公司	国家	成立时间	合成策略	优点	缺点
Molecular Assemblies	美国	2013	TdT 酶介导的酶促反应，修饰后的核苷酸可通过添加特定化学基团的试剂来终止反应	准确性较高	因需要同时保证酶效、单体与酶的结合率、保护基的阻断率及脱保护率，化学修饰基团筛选和蛋白质筛选改造难度大
Nuclera	英国	2013			
DNA Script	法国	2014			
Camena Bioscience	英国	2016	基于三核苷酸异构体及特定组合的酶	准确性较高	因制备工艺流程复杂，涉及多步反应，制备成本高
Ansa Biotechnologies	美国	2018	TdT 酶与核苷酸偶联	避免 TdT 酶与修饰核酸结合的难点	TdT 酶消耗量大
Kern Systems	美国	2019	通过添加可与 TdT 酶竞争的三磷酸腺苷双磷酸酶	免修饰策略	无法严格控制碱基的添加与终止，合成错误率较高

信息来源 / 深圳华大生命科学研究院

(3) 基因治疗载体

基因治疗是指将外源正常基因导入靶细胞，以纠正或补偿异常和缺陷基因引起的疾病，达到治疗目的。而基因治疗载体是将目的基因送入细胞内的工具，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

病毒类载体主要包括逆转录病毒、慢病毒、腺病毒、腺相关病毒、疱疹病毒载体等，并且病毒载体具有递送效率高、组织特异性、可插入宿主基因组等特点。目前，基因疗法中腺相关病毒(AAV)载体因其安全性较好，是最常用的病毒载体。

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改造。

表 18：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
侵染细胞类型	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	对神经元侵染效率高
局限性	容量小	会引起免疫排斥	潜在致瘤性	潜在致瘤性	在神经元中表达时间短
优势	低致病性和低免疫排斥	能有效侵染大多数细胞	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

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漏泄表达的问题，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 rev3 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): HSVs 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源 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 片段长度较短等原因，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。

2.3 分析工艺：软件及数据库、云平台、区块链

这里的分析工艺主要指的是 IT 基础设施，其中包含基因云平台、软件和数据库、以及基因数据计算、存储、传输、管理的新型网络基础设施。

(1) 软件及数据库

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 19）；数据库是为特定功能分析建立的参考数据集。

表 19：NGS 数据分析软件工具举例

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/

软件工具	网址
ExomeCNV	http://secure.genome.ucla.edu/index.php/ExomeCNV-User-Gui-de
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)	
ibd2.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://derisi1lab.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-Sep	http://www.alexaplatform.org/alex-seq/index.htm
Cufflinks	http://cufflinks.cbcb.umd.edu/

信息来源 / 《测序技术的个性化医学检测应用技术指南》

表 20: 常见的生物信息分析数据库举例

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
	基因变异与解读证据关联知识库	VarClear 知识库 www.varclear.com
	基因组聚合数据库	gnomeAD http://gnomad-sg.org
中国西湖大学生物数据银行	WBBC https://wbbc.westlake.edu.cn	
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

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 类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，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。贝康医疗于 2022 年 6 月获批的胚胎植入前染色体非整倍体分析软件与其相应的 PGT-A 试剂盒配套。

表 21：获批的生物信息分析软件举例

序号	注册证号	公司	分析软件名称
1	浙械注准 20202210848	杭州诺辉健康科技有限公司	KRAS 基因突变及 BMP3/NDRG4 基因甲基化和便隐血联合监测分析软件
2	粤械注准 20222210048	广州燃石医学检验所有限公司	BRCA1 和 BRCA2 基因突变测序数据分析软件
3	粤械注准 20192210930	广州燃石医学检验所有限公司	非小细胞肺癌突变基因分析软件
4	湘械注准 20212211850	湖南思路迪生物科技有限公司	人类 6 基因突变分析软件
5	苏械注准 20212211534	臻悦生物科技江苏有限公司	肿瘤基因检测数据管理软件
6	湘械注准 20202211456	圣湘生物科技股份有限公司	BRCA 基因遗传突变检测分析软件
7	湘械注准 20202211456	圣湘生物科技股份有限公司	NGS 基因检测信息分析软件
8	苏械注准 20202210249	南京世和医疗器械有限公司	非小细胞肺癌基因突变分析软件
9	苏械注准 20192210016	苏州吉因加生物医学工程有限公司	非小细胞肺癌基因突变分析软件
10	闽械注准 20192210052	厦门艾德生物医药科技股份有限公司	人类 12 基因突变分析软件
11	鄂械注准 20192212822	华大生物科技有限公司	非小细胞肺癌基因突变分析软件
12	苏械注准 20222211356	苏州贝康医疗股份有限公司	胚胎植入前染色体非整倍体分析软件

信息来源 / NMPA；制表 / 基因慧

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。

(2) 云平台

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、华大智造、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 22：基因云服务平台举例

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 Bridges 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

(3) 区块链

区块链是比特币技术中的核心部分，能够记录所有的交易数据。区块链健康是指在健康相关的应用程序上使用区块链技术，用来存储、分析数据，作为健康管理和健康预测。随着个人基因组学的快速发展与研究需求，基因数据共享已逐步成为当前医疗发展的趋势。基于基因组学数据，医疗机构可以实现精准医学以及个性化医疗。

根据人类组区块链（HGBC）的《基因价值生态链白皮书》，快速发展的基因测序技术和大幅下降的测序成本，极大推动了生命科学研究，但行业仍有许多未满足需求。基因行业可以借助区块链的技术优势，重塑产业链，打造以用户为中心的全新的协作模式。

目前，人类基因组区块链 HGBC 项目有：Shivom 项目、GHT 基因链生命银行、GENE 项目、世界基因链（DNAC）、HGBC- 基因价值生态链项目。

“GHT 基因链生命银行实验室”在美国成立，致力于打造全球领先的“生命银行”，构建有关基因服务的下一代区块链智能基因数据库。GHT 基因链不仅为世界各地的个人基因数据进行安全存储，平台通过与医院、DNA 研究机构合作，能够为有遗传家族史、癌症患者等提供帮助。还可以用于孕前检测、产前检测、新生儿检测等，对新生儿遗传病进行筛查，做到疾病早预防。

世界基因链（DNAC）未来设想分为 1.0 和 2.0 两个阶段。在 1.0 阶段，主要将人的基因数据作为其应用于商业架构的主体。每个人的基因数据在被解读、存储之后，会为用户提供各种个性化的服务，包含精准医疗、食品安全、运动健康、疾病预防等等；在 2.0 阶段，基因测绘范围将扩大到动植物、微生物、细菌、病毒等，为人口与健康、农业高新技术、生态环境、食品和化学工业等领域的发展提供更多的依据。

国内代表的是复旦大学“国际人类表型组计划”，该计划将系统刻画健康、亚健康、疾病、特殊才能人群的表型特征，实现遗传与发育基础研究与健康管理及医疗应用的接轨，发展个性化健康调控策略和个体化防诊治医疗方案，为精准医学、精准健康和大健康产业的跨越发展提供原创性成果。

表 23: 基因数据结合区块链应用列表

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

目前代表的基因大数据结合区块链的企业有 Illumina、Nebula Genomics、DNAtix、Shivom、EncrypGen、Zenome、华大智造、基云惠康等。

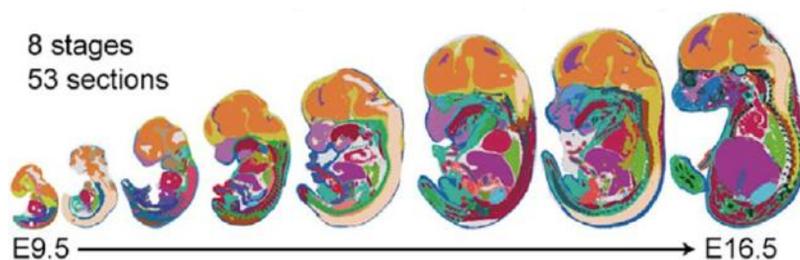
综上所述, 区块链在基因组学的应用尚在早期, 在商业化、监管政策上存在着许多不足, 但区块链的去中心化、记录不可篡改性 and Token 激励机制特点非常适用于基因数据的流转和确权。

2.4 前沿方向：时空组学、基因编辑、DNA 存储

(1) 时空组学

时空组学技术是在单细胞转录组测序的基础上，通过空间解析转录组学的方法，定位细胞及其组学信息在组织中的空间位置的技术。该技术应用的研究方向包括人类器官结构解析、人类疾病研究、胚胎发育、物种演化这四大方向。

图 22：小鼠胚胎第 9.5–16.5 天的时空图谱



小鼠胚胎第 9.5–16.5 天时空图谱

信息来源 / 华大时空官网

2020 年，空间全转录组测序技术被 Nature Methods 评为年度技术方法；2021 年 1 月，深圳华大生命科学研究院自主研发的全新空间转录组测序技术，研究团队结合了 DNA 纳米球（DNB）芯片和原位 RNA 捕获技术开发了大视场纳米级分辨率时空组学技术（Stereo-seq）。2022 年 5 月 5 日，时空组学联盟（STOC）在深圳宣布成立，首期成果为实现了全球首批生命全景地图的绘制。

根据深圳华大生命科学院研究团队在 *Ce11* 期刊发布的研究成果，（Doi: 10.1101/2021.01.17.427004）时空组学技术流程一共分为六步：

- 将含有随机条形码序列的 DNA 纳米球（DNB）沉积在经过光刻蚀刻的芯片上，芯片刻有网格图案的点阵列，其中 DNB 有效地停靠在這些点中，每个点的直径约为 220 nm，具有中心距为 500 或 715 nm；

- 与基于珠子的方法相比，使用滚环扩增放大产生的标记为 DNB 的随机条形码取得更大的空间条形码池，同时保持序列保真度。然后对阵列进行显微照相，用引物孵育并测序，以获得包含每个蚀刻 DNB 的坐标编码（CID）的数据矩阵；

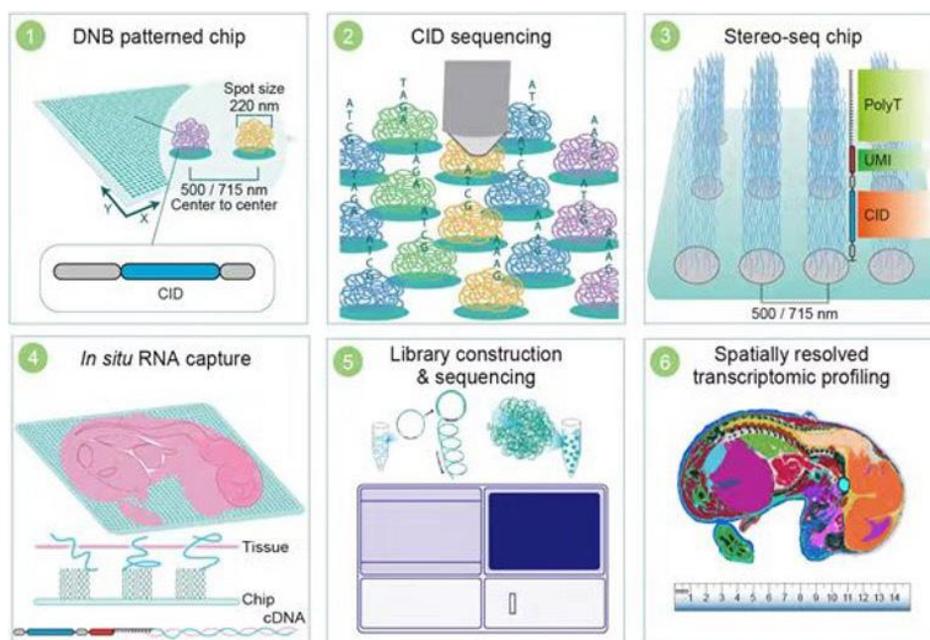
- 通过与 CID 杂交，在每个点上连接分子编码（MID）和含有寡核苷酸的 polyT 序列；

- 捕获组织 polyA 尾 RNA，这是通过将新鲜氮气冷冻组织切片加载到芯片表面，然后进行固定、渗透，最后进行逆转录和扩增；

- 收集扩增后的 cDNA，作为制备文库的模板，与 CID 一起进行测序；

- 对测序数据进行计算分析，可以实现空间分辨的转录组学研究，其分辨率为 500 或 715nm。

图 23: 时空组学流程图



信息来源 / <https://doi.org/10.1101/2021.01.17.427004>

研究表明时空组学是一种空间分辨的转录组技术，具有纳米级分辨率、厘米级全景视场、高灵敏度。预计时空组学将有 RNA 测序之外的其他应用，特别是空间分辨表观基因组学（例如，染色质可及性分析和 DNA 甲基化检测）和基因组测序。因此，通过生成全面的健康和患病身体图谱以及进化和器官发育图谱，时空组学及其未来的技术变化将为多个研究领域带来高度变革。此外，时空组学有可能进入常规临床实践，作为补充医学成像和组织病理学数据的非凡诊断工具。

除上述研究之外，深圳华大生命科学研究院联合多家机构发布了全球首批生命时空图谱。研究人员利用华大自主研发的时空组学技术 Stereo-seq，首次绘制了小鼠、斑马鱼、果蝇、拟南芥四种模式生物胚胎发育或器官的时空图谱。

除了应用在小鼠、斑马鱼、果蝇等，研究人员还开发出适用于植物的单细胞空间组技术，并将此技术应用于植物叶片细胞的空间组学研究。时空组学也将应用于植物基础科学研究和作物育种研究，如在水稻、小麦和玉米等作物的种子发育和抗旱、耐高温和耐盐等机制解析中进行优势关键基因的挖掘。

另外，研究人员还运用时空组学绘制包括猴脑时空组图谱、蝶螈脑再生时空图谱、肿瘤发生过程时空组图谱等，为脑科学研究和肿瘤研究提供了强有力的工具。

时空组学作为新兴技术，实现了在时间和空间维度上细胞的绘制，让我们可以观察到正常状态 and 疾病状态下分子和细胞的分布及细胞之间的互作情况。因此，时空组学技术预计将给生命科学和医学研究带来巨大的推动作用。

(2) 基因编辑

基因编辑，就是对目标基因及其转录产物进行编辑（定向改造），实现特定 DNA 片段的加入、删除，特定 DNA 碱基的缺失、替换等，以改变目的基因或调控元件的序列、表达量或功能。

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。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。

表 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

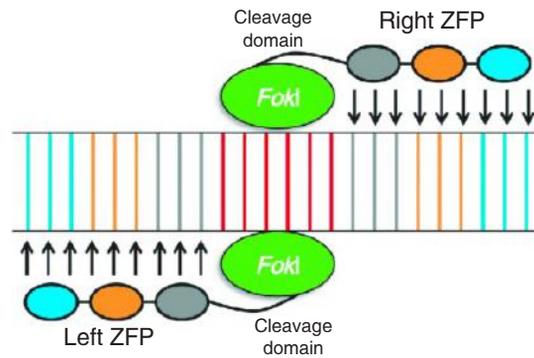
信息来源 / 基因慧

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 24：锌指核酸酶的作用原理



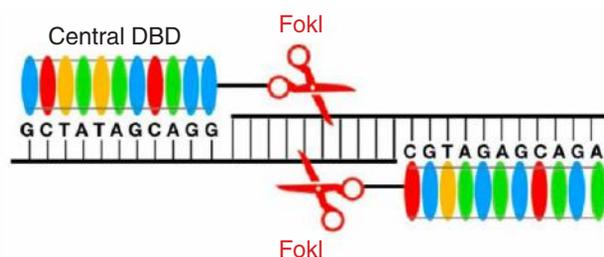
信息来源 / Cecilia L et al. ,Front Plant, 2017

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 25: 转录转录激活子样效应因子核酸酶作用原理



信息来源 / bitesizebio.com

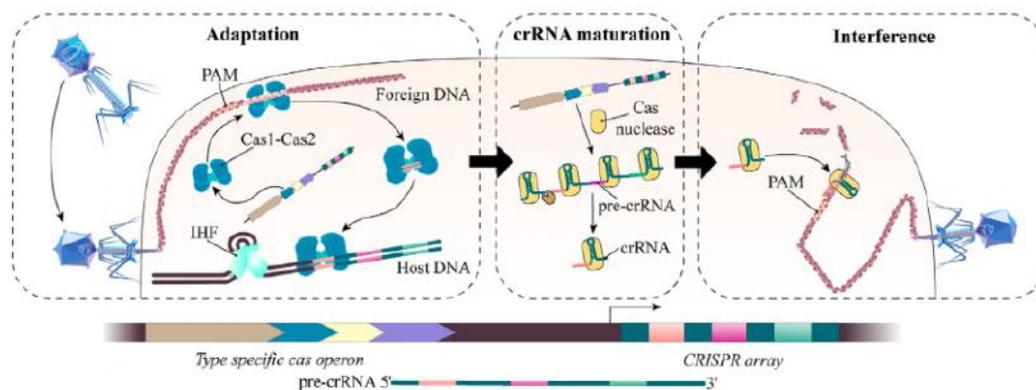
CRISPR/Cas 中的 CRISPR 即成簇规律间隔短回文序列，由间隔排列的 repeat 序列和 spacer 序列组成，每两个 repeat 序列中间夹着一个 spacer 序列。repeat 序列在同一细菌中基本不变，而 spacer 序列则来自于曾入侵细菌的外源基因。而 Cas 也被称为 CRISPR 关联蛋白 (CRISPR associated, Cas)，在 CRISPR/Cas 系统中起着识别并切割靶基因的作用。根据编码 CAS 蛋白的基因以及核酸酶复合物的性质，CRISPR/Cas 系统分为两大类，在 1 类系统 (IV 型、III 型和 I 型) 中，由多个 Cas 蛋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) 单向引导 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 (interference) 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 interference 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 26: CRISPR / Cas 作用原理



信息来源 / Wang Z et al., View, 2020

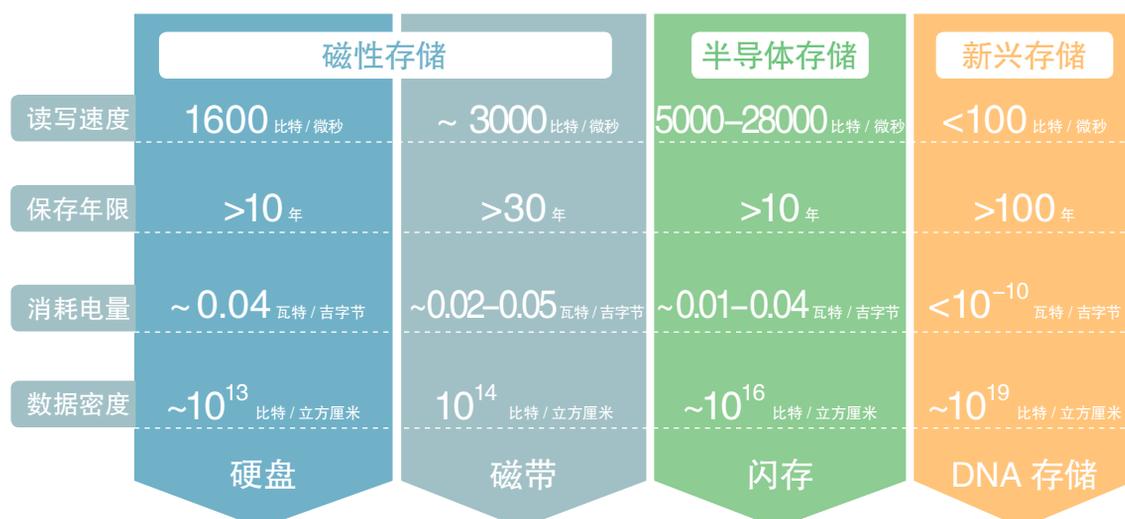
目前，因其方便、简单、灵活的特性，CRISPR/Cas9 已被广泛用于基因编辑和基因治疗中。但在实际运用中，脱靶现象、Cas9 蛋白活性以及如何有效地进行传递，仍是在今后研究中需要考虑的问题。

(3) DNA 存储

2021 年，科技部发布了《十四五国家重点研发计划》，在 BT 和 IT 融合专项中，新型存储媒介 DNA 存储将作为重大计划之一。

现有存储媒介受限于存储密度、存储介质的使用年限、能源消耗、保存寿命，在日益倍增的数据存储数据的现状下，现有存储媒介升级速度已显著落后于数据量的增长速度，而 DNA 存储的出现能有效解决现有存储媒介的不足。

图 27: 存储介质的对比



信息来源 / Extance, A. How DNA could store all the world's data. 2016, 基因慧制图

DNA 存储的概念最早可追溯到 20 世纪 60 年代，美国著名科学家、控制论的创始人诺伯特维纳 (Norbert Wiener) 和苏联科学家米哈伊尔内曼 (Mikhail Neiman) 几乎同时独立提出利用 DNA 可以存储数据的概念。

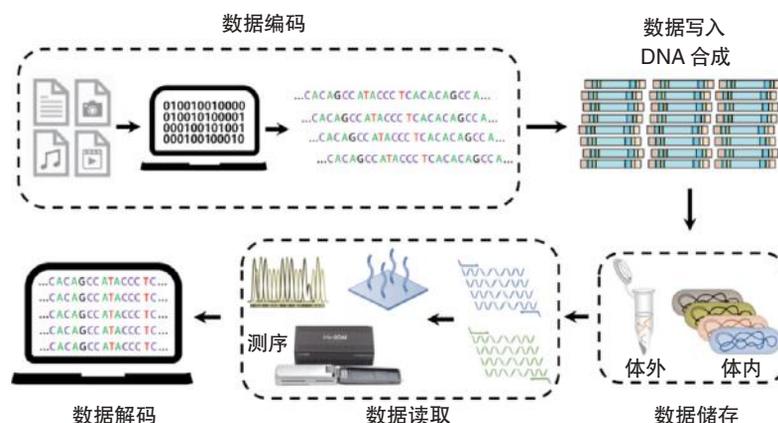
表 25: DNA 存储的历史

时间	研发团队	存储容量 (MB)	研发成果
20 世纪 60 年代	Wiener、Neiman	—	遗传存储器的概念推出
1988	Joe Davis、哈佛大学	0.000004	将数字 0 和 1 映射到 DNA 的四个碱基
1999	奥地利电子音乐节	0.00009	编码来自 Genesis 的文本
2003	太平洋西北国家实验室	0.0001	“这是一个小世界”的部分内容
2005	ATUM	0.0001	诗歌“Tomten”
2009	多伦多大学	0.0002	文本、音乐、图片
2010	J.Craig Venter 研究所	0.0009	合成基因组水印
2012	哈佛大学	0.66	书籍和 JavaScript
2013	欧洲生物信息学研究所	0.74	诗歌、演讲、论文
2016	哈佛大学、Technicolor	22	MPEG 格式压缩电影
2017	微软、华盛顿大学	200	世界人权宣言、音乐视频、种子数据库
2018	微软、华盛顿大学	400	未知
2019	Catalog 公司	16000	存储 16GB 的维基百科数据

信息来源 / 基因慧

主流的 DNA 存储是基于 DNA 的四种碱基(A、G、C、T)来映射 0 和 1,通过信息编码来进行存储，这是一个数字信号到化学信号的过程。相对传统介质，DNA 存储基于分子流存储信息流，加上它的非周期性晶体等结构特点以及生物属性，因此 DNA 存储极其稳定且存储密度高。

图 28: DNA 存储流程



信息来源 / 滕越等，DNA 数据存储技术原理及其研究进展，生物化学与生物物理进展，2021

现有技术框架下，DNA 存储主要由 6 个步骤构成，包括：编码、合成、保存、获取、测序、解码（部分 DNA 存储技术不涉及获取步骤）。

1) 编码：将数字文件中的二进制数据提取出来，并按一定规则转换为 DNA 碱基序列（包括但不限于自然碱基）。

2) 合成：通过化学原理或生物酶法原理，利用柱式合成、点阵芯片、半导体芯片等方式根据编码步骤获得的 DNA 序列进行从头人工合成。

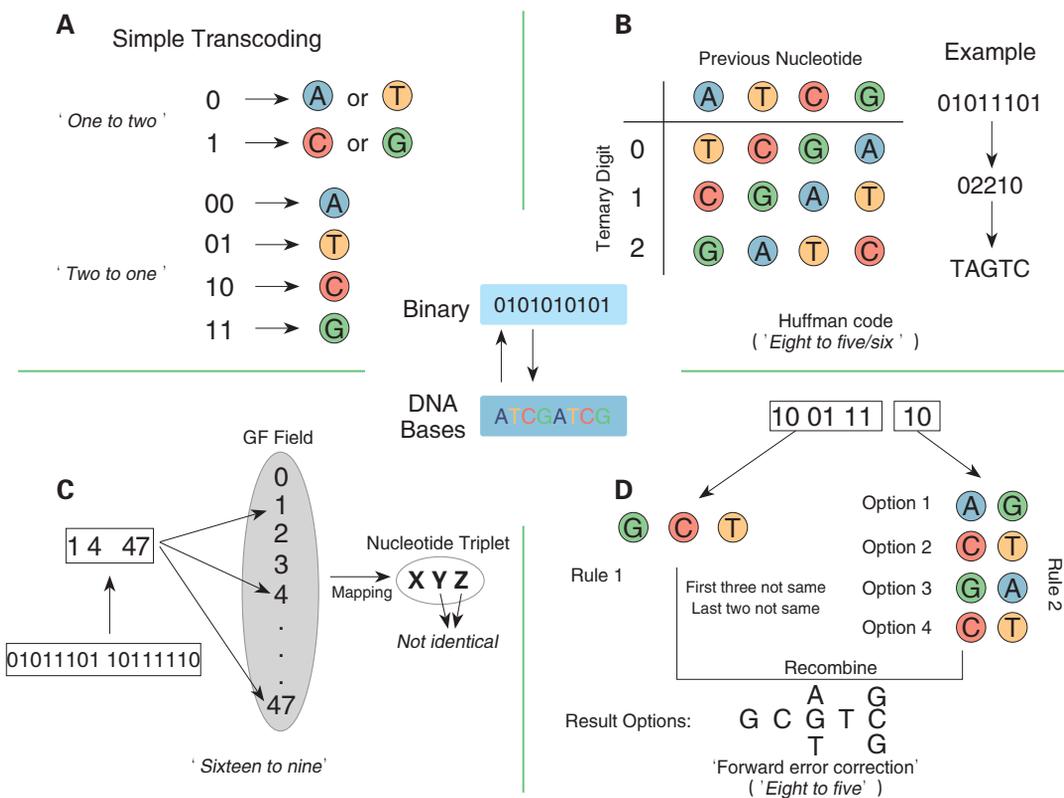
3) 保存：通过体外溶液/干粉、活细胞内、不同类型媒介封装等方式，对携带信息的海量 DNA 分子进行长期稳定存储。

4) 获取：通过利用如多重 PCR、生物素-亲和素序列特异性磁珠捕获等方式，完成全部或部分编码 DNA 分子的获取，用于下一步数据恢复。

5) 测序：将获取的 DNA 分子通过 Sanger、高通量测序、单分子等方式进行 DNA 分子序列测定。

6) 解码：对测序获得的 DNA 序列进行生物信息分析，根据编码规则对 DNA 碱基序列进行解码并得到原始数字文件的二进制数据，最终实现信息恢复。

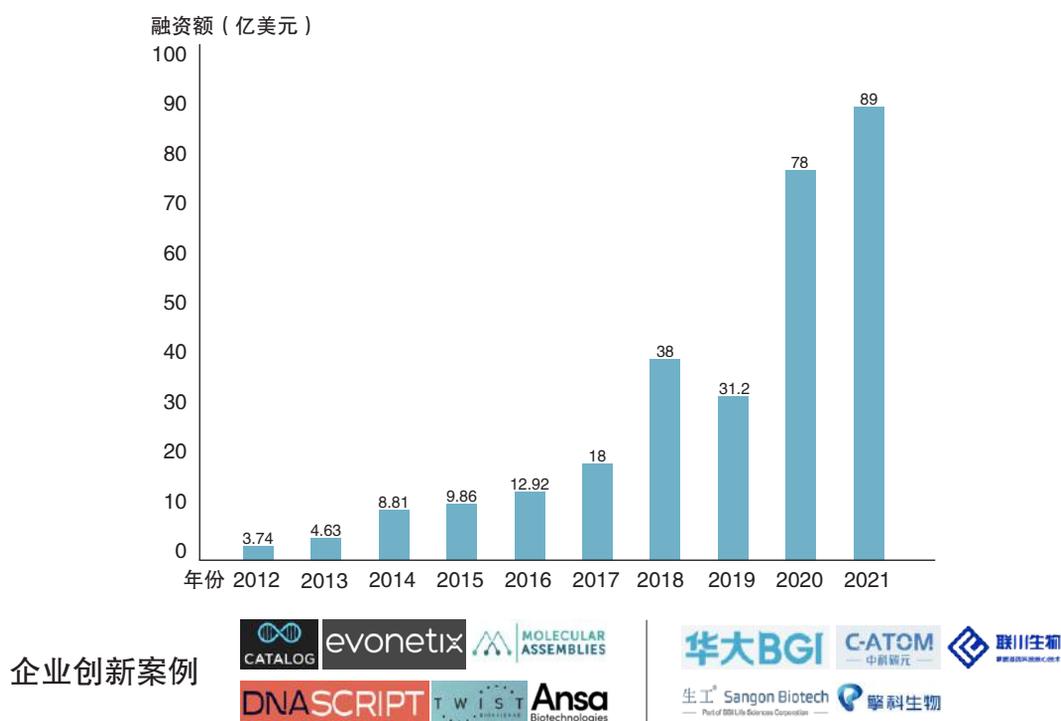
图 29：DNA 编码



信息来源 / Ping et al., Gigascience, 2018

自 2002 年以来，DNA 存储的基础研究发展迅速，资本已经开始关注相关研究结果；在 2011 年，应用开发也得以快速发展，小部分资本开始进行投资；在 2015 年，产业投资快速发展，融资额接近 10 亿美元；在 2021 年，国家以及社会资本开始大幅度资助或投资合成生物学行业，融资额已达到 89 亿美元。

图 30：2012–2021 年合成生物学企业融资额



信息来源 / 基因慧

在 2012–2021 年期间，合成生物学企业融资额从 3.74 亿美元快速增长至 89 亿美元，CAGR 为 42.22%，其中 64% 的企业专注于 DNA 合成领域。

国外 DNA 存储代表企业有 DNA Script、Iridia、Molecular Assemblies、Catalog、Ansa Biotechnologies、Customarray 等，其中国外 DNA 存储代表企业关注的方向有酶促 DNA 合成、DNA 编码算法、化学合成等。

国内 DNA 存储代表企业有华大、擎科生物、联川生物、生工生物、腾讯云、中科碳元、密码子、华为云等。其中在细分方向上，国内代表的融资企业专注于微阵列 DNA 合成，DNA 化学合成，DNA 编码算法等。

在应用层面上，DNA 存储应用于大数据存储，新型数据加密、分子追踪系统、基于 DNA 计算的分子诊断计算。目前 DNA 存储主要适用于冷数据的长期归档，同时 DNA 存储能有效的实现数据中心绿色低碳。

DNA 存储行业的难点仍然在于 DNA 合成领域，在 DNA 存储领域，如何降低合成成本以及提高合成的效率是资本市场重点关注方向。在未来，DNA 存储的发展将促进 DNA 合成和测序技术的迭代升级。诚然，当前 DNA 存储的读写成本依然高昂，但是随着 DNA 合成新技术持续进步，测序走向 Pb 级规模，其读写成本正持续下降。在数据存储需求的驱动下，DNA 合成和测序新技术将快速成熟和发展，带动产业升级，为低成本 DNA 存储赋能，为生命科学研究助力。

三、核心应用



3.1 传染病病原微生物核酸检测

根据《感染病学》（陈艳成、重庆大学出版社）的定义，感染性疾病是由病原生物（包括病原微生物、医学寄生虫及某些节肢动物）侵入人体引起，并且能人传人或由患病动物传染给人的两大类疾病，它不仅包括传统的传染病与寄生虫病，还包括由微生物、寄生虫及某些节肢动物（如羊狂蝇、羊皮蝇、舌形虫及疥螨等）引起的人体各组织器官的感染。

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。在过去一个世纪以来，全球发生了多次传染病，其中包含鼠疫、天花、流感、艾滋病等，带走了数亿人的生命。在近代，严重急性呼吸综合征（SARS）、高致病性禽流感、甲型 H1N1 流感、新型冠状病毒对全球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，截至 2022 年 4 月 10 日，全球新冠病毒确诊病例数超过 4.96 亿、死亡病例超过 600 万例。而新冠病毒之后的猴痘病例，根据世界卫生组织统计数据，截止 2022 年 8 月，全球猴痘病例数超 3.5 万例，其中包括 12 例死亡病例。

在感染性疾病领域中，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。

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。

在诊断感染性疾病的技术上，目前主要有：培养、免疫学检测、核酸检测、质谱。从多方面综合考虑，核酸检测是最优方案，培养是最普及方案，免疫学和质谱可作为辅助手段联合使用。

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。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。自新冠疫情爆发以来，以核酸检测为主的技术被广泛应用，因为测序会测出样本中所有的微生物，而不是像 PCR 那样单一靶标，所以被称为 mNGS 宏基因组学分析，这项技术最大的优势是解决 PCR 检测靶标相对单一的问题，可以检出未知病原体。

mNGS 是对患者样品中微生物和宿主遗传物质的全面分析，正在迅速地从研究转移到临床实验室。mNGS 正在改变医生诊断和治疗传染病的方式，其应用范围广泛，包括抗菌素耐药性，微生物组，人类宿主基因表达和肿瘤学。mNGS 已成为精确诊断传染病的关键驱动力，推动了精确医学工作在该领域的个性化患者护理。尽管 mNGS 是一项极具应用前景的技术，但目前仍存在着许多问题，比如：人源 DNA 干扰、阳性判断的 cut-off 值、室内质量的控制、检测的费用等问题。

病原微生物宏基因组测序国外代表公司有 IDbyDNA、Karius 等，国内代表公司有华大基因、杰

毅生物、微远基因、锐翌生物、金匙基因等。

随着新冠疫情的好转，测序成本的进一步降低，核酸检验领域的市场规模将呈现下降趋势，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。

3.2 孕前、胚胎植入前及产前基因检测

随着三胎政策的实施，高龄产妇的比例增加以及未来新生儿的数量或有所改善，这无疑增加了出生缺陷防控的难度，尽管防控形势严峻，但基因检测技术的应用为临床提供了保驾护航的作用。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。

据全球出生缺陷报告显示，全球每年大约有790万儿童发现为出生缺陷，占出生儿童总数的6%。而中国是出生缺陷高发的国家，据《中国出生缺陷防治报告》统计，中国每年出生缺陷发生率约为5.6%，总数达到90万人，这对人口素质、国民经济发展、社会稳定和持续发展都会产生重大负面影响。

中国生殖健康临床医学领域在1960年左右得到快速发展；1986年-1990年进入“七五”攻关项目；1988年中国大陆首例试管婴儿面世。

表 26：三级预防体系

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

(1) 胚胎植入前遗传学检测

根据2017年ICMART国际辅助生殖技术监控委员会的定义，把胚胎植入前遗传学筛查（PGS）和胚胎植入前遗传学诊断（PGD）替换成NIPT（PGT），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）。其中PGT-A与原来的PGS对应，PGT-M和PGT-SR与原来的PGD对应。

图 31：PGT 分类

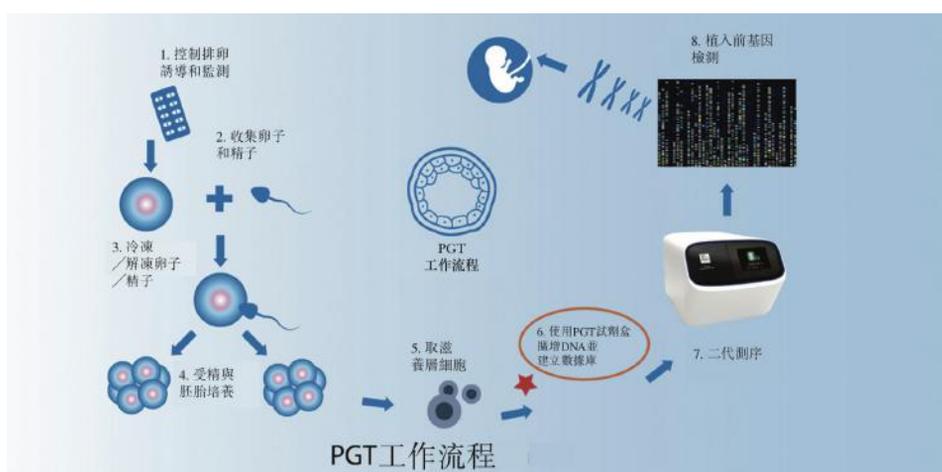


信息来源 / 基因慧

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。

其中 PGT-A、PGT-M、PGT-SR 是特定的胚胎遗传学检测技术，检测的范围及适用人群各不相同。进行三代试管婴儿的夫妻，会优先进行染色体非整倍体的检测，随后再考虑结构异常和单基因病的检测。不同的检测方法存在不同的检测意义。

图 32：PGT 工作流程图



信息来源 / 贝康医疗招股说明书

目前 PGT 较通用的技术以阵列比较基因组杂交 (CGH)、单核苷酸多态微阵列 (SNP array)、NGS 检测为主。国外市场的代表企业 Natera、Bioarray 等,国内市场的代表企业有贝康医疗、亿康医学、华大基因、贝瑞和康、嘉宝仁和等。

纵观辅助生殖产业链,上游为医疗器械、药品研发和技术研发,中游为器械、药品经销以及市场营销渠道商,下游为辅助生殖医疗服务商。目前辅助生殖高值耗材类器械 95%、辅助生殖药品 80% 依赖进口,特别是胚胎培养液被国外品牌垄断,国内还未有获批上市的产品。

图 33: 国内外 PGT 企业代表



信息来源 / 基因慧

(2) 胚胎植入前遗传学检测无创产前基因检测

无创产前基因检测 (NIPT) 是利用母体血液中游离的胎儿 DNA 对胎儿进行相关疾病筛选的新型临床检测方法。

其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了 99% 以上且无流产风险。

在全球无创产前基因检测产品中,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 IPT 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 NIFTY® 全因 4.0 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。

图 34：NIPT 产品进展



信息来源 / 公开资料整理；制图 / 基因慧

针对 NIPT 的政策在全国正逐渐放开，重庆、湖北、河北、贵州、天津、深圳等多个省市针对 NIPT 项目出台医保、补贴政策。华大基因作为我国 NIPT 头部企业之一，2022 年华大基因的无创产前筛查基因检测样本突破了一千万例，标志着 NIPT 迈入了“普筛”阶段。

在技术层面，全球 NIPT 大多采用高通量全基因组测序进行，检测平台主要以 Illumina 的设备为主，而 Ariosa 的 Harmony 产前检测产品是通过微阵列芯片技术，其优势是缩短时长并且准确率得到提升。

国外代表企业有 Verinata Health (Illumina)、Ariosa (Roche)、Natera、Sequenom (LabCorp)、LifeCodexx (Eurofins) 等；中国代表企业有华大基因、贝瑞基因、贝康医疗、博奥生物、安诺优达、达安基因等。其中头部企业为华大基因、贝瑞基因，在国内的市场份额高达 70%，已经形成了临床数据积累、平台和技术等竞争优势。

目前我国每年新生儿出生率不断下降，2021 年新生儿出生人口为 1062 万，同比下降 11.5%，市场增量空间较小，市场未来的发力点在于存量的渗透率提升和增量的技术突破。自 2015 年以来，各省市地方政府为提高产前检测的胎儿疾病检出率，陆续加大 NIPT 推广力度，重庆、湖北、河北、贵州、天津、深圳等多个省市针对 NIPT 项目出台医保、补贴政策。NIPT 目前产品技术及商业化路径相对成熟，渗透率方面，基因慧估计未来三四线城市的布局会加快。

表 27：国内获批的 NIPT 试剂盒

序号	注册证号	公司	试剂盒名称
1	国械住准 20203400708	东莞博奥木华基因科技有限公司	胎儿染色体非整倍体 (T21/T18/T13) 检测试剂盒 (半导体测序法)
2	国械住准 20203400070	杭州杰毅迈特医疗器械有限公司	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)
3	国械住准 20193400773	广州市达瑞生物技术股份有限公司	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)
4	国械住准 20193400772	成都凡迪医疗器械有限公司	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)

序号	注册证号	公司	试剂盒名称
5	国械住准 20173400331	安诺优达基因科技（北京）有限公司	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	国械住准 20173400059	华大生物科技（武汉）有限公司	胎儿染色体非整倍体（T21/T18/T13）检测试剂盒（联合探针锚定聚合测序法测序法）
7	国械住准 20153400461	杭州贝瑞和康基因诊断技术有限公司	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）

信息来源 / NMPA；制表 / 基因慧

（3）胚胎植入前遗传学检测新生儿遗传基因检测

近年来，伴随基因检测技术高速发展，其技术也愈发广泛的应用于新生儿遗传基因检测。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，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 28：国内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	成都博奥晶芯生物科技有限公司	2021	二十三项遗传性耳聋相关基因检测试剂盒（微流控芯片法）
2	广州凯普医药科技有限公司	2021	耳聋易感基因检测试剂盒（荧光 PCR 熔解曲线法）
3	郑州桑林生物科技有限公司	2021	人类遗传性耳聋基因检测试剂盒（可逆末端终止测序法）
4	深圳市亿立方生物技术有限公司	2021	遗传性耳聋基因突变检测试剂盒（PCR-反向点杂交法）
5	中生北控生物科技股份有限公司	2021	四项耳聋基因检测试剂盒（ARMS-PCR 法）
6	山东英盛生物技术有限公司	2022	先天性耳聋基因检测试剂盒（荧光 PCR 法）
7	山东英盛生物技术有限公司	2022	耳聋基因 GJB2 235delC 检测试剂盒（荧光 PCR 法）
8	厦门致善生物科技股份有限公司	2022	遗传性耳聋基因检测试剂盒（荧光 PCR 熔解曲线法）

信息来源 / NMPA；制表 / 基因慧

3.3 肿瘤早诊及伴随诊断

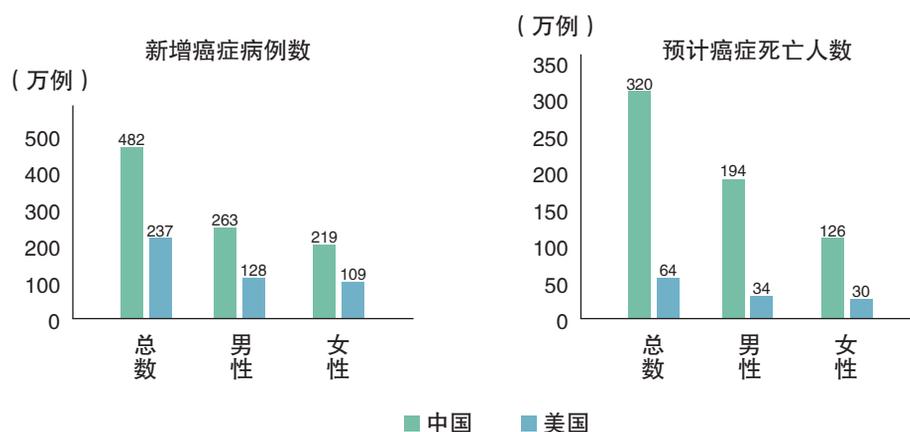
随着急性传染病得到有效的控制和人类平均寿命的延长，癌症已成为严重危害人类健康的重大疾病之一。最常见的癌症是乳腺癌、肺癌、结肠癌、直肠癌以及前列腺癌。

癌症是大部分国家 30-69 岁居民死因的前 2 位的主要原因。2020 年全球癌症新发病例 1929 万例，同比下降 18.3%。其中，发展中国家新发癌症病例增长幅度高于发达国家。

根据《中华医学杂志英文版》预测结果，2022 年中国和美国将分别有约 482 万和 237 万例新发癌症病例，以及 321 万和 64 万例癌症死亡。中国新发癌症大约是美国的两倍，癌症死亡案例是美国的 5 倍。

在中国，最常见的是肺癌，而在美国是乳腺癌。目前两国肝癌、胃癌和食道癌症的负担减少，但肺癌、结直肠癌、乳腺癌和前列腺癌的负担增加，代表着中国美国的趋势正趋于相近，人口老龄化是癌症负担增加的一个日益增长的决定因素。美国在癌症预防和护理方面成效显著，积极应对人口老龄化的方法也值得中国借鉴，以帮助中国减轻癌症负担。

图 35：2022 年中国和美国预计新增癌症病例和死亡人数



信息来源 / Chinese Medical Journal 2022;135(5), 制图 / 基因慧

根据世界卫生组织国际癌症研究署 (IARC) 发布的 2020 年全球癌症数据，全球每 5 人中就有 1 人会患癌症，每 8 名男性和每 11 名女性之中，就有 1 人因癌症死亡。

而在中国，根据赫捷院士 *Cancer Incidence and Mortality in China* 发布的数据：

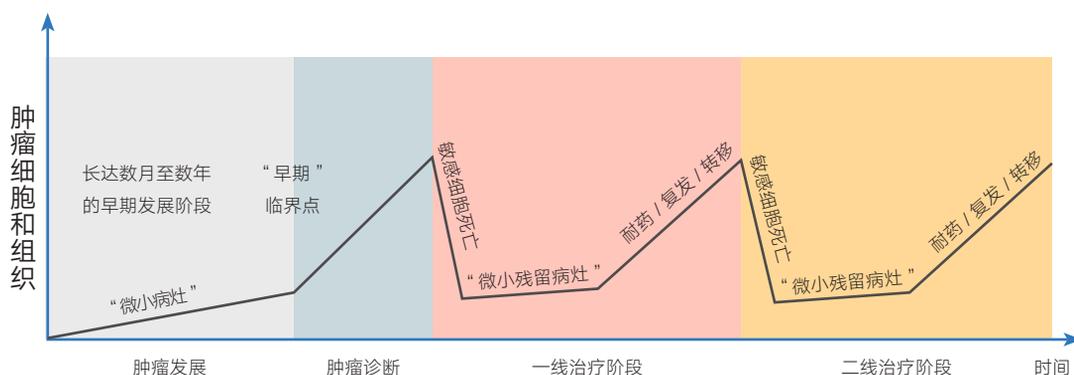
在男性癌症患者中，肺癌最常见，约占所有新发癌症的 24.6% (549800 例)；其次是肝癌、胃癌、结直肠癌和食管癌，这五种癌症占有新诊断癌症的 68.83%。

在女性癌症患者中，乳腺癌最常见，约占所有新发癌症的 16.72% (306000 例)；其次是肺癌、

结直肠癌、甲状腺和胃癌，这五种癌症约占妇女癌症死亡人数的 56.11%。

肿瘤全生命周期管理需覆盖癌前周期、癌症治疗周期和慢病周期。“癌前周期”是面向健康人群和高危人群的定期筛查，主要为了实现预防与早诊早治。“癌症治疗周期”面向癌症患者人群，为患者提供全程的、全方位和多学科规范化的精准综合诊疗。“慢病周期”是面向癌症慢病化的康复人群，以延长患者生存和提高生命质量为目标，提供实时的和有效的健康管理。

图 36：基因检测参与的肿瘤全生命周期管理



信息来源 / 基因慧

而贯穿整个肿瘤全生命周期管理的重要手段就是肿瘤分子检测。根据检出的生物标志物的类型 (DNA、RNA、表观、蛋白、代谢物等)、组合及用途 (早筛、诊断、伴随、监测等)，了解疾病的发生、异质性、进展和预后等关键信息，从而做出有效的干预和治疗。

肿瘤的早筛 (Early Screening) 和早诊 (Early Diagnostics) 是全世界普遍认同的降低癌症发病率和死亡率的有效手段。

两者的区别在于，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。“早筛”可用于无症状人群，而“早诊”不适宜无症状人群的使用。从评价指标的角度看，“早筛”相对侧重检测方法的灵敏度和阴性预测值，即阴性人群中真阴性的比例。“早诊”则侧重检测方法的特异性和阳性预测值，即阳性人群中真阳性的比例。

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。

表 29：肿瘤标志物分类及肿瘤标志物代表举例

肿瘤标志物种类	肿瘤标志物名称	相关肿瘤
肿瘤胚胎性抗原	甲胎蛋白（AFP）	原发性肝癌、生殖细胞瘤
	癌胚抗原（CEA）	广谱肿瘤标志物
糖类抗原标志物	CA125	卵巢癌
	CA19-9	胰腺癌、胃癌、结直肠癌
	CA15-3	乳腺癌
	鳞状细胞癌抗原 SCCA	宫颈、肺、头颈等鳞癌
	CA72-4	胃肠道癌、卵巢癌
酶类标志物	前列腺特异性抗原（PSA）	前列腺癌
	神经元特异性烯醇化酶（NSE）、 α -L-岩藻糖苷酶（AFU）	小细胞肺癌和神经母细胞瘤 原发性肝癌
	人绒毛膜促性腺激素（hCG）	绒毛膜癌和生殖细胞肿瘤
激素类标志物	儿茶酚胺：VMA 和 HVA	神经母细胞瘤
	雌激素受体（ER）/孕激素受体（PR）	乳腺癌
蛋白类	角蛋白 19 片段（Cyfra21-1）	非小细胞肺癌、鳞状细胞癌、腺癌、大细胞癌等
	铁蛋白（SF）	转移性肝癌
	免疫球蛋白类	多发性骨髓瘤、淋巴瘤
	甲状腺球蛋白	甲状腺癌
病毒类	EB 病毒	鼻咽癌
	HPV	宫颈癌
基因类肿瘤标志物	ras 基因家族及其表达产物	乳腺癌、结肠癌、胃癌、肝癌、肾癌、膀胱癌、肺癌、白血病等
	ROS1 基因重排	非小细胞肺癌
	EGFR	乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、食管癌、肝癌等
	bcr-abl 融合基因	慢性髓细胞性白血病（CML）
	ALK 基因重排和过表达	非小细胞肺癌、间变性大细胞淋巴瘤、组织细胞增多症
	BRCA1 和 BRCA2 基因突变	卵巢癌和乳腺癌患者
	BCR-ABL 融合	慢性髓系性白血病、急性淋巴细胞性白血病和急性髓系性白血病
	RB 基因及其表达产物	视网膜母细胞瘤、骨肉瘤、乳腺癌、小细胞肺癌等
	MYC 基因的表达	淋巴瘤、白血病
	p53 基因及其产物	肺癌、消化道癌、乳腺癌、骨肉瘤、淋巴瘤、白血病等
新型肿瘤标志物	微卫星不稳定性（MSI）和 / 或不匹配修复缺陷（dMMR）	结肠直肠癌和其他实体肿瘤
	甲基化	泛癌种
	编程性死亡配体 1（PD-L1）	非小细胞肺癌、肝癌、胃癌、胃食管结直肠癌、经典霍奇金淋巴瘤和其他侵袭性淋巴瘤亚型
	肿瘤突变负荷（TMB）	泛癌种

信息来源 / 基因慧

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。

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。伴随诊断是伴随着治疗药物而进行的诊断。与肿瘤早筛旨在发现早期风险或微小病灶的目的不同，肿瘤分子分型和伴随诊断关注的是通过对肿瘤驱动基因变异的检测和特征谱的解析，精确诊断肿瘤亚型并指导对其的精准治疗，强调的是诊断方法的准确度和特异性。

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。

表 30：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	药物	需要靶点检测药物
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
	阿美替尼 Almonertinib	EGFR
	伏美替尼 Furmonertinib	EGFR
	克唑替尼 Crizotinib	ALK、ROS1
	阿来替尼 Alectinib	ALK
	塞瑞替尼 Ceritinib	ALK
	恩沙替尼 Ensartinib	ALK
	安罗替尼 Anlotinib	EGFR、ALK
	纳武利尤单抗 Nivolumab	EGFR、ALK
	帕博利珠单抗 Pembrolizumab	EGFR、ALK
	阿替利珠单抗 Atezolizumab	EGFR、ALK
	卡瑞利珠单抗 Camrelizumab	EGFR、ALK
	替雷利珠单抗 Tislelizumab	EGFR、ALK
	信迪利单抗 Sintilimab	EGFR、ALK

病种	药物	需要靶点检测药物
食管癌	帕博利珠单抗 Pembrolizumab	PD-L1
胃癌	曲妥珠单抗 Trastuzumab	HER2
	维迪西妥单抗 DisitamabVedotin	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	BRAF、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
尿路上皮癌	替雷利珠单抗 Tislelizumab	PD-L1
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
	阿贝西利 Abemaciclib	HER2
	西达本胺 Chidamide	HER2
黑色素瘤	伊马替尼 Imatinib	KIT
	维莫非尼 Vemurafenib	BRAF V600
	达拉非尼 Dabrafenib	BRAF V600
	曲美替尼 Trametinib	BRAF V600
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
	帕博利珠单抗 Pembrolizumab	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（2021年版）》；制表 / 基因慧

根据《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2021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，覆盖肺癌、胃癌、乳腺癌等 27 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。伴随诊断的技术平台和路径是多样化的。比如，技术平台有聚合酶链式反应(Polymerase Chain Reaction, PCR)、荧光原位杂交(Fluorescence In Situ Hybridization, FISH)、免疫组化(Immunohistochemistry, IHC)和 NGS 等，每种平台都有各自的技术路线。目前应用较多的是荧光 PCR。

表 31：伴随诊断相关技术对比

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团，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

目前自 2016 年首款 NGS 伴随诊断产品上市，五年内已有 8 个 NGS 产品获得了 FDA 批准，其中有 3 款是大 Panel 产品，分别是 FoundationOne CDx、Foundation Liquid 和 Guardant360；有 1 款是同源重组修复缺陷(Homologous Recombination Deficiency, HRD)产品 Myriad myChoice。其中 2021 年中，中国企业真固生物联合 Pillar Biosciences 的 Onco Reveal™ Dx 肺癌结直肠癌基因检测试剂盒获得 FDA 和 CE 双认证。

表 32: 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
oncoReveal™ Dx	2021.08	真固生物、Pillar Biosciences	针对十种最常见癌症类型的可操作靶点。提供全面的基因组结果，在一次多重反应中涵盖 22 个临床相关基因，并具有完全自动化的工作流程，可由任何临床实验室执行，样本到报告的时间短至 48 小时。	非小细胞肺癌、结直肠癌
Guardant360 CDx	2020.08	Guardant Health	可检测 55 个基因的变异信息，可识别受益于奥希替尼治疗的 EGFR 突变 (L858R/19De1/T790M) 非小细胞肺癌患者	非小细胞肺癌
FoundationOne Liquid CDx	2020.08	Foundation Medicine	利用晚期癌症患者的外周全血中分离的循环游离 DNA (cfDNA) 分析 324 个基因，可报告 311 个基因的短变异，包括 BRCA1/2 的重排和拷贝数丢失。	前列腺癌、非小细胞肺癌
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
FoundationOne CDx	2017.11	Foundation Medicine	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
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 Tafenlar+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 KRAS/NRAS 基因的 56 个突变进行 IVD 检测，用于 Amgen 的 Vectibix (panitumumab) 在 mCRC 治疗中药物的选择。	结直肠癌
FoundationFocus	2016.12	Foundation Medicine	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

信息来源 / FDA; 制表 / 基因慧

表 33: 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)	厦门飞朔生物技术有限公司	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)	华大生物科技股份有限公司 (武汉)	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

产品名称	注册人名称	批准日期	内容
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。
人类9基因突变联合检测试剂盒(可逆末端终止测序法)	燃石医学	2022.03.14	用于体外检测非小细胞肺癌患者EGFR、MET、ERBB2、KRAS、BRAF、PIK3CA、ALK、ROS1和RET基因的多种变异状态,包括点突变、插入缺失、融合(重排)、扩增等,全面指导非小细胞肺癌靶向药物治疗方案。
人KRAS/BRAF/PIK3CA基因突变检测试剂盒(可逆末端终止测序法)	思路迪	2022.05.13	用于定性检测结直肠癌(CRC)患者经中性福尔马林固定的石蜡包埋(FFPE)的组织样本中KRAS、BRAF、PIK3CA基因突变。其中KRAS基因野生型用于西妥昔单抗的伴随诊断,本试剂盒所能检测的其他基因突变位点未经伴随诊断验证。
人KRAS/NRAS/BRAF/PIK3CA基因突变联合检测试剂盒(可逆末端终止测序法)	臻悦生物科技江苏有限公司	2021.02.24	用于体外定性检测结直肠癌患者肿瘤样本中与靶向治疗密切相关的KRAS、NRAS、BRAF和PIK3CA基因的多种突变状态,筛选适合接受靶向药物治疗的患者。
人EGFR/ALK基因突变联合检测试剂盒(可逆末端终止测序法)	海普洛斯	2021.10.20	可用于非小细胞肺癌(NSCLC)患者在吉非替尼、盐酸埃克替尼、甲磺酸奥希替尼等药物的伴随诊断检测。

信息来源 / NMPA; 制表 / 基因慧

目前我国药监局批准的 NGS 伴随诊断试剂盒有 13 个,均为小 Panel 的测序试剂盒,其中 9 个都是适用于非小细胞肺癌,其他的适用于结直肠癌。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、飞翔生物、吉因加等。

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。针对肿瘤新靶点的靶向药物及其伴随标志物的研究和开发是促进伴随诊断试剂行业繁荣的驱动力。另外,除了组织样品检测的“金标准”外,液体活检伴随诊断也将进一步丰富临床终端的应用场景,扩大整个市场的需求和容量,亦是非常重要的行业驱动力。

3.4 新药研发

新药研发集中体现了生命科学和生物技术领域前沿的新成就与新突破，体现了多学科交叉的高新技术创新与集成。目前，新药研发是全球生物技术以及医疗健康的政策、产业和投资热点，尤其是生物药。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。

肿瘤学和免疫调节药物的研发成本最高，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 31%，从 I 期进入 II 期的成功率为 43%，从 II 期进入 III 期的成功率为 48%，因此综合成功率仅为 5%。在过去十年，纳入生物标志物的肿瘤试验稳步增长，占肿瘤试验的四分之三以上，标志着肿瘤治疗逐渐进入“精准医学时代”。

那么新药从研发到上市需要经过哪些流程？

（1）临床前研究（Pre Clinical）

● 临床前研究一般分为研究开发和临床前实验两个方面，其中研究开发一般需要 2-3 年，主要是在实验室研究，寻找治疗特定疾病的具有潜力的新化合物。步骤如下：

- 药物靶点的发现及确认
- 化合物的筛选与合成
- 活性化合物的验证与优化

在化合物的筛选与合成步骤中，可以根据靶点的空间结构，从虚拟化合物库中筛选一系列可匹配的分子结构，合成先导化合物。（先导化合物，是指具有独特结构的有一定活性或潜在活性的化合物，一般具有新颖的化学结构，是现代新药研究的出发点。）

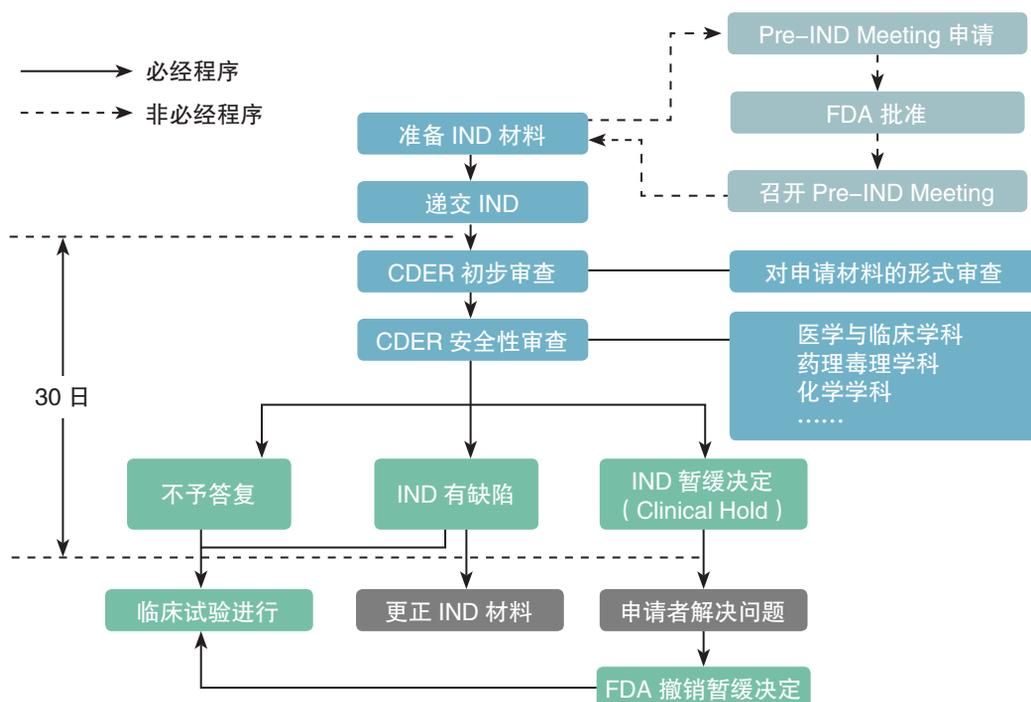
在先导化合物验证和优化的步骤中，由于先导化合物存在一定的缺陷，因此需要进行适当的化学修饰，使之发展为更理想的药物，在这个阶段需要通过体外细胞试验验证，初步筛选出活性高、毒性低的化合物，并根据构效关系进行结构优化，这些化合物称为药物候选物。

临床前实验一般需要 2-4 年，在这个阶段，一是评估药物的药理和毒理作用，药物的吸收、分布、代谢和排泄情况（ADME）。这一部分的试验需要在动物层面展开，主要是确保药物的有效性与安全性。二是进行生产工艺、质量控制、稳定性等研究（CMC），这一步需要在符合 GMP 标准的车间完成。

（2）临床试验审批（IND）

化合物通过临床前实验后，需向 FDA 提交 IND 申请，以便可以将该化合物应用于人体试验。

图 37：临床试验审批

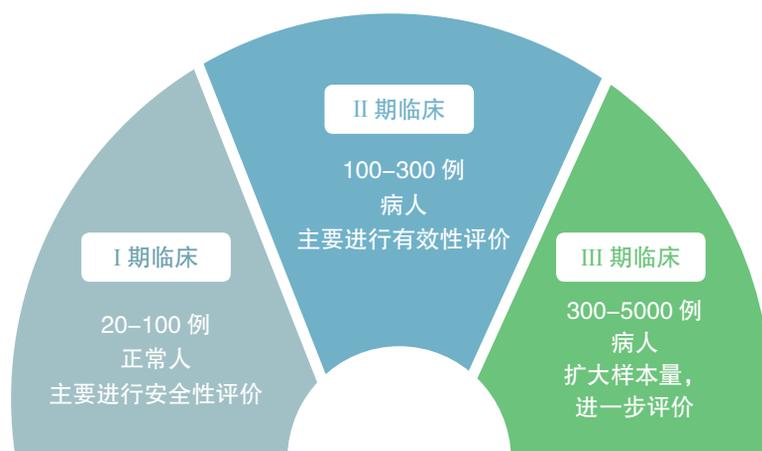


信息来源 / 公开资料；制表 / 基因慧

(3) 临床试验（约 3-7 年）

临床试验 (Clinical Trials) 指任何在人体进行的药物的系统性研究，以证实或揭示试验药物的作用、不良反应及/或试验药物的吸收、分布、代谢和排泄，目的是确定试验药物的疗效与安全性，临床试验一般分为 I、II、III 期临床试验。

图 38：人体试验



信息来源 / 公开资料；制图 / 基因慧

(4) 审批新药上市

NDA 申报资料 — CTD，主要由五大模块组成：

- ① 行政和法规信息
- ② 概述：药物质量、非临床、临床试验的高度概括
- ③ 药品质量详述
- ④ 非临床研究报告
- ⑤ 临床研究报告

按照审评结果分为：

- 批准信：符合要求，可以上市。
- 可批准信：基本满足要求，少数不足可以修改。申请人应在收到 10 日内作出回应修正，否则视为自动撤回。
- 拒绝信：存在严重问题或需要补充大量信息资料。申请人可在 10 日内提出修正或在 30 日内要求听证。

另外，FDA 有四条加快创新药品上市的特殊审批通道，其主要包括：突破性疗法、优先审评、快速通道、加速批准。

(5) 上市后研究

上市后研究为临床监测期：IV 期临床，需要满足受试者要大于 2000 例，同时要和社会性考察。

(6) 上市后再审批

新药研发的过程离不开基因科技的参与。在新药发现和临床开发中，一方面，基因作为药物临床研究的生物标志物，可以降低传统药物靶点筛选成本。另一方面，在临床试验方面，基于基因检测筛选患者入组，可以促进药物研发的进程。此外，还可以通过基因检测识别药物的耐药机制来有效选择研发路径。

目前参与新药研发的企业在业务模式上，主要有以下几种：

1. 基因检测机构为药企或药企研发机构提供科技服务
2. 基因检测机构和药企战略合作
3. 基因检测机构或药企独立形成诊疗一体化（比如：思路迪医药 + 思路迪诊断）
4. 基因检测机构运营医院（比如：华大研究院运营精准医学理念医院）

基因慧认为，生命组学、系统生物学、IT 等学科已经逐步融合新药研发，催生新药研发的新技术和新思路，未来，随着国家政策的支持以及基因科技技术的成熟，新药研发领域有望得到更多的关注和发展空间。

3.5 罕见病 / 遗传病辅助诊断

根据全球权威的生物医学数据库 PubMed, Rare disease 一词最早出现在 1867 年, 但至今罕见病没有统一的定义, 各个国家和地区根据本地区人群基本特征、疾病流行病学, 提出了符合自身患者健康管理的罕见病定义。

- 美国作为最早提出“罕见病”概念的国家, 在 1983 年颁布的《孤儿药法案》中提出双重定义: 在美国患者人数 <20 万; 患者人数 ≥ 20 万, 但针对该疾病所开发的药物销售额不足以抵偿研发以及上市成本。

- 欧盟将罕见病定义为患病率小于 5/10000 导致衰弱或危机生命的疾病。
- 日本地区将罕见病定义为患病人数 <5 万, 或患病率 <1/2500。
- 中国最早于 2010 年给予罕见病定义, 并于 2018 年、2021 年由不同机构进行补充。

表 34: 我国对于罕见病定义的内容

年份	发布机构	发布文件	相关内容
2021.09	全国罕见病学术团体主委联席会 议、上海市医学会罕见病专科	《中国罕见病定义研究报告 2021》	1) 新生儿发病率小于万分之一 2) 患病率小于万分之一 3) 患病人数小于 14 万的疾病划入罕见病
2018.05	国家卫生健康委员会、科学技术部、工业和信息化部、国家药品监督管理局、国家中医药管理局	《第一批罕见病目录》	收录 121 中罕见病病种
2010.05	中华医学会医学遗传学分会	无	首次将罕见病定义: 患病率小于五十万分之一或新生儿发病率小于万分之一的疾病

信息来源 / 基因慧

根据美国罕见病疾病组织 (NORD) 官网信息, 全球存在近 7000 种罕见病病种, 其中 80% 是遗传病, 尽管每种罕见病患人数不多, 但数千种罕见病的人口基数庞大。目前, 全球罕见病患者超过 3 亿人, 其中 50% 患者是儿童, 这就意味着, 全球每 20 个人至少有一个是罕见病患者。

尽管罕见病的发病率少, 人口基数少, 仍有一半的罕见病例无法得到临床诊断, 仅 10% 的罕见病患者有药可医。罕见病已确诊病例的平均诊断周期约为 5-6 年。但是受益于测序技术的改进, 使分子机制已知的罕见病实验室检测周期缩短至数周, 蛋白组学、转录组学、代谢组学、分子影像技术、生物信息技术和人工智能技术的崛起, 使大多数罕见病的准确诊断成为可能。

截止 2022 年 4 月 30 日，国际罕见病专业数据库 Orphanet 共收录了 6172 种罕见病，涉及 5,835 个基因。截止 2022 年 5 月 7 日，美国 OMIM 数据库收录了 9,683 种罕见病表型，涉及 4,631 个基因。

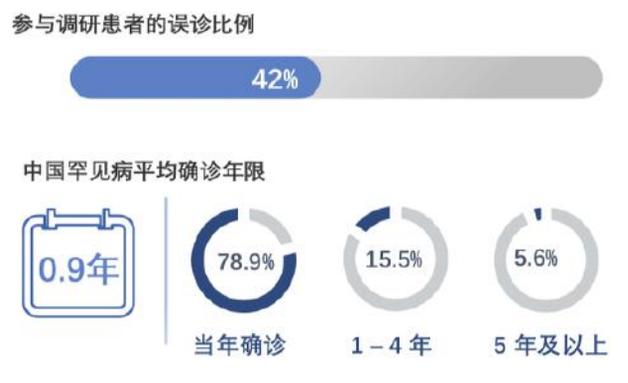
目前针对罕见病精准医学研究正在成为全球尖端新药开发和生命科学研究工具开发的主战场，具有推动医学前沿科技发展的普惠价值和全局意义，近十年来多个国家已将其上升为国家发展战略。

根据“生命天眼论”表型组学前沿论坛的观点，罕见病的病症是很多常见疾病的极端表现形式；其生命组学数据的积累和相关科学研究对当今医学科技发展起着基础性支撑作用，而破译罕见病的分子机制，是揭示常见疾病发病机理、寻找治疗方法的有效路径。

在罕见病诊断方面，由于罕见病患者人数少且人群分散，疾病异质性强，发病率极低等因素影响，导致普通民众，甚至是医护人员认知不足，罕见病的诊疗难度大。

根据中国罕见病联盟《2020 年中国罕见病综合社会调研》调研结果，在参与调研的 38634 名医务工作者中，近 70% 医务工作者认为自己并不了解罕见病。在参与调研 20804 名患者中，15.5% 的患者需要经历 1-4 年确诊，5.6% 的患者需要经历 5-20 年时间确诊，平均需要 4.26 年才能得到确诊。其中，42% 的患者还经历过误诊。

图 39：罕见病诊疗概况



信息来源 / 《2020 年中国罕见病综合社会调研》

现阶段，一些罕见病可以通过基因检测方法诊断病因。而具备这类罕见病诊断技术和能力的临床医生大多集中在北上广深及部分省会城市三甲医院中，很多三四线城市的临床医生，因缺乏罕见病相关专业知识，临床经验不足，技术设施受限等，独立确诊罕见病的难度很大。长途跋涉去外地医院获得确诊对于罕见病患者而言几乎是常态。根据《2020 中国罕见病综合社会调研》，96.6% 的北京患者和 93.8% 的上海患者可以实现在本地确诊，而 100% 的西藏患者和 83.7% 的内蒙古患者则需要去省外医院获得确诊。

根据中国罕见病目录(CRDL)，中国现有 121 种罕见病，如白化病、肌萎缩侧索硬化症、戈谢氏病、

卡尔曼综合症、马凡综合征、法布雷病、血友病、低磷血病、粘多糖症贮积症（MPS）等。

在罕见病药物获批方面，为加快罕见病药物上市，中国罕见病政策顶层设计逐渐完善，鼓励创新、优先审评等支持性政策不断出台，加速更多罕见病药物上市。其中 2021 年中国获批 11 个罕见病药物，同比增长了 9%，美国 2021 年 FDA 批准了 26 个罕见病药物，同比下降了 19%，在罕见病获批药物数量上，美国批准的罕见病药物是中国的两倍。

在罕见病药物相关政策上，1983 年，美国国会通过《孤儿药法案》，是第一个针对罕见病病鼓励药物研发的国家，随后自 90 年代以来日本、欧盟地区分别借鉴并效仿。

中国为了解决罕见病群体用药难题，出台一系列支持性政策，不断鼓励创新，加快罕见病药物进口和注册审批流程，加快罕见病药物在国内上市，相关政策如下表：

表 35：中国罕见病药物研发及注册支持性政策梳理

法规颁布时间	颁布或主管机构	法规
2022.01	国家药品监督管理局	《罕见疾病药物临床研发技术指导原则》
2020.12		《药物研发与技术审评沟通交流管理办法》
2020.07		《药品注册管理办法》
2019.12		《中华人民共和国药品管理法》
2019.10	国务院	《关于促进中医药传承创新发展的意见》
2019.05	国家药品监督管理局	《真实世界证据支持药物研发的基本考虑（征求意见稿）》
2018.07		《接受药品境外临床实验数据的技术指导原则》
2018.05	国家药品监督管理局、 国家卫生健康委员会	《关于优化药品注册审评审批相关事宜》
2018.04	国务院	《关于改革完善仿制药供应保障及使用政策的意见》
2018.01	原国家视频药品监督管理局	《关于加强和促进视频药品科技创新工作的指导意见》
2017.12	原国家食品药品监督管理总局	《关于鼓励药品创新实行优先审评审批的意见》
2017.10	国务院	《关于深化审评制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》
2016.04	国务院	《深化医药卫生体制改革 2016 年重点工作任务》

信息来源 / 各大机构官网；制表 / 基因慧

自 2018 年，中国《第一批罕见病目录》公布，首次明确了罕见病管理范畴，大力促进罕见病事业发展。随着中国在罕见病预防诊治、药品研发供应、医疗保障、科学研究等方面的支持政策和保障措施逐步出台，罕见病相关的政策体系、管理机制不断完善，中国罕见病事业快速发展，罕见病患者诊疗体验和费用负担明显改善，根据 2021 年中国罕见病大会，截止 2021 年年底，国内共有 60 余种罕见病用药获批上市，其中已有 40 余种被纳入了国家医保目录，涉及 25 种疾病。

中国罕见病药物市场规模的高速增长也离不开资本方的投入，伴随创新药物投资成果的初现，在资本增持，产业资源将协同发展，创新疗法也将惠及罕见病领域，推动罕见病生态圈的构建，为罕见病全产业链注入新活力。

表 36：中国罕见病企业投融资

年份	企业	融资轮次	融资金额
2020	北海康成	E 轮	4300 万美元
2021		IPO	6.85 亿港元
2021	锦蓝基因	天使轮	近亿元
2022		A 轮	2 亿元
2021	德益阳光	B 轮	数千万元
	纽福斯	C 轮	4 亿元
	维昇药业	B 轮	1.5 亿美元
	西湖生物	B 轮	近亿元
	诺令生物	B 轮	1.2 亿元

信息来源 / 各大官网；制表 / 基因慧

资本方的投入推动构建罕见病生态圈，但中国市场仍然缺乏罕见病相关的体系建设及研究规划，因此存在着一定的问题和挑战，根据“生命天眼论”表型组学前沿论坛的观点：

1. 数据碎片化

中国目前缺乏罕见病研究项目的部署和管理、病例样本库和数据库的建设、核心技术平台搭建、标准化诊疗流程制定、临床和研究专家资源等核心要素均呈碎片化状态，大量信息孤岛和数据盲点使得整体研究效率低下，缺乏规模效应。

2. 数据解读能力不足

虽然我国基因检测技术发展与国际先进水平基本同步，但数据分析解读人才缺乏，临床遗传咨询体系长期缺位，导致了遗传检测数据解读能力严重不足，已成为行业发展的瓶颈。

3. 缺乏临床表型数据

表型数据采集和共享缺乏具体的标准框架，现有的疾病队列缺乏完整翔实的表型特征记录，掣肘了基因组数据价值的深度挖掘。

4. 缺乏数据共享平台

我国近年在逐步规范国家级生物信息中心、数据库、样本库等，但相对美国 NCBI 的生物学大数据中心和信息共享平台，目前还没有开放的、成熟的、权威性的数据共享平台。离散在不同机构的数据缺乏整合，对于数据安全监管、数据合规利用造成很大阻碍，也制约了基础研究跨学科跨领域的合作以及产业发展。

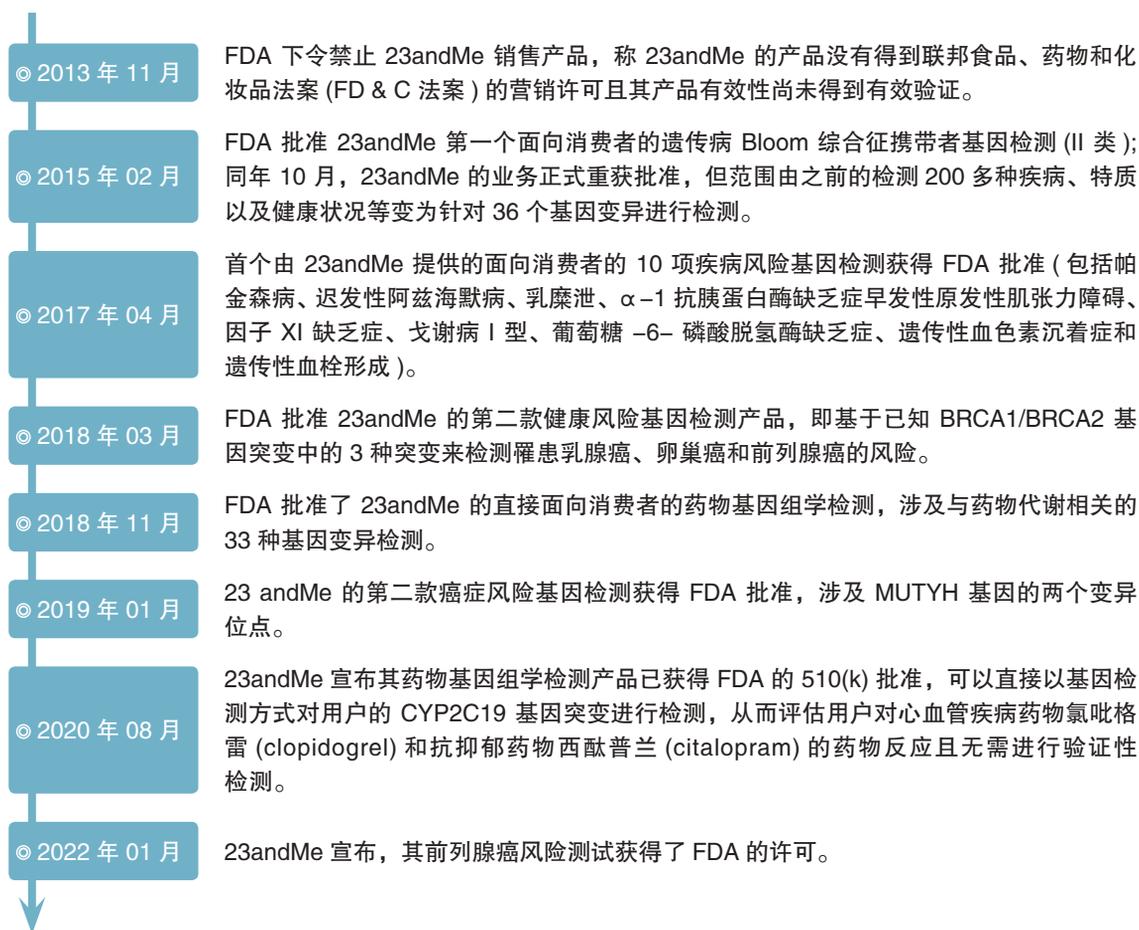
3.6 直接面向消费者基因检测

根据美国国立卫生研究院 (NIH) 的官网, 直接面向消费者基因检测 (DTC, Direct to Consumer) 是指通过电视, 平面广告或互联网直接向消费者销售的基因检测, 也被称为家用基因检测, 不必在涉及医生或保险公司来提供个人遗传信息。

消费级基因检测通常在家里收集 DNA 样本 (比如通过脸颊内部), 并将样品寄回实验室。在某些情况下, 该人必须到诊所进行抽血。消费者通过邮件或电话或在线得到结果。在某些情况下, 遗传咨询员或其他医护人员可以解读并回答咨询问题。DTC 基因检测的价格从几百美元到一千多美元不等。

目前在监管层面, 在国外市场, 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, 此处以龙头企业 23andMe 为例子:

图 40: FDA 的政策正逐步开放



信息来源 / 23andMe 官网; 制图 / 基因慧

在国内市场，在非临床领域的天赋检测、健康风险检测等等消费级基因检测领域，监管和政策都不太完善。基因检测公司通过对客户的 DNA 检测来分析和解读人类的基因组，建立起人类的生物信息数据库，检测价格各有不同。与此同时，基因的唯一性让消费者也有一定的担忧。

消费级基因检测技术以 DNA 测序和基因芯片为主。

DNA 测序以二代高通量测序最为盛行，优势是全部读出所有基因序列，能检测未知基因，目前较高深度（30X）的全基因组测序可控制在 1000 美元以下，比如国内 Wegene 的全基因组测序价格为 3999 元。

基因芯片又称生物芯片或 DNA 芯片，它们起源于 DNA 杂交探针技术与半导体工业技术相结合的结晶。基因芯片技术是 DTC 基因检测头部企业的主流应用技术。

美国消费级基因检测市场建立于 1991 年左右，在 2019 年进入快速发展期，相关企业进一步拓展产品覆盖范围，占据市场份额。相比而言，中国消费级基因检测市场建立于 2013 年前后，目前仍处于初级发展阶段，目前消费级基因检测并未纳入体检和健康管理环节，未来中国消费级基因检测市场发展潜力巨大。

根据美因基因招股书，2020 年美国消费级基因检测累计用户数 0.3 亿人，渗透率为 8.8%，基因慧预计，按照 2020 年用户数的增长率是 9%，2021 年美国累计用户数将达到 0.33 亿人，按照消费级基因检测的平均价格为 150 美元，渗透率为 9.5%，2021 年美国消费级基因检测规模为 4.7 亿美元。预计 2025 年美国渗透率为 12.3%，累计用户数达 0.46 亿人，2025 年美国消费级基因检测规模将达到 8.5 亿美元，2021 年 -2025 年 CAGR 为 12.58%。

同理，2020 年中国消费级基因检测累计用户为 0.1 亿人，渗透率仅为 0.8%，按照 2020 年用户数 25% 的增长率，2021 年中国累计用户数将达到 0.125 亿人，按照平均价格为 100 美元，渗透率为 1.2%，2021 年中国消费级基因检测规模为 0.15 亿美元，预计 2025 年中国消费级基因检测规模将达到 1.1 亿美元，2021-2025 年 CAGR 为 48%。

在消费级基因检测产业中，国内外头部企业包括 23andMe、Helix、美因基因、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。

表 37：国内外头部企业的消费级基因检测产品内容的差异

	23 and Me	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 / 各大机构官网；制表 / 基因慧

基因慧预计，随着测序技术的发展，国内消费级基因检测市场的发展将为医疗体系带来变革，改变传统的诊断、治疗方式，实现疾病的精准治疗。但目前由于市场监管政策不严及行业中的投机成分，消费级基因检测仍处于早期阶段。

3.7 农业与海洋分子育种

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、林业、畜牧业。本报告中分析分子育种主要是农作物育种和海洋育种。分子育种，即在经典遗传学和分子生物学等理论指导下，将现代生物技术手段整合于传统育种方法中，实现表型和基因型选择的有机结合，培育优良新品种。

图 41：分子育种历史发展



信息来源 / 华大智造整理

中国作为农业资源、农业生产、农业产品需求大国，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。

作为农业芯片的种业是保障粮食安全的基础，也是制约未来农业发展乃至社会发展的关键要素，因此国家不断推出新政策促进种业发展，如下表所示：

表 38：种业相关政策

年份	法规	颁布及主管机构	相关内容
1997	《植物新品种保护条例》	国务院	规定植物新品种的审定由政府部门进行，初步形成了种业研发的知识产权保护
2000	《中华人民共和国种子法》	全国人大常委会	鼓励单位和个人从事良种选育和开发
2016	《中华人民共和国种子法》	全国人大常委会	对此前规定的种子新品种由政府审定变更为允许符合规定条件的种子企业对其自主研发的主要农作物品种可以自行按照审定办法完成试验，达到审定标准的，品种审定委员会应当颁发审定证书。
2021	《关于开展保护种业知识产权专项整治行动的通知》	农业农村部	全面推进种业监管，并集中开展种业知识产权保护专项整治行动
2021	《中华人民共和国国民经济和社会发展第十四个五年规划和2035年远景目标纲要》	全国人大	把生物育种等列为强化国家战略力量重点发展的八大前沿领域之一
2021	《种业振兴行动方案》	中央全面深化改革	全面加强种质资源保护利用、大力推进种业创新攻关、扶持优势种业企业发展、提升种业基地建设水平、严厉打击套牌侵权等违法行为五大行动，明确了分物种、分阶段的具体目标与任务，为我国种业的后续发展提供了有力支撑
2022	《“十四五”生物经济发展规划》	国家发展和改革委员会	从保护种质资源、推动育种创新、促进良种繁育、生物资源爆仓、优化种质资源等方面强调种业提升和保藏

信息来源 / 基因慧

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。

中国不仅是农业大国，更是一个海洋大国，海岸线长达 18000 公里，由于黄、东、南海的外缘为岛链所环绕，所以近海生物种类具有半封闭性和地域性特点。海洋植物主要为藻类，动物种类繁多，从低等的原生动物到高等的哺乳动物的各个门、纲类动物都有代表性种类分布。

图 42：育种的技术发展趋势



信息来源 / 基因慧

育种技术发展至今，从最初的自然突变的驯化育种到杂交、诱变的经验育种技术，随着分子生物学的发展，育种技术已发展至转基因、基因编辑等分子层面，未来伴随着生物工程等技术发展，数据、资源的日益积累，大数据设计育种将成为未来育种技术的趋势。

根据分子手段参与形式的不同，分子育种可分为以下几种主要类型：分子标记辅助育种、转基因育种和基因编辑育种。在转基因育种和分子设计育种过程中，需合理应用分子标记育种和传统育种技术，实现预期目标。分子设计育种可以看成为分子育种的高级形式，全基因组选择技术也可认为是分子设计育种的组成部分。

（1）分子标记辅助育种

分子标记辅助育种是根据分子标记来辅助选择最优个体，然而绝大部分经济性状都属于由微效多基因和环境因素共同控制的复杂数量性状，这也极大限制了分子标记辅助选择的应用。

伴随测序技术发展和基因芯片的研发，分子标记辅助选择又进化为全基因组选择，该方法根据全基因组分子标记来辅助选择多性状最优个体。可辅助选择多性状最优个体，提高育种的准确性和缩短世代间隔方面，大幅度提高育种效率，育种周期缩短至原来的三分之二。

目前基于测序进行全基因组选择技术，低覆盖度全基因组测序，简化基因组测序，靶向测序几种常见方法进行基因型鉴定。相关的研究进展如下：

2022 年，华智生物与中国农业科学院作物科学研究所发布相关研究结果，两者合作开发了具有自主知识产权的水稻 56K 高密度 SNP 芯片，并对大量杂交稻组合进行基因型和表型调查，对杂交稻产量和米质相关的不同性状进行了预测模型构建，为全基因组选择技术在杂交稻育种中的应用奠定了基础。

2021 年 8 月，中国农业大学和华南农业大学研究团队，在 *Gigascience* 发布了“Accelerated deciphering of the genetic architecture of agricultural economic traits in pigs using a low-coverage whole-genome sequencing strategy”，研究结果论证了基于 MGISEQ-2000 测序平台，低深度测序技术在没有优质参考单倍型数据库的畜禽物种中的高效高质填充方法，解决了育种中重要的“卡脖子”问题。

2020年12月，华大海洋研究院在水产领域国际著名学术期刊 *Aquaculture* 上发表题为“Genome-wide association improves the genomic selection for ammonia tolerance in the orange-spotted grouper (*Epinephelus coioides*)”的研究论文，首次揭示基因组选择育种技术适用于石斑鱼良种选育。结果表明，全基因组选择适用于石斑鱼育种过程中氨氮耐受性状的选择，可为挖掘该性状相关基因提供数据库，更为石斑鱼良种培育提供了重要技术支撑。

(2) 转基因育种

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。

2020年3月31日，由华大智造等单位参与制定的国家标准《植物转基因成分测定—目标序列测序法》*（GB/T 38570-2020）正式实施，有望在国家层面对已知与未知的转基因事件进行更加全面的监管，避免由转基因检测假阳性而引发的大量纠纷与矛盾。

图 43：基于测序方法的转基因成分检测



信息来源 / 华大智造整理

* 主要起草单位：江汉大学、中国标准化研究院、北京工商大学、湖南杂交水稻研究中心、张家口市农业科学院、武汉明了生物科技有限公司、农业农村部科技发展中心、北京市农林科学院蔬菜研究中心、华南农业大学、深圳华大智造科技有限公司等。

2022年1月24日，农业农村部科技教育司发布了《农业用基因编辑植物安全评价指南(试行)》，文件指出简化了基因编辑作物商业化生产的审批流程，减少了转基因作物在中国投入商业使用的时间和经济成本。正因为这一系列的政策，奠定了基因编辑技术在种业的重要性，也是目前主流的技术之一。

图 44：转基因技术发展历程



信息来源 / 公开资料；制图 / 基因慧

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。根据美国农业部国家农业统计局的数据，截止 2021 年，美国累计种植转基因作物 7500 万公顷以上，接近全球转基因作物种植面积的 40%，其中大豆种植面积中有 95% 为转基因，玉米达到 93%，棉花有 97%，而油菜和甜菜接近 100%。

(3) 基因编辑育种

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。2021 年，李家洋等在筛选异源四倍体野生稻资源基础上，建立了野生稻快速从头驯化技术体系，成功创制了落粒性降低、芒长变短、株高降低、粒长变长、茎秆变粗、抽穗时间不同程度缩短的各种基因编辑材料，为未来四倍体水稻新品种培育提供了一种新的可行

策略。

基因编辑育种不同于转基因，从技术原理来讲，转基因插入的是外源基因，而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。

根据《生物技术进展》的观点，基因编辑技术已广泛应用于主要农作物、农业动物以及林木种质资源创制与性状改良。目前，已获得抗旱玉米、抗病小麦和水稻、油分品质改良的大豆、存储质量改良的马铃薯、抗腹泻猪、抗蓝耳病猪、双肌臀猪牛羊、基因编辑无角牛等基因编辑动植物。值得注意的是，如何快速鉴定转化后代是否含有预期的变异并同时评估脱靶状况，现已成为基因编辑中急需解决的问题。基于测序的方法可以用于基因编辑后代的快速检测，用于基因编辑中的脱靶分析。

图 45：基于测序方法的基因编辑脱靶分析



信息来源 / 华大智造

根据《农业生物育种技术的发展历程及产业化对策》的观点，目前中国在农业生物基因编辑应用研究领域已达到国际先进水平，先后培育出了抗除草剂基因编辑水稻、小麦、油菜，具有抗褐飞虱、抗螟虫、耐镉富集或耐干旱等特殊性能的基因编辑水稻等一批优良新材料和新品种，率先获得抗结核病牛、 β 乳球蛋白基因敲除牛、抗布病羊、蓝耳病和流行性胃肠炎双抗猪新品种，大多数均属于国际首创，具备良好的产业化基础。

表 39：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

全球范围看，收购并购战略是种业企业发展壮大的必经之路，传统种业已经完成了头部整合，目前全球三大巨头为孟山都拜耳、陶氏杜邦公司、先正达（中国化工）。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。

表 40：国内外代表企业

国外	国内
Monsanto（被 Bayer 收购）	隆平高科
Dupont（Dow）	苦海种业
Syngenta（被中国化工收购）	华大农业
Limagrain	大北农
BASF	荃银高科

信息来源 / 基因慧

四、产业链分析



基因产业图谱从BT基础设施和IT技术设施出发，包含基因检测、基因诊断、基因治疗、基因合成、DNA存储等细分领域，基因行业的发展离不开智能制造、生物计算、数字技术、生物材料等技术，与此同时，在应用层面覆盖生殖健康、罕见病等。本章节将着重从基因检测(科研服务)、基因诊断、基因治疗、基因合成来进行描述。

图 46：基因产业图谱



信息来源 / 基因慧

4.1 基因检测产业简析

这里提到的基因检测特指的是面向科技服务的基因检测，主要是面向科研工作者提供包括基因组、转录组、表观组、宏基因组、单细胞等在内的测序、生物信息分析以及其他等服务。

表 41：面向科研服务的基因检测种类

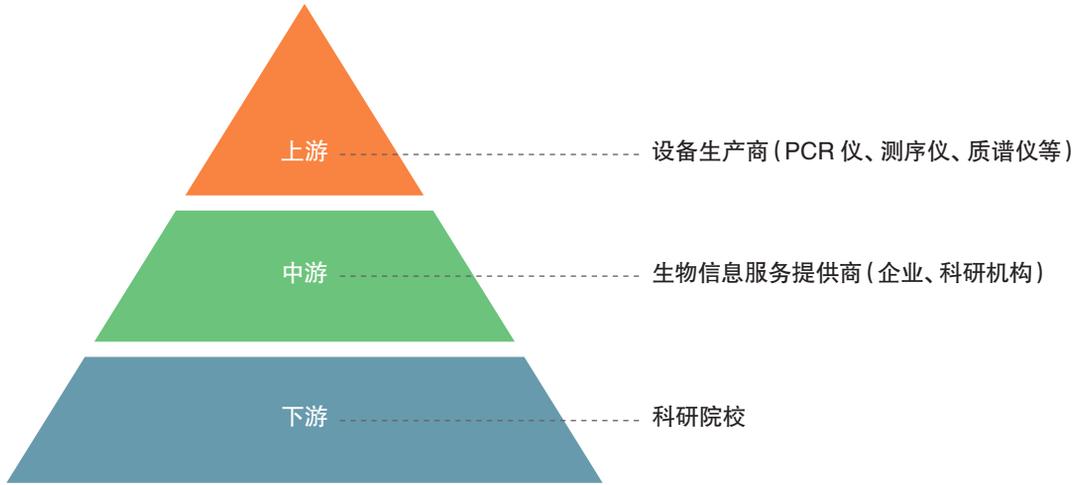
业务种类	内容介绍
基因（组）测序	人的全基因组和全外显子测序，进行疾病研究、药物基因组学研究、群体进化分析等； 动植物、真菌、细菌的全基因组从头测序和重测序系列（全基因组重测序、外显子测序、目标区域重测序）以及基因分型等技术，完成物种的全基因组序列图谱，及基因注释与功能预测、进化分析等。
转录组测序	转录组测序从 RNA 水平揭示测试样品的基因表达情况，其研究对象包括 mRNA 和非编码 RNA 等。通过获得特定细胞或组织在某一个状态下几乎所有转录本的序列信息和表达信息，从而进行基因表达定量、差异分析、基因结构变异分析、筛选分子标记（SNPs）、表达调控分析等研究。
表观组测序	表观组学研究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。
生物信息分析	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

基因检测（科技服务）上游是仪器、试剂和耗材及软件研发系统；中游为测序服务和生物信息分析，包括传染病病原微生物检测、生育健康、遗传病诊断、基因组测序、DTC 等；下游则是

终端应用，主要面向高校、科研机构、研究性医院、药企等。

图 47：基因检测产业链



信息来源 / 基因慧；制图 / 基因慧

从基因检测产业链上游来看，仪器设备主要集中在上游，是核心生产资料，主要有测序仪、PCR 仪（数字 PCR 和定量 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，是下游应用场景的基础。以 NGS 测序为例，核心设备如下：

表 42：NGS 测序所需设备

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

从产业链角度，基因产业的上游以基因数据采集为目标的设备和试剂耗材的生产制造。其中，以基因检测技术为例（除此之外还包括基因编辑、基因合成、基因治疗等技术），包括基因测序仪、基因芯片阅读仪、PCR、质谱仪等。

图 48：主要测序仪研发厂商及代表设备举例



信息来源 / 公司官网；制图 / 基因慧

目前，主流基因检测工具包括 PCR 仪和基因测序仪。其中测序仪的优势在于高通量、检测全部基因突变；PCR 仪检测已知基因突变上，已短周期低成本占据优势。荧光原位杂交（FISH）、基于 PCR 扩增技术（qPCR 等）和免疫组织化学（IHC）仍在临床发挥着重要作用。除此之外，单细胞技术以及扩展的空间组学，进一步提升了测序的分辨率，代表平台包括华大智造、10X Genomics、新格元、浚惠生物等。

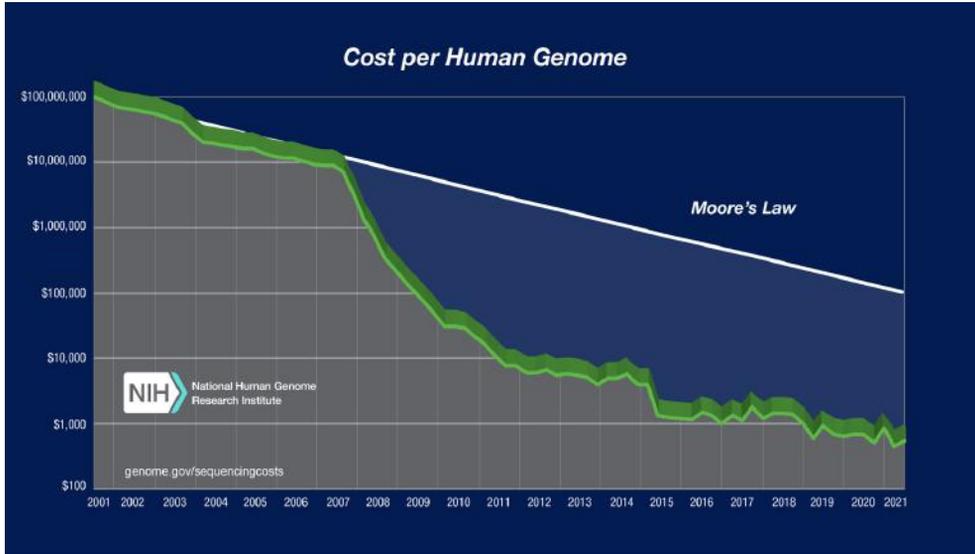
测序仪包括 Sanger 测序、NGS 和单分子测序三大类技术平台。各有互补，不能完全替代。从产业发展上，Illumina 收购 PacBio 的事件受到英美两国官方阻止可以看出，依靠自身技术和市场垄断的时代已过去，不同技术之间的共存互补、不同供应商之间的生态建设才能实现企业自身和行业的可持续良性发展。在我国，国产化设备得到政策支持，加速产业集群建设，也对研发的良性竞争带来可能的挑战。2022 年 7 月，首台单分子测序仪获得国家药品监督管理局批准——来自真迈生物的 GenoCare 1600 单分子基因测序仪，拓宽了我国测序仪的多元化选择。

国外测序仪代表主要有 Illumina 的 MiSeq 系列、NextSeq 系列和 NovaSeq6000 等，Thermo Fisher 的 Genexus 系列，单分子测序领域中有 Pacbio 的 Sequel 测序系统，Oxford Nanopore 的 MinION、GridION 等。

中国测序仪代表主要有华大智造的 DNBSEQ-T7、MGISEQ-2000/200 和 DNBSEQ-E5/E25 等，齐碳科技的单分子测序仪 QNome-3841 等。目前已上市基因测序仪主要分为三种研发模式：自主研发、贴牌和与国际巨头合作研发。截至 2022 年 3 月，我国已通过 NMPA 有效获批上市的基因测序仪产品有 15 款；其中自主研发产品有 9 款。

基因检测上游壁垒较高，短期内寡头垄断格局不变，通过并购或超前自主研发或能在未来改变这一格局。随着测序技术成本下降，行业迎来了更高的需求和技术迭代，设备以一年为周期迭代，特别是 MGI、Illumina，同时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。在仪器上，纵向上，自动化、智能化生产系统 / 生产线成为趋势。

图 49：2001–2021 年测序成本变化曲线



信息来源 / National Human Genome Research Institute

基因检测（科技服务）中游主要是测序服务和生物信息分析。

其中，测序服务指的是第三方机构购买或租赁不同通量的测序设备（包括 PCR 仪等常用生产设备，但以高通量测序设备为主），向中小企业及科研机构等提供灵活的、相对性价比高的测序服务及配套服务。国内代表机构包括上海的序祺达生物科技以及解码生物，分别与 Illumina、华大智造（MGI）等建立了合作；国外通常在第三方检测实验室来完成。

图 50：生物信息分析



信息来源 / 基因慧；制图 / 基因慧

生物信息分析，指的是第三方机构通过生物信息软件、数据库和计算平台等，为科研机构等提供测序数据等基因数据的分析，包括通用的基因组比对和变异检测分析（通常也被称为初级分析和二级分析），依赖部署标准分析流程的计算平台，以及是较为个性的生物信息挖掘（通常也被称为高级分析或三级分析）。国内代表机构包括诺禾致源、华大基因等。国外代表机构包括

Wellcome Trust Sanger Institute, GENEWIZ(2018 年被 Brooks Automation 公司收购) 等。也催生了与之对应的分析平台, 例如 DNAnexus, SevenBridges 等。

基因检测下游以科研机构为主, 包括科研院所、高校和制药公司。前者经费来自国家科研基金, 后者来自下游制药等研发投入。

目前面向科研服务的基因检测出于成熟期, 常规业务甚至趋于饱和, 主要是市场容量有限。同时伴随着数以百万人级的国家人群队列研究计划完成、数以亿人次的新冠核酸检测数据归档, 未来对于生物信息数据挖掘的需求会出现拐点式上升; 同时, 自动化带来生产设备、生产线的升级, 对于结合新型场景、新型业务和交叉数据融合, 将带来新的市场空间。

基因测序技术的创新助推“人人基因组”时代的到来, 但大人群众基因组的海量信息给 BT 与 IT 融合带来了一系列挑战, 包括数据存储、分析、共享、多组学数据融合、实验室管理数智化转型等。华大智造的 ZBOLT 生信分析加速器致力于为大人群众基因组研究提供基础工具, 实现 WGS/WES 流程高速、精准的分析计算, 并极大提高计算速度, ZBOLT/ZBOLT Pro 每年可以完成 17000/70000 个 WGS 分析。此外, 华大智造提供基因数据高效压缩算法、快速基因数据查询、自动化资源调度等工具和华大智造 ZTRON 基因数据中心、隐私计算方法以及华大智造自研的 TrustGWAS 等, 能够全流程支持百万样本十万位点的多方联合计算, 助力大人群众基因组数据共享与深度挖掘。

在实验室数智化层面, 华大智造 ZLIMS 四层实验室管理架构, 涵盖环境管理、设备管理、应用管理、数据管理四个层面, 助力大人群众基因测序的全流程管理。

4.2 基因诊断产业简析

这里的基因诊断，是指面向临床为疾病诊断、用药指导或者疗效监测提供基因检测的分子生物学依据，区别于面向科技服务的基因检测。

在业务模式上，基因诊断主要包括第三方独立实验室、IVD 模式和 LDT 模式三种模式：

- 第三方实验室：通过医生推荐，不经过医院收费系统，由第三方公司出具检测报告。例如迪安诊断、金域医学等。

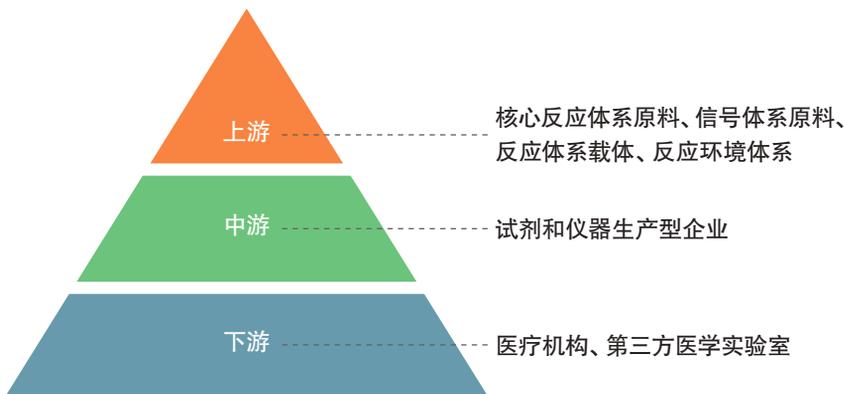
- IVD 模式：企业通过研发相关的试剂盒并获得药监局的医疗器械审批，然后以进院模式销售给医院。由医院综合评估纳入院内，并具有临床检测资质的实验室和实验人员进行检测，并向临床和患者提供报告，这种方式检验样本不需要长途运输，检验结果可信度更高，院内工作人员普遍专业性更强，可作为发展的主要方式。

- LDT 模式：根据美国临床病理学会和临床实验室改进咨询委员会的定义，即：实验室内部研发、验证和使用，采用生物化学、细胞遗传学、分子生物学等试验方法，以诊断为目的，分析 DNA、RNA、蛋白生物标志物等的体外诊断项目，仅能在研发的实验室使用，可使用购买或者自制的试剂，但不能销售给其他实验室、医院或医生。

LDT 在我国仍在探讨过程中，第三方实验室目前较少，本章节将着重分析 IVD 业务模式下的基因诊断。

基因诊断产业链包括上游原材料、中游诊断产品和下游应用端三个环节，其中基因诊断的上游围绕基因数据的采集，主要是测序仪、PCR 仪、毛细管电泳仪、荧光原位杂交仪等临床基因检测设备、以及相关配套耗材和试剂原材料等。中游指的是临床基因检测试剂盒。下游包括面向医疗机构的服务。

图 51：基因诊断的产业链



信息来源 / 基因慧；制图 / 基因慧

从体外诊断角度看，2021 年值得特别关注的是核心原材料，包括核心反应体系原料（如诊断酶、

辅酶、抗原、抗体等）、信号体系原料（如胶体金、酶底物系统、荧光/发光物质等）和反应体系载体（如 NC 膜、酶标板、磁珠、微球等），反应环境体系（牛血清白蛋白、阻断剂、缓冲盐等）等。作为 IVD 产业链中最重要也是最基础的环节，我国 IVD 原料产业由于起步晚、壁垒高、专利封锁等原因，体外诊断试剂原料领域仍未完全实现进口替代，IVD 原料试剂对于科研成果和下游应用性能与结果表现至关重要。

由于试剂原料涉及的技术路径和技术环节较多，目前全球体外诊断试剂原料市场参与者众多、小规模机构高度分散，头部机构 HyTest、BBISolution、Meridian 等还没有形成垄断地位。

这为我国的专业 IVD 试剂原料供应商提供了很好的成长窗口期，例如已上市的菲鹏生物、诺唯赞以及准上市机构翌圣生物、康为世纪等。

表 43: IVD 原料市场各细分领域的代表企业

产品	企业案例
生物免疫酶	瀚海新酶，阿匹斯，百川飞虹
分子诊断酶	诺唯赞，天罗诊断，翌圣生物，爱博泰克
抗原/半抗原	菲鹏生物，京达生物，春雷杰创
单抗	菲鹏生物，京达生物，爱博泰克
多抗	春雷杰创，武汉华关
纳米磁珠/NC 膜	华大智造，为度生物，海狸生物，英芮城生物
化学发光剂	德晟生化，四正柏生物
生物缓冲剂	亚科科技，阿拉丁
CfDNA 保管管等高值耗材	康为世纪，阳普医疗
DNA 合成建库	金丝瑞，通用生物

信息来源 / 公开资料；制图 / 基因慧

从中国体外诊断市场来看，进口产品依然占据体外诊断试剂原料市场的主导地位，代表企业有罗氏、雅培、丹纳赫。近年来，随着国内企业技术水平的不断提升，国家对生物科技产业供应链本地化重视程度的不断加强，作为产业链上游的体外诊断原料的市场需求相应快速扩大，国产体外诊断试剂原料市场加速增长。根据 2021 年的年报数据，菲鹏生物 2021 年收入达 23.31 亿元。

近年，试剂厂商也纷纷进入原材料领域，迈瑞医疗以 5.45 亿欧元收购的 Hytest（海肽生物），后者是全球 IVD 行业四大核心原料供应商之一。万孚生物成立生物材料事业部，独立对内对外供应自产抗体、抗原、微球、质控品四大种类原料。菲鹏生物保持着体外诊断试剂原料供应商的国内龙头地位，同时也逐渐打开国际市场，产品也进入欧美等发达国家市场。2022 年 6 月，华大智造推出首款自研磁珠 TQ01。该款磁珠不仅是多地核酸检测实验室采用的华大智造核酸提取试剂的关键原料，也是华大智造 MGIEasy 粪便基因组 DNA 提取试剂的关键原料。

基因诊断的中游市场是竞争最为激烈的环节。2014 年至 2022 年 2 月，国家药监局批准了 18 个体外诊断试剂盒（同期批准了 4 个检测仪器，覆盖测序、微流控芯片、PCR 仪等），在基因检测类产品中，用于直肠癌、非小细胞肺癌、胃癌等癌症领域检测产品为 9 个，生育领域检测产品为 3 个。

基因诊断的下游市场主要是医疗机构。同时根据 2021 年国家卫生健康委的医改政策，鼓励将第三方医学检验实验室纳入检查检验结果互认体系，预计未来第三方医学实验室的份额占比将有所提升。

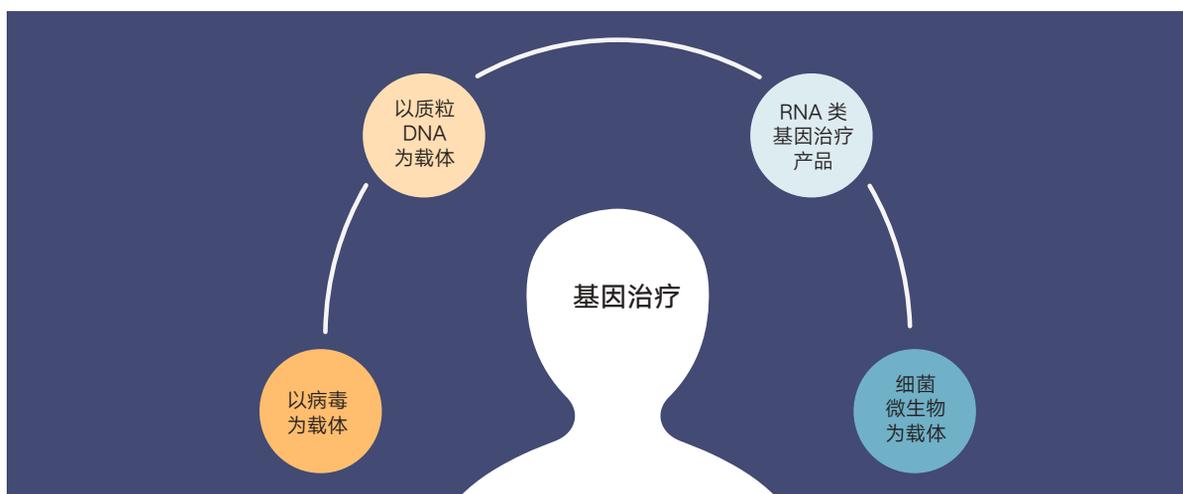
随着技术的不断发展革新，基因诊断会带来更多疾病早诊和精确诊断的机会，目前临床的需求主要是遗传病诊断、宏基因组广谱病原检测、肿瘤靶向用药在内的药物基因组学等方面。临床应用逐渐步入常态。特别是随着数据库和知识库逐渐积累，诊断效率会逐步提高。

总体上，基因诊断隶属于 IVD 领域。“集采”等政策倒逼 IVD 从低价竞争迈向高质量高附加值的发展方向。同时国产化红利期推动设备、原材料供应商的发展，由于技术积累和人才瓶颈，预计最少仍需 5 年的时间，方可实现国产化。

4.3 基因治疗产业简析

基因治疗是“基因产业 2.0”关键赛场，将基因技术从 IVD 迈向靶向药。基因治疗并非新词，早在 2004 年我国就有据称世界首个基因治疗产品“今又生”（基于基因重组）上市，近 20 年过去，如今基因编辑成为热点技术，我国尽管开展众多临床试验，但无一例新型（基于基因编辑技术）基因治疗产品获批。

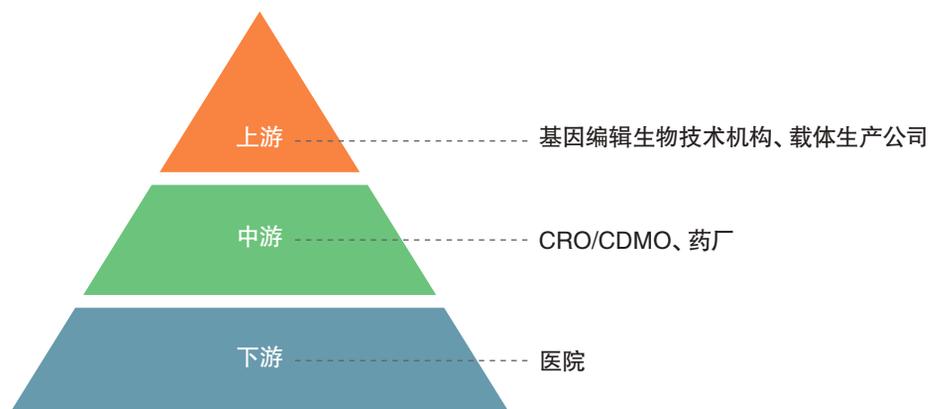
图 52：基因治疗的分类



信息来源 / 公开资料

基于基因编辑技术的新型基因治疗尚未形成成熟的产业链，因此将产业链的上游定义为提供基因编辑技术的公司和生产载体的公司；中游是药厂以及为药厂提供合作研发服务的 CRO/CDMO 公司；下游终端则是以三级医院为主的各类医疗机构。

图 53：基因治疗产业链



信息来源 / 基因慧

基于基因编辑技术的基因治疗，产业链上游是基因编辑生物技术机构，以公司为主，大多是从研究机构孵化而来。目前常见技术包括 ZFNs、TALENs、CRISPR/Cas、碱基编辑、先导编辑等，正在不断孵化新的技术及其商业机构。

其中 ZFNs 技术的代表企业是 Sangamo Therapeutics，TALENs 技术的代表企业是 Editas、Collectis；CRISPR/Cas 的代表企业是 Editas、Intellia、Horizon Discovery，CRISPR Therapeutics；碱基编辑的代表企业是 Beam Therapeutics；先导编辑的代表企业是 Prime Medicine、Beam Therapeutics 等。

载体生产公司按照载体分为病毒类载体和非病毒类载体两类。目前以病毒类载体的代表企业为主，包括 Regenxbio、Kelonia、Adverum Biotechnologies、吉凯基因等。

目前备受瞩目的基于基因编辑技术的基因治疗产业处于技术驱动的阶段，核心技术如下：

（1）AAV 载体递送技术

根据 *Nature Reviews Drug Discovery* 的观点，AAV 最早是在 20 世纪 60 年代中期从实验室腺病毒（AdV）制剂中发现的，并且很快就在人体组织中发现。它具有无致病性、高效的长期基因表达、易于基因操作以及免疫反应低（或在许多情况下缺乏）等特点，使其成为基因递送的重要工具。

（2）基因编辑技术

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。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。

欧美基因编辑已产业化，科研转化落地的效率高，拥有多家基因编辑上市公司。与此同时国内的基因编辑技术在科研场景应用已比较成熟，但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。在包括基因治疗在内的创新药领域国内企业一直落后于国外，更多地是作为国际龙头的追随者。未来随着基因编辑技术进一步的创新，行业发展速度有望进一步提升，促使基因治疗更上一个台阶。

基因治疗中游主要有 CRO/CDMO 公司和药厂，CRO/CDMO 公司的代表有 Labcorp、Lonza Group、Recipharm、和元生物等，药厂有 Pfizer、Novartis、Eli Lilly and Company 等。

CRO 主要指为制药企业、科研院校等主体从事新药研发或先导基础研究提供外包服务。CDMO 主要指为新药研发提供工艺开发、放大及验证、IND 申报、临床 I-III 期及商业化生产服务。

图 54：基因治疗新药研发流程



信息来源 / 和元生物招股书

近年来，随着国家和各省市高度重视生物医药创新发展，在“十三五”、“十四五”的规划下出台了系列产业政策，对基因治疗及其 CRO/CDMO 行业进行支持，以 CDMO 为核心的基因治疗服务快速兴起，产业投融资不断增加，市场规模持续增长。

从基因治疗下游来看，主要是以三级医院为主的各类医疗机构。

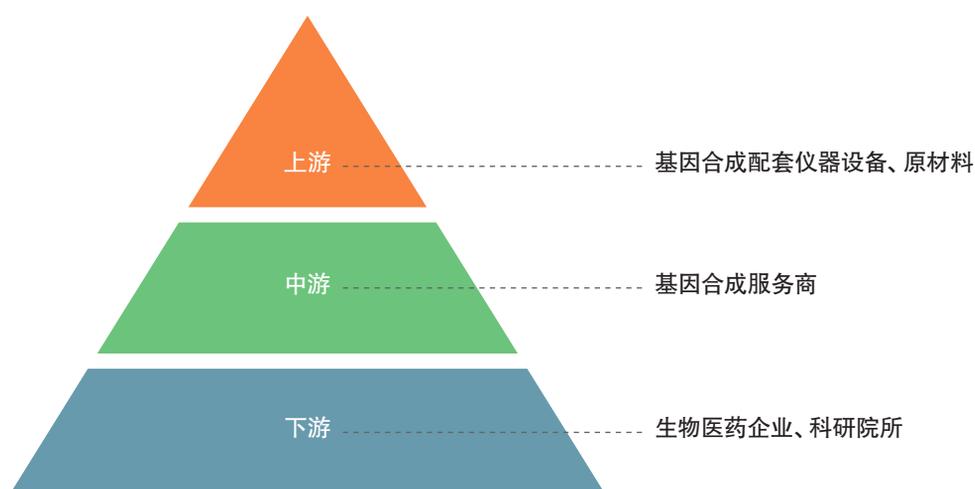
从目前来看，基因治疗处于早期，尤其是基因编辑 2021 年 7 月首次在 6 例罕见病患者临床试验中验证人体的短期安全性。mRNA 疫苗在新冠疫情催化下积累大类人体数据，后续需要更多预防性及肿瘤疫苗等品种验证。核算药物在机制明确的数个罕见病和肝慢病已经充分验证，后续等待拓展适应症及炎症肝慢病的商业化潜力。

4.4 基因合成产业简析

基因合成是近年来生物合成的前沿领域和重要组成部分。伴随着合成生物学的进一步发展，基因合成作为其底层技术，对疾病治疗、环境治理、新药物、新材料、新能源等领域产生了重大影响，基因合成是体外合成双链 DNA 的一种方法，是获取目的基因的手段之一。相比于传统的克隆技术，基因合成快速而又高效、能够实现对生物大分子的按需合成于定向改造，因此得到了广泛的应用。

基因合成产业链上游为基因合成配套仪器、原材料和技术研发，中游为基因合成服务商，下游终端为生物医药企业、科研院所。

图 55：基因合成产业链



信息来源 / 基因慧

从基因合成产业链上游来看，基因合成配套仪器有 DNA/RNA 系列合成仪，核酸纯化仪、氨解仪、分装仪、稀释仪等多种合成系列及配套仪器设备，基因合成原材料有 CPG、合成单体、修饰原料和溶剂、合成柱、合成试剂。

国外基因合成设备生产商代表有美国的 Twist Bioscience、GE、ABI、Beckman Coulter、Custom Array 等公司，德国的 K&A Laborgeraete、PolyGen 等公司，韩国的 Bioneer 公司，丹麦的 TAG Copenhagen A/S，日本的瑞翁医疗株式会社等。

国内生产商代表有华大智造、联川生物、擎科生物、生工生物、泓迅生物、迪赢生物、江苏领坤、仪铂。

表 44：基因合成设备生产商代表

国外	国内
美国：Twist Bioscience、GE、ABI、Beckman Coulter、Custom Array、IDT 等	华大智造、联川生物、擎科生物、 生工生物、泓迅生物、迪赢生物、 江苏领坤、仪铂等
德国：K&A Laborgeraete、PolyGen 等	
韩国：Bioneer 等	
丹麦：TAG Copenhagen A/S 等	
日本：瑞翁医疗株式会社等	

信息来源 / 基因慧

在基因合成技术研发上，酶促合成法在合成长度、成本及产量方面均有显著的提升。目前国外市场正积极研发新的酶法合成技术，期望打破现有化学法合成的技术壁垒，以生产出长序列、高质量、序列特定的 DNA，但至今仍未出现酶促合成相关仪器设备，目前酶促合成技术的代表企业有 Molecular Assemblies、Nuclera、DNA Script、Camena Bioscience、Ansa Biotechnologies、Kern Systems。

基因合成产业中游为基因合成服务商，代表企业有 IDT、Twist Bioscience、Custom Array、华大基因、擎科生物、联川生物、生工生物等。目前部分中游头部基因合成服务商已经打通从 DNA 合成设备、合成原材料、新合成工艺到基因组装的分子生物学试剂的产业链条。

这里以擎科生物为例，根据擎科生物官网，基因合成服务流程分为六块：

- 1) 序列分析和优化
- 2) 引物合成
- 3) Overlap PCR
- 4) 克隆到载体
- 5) 测序 / 酶切质检
- 6) 发货

最终下游客户得到基因合成交付的有：基因合成报告单，测序图谱 & 质粒结构图，冻干质粒 DNA 一管（约 4 μ g/管），含有相应质粒的穿刺菌一管。

图 56：擎科生物基因合成服务流程



信息来源 / 擎科生物官网

基因合成产业下游为生物医药企业、科研院所，服务于疾病治疗、环境治理、新药物、新材料、新能源、DNA 存储等领域。

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。因此减少合成试剂消耗、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。

而提高寡核苷酸的合成能力的核心来自化学合成的耦合效率和纯化工艺。

对于化学合成的耦合效率，一方面需要建立合成研发中心，持续进行寡核苷酸合成生产工艺的优化；另一方面对基因合成上游原材料辅料进行自主研发，使基因合成每个环节能有效控制，将有效提高耦合效率 0.2%–0.5%。

在常规反相 HPLC (RP-HPLC) 纯化的基础上，增加离子交换 HPLC (IE-HPLC)。IE-HPLC 基于相对电荷差将全长引物从截短的引物中分离纯化出来，可以有效去除 N-1 短片段。通过结合 PAGE、RP-HPLC、IE-HPLC 和膜过滤等多种纯化方式，可极大提升超过 130 nt 长片段寡核苷酸的纯度和质量。

国内基因合成在自动化程度于国外相比仍有一定的差距，目前国外以 IDT 为首的头部企业已具备生产高度集成自动化，国内企业以生工生物为代表，预计未来 2-3 年打造通过管道输送连接来实现从原料投放、半成品生产和成品分装一体的无人工参与的超级寡核苷酸合成生产线。除生工生物以外，擎科生物也搭建了基因合成全自动化生产线，联川生物也开始着手搭建柔性自动化控制系统，华大智造也提供单个的自动化工作站和全流程的自动化产线。

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。

4.5 核心赛道及其代表企业创新案例

4.5.1 IDT: 寡核苷酸定制试剂生产

(1) 总述:

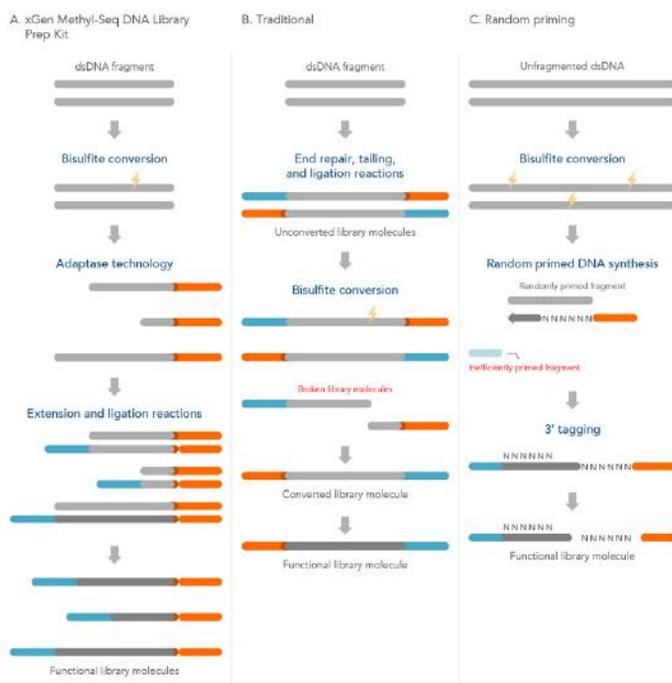
Integrated DNA Technologies (IDT 埃德特) 作为定制核酸生产领域的领导者, 围绕寡核苷酸进行研发、应用及生产, 聚焦下一代测序技术 (NGS)、PCR 及 qPCR、CRISPR 基因组编辑等业务, 实现 DNA/RNA/ 甲基化文库构建、接头 (Adaptor) 及 blocker、靶向捕获探针的 NGS 全流程覆盖, 打造针对基因 (组) 的“读”与“写”的整体应用解决方案, 提供先进的技术及高质量、稳定的产品, 助力国内基因检测及生物制药行业快速腾飞。

(2) 技术 / 产品 / 解决方案的先进性:

2021 年, IDT 在基因检测和基因编辑领域推出了一系列的重磅新产品, 包括:

a) IDT xGen™ Methyl-Seq Library Prep 甲基化建库技术: 基于高效的、不依赖于模板的单链 DNA 接头连接方法 (Adaptase) 专利技术, 以重亚硫酸氢盐转化处理后的单链及损伤 DNA 为初始模板, 进行最大程度地利用和转化, 从而提供更完整、偏好性更低的甲基化文库。

图 57: IDT 甲基化建库流程

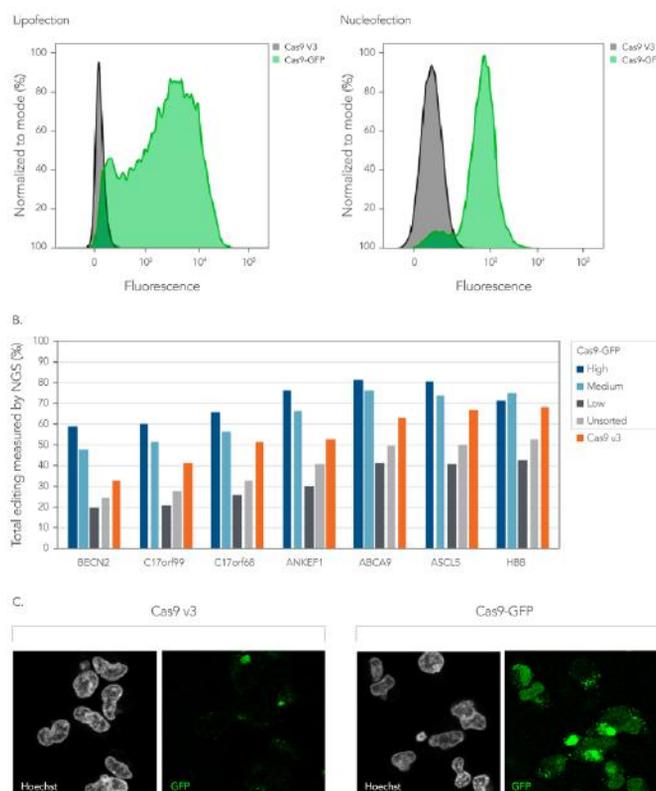


信息来源 / IDT 官网

b) 不含甘油的 Cas9 核酸酶: 适合于处理对甘油敏感的细胞（如原代细胞等），更加兼容高通量自动化工作流程，并且具有高效的基因编辑效率。

c) 带有 GFP/RFP 荧光标记的 Cas9 核酸酶: 带有核定位信号（NLS）和 C 端 6-His 标签，与各类带有荧光标记的试剂结合使用，搭配流式分选的方法，在活细胞中实现转染后蛋白的可视化，同时保持目标位点的高效切割活性及基因编辑水平。

图 58：流式细胞术检测荧光标记的 Cas9 蛋白介导的基因编辑效果



信息来源 / IDT 官网

d) HDR donor blocks: 是一种同源定向修复（HDR）供体，旨在简化 CRISPR 基因组编辑实验中大片段插入的实验流程。该 HDR 供体添加了化学修饰长度可达到 3000 个碱基，可减少不必要的基因组整合风险，与 Alt-R HDR 增强子 V2 结合使用时，HDR 的效率更高。

2021 年，IDT 埃德特在科研合作方面取得了丰硕的成果，包括：

a) *Nature* 文章——Exome sequencing and analysis of 454,787 UK Biobank participants

2021 年 10 月，IDT 埃德特助力英国 UK Biobank 对 454,787 名参与者进行了外显子组测序（WES），研究成果发表于国际权威期刊 *Nature*。结果表明，在 18,893 个基因的编码区中鉴定了 1,230 万个变异，其中 99.6% 是稀有变异。该数据库超过了 TOPMed 和 gnomAD 合并数据集中包含的编码变异约 1.3 倍，并且通过插补算法可将 UKB 中的编码变异增加约 8 倍。其中大约一半在数据集中只观察到一次，大约 23% 的错义突变被五种预测算法预测为有害。这种独特的编码变异数据库，结合

大样本量和数以千计的可观测表型，为前所未有的规模评估基因功能提供了独特的机会。

表 45：通过分析单一变异的负荷确定了新的基因关联

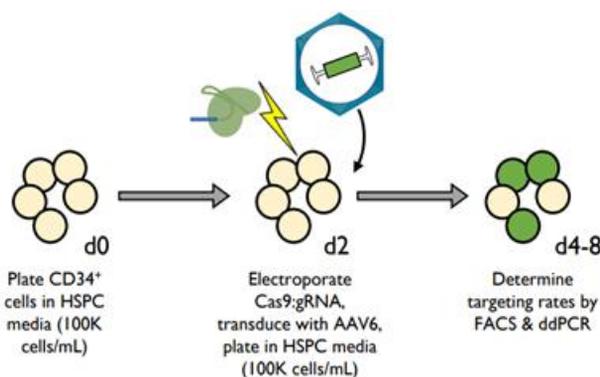
Gene	Trait	Effect (95% CI)	P-value	N with 0/1/2 copies of effect allele ^a	Effect allele frequency
Burden of singleton pLOF variants					
<i>ACAN</i>	Whole-body fat-free mass	-0.74 (-0.91, -0.58)	2.14E-18	423,620 4410	5.2E-05
<i>RRBP1</i>	Apolipoprotein B	-0.83 (-1.02, -0.64)	3.00E-18	410,021 9210	1.1E-04
<i>EP400</i>	Hand grip strength	-0.55 (-0.68, -0.42)	8.45E-16	429,192 9610	1.1E-04
<i>CHD2</i>	Lymphocyte count	1.16 (0.87, 1.45)	1.97E-15	418,408 4110	4.9E-05
<i>SUPT5H</i>	Erythrocyte distribution width	1.64 (1.23, 2.06)	7.69E-15	419,173 1910	2.3E-05
<i>LARP1</i>	Erythrocyte distribution width	1.19 (0.88, 1.51)	1.31E-13	419,159 3310	3.9E-05
<i>EEF2</i>	Erythrocyte count	-1.63 (-2.07, -1.18)	6.51E-13	419,181 1210	1.4E-05
<i>TNRC6B</i>	Hand grip strength	-0.61 (-0.79, -0.44)	2.85E-12	429,230 5810	6.8E-05
<i>HMCN1</i>	FEV ₁ /FVC (inverted Z-score)	0.45 (0.32, 0.59)	1.07E-11	343,100 20210	2.9E-04
<i>FBN2</i>	Impedance of arm	0.45 (0.32, 0.58)	1.24E-11	423,915 9910	1.2E-04
Burden of singleton pLOF and deleterious missense variants					
<i>CAD</i>	Reticulocyte volume	0.60 (0.50, 0.70)	4.51E-31	412,190 31110	3.8E-04
<i>IGF1R</i>	Leg fat-free mass	-0.41 (-0.49, -0.32)	1.62E-21	423,465 18510	2.2E-04
<i>SBNO2</i>	Lymphocyte count	0.52 (0.40, 0.64)	4.24E-17	418,221 22810	2.7E-04
<i>FGD1^p</i>	Impedance of arm	-0.47 (-0.60, -0.35)	7.05E-14	423,931 46115	9.0E-05
<i>ZNF12</i>	Insulin growth factor 1	0.84 (0.59, 1.08)	1.86E-11	409,874 5210	6.3E-05

信息来源 / doi.org/10.1038/s41586-021-04103-z

b) *Nature Medicine* 文章——Gene replacement of α -globin with β -globin restores hemoglobin balance in β -thalassemia-derived hematopoietic stem and progenitor cells

2021年3月，IDT埃德特的研发人员在国际顶级学术期刊 *Nature Medicine* 发表重磅研究论文，利用 IDT 的 Alt-R CRISPR/Cas9 基因编辑系统搭配电转染系统，成功在小鼠模型中实现治疗 β -地中海贫血的新方法。研究使得 β -球蛋白 (HBB) : α -球蛋白 (HBA1) mRNA 和蛋白质比率正常化，产生功能性的成年血红蛋白四聚体。在小鼠模型体内回输后，经过基因编辑的人造血干细胞 (HSPC) 能够在小鼠中进行长期和双系造血重建。提示 HBB 替代 HBA1 可以作为治疗 β -地中海贫血的新型治疗策略，该发现有望拓展 CRISPR-Cas9 的应用范畴，以治疗更多基因突变导致的疾病类型。

图 59：对细胞进行基因编辑及检测流程

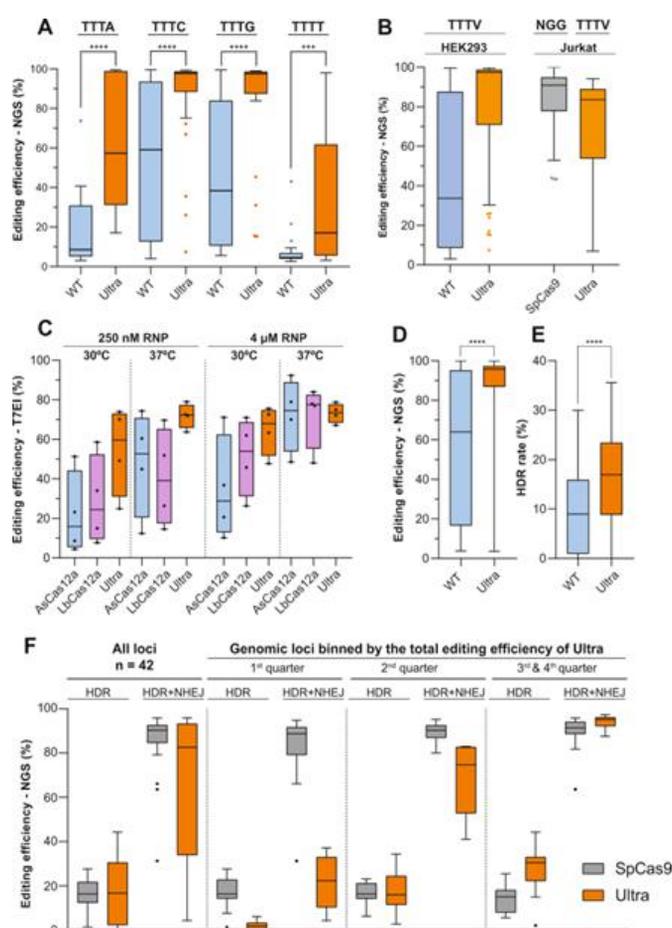


信息来源 / DOI:10.1038/s41591-021-01284-y

c) *Nature Communications* 文章——AsCas12a ultra nuclease facilitates the rapid generation of therapeutic cell medicines

2021年，IDT埃德特与Editas Medicine公司在*Nature Communications*发表重要研究成果，报道了IDT通过定向进化的手段得到名为AsCas12a-Ultra的CRISPR核酸酶，可保持极高的“on-target”特异性，从而降低基因编辑“脱靶”的风险，使其成为基因编辑应用的理想选择。在造血干细胞、iPSC以及T细胞、NK细胞等传统上难编辑的细胞中，编辑效率接近100%。对T细胞3个临床相关基因靶点进行基因编辑，结果显示效率高于90%。更难能可贵的是，基因敲入效率高达60%；NK细胞中特异性敲入效率约40%，对于生产CAR-NK用于癌症免疫治疗具有重要意义。

图 60: AsCas12a-Ultra 的 CRISPR 核酸酶



信息来源 / doi.org/10.1038/s41467-021-24017-8

(3) 公司简介:

丹纳赫是全球科学与技术的创新者，致力于帮助我们的客户在世界各地应对复杂的挑战，并改善生活品质。在健康、环境和工业应用等高要求且富有吸引力的领域。丹纳赫集团在全球拥有20余家运营公司和众多世界一流的品牌，以及约69000名员工。多元化的团队凝聚于共同的文化

和运营系统——丹纳赫商业系统（Danaher Business System, DBS），以及我们共同的目标——成就生命无限潜能。

而 Integrated DNA Technologies (IDT 埃德特) 是丹纳赫集团生命科学平台旗下的一家运营公司。致力于面向生命科学界开发、生产并销售核酸产品，为学术与商业研究、农业、医疗诊断和药物开发等领域提供支持。IDT 开发了多项针对基因组应用的专利技术，涵盖下一代测序、CRISPR 基因组编辑、合成生物学、数字 PCR 以及 RNA 干扰，应用于癌症、遗传性和传染性疾病的检测。IDT 埃德特中国团队正式成立于 2020 年 11 月，吹响了全面进军中国市场的号角。2021 年 3 月，IDT 完成对 NGS 文库构建领导者 Swift Bioscience 的收购。

4.5.2 NuProbe（阅尔基因）：提高测序技术敏感度

(1) 总述：

NuProbe（阅尔基因）是一家尖端的基因组学和分子诊断公司，拥有革命性的技术来提高 DNA 疾病生物标志物的分析灵敏度。拥有多项突破性的跨平台分子技术，赋能 qPCR、Sanger、核酸质谱、NGS 等基因检测平台，极大提高了这些平台的技术性能，从而拓展了应用场景。例如，将测序所需数据量进行数量级的降低，从而让桌面测序仪实现以往高通量测序仪才能开展的临床功能（如大 Panel 和液体活检）：将 Sanger 测序仪灵敏度由 5% 提高到 0.1%；检出传统 NGS 技术难以检测判定的变异等。

(2) 技术 / 产品 / 解决方案的先进性：

近年来，阅尔基因已经发明了多项革命性的专利技术，不断强化 qPCR、Sanger、NGS、三代测序等基因平台的检测能力，从而为医生及患者提供了准确、及时、可负担的肿瘤液体活检产品。产品有：VarMap™ 泛癌种 NGS Panel、CNV+ Breast Cancer NGS Panel、VarTrace® Assay 等产品。

• VarMap™ 泛癌种 NGS Panel

VarMap Pan-Cancer NGS Panel 是唯一一款在 MiniSeq 和 MiSeq 上检测 0.1% VAF 的液体活检 panel，仅需 1M 读数。

图 61：主要特征



信息来源 / NuProbe 官网

通过定量抑制探针置换扩增 (QBDA) 技术来富集、检测和定量共计 61 个肿瘤临床相关基因当中超过 6500 个突变和插入缺失, 该 Panel 适用于 cfDNA 样本, 仅需 1M NGS reads 的低深度测序即可检测变异等位基因频率 (VAF) 低至 0.1% 的肿瘤稀有突变, 该 Panel 还可应用于检测 FFPE 肿瘤样本或其他细胞类样本。通过增加测序深度, 该 NGS Panel 可以进一步检测变异等位基因频率 (VAF) 低至 0.01% 的肿瘤稀有突变, 确保微小残留疾病 (MRD) 的检测。

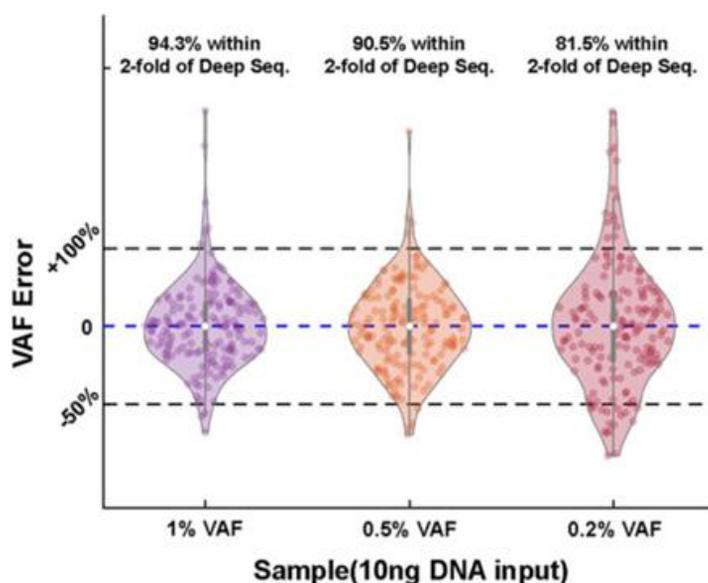
图 62: 工作流程



信息来源 / NuProbe 官网

尽管测序深度低, 但仍能以高精度定量变异。定量 BDA 技术 (qBDA) 可以准确量化变异等位基因频率 (VAF), 超过 94% 的变异与传统深度测序结果一致。如下图。

图 63: 定量准确性



信息来源 / NuProbe 官网

(3) 对外合作成果:

1) 与 illumina 合作

2020年1月, NuProbe Global 与阅尔基因技术(苏州)有限公司在上海宣布于2019年末成功完成合并。合并后的新公司将保留原 NuProbe Global 的英文名称以及阅尔基因的中文名称。

合并后的阅尔基因(NuProbe)将加快各项前沿技术的商业化,赋能现有各技术平台和商业伙伴,创造更多真正适应临床场景的产品,促成基因市场格局的改变,在中国、美国、亚太等地同步开展业务。同时以国际化的顶尖学术团队为依托,在原有领域继续扩大市场。阅尔基因(NuProbe)在美国休斯顿和上海拥有研发实验室,并在苏州拥有 GMP 生产设施。

此外,阅尔基因(NuProbe)已经与 Illumina 公司在2019年末正式签约,双方将在不孕不育及其他遗传病临床 NGS 检测领域展开深入战略合作。作为此次合作计划的一部分,阅尔基因(NuProbe)将基于 Illumina 公司的 NGS 技术平台开发临床用分子诊断试剂盒,包括核酸提取、文库构建以及数据分析软件,并计划向中国药品监督管理局(NMPA)申请监管批准。同时, Illumina 将提供二代测序仪器和相关试剂。除此之外,双方也计划在其他领域的推广方面展开进一步的合作。

2) 与 ONT 合作

其次,2020年2月,阅尔基因(NuProbe Global)与 Oxford Nanopore Technologies 公司签署协议。在该项协议中, Oxford Nanopore 技术公司以未公开的支付价格在全球获得阅尔基因的 BDA 技术(抑制探针置换扩增技术)授权许可。

该技术组合有望将 Oxford Nanopore 实时、快速周转、可扩展、且适用于任何长度 DNA 或 RNA 的测序技术与阅尔基因技术相结合,从而以更高的灵敏度实现对等位基因频率低于5%的体细胞突变检测和定量分析。

这项合作将支持 Oxford Nanopore 测序技术应用于癌症等更广泛的领域中。通过使用 MinION 和 Flongle 等小型易用设备,可在进行甲基化分析的同时,使用靶向测序实现对单核苷酸突变(SNV)和结构变异(SV)的表征。

Oxford Nanopore 技术公司和阅尔基因共同致力于普及测序和基因组信息,并提供创新的基于测序的分析。

(4) 公司简介:

NuProbe 成立于2016年,建立在获得哈佛大学和莱斯大学威斯研究所许可的科学发现的基础上,是一家私营公司,在美国(德克萨斯州休斯顿)和中国(上海)设有工厂。公司组建了一支由行业资深人士、世界知名科学家和企业家组成的执行团队。NuProbe 采用多平台方法将其突破性技术应用于基因组学研究,使疾病能够在早期阶段被检测、治疗和治愈,从而以更低的成本

获得更好的结果。

4.5.3 齐碳：国产纳米孔基因测序

(1) 总述：

目前，纳米孔基因测序技术是已商业化的最新一代基因测序技术，基于其长读长、实时测序等特点，纳米孔测序技术不仅可以更快更好地完成人类基因组组装，也可以改善从头测序，提升复杂区域识别、转录本亚型及结构变异的检出率和准确性。2021年12月，齐碳科技发布了纳米孔基因测序仪 QNome-3841，是国内首款通过自主研发实现商业化的纳米孔单分子基因测序仪，市场前景极为广阔。

(2) 技术 / 产品 / 解决方案的先进性：

QNome-3841 定位为一款低通量测序仪，搭载专有测序芯片 Qcell-384 以及配套试剂盒，单次运行最多可产出 3Gb 数据，单次测序准确率达 90%，一致性准确率（50x）达 99.9%。读长是四代测序仪天然的优势，齐碳内部已使用此款设备完成了读长大于 300Kb 的测序实验。

QNome-3841 有小巧便携、操作简单、直接测序等特性，非常适合小型实验室、户外及对时效性要求高的应用场景，例如临床应用时，可以做到样本即来即测，无需凑样，可大大缩短临床检测时间。此外，对比传统的大型基因测序仪，QNome-3841 的设备价格更为亲民，天天开机无压力，更具市场竞争力。

(3) 对外合作成果：

目前，齐碳科技纳米孔基因测序平台已应用于法医学鉴定分型、病原微生物快检、肿瘤融合基因检测、感染性疾病研究、基因组组装等多元场景，相关案例展示如下：

案例 1：法医微单倍型分型

基于齐碳科技纳米孔测序平台，四川大学华西基础医学与法医学院侯一平教授团队完成了对微单倍型遗传标记的分型研究，科研成果发表于法医遗传学的 TOP 期刊 *Forensic Science International: Genetics*。

图 64: 文献首页



信息来源 / <https://doi.org/10.1016/j.fsigen.2021.102657>

微单倍型 (microhaplotypes, MHs) 是法医学一种新型遗传标记, 由两个及两个以上连锁 SNP 位点构成。MHs 兼具 STR 和 SNP 遗传标记的优点, 具有扩增片段短, 多态性好, 突变率低等优势, 同时规避了优势扩增和 stutter 峰的不足, 其在法医遗传学领域极具应用潜力。

该研究对 7 个批次共 70 份样本的 MHs (15 个点位) 进行了测序分析, 总体分型准确率达 99.83%, 和二代测序相比, 在 2310 个等位基因分型中观察到 4 个分型不一致, 其中 3 个不一致的原因可能是检测位点处于同聚物区域, 另一个由于检测位点位于测序起始位点 50bp 内, 这个区域相对更容易发生短片段的插入缺失从而不利于 SNP 的准确检出。

图 65: 微单倍型测序分析数据对比

Table 2
Inconsistent results between nanopore sequencing and MPS.

		mh03HYP09	mh08HYP22	mh07HYP19	mh20HYP41	mh01HYP02	mh07HYP20
MPS	MH profile ^a	GT/AT	TG/TA	CA/CA	CT/CT	AC/AC	GA/GT
QNome	CH54	GT/GT					
	DT17		TG/AA				
	DT48			CA/AA			
	MLT28				CT/GT		
MinION	Y167					AC/GC	
	9947A-3						GA/AT

^a The reference genotype of the specific MH of the corresponding sample. Inconsistent results are indicated in bold.

信息来源 / <https://doi.org/10.1016/j.fsigen.2021.102657>

案例 2: 肿瘤融合基因检测

基因融合是肿瘤发生的常见驱动因素, 如果能够精准且快速检测出融合基因并确定其分型, 对提高肿瘤确诊效率、判断抗癌治疗中潜在的预后标志物和指导用药方案等有着重要意义。

纳米孔测序平台不仅可以发挥长片段的优势以提供更好的检测性能, 还能借助其灵活的通量和实时测序的特点, 缩短检测时间, 更有利于快速准确地获得检测结果, 指导制定患者的诊断方案。

通过自主开发捕获未知融合伙伴基因的方法，结合纳米孔测序技术，齐碳成功检出标准品极低突变频率（0.1%）的融合事件，且捕获基因片段长度最长达 10Kb。相较于二代测序平台约 20 小时的测序时长，齐碳四代基因测序仪在操作流程的便捷性和灵敏度等方面都表现优异。体现了齐碳纳米孔基因测序仪提供高灵敏度测序的潜力。

表 46：不同浓度融合基因 EML4-ALK 标准品融合占比数据（实验组均设 3 次重复）

DR : high-quality depth of reference reads; DV: high-quality depth of variant reads

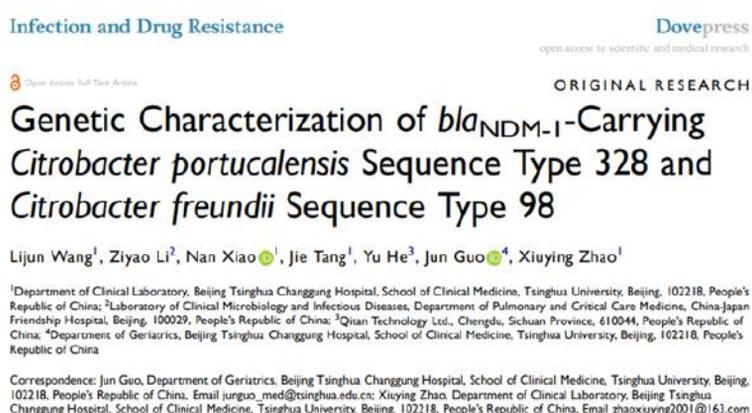
样本	测序数据量	fusion	DV/DR	AF
5%gDNA 标准品	332 M	EML4-ALK	7296/150455	4.85%
1%gDNA 标准品	253 M	EML4-ALK	3226/200338	1.61%
0.5%gDNA 标准品	180 M	EML4-ALK	1023/128272	0.80%
0.1%gDNA 标准品	296 M	EML4-ALK	79/120841	0.07%

信息来源 / 齐碳科技

案例 3：临床微生物耐药基因检测

清华大学附属北京清华长庚医院检验科研究团队使用齐碳科技纳米孔测序平台对分离自医院感染患者的 3 株菌株进行了全基因组测序和遗传特征分析，该科研成果在线发表于 DovePress 杂志社旗下的 *Infection and Drug Resistance* 期刊。

图 66：文献首页



信息来源 / <https://doi.org/10.2147/IDR.S361761>

研究团队基于齐碳纳米孔单分子基因测序 QNome 平台和二代平台共同获得的全基因组序列，对三株菌株进行了准确的多位点序列分型（MLST）。在其中一株 ST328 型葡萄牙柠檬酸杆菌中成

功鉴定出一个携带 bla_{NDM-1} 基因的 IncFIB 质粒，该质粒同时携带 bla_{TEM-1} 、 $bla_{CTX-M-14}$ 等多种耐药基因。

此外，在两株 ST98 型弗氏柠檬酸杆菌中发现了携带 bla_{NDM-1} 基因的 IncN1 质粒，与来自于一株大肠埃希菌和另一株弗氏柠檬酸杆菌的携带 bla_{NDM-1} 基因的 IncN1 质粒高度同源，揭示了此质粒在我国已发生种间或种内水平转移。

(4) 公司简介：

齐碳科技创立于 2016 年，致力于纳米孔基因测序仪及配套芯片、试剂的自主研发、制造与应用开发，是中国首家成功研发出纳米孔基因测序仪原理样机、工程样机、产品样机并推出商业化产品的企业。

2020 年 9 月，齐碳发布国内首台自主研发的纳米孔基因测序仪 QNome-9604，填补了我国新一代基因测序技术领域的空白。2021 年 12 月，推出国内首款商业化机型 QNome-3841，开启纳米孔基因测序国产化时代。2022 年 6 月，再推测序仪新品 QNome-3841hex，率先迈入国产纳米孔基因测序仪矩阵化发展新阶段。

成立以来，齐碳科技持续提升自身技术实力，不断攻克基因测序上游“卡脖子”技术难题，为生命科学及相关领域的研究及应用提供更便捷、有效的解决方案，助力行业从根本上改变严重依赖进口的现状，让“国之重器”不再受制于人。

4.5.4 源古纪：呼吸系统疾病全生命周期解决方案

(1) 总述：

源古纪以呼吸专科发展为核心，紧密贴合临床需求，为呼吸系统疾病 25 个亚科提供临床表征、易感性、药物耐受性、病原致病性、病原诊断、用药指导等精准诊断，构建呼吸系统疾病的检测、管理和诊断体系；联合国家呼吸医学中心，协助区域中心医院等建设高水平呼吸专科，满足区域人民健康需求。

(2) 技术 / 产品 / 解决方案的先进性：

2021 年，源古纪提供的主要产品包含如下：

1. 覆盖呼吸专科多场景检测：布局危急重症（mNGS）、伴随诊断（PCR）、即时快检（CRISPR）等多种检测技术产品，提供 3 万多种病原检测，以及遗传分析体系、临床表征分析系统等电子化、远程化、AI 化服务，为临床多场景精准诊断提供有力支撑。

2. 呼吸专科建设整体解决方案：联合国家级呼吸医学机构，协助区域中心医院提升临床诊疗水平和呼吸专科能力，响应健康中国政策，促进医疗资源流动，满足人民群众的健康需求。

3. 跨平台、全链条的医疗器械证照产品：以临床需求为导向，基于不同技术平台、不同实验体系研发、生产和申报呼吸专科分子检测全链条试剂、设备、软件等医疗器械产品。

(3) 对外合作成果：

1. 赋能呼吸专科高水平发展

在顶级呼吸医疗机构及国家呼吸医学中心支持下，源古纪为合作的区域中心医院提供临床呼吸专科专业指导和医疗技术支持，推进呼吸疾病生物样本资源库共享平台合作网络的搭建，自上而下带动医院专科建设，逐步形成覆盖全区域呼吸疾病公共服务体系。

源古纪持续与广州呼吸健康研究院、国家呼吸系统疾病临床医学研究中心、北京协和医院、四川大学华西医院等就生物样本库和联合实验室建设、临床表征AI体系和精准医学检测、科研合作、协助医联体医院的专科技术发展及临床诊疗能力提升等方面进行深度合作，开发一系列具有自主知识产权的诊断试剂、仪器设备及分析解读系统等产品，促进区域医联体医院呼吸专科科技创新和产学研成果转化。

2. 为临床提供呼吸系统疾病精准诊断产品及服务

围绕呼吸专科专病诊疗逻辑，结合临床及科研的实际需求，开发包括病原、遗传、用药等方面的呼吸系统疾病分子检测全链条产品，如危急重症检测（病原检测），伴随诊断（PCR），即时快检（CRISPR 基因编辑）等，建立满足呼吸系统疾病患者需求的多场景诊疗路径。

以病原检测技术为例，源古纪打造“真源™病原微生物检测整体解决方案”，助力诊断未知病因的危急重症感染，结合反复发烧、咳嗽、痰液等临床表征信息，通过宏基因组检测技术和专家解读相结合，辅助临床医生精准诊断。临床医生表示，源古纪提供的病原整体解决方案能够更好地结合患者的临床症状信息，及时且精准检测出致病菌，提供精准治疗指导方案，最终把患者从死亡线拉回来。

3. 与政府联合进行产业转化工作

源古纪在绍兴滨海新区的大力支持下，启动“呼吸精准医学与核酸检测产业转化”项目，设立华东地区医疗器械产品报证中心，开展呼吸领域相关设备、试剂及产业链产品的成果转化、科研培训等工作。目前GMP车间逐步投入使用，已取得若干医疗器械产品证。本项目已成为当地的示范项目，未来将推动华东高端生物医药产业的蓬勃发展。

图 67：源古纪产业大楼与 GMP 车间



信息来源 / 源古纪

4. 联合医学基金会推动学科发展

联合广东省钟南山医学基金会推行以“呼吸健康筛查”、“青年医生行动”为代表的公益项目，推动呼吸系统疾病早筛、早诊、早治的公益事业发展，并通过科研项目、人才培养等方面促进学科进步、技术发展、产业转化。通过发起或参与基金会的项目，更好地推动基金会/院士在呼吸领域的引领作用，全力支持广东省钟南山医学基金会成为中国医学领域重要的学术平台、志愿平台、公益平台及慈善平台。

图 68：源古纪部分荣誉资质展示



▲源古纪部分知识产权、软著、资质、医疗器械注册证、发表论文、荣誉奖项展示

信息来源 / 源古纪；制图 / 源古纪

(4) 公司简介：

广州源古纪科技有限公司以呼吸专科发展为导向，致力于科技成果转化和服务临床需求，建设呼吸系统疾病临床科技高地，产品覆盖呼吸系统疾病检测全产业链，打造呼吸系统疾病全生命周期解决方案。

源古纪拥有 PCR、二代测序、三代测序、基因编辑等技术平台，与国家呼吸医学中心等合作研发，

专注于分子检测领域的医疗科技产品，围绕呼吸系统疾病开展检测服务、技术服务、临床解读与会诊服务、科研服务等业务，并将临床辅助诊断能力延伸至全国合作医疗机构，构建覆盖呼吸系统疾病全生命周期的专科专病检测、管理和诊断体系。

4.5.5 臻和科技：肿瘤个体化精准诊断

(1) 总述：

近年来，研究表明基于 ctDNA 测序可应用于分子残留病灶（molecular residual disease, MRD）检测，可辅助识别术后复发高风险的患者。针对 ctDNA 检测对敏感性和特异度的挑战，无锡臻和生物科技有限公司（以下简称“臻和”）自主研发建立了一套完整的、基于 ctDNA 的微小残留病灶全流程检测平台“MinerVa®”，将优化的实验技术体系与创新性的 MRD 算法结合，实现了对血液中极低含量的 ctDNA 信号的准确识别和判定。

(2) 技术 / 产品 / 解决方案的先进性：

图 69：臻和 MinerVa®



信息来源 / 臻和科技

1. 经大样本多中心前瞻性队列临床验证：臻和与四川大学华西医院刘伦旭教授团队联合四川省人民医院、成都上锦南府医院，共同发起的前瞻性肺癌队列研究（LUNGCA 研究）。该研究验证了臻和 MinerVa® 具有超高灵敏度和超强的特异性，最低检出限 (LOD) 可低至 0.007%（十万分之七），追踪不同数量变异，特异性稳定地维持在 99.5%–99.9%。

图 70: 临床验证结果



信息来源 / 臻和科技

2. 严格验证的固定 Panel: 利用臻和的 NGS 大 Panel (百适博[®]), 采用组织先验 (tumor-informed) 策略, 形成每个患者的个性化基因变异图谱, 通过液体活检定向追踪患者血液中的个性化变异。

3. 综合突变追踪的广度与深度: 700+ 基因的固定 Panel, 可追踪更多的变异信号, 广泛覆盖驱动突变、克隆性突变和搭车突变等多种突变类型, 并采用差异权重的 panel 设计, 加倍覆盖肿瘤热点区域检测深度 ($\geq 30000\times$), 提供 MRD 检测灵敏性保障。

4. 特有算法确保检测准确度: 臻和大数据中心拥有大样本的阴性血浆基线背噪库, 通过位点轴与片段轴多维噪音特征分析建模, 采用创新的多变异联合置信概率分析, 保障 MRD 检测的特异性。

(3) 对外合作成果:

臻和与四川大学华西医院刘伦旭教授团队联合四川省人民医院、成都上锦南府医院, 共同发起的前瞻性肺癌队列研究 (LUNGCA 研究), 证实了臻和 MinerVa[®] 对术后复发风险的预测价值。这项 NSCLC 队列研究证明围术期 ctDNA 可有效检测 MRD 并识别高复发患者, ctDNA-MRD 检测可为肺癌术后治疗决策提供重要参考, 在患者术后管理中有巨大的临床应用价值。

2021 年 11 月, *Clinical Cancer Research* 杂志 (中科院 1 区 TOP 期刊, IF= 12.531) 发表了 LUNGCA-1 队列的分析成果, 揭示了围术期 ctDNA 能有效预测 NSCLC 患者术后复发, 可作为 NSCLC 患者术后早期检测 MRD 的可靠指标。

LUNGCA 研究纳入了 330 例 I-III 期 NSCLC 患者, 采用臻和的 769 基因 NGS panel (百适博[®]), 检测这些患者的肿瘤组织标本 (n=330) 和围术期 (术前、术后 3 天和术后 1 个月) 血浆标本 (n=950)。采用组织先验的策略, 辅助以臻和的 MRD-MinerVa[®] 算法判断 ctDNA 是否阳性。主要研究指标是围术期 ctDNA 阳性状态及患者无复发生存期 (relapse free survival, RFS)。

研究结果

1) NSCLC 患者特征与围术期 ctDNA 状态

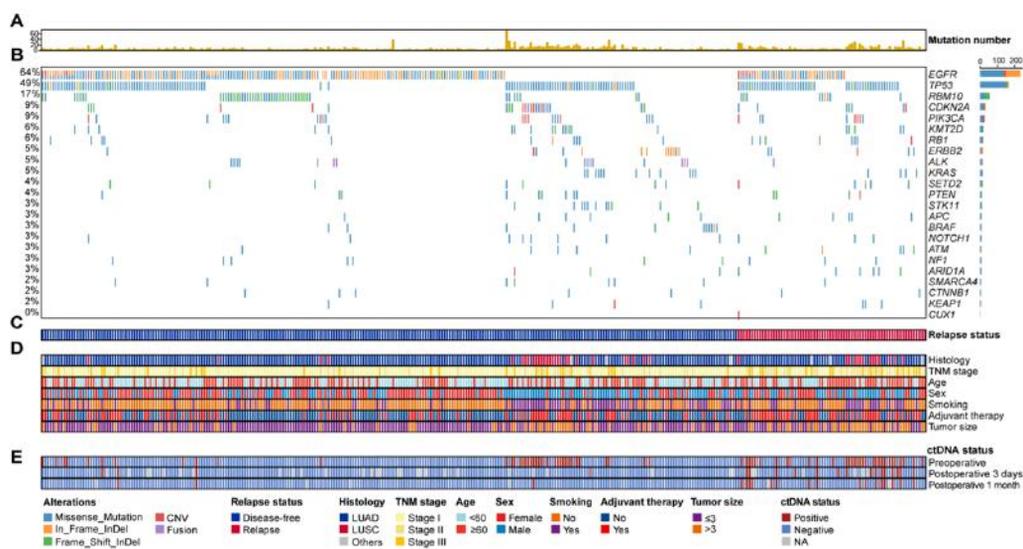
入组患者 I 期占 67.0%，肺腺癌占 84.8%，中位随访时间 1,068 天（范围：341–1,340 天），21.2% 的患者出现局部复发或远处转移。

在肿瘤组织中检测到的主要突变类型是点突变占 90.28%，CNV 和融合占比较低为 9.72%，肿瘤组织和血浆 ctDNA 中突变频率最高的驱动基因为 TP53 和 EGFR，其他高频突变基因包括 KMT2D、CDKN2A、PTEN、PIK3CA 等（图 1）。

肿瘤直径大于 3cm、病理分期为 II 期和 III 期 NSCLC、肺鳞状细胞癌（LUSC）患者更倾向于术前血浆 ctDNA 阳性。在所有三个围术期时间点，仅病理分期与 ctDNA 状态显著相关。

图 71：患者特征、肿瘤组织中的体细胞突变和围手术期 ctDNA 检测状况 [1]

(A) 肿瘤组织中的体细胞突变数。 (B) 肿瘤组织中频繁突变的驱动基因。 (C) 患者的复发情况。
(D) 患者的临床病理特征。 (E) 术前、术后 3 天和术后 1 个月检测 ctDNA 状态。



信息来源 / 臻和科技

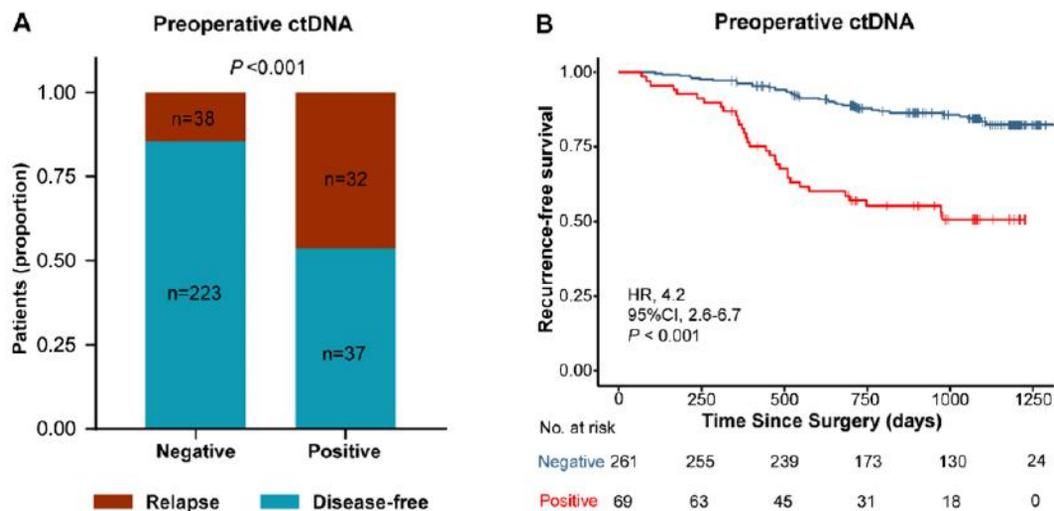
2) 术前 ctDNA 状态和 NSCLC 预后之间的相关性

术前 ctDNA 阳性患者中 46.4% (32/69) 出现术后复发，而阴性患者中仅 14.6% (38/261) 术后复发 ($P < 0.001$) (图 2A)。术前 ctDNA 阳性患者的 RFS 显著低于 ctDNA 阴性患者 (HR 4.2; 95%CI, 2.6–6.7; $P < 0.001$) (图 2B)。术前 ctDNA 状态是 RFS 的独立风险因素 (HR 2.6, 95%CI 1.3–5.1; $P = 0.005$)。

图 72: NSCLC 患者术前 ctDNA 的预后价值 [2]

(A) 比较术前 ctDNA 阴性患者和术前 ctDNA 阳性患者的总复发率。

(B) Kaplan-Meier 曲线展示根据术前 ctDNA 状态分层的 RFS。



信息来源 / 臻和科技

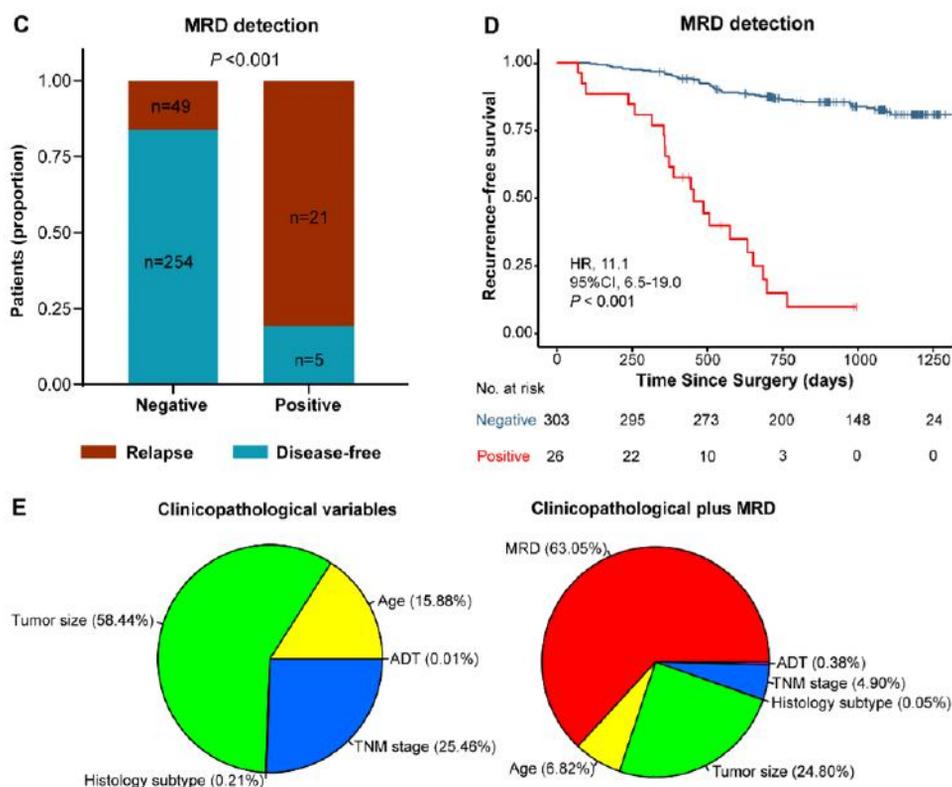
3) 术后 ctDNA 作为 MRD 检测和复发预测的标志物

术后一个月内 ctDNA-MRD 阳性患者的复发率 80.8% (21/26)，显著高于阴性患者 16.2% (49/303) ($P < 0.001$) (图 3 C)。术后 ctDNA-MRD 状态是术后患者复发预测的显著指标 (HR, 11.1; 95%CI, 6.5-19.0; $P < 0.001$) (图 3 D)。多因素 Cox 分析显示术后 ctDNA-MRD 阳性是患者 RFS 缩短的独立危险因素 ($P < 0.001$)。并且 ctDNA-MRD 状态在多因素 Cox 分析中对 RFS 预测的相对贡献度高于 TNM 分期等临床变量的总和 (图 3 E)。

注：术后 ctDNA-MRD 阳性指患者术后 3 天和 / 或 1 个月血浆检测到 ctDNA；术后 ctDNA-MRD 阴性指患者术后 3 天和 1 个月血浆均未检测到 ctDNA。

图 73: NSCLC 患者围手术期 ctDNA 的预后价值 [3]

- (C) 比较基于 ctDNA 的 MRD 阴性患者和 MRD 阳性患者的总复发率。
 (D) Kaplan–Meier 曲线显示根据基于 ctDNA 的 MRD 状态分层的 RFS。
 (E) 多因素 Cox 分析, 临床病理变量 (左) 和临床病理变量加上基于 ctDNA 的 MRD (右) 的每个参数对 RFS 预测的相对贡献。



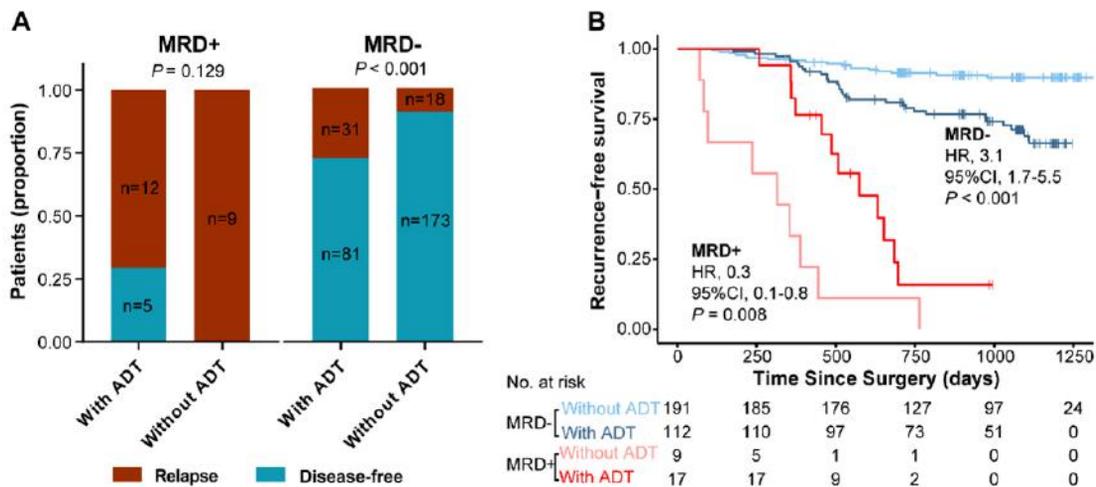
信息来源 / 臻和科技

4) 基于 ctDNA 的 MRD 与辅助治疗结果之间的相关性

在 26 名术后一个月内 ctDNA-MRD 阳性的患者中, 9 名未接受辅助治疗的患者全部复发; 17 名接受了辅助治疗, 其中 5 名未复发 (图 4 A)。单因素分析发现 MRD 阳性患者接受辅助治疗可提高 RFS (HR, 0.3; 95%CI, 0.1–0.8; $P = 0.008$); MRD 阴性患者接受辅助治疗, RFS 反而更差 (HR, 3.1; 95%CI, 1.7–5.5; $P < 0.001$) (图 4 B)。纳入临床分期等多因素分析发现, MRD 阳性患者, 辅助治疗与患者 RFS 显著相关; MRD 阴性患者, 辅助治疗与患者 RFS 无显著相关性。

图 74: MRD 阳性和 MRD 阴性患者 RFS 和辅助治疗的相关性 [4]

(A) 接受辅助治疗和未接受辅助治疗的 MRD 阳性患者总复发率比较 (左); 接受辅助治疗和未接受辅助治疗的 MRD 阴性患者总复发率的比较 (右)。
 (B) Kaplan-Meier 分析比较 MRD 阳性患者接受辅助治疗 (深红线) 和未接受辅助治疗 (浅红线) 的 RFS, 以及比较 MRD 阴性患者接受辅助治疗 (深蓝线) 和未接受辅助治疗 (浅蓝线) 的 RFS。



信息来源 / 臻和科技

(4) 公司简介:

臻和成立于 2014 年, 是国内领先的肿瘤个体化精准诊断服务企业。公司以二代测序技术和生物信息学为核心, 建立了多维的肿瘤精准诊断评估体系, 产品及服务涵盖了肿瘤诊断及治疗的全周期, 包括靶向治疗选择, 预后 / 预测、术后监测及管理, 以及早期筛查。同时, 臻和也是国内为数不多可以为医院提供一站式解决方案的肿瘤分子诊断及检测的公司之一。

4.5.6 基石生命: 微肿瘤药敏检测

(1) 综述:

北京基石生命科技有限公司的“微肿瘤 PTC 药敏检测”, 此项技术针对缺乏准确预测药物疗效技术的行业痛点, 可以对临床常用的上百种肿瘤治疗药物进行体外药物敏感性检测, 提供切实有效的实验证据, 指导临床肿瘤患者个体化用药。并且首次发现了患者原代肿瘤细胞 (包含微环境成分) 体外自组装形成 3D 微球结构 (微肿瘤) 的新机制。

(2) 技术 / 产品 / 解决方案的先进性:

肿瘤药敏检测经半个多世纪的发展, 涌现出了肿瘤细胞系、肿瘤干细胞 (PDC)、肿瘤类器官 (PDO), 以及基于重症免疫缺陷小鼠的人源肿瘤异种移植 (PDX) 等多种模型或技术手段。由于

PDO、PDX 等技术在培养成功率、检测周期、技术成本、标准化操作等方面存在局限性，因此目前主要应用于科研和新药研发领域，临床没有实现大规模推广。

基石生命微肿瘤 PTC 作为全新的体外研究模型，可以准确再现患者肿瘤的动态性、异质性以及药敏特征，培养成功率 90%，检测周期 2 周，临床一致率 90%。在肿瘤药敏检测行业独树一帜，具有显著优势¹。

表 47：PTC 与其他药敏检测技术对比图 1-7

指标 \ 技术	PDX	PDO	PTC
概况	将患者的肿瘤移植至免疫缺陷的小鼠身上，对活体小鼠进行药敏试验。	将肿瘤干细胞筛选分离，诱导培养为肿瘤类器官，进行药敏检测。	将肿瘤组织解离成单细胞，自组装成微肿瘤，进行药敏检测。
培养成功率	50%–80%	60–80%	90%
费用	10–20 万	上万元	数千元
临床一致性	90% 以上	80% 以上	90% 以上
检测周期	2–4 个月	1–2 个月	2 周
标准化程度	低	低	高
微量样本	较难	较难	容易
通量	低	中	高

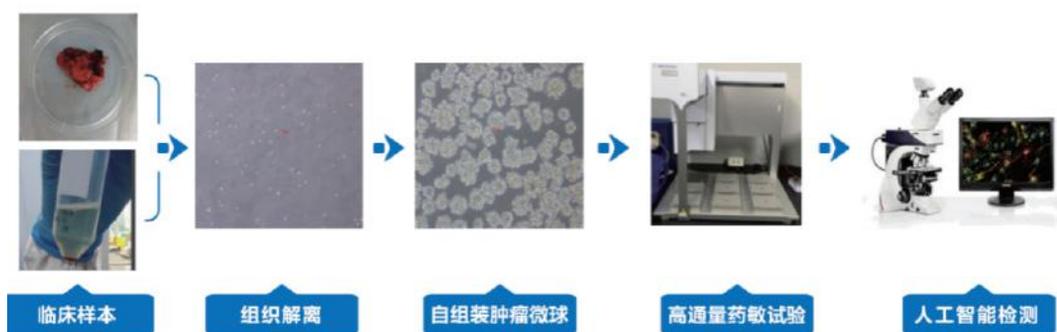
信息来源 / 基石生命

(3) 技术成果，具体阐述 / 证明创新性：

1) 微肿瘤 PTC 药敏检测技术介绍

微肿瘤 PTC 药敏检测技术，该技术首先是从临床中获取患者的新鲜肿瘤组织样本（实体瘤组织或胸 / 腹腔积液等），经剪碎、消化酶等处理成为单个细胞，在体外进行原代培养，3–5 天后，原代肿瘤细胞（包含微环境成分）将自组装成 3D 的微球结构，经质控合格后，加入待测药物共培养，在改进的荧光倒置显微镜成像并通过自主研发的配套的基于深度学习的人工智能细胞图像识别算法分析计算，检测肿瘤微球的状态及肿瘤细胞的凋亡情况来评估药物的有效性。

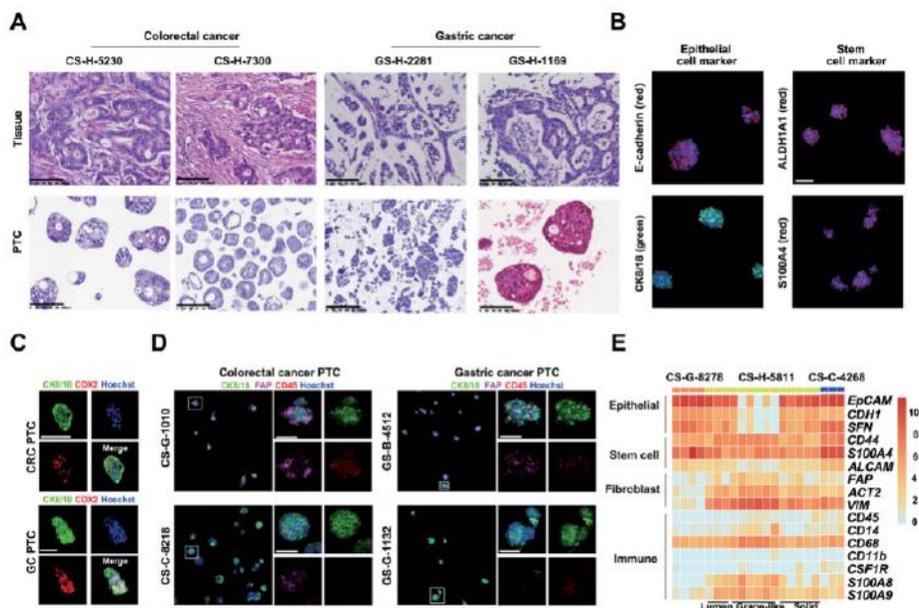
图 75: 基石生命微肿瘤 PTC 药敏检测流程



信息来源 / 基石生命；制图 / 基石生命

目前微肿瘤药敏检测已实现对肺癌、结直肠癌、胃癌、乳腺癌、泌尿系统肿瘤、妇科肿瘤、肝胆肿瘤、脑胶质瘤,以及骨与软组织肿瘤等多类型患者的体外药效检测。微肿瘤(Patient-Derived Tumor-like Cell Clusters, PTC)药敏检测相关研究成果已于2020年6月25日发表至 *Science Translational Medicine*, 获得了国际专家高度认可。

图 76: 微肿瘤 PTC 细胞组成多样性图解 1



信息来源 / 基石生命

截止到2022年3月累计检测14370例样本,平均培养成功率>90%,临床一致率>90%,平均检测周期<2周。可在临床决策中准确、前瞻性地指导肿瘤患者的个体化治疗,不仅使患者获益,延长生命周期,而且可以节省国家宝贵的医疗资源。

表 48：微肿瘤 PTC 在各个癌肿检测的样本数

癌种	肠癌	骨与软组织 肿瘤	胃癌	肺癌	乳腺癌	子宫肿瘤	卵巢癌
案例数	2640	2125	2013	1808	1573	1014	682
癌种	脑胶质瘤	膀胱癌	宫颈癌	肝癌	胆囊癌 / 胆管癌	肾癌	神经内分泌肿瘤
案例数	673	428	311	188	155	117	76
癌种	胰腺癌	淋巴瘤	前列腺癌	输卵管癌	鼻咽癌	食管癌	其他
案例数	53	71	17	7	4	3	412

信息来源 / 基石生命数据统计

2) 微肿瘤 PTC 技术特点及成果

目前，化疗及靶向治疗是恶性肿瘤主要治疗手段之一，但是基于现有技术条件临床治疗有效率有限。患者不仅浪费大量的金钱，更是耽误治疗最佳时机，导致病情进展。基于微肿瘤 PTC 药敏检测技术指导患者精准用药，临床一致性高达 90%，可以为常规治疗无效、甚至无药可用的肿瘤患者带来长期生存获益。

基石生命已申请发明专利 27 项，授权 4 项，软件著作权 12 项，同时已备案第一类体外诊断试剂产品备案凭证 5 项。微肿瘤 PTC 药敏检测技术高度契合国家科技部“科技创新 2030- 重大项目”，该项技术多次入选国家及地区等重大专项且在创新创业大赛等路演中斩获多项大奖。

表 49：微肿瘤 PTC 药敏检测获得荣誉

年份	项目荣誉
2019 年	北京市科学技术委员会重大专项
2019 年	北京市科技新星计划专项
2020 年	中关村颠覆性技术研发和成果转化重大专项
2021 年	国家自然科学基金委原创探索计划
2021 年	北京市科技新星交叉学科专项
2021 年	2022 年首都卫生发展科研专项
2021 年	HICOOL 全球创业大赛一等奖
2021 年	全国博士后创新创业大赛金奖
2021 年	上海市“科技创新行动计划”医学创新研究专项
2021 年	上海市科委医学创新专项
2021 年	上海市卫生健康委员会科研课题

信息来源 / 基石生命

3) 微肿瘤 PTC 经典案例：肠粘液腺癌药物疗效的动态监测和治疗指导

合作医院：北京大学肿瘤医院

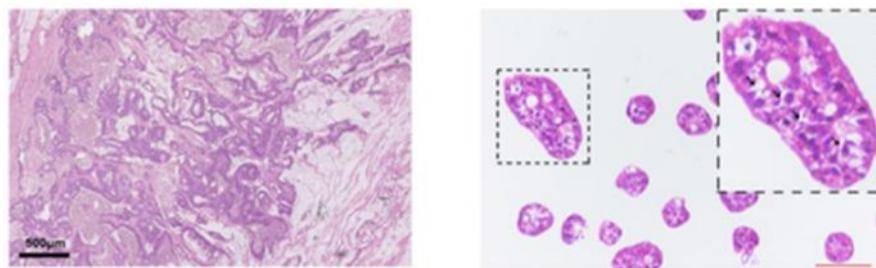
样本类型：腹腔积液

患者信息：56 岁，男性，肠粘液腺癌，ypT4aN2b

案例特点：常规用药方案少，预后差。该患者发生腹膜、网膜、盆腔的多发转移，具有腹腔积液，前后通过腹水进行了两次微肿瘤 PTC 药敏检测。

PTC 培养及药敏检测：分别在新辅助治疗前以及术后辅助化疗耐药后取患者腹水进行微肿瘤 PTC 培养，6 天后自组装形成 PTC。通过 HE 染色观察形态结构，结果显示微肿瘤 PTC 与肿瘤组织具有相似的病理特征。

图 77：微肿瘤 PTC 与组织在病理特征上的一致性



组织病理染色

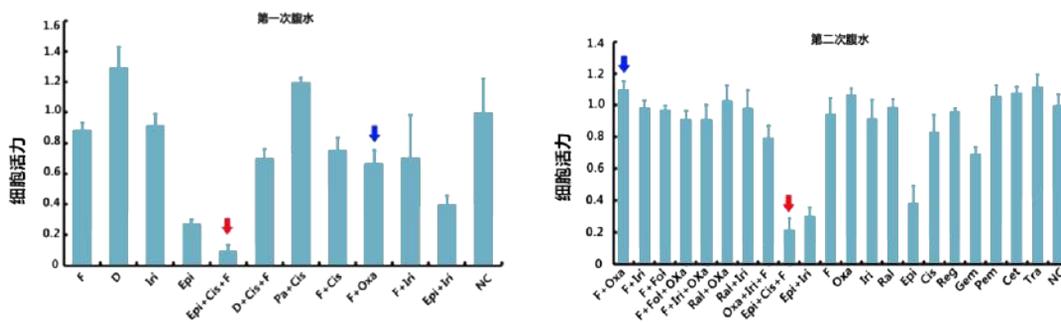
微肿瘤 HE 染色

信息来源 / 基石生命

第一次药敏：肠癌标准方案 XELOX（蓝色箭头，奥沙利铂 + 卡培他滨）杀伤效率仅 33%，非常规方案 ECX（红色箭头，表阿霉素 + 顺铂 + 卡培他滨）杀伤效率达 90%

第二次药敏：XELOX 方案杀伤效率为 0，ECX 方案杀伤效率达 78%

图 78：微肿瘤 PTC 药敏检测统计结果



信息来源 / 基石生命

治疗过程：

2017.7.26-2017.10.30：根据指南推荐和经验，参考微肿瘤 PTC 药敏检测结果，选择 XELOX 方案进行新辅助治疗，3 周期后达到 PR，行腹腔镜切除手术。

术后-2018.5：XELOX 术后辅助化疗，5 周期后出现耐药，疾病迅速进展。

2018.5.15-2018.7.3：根据两次微肿瘤 PTC 药敏检测结果，该患者行 ECX 方案治疗，3 周期后达到 PR。

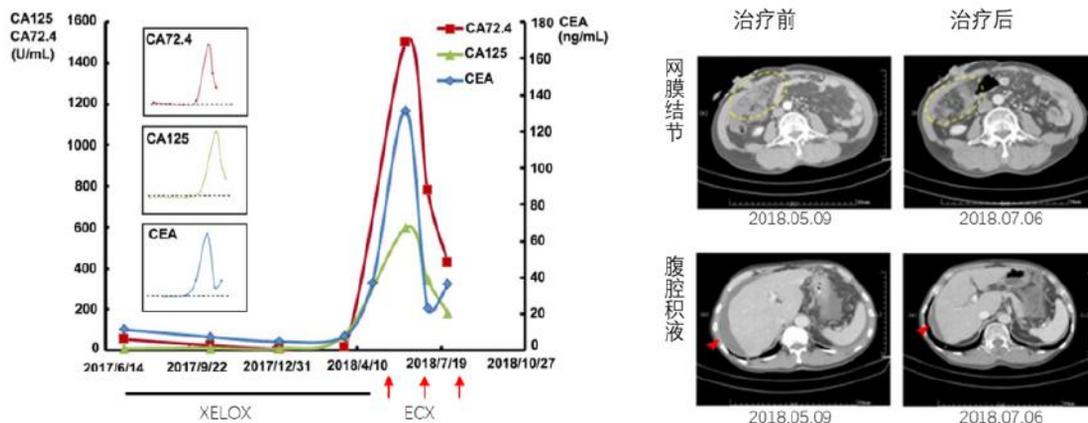
图 79：患者诊疗过程



信息来源 / 基石生命

随访：2018.7.27，行 ECX 方案治疗 3 周期后，患者腹膜转移消失，腹水减少，肿瘤标志物下降，网膜结节缩小，药效显著。

图 80：治疗疗效



信息来源 / 基石生命

(4) 公司简介：

北京基石生命科技有限公司成立于 2016 年，是北京大学科研团队产业转化的国家高新技术企

业，着眼于解决临床肿瘤精准治疗问题，布局了肿瘤基因检测、药敏检测、模式动物三大技术平台。目前已与北京大学肿瘤医院、北京大学人民医院、上海市胸科医院、北京协和医院、中国人民解放军总医院（301 医院）、北京医院、北京天坛医院、中南大学湘雅医院等数十家三甲医院开展临床研究合作，并获得国内外相关领域专家的高度认可。

未来公司将联合上游核心试剂耗材及仪器设备生产商，对现有技术涉及的试剂耗材及仪器设备进行国产化替代，提高自主性，并加速 IVD 报批进程，快速实现技术产品化。同时联合下游医疗终端行业，切实解决临床肿瘤治疗不同场景的痛点问题，为患者提供肿瘤基因检测、药敏检测服务，获得临床专家及患者的认可。基于微肿瘤 PTC 药敏检测技术打造的新型生物医药临床研究平台可为肿瘤耐药性、异质性、动态变化、分子机制研究等领域提供创新型的研究模式，加速推进新靶点、新药开发进程。

4.5.7 Natera：肿瘤和生育健康基因检测

（1）总述：

Natera 是一家诊断公司，从事基因检测服务的发现、开发和商业化。它提供 Panorama 无创产前检测 (NIPT)、Vistara、地平线携带者筛查 (HCS)、SPECTRUM 植入前基因筛查和 SPECTRUM 植入前遗传诊断、Anora Products of Progmet(POC) 和非侵入性亲子鉴定 (PAT)。该公司还提供基于云的软件产品，允许实验室客户获得算法和生物信息学，以便验证和启动基于该技术的测试。

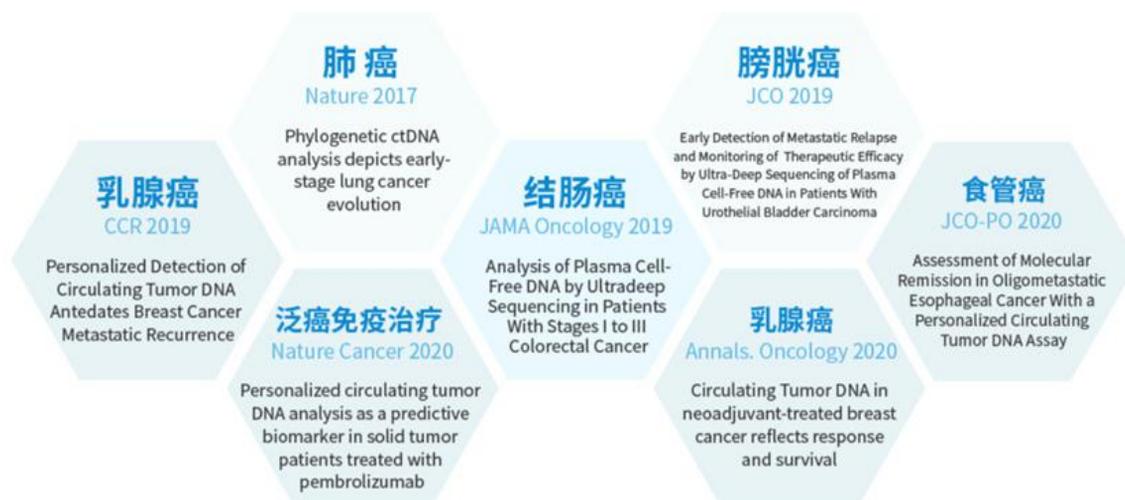
（2）技术 / 产品 / 解决方案的先进性：

Natera 的 MRD 监测产品 Signatera 正式在中国市场上市，中文名为华见微[®]。

Natera 公司的华见微[®] MRD 检测产品已经被用于包括非小细胞肺癌，膀胱癌，乳腺癌，结直肠癌等多个癌种的众多临床研究，最多可比传统影像学提前 2 年发现肿瘤复发。目前，Signatera MRD 检测产品在双方的合力推动下正式在中国上市，中文全称为华见微[®]- 肿瘤 MRD 定制化检测。

应用 Signatera 技术的药企合作项目超过 50 项，覆盖 15 个癌种；目前已发表 7 项重要临床成果，覆盖结肠癌、乳腺癌、肺癌、膀胱癌、食管癌及泛癌免疫治疗，均刊登在国际顶尖杂志上 1-7；2020 年共发表 25 篇重大国际学术会议摘要，包括肿瘤学界最大的学术年会 ASCO 和 ESMO。

图 81：7 项重量级临床成果发



信息来源 / 华大肿瘤医学官网

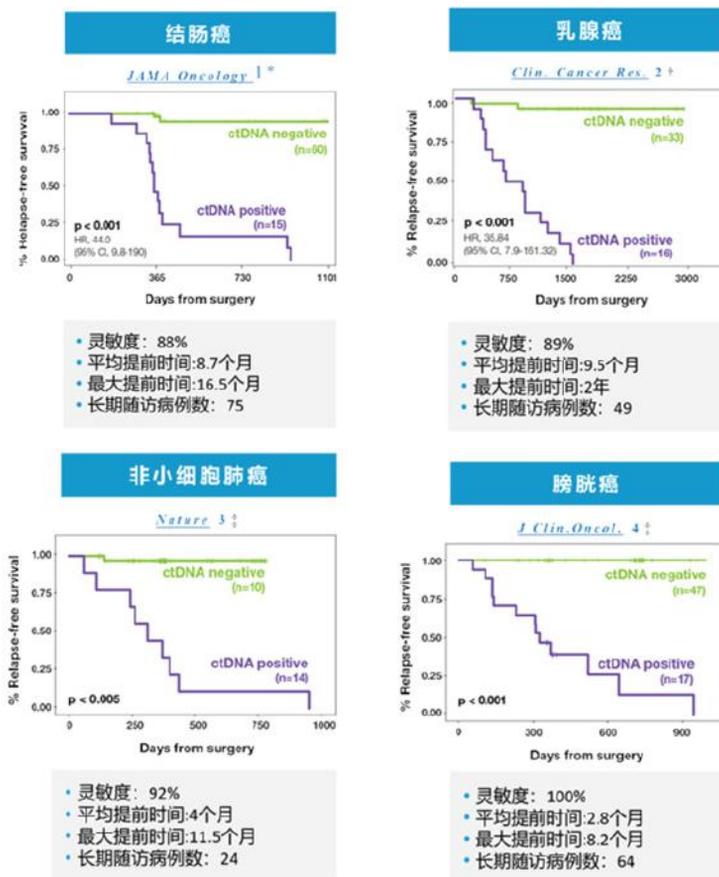
Signatera 技术在 II 期和 III 期结肠癌临床试验 (IMPROVE-IT) 中表现的优异临床性能¹, 直接推动了 ctDNA 检测进入 NCCN 结肠癌指南 (2021.V2 版)。指南中指明术后 ctDNA 是 I-III 期结肠癌复发风险升高的标志物, 推荐在可切除结肠癌辅助化疗和复发监测中增加 ctDNA 检测, 提供疗效预测和预后等信息, 辅助医生进行决策。

表 50: 华见微[®]产品特点

产品特点	简介
高灵敏度	可检出低频体细胞突变范围为 0.01–0.1%, 最低检测限 (LoD) 达万分之一; 相比传统影像学 and 血清学等检测方法, 大幅提早发现肿瘤复发
高特异性	临床试验数据表明, 采用 Signatera 技术进行术后 MRD 监测, 可以有效评估手术效果, 预测肿瘤复发, 阳性预测值 (PPV) >98%[1–4], 特异性 >99.5%
个性化精准追踪	组织 + 配对血测序, 可以抓取每个患者携带的特有变异, 有效过滤克隆性造血和胚系突变; 为每个患者量身定制高深度测序 panel, 精准追踪

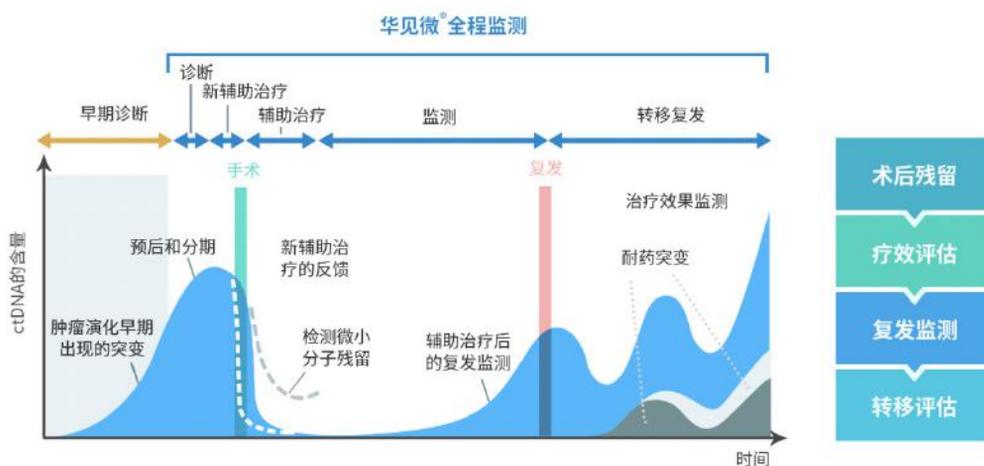
信息来源 / 基因慧

图 82: 实验结果



信息来源 / 华大肿瘤医学官网

图 83: 临床应用场景



信息来源 / 华大肿瘤医学官网

其中，该产品覆盖了肿瘤诊疗全过程：

- 术后 MRD 检测：通过术后 ctDNA 水平检测肿瘤残留（MRD），判断手术效果
- 疗效评估：在药物治疗过程中通过观测 ctDNA 水平变化，及时判断疗效，为更改治疗方案，加强治疗或避免不必要的治疗提供依据
- 复发监测：随临床随访时间监测，早发现肿瘤复发；ctDNA 复阳可提示肿瘤复发或转移，为病人做更细致全面的检查或在影像学无法判定的情况下提供判定依据
- 预后预测：大量临床数据显示，术后 ctDNA 阳性和治疗期间未转阴的患者预后较差；治疗期间 ctDNA 的清楚可以提示较好的预后

适用癌种：

适用于泛癌种，目前已发表大量临床证据支持的癌种有：结肠癌，乳腺癌，非小细胞肺癌等；在研癌种共 15 个

样本要求：

- 首次检测：全外显子（WES）测序：肿瘤组织（新鲜手术组织 / 穿刺组织 / FFPE 肿瘤组织石蜡切片 [保存时间一年以内]）+ 全血（对照血）
- 监测节点：全血

检测周期：

- 华见微[®]- 仅含定制化 panel 成功通知：15 个自然日
- 华见微[®]- 用药指导报告：7 个自然日 [2]
- 华见微[®]-ctDNA 监测（含监测报告）：14 个自然日 [3]

（3）对外合作成果：

1) 结直肠癌筛查患者生物库

Natera 已与 Aarhus 大学签署了一项合作协议，获得了一个前瞻性的 40,000 个样本的结直肠癌筛查患者生物库，其中一半以上是 I 期或 II 期癌症。此外，Chapman 说，根据交易条款，Natera 公司可以获得并拥有 Aarhus 的结直肠癌甲基化特征的独家选择权。Natera 计划将双方拥的甲基化技术和 ctDNA 技术相结合，旨在复制 Aarhus 甲基化特征的结果，并通过将其纳入自己的甲基化工作流程，添加自有的 DNA 技术来改进标志物。

Chapman 表示，仅 Aarhus 的甲基化特征就报告了检测结直肠癌的平均灵敏度为 85%，对 I 至 IV 期的特异性为 99%。早期癌症的表现也非常强大，I 期癌症的敏感性为 80%，II 期癌症的敏感性为 85%。

2) 与华大基因合作将华见微产品推向中国市场

2019 年 3 月，华大基因与 Natera 公司签订了商业合作，作为中国独家引进 Signatera 检测技术的公司。经过两年的努力，华大基因完成了该技术结合国产 MGI 测序平台的技术转移，将

Signatera/ 华见微[®]推向中国市场。

图 84：华见微产品



信息来源 / 华大基因官网

(4) 公司简介：

Natera 于 2007 年 1 月在特拉华州成立。该公司是一个发展迅速的诊断公司且专有的分子生物学和生物信息学技术正在部署变更管理的遗传疾病。其新颖的分子检测能可靠地测量整个基因组区域的样本，小到一个单细胞。他们的统计算法结合这些测量，可以从更广泛的科学界提供数据，以检测各种最佳的一流的准确度和覆盖面严重情况。在产前检查空间，他们的技术已被证明有临床性和商业性。除了直接在美国的销售，该公司正在继续扩大，他们在全球有接近 90 个实验室和分销合作伙伴，包括许多大型的国际实验室。他们甚至能够更广泛地采用技术通过引入一个全球性的基于云的分布模型。

4.5.8 DNA Script：酶促 DNA 合成商业化

(1) 总述：

DNA script 是一家 DNA 合成技术研发商，与法国巴黎 DNA 合成技术研究中心合作，利用无模板酶促技术和核苷酸化学合成 DNA，并引入基因合成的化学合成工艺过程，模仿自然界基因碱基密码的合成方式，并且在减少使用刺激性化学品的情况下，提高 DNA 合成性能。

(2) 技术 / 产品 / 解决方案的先进性：

SYNTAX 平台：

DNA 合成的新范例，由酶促 DNA 合成 (EDS) 技术提供支持的 SYNTAX 平台

SYNTAX 平台由 SYNTAX 系统、试剂盒和软件组成，旨在实现易用性、生产力、便利性、可控性和保密性，可在用户实验室的工作台上实现自动化核酸合成。通过当天合成和修改菜单，研究人员可以随时访问寡核苷酸，用于一系列分子生物学和基因组学工作流程，消除生产力瓶颈，并快速迭代以加速创新。

● 无缝集成到用户现有的工作流程中

几乎所有已建立和新兴的基因组学和生命科学应用都需要寡核苷酸。SYNTAX 系统可生产分子生物学就绪的寡核苷酸，可快速部署到新的或现有的工作流程中。控制台软件接受使用用户的软件工具设计的常用格式的寡核苷酸序列。

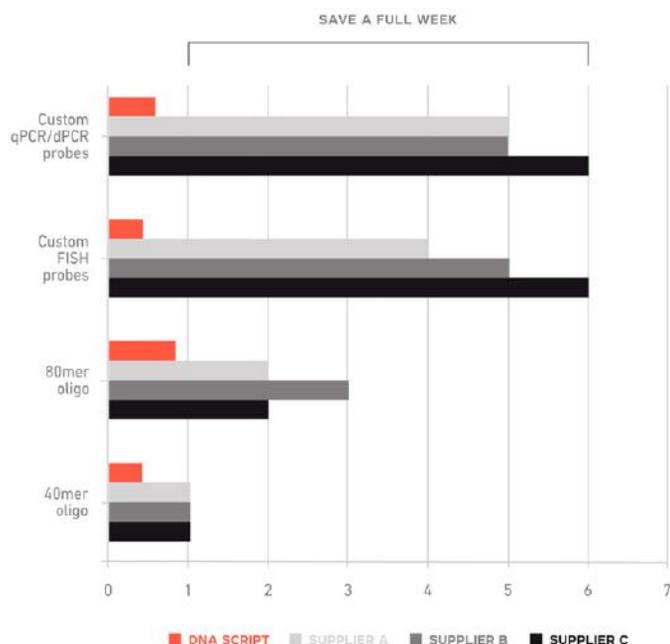
合成后，SYNTAX 系统对寡核苷酸进行脱盐、量化和标准化，为用户使用标准设备和协议的工作流程的下一步做好准备。

● 节省用户的时间

在一天内设计、打印和测试定制引物和探针。

使用 SYNTAX 平台可以在几个小时内打印引物和标记探针，研究人员甚至可以在其他人收到商业供应商的订单之前完成实验。

图 85: SYNTAX 平台图



信息来源 / DNASCRIPT 官网

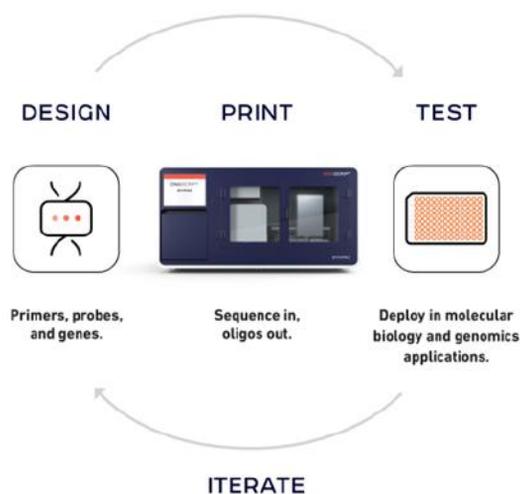
● 减少浪费并节省成本

打印 qPCR 检测所需的每个探针的数量，而无需丢弃任何东西。

从外部供应商处订购定制探针和引物时，即使是最低订购量也常常超出必要，导致这些试剂的未使用部分被丢弃，或占用冷冻空间。通过在您自己的实验室中在 SYNTAX 系统上打印定制探针，您现在可以打印检测所需的引物和探针数量，并拥有更具成本效益和高效的检测开发解决方案。

治疗学和诊断学的开发依赖于设计 - 构建 - 测试 - 学习迭代的过程。当研究人员为实验设计新的寡核苷酸并将这些设计提交给外部供应商时，他们必须等待寡核苷酸合成、运输并交付给实验室。等待会在研究过程中造成重大瓶颈，并延迟结果和从实验中学学习。能够在同一天或一夜之间在内部打印 DNA 寡核苷酸，第二天即可使用，这对于学术实验室、分析开发人员、生物制药、诊断公司和其他竞相成为第一个开发药物的公司来说可能是一个优势，发现生物标志物，或诊断疾病。通过当天的 DNA 打印，研究人员可以将当天的结果整合到当晚的打印运行中，然后准备在第二天进行实验。对于短期项目，这可能意味着节省了几天时间。但由于当今发现和开发项目的复杂性可能持续数年，快速迭代的能力会导致数周或数月的加速研究并首先完成。

图 86：快速迭代加强创新



信息来源 / DNA Script 官网

语法系统

- 15 分钟设置时间，即插即用自动化
- 寡核苷酸的板载纯化、量化和标准化
- 延迟启动，方便运行计时

语法套件

- 用于无模板合成的 EDS 技术

- 完整的试剂和耗材套件，包括 4 种墨水（A、T、G、C）
- 方便的基于试剂盒的试剂
- 可提供定制合成板
- 无有害有机溶剂

SYNTAX 系统软件和控制台软件

- 用于无缝规划和自动化的直观远程界面
- 带有状态指示器和快速链接的仪表板
- 计划运行；查看和管理结果
- 协调多个项目和仪器
- 设计和管理定制合成板

(3) 公司简介：

DNA Script 创立于 2014 年，是一家专注于使用专有的无模板酶技术制造合成 DNA 的生物技术有限公司。DNA Script 开发了一种设计和制造核酸的方法，即 EDS，该方法可以替代传统 DNA 合成，拥有台式酶法合成仪器（Syntax System）的实验室即可使用这项技术。

4.5.9 华为云：基因云与医疗智能体

(1) 总述：

人工智能正走入行业的核心生产系统，且已在创造更大价值。华为云利用人工智能和大数据的技术，赋能医疗健康领域的发展。华为云医疗智能体平台重点打造的三个方向的引擎：基因组研究、临床研究和药物研发。利用这三个引擎和相应的算法、模型和工作流，研究人员可以聚焦在科学问题，快速实现医疗健康的数据分析及 AI 建模，面向客户打造高效、敏捷和智能的解决方案。

(2) 技术 / 产品 / 解决方案的先进性：

- 在基因组领域，华为云针对单组学数据、多数组数据，提出了基因组领域的自动建模工具 AutoGenome、AutoOmics 和 AutoGGN 等人工智能框架，加速前期靶点发现和后期临床数据研究。同时，也利用模型空间搜索优化和华为人工智能芯片加速，将三代测序数据分析的效率提升 565%。

- 在临床研究领域，华为云通过代谢组学数据的人工智能建模从而精准的预测每个代谢物对药物疗效的贡献。将 AI 模型的可解释性与生物标记物的发现紧密的结合起来。

- 在药物研发领域，华为云用弹性计算解决大规模药物筛选的问题，用盘古预训练分子大模型解决药物分子设计的难题，用联邦学习解决数据安全和共同开发的难题等。

(3) 对外合作成果:

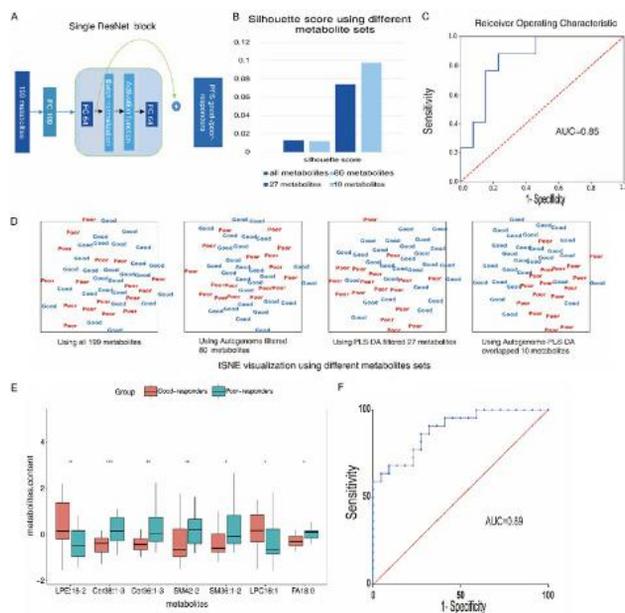
典型案例:

组学与临床研究案例:

2020年12月,北京协和医院临床药理中心研究团队联合中国医学科学院肿瘤医院内科和华为云医疗智能体在《American Journal of Cancer Research》发表研究论文(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7783757/>),发现晚期肺腺癌患者血清中的10种脂质代谢物可有效预测表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)治疗的有效性。鉴于具有EGFR基因敏感突变(mEGFR)的晚期肺腺癌患者接受EGFR-TKI治疗后的无进展生存时间(PFS)存在较大差异。因此,寻找能有效预测mEGFR肺腺癌患者治疗效果的生物标志物具有重要的临床意义。

该研究团队对患者的血清和组织样本展开了靶向代谢组学和二代靶向基因测序分析,并结合华为云AutoGenome算法进行AI建模锁定了10种与疗效相关的血清代谢物,包括神经酰胺(Cers)、溶血磷脂酰胆碱(LPC)、溶血磷脂酰乙醇胺(LPE)、鞘磷脂(SM)和游离脂肪酸(FA),实现了对“疗效好”vs.“疗效差”的患者预测分类(AUC=0.85)。此外,采用最大流最小分割算法,在甘油磷脂代谢和鞘脂代谢途径中观察到4个突变基因与4个代谢物基因之间的调控关系网络。该研究表明,脂质代谢和mEGFR基因同时突变与一代EGFR-TKI(盐酸埃克替尼)的疗效相关,为预测mEGFR肺腺癌患者的临床反应分类提供了新的视角,并揭示了非侵入性检测血清代谢物在预测EGFR-TKI疗效方面的潜力。

图 87: 实验数据



信息来源 / 华为云

药物研发领域：

华为云深度联合中国科学院上海药物研究所，共同训练了华为云盘古药物分子大模型，赋能全流程的 AI 药物设计。依托华为云一站式医疗研发平台 EIHealth，盘古药物分子大模型学习了 17 亿个药物分子的化学结构。在药物生成方面，实现了对小分子化合物的独特信息的深度表征、对靶点蛋白质的计算与匹配，以及对新分子生化属性的预测，从而高效生成药物新分子；在药物优化方面，实现了对筛选后的先导药进行定向优化。华为云盘古药物分子大模型依托华为云医疗智能体 EIHealth 平台，其设计在 2020 年和 2021 年连获两届 RedDot 红点设计大奖，提供了更加友好的用户体验和易用性，能够更高效地辅助科研人员完成智能药物筛查和药物优化生成，让每一个医疗行业工作者都可以方便地利用 AI 解决工作中遇到的问题。

在实际应用中，华为云联合西安交通大学第一附属医院，基于华为云盘古药物分子大模型研发出全新的广谱抗菌药物，将先导药的研发周期从数年缩短至一个月，大幅提升新药研发效率。其中，通过华为云盘古药物分子大模型的结构优化器，有效地提升了小分子化合物与目标抗菌靶点蛋白的结合，同时降低其与人体蛋白的结合，从而减弱了广谱抗菌药对人体正常细胞可能产生的毒副作用。

图 88：盘古药物分子大模型



信息来源 / 华为云

行业发展与生态案例：

在行业发展与生态领域，华为云与业内机构合作，开源相关行业数据集从而降低开发的门槛，也进一步参与行业标准的开发和推广，从而促进行业高质量的发展。2021 年 7 月，华为云参与《组学样本处理与数据分析标准》等 6 项卫生信息团体标准的开发、推广和应用。2021 年 9 月，华为云与北大 BIOPIC 联结公布蛋白质多序列比对开源数据集，希望在标准化的数据集基础上，支撑研究人员开发先进的 AI 模型，加深对蛋白质结构、功能和进化的认知，并进行蛋白设计与改造。

(4) 公司简介：

华为云将华为 30 多年的 ICT 技术积累和数字化转型经验开放出来，携手客户、伙伴和开发者，

深耕数字化，一切皆服务，致力于让云无处不在，让智能无所不及，共建智能世界云底座。

4.5.10 贝康医疗：辅助生殖领域三代试管婴儿临床解决方案提供

(1) 总述：

公司自主研发的 PGT-A（植入前染色体非整倍体检测）试剂盒是国内首个获得“创新医疗器械特别审批”的三类医疗器械产品，参与制定 PGT-A 试剂盒质量控制评价指南，填补了我国辅助生殖领域三代试管检测试剂盒的临床空白。该试剂盒将试管婴儿临床妊娠率提高至 72%，流产率降低到 6.9%。

(2) 技术 / 产品 / 解决方案的先进性：

1) 高敏感性和特异性：贝康医疗 PGT-A 试剂盒是中国首个获 NMPA 批准的三代试管 PGT-A 检测试剂盒，完成了全球最大规模的胚胎临床试验，显示了 100% 的敏感性和特异性；基于多中心临床验证数据显示，试管婴儿临床妊娠率 72%，流产率 6.9%。

2) 全染色体筛查：是首个具有全染色体筛查（CCS）功能的试剂盒，能够一次性检测所有 23 对染色体的非整倍体异常及 4M 以上的片段缺失和重复。

3) 单细胞扩增技术：采用 Picoplex 扩增方法，较其他方法扩增出的基因组更稳定，检出率更高，假阳性率更低，更适用于 PGT-A 检测项目的开展。

图 89：主要 WGA 方法比较

方法	PicoPLEX (贝康)	MDA	MALBAC
类型	特殊随机引物起始的热循环扩增PCR技术	多重链置换扩增技术	多次退火环状循环扩增技术
产物长度	<2kb	<100kb	<2kb
MAPD	0.24	2.48	0.31
优点	均一性好、灵敏度高 稳定性好、产物产量高	操作简单，扩增产物长 碱基准确度高	灵敏度高，均一性好 产物量高
缺点	可能产生非特异性产物	对模板质量要求高 可能产生非特异性产物	模板拷贝数极低时易扩增偏差 出现非特异性扩增
应用	PGS	PGD	PGS

注：MAPD（单细胞扩增均一性评估）

信息来源 / 贝康医疗

4) 分析算法: 采用自主开发的 DCBS 算法 (Euclidean distance and circular binary segmentation), 剔除基因组中不稳定区域对 Reads 计数的影响, 有效提高数据质量。

(3) 对外合作成果:

知识产权:

1) 围绕 PGT-A 试剂盒自主研发了新型的单细胞文库构建方法。一般的单细胞文库构建先进行全基因组扩增, 再进行后续步骤, 而本产品在全基因组扩增过程中即连接好测序接头, 将整个文库构建流程缩短至 3 小时。该技术已获得发明专利 (ZL202011094180.6)。同时, 对比不同的单细胞扩增方法在半导体测序平台的应用, 并将研究成果《The comparison of the performance of four whole genome amplification kits on ion proton platform in copy number variation detection》发表于 Biosci Rep 杂志上。

2) 研发了配套的 PGT-A 分析软件, 包括样本管理模块和数据分析模块, 能将基因测序仪测序产生的胚胎植入前染色体非整倍体检测的 DNA 序列数据进行分析, 从而辅助判断试管婴儿植入前胚胎的染色体非整倍体情况 (不包含染色体片段缺失 / 重复以及嵌合体的检测)。已获得二类医疗器械注册证, (注册证编号: “苏械注准 20222211356”)。该分析软件能够有效保证 PGT-A 检测在样本管理环节和数据分析环节的质量水平, 最大程度地降低人为因素在数据解读中的干扰, 更有利于 PGT-A 的临床开展和相应遗传咨询工作的进行。

临床案例:

案例一

张女士夫妇 39 岁, 怀孕 8 周, 胚胎停育导致流产, 夫妻双方核型分析均显示正常。张女士属于高龄产妇, 高龄产妇在配子染色体发生机制中发生错配的几率更高, 胚胎染色体非整倍体几率增高, 流产发生率也随之增高, 医生建议夫妇行 PGT-A 检测进行助孕。

ICSI 获得 4 枚胚胎, 行 PGT-A 检测 3 枚正常, 经综合考虑, 最终决定植入 1 号胚胎; 18 周时行羊穿诊断, 正常, 足月后顺利生产一个健康男婴。

检测结果如下：

图 90：检测结果



信息来源 / 贝康医疗

案例二

一对夫妻，四次流产，每次都是HCG低，胚胎着床后大约1-2个月内总会自然流产。胚胎染色体绒毛检测中，三次都查出是染色体异常的原因。医院检查丈夫精子发现丈夫精子畸形率和DNA碎片率都比较高。经朋友介绍通过第三代试管婴儿对囊胚的46条染色体进行全面筛查。

经过ICSI后成功获得4枚胚胎，通过对4枚胚胎进行PGT-A检测及数据分析发现1号、2号、3号胚胎存在片段异常或非整倍体异常，只有4号胚胎为整倍体胚胎。经过医生综合评估后选择4号胚胎进行植入，目前，该女子已成功妊娠，各项指标良好。

检测结果如下：

图 91：检测结果



信息来源 / 贝康医疗

(4) 公司简介：

苏州贝康医疗股份有限公司是国内三代试管婴儿临床解决方案提供商，是辅助生殖领域第一家上市的 IVD 公司（股票代码：2170HK），致力于基因科技在生育健康领域的产品研发和临床应用，帮助不孕不育的家庭“能生”，让携带遗传病基因的家庭“优生”。

贝康医疗一直秉承“做产品”的理念，坚持走自主研发和国产化替代的产业化道路，打造了覆盖 PGT 实验室、男科实验室、冷冻存储室等辅助生殖多场景解决方案。

未来，贝康医疗将继续坚持技术创新驱动发展，打造制造业尖峰企业，做大产业规模，向着成为全球领先的医疗科技公司不断迈进。

4.5.11 华大智造：生命科学核心工具、设备和平台厂商（基因测序仪业务、实验室自动化业务、BIT 业务等）

(1) 综述：

在分子生物学领域，华大智造是同时具备基因测序和核酸提取两项基础技术的上游企业之一。依托于源头性创新的核心技术体系，华大智造具备三大业务板块：以 DNBSEQ 技术为核心的基因测序仪业务、以提供核酸提取及跨组学样本前处理工具为主的实验室自动化业务，以及由生命科学核心工具延展而出的新业务。

秉承“创新智造引领生命科技”的愿景，华大智造在三大业务板块打造了多项突破性技术和产品，全面赋能产业发展。

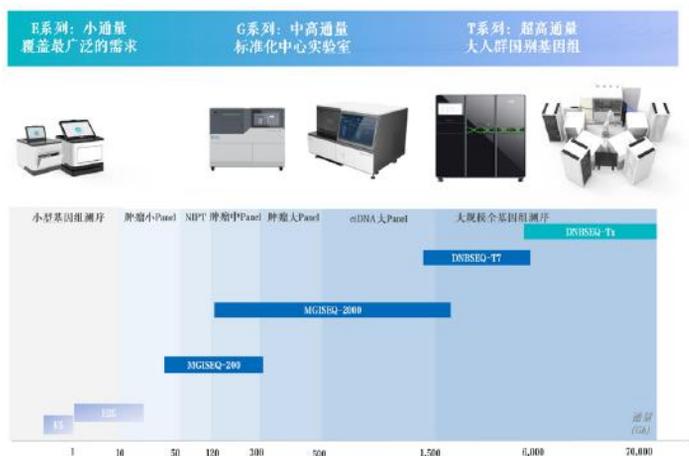
(2) 技术 / 产品 / 解决方案的先进性：

华大智造提供全球领先的测序平台，同时针对大规模组学研究等重大测序任务和疫情防控等紧急测序任务进行了持续性的创新和尝试。

针对大规模组学研究，华大智造可提供从万级规模到百万级规模的高深度全基因组测序平台 DNBSEQ-T7/Tx 系列基因测序仪和全流程工具，包括在样本前处理阶段所需的实验室自动化业务线产品，以及在海量基因数据处理阶段所需的存储、计算和应用等新业务线产品。

针对紧急测序任务，华大智造既提供平台创新和模式创新，如基于 DNBSEQ-E5 从 DNB 文库到 FASTQ 数据的测序时长最快可由 8 小时（常规模式）压缩至 3.5 小时（快速模式）；也提供对常规测序平台的功能创新，如基于 MGISEQ-200 的 BBS 功能（Bioanalysis By Sequencing），可在多个时点进行测序数据的输出，边测序边启动序列分析，能多时点对样本潜在病原进行快速识别、精准溯源，和提前响应。

图 92：华大智造测序仪产品家族图



信息来源 / 华大智造

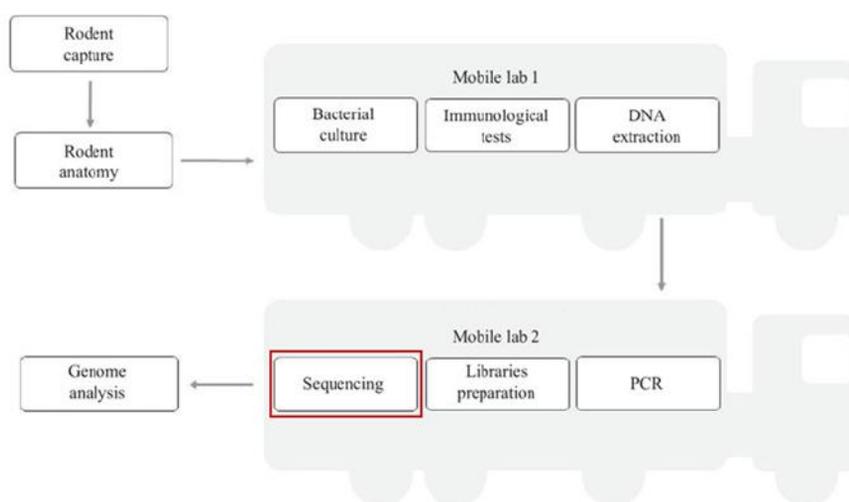
(3) 对外合作成果：

截至 2020 年 12 月，华大智造在全球服务累计超过 1000 个用户，公司业务布局遍及六大洲 50 多个国家和地区，实现了从硬件/工具到生态/平台的跃迁，不断赋能行业客户的创新发展。

创新案例 1：助力中疾控搭建移动测序实验室 CLOSS 模型

2022 年 4 月，中国疾病预防控制中心（简称“中疾控”）传染病防控领域的专家在知名期刊 China CDC Weekly 发表国家致病菌识别网（Chinese Pathogen Identification Net, 简称 China Pin）专题系列文章，介绍了基于高通量测序技术的国家致病菌识别网对细菌性传染病的监测和预警，其中特别提到了中疾控移动实验室监测专家团队利用华大智造便携式基因测序仪 DNBSEQ-E5 搭建的 CLOSS 模型（Co-Localization of Sampling and Sequencing, 简称 CLOSS）。

图 93：CLOSS 模型



信息来源 / Xin Lu et. al, China CDC Weekly, 2022

CLOSS 模型野外采样、基因组测序及病原检测流程图：从样本采集到移动实验室，Mobile lab 1 作为前区实验室，主要功能为进行 PCR 扩增前的准备工作；Mobile lab 2 是后区实验室，用于完成样本制备测序的工作。

CLOSS 模型是指，在开展野外环境的病原体检测中，利用搭建高通量宏基因组测序技术的移动检测车在现场点完成采样和测序工作，在野外就地对野生动物携带病原体进行检测，通过移动实验室的转移开展多点连续监测，从而扩大监测面，能够对多种病原体及其环境分布情况进行调查。该模型在 2021 年内蒙古自治区对鼠疫进行病原学调查的实战演练中得到了应用和验证，通过对两只啮齿类动物样本进行宏基因组高通量测序，在这两例样本中都发现了巴尔通体序列，并通过实时荧光 PCR 的方法进行了进一步的验证，确定了巴尔通体的存在。

图 94：图 A：中国疾控中心传染病所的移动实验室车

图 B：搭载华大智造便携式基因测序仪 DNBSEQ-E5 和数字化建库仪 DNBelab-D4 的移动测序实验室 CLOSS 模型验证。

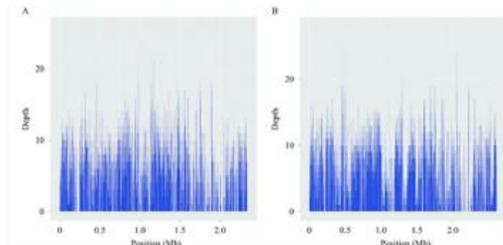
图 C：利用宏基因组二代测序技术完成 *B.grahammii*(A) 和 *B.tribocorum*(B) 的基因组组装后与相对应的参考基因组 (*B.grahammii*: NC 012846.1, *tribocorum*: NC 010161.1) 的比对情况。



图A



图B



图C

信息来源 / 公开资料

通过建立移动测序实验室，可以实现流动监测，在采样地直接开始检测，节省时间，避免样品运输带来的生物安全问题，扩大监测覆盖度；且在移动监测中开展高通量宏基因组测序，可以实行病原一网打尽式的检测，突破目前检测中仅针对固定病原检测、缺乏多病原筛查和整体数据的限制。在 CLOSS 模式下，现场测序发现可能病原，现场即可调整方案对病原进行分离培养、及时调整监测方向及范围，使监测更灵活。该模型未来计划整合进国家致病菌识别网，在多个网络节点（也就是多地野外环境中）实现对野外病原菌流行情况的实时监测和调查，可做为致病菌识别网监测中深入野外的灵活触角，是对疫情监测多点触发的有效补充。

Reference:

Xin Lu, Yao Peng, Yuanyuan Geng, Hongqun Zhao, Xiaona Shen, Dongmei Li, Zhenpeng Li, Liang Localization of Sampling and Sequencing for Zoonotic Pathogen Identification in the Field Monitoring Using Mobile Laboratories[J]. China CDC Weekly, 2022, 4(12): 259-263. doi: 10.46234/ccdcw2022.059

创新案例 2：助力华西医院启动“十万例中国罕见病患者全基因组测序计划”

2022 年 5 月，四川大学华西医院罕见病研究院院长袁慧军教授分享了“十万例中国罕见病患者全基因组测序计划”（GSRD-100K WCH）项目的最新进展。该项目旨在建设世界级罕见病临床诊治与研究，以“大样本 - 大数据 - 转化研究 - 智慧医疗”为轴心，采用了由华大智造提供的全基因组测序平台 DNBSEQ-T7（曾用名：MGISEQ-T7）和 MGI ZTRON 基因数据管理一体机，提供 WGS 年检测能力近 2.5 万例。

图 95：华大智造 DNBSEQ-T7 平台入驻华西医院



信息来源 / 四川大学华西医院

华大智造超高通量基因测序仪 DNBSEQ-T7，具有高达 6Tb 的日常数据输出能力，可在一天内完成多达 60 例人类全基因组测序。超高的通量产出使得 DNBSEQ-T7 广泛应用于全基因组测序、超深度外显子组测序、表观基因组测序、转录组测序和肿瘤 Panel 等大型测序项目，在临床医学、疾病防控、科学研究等多种应用领域发挥出色，也成为了遗传病精准诊断的得力工具。同时，针对我国罕见病研究痛点之一的数据信息的碎片化，华大智造提供了 MGI ZTRON 平台，实现测序实验室数智化管理，确保高通量测序数据稳定产出，并且在测序后的自动化分析和数据管理提供了适配功能，显著提升用户的研究效率。ZTRON 平台于 2020 年正式推出，已服务数百家国内外生命科学研究和应用领域客户。该产品的 Pro 版，内置千万级样本及实验室管理能力的 ZLIMS 系统，包含每 U 高达 0.5PB 超高密度基因数据存储和自主研发的生信分析加速器 ZBOLT，能够提供每年每 U 高达 2Pbp WGS 生信分析加速能力，较传统分析方式加速 300 倍以上，大大提升了大型群体基因组研究的管理、计算和存储能力，并大幅度降低相关成本。

创新案例 3：助力中外科学家联合绘制首批生命时空图谱

2022 年 5 月，由中国科学家主导，6 个国家、32 个科研团队共同参与完成了全球首批生命时空图谱的绘制。该系列图谱基于华大智造 DNBSEQ 测序平台，以及华大自主研发的时空组学技术 Stereo-seq，首次从时间和空间维度上对生命发育过程中的基因和细胞变化过程进行了超高精度解析，为认知器官结构、生命发育、人类疾病和物种演化提供了新方向。

同年 6 月，华大智造助力新加坡 MiRxes 公司在 DNBSEQ-T10×4 平台展开 Stereo-seq 技术的前瞻性应用，在 Biopolis 生物启奥城建立 MiRxes-MGI 多组学实验室，推动基于大人群队列的时空组学研究进展。

图 96: Biopolis 生物启奥城基于 DNBSEQ-T10X4 建立的 MiRxes-MGI 多组学实验室

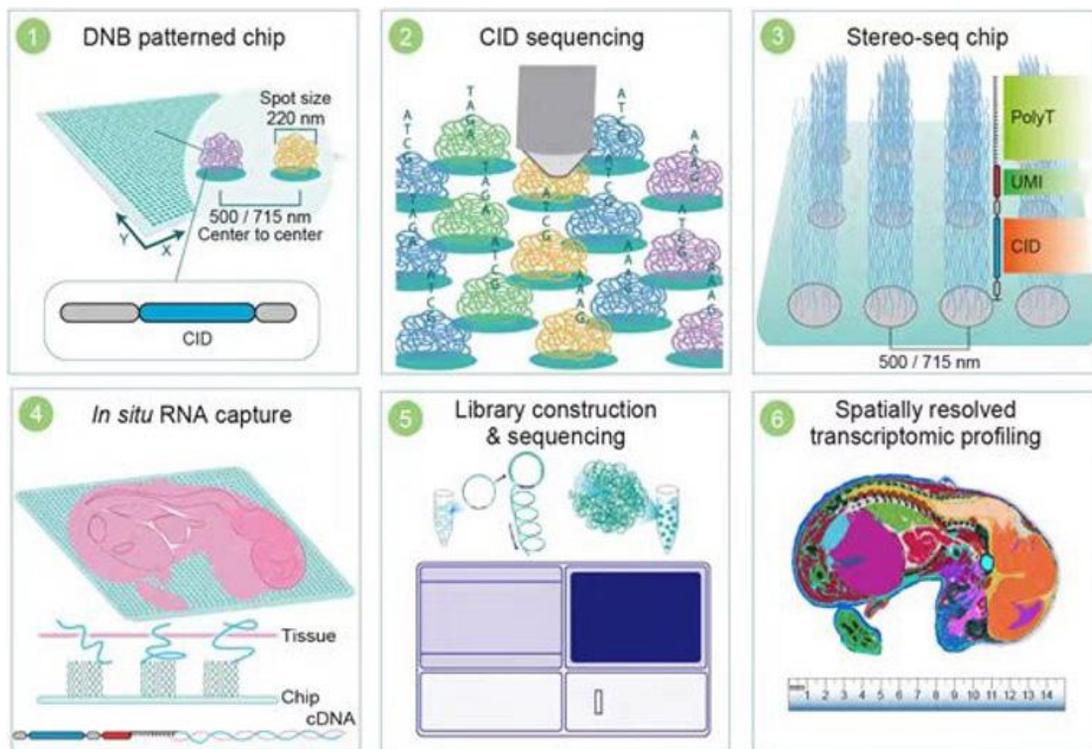


信息来源 / 华大智造

据深圳华大生命科学研究院时空组学首席科学家陈奥介绍，在常规的基因组实验室中，基于广泛的华大智造 DNBSEQ 测序平台基础设施，通过华大时空组学技术 Stereo-seq，科研人员就能够以 500 纳米的空间分辨率实现时空图谱的绘制。过去要做几千甚至上万次的实验才能完成的时空图谱，现在使用华大智造 DNBSEQ 测序平台和华大自主研发的 Stereo-seq 时空芯片（Stereo Chip），只需一次定位就能实现。

Stereo-seq 时空芯片（Stereo Chip）是用于 mRNA 定位的芯片，使用了与华大智造 DNBSEQ 测序技术相同的加工工艺，由布满了数十亿规则阵列排布的单链线球状 DNA 纳米球（DNA NanoBall, DNB）组成。DNB 是以单链环状 DNA 为模板，经过滚环扩增（Rolling-Circle Replication, RCR）后得到的产物，每个 DNB 直径为 220 纳米，两个 DNB 中心点间距为 500 纳米。通过 DNBSEQ 技术对固定在芯片上的 DNB 进行测序，得到 Coordinate ID（CID）信息，CID 与 DNB 坐标位置一一对应，可以通过建立 CID 与坐标位置的映射关系，将后续捕获到的 mRNA 还原其空间位置。对照关系保存在时空芯片 CID- 坐标位置对照文件中（Stereo Chip Mask 文件）。DNB 经 Stereo-seq 独有的生化方法合成携带 CID 的 DNB 后链接分子编码（Molecular ID, MID 用于区分不同转录本）和 ployT，从而能捕获游离的 mRNA，并直接在华大智造 DNBSEQ 测序平台上完成后续的建库操作和上机测序。

图 97：时空芯片的制备及建库测序分析流程



信息来源 / 华大时空

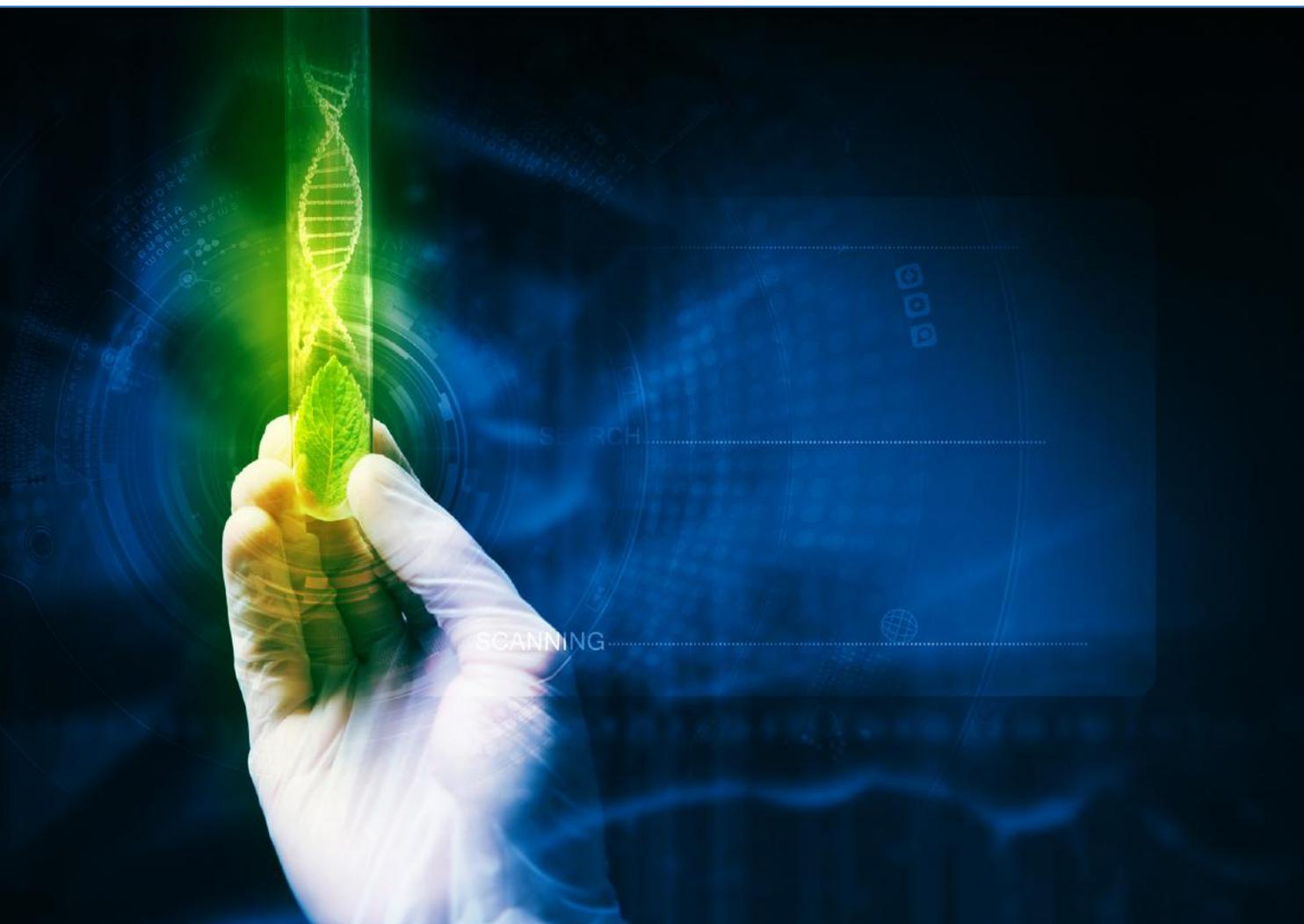
无论是在预防为主、应急为先的疫情防控工作中，还是在前瞻性的科研探索中，基于广泛的DNBSEQ测序平台基础设施，华大智造以源头性创新的核心技术体系，赢得了全球市场的认可。

(4) 公司简介：

华大智造成立于2016年，是基因测序产业链的链主企业之一，致力于成为生命科技核心工具的缔造者，为生命的数字化提供底层工具支撑，现已在全球范围形成了独立完整的研发、制造、营销和服务网络。

秉承“创新智造引领生命科技”的愿景，华大智造全面赋能行业发展，共建“合作共赢”行业生态。依托全平台一体化的创新发展模式，华大智造布局基因测序、生化检测、医学影像等全产业链条，参与了各种标准化和建设性的体系标准研制工作，推动了全球生命科学产业的健康有序发展。

五、“基因+”



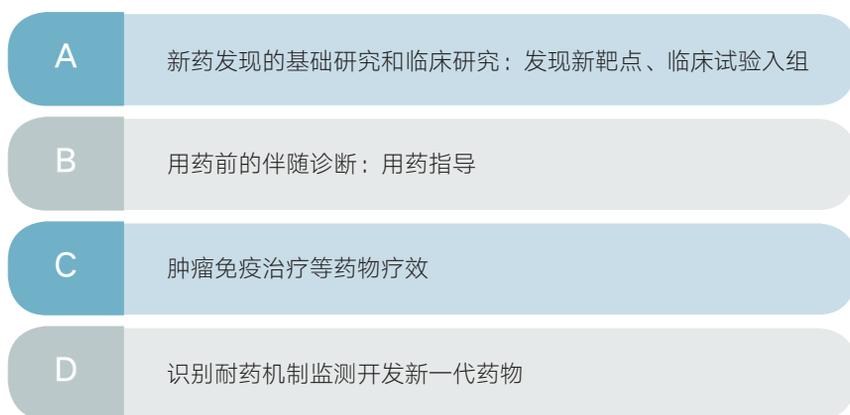


“基因+”在这里指的是基因产业价值链在技术发展的推动下不断延展和纵深化，新兴学科的交叉融合促进医学研究和科技进步。本章将重点关注以下4个方面：基因+新药研发、基因+生物育种，基因+DNA存储、基因+自动化控制。

5.1 基因+新药研发

目前，伴随着高通量测序技术的成熟，高通量全基因测序正逐渐应用到临床的阶段。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。

图 98：基因检测赋能肿瘤新药研发的四个方面



信息来源 / 基因慧

在药物试验周期中，缩短“空白期”（即药物临床开发全程所需的时间与临床试验持续时间之间的差异）日益受到关注。不同治疗领域临床试验的空白期长短不一：罕见肿瘤空白期较短，占研发时间的8%，呼吸临床试验空白期较长，占比达60%。平均而言，空白期占新药研发时间的40%。

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。

(1) 新药发现和临床开发：生物标志物和药物基因组

图 99：生物标志物在新药研发中的作用



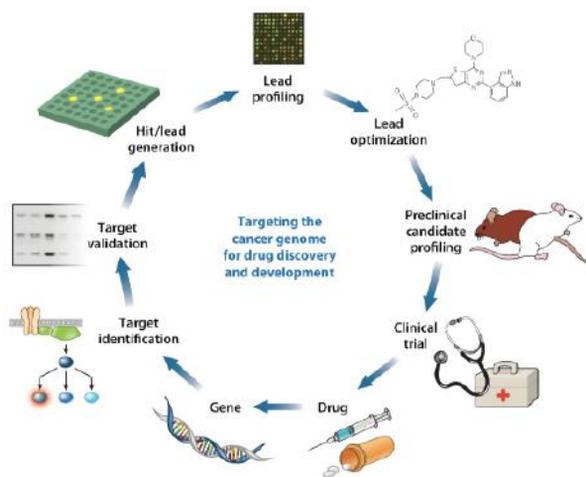
信息来源 / FDA；制图 / 基因慧

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。

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 100：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 M1 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 EGFR19 号外显子缺失或者 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。

在业务模式上，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。目前主流是基因检测机构为药企或药企研发机构提供科技服务，基因检测机构和药企达成战略合作，或基因检测机构或药企独立拓展业务线，形成诊疗一体化。

其中面向药企的科技服务在基因企业的业务比例正大幅度增加，根据燃石医学 2022 年 Q1 数据公布，药企合作业务产生的营收为 1,236 万元，较 2021 年同期的 307 万元大增 302.7%。整体来看，面向药企的科技服务依然是营销热点和期共赢点。

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。

表 51：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、鹄远基因、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

除上述企业外，Illumina、辉瑞、礼来、安进在这两年中发生了多项合作，其中：

2022 年 5 月，DNA 测序的龙头 Illumina 宣布与投资公司 Deerfield Management 达成了一项五年期合作，利用基因组学和人工智能识别药物靶点并加速新疗法的开发。

2022 年 1 月，辉瑞宣布与 Beam Therapeutics 达成合作，聚焦肝脏、肌肉和中枢神经系统罕见遗传性疾病领域，共同开发 3 个靶点的体内碱基编辑项目。

2022 年 1 月，辉瑞宣布与 Acuitas Therapeutics 达成开发和期权协议，辉瑞将有权选择在不排他性的基础上获得 Acuitas 的 LNP 技术，用于多达 10 个靶标的疫苗或治疗性产品的开发。

2022 年 1 月，Dren Bio 宣布与辉瑞达成合作，将专注于使用 Dren Bio 专有的 Targeted Myeloid Engager and Phagocytosis 平台，发现和开发针对特定肿瘤靶点的治疗性双特异性抗体。

2022 年 1 月，PostEra 宣布，扩大与辉瑞现有战略合作，将建立一个人工智能实验室（AI Lab），共同推进肿瘤学和 COVID-19 抗病毒治疗领域多个靶向药物的发现和开发。

2022 年 1 月，安进（Amgen）和 GenerateBiomedicines 宣布达成一项研究合作协议。两家公司将利用 Generate 开发的人工智能（AI）药物发现技术平台，针对 5 个临床靶标开发蛋白疗法，涉及多个治疗领域和治疗模式。

2021 年 12 月，礼来公司旗下 Loxo Oncology 和 Foghorn Therapeutics 宣布达成一项战略合作研究合作协议。两家公司将利用 Foghorn 针对染色质调控系统的“基因交通管制”（Gene Traffic Control）技术平台，开发新型肿瘤学药物。

药企和基因企业的合作范畴，主要围绕基因治疗及伴随诊断，尤其是伴随诊断战略合作互相



赋能政策及技术资源。

除上述两种方式以外，药企和基因企业可以独立发展诊疗一体化。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 52：药企和基因企业发展诊疗一体化

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

其次，基因企业还可以通过运营医院来拓展产业线，比如2020年深圳市卫生健康委委托华大研究院运营精准医学理念医院，瞄准科技前沿，聚焦国家战略，对标国际一流，建设高水平医学科技创新平台，建成具有世界领先水平的罕见病(单基因病)中心，成为研究型、开放型和创新型的医学中心。

(2) IVD 产品：伴随诊断试剂

根据2014年8月6日FDA发布的《体外伴随诊断试剂指导原则》，伴随诊断是一类能够提供特定药物应用的安全性及有效性等重要信息的体外诊断设备。在诊断设备和对应药物的标签使用说明中规定，伴随诊断与对应治疗药物一起使用，包括同类治疗药物。

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。

伴随诊断产品对于安全有效地使用相关治疗产品至关重要，主要包括以下几方面：

- 识别最有可能从某种治疗产品中获益的患者；
- 识别可能因使用特定治疗产品而增加严重副作用风险的患者；
- 监测患者对治疗产品的反应，以便调整治疗方案（如时间、剂量、停药），提高安全性或有效性；
- 识别经过研究证实的对特定药物安全有效的特定群体患者，同时其他群体中该治疗药物的安全性和有效性的信息不足。

在业务模式上，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。

2021 年基因企业和药企合作开发伴随诊断试剂案例：

2021 年 7 月，基石药业和泛生子的联合开发出泰吉华伴随诊断试剂盒——PDGFRA 基因 D842V 突变检测试剂盒，成为成为首个进入优先审批程序的国产伴随诊断试剂盒。

2021 年 7 月，信达生物宣布与北京吉因加科技有限公司（以下简称“吉因加”）达成伴随诊断（CDx）战略合作，双方将共同开发抗肿瘤药物 Pemigatinib 在中国的伴随诊断试剂盒，该试剂盒将会用于检测胆管癌患者的 FGFR2 基因融合或重排突变。

（3）先导化合物筛选：DNA 编码化合物（DEL）库技术

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 101：先导化合物筛选在新药研发中的作用



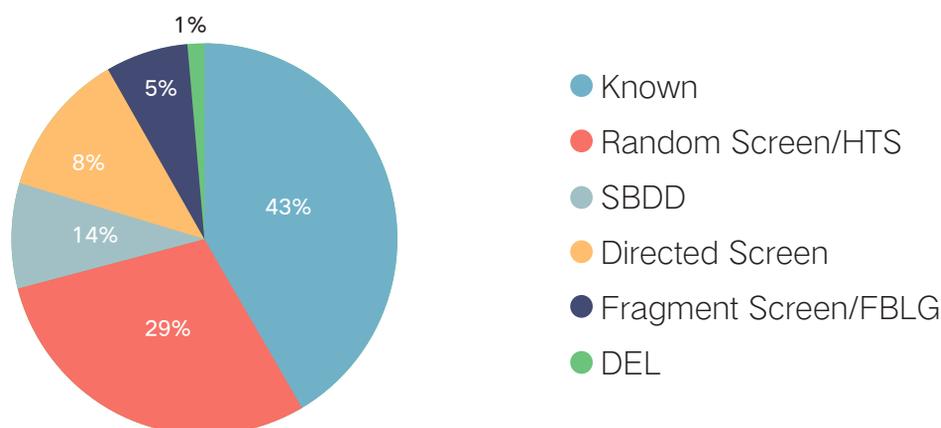
信息来源 / 基因慧



根据 MERCK 公司，DNA 编码文库 (DEL) 筛选可实现小分子化合物与短 DNA 片段的质量缀合，因此可以同时检测更多分子的预期活性和功能。在基于结构的药物设计筛选中，可通过计算机模拟技术预测化合物的 3D 结构，即将整个文库中的化合物对接于结合位点上，并评估化合物与目标蛋白之间的空间和静电亲和力，然后针对排名最高的化合物进行生物学测试。

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 102: 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



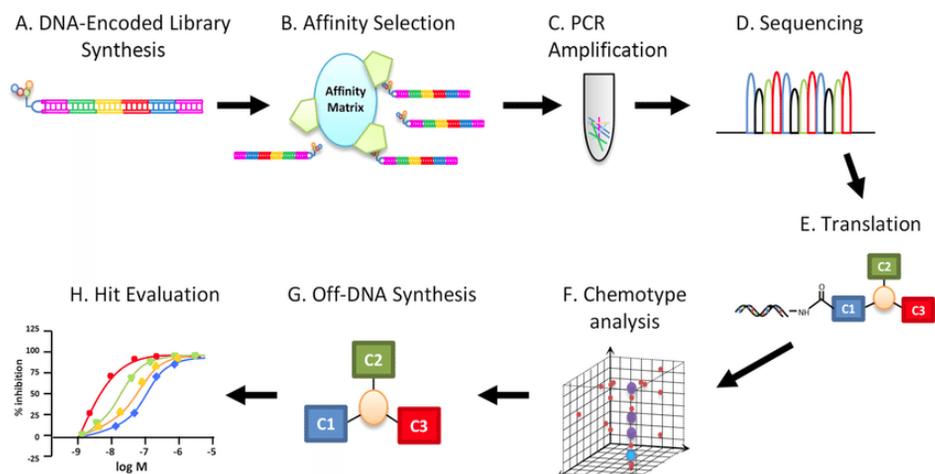
信息来源 / DOI:10.1021/acs.jmedchem.8b00675

除了广泛筛选、基于结构的药物设计、化合物库等方法筛选，常用的化合物筛选主要依靠高通量筛选，利用计算机强大的计算能力，采用三维药效基团模型或分子对接的方法，在化合物数据库中寻找可能的活性化合物的方法。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。

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 103: 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。

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。

在产业布局上，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 Bay 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）。

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。

基因慧认为 DEL 技术具有相应的优势，但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。

5.2 基因 + 生物育种

第三章提到目前育种已经进入分子育种 3.0 时代，其中主要技术为转基因、基因编辑、全基因组分子标记辅助选择，生物技术的应用正深刻改变着全球农产品生产和贸易格局，未来生物技术的发展，将由分子育种转化成大数据设计育种。

在政策端，根据《中共中央国务院关于做好 2022 年全面推进乡村振兴重点工作的意见》，文件提出中国在打造农业生产和农产品“三品一标”的同时，启动生物育种重大项目，构建高效精准生物育种技术体系。

中国是传统的农业大国，主要农作物有稻谷、玉米、小麦。2021 年稻谷、玉米、小麦播种面积为 29920/43320/23570 千公顷。2021 年我国大豆进口量 9653 万吨，对外依存度 85.5%，其中巴西、美国 and 阿根廷进口量分别占 60%、34% 和 4%。玉米进口量 2835 万吨，对外依存度 9.39%，其中美国进口 70%，乌克兰进口 29%。国内玉米、大豆单产水平不足美国的 60%。

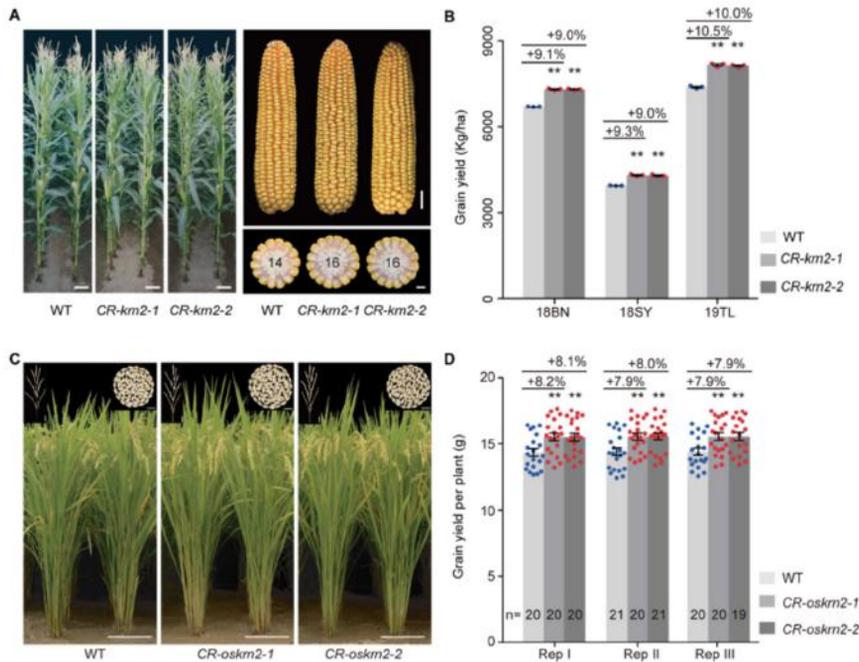
当前，种业使用较为广泛的基因编辑技术是 CRISPR-Cas9。基于此，国内企业弥生生物正通过基因编辑技术培育具有多个优质形状的花生新品种来破解国内大豆供应困局。因为花生的含油量和单亩产量都超过大豆，高品质花生种植的推广能在不增加耕地面积的情况下提高食用油供应，通过基因编辑培育出的花生作物不仅抗除草剂，含油量和油脂品质也有所提高。

在玉米品种上，2022 年 3 月 25 日，根据中国农业大学与华中农业大学教授联合研究团队在《科学》发布的科研成果，研究团队利用基因编辑技术创制了 KRN2 和 OsKRN2 基因功能丧失的新材料。试验结果表明，玉米 KRN2 敲除系和水稻 OsKRN2 敲除系可分别提高约 10% 的玉米产量和约 8% 的水稻产量。

为全面挖掘更多玉米和水稻中的趋同选择基因，团队成员对玉米和水稻进行大数据全基因组选择分析，检测到 490 对经历了趋同选择的同源基因对，这些基因在淀粉及蔗糖代谢和辅因子生物合成等途径中显著富集。这些重要发现丰富了作物驯化遗传学理论，为从头驯化创制新型作物提供有益的信息，对进一步提升农作物育种效率有重要意义。



图 104: 玉米和水稻进行大数据全基因组选择分析



信息来源 / DOI: 10.1126/science.abg7985

这一成果不仅揭示了玉米与水稻的同源基因趋同进化从而增加产量的机制，为育种提供了宝贵的遗传资源，而且为农艺性状关键控制基因的解析与育种应用，以及其他优异野生植物快速再驯化或从头驯化提供重要理论基础。

在水稻基因编辑育种方面，华南农业大学研究团队采用 CRISPR/CAS9 基因编辑技术，对水稻 UXE (UDP-木糖差向异构酶) 和 XAT (木聚糖阿拉伯糖基转移酶) 部分基因进行敲除，获得了三个部分敲除 UXE 和 XAT 基因的双突变体，结果发现突变体中木聚糖中侧链阿拉伯糖含量大大降低，纤维素结晶度降低，使得细胞壁结构松动，增加了纤维素酶的可及性，从而使得细胞壁都更易被处理破坏。这项研究通过基因改造降低了秸秆处理的难度，为秸秆回收处理增加了更多的可能性。

基因编辑技术工具的出现，大大缩短了育种的研发周期和降低成本，以及育种的登记成本和上市周期大幅缩减，使得更多企业能够参与到赛道中来，因此资本市场能更加关注农业育种行业。

目前基因编辑育种公司呈现出头部与初创共同竞争的产业态势，一方面头部企业孟山都拜耳、陶氏杜邦公司、先正达 (中国化工) 正积极抢占市场份额，另一方面，越来越多的初创公司进入基因编辑育种行业。

国内企业在 2021 年稳步发展，积极开拓转基因技术产品，相应的研发成果如下：

- 隆平高科于 2021 年推出转基因玉米产品瑞丰 125，并获得黄淮海夏玉米区和西北玉米区生

产应用安全证书。

- 大北农于 2021 年推出转基因抗虫耐除草剂 DBN9936 玉米品种和转基因耐除草剂 DBN9858 玉米品种，并获得黄淮海夏玉米、西南玉米区、西北玉米区、南方玉米区生产应用安全证书。

- 大北农于 2021 年推出玉米性状产品 DBN9501，并获得北方春玉米区农业专业基因生物安全证书。

- 大北农于 2021 年推出耐除草剂大豆 DBN-09004-6，并获得北方春大豆区生产应用的安全证书。

除此以外，为了加快种牛行业发展，中国农业大学与北京康普森生物技术有限公司联合开发了牛 200K 高密度基因芯片，满足不同品种奶牛、肉牛的基因组选择、品种鉴定、群体分析、基础研究等应用，解决了基因组育种中重要的工具性问题。

北京康普森生物技术有限公司还和新疆新和县完成新和县智慧生态观光牧场项目签约，将合力建设新和县智慧生态观光牧场，在西门塔尔牛培育方面展开多项技术合作，为新和县肉牛产业长足发展注入新动力。

2022 年，华智生物与中国农业科学院作物科学研究所发布相关研究成果，两者合作开发了具有自主知识产权的水稻 56K 高密度 SNP 芯片，并对大量杂交稻组合进行基因型和表型调查，对杂交稻产量和米质相关的不同性状进行了预测模型构建，为全基因组选择技术在杂交稻育种中的应用奠定了基础。

综上所述，转基因、基因编辑、全基因组选择技术给生物育种带来了工具，未来在政策端和资本的通力协助下，中国生物育种技术将快速更新迭代，产业未来生态构建进程将日益加快。

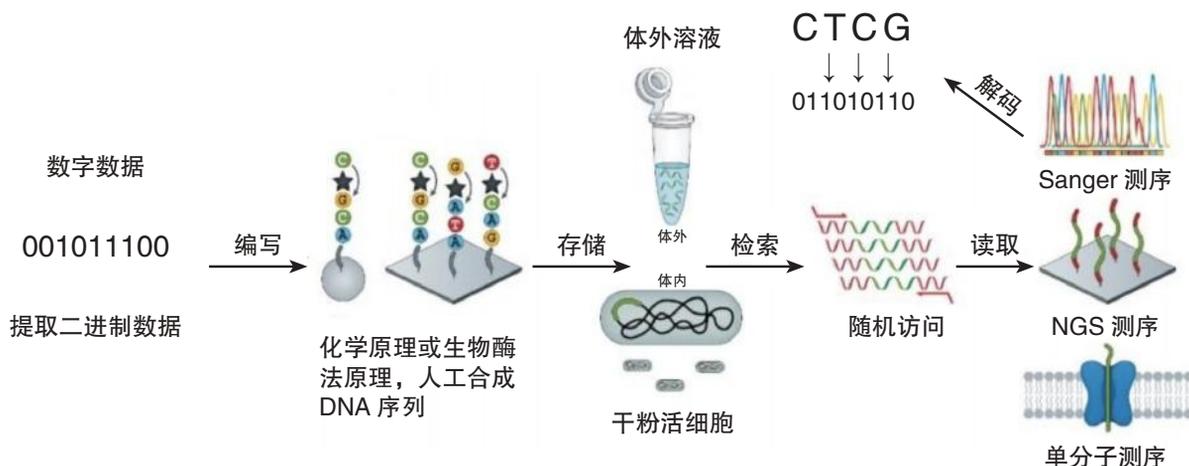


5.3 基因 + DNA 存储

“基因 + DNA 存储”的技术融合的必要性，一方面源于新型存储媒介的需求；另一方面，DNA 合成和测序新技术能为低成本 DNA 存储赋能，加速产业发展。

正如前文介绍，DNA 存储一共有 6 个技术步骤，分别是编码、合成、保存、获取、测序、解码。部分 DNA 存储技术略有差异。其中，DNA 存储的核心技术是 DNA 合成、DNA 测序技术。

图 105: DNA 存储流程



信息来源 / 参考 Ceze et al., Nature Review Genetics, 2019; 制图 / 基因慧

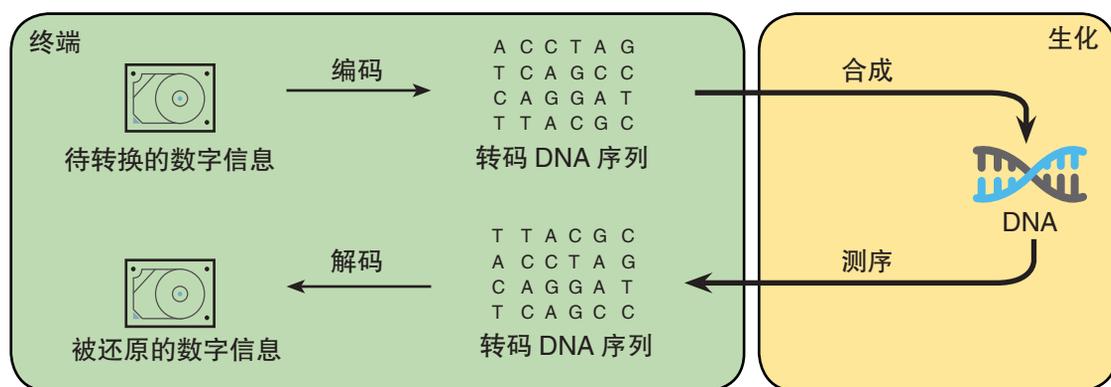
那么“基因 +DNA 存储”是怎么解决现有存储介质的问题？本章节将重点从 DNA 存储的读（DNA 测序）和写（DNA 合成）来说明。

信息存储系统最重要的步骤是信息的写入与读取。尽管蛋白质、代谢化合物、聚合体高分子化合物的序列合成已可以部分实现，但序列合成与信息读取（依赖于高分辨率的质谱技术）的成本与效率均阻碍了下游应用普及。相比之下，DNA 分子的合成与测序技术相对更成熟，大部分设备已商业化。因此，基于相对低成本和规模化等巨大潜力，因此将 DNA 作为信息存储介质。

(1) DNA 测序（存储信息读出）

DNA 存储是基于 DNA 的四种碱基（A、G、C、T）来映射 0 和 1，通过信息编码来进行存储，这是一个数字信号到化学信号的过程。因此，将存储在 DNA 片段中的信息读出，首先需要测定该 DNA 片段的碱基序列，即 DNA 测序。

图 106: 测序在 DNA 存储过程中的作用



信息来源 / 平质等, Chamaeleo:DNA 存储碱基编解码算法的可拓展集成与系统评估平台, 合成生物学, 2021

从测序技术的进展来看, 测序技术经历了 50 年的发展, 从最初的 Sanger 测序到高通量测序再到单分子测序、显微测序技术。

图 107: 测序技术的进展



信息来源 / 基因慧



作为 DNA 存储的关键环节之一，测序技术的发展为 DNA 存储的可行性和普及性创造了方便快捷的条件和路径选择。但是，不可否认的是，目前在测序过程中也会存在一定的失真情况，这会对还原 DNA 存储信息带来“噪声”。

清华大学研究团队建立了针对碱基突变、序列丢失等不同类型的 DNA 存储信道噪声仿真算法，并基于噪声分布仿真进行了编码算法优化：利用 iGeneTech 芯片高通量合成 ~1 万条 DNA 序列、PCR 扩增，然后对该序列进行高通量测序，将测序后 reads 的链内噪声、链间噪声的统计结果与仿真算法比较，最终 DNA 序列丢失与链内错误的噪声仿真结果，与实际高通量文库合成、PCR 后，高通量测序的统计结果一致。

此外，在具体的测序过程中还涉及到文库构建。例如 DNA 测序前的获取步骤中（Random access），传统 PCR 扩增对原始 DNA 文库破坏严重，使其难以重复读取。因此通过改进 PCR、磁珠分离等方法对 DNA 文库中的文件选择性地获取也是近年来的研究热点。

（2）DNA 合成（存储信息写入）

DNA 合成是 DNA 存储中的核心技术之一，人工合成 DNA 是基于化学法或生物法，将这些脱氧核苷酸单体按事先确定的顺序依次连接起来，即 DNA 合成（存储信息写入）。

DNA 合成技术分为化学法合成和生物法合成，目前基于化学合成 DNA 的新兴技术和工具还在陆续面世，例如电化学芯片合成法、微流体系统、数字光刻技术和基于分选原理的高通量合成技术等，特别是微阵列（芯片）DNA 合成可实现高通量。基于微软和华盛顿大学的研究成果，目前合成密度能达到 2500 万 / 每平方厘米，并且有两个数量级的增长潜力。生物法合成主要指酶促合成法。酶促合成反应可以通过加速合成实现更高的通量并增加聚合物的长度，从而提高数据密度，降低存储成本。

大多数 DNA 存储的尝试都是在体外进行的。这主要归功于当前 DNA 测序和合成技术快速发展，体外存储在通量、操作便利性等方面更有优势。

在最新的国内外研究进展中，有以下最新发现：

2022 年，中国科学院天津工业生物技术研究所酶促 DNA 合成方面取得重大突破。研究团队利用改造获得的合成酶创建了二步循环酶促 DNA 合成技术，合成 DNA 的平均准确率高达 98.7%，与商业化的 DNA 化学合成法准确率相当，具有巨大的应用前景。

2021 年，微软研究院的研究团队提出一种比以前快 1000 倍的芯片编写合成 DNA 的新方法，允许更高的写入吞吐量，从而降低与写入内容相关的成本。

2021 年，天津大学研究团队，基于酵母基因组合成技术，成功设计并构建了专门用于数字信息存储的人工酵母基因组，实现了现在为止最大体量的细胞内信息存储，为结合全链条的 DNA 大

片段合成与人工信息细胞存储奠定了技术基础。

目前“基因+DNA存储”最主要的问题是读写成本和DNA数据存储的错误率，但随着DNA合成和测序技术的改进，其成本和准确率有望得到提升，使其更好地适用于DNA存储领域，反之，DNA存储的快速发展也将带动合成和测序技术的二次飞跃。

关于DNA存储的更多内容，可以参考2022年7月基因慧联合华大生命科学研究院、华大智造、国家基因库、生工生物、联川生物、擎科生物、腾讯医疗健康等发布的《DNA存储蓝皮书》，由欧阳颀、杨焕明、元英进、樊春华四位院士作序指导。



5.4 基因 + 自动化控制

当前，设备厂商根据科研和临床等多样化场景进行了全面布局，覆盖低中高通量测序仪、合成仪、PCR扩增、云平台等基础设施。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。

因此基因技术的升级离不开面向应用需求的便捷化、智能化和自动化的整体解决方案。本章节将从以下几个方面来分析“基因+自动化”：NGS测序、PCR、合成。

(1) NGS 测序

NGS技术和彻底改变了基因组学研究领域，全面提高全基因组测序的效率。然而，典型的NGS工作流程是基本不变的，因为它面临许多手动操作步骤和来自成本、通量以及结果变异性的诸多挑战。传统的样品制备和数据分析方法非常耗时，并且容易出错。

图 108: NGS 的一般工作流程



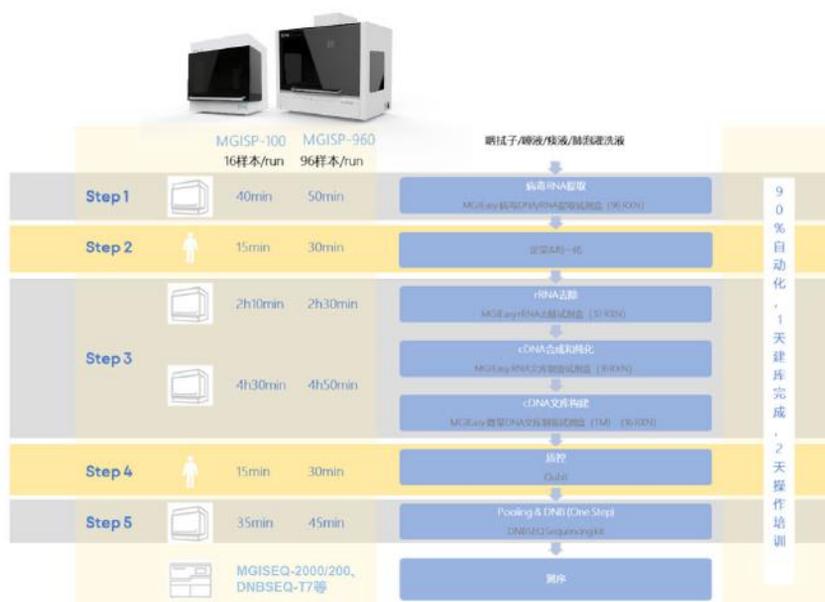
信息来源 / Agilent 官网

而自动化技术能减少样品间变异引发的出错率，提高常规常规步骤的速度和准确度，典型的NGS工作流程中，有许多可以采用自动化的移液操作程序。

其中，具有代表性的包括：

- 自动化核酸提取设备：例如华大智造的 MGISP-100B、MGISP-960、MGISP-NE384、MGISP-NE32；
- 自动化样本制备设备：例如华大智造的 MGISP-100、MGISP-960、MGISP-Smart 8 等，安捷伦的 Bravo 系列、QIAGEN 的 QIASymphony 等；
- MGISP-100、MGISP-960、MGISP-Smart 8、安捷伦与燃石医学合作的 MagnisBR、思路迪的 ANDiS、华大智造的 MGIGLab 系列等；
- 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；
- 自动化文库产线 / 流水线：例如华大智造的 MGIGLab、诺禾支援的 Falcon 等。

图 109：华大智造测序平台自动化操作流程



信息来源 / 华大智造

(2) PCR

PCR 技术最早于 1985 年由 Kary Mullis 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。

数字 PCR 产品根据分割原理的不同，可以分为四类：

- 1) 芯片微孔物理分割法，代表公司有 Fluidigm, Thermo Fisher, Qiagen, Roche;
- 2) 液滴分割法，代表公司有 Bio Rad, Raindance, 新羿生物, 永诺;
- 3) 杂交式芯片液滴法，代表公司有 Stilla, 锐讯生物, 领航基因;
- 4) 振动注射液滴生成，代表公司有达微生物等。

而 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。国外代表企业有 Bio—Rad, Thermo Fisher, Stilla Technologies, 凯杰, 罗氏等，国内代表企业有领航基因、新羿生物, 锐讯生物, 科维思生物, 达普生物, 小海龟等。

在自动化 PCR 系统研发进展，具体有：

2022 年 6 月，苏州思纳福医疗科技基于“振动注射”微滴制备技术的全自动一体式数字 PCR 系统 DQ24 及配套试剂盒通过国家药品监督管理局 (NMPA) 医疗器械技术评审中心的审评，成为数字 PCR 领域首个正式进入创新医疗器械审查“绿色通道”的数字 PCR 仪器平台，有望成为国内首



批获得三类医疗器械注册的数字 PCR 平台。

2022年5月,苏州锐讯生物科技有限公司获评“苏州市全自动数字PCR设备工程技术研究中心”。

2022年3月,领航基因科技(杭州)有限公司自主研发的全球首台数字PCR工作站DW3200与全自动数字PCR系统AD3200喜获欧洲体外诊断注册证(CE-IVD)!这是领航基因继血流感染和呼吸道感染试剂盒获得CE认证后的又一里程碑事件。

(3) DNA合成仪的自动化

随着合成生物学的迅猛发展,合成生物学对于长片段DNA合成的需求日益增长。化学合成法由于其合成长度及成本存在难以逾越的极限,成为限制合成生物学蓬勃发展的核心技术瓶颈,仪器设备上目前已经经历了两代。酶促DNA合成技术由于其绿色环保且在合成长度、效率和成本方面的巨大潜力,成为DNA合成未来发展的重要方向,但目前酶促合成法的配套仪器设备还未出现,离自动化控制方向还比较遥远。

表 53: 合成仪的分类

代表企业	国家	核心技术原理
LC Sciences (联川生物于2020年收购)	美国	光脱保护 μ Paraflo 合成仪
Custom Array (金斯瑞生物于2017年收购)	美国	电化学合成技术合成仪
Agilent Technologies、Twist Bioscience	美国	喷墨打印合成仪
Evonetix	英国	集成电路控制合成仪
深圳华大生命科学研究院	中国	基于分选的高通量并行合成原理的高通量合成仪

信息来源 / 基因慧

国外工业化的寡核苷酸合成定制服务,始于1989年由ABI推出的第一台商业化自动DNA合成仪。目前,DNA合成方法分为化学法合成和生物酶合成。

国产寡核苷酸合成的自动化程度与国外相比仍有一定的差距,目前国外以IDT为首的头部企业已具备生产高度集成自动化。国内代表企业有生工生物、联川生物、擎科生物、华大智造:

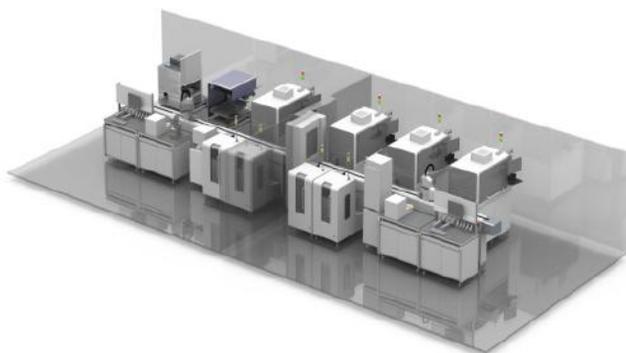
生工生物寡核苷酸合成的自动化程度已达到70%以上,基本实现了独立的模块工序自动化。预计在未来2-3年内,生工生物将开始进行寡核苷酸合成各工序间的集成自动化软件和硬件的开发,通过管道输送连接来实现从原料投放、半成品生产和成品分装一体的无人工参与的超级寡核苷酸合成生产线。

擎科生物也正积极打造全自动化生产线。其中，搭建的基因合成全自动化生产线已经实现从客户下单、引物序列导入、合成、到纯化、组装、组装产物纯化等一系列步骤的自动化生产。合成设备集成化、机械化、智能化、模块化的操作有效减少人工作业，不仅降低了基因合成成本，批次间的稳定性也得到了有效的保障。

而联川生物也在着手搭建柔性自动化控制系统，旨在解决 DNA 合成劳动密集型问题，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。

华大智造提供单个的自动化工作站和全流程的自动化产线。针对寡核苷酸合成各工序间的集成自动化，华大智造可提供基于自动化样本制备系统 MGISP-960 的自动化工作站，可以实现基因合成流程包括液体配制、基因组装 PCR 反应、PCR 产物纯化、产物均一化、基因克隆连接反应等多个步骤的自动化。针对 DNA 存取集成自动化，华大智造拟采用工位流水线设计理念，基于自动化产线 MGIGLab 整合多款不同功能的仪器在同一流水线上。无论是单个的自动化工作站，还是全流程的自动化产线，华大智造都有配备完善的实验室信息化系统，对整个实验流程的样本、试剂和耗材信息进行管控，从而实现全流程的自动化监测、生产调度和信息追溯等。

图 110: 自动化产线 MGIGLab



信息来源 / 华大智造

除了上述 PCR、测序、合成的自动化系统以外，还存在云平台的自动化系统，比如诺禾云在全球范围的自动化数据交付系统，提供全生命周期自动化管理。基因慧认为，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。其中核心是自动化系统供应商，目前包括 Thermo Fisher、PE 以及 2022 年获得数千万 Pre-A 轮融资的合木千行等。

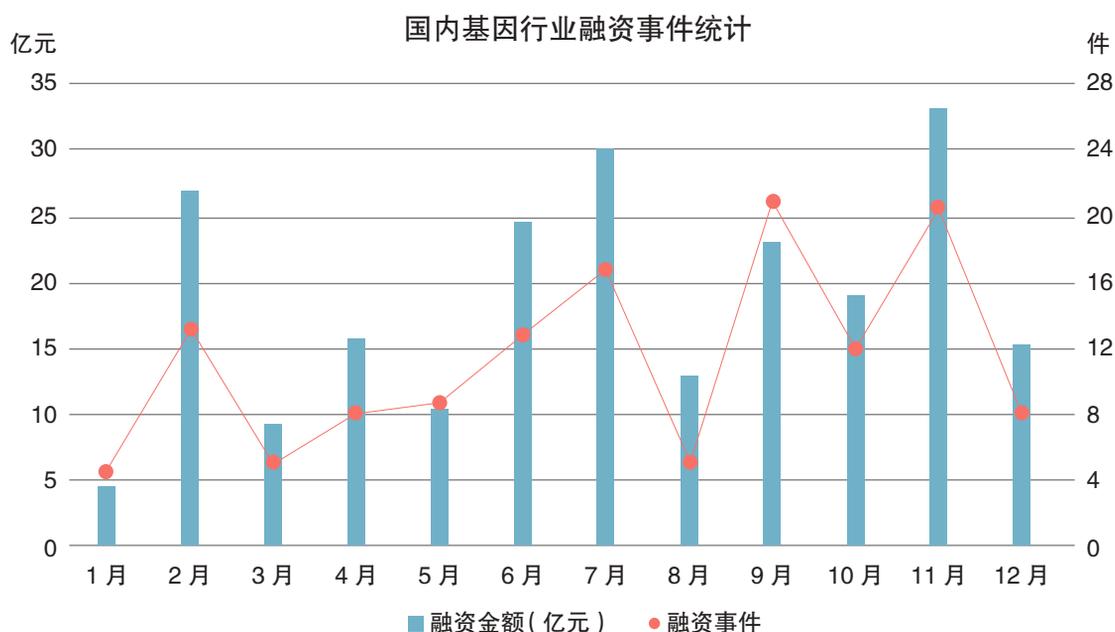
六、基因行业投融资分析



6.1 国内投融资概述

根据 YourMap[®] 数据库，2021 年 1 月 1 日至 12 月 31 日，国内基因行业发生 141 起投融资事件，总金额达 224.85 亿元人民币，同比 2020 年总金额下降幅度达 41.8%。

图 111：2021 年国内基因行业融资事件及金额



信息来源 / Yourmap[®] 数据库

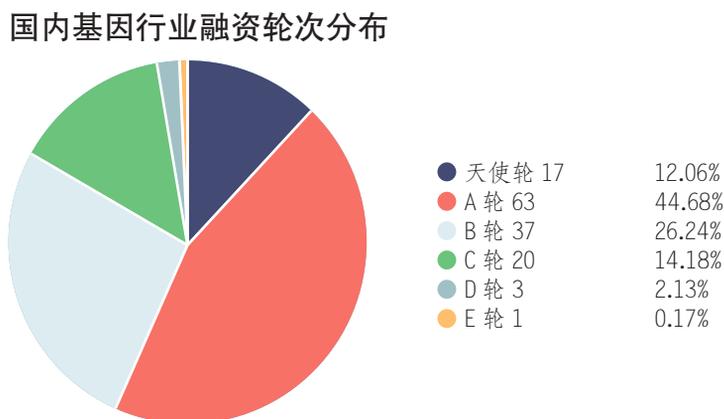
基因慧认为，融资额下降的主要原因是 2021 年中国金融运行面临的宏观环境动态变化，全球市场流动性正在发生变化，导致一级市场头部股权投资机构投资领域正逐渐发生改变。

其次，一方面，2021 年新冠疫情还未有终止的迹象，国外输入性疫情仍持续不断，对民间投资造成不利的影 响。另一方面，政府债务和非金融部门逐步增加的资产负债率压低了投资增速。因此产业端需进一步配合国家宏观调控政策来稳定发展。

从国内融资阶段来看，基因行业融资阶段处在早期。其中，国内天使轮到 B 轮的融资的占比达 83%，一共有 117 家；而融资 D 轮到 E 轮的企业仅有 4 家。

国内 2、6、7、9、11 月融资金额较高，其中 2 月份药明奥测在肿瘤赛道融资约 9.7 亿元；6 月份先声诊断在肿瘤赛道上融资 6 亿元，齐碳科技在生产配套赛道融资 4.2 亿元；7 月份吉因加在肿瘤赛道也成功募资 7.5 亿；11 月份主要是新格元生物在科研服务赛道融资 5.17 亿。

图 112：2021 年国内基因行业融资轮次分布



信息来源 / Yourmap® 数据库

由此可见，肿瘤赛道在 2021 年的投融资方向的市场热度很高，吸引资本重度投资。在投融资额上，药明奥测、先声诊断、吉因加已完成累计 23.2 亿元的融资额。基因慧认为，肿瘤赛道受到资本的追捧主要原因在于肿瘤早诊市场的发展以及国家政策的推动，比如十四五规划提到加强肿瘤早诊和伴随诊断。

从投融资轮次来预测，国内准上市企业包括 6 家，分别为亿康医学、康立明生物、翌圣生物、世和基因、仁度生物等。

表 54：国内准上市企业一览

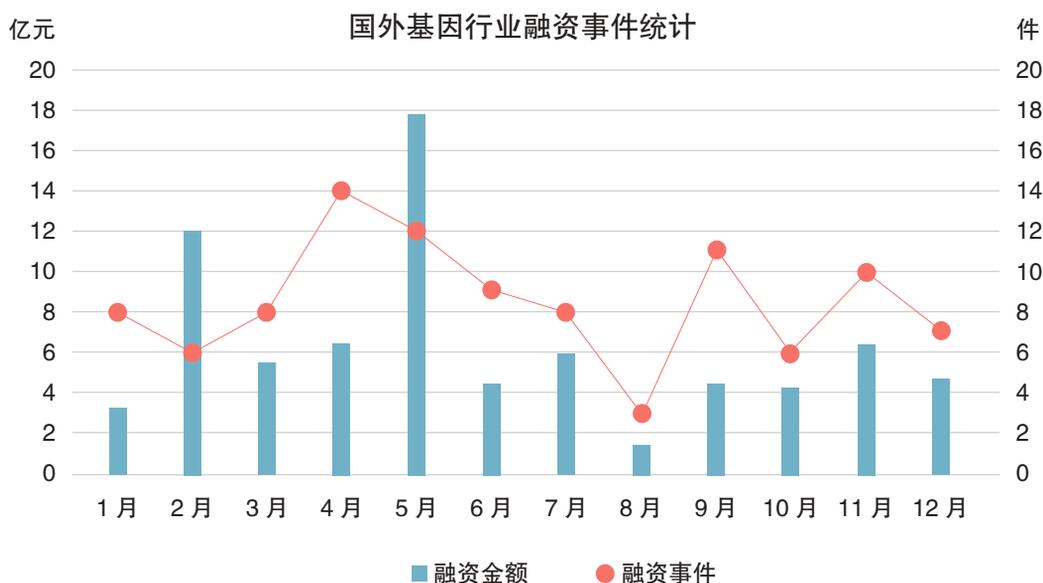
企业名称	成立日期	所在国家	企业简介	2021 年投融资信息
亿康医学	2012	中国	可为国内外医疗机构、科研院所、集团及个人提供生殖遗传、妇幼健康、肿瘤筛查与检验、生命科学研究等领域的近百项检测服务。	2021 年 5 月完成 2.5 亿 D 轮融资
康立明生物	2015	中国	专注于长安心®肠癌粪便基因检测试剂盒等肿瘤早期检测产品以及相关自动化检测设备的研发、生产和销售，并提供相应的检测服务。	2021 年 10 月完成 5.6 亿元 D 轮融资
翌圣生物	2014	中国	专注于工具酶原料及抗原抗体研发与生产的高新技术型企业，致力于为生命科学领域内的客户提供高质量的产品和优质的服务。	2021 年 6 月完成 2.5 亿 B 轮融资，2021 年 8 月完成近 3 亿元 B+ 轮融资
世和基因	2013	中国	致力于高通量测序技术在个体化精准医学领域科学研究和临床转化应用。	-
仁度生物	2007	中国	专注于 RNA 分子诊断技术与产品的高新技术企业，致力于开发、推广以实时荧光恒温扩增检测技术（简称 SAT 技术）为基础的 RNA 分子诊断产品。	2022 年 3 月完成科创板上市

信息来源 / 基因慧

6.2 国外投融资概述

根据 YourMap[®] 数据库，2021 年 1 月 1 日至 12 月 31 日，国外基因行业发生 102 起投融资事件，总金额达 76.52 亿美元。同比下降 2.8%。

图 113：2021 年国外基因行业融资金额



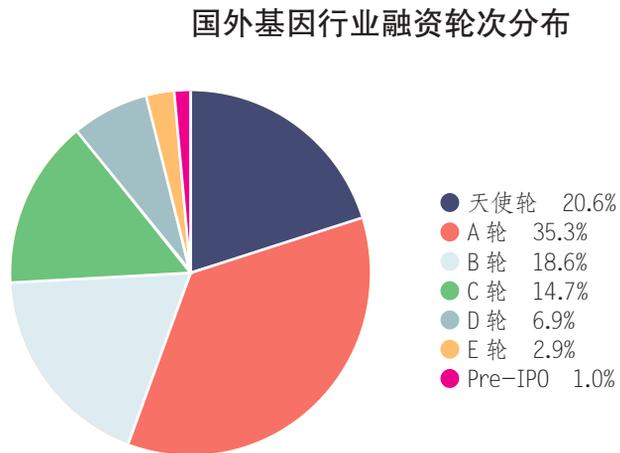
信息来源 / Yourmap[®] 数据库

从全球的大环境下来看，随着疫苗研发与接种人数增长，反复的疫情对世界经济的冲击减弱，2021 年世界各国针对疫情推出的宏观调控政策助推经济复苏，呈现了速度快、地区轮动复苏的特点。疫情复发的不确定性和宏观政策调控带来的副作用，共同构成了 2021 年世界经济疲软的原因。

基因慧认为，疫情影响下失业率高、供应链受阻等因素也是构成世界经济疲软的重要原因。根据国际劳工组织（ILO）的《世界就业与社会展望》，2021 年全球失业率为 6.3%，其中，美国 1 月失业率为 6.3%，欧盟 4 月为 7.4%。而供应链受到疫情等因素冲击下导致劳动力及供给短缺，造成通货膨胀。

根据 2021 年国外基因行业融资轮次分布，国外基因行业市场发展优于国内，处于早期，天使轮到 B 轮的融资占比 74.5%。其中 2 月份和 5 月份融资金额较高，主要是 2 月份 Pacific Biosciences 在生产配套赛道上融资 9 亿美元，为了后续的测序仪研发奠定了基础。11 月 Caris Life Sciences 在肿瘤赛道上融资 8.3 亿美元。

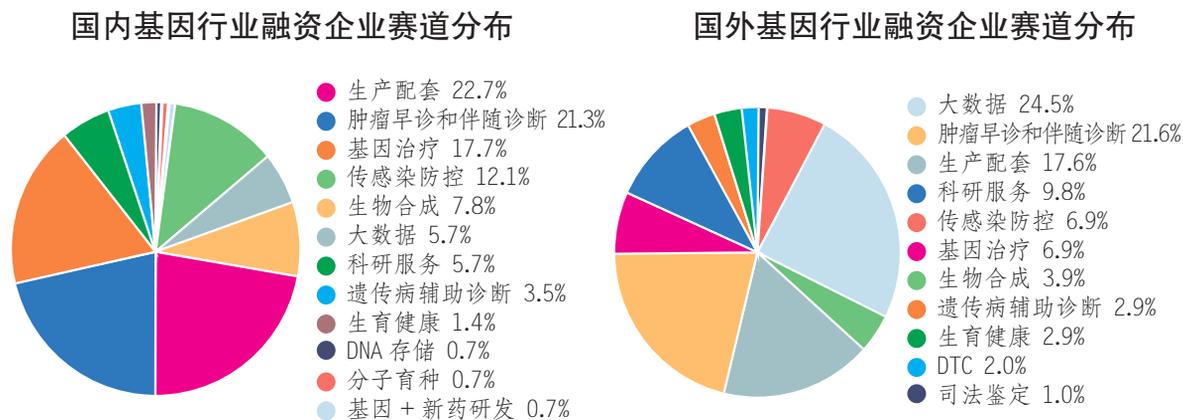
图 114：2021 年国外基因行业融资轮次分布



信息来源 / Yourmap® 数据库

6.3 投融资热门赛道分析及预判

图 115：2021 年国内外基因行业融资企业赛道分布



信息来源 / Yourmap® 数据库

根据 Yourmap® 数据库统计结果，在细分领域的赛道上，基因行业热门的赛道有生产配套、肿瘤早诊和伴随诊断、基因治疗、大数据。

在国内，前四大热门赛道分别是生产配套、肿瘤早诊和伴随诊断、基因治疗、传感染防控。在国外，前四大热门赛道分别是大数据、生产配套、肿瘤早诊和伴随诊断、科研服务。

2021 年中国最热门赛道是生产配套，从侧面反应中国正努力打破上游测序仪、合成仪、PCR 仪等高端设备以及试剂或试剂盒，长期被国外厂家垄断的格局，主要是因为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。

其次是肿瘤早诊和伴随诊断，主要影响因素是癌症的死亡率过高，预计在 2022 年，中国新发癌症的案例大约是美国的两倍，癌症死亡案例是美国的 5 倍，癌症的早筛早诊和伴随诊断的重要性愈发凸显。

伴随着基因行业的高速发展，测序和合成成本的进一步降低，CRISPR 等基因编辑技术的不断升级，基因慧预测 2022 - 2023 年，基因行业的热门投资赛道是：测序仪及生产配套、基因合成和基因治疗 / 基因编辑等总体上以原创技术及生产平台为主。

七、基因产业孵化和产业集群



7.1 全球代表的产业孵化器和加速器

企业孵化器是以促进科技成果转化、培养创新型企业 and 企业家为宗旨的科技创新服务载体。其作用是为初创企业提供平台，促进其业务高速发展。加速器是介于企业孵化器和科技园区的中间业态，其作用是为高成长企业提供加速发展的平台。

孵化器的发展也不断带动着加速器的发展，加速器的诞生对孵化器创新发展起到了承上启下的作用。孵化器和加速器在企业创业早期为创业者提供了良好的机会。两者相辅相成，旨在帮助公司缩短产品上市时间，高速成长。

根据《全球顶尖孵化器研究报告（2020）》，全球顶尖的孵化器有：

表 55：全球前 10 的孵化器和加速器

孵化器名称	成立时间	地点	历史成果
Techstars	2006	美国博尔德	<ul style="list-style-type: none"> ● 44 个项目，10000 多名导师 ● 在六大洲孵化了 1700 家公司 ● 涉及垂直行业数量众多 ● 筹得 740 亿美元
Y Combinator (YC)	2005	美国旧金山	<ul style="list-style-type: none"> ● 投资过 2000 多家创业公司 ● 估值超过 1000 亿美元 ● 拥有超过 4000 名成员的创始人社区
DreamIt Ventures	2007	美国纽约	<ul style="list-style-type: none"> ● 共计 300 多家创业公司参与项目 ● 筹集了超过 8 亿美元 ● 总估值超过 20 亿美元
Plug and Play TechCenter	2006	美国旧金山	<ul style="list-style-type: none"> ● 投资过 10000 家创业公司 ● 拥有 200 多个官方合作伙伴 ● 与 300 多家领先的硅谷风投公司达成合作 ● 为所投资的公司筹集了超过 70 亿美元
500 Startups	2010	美国旧金山	<ul style="list-style-type: none"> ● 投资了 2200 多家公司 ● 在 74 个国家进行组合投资 ● 由 100 多名团队成员为 20 个国家的运营提供支持服务 ● 4.5 亿美元以上的承诺资本
MassChallenge	2010	美国波士顿	<ul style="list-style-type: none"> ● 加速了 2200 多家创业公司 ● 筹集超过 50 亿美元 ● 创造超过 25 亿美元收入
Amplify LA	2011	美国洛杉矶	<ul style="list-style-type: none"> ● 孵化 80 多家创业公司 ● 同苹果、谷歌、微软、FanDuel 等知名公司建立合作 ● 总投资金额超过 10 亿美元

孵化器名称	成立时间	地点	历史成果
SeedCamp	2007	英国伦敦	<ul style="list-style-type: none"> ● 管理合伙人：Reshma Sohoni 和 Carlos Espinal ● 孵化了 300 多家创业公司 ● 提供超过二十亿美元的后续资金
Start-Up Chile (SUP)	2010	智利	<ul style="list-style-type: none"> ● 超过 1500 个创业项目 ● 超过 15 亿美元估值
Educators Park (EP)	2017	美国迈阿密	<ul style="list-style-type: none"> ● 虚拟加速器，全球商业发展桥梁 ● 超过 60 个合作伙伴 ● 20 多个城市

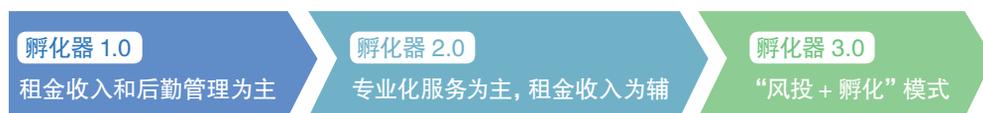
信息来源 / 全球顶尖孵化器研究报告 (2020) ; 制表 / 基因慧

在全球前 10 大孵化器中，最著名的为 Y Combinator (YC) 孵化器，YC 的孵化领域非常广泛，涉及了软件、教育、医疗保健、农业食品、金融科技和房地产等各行各业。

在 YC 孵化器孵化的企业中，CB Therapeutics 是专注于合成基因组学和生物工程领域，旨在推进酵母和细胞农业科学，以创造分子、化合物和稀有成分。Future Fields 是专注于为实验室培育肉类生产中最重要细胞生长培养基，愿景是通过细胞农业养活世界。

中国孵化器行业同比美国起步较晚，虽然已发展 30 多年，但距离全球顶尖孵化器仍存在较大的差距。根据科技部对孵化器的分类，国内孵化器可分为高新技术创业服务中心、国家留学人员创业园、国际企业孵化器、国家大学科技园 4 种形式。

图 116: 中国孵化器发展



信息来源 / 基因慧; 制图 / 基因慧

目前中国具有代表性的孵化器有红杉中国智能医疗基因组学孵化器、复星医药深度孵化器、华大蓝色彩虹孵化器等。

2021 年具有代表性的孵化器为红杉中国智能医疗基因组学孵化器，通过提供实验室、因美纳测序平台和资金等方式，为基因相关的初创公司带来了更多的研究机会。扶持的企业涵盖基因治疗、基因诊断、合成生物学、人工智能、公众消费型基因及畜牧和农业等。

复星医药于 2017 年建立超早期孵化器，并提出“深度孵化”平台的概念，旨在把前沿科技和产业深度结合，弥补前沿科技团队性、目标性差的短板，缩小产业与科技前瞻性的差距。复星医药的孵化器模式从关注初创企业延伸到了大学实验室，该模式在欧美国家已有成熟的实践性。

华大蓝色彩虹孵化器的特色是孵化、投资加产业的 3.0 孵化模式，这其中包括了从孵化，到产业化加速，再到投资的全要素辅导和支持。通过与华大智造、IDG 资本联合举办年度性生命健康加速营活动，寻找并帮助具有原创性发现和高质量的生命科学技术创新，助推其创新成果转化。目前重点关注的细分方向包括 RNA 组学、蛋白组学、代谢组学、细胞组学、微生物组学等各个组学的研究方法和诊疗手段，以及生物信息分析技术、合成生物学、生物疗法等。

表 56：蓝色彩虹孵化的项目举例

企业	领域
纽福斯	基因治疗
菁良基因	分子诊断
斯微生物	RNA 疫苗
永道致远	质谱
智核生物	放射性药物
Flow Pharma	药物载体
柏全生物	免疫治疗
闪量科技	POCT
领柯生物	溶瘤病毒
云影医疗	医疗器械
步锐科技	呼气检测
康德赛	肿瘤疫苗
优济普世	PROTAC
璃道医药	离子通道
弘捷生物	分子诊断
箭牧科技	AI+ 药物研发
智瓴生物	细胞治疗
厌氧生物	微生物制药
羽冠科技	合成生物学
奥格诺德	类器官

信息来源 / 蓝色彩虹官网；制表 / 基因慧

综上所述，中国孵化器自 2000 年以来经历了空间赋能、政策赋能、资本赋能和产业赋能阶段，目前正处于产业赋能阶段，产业创新孵化器是未来发展方向。基因慧预计，在技术革命和产业变革的背景下，产业孵化和加速器的地位合作用日益显著，孵化器和加速器将与时俱进。

7.2 国外优秀产业园简析

全球生物医药产业主要集中分布在美国、欧洲、日本等国家和地区，其中美国在全球生物医药中占据主导地位，研发实力和产业发展领先全球。英国在生物医药技术研发领域已有 20 多位科学家获得诺贝尔奖，是全球生物医药第二大研发强国。日本生物医药领域的发展起步虽晚于欧美，但生物医药产业发展非常迅猛，成为亚洲领先国家。中国目前在生物医药领域落后于日本。

表 57：国外生命科学产业园代表

地区	产业园
美国	北卡三角研究园区、德克萨斯产业园、麻省生物科技园、马里兰州的生物医药产业集群、硅谷生物科技园、波士顿肯德尔广场、美国佛吉尼亚生物科技园等
欧洲	英国剑桥科技园、德国海德堡科技园区、莱茵河上游金三角生物谷、法国巴黎“基因谷”、瑞士 BioAlps、瑞士巴塞尔、挪威挪瓦姆生物医学科技园等
日本	日本神户医学园区
其他	加拿大渥太华生命科学园、新加坡生命科学园 - 启奥城

信息来源 / 公开资料；制表 / 基因慧

本章将着重分析北卡三角研究园区和英国剑桥科技园：

(1) 北卡三角研究园区 (RTP)

“三角研究园区” (Research Triangle Park)，是 1959 年由企业界、学术界和工业界领袖共同倡导建立。地理位置位于北卡罗来纳州 Durham、Chapel Hill、及 Raleigh 三个城镇联结而成的三角地带，占地 7000 英亩，产业用地高达 75%。园区内有三所著名的大学，北卡州立大学、北卡大学医学院及杜克大学医学院。

图 117: 北卡三角研究园区示意图



信息来源 / 公开资料

三角研究园与硅谷、德克萨斯产业园并称为美国三大科研中心,是世界最著名的高科技园之一。目前,三角研究园内超过 264 家企业,其中生物技术与生命科学企业已经占到了 45%,近乎一半,汇集了诸如葛兰素史克、拜耳、BD 等全球领先的企业。

超过 50,000 的员工中,生物技术和生命科学行业从业人员超过 50%,达到 25,000 人以上,已成为全美最大的生物技术和生命科学研究工业区。此外,园区还曾有 3 位诺贝尔获奖得主,有近百位美国联邦一级科研机构国家科学院、国家医学科学院和国家工程科学院院士,具有博士头衔的人口密度居全美第一。

表 58: RTP 概况

建立时间	1959 年		
园区规划面积	7,000 英亩 (28.33 平方公里), 其中产业用地 21.25 平方公里 (75%)		
生物科技相关企业用地	7 平方公里		
企业数量	264+ 家		
生物技术和生命科学公司占比	45%		
企业规模	1-9 人: 64%	10-100 人: 23%	100-1000 人: 8%
	1000-5000 人: 4%	5000+ 人: 1%	
员工总数	50000+ 人		
高技术员工数量	48495+ 人		
生物科技相关企业员工数	25000+ 人		

建立时间	1959 年
技术创新中心和孵化加速器	企业加速器 Alexander Business Suites 创新促进中心 Alexander Innovation center 初创促进中心 First Flight Venture Center 待开发促进器 The Frontier at RTP 生命科学加速器 The Hamner Accelerator for translational Biosciences 实验室 The Lab at RTP
园区专利数	3256 个
生物科技相关专利数	1416 个
周边大学及生物科技相关专业本科生年毕业人数	杜克大学 260 人北卡大学教堂山分校 1193 人北卡州立大学 1447 人
周边大学及生物科技相关专业研究生年毕业人数	杜克大学 450 人北卡大学教堂山分校 784 人北卡州立大学 594 人

信息来源 / 美国北卡三角研究园生物医药产业发展分析报告

通过 50 年的快速与持续发展，RTP 目前已经发展与形成了典型的高新技术产业集群，其主导产业涉及生物技术、生物制药、计算机硬件和软件、化学、环境科学、信息技术、仪器仪表、材料科学、微电子、统计和电信等技术领域，其中生物技术和生命科学企业占据三角研究园区公司总数的 45%。

三角研究园区针对生物医药方面的研究包括细胞病理研究、基因工程、癌症和流行疾病疫苗研发、免疫工程等具体细分产业，涉及的产业环节涵盖研发、试验、生产的全产业链服务。

由此可见，生物科技是园区的重点发展方向，在三角研究园区内还设有生物技术中心（隶属州政府）、育成中心、研发中心及服务中心系列配套设备及服务。截至目前，三角研究园区内的企业共获得 3256 项技术专利，其中生物医药产业相关专利 1416 项。

园区建有 6 项技术创新中心和孵化加速器，包括企业加速器（Alexander Business Suites）、创新促进中心（Alexander Innovation center）、初创促进中心（First Flight Venture Center）、待开发促进器（The Frontier at RTP）、生命科学加速器（The Hamner Accelerator for translational Biosciences）、实验室（The Lab at RTP）等。

在资金运营上，园区的资金来源广泛。不动产租售为园区主要收入来源，占比 74%，同时园区采取多元化投资策略最大化其资产效益。资金主体为联邦政府、州政府等政府机构和 VC/PE、商业银行等所提供的研发基金。

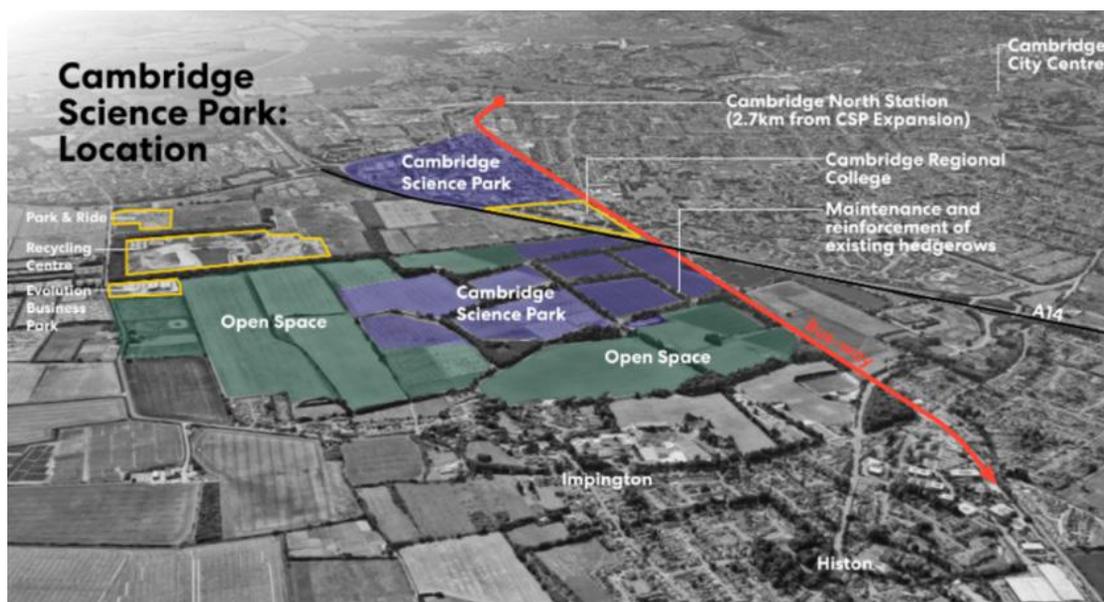
基因慧认为：美国北卡三角研究园能成为规模最大的研究型产业园区主要在于政府政策推动、市场推动、园区于学区的紧密联系和前沿领域的把握，园区的三所高校不仅为 RTP 输送了最新的科研成果，还为园区提供了就业人才。其次，三角研究园区准确把握前沿领域的趋势发展，不仅

构建了 IT 产业集群，也在 21 世纪加强生命科学领域的产业转化及研究。

(2) 英国剑桥科技园

英国剑桥科技园始建于 1970 年，位于英国东南部的剑桥郡，剑桥郡以剑桥大学和成片的高科技生物技术机构及公司闻名于世。剑桥科技园的中心区为位于剑桥郡的紧邻剑桥大学的 53 万平方米土地，距离伦敦 60 英里。辐射区包括诺维治市和伊普斯维奇镇的 9 所大学周边区域，近东部出海口。

图 118：剑桥科技园示意图



信息来源 / 剑桥科技园官网

目前，英国的东南部是世界上公认的最重要的技术中心之一。该地区的 GDP 占全英国比重的 15.8%，研发开支占该区 GDP 比重的 3.4%，剑桥大学是该地区研究活动的核心。正因为地理优势以及资源优势，剑桥科技园将构建以大学、新兴公司和大型跨国公司密切协作的产业网络。

在过去的 30 年中，科技园区每年不断增加 5000 个就业机会，园区平均每年的国民生产总值增长达到了 6.3%，大大高出英国 3.4% 的国民生产总值增长率。累计为英国创造税收 550 亿英镑，出口总值达到 280 亿英镑。

近 3 年来，有 536 家信息技术公司和 202 家生物科学公司在此投资了 8.29 亿英镑的资金，这主要依托于剑桥大学独特的科学技术力量。其中启迪控股也参与投资建设，并于 2018 年建成启迪剑桥科技园。

生物技术产业是园区的核心产业，入驻的专业组织包括：英国医疗研究委员会 (MRC)、巴布拉

汉姆研究所 (Babraham Institute)、维康基金会 (WellcomeTrust)、欧洲生物信息学研究 (EBI) 等。它们都在为学术界、产业界工作，在生物技术、化学、农业和医药行业成果显著。

目前园区内有 130 家公司，大约 7250 名员工。园区为了保证专业性，入驻的企业类型有一定的限制，开展着生物医药、人工智能、软件、新材料和新能源相关的研究和开发。全球创新网络中，剑桥科技园扮演着策源地和转化地的角色。

在产业集群中，剑桥科技园入驻了包括拜尔、Amgen 等在内的跨国公司子公司。园区的其他产业包括信息通信技术、航空航天技术、高技术工程、电子信息技术等产业。有 3G Labs、Accelrys、Incyte, Intel 等知名跨国公司分部。电子信息技术侧重纳米技术、计算机软硬件技术，有甲骨文、日立、施乐、微软等知名跨国公司分部。

其次，在科研成果方面，从 DNA 分子结构的发现到最近 Sanger 中心在人类基因组项目方面的进展展示了该剑桥科技园的生物科技实力，世界上医学和化学诺贝尔奖得主中有 20% 以上来自剑桥地区，集中了世界最具影响力的生物科技、制药、医疗器械公司。

对中小企业的关注是剑桥科技园区别于其他园区的特点。园区中小企业核心业务明确，有各自专注的领域。尽管园区雇员超过 100 人的企业寥寥无几，但这些中小企业非常善于使用极少的资源，并在园区的扶植政策下，企业能够灵活和本地与海外的科技企业合作，并借鉴剑桥大学的科研成果产生新的有商业创意、市场价值的商机。

在资本扶持方面，剑桥科技园为成长于园内的初创企业提供了融资方式：

1. 通过政府支助，英国政府出台系列商业融资计划，主要包括：小企业贷款担保方案、区域风险资本基金、早期成长基金、风险资本信托基金、英国高技术基金、商业孵化基金等。

2. 风险资本：在剑桥科学园设立了办事处，专门支持新型风险企业，主要集中于医疗保健和生命科学、信息技术及通信技术。

3. 公开上市：AIM 是伦敦证券交易所主要为小规模新成立和成长型公司服务的国际化市场。该二板市场最主要的特点是上市标准较低，其公司的资本规模通常在 200 万—2000 万英镑，同时也接受低于 200 万英镑资本的公司。

基因慧认为与美国硅谷、北卡三角研究园区 (RTP) 相比，剑桥科技园的全球影响力有限，未来，剑桥科技园会继续发挥科技转化和产业化的优势，专注生物技术、纳米技术、通信技术等领域，吸引更多企业和高端人才入驻园区。

7.3 国内代表产业园及产业集群

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。

根据《2021 中国生物医药产业园区竞争力评价及分析报告》，2020 年样本园区生物医药产业总产值约 27314.82 亿元，占园区总产值的比例为 24.60%；其中高新区生物医药的占比相对更高。目前我国生物医药产业形成了环渤海、长三角、珠三角、中部长江经济带、川渝等主要集聚区。

表 59：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、鹏远基因、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、桐树基因等
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、源古纪、燃石医学、达安基因、华银健康、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	贝康医疗、亿康基因、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 / YourMap®；制表 / 基因慧

伴随着我国生物医药产业在园区的聚集化发展，各地园区在竞争与合作中的定位与功能也逐步演化，在产业链上的区域分工逐渐深化。呈现出三大聚集区域领先发展，中西部后发跟进，产业逐渐由东向西转移，区域协同发展的竞合态势。

尽管我国尚没有成熟的、独立的基因园区（主要是作为生命科技和生物医药园区的一部分，以下也是以此来分析）。但随着基因科技的产业化深入，包括北京、上海、深圳、武汉、苏州、长沙等城市，正把基因产业作为重点招商培育的产业之一，围绕头部企业打造产业链，建设基因科技产业园。

表 60：国内代表的基因科技相关产业园举例

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	16 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 区生命园路 29 号	22 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	28 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	14 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	9 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 / 公开资料；制表 / 基因慧

根据 YourMap[®] 数据库，国内基因企业超过 60% 聚集在北京、上海、广东和江苏。各区域发展中心近年积极培养独角兽和准上市企业，培育上市企业和头部机构，构建特色产业集群，是新兴产业招商引资的主流方向。由于区位、人才资源、金融及政策等要素的差异，各园区所在区域分为三大梯队：

表 61：国内基因科技相关园区和发展特色

	城市	代表园区	代表企业	核心特色
早期发展	北京	北京中关村生命科学园	博奥晶典、诺禾致源、泛生子、蓝晶微生物、百济神州	投资组合基因检测和新药产业链
	上海	上海张江基因和细胞产业园	药明巨诺、复星凯特、因美纳、墨卓生物、序赓达	细胞治疗协同，头部基因智造基地
后期发展	广州	广州国际生物岛	燃石医学、金域医学、基准医疗	生物技术全产业链
	苏州	苏州生物医药产业园	贝康医疗、序康医疗、金唯智、泓迅生物、吉玛基因	专业公共服务公司
近期发展	武汉	武汉光谷生物城	华大智造、吉诺因、纽福斯	制造生产基地
	长沙	长沙基因谷	人和未来，华大基因	基因与健康养老融合
	南京	“基因之城”	世和基因、诺唯赞、新格元	多家独角兽企业领衔

信息来源 / 基因慧

本章节将重点讲述北京中关村生命科学园、苏州生物医药产业园、青岛时空基因谷。

(1) 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。

图 119: 中关村生命科学园示意图



信息来源 / 中关村生命科学园官网

中关村生命科学园成立于 2000 年，占地总面积达 249 公顷，以生命科学研究、生物技术和生物医药研发创新为主的高科技专业园区。进入“十四五”，北京市委市政府提出要培育医药健康万亿级产业集群，赋予了中关村生命科学园新的功能定位——建设成为具有全球领先水平的“生命谷”。

在 2021 年，生命园聚集了创新型医药企业共 550 余家。园区医药健康企业实现收入 240.6 亿元，同比增长 27.2%，带动昌平区全区医药健康产业收入达到 717.1 亿元，同比增长 22%。

在北京市大力推动园区内产、学、研、医、用相融合的背景下，园区聚合机制、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以）、施一公（诺诚健）、饶毅与罗敏敏（北京脑中心）等一系列科技带头人及其机构落地。

园区多个重要的产业领域已汇聚了一批重点企业。比如：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。

表 62：园区企业代表

产业领域	代表企业
新药研发	百济神州、诺诚健华、诺和诺德
创新医疗器械	博奥生物、迈瑞医疗、万泰生物
基因药物	博雅辑因、华夏英泰、合生基因
精准医疗	贝瑞和康、金匙基因、吉因加
CRO	保诺科技、康龙化成、军科华仞
孵化器	新生巢、飞镖国际加速器
技术服务平台	清华工研院细胞与基因治疗创新中心

信息来源 / 基因慧

在生命园二期，汇聚了北京大学国际医院、北大六院、北大康复医院、霍普甲状腺医院等，园区医疗机构的总床位数已经突破 3000 张。截至目前，园区已经形成了从基础研究、中试研发、生产流通到临床医疗的全产业链。

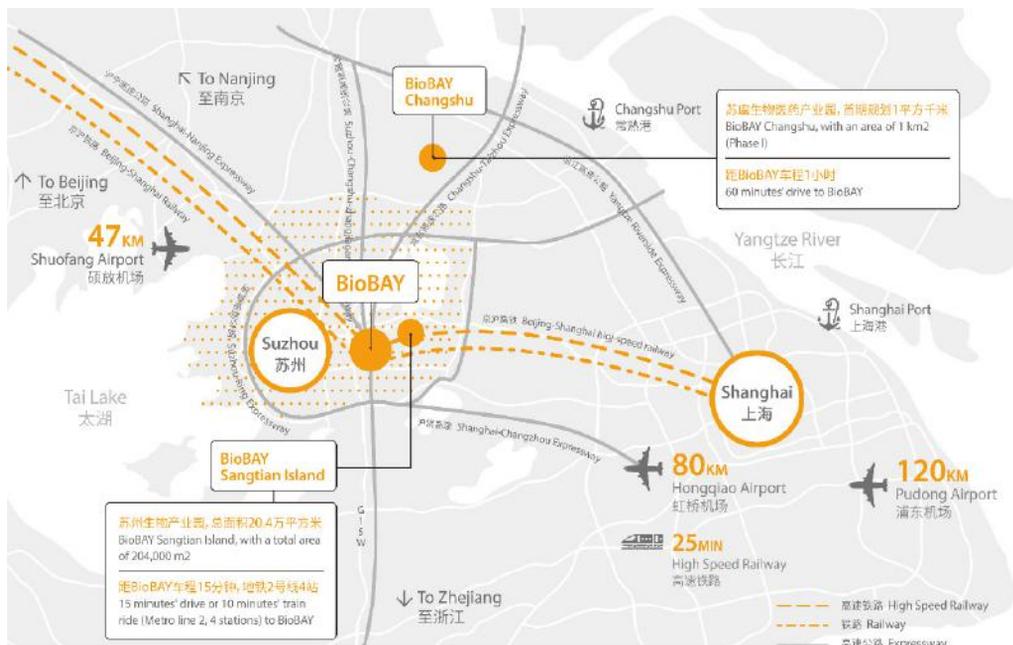
中关村生命科学园在运营机制创新方面的创新，为鼓励北京市生物医药原创性项目发展，按照“小机构、强服务、专业化”的原则，组建了中关村生命科学园管委会，学习借鉴前海合作区，将涉及政府审批的工作进行集中整合，设立审批服务中心，提供全方位、一站式政务服务；其次，为推动经营模式向“轻资产、强服务、活机制”转变，将一、二期建成区与三期建设区进行剥离；此外，建设中关村科技金融超市，引入投融资机构，不断完善园区投融资体系。

基因慧认为，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)

苏州生物医药产业园成立于 2007 年，据国家生物技术发展中心公布的《2021 中国生物医药产业园区竞争力评价及分析报告》，苏州工业园在 2021 年五个单项竞争力排名中，产业竞争力持续第一、人才竞争力持续第一、技术竞争力位列第一。

图 120: 苏州生物医药产业园示意图



信息来源 / 苏州生物医药产业园官网

苏州生物医药产业园是苏州工业园区孵化和发展生物医药产业的高科技载体，目前包括六大园区：苏州生物医药产业园一期、二期、三期、四期、五期和苏虞生物医药产业园。目前园区已聚集了 550 余家高科技研发企业，形成了新药创制、医疗器械、生物技术三大重点产业集群，并成为近 35000 名高层次研发人才集聚、交流、合作的创新产业生态圈。

表 63: 苏州生物医药产业六大园区

BioBay 园区分类	建筑面积 (万平方米)	发展特色
一期	80	早期创新型生物医药项目的培育与孵化
二期	70	高端生物医药产业化基地
三期	20.35	高端生物医药项目定制化厂房与产业化基地
四期	70	面向未来打造核酸药物、基因与细胞治疗、高端医疗器械等新医药的创新与产业化基地
五期	40	高端医疗器械企业的研发与产业化
苏虞生物医药产业园	100	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”

信息来源 / 苏州生物医药产业园官网

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。

目前，苏州生物医药产业园的产业集群主要有以下几大类：新药研发、医疗器械、投资/服务、生物技术、纳米技术、外包服务。

截至到2021年年末，在新药研发领域，生物医药产业园内企业累计已获得临床试验批件325张，包括242张1类新药临床批件；2021年新增45个品种的80张临床试验批件，74张为1类新药的临床试验批件。目前累计批准生产上市药品19件，其中5款新药相继进入国家医保目录，以优惠价格惠及广大患者。在医疗器械领域，园内11家医疗器械企业的15个产品已经进入国家医疗器械创新产品审批“绿色通道”。

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，为园区内的生命健康领域企业提供分析检测、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。

除BioTOP以外，园区的孵化器集群主要有：

- 颐合天成孵化器：专注于早期创新药物的研发
- 萌达孵化器：专注于免疫肿瘤领域的产学研合作
- 凯鑫医疗器械孵化器：专注于糖尿病管理，骨科生物材料等细分领域
- 赛瑞佳孵化器：专注于心血管及介入器械等高附加值的创新医疗产品
- 达安大健康孵化器：专注于基因诊断、基因测序领域
- 美敦力中国孵化器：以中国市场为导向，寻找全球范围具有潜力医疗器械初创项目

在资本平台上，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，与国内外基金合作的基金包括通和毓承、元生创投、元禾原点、聚明创投、泰福资本、礼来亚洲资金、IDG资本等。直投企业包括信达生物、苏桥生物等企业。

根据苏州市人民政府统计数据，在2021年投融资中，苏州生物医药产业园在共有9家企业上市敲钟，53家企业完成60笔融资事件，融资总额超500亿元人民币。关注的热门赛道包括RNA疗法、CAR-T、ADC、新一代抗体及创新医疗器械等，涉及肿瘤、感染、不孕不育、眼科、体外诊断等。

目前入驻园区的上市企业有：博瑞生物、康宁杰瑞、中国抗体制药、苏州亚盛药业、基石药业、信达生物、百济神州、再鼎医药、和记黄埔医药、开拓药业、和铂医药、药明巨诺、浩欧博、亘喜生物科技、康众数字、贝康医疗、天演药业、创胜集团、纳微科技。

2022年第一季度，苏州工业园区完成生物医药产业产值近300亿元，同比增长17.8%；引进生物医药创新项目83个；新增一类新药临床批件46张及二、三类医疗器械注册证41张。以新药带动基因检测设备和试剂研发，建立“诊疗一体化”或将成为未来的基因科技产业培育的特色。

基因慧认为，苏州生物医药产业园的发展受益于和新加坡的合作、借鉴及融合，其提出的“一站式”服务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。此外，引入冷泉港亚洲会议中心，是冷泉港实验室百年历史上在海外的第一个分支机构，加大促进了学术交流；同时引进孵化器和股权投资机构，加速了中小企业孵化和培育。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和技术驱动的产业格局下，苏州生物医药产业园能有更好的发展前景。

(3) 青岛时空基因谷

青岛时空基因谷位于青岛自贸片区·中德生态园。2019年8月30日，中国（山东）自由贸易试验区青岛片区正式挂牌成立。先后获评“中国十大最具投资价值园区”、“2021高质量发展改革创新十佳园区”，成功步入全国自贸试验区第一梯队。

青岛中德生态园是在中德两国总理见证下签约的我国首个双边生态合作示范园区，位于国家级新区青岛西海岸新区。以智能制造、基因科技、集成电路和新能源新材料为产业主导，秉承“田园环境、绿色发展、美好生活”发展理念，致力建设产城融合、宜业宜居的可持续发展示范园区。获选“改革开放40年最具开放活力园区”、“最佳营商环境园区”，是全国首批“科创中国”创新基地之一。

青岛自贸片区·中德生态园积极落实山东省政府工作报告提出的“谋划推进生命科学等未来产业”以及青岛市第十三次党代会提出的“超前布局基因技术等未来产业，抢占发展制高点”的工作部署，在发展基因科技产业方面走出新路子，规划建设青岛时空基因谷，全力打造基因科技研发和制造北方中心。2021年，青岛时空基因谷产出同比增长50%，集聚超过千名基因科技领域的科学家、技术人员以及从业者。

海洋经济与科技创新深度融合，国家级海洋药物中试基地打造“蓝色药库”，海洋基因库基因组数据产出全球第一，对全球海洋生物基因组破译的贡献度达26%，释放“蓝色引擎”新动能。

基因科技装备制造走在世界前沿，国际领先的高端装备、生物制剂材料等基因科技产业核心工具研发生产基地落地见效，全球首台方舱实验室、全国首台新冠病毒检测一体机产自青岛时空基因谷，为开展抗疫国际合作输出中国方案。

前沿技术研究实现新发突破，全球首个时空组学国际合作中心落地，青岛时空基因谷企业首创具有自主知识产权的基因敲高技术。

自贸片区释放制度创新红利，创立“清单式”生物样本备案审批制度，加快海洋生物种质及

其生物制品通关效率。率先推行商事主体登记“即认制”，全面推行“企业设立智能登记”，成立 360 企业服务中心，建立知识产权多元保护机制，为落户企业提供发展所需要的全生命周期特色专业服务。

下一步，青岛自贸片区·中德生态园将进一步聚焦未来产业，规划建设千亩产业园区，吸引海内外人才来片区创新创业，不断提升青岛时空基因谷产业能级和集聚度。

代表企业：华大基因、清原农冠、正大制药、锐翌生物、百迈客生物、贝瑞和康、赛诺基因等。

基因慧认为，青岛时空基因谷在发展基因精准检测、测序设备研发制造、基因编辑育种等科技方面已形成坚实的基础和科技活力，未来继续发挥国家级新区、自贸区等政策叠加和制度创新优势，推动基因科技基础研究、应用研究以及产业转化三方面协同发展，实现基因科技装备、耗材研发制造以及产业服务新突破。

图 121：青岛时空基因谷示意图



信息来源 / 青岛自贸片区·中德生态园整理

八、基因行业展望



8.1 未满足需求

(1) 基因产业数字化体系的不完善

近年来，健康医疗大数据的数据标准、整合、安全、以及数据孤岛等问题十分严峻。构建健康医疗大数据的质量控制和安全保障的标准化体系和规范健康医疗大数据的产业模式，需要各级政府、医疗机构、科研单位、金融和产业界通力协作。核心在于搭建数字中国基础设施体系和数字技术创新体系，完善数字化发展环境。

数据的传输、储存体系缺乏统一及长远的规划。例如通过这两年的疫情可以发现，检测数据量的迅速增加甚至会导致某些地域的核酸检测登录系统的崩溃。其次，基因行业缺乏国家级生物医学大数据基础设施和系统性共享信息资源。这些案例也证实了基因行业数字化服务及数字化产业存在着不足。

(2) 亟需生物经济等未来产业的深度发展

2021年，政府并未出台相关针对生物经济的规划。在生物经济等未来产业急需发展的情况下，2022年5月科技部才出台首部针对生物经济的五年规划，明确大力发展生物经济创新基础，壮大生物经济支柱产业，推动生物经济多样化发展，加快生物技术赋能健康、农业、环保、生物资源等产业。

(3) 生物安全和遗传资源保护相关法律配套体系不完善

生物安全法和人类遗传资源管理条例作为国家生物和遗传资源安全领域的基本法律，一方面，目前其法律法规相关内容和现有法律、法规之间的差别仍需进一步完善，以保证相关法律法规的权威性和可操作性。另一方面，生物安全和遗传资源管理能有效促进生物技术的健康发展，为科研和产业转化提供良好的保障基础。此外，生物安全法的诠释也有待细化，导致不同部门机构在理解执行时出现不一致。

(4) 需加速专家共识和制定行业标准

目前，由于基因检测的流程较为复杂，虽然在具体某一环节上出现了一些共识，但是各环节在整体流程中如何协调，某些环节因发生进展变化后，对流程的最终结果影响，如何统一，缺乏交叉技术、产学研之间的常规化深入研讨，需要进一步加强专家共识和制定行业标准，为基因行业的创新应用及产品深入精准医学领域和惠及民众提供规范化的指引。

比如在基因测序领域中，样品质控、前处理、Panel 设计、文库制备、测序质控、生信分析和解读，适应症和治疗指导等各个环节均需大量的标准化工作，数据分析和解读的标准也难以统一，尚需完善大人群基线数据，包括序列数阈值，以及灵敏性、特异性、阳性预测值（PPV）和阴性预测值（NPV）等评估的临床标准，急需规范化且有充分的临床证据和标准数据库可依。

（5）缺乏专业风险投资和国有资本的战略投资

基因行业缺乏专业的风险投资和政府背景的战略投资，使得相关技术早期孵化的资源不足和自主性得不到保障。目前国内有名的孵化器和加速器大多由企业资本来运作，导致众多早期基因行业的优秀学术项目无法落地。

（6）基因行业绝大部分产品的价格无法达到普惠

从产业发展阶段看，目前应用端中获证、成熟、普惠的产品是最大的需求之一，将科技攻关成果和产业资源转化为医疗工业产品及民生服务，是对行业可持续发展的重要保障。需要不断从基因检测的上游环节处降低原始材料成本，并要针对落地具体场景，考虑时间成本、人力成本、硬件成本的下降以达到目的。

（7）药企和基因领域的协作偏少

国内药企对基因领域的认知教育和资源配置，尚未达到国际头部药企的水平，包括新药靶点发现、候选药物筛选和优化、伴随诊断开发、临床试验的验证和数据完善以及新型细胞和基因疗法的开发和转化等。这需要国家政策引导和适当的宏观配置，既能有助于更有效的药物靶点发现，又不会给企业增加过多的前期负担。

（8）液体活检的大规模临床支持及普惠

自 2020 年液体活检迈入临床应用，面向临床诊断、微小病灶残留（MRD）、药效监测、复发监控和癌症早筛广阔的市场并获得资本青睐。但液体活检仍然缺乏大规模的临床数据支持，以及更多成本更低、准确度满足临床需求的产品的开发出现。因此，在头部专家达成临床共识情况下仍未形成一线的普遍认可，核心诉求是不同技术平台的兼容和标准化缺乏、结果的稳定性尚需提高和验证、终端价格偏高等。

（9）基因行业高端人才的极度匮乏

基因行业注重准确的医学分析、报告出具和临床解读。这些对专业能力有很高要求。在细分领域上，比如国内基因治疗行业目前仍处于早期，高端人才极度匮乏。如何能吸引、留住人才，

快速培养出人才梯队成为难题，除了通过高端人才激励机制，还需要搭建完善的科研环境。因此，基因行业高端人才队伍建设值得我们去重视。

(10) 病原分子诊断行业缺乏性价比更高、速度更快、准确率更高的自动化方案

自新冠疫情爆发以来，核酸检测的质量和周期显得尤为重要，并且由于病原体检测需要的检测人员有一定资质要求，使得检测机构也面临着工作量和人力成本的双重压力。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。能否将全自动，全封闭的分子诊断“傻瓜机”迅速推向市场，使得只有在大医院、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成为挑战之一。

其次信息技术能否与生物技术完美融合也是挑战，使得病人、标本采集和物流、检测实验室、医院、疾控中心、保险公司等多个相关方面的信息流通变得更为顺畅。

(11) 罕见病患者及携带者筛查、诊断与治疗手段的不足

2021年，伴随中国罕见病整体诊疗与保障的发展，新的罕见病治疗解决方案也日益增加。而如何筛查出更多罕见病携带者和出生缺陷，精准诊断罕见病患者，阻断罕见病的遗传和发生，如何能够在疾病机制研究上有更多投入成为罕见病企业重点关注的方向。

(12) 企业相关产品和技术同质化严重，缺乏创新性

国内企业为了追赶头部企业，技术同质化严重，例如小 Panel 检测 90% 以上集中在非小细胞肺癌、肿瘤早筛产品集中在少数癌种、基因编辑差异化不明显等。

其次，短期市场热点带来资本聚集后的泡沫，例如单细胞测序、时空组学、DNA 存储、单抗药物、细胞和基因治疗等。同时，这些领域对技术水平的要求非常高，在泡沫破裂后，相关机构极易面临缺乏足够的资本或资源持续研发和产品化的窘境，进一步导致企业的短视化决策，选择管线较短、风险较小的同质化产品，加剧产品的同质化，不利于可持续发展和社会整体资源的最优配置。

(13) 园区产业聚集度不足和公共服务平台的缺乏

国内产业园产业聚集不足，专注于基因科技领域的产业园数量较少，头部企业、创业企业及人才竞争大，加大招商压力。其次，基因行业中的中小微企业数量占据 80% 以上，在孵化及培育过程中，产业园区缺乏专业的公共服务平台支撑，导致孵化器项目的发展不及预期。

(14) 地方市场竞争性和创新性不足

近年来，国务院、科技部等国家机构出台了一系列基因科技相关的政策，尽管地方政府在宏观层面达成共识，但缺乏针对出台基因科技相关的政策引导。其次，在基因科技的业务中，地方市场存在一定的垄断，这不利于开放的市场竞争和创新。

(15) 种业市场未充分利用科技资源

中国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，利润空间极小，转化效率极低，造成科技资源浪费。

8.2 发展机会与风险分析

(1) 急性传染病的快速检测设备和试剂的研发及生产

近年来，新冠疫情、猴痘病毒等席卷全球，给全球公共卫生带来了严重的影响。与此同时，急性传染病的检测设备和试剂的硬性需求给基因企业带来了机遇。比如，2022年针对新冠疫情推出的抗原检测试剂盒弥补了核酸检测的不足，居民可以居家进行自主测试。

由于传染病的突发性和持续时间的不确定性，疫情爆发时，基因行业崛起迅速，受到了前所未有的关注，但也掩盖了良莠不齐的问题。随着疫情带来的检测红利和资本泡沫的逐渐消失和需求减少，相关的企业该如何转型以及平衡好不同产品之间的资源投入，是值得运营层面重视的问题。

(2) 积极研发具有国际化竞争力的国产技术和工具

国内基因行业全产业链的发展有待进一步完善，需要加强关键技术和设备的国产化，提升行业国际化竞争力和自主创新能力仍是行业未来发展的关键所在。例如高通量测序（NGS、单分子测序）技术及其测序仪、分子生物酶、基因编辑技术、基因合成及DNA存储技术等。

在设备研发方面，国产化的单一化，不利于良性竞争，容易造成产品或技术同质化，因此建议培养多元化平台，同时建立与国际同步的标准和规范，推进技术创新和产品普惠，让国产技术和工具走向全世界。

在高端研发人才的培养和引进上，目前国内原创技术的高端人才匮乏，建议优化科研环境，特别是人才评估机制、配套人才培养机制以及对基础创新研究的鼓励。

(3) 开展具有国际影响力的专业行业论坛

中国基因行业需要开展类似冷泉港会议、JP 摩根健康大会等具有国际影响力的专业行业论坛，推动政产学研用的深入交流、资源链接和共识形成，而目前具有国际影响力的专业论坛较少，导致类似基因测序、遗传病/罕见病等行业标准难以统一。

(4) 构建和完善政府战略投资基金投资管理体系

基因行业亟需政府战略投资基金的参与，一方面，建议加大政府战略投资基金的力度、适度提高外资引进幅度，同时培育专业FA团队，加强投资基金投前、投中、投后全过程管理。

另一方面，需要加强基金的市场化管理，建立风险投资、私募基金、并购基金、战略投资基金的初步体系。减少资本端的聚集，主要由于资本容易产生泡沫，带来行业细分领域偏好的风险，

对行业发展起到负面影响。

(5) 构建大人群的大数据管理和挖掘平台

从 2016 年群体队列计划实施以来，积累了十万乃至百万级大规模基因样本库数据库的宝贵资源，是科技攻关和临床分子诊疗的重要依托，亟需规范出台及加速转化应用，避免数据安全或过度保守的两头极端风险。

(6) 基于基因靶点的生物药研发

对基因靶点的深入研究能有效促进新药研发的进程。至今中国研发成功了许多化药和生物药，但大多以仿制或针对成熟靶点开发为主，针对创新靶点或具有创新分子结构的新药很少，在产业化过程中常常掣肘于专利限制或同质化竞争。比如在肿瘤新药领域，最主要的靶点仍是 EGFR、ALK、ROS1、RAS、HER2、BRCA1/2、PD1 等。

药企在新药研发上比较被动，一方面，医药靶点的创新具有很强挑战性，需花费更多的资本、时间、人力、物力；另一方面，可成药靶点的选择比较有限，如果选择成熟靶点，那么往往需要根据已知的致病突变来设计不同的分子进行药物开发，在时效性上会大幅落后于临床需求。

在人才方面，目前针对基因靶点进行新药研发的高端人才比较匮乏，因此企业需要在吸引人才和留住人才方面增加激励措施、重视梯队建设，必要时可以引入国外高端人才。

(7) 搭建生物信息软件及平台

基因科技将整个生命科学研究和产业带入了分子时代，生物数据采集技术不断突破更新，随之产生的海量大数据需要我们具备更强的数据处理、计算、分析能力。伴随着基因设备的国产化，基因行业设备及仪器竞争严重。但中游的生物信息软件及平台具有较大的发展空间。

一方面，面向科研服务的基因检测出于成熟期，常规业务甚至趋于饱和。另一方面，伴随着数以百万人级的国家人群队列研究计划完成、数以亿人次的新冠核酸检测数据归档，面向 C 端的产品开发具有较好的市场认知基础和数据基础，未来对于生物信息数据挖掘的需求会出现拐点式上升。

而生物信息数据量的增加需要注重数据存储及数据安全性，生物信息数据亟需规范出台及加速转化应用，避免数据安全或过度保守的两头极端风险。

(8) 深度筛选前沿技术项目和并购生物技术初创企业

基因科技行业是 21 世纪的前沿领域，一方面，企业需要深度筛选大学实验室的优质项目。另

一方面，市场需要创造和鼓励生物技术初创企业除了上市以外的退出路径，如合并或被收购。这两方面能促进企业结合前沿科技和产业深度，弥补前沿科技团队性、目标性差的短板，缩小产业与科技前瞻性的差距。

由于前沿技术从落地到转化应用需要时间成本、资金成本、人力成本等，因此可能会出现资金链断裂，生物技术无法转化应用的风险。

（9）打造聚焦于基因科技和未来产业的产业园

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。因此亟需聚焦基因科技和未来产业的产业园，目前，国内省份比如长沙、青岛、武汉、苏州、常州等地正在积极部署和落地。

然而，产业链的设计容易效仿传统行业，形成百亿级的国有资源浪费，亟需专业的咨询团队规划以及长期的行业服务。

（10）癌症早筛产品的研发

中国最常见的癌症是肺癌，预计2022年，中国约482万例新发癌症病例以及321万例癌症死亡。随着国家LDT政策的细节出台，助力多癌种或者泛癌种早筛产品的上市和推广。癌症早筛的技术进展开启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泡沫。

在产业上，无论是应用发展还是资本投入，取决于政策监管、基础研发及产品设计。研发癌症早筛产品的最大挑战是大规模前瞻性临床研究的投入，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。

（11）微小残留病灶MRD推动诊疗技术加速迭代

根据臻和科技政府及公共事务副总裁赵饮虹博士的观点，继伴随诊断、早筛之后，MRD成为了基因检测领域的新兴潜力赛道，是推动肿瘤诊疗技术加速迭代的重要支撑。我们希望汇聚医疗机构、科研机构、产业公司等多方力量，积极开展前瞻性研究，积累充足的循证医学证据，为临床实践提供更多思路和参考。未来，生命科学领域有望实现基因检测技术预警肿瘤复发，助力早期干预，让患者最大限度获益。

8.3 行业趋势简析

(1) 国产化替代

中国大力支持国产化发展，促进基因行业良性发展，特别是华大智造上市带来的专利到期后测序仪设备研发潮（齐碳科技、真迈生物研发的单分子基因测序仪）、以诺唯赞、翌圣生物为代表的分子生物酶研发、微流控芯片应用于单细胞、DNA合成等。

但国产化替代有三大风险点。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；三是由于前期研发投入比较大，企业需要更多的资金支持，但中国的资本市场对时间的容忍度比较低，因此这些公司不得不把设备做到一定程度就得考虑市场销售问题，以换取资本市场的信任从而得到后续的资金支持。

根据齐碳科技联合创始人谢丹的观点，首先，以纳米孔测序为代表的新一代长读长测序技术将会迎来快速发展。基因测序技术经历多次迭代，新一代纳米孔测序技术具有读长长、操作精简、实时、轻巧便携等特点，随着研发和应用的持续深化，或将成为未来主流的测序技术。

其次，基因测序设备的国产化大幕已拉开。无论是政策，还是资本资源，亦或者技术积累方面来看，基因测序技术的国产化土壤已经形成，以齐碳科技为代表的新一代纳米孔基因测序企业研发突破，有望从上游驱动基因测序领域实现弯道超车。

根据华大智造营销体系助理总裁马涛的观点，随着技术的发展，测序市场从“萌芽”到“繁茂”还有一段路要走，现在正处于一个快速成长期。在测序仪机型越来越丰富的同时，如何打造一款性能强劲、倍受欢迎的测序仪，这将是处于行业上游的测序仪厂商面临的最大挑战。未来，基于测序技术的领域应用和交叉融合，将会更加广阔。

根据苏州贝康医疗股份有限公司创始人梁波博士的观点，辅助生殖赛道在未来将会紧密围绕胚胎、男科、PGT、冷冻存储等关键问题，逐渐形成国产化替代为主的产业生态，改变我国目前辅助生殖领域上游产品依赖进口的现状。随着技术的发展和医保相关政策的落地，打造试剂、仪器、耗材的注册报证和规模化生产平台，通过构建产业基地做到高品质规模化交付。

(2) 新一轮基因行业规范收紧

随着新冠疫情带来的市场回报特别是二级市场，市场秩序出现一定的失调，可能伴随行业规范和政策收紧，需要企业加强重视和一线生产及投资市场管理。

(3) 生物技术与信息技术的融合

生物技术(BT)与信息技术(IT)在基因行业的融合优势日益显现,引发产业发展的颠覆性创新,在国家政策的推动下,诞生了类似于DNA存储等新兴前沿技术。在临床上,基于机器学习的算法将基因与临床因素结合可显著提升预测的准确性。

根据华为云人工智能领域副总裁罗华霖的观点,云计算、大数据和人工智能是数字世界的通用目的技术,正加速千行百业的数字化和智能化升级。基因行业海量数据和大量计算的需求,正是云原生技术的典型应用场景。行业内,大数据和人工智能在不断的加速基因领域的科学突破、技术发展和应用创新。华为云全栈全场景的大数据和AI能力,为医疗健康和科研工作提供了更安全、更快速、更准确、更智能和更具性价比的基础设施和完整解决方案。

(4) 宏基因组高通量测序应用于传染病病原微生物检测

相较于早期的分离培养、免疫学、PCR和基因芯片等检测技术,宏基因组高通量测序具有检测范围广、无需预先培养样本、检测通量高、可检测未知微生物的综合优势,尤其在新发传染病病原体快速准确鉴定以及突变监测方面相较于传统检测技术有着显著优势,为传染病及时诊断及疾病控制提供有力支撑。

(5) 基因技术应用边界拓宽, 可及性提升

高通量基因测序技术快速发展,并在传感染监测、肿瘤早筛、伴随诊断、遗传病诊断、扩展性携带者筛查、新标志物发现、临床试验优化设计等方面呈现出重要价值,甲基化、microRNA、蛋白标志物联合以及单细胞测序等新技术新方法进一步拓展了应用范围。

随着越来越多的靶向药物的批准和人们对精准治疗作用的认识,肿瘤靶向用药基因检测将更加快速增加。其次,基因检测技术的不断创新迭代,正加速推动其在癌症临床诊疗过程中的应用广度与深度。

(6) 基因技术推动转化医学和分子医学

中国基因行业发展势头良好,基因技术不断推动转化医学和分子医学,比如:基因测序、全基因组扩增等技术。

基因测序技术在转化医学方面推动了精准医学的应用发展,为多种疾病的风险评估、早期筛查、精准诊断和治疗、预后与转归提供了手段。

而全基因组扩增(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。

基于转录组、外显子组等组学测序的分析更多地在临床推广应用,进一步补充了对血液肿瘤精准诊疗的需求。

(7) 多组学、多维度技术融合赋能精准医疗快速发展

在专科专病发展的基础上,互联网化、数据化和 AI 化赋能精准医疗快速发展。随着人类对疾病与基因关系认知的加深,基因测序成本的降低,以及生信、临床表征、环境、健康管理等数据库与知识体系的建立完善,精准医疗得到飞速发展,为患者提供个性化、智能化的精确诊断和治疗是精准医疗的发展方向之一。

根据源古纪联合创始人兼首席科学家张勇博士的观点,在专科专病发展基础上,数据和算法的推动下,互联网、大数据及 AI 技术为精准医疗赋能,促进先进医疗资源流动化、远程医疗常态化、生物技术信息数字化。未来,我们期待构建完善的专科专病检测、管理和诊断体系,让更多人民享有精准化、个性化、智能化的一体化健康服务。

根据北京基石生命科技有限公司张函渠总经理的观点,近几年基因检测行业稳步快速发展,市场规模大,应用程度广。精准医学发展需要多组学、多维度技术相结合,例如病理学平台、细胞学平台、模式动物平台等。多平台技术互为补充,共同发展。在百年变局来临之际,企业应该更加注重关键核心技术的研发投入,攻克国外“卡脖子”的问题。相信做到了这些,科技型的企业才能持续不断的发展壮大,才能进一步为实现中华民族的健康梦贡献力量。

(8) 生殖遗传领域企业布局基因检测到基因治疗全流程解决方案

在遗传与生殖领域,随着基因检测对罕见病发病机制的逐渐明晰、以及基因编辑技术的进一步成熟,通过基因编辑以实现罕见病的治疗已经初见曙光。从基因检测到基因治疗的全流程解决方案的布局,将会是更多生殖遗传领域公司在下一阶段需要实现的目标。

(9) 基因检测赛道保持高速发展且规范化

根据 IDT(中国)陈丽总经理的观点,在过去一年,不论是从新获批的 NGS-IVD 产品数量的快速上升,还是从新修订的医疗器械管理条例对 LDT 模式的认可,并在广州、浦东等多个区域展开试点来看,基因检测行业总体都呈现高速发展且愈发规范的趋势。

基因检测的临床应用目前主要分为肿瘤检测、遗传与生殖检测以及病原微生物的检测三个应用方向,而这三个赛道的竞争重点则有所不同。

肿瘤早筛目前是肿瘤基因检测中的一大热点，可以预见的是未来还会有更多玩家进入从肿瘤早筛产品开发到布局临床试验的竞技场中，从更多不同角度发掘肿瘤早筛的临床应用潜力。甲基化标记作为肿瘤早筛领域最常用的生物标记物之一，对甲基化建库及靶向捕获的解决方案提出更低起始量、更高均一性且定制更灵活的市场需求。

在遗传与生殖领域，随着基因检测对罕见病发病机制的逐渐明晰、以及基因编辑技术的进一步成熟，通过基因编辑以实现罕见病的治疗已经初见曙光。从基因检测到基因治疗的全流程解决方案的布局，将会是更多生殖遗传领域公司在下一阶段需要实现的目标。IDT 埃德特目前覆盖了包括 NGS 文库制备和 CRISPR 基因组编辑的全线产品，能够向客户提供从检测到治疗的全流程解决方案。

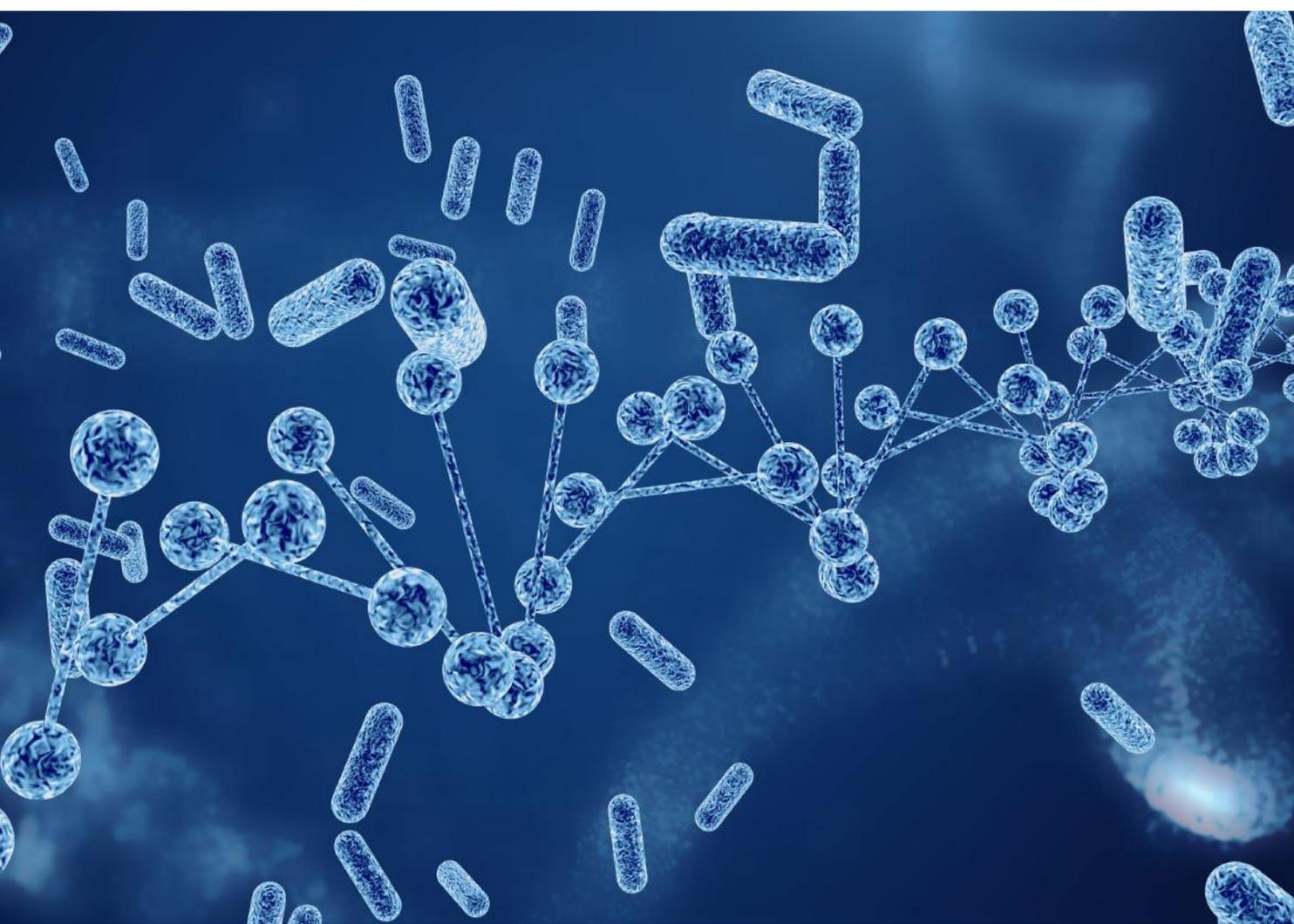
随着 2020 年初以来 COVID-19 在全球范围的蔓延、到近期猴痘病毒的流行被 WHO 宣布为国际关注的突发公共卫生事件，人们对病原微生物以及相关检测技术的重视达到了前所未有的高度。快速、准确、稳定、可信的检测要求对病原微生物相关的原料提出了更高的要求。作为美国 CDC 新冠检测引物和探针试剂盒的供应商，IDT 埃德特的引物和探针都是单独合成、单独质控，所有质控标准都可溯源，质量可信，能高效助力病原微生物检测产品开发。

(10) “一站式”基因科技产业园区

国内外著名基因科技产业园具备的特点主要有政府政策支持，前沿科研成果支持，市场支持，人才储备支持等方面。与此同时，“一站式”服务也成为各大产业园纷纷效仿的形式。

“一站式”服务指的将园区内的公共技术服务平台整合，专注创业企业孵化，并为产业园区内的生命健康领域的企业提供分析检测、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。

九、附录



9.1 最新监管政策及规范

监管部门	领域	材料名称	发布时间	发布组织	出处	重点内容
NMPA	医疗器械	国家药监局综合司关于进一步做好医疗器械唯一标识示范推广工作的通知药监综械注函〔2022〕54号	2022/1/26	国家药监局综合司	https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjylqx/20220129145545121.html	<ol style="list-style-type: none"> 1. 为进一步做好唯一标识示范推广，遴选出首批15家医疗器械唯一标识示范单位。 2. 充分利用唯一标识实施示范单位，以点带面、以面扩域，扎实推进唯一标识制度有效实施。 3. 各省（区、市）药监局推进辖区唯一标识示范工程建设，制定年度工作方案，示范推广工作情况于年底前报送国家药监局。
NMPA	医疗器械	国家药监局综合司关于印发境内第三类医疗器械注册质量管理体系核查工作程序的通知药监综械注〔2022〕13号	2022/2/9	国家药监局综合司	https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjylqx/20220211164807187.html	修订《境内第三类医疗器械注册质量管理体系核查工作程序》。
NMPA	医疗器械	国家药监局综合司关于加强医疗器械跨区域委托生产协同监管工作的意见药监综械管〔2022〕21号	2022/3/10	国家药监局综合司	https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjylqx/20220402144923121.html	<ol style="list-style-type: none"> 1. 切实加强医疗器械注册人跨区域委托生产监管，夯实注册人医疗器械全生命周期质量管理责任，加强监管部门协同配合，保障医疗器械质量安全。 2. 各级药品监督管理部门监督注册人对研制、生产、经营、使用全过程中医疗器械的安全性、有效性依法承担责任；省级药品监督管理部门应当切实履行监管责任，强化跨区域协同监管，形成职责清晰、信息通畅、衔接有序、协作有力的监管工作机制，推动医疗器械产业高质量发展，保障人民群众用械安全有效。
国家卫健委	医疗器械	关于印发新冠病毒抗原检测应用方案（试行）的通知联防联控机制综发〔2022〕21号	2022/3/10	国务院应对新型冠状病毒肺炎疫情防控机制综合组	http://www.gov.cn/xinwen/2022-03/11/content_5678610.htm	指导各地科学合理应用新冠病毒抗原检测，规范抗原检测阳性后的处置管理。

监管部门	领域	材料名称	发布时间	发布组织	出处	重点内容
FDA	基因编辑	Human Gene Therapy Products Incorporating Human Genome Editing; Draft Guidance for Industry	2022/3/16	Food and Drug Administration	https://www.regulations.gov/document/FDA-2021-D-0398-0001	基因编辑技术应用于人类基因治疗指南草案。
国家卫生健康委	妇幼健康	国家卫生健康委办公厅关于印发唐氏综合征等3种出生缺陷疾病防治健康教育核心信息的通知	2022/3/17	国家卫生健康委办公厅	http://www.nhc.gov.cn/fys/s3589/202203/f330efb8835b444c961c9896a7a04e11.shtml	唐氏综合征、血友病、先天性心脏病等3种出生缺陷疾病防治健康教育核心信息。
国家卫生健康委	肿瘤	国家卫生健康委办公厅关于印发肿瘤和血液病相关病种诊疗指南（2022年版）的通知	2022/4/3	国家卫生健康委办公厅	http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202204/a0e67177df1f439898683e1333957c74.shtml	肿瘤和血液病相关病种诊疗指南。
行业指南/专家共识	宏基因组感染	呼吸系统感染中宏基因组测序技术临床应用与结果解读专家共识	2022/4/28	中华医学会细菌感染与耐药防治分会	中华医学会细菌感染与耐药防治分会. 呼吸系统感染中宏基因组测序技术临床应用与结果解读专家共识 [J]. 中华临床感染病杂志, 2022, 15(2):90-102. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2022.02.002.	规范临床送检适应证, 选择合适的送检标本以及恰当地解读报告, 以期对呼吸系统感染中 mNGS 技术临床应用及报告解读提供专业的指导和帮助。
NMPA	医疗器械	国家药监局综合司关于医用射线防护喷剂管理属性的复函	2022/4/29	国家药监局综合司	https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjylqx/20220429162447123.html	医用射线防护喷剂产品通常由超氧化物歧化酶及其稳定剂, 和其他辅料 (姜黄素、山梨醇、山梨酸醇等) 组成, 预期用途为预防和减轻医用射线等理化因素产生的自由基对人体皮肤、粘膜组织造成的损伤, 按照第二类医疗器械管理。

监管部门	领域	材料名称	发布时间	发布组织	出处	重点内容
行业指南/专家共识	宏基因组-感染	宏基因组测序在中枢神经系统感染性疾病诊断中的应用及研究进展	2022/5/9	哈尔滨医科大学基础医学院微生物学教研室 中国疾病预防控制中心病毒预防控制所深圳市第三人民医院	孙新蕾, 吴长城, 谭文杰, 魏兰兰. 宏基因组测序在中枢神经系统感染性疾病诊断中的应用及研究进展 [J/OL]. 微生物学报. https://doi.org/10.13343/j.cnki.wsxb.20220104	系统介绍了宏基因组测序整体流程, 综述了该技术在中枢神经系统感染性疾病诊疗中的发展历程和最新研究进展, 希望为中枢神经系统感染性疾病的诊断和治疗提供参考。
NMPA	医疗器械	国家药监局综合司关于全面加强医疗器械质量安全风险会商工作的通知药监综械管〔2022〕57号	2022/5/26	国家药监局综合司	https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjylqx/20220527155248120.html	深入开展医疗器械专项整治, 全面加强医疗器械质量安全风险会商工作。
NMPA	医疗器械	国家药监局综合司关于同意筹建口腔数字化医疗器械标准化技术归口单位的复函药监综械注函〔2022〕295号	2022/6/1	国家药监局综合司	https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjylqx/20220608103132119.html	同意国家药监局医疗器械标准管理中心组织筹建口腔数字化医疗器械标准化技术归口单位。
行业指南/专家共识	宏基因组-感染	宏基因组二代测序技术在新生儿感染性疾病中的临床应用专家共识	2022/6/7	中华医学会儿科学分会新生儿学组 中华儿科杂志编辑委员会	中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 宏基因组二代测序技术在新生儿感染性疾病中的临床应用专家共识 [J]. 中华儿科杂志, 2022,60(6):516-521. DOI:10.3760/cma.j.cn112140-20220113-00046.	规范 mNGS 技术在新生儿重症监护病房的应用, 以国内外循证医学证据和最新进展为基础, 从 mNGS 技术的临床适应证、标本采集与转运、报告解读等方面给出建议。
NMPA	医疗器械	国家药监局综合司关于进一步加强新冠病毒检测试剂质量安全监管工作的通知	2022/6/7	国家药监局综合司	https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjzh/20220607195454107.html	进一步加强新冠病毒检测试剂产品质量安全监管, 确保产品质量安全, 有效服务疫情防控大局。

监管部门	领域	材料名称	发布时间	发布组织	出处	重点内容
国家卫生健康委	公共卫生	关于印发猴痘诊疗指南（2022年版）的通知	2022/6/10	国家卫生健康委办公厅 国家中医药管理局办公室	http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202206/d687b12fe8b84bbfaede2c7a5ca596ec.shtml	提高临床早期识别和规范诊疗能力。
NMPA	医疗器械	国家药监局综合司关于同意筹建医疗器械可靠性与维修性标准化技术归口单位的复函药监综械注函〔2022〕329号	2022/6/16	国家药监局综合司	https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjylqx/20220617100220107.html	同意国家药监局医疗器械标准管理中心组织筹建医疗器械可靠性与维修性标准化技术归口单位。
国家卫生健康委	公共卫生	国家卫生健康委办公厅关于印发猴痘防控技术指南（2022年版）的通知	2022/6/27	国家卫生健康委办公厅	http://www.nhc.gov.cn/yjb/s3577/202207/acd6016aaca543e29c16deb9b5ea3303.shtml	指导各地做好猴痘疫情防控工作，规范猴痘流行病学调查、接触者判定和管理、实验室检测等工作。

信息来源 / 基因慧整理

9.2: NMPA 近期批准的基因产品举例

设备 / 产品名称	厂商	注册证号 / 批准文号	分类	等级	适用范围 / 预期用途 (简略)	批准日期	有效期至
人运动神经元存活基因 1 (SMN1) 检测试剂盒 (PCR 荧光探针法)	深圳会众生物技术有限公司	国械注准 20223400080	试剂盒	境内三类	体外检测人外周全血样本基因组 DNA 中运动神经元存活基因 1 (SMN1) 外显子 7 的拷贝数变异。	2022/1/19	2027/1/18
人 MTHFR(C677T) 基因分型检测试剂盒 (荧光 PCR 法)	杭州百迈生物股份有限公司	国械注准 20223400081	试剂盒	境内三类	体外定性检测人体外周血 (EDTA 抗凝) 样本中亚甲基四氢叶酸还原酶 (MTHFR) 基因 C677T 位点的多态性。	2022/1/19	2027/1/18
幽门螺杆菌 23S rRNA 基因与 gyrA 基因突变检测试剂盒 (荧光 PCR 法)	江苏默乐生物科技股份有限公司	国械注准 20223400137	试剂盒	境内三类	检测人胃黏膜组织样本中幽门螺杆菌 23S rRNA 基因 A2143G、A2143C 和 A2144G 突变和 gyrA 基因 261A、261G、260T、271A、271T、272G 突变。	2022/1/29	2027/1/28
丙型肝炎病毒 (HCV) 核酸检测试剂盒 (荧光 PCR 法)	广州市宝创生物技术有限公司	国械注准 20223400140	试剂盒	境内三类	体外定量检测人血清 / 血浆样本中的 HCV RNA。	2022/1/29	2027/1/28
人偏肺病毒核酸检测试剂盒 (PCR 荧光探针法)	广州达安基因股份有限公司	国械注准 20223400202	试剂盒	境内三类	定性检测人鼻咽拭子样本中人偏肺病毒 RNA。	2022/2/15	2027/2/14
SHOX2/RASSF1A/PTGER4 基因甲基化检测试剂盒 (PCR 荧光探针法)	北京艾克伦医疗科技有限公司	国械注准 20223400203	试剂盒	境内三类	体外检测人外周血血浆中 SHOX2、RASSF1A、PTGER4 基因的甲基化。	2022/2/15	2027/2/14
甲型流感病毒、乙型流感病毒及腺病毒核酸检测试剂盒 (PCR 荧光探针法)	广东和信健康科技有限公司	国械注准 20223400204	试剂盒	境内三类	定性检测人口咽拭子样本中甲型流感病毒 (IFVA)、乙型流感病毒 (IFVB)、腺病毒 (ADV) 核酸。	2022/2/15	2027/2/14
人 CYP2C9 和 VKORC1 基因多态性检测试剂盒 (PCR 荧光探针法)	江苏宏微特斯医药科技有限公司	国械注准 20223400205	试剂盒	境内三类	体外定性检测人全血样本基因组 DNA 中 CYP2C9*3(rs1057910, 1075A>C)、VKORC1(rs9923231, -1639G>A) 两个位点多态性。	2022/2/15	2027/2/14

设备 / 产品名称	厂商	注册证号 / 批准文号	分类	等级	适用范围 / 预期用途 (简略)	批准日期	有效期至
人 CYP2C19 基因多态性检测试剂盒 (PCR 荧光探针法)	江苏宏微特斯医药科技有限公司	国械注准 20223400208	试剂盒	境内三类	体外定性检测人全血样本基因组 DNA 中 CYP2C19 基因 CYP2C19*2 (rs4244285, c.681G > A)、CYP2C19*3 (rs4986893, c.636G > A)、CYP2C19*17 (rs12248560, c.806C > T)三个位点多态性。	2022/2/15	2027/2/14
甲型、乙型流感病毒核酸检测试剂盒 (荧光 PCR 法)	江苏默乐生物科技股份有限公司	国械注准 20223400274	试剂盒	境内三类	定性检测人口咽拭子样本中甲型流感病毒 (IFA) 或乙型流感病毒 (IFB) 核酸 RNA。	2022/2/25	2027/2/24
人类 K-ras 基因突变检测试剂盒 (多重荧光 PCR 法)	厦门飞翔生物技术有限公司	国械注准 20223400275	试剂盒	境内三类	定性检测结肠癌患者的石蜡包埋组织样本 DNA 中人类 K-ras 基因 12、13 密码子上 7 种热点突变状态。K-ras 基因野生型用于西妥昔单抗注射液的伴随诊断检测。	2022/2/25	2027/2/24
白血病相关 15 种融合基因检测试剂盒 (荧光 RT-PCR 法)	苏州云泰生物医药科技有限公司	国械注准 20223400290	试剂盒	境内三类	体外定性检测 15 种白血病相关融合基因。	2022/3/2	2027/3/1
腺病毒核酸检测试剂盒 (PCR 荧光探针法)	圣湘生物科技股份有限公司	国械注准 20223400291	试剂盒	境内三类	体外定性检测人咽拭子样本中的腺病毒 (Adenovirus) 核酸。	2022/3/2	2027/3/1
TERT 基因突变检测试剂盒 (荧光 PCR 毛细管电泳测序法)	北京旌准医疗科技有限公司	国械注准 20223400311	试剂盒	境内三类	体外定性检测 10% 中性福尔马林固定、石蜡包埋的人脑胶质瘤切片样本中的 TERT 基因启动子区 C228T 和 C250T 突变。	2022/3/9	2027/3/8
柯萨奇病毒 A6 型 /A10 型检测试剂盒 (PCR 荧光探针法)	北京华大吉比爱生物技术有限公司	国械注准 20223400314	试剂盒	境内三类	体外定性检测人咽拭子样本中柯萨奇病毒 A6 型 /A10 型核酸。	2022/3/9	2027/3/8
人乳头瘤病毒核酸基因分型检测试剂盒 (PCR 荧光法)	碧迪公司 Becton Dickinson GmbH	国械注进 20223400135	试剂盒	进口三类	体外定性检测女性宫颈样本中 14 种高危型人乳头瘤病毒 (HPV)。	2022/3/9	2027/3/8

设备 / 产品名称	厂商	注册证号 / 批准文号	分类	等级	适用范围 / 预期用途 (简略)	批准日期	有效期至
人类 9 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	国械注准 20223400343	试剂盒	境内三类	体外定性检测非小细胞肺癌患者 EGFR、KRAS、MET、ERBB2、BRAF 和 PIK3CA 基因的突变及 ALK、ROS1 和 RET 基因融合。	2022/3/11	2027/3/10
新型冠状病毒 (2019-nCoV) 抗原检测试剂盒 (胶体金法)	北京万泰生物药业股份有限公司	国械注准 20223400351	试剂盒	境内三类	/	2022/3/13	2023/3/12
生长分化因子 -15 定标液	罗氏诊断公司 Roche Diagnostics GmbH	国械注进 20222400148	试剂盒	进口三类	用于生长分化因子-15 项目定量检测的定标。	2022/3/16	2027/3/15
SDC2 和 TFPI2 基因甲基化联合检测试剂盒 (荧光 PCR 法)	武汉艾米森生命科技有限公司	国械注准 20223400373	试剂盒	境内三类	体外定性检测人粪便样本中肠道脱落细胞的 SDC2 和 TFPI2 基因的甲基化。	2022/3/17	2027/3/16
人类 MTHFR (C677T) 基因检测试剂盒 (PCR 荧光探针法)	浙江数问生物技术有限公司	国械注准 20223400377	试剂盒	境内三类	定性检测人全血样本中 MTHFR 基因 c.677 位点 (C/T) 核苷酸多态性。	2022/3/17	2027/3/16
全自动核酸提取纯化及实时荧光 PCR 分析系统	上海之江生物医药科技有限公司	国械注准 20223220432	设备	境内三类	基于实时荧光 PCR 检测原理, 与配套的提取和检测试剂共同使用, 对核酸 (DNA/RNA) 自动提取和纯化, 进一步对核酸中的被分析物进行定性或定量检测, 检测项目为病原体。	2022/4/2	2027/4/1
医用荧光定量 PCR 仪	山东博弘基因科技有限公司	国械注准 20223220464	设备	境内三类	基于实时荧光 PCR 检测原理, 与配套的检测试剂共同使用, 在对 DNA/RNA 进行定性、定量检测, 包括病原体和人类基因项目。	2022/4/6	2027/4/5
α 和 β 地中海贫血基因检测试剂盒 (联合探针锚定聚合测序法)	华大生物科技有限公司 (武汉) 有限公司	国械注准 20223400492	试剂盒	境内三类	定性检测人外周血样本中基因组 DNA 的 4 种 α -地贫缺失型、2 种 β -地贫缺失型、3 种 α -地贫非缺失型和 16 种 β -地贫非缺失型。	2022/4/12	2027/4/11

设备 / 产品名称	厂商	注册证号 / 批准文号	分类	等级	适用范围 / 预期用途 (简略)	批准日期	有效期至
实时荧光定量 PCR 仪	苏州雅睿生物技术有限公司	国械注准 20223220527	设备	境内三类	基于荧光定量 PCR 技术, 与配套的核酸检测试剂共同使用, 在临床上可对来源于人体的核酸样本 (DNA/RNA) 中的被分析物进行定量、定性检测, 包括病原体项目。	2022/4/20	2027/4/19
地中海贫血基因检测试剂盒 (微阵列芯片法)	成都博奥晶芯生物科技有限公司	国械注准 20223400535	试剂盒	境内三类	定性检测人基因组 DNA 中与地中海贫血相关的 19 个 β 地中海贫血和 6 个 α 地中海贫血的突变位点。	2022/4/21	2027/4/20
肠道病毒通用型、肠道病毒 71 型和柯萨奇病毒 A 组 16 型 /10 型 /6 型核酸检测试剂盒 (PCR 荧光探针法)	苏州创澜生物科技有限公司	国械注准 20223400537	试剂盒	境内三类	定性检测人咽拭子样本中的肠道病毒核酸。	2022/4/21	2027/4/20
鼻病毒核酸检测试剂盒 (PCR 荧光探针法)	中山大学达安基因股份有限公司	国械注准 20223400574	试剂盒	境内三类	定性检测人鼻咽拭子样本中鼻病毒核酸。	2022/4/29	2027/4/28
六项呼吸道病原菌核酸检测试剂盒 (多重荧光 PCR 法)	圣湘生物科技股份有限公司	国械注准 20223400597	试剂盒	境内三类	定性检测人痰液中临床常见下呼吸道病原菌, 包括肺炎克雷伯杆菌、肺炎链球菌、荚膜型流感嗜血杆菌、铜绿假单胞菌、嗜肺军团菌和金黄色葡萄球菌。	2022/5/9	2027/5/8
人 EGFR/KRAS/BRAF/ALK/ROS1 基因突变检测试剂盒 (可逆末端终止测序法)	广州市金圻睿生物科技有限责任公司	国械注准 20223400599	试剂盒	境内三类	定性检测非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者 EGFR、KRAS、BRAF、ALK、ROS1 基因的多种变异。	2022/5/9	2027/5/8
MTHFR C677T 基因多态性检测试剂盒 (荧光 PCR 法)	武汉海吉力生物科技有限公司	国械注准 20223400605	试剂盒	境内三类	体外定性检测人外周血基因组 DNA 中 MTHFR 基因 C677T 等位基因型。	2022/5/9	2027/5/8
基因测序仪 VisionSeq 1000	广州微远医疗器械有限公司	国械注准 20223220609	测序仪	境内三类	采用联合探针锚定聚合测序技术, 用于对人体样本进行基因测序。	2022/5/9	2027/5/8

设备 / 产品名称	厂商	注册证号 / 批准文号	分类	等级	适用范围 / 预期用途 (简略)	批准日期	有效期至
实时荧光 PCR 分析仪	无锡百泰克生物技术有限公司	国械注准 20223220629	设备	境内三类	基于实时荧光 PCR 检测原理, 与配套的检测试剂共同使用, 在临床上用于对来源于人体样本中的靶核酸 (DNA/RNA) 进行定性检测, 包括人体致病性病原体检测。	2022/5/13	2027/5/12
人类 SFRP2 和 SDC2 基因甲基化联合检测试剂盒 (荧光 PCR 法)	上海锐翌生物科技有限公司	国械注准 20223400637	试剂盒	境内三类	体外定性检测人类粪便样本中肠道脱落细胞的 SFRP2 和 SDC2 基因的甲基化。	2022/5/13	2027/5/12
人 KRAS/BRAF/PIK3CA 基因突变检测试剂盒 (可逆末端终止测序法)	上海思路迪生物医学科技有限公司	国械注准 20223400638	试剂盒	境内三类	定性检测结直肠癌 (CRC) 患者组织样本中 KRAS、BRAF、PIK3CA 基因突变。	2022/5/13	2027/5/12
胚胎植入前染色体非整倍体检测试剂盒 (半导体测序法)	序康医疗科技 (苏州) 有限公司	国械注准 20223400635	试剂盒	境内三类	定性检测试管婴儿过程中体外培养胚胎的囊胚滋养层细胞的脱氧核糖核酸 (DNA), 通过对囊胚滋养层细胞的 DNA 进行检测, 分析胚胎是否存在染色体非整倍体, 辅助临床医生判断胚胎是否植入。	2022/5/16	2027/5/15
B 族链球菌核酸检测试剂盒 (PCR 荧光探针法)	潮州凯普生物化学有限公司	国械注准 20223400731	试剂盒	境内三类	用于妊娠 34-37 周孕晚期妇女生殖道样本中的 B 族链球菌核酸定性检测。	2022/6/2	2027/6/1
乙型肝炎病毒 (HBV) 核酸检测试剂盒 (实时荧光 PCR 法)	Cepheid AB	国械注进 20223400295	试剂盒	进口三类	体外定量检测人血清或血浆中的乙型肝炎病毒 (HBV) DNA。	2022/6/14	2027/6/13
基因测序仪 GenoCare1600	深圳市真迈生物科技有限公司	国械注准 20223220893	测序仪	境内三类	单分子荧光测序法, 用于胎儿染色体 21 三体、18 三体、13 三体的非整倍体检测。	/	/
肿瘤组织起源基因检测试剂盒 (PCR 荧光探针法)	杭州可帮基因科技有限公司	国械注准 20223400901	试剂盒	境内三类	适用于组织分化程度较差或疑似转移的实体肿瘤患者的福尔马林固定、石蜡包埋组织样本。	/	/

信息来源 / 基因慧整理

9.3: 国内最新获批的软件举例

批号	名称	开发者	应用领域
粤械注准 20222210048	BRCA1 和 BRCA2 基因突变测序数据分析软件	广州燃石医学检验有限公司	本软件配套广州燃石医学检验有限公司生产的“人 BRCA1 和 BRCA2 基因突变联合检测试剂盒（可逆末端终止测序法）”使用，用于读取和分析乳腺癌和卵巢癌患者外周血样本 DNA 通过文库构建和上机测序获得的序列信息数据，分析 BRCA1 和 BRCA2 基因多种胚系变异类型，如点突变、插入/缺失突变和大片段重排，并对检出的相关突变类型进行风险提示。
湘械注准 20222210308	病原微生物测序数据分析软件	上海锐翌生物科技有限公司湖南分公司	本软件对来自临床样本（比如痰液、肺泡灌洗液、血浆、脑脊液等）的全部测序数据进行分析。检测范围包括 342 种细菌、支原体、衣原体、立克次氏体、螺旋体，108 种病毒和 10 种真菌。本软件对测序数据进行质控，并提供测序数据质量统计表。本软件将质控后的测序数据与病原微生物基因组数据库进行比对，并提供病原菌的比对统计表。本软件可以存储分析结果，在报告中心可以通过“搜索”功能进行检索。
湘械注准 20222210045	病原微生物测序数据分析软件	湖南微岩医学科技有限公司	PIseq™ 与适用的测序试剂盒配套使用，通过对临床样本（比如痰液、肺泡灌洗液、血浆、脑脊液等）的全部 DNA 测序数据进行计算，可检测基因组序列已知的可疑致病微生物，检测范围包括已知 341 种临床重要致病细菌、支原体、衣原体、立克次氏体、螺旋体及 101 种临床重要致病病毒获得与之对应的参考序列比对结果，从而鉴定样本中存在的可疑致病微生物。
湘械注准 20222210709	病原微生物测序数据分析软件	湖南予果生物科技有限公司	本软件与适用的测序试剂盒配套使用，通过对临床样本（比如痰液、肺泡灌洗液、血浆、脑脊液等）的全部核酸序列测序数据进行计算，可检测基因组序列已知的可疑致病微生物，检测范围包括已知 341 种临床重要致病细菌、支原体、衣原体、立克次氏体、螺旋体（见附表一）、198 种临床重要致病病毒（见附表二）、37 种临床重要致病真菌（见附表三）及 4 种临床重要致病寄生虫（见附表四），获得与之对应的参考序列比对结果，从而鉴定样本中存在的可疑致病微生物。

信息来源 / 基因慧整理

9.4: 常见的名词术语举例

术语	术语解释
DNA	DeoxyriboNucleic Acid 脱氧核糖核酸，是由脱氧核苷酸组成的大分子聚合物，是生物体的主要遗传物质。
碱基	一类带碱性的有机化合物，是嘌呤和嘧啶的衍生物，是核酸、核苷、核苷酸的组成成分。
基因	生物体的遗传物质的传递和功能单位，一段具特定功能的 DNA 片段，是遗传信息的单位。
基因组	生物体的所有基因的总和（集合）。
mRNA	信使 RNA，中文译名“信使核糖核酸”，是由 DNA 的一条链作为模板转录而来的、携带遗传信息能指导蛋白质合成的一类单链核糖核酸。
转录本	由一条基因通过转录形成的一种或多种可供编码蛋白质的成熟的 mRNA。
转录组	某物种的某组织或细胞内所有转录本的集合。狭义的转录组指所有 mRNA 的集合。
DNA 甲基化	在 DNA 甲基化转移酶的作用下，在基因组 CpG 二核苷酸的胞嘧啶 5 号碳位共价键结合一个甲基基团。
表观基因组学	在不影响 DNA 序列的情况下改变基因组的修饰，这种改变不仅可以影响个体的发育，而且还可以遗传下去。这种在基因组的水平上研究表观遗传修饰的领域被称为“表观基因组学 (epigenomics)”。
测序	分析特定 DNA 片段的大项序列。确定某一特定位置的腺嘌呤 (A) 或胸腺嘧啶 (T) 或胞嘧啶 (C) 或鸟嘌呤 (G) 的排列顺序。
建库	是将样品核酸制备成测序仪可用形式的过程，以 NGS 测序为例，核心步骤包括：1) 片段化及或选出特定长度的片段，2) 将其转化为双链并进行末端修饰和加 A，3) 将寡核苷酸接头和分子标签连接至片段，4) 对文库进行扩增或靶向富集，5) 文库质控和定量等。
生物信息学	运用数学和信息科学等多领域的方法和工具对生物信息进行获取、加工、存储、分析和解释，来阐明大量生物数据所包含的生物学意义，研究重点主要体现在基因组学和蛋白质组学两方面。
基因检测 Panel	同时检测多个基因、多个位点的打包基因检测服务。
单细胞测序	单个细胞水平上对基因组进行测序，可以获得特定微环境下的细胞序列差异以方便研究其功能差异等。
时空组技术 / 时空组学	对转录表达进行定量的同时记录了空间坐标的技术，被称为“空间全转录组测序技术”。叠加不同时间点取样，此类技术就能为研究者提供时间及空间两个维度的信息，被称为“时空组”技术。

术语	术语解释
ctDNA	循环肿瘤 DNA，是肿瘤细胞在坏死或凋亡过程中产生的。是一种特征性的肿瘤生物标记。通过 ctDNA 检测，有助于检测出血液中的肿瘤细胞。
肿瘤早筛	肿瘤早期筛查，是指用快速、简便的方法，从大量看起来健康、尚未出现症状的目标人群中筛选出极少数肿瘤高危群体，能够及早发现肿瘤，降低发病风险，是早期发现癌症和癌前病变的重要途径。
肿瘤标志物	肿瘤标志物是由肿瘤细胞本身合成、释放，或是机体对肿瘤细胞反应而产生或升高的一类物质。
伴随诊断	一种体外诊断技术，能够提供患者针对特定治疗的治疗反应信息，有助于筛选出能够从某一治疗产品中获益或存在严重不良反应风险的患者群体。
基因编辑	指通过核酸酶对靶基因进行定点改造，实现特定 DNA 的定点敲除、敲入以及突变等，最终下调或上调基因的表达，以使细胞获得新表型的一种新型技术。
基因疗法	指将功能基因递送到患者体内，以矫正或置换治病基因的一种治疗方法。目的基因被导入到靶细胞 (target cells) 内，他们或与宿主细胞 (host cell) 染色体整合成为宿主遗传物质的一部分，或不与染色体整合而位于染色体外，但都能在细胞中得到表达，起到治疗疾病的作用。
基因合成	指用人工方法合成基因的技术。
DNA 数据存储	人工合成的 DNA 存储文本、图片、声音、视频文件等数据，随后完整读取的技术。包括创建合成 DNA 并将信息写入 DNA 本身以存储二进制数据。
NIPT	无创产前 DNA 检测 (Non-invasive Prenatal Testing, NIPT)：应用高通量基因测序等分子遗传技术检测孕期母体外周血胎儿游离 DNA 片段 (cffDNA)，以评估胎儿常见染色体非整倍体异常风险。
PGT	胚胎植入前遗传学检测 (preimplantation genetic testing, PGT)，是指在胚胎植入子宫前对源于配子、胚胎的特定遗传学物质进行分析，选择正常或者不致病胚胎移植。
宏基因组	通过直接从环境样品中提取全部微生物的 DNA，构建宏基因组文库，利用基因组学的研究策略研究环境样品所包含的全部微生物的遗传组成及其群落功能。
高通量测序	又称为下一代测序 (NGS)，它能一次并行对几十万到几百万条 DNA 分子进行序列测定。
细胞因子	主要是由免疫细胞和某些非免疫细胞刺激后分泌的一种小分子可溶性蛋白质，与受体结合后可以调节细胞生长、分化及效应，调控免疫应答。

术语	术语解释
SNP	Single Nucleotide Polymorphism, 单核苷酸多态性, 指在基因组水平上的单个核苷酸变异引起的 DNA 序列多态性。
InDel	insertion and deletion, 插入 / 缺失, 一般是在基因组的某个位置上发生的小片段序列的插入或者删除。
CNV	Copy Number Variation, 基因组拷贝数变异。指的是由于基因组重排导致的大片段基因组片段 (一般指 1kb 以上) 的拷贝数增加或减少。主要表现为亚显微水平的缺失和重复。
SV	Structural variation, 结构变异, 是基因组或者染色体水平上大的序列改变或者位置关系的变化。包含大的插入缺失、重复、倒位、易位及嵌合性变异等。
AAV 载体	即腺相关病毒载体, 作为一种低免疫原性的病毒载体, 在安全性方面较优, 是目前基因治疗领域的研究热点, 也已开始应用于一些疾病的临床治疗中。
毛细管电泳	是一类以毛细管为分离通道、以高压直流电场为驱动力的新型液相分离技术。可用于对有机化合物、无机离子、中性分子、蛋白质、多肽以及核酸片段等的分析。
FISH 技术	即荧光原位杂交技术, 是一种重要的遗传学实验技术。根据碱基互补配对原则, 通过特殊手段使带有荧光物质的探针与目标 DNA 接合, 用荧光显微镜直接观察目标 DNA 所在位置。
基因工程	利用 DNA 重组技术, 将目的基因与载体 DNA 在体外重组后, 将重组后的 DNA 分子重新引入至受体细胞, 在受体中继续增殖和表达。
免疫治疗	是一种通过调节机体免疫力以治疗疾病的手段, 常用于肿瘤疾病的治疗。主要有分子治疗、细胞治疗和免疫调节治疗等, 常见的技术包括 PD-1/PD-L1 和 CAR-T 等。
寡核苷酸	是含有几十 bp 以下的核苷酸残基以磷酸二酯键连接成的线性多核苷酸片段, 可作为 DNA 合成引物 (Primer)、基因探针 (Probe) 等。
多组学分析	通过将基因组学、表观组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学、表型组学等组学数据进行整合, 进而挖掘和探索多个数据集之间的关系。
体细胞突变	区别于性细胞突变 (或胚系突变), 一般不会造成后代遗传改变的基因突变, 绝大部分体细胞突变无表型效应。
PCR 扩增	是一种聚合酶链式反应, 用于放大扩增特定的 DNA 片段, 可以看作是生物体外的特殊 DNA 复制, 最大特点是能将微量的 DNA 大幅增加。
mNGS	metagenomics NGS, 宏基因组学二代测序, 是一种基于二代测序技术的无需培养、无偏好性的病原检测技术。不仅可以实现全网覆盖, 还可以实现精准分析, 不仅可以大大缩短标本周转时间, 还能及时为临床提供准确有利的诊疗依据。

术语	术语解释
IVD	In Vitro Diagnosis, 即体外诊断, 通过对人体样本(血液、体液、组织等)进行检测而获取临床诊断信息, 进而判断疾病或机体功能。
LDT	临床实验室自建检测项目, 仅限所在医学检验部门内部使用, 不能作为检测试剂出售给任何其它医学检验部门、医院及个人。
PGT	胚胎植入前基因检测, 通过在移植前对胚胎进行基因诊断和筛查, 从而将健康的胚胎移植到女性宫腔发育, 可以提高生殖成功率和减少胎儿出生缺陷的几率。

信息来源 / 基因慧整理

产品介绍



便携式纳米孔基因测序仪QNome-3841

一次测序可产出数据 3G
灵活便携、整机仅800g

桌面式纳米孔基因测序仪QNome-3841hex

一次测序可产出数据18G
支持6张芯片独立运行



读长长度
200bp-2Mb



单次准确率
90%



一致性准确率
99.9%

产品性能

直接测序

直接检测目标核酸，无需 PCR 扩增，降低测序误差

实时测序

边测边分析，实时输出测序结果

小巧便携

测序设备体积小、重量轻，可携带至现场，从源头进行样本测序

操作精简

无需 PCR 扩增，无需荧光分子标记，无需光学成像，极速建库流程

读长更长

超长读长，全面地展示目标基因的序列信息，有利于辨认重复基因片段和结构变异

成本更低

对比传统大型基因测序仪，设备价格亲民，单次测序成本低，更具市场竞争力



公众号



视频号

www.qitantech.com

business@qitantech.com

400-800-2038

成都公司：成都市武侯区人民南路四段 3 号成都来福士广场办公楼 T1-3102

北京公司：北京市海淀区西小口路 66 号中关村东升科技园北领地 A5 楼 2-3F

生产基地：成都市双流区凤凰路 618 号天府国际生物医学产业加速器 6 栋附 104

医学研究领域

肿瘤检测

可全面准确地检测肿瘤患者的点突变、插入缺失、染色体重排等与肿瘤发生发展相关的基因缺陷，有利于明确病因及制定临床管理策略。



遗传病检测

除了可准确地检出导致遗传病发生的点突变与插入缺失外，更有利于检出长片段结构变异并获得更精确的断点位置，助力锁定致病基因及制定临床管理策略。



生殖健康

可在孕前、产前和新生儿期三个阶段检测基因缺陷，在出生缺陷防治以及辅助生殖等方向发挥重要作用。



基础医学研究

可广泛用于探寻肿瘤患者、遗传病患者、感染性病原的遗传物质与疾病表型间的关系，助力了解不同类型疾病的发病规律与机制，发现新的生物标志物。



公共卫生与防疫

设备小巧便携，可实时输出测序结果，长片段测序数据更有利于获得完整准确的病原检测结果，可在重大突发公共卫生事件中深入一线，助力疫情防控。



病原体研究

纳米孔测序数据读长长，长片段 reads 之间 overlap 更高，有利于病原基因组和质粒组装，更可跨越短读长数据难以跨越的复杂区域，获得更完整精细的病原基因组信息。



非医学研究领域

司法鉴定

纳米孔测序读长范围广且通量高，可同时用于检测数百个扩增子长度不同的 SNP、STR 等多种法医领域常用的遗传标记，设备小巧操作简单，更有利于基层实验室安装使用。



环境监测和保护

设备小巧便携，使用简单，长读长测序可获得不同物种完整的基因组序列，更有利于深入不同现场环境，对不同生物样本进行实时测序和鉴定，便于环境质量状况的评估。



农业育种

可用于健全农林生态基因库信息，挖掘种质资源或品种的优势性状对应的功能基因，助力优良新品种的精准培育。



物种鉴定

可覆盖更长片段的物种保守区域和复杂基因组区域，有利于更简单准确地获得物种保守区的一致性序列，从而助力更简单准确地物种鉴定。



动植物疫病防治

可快速准确地获得病原基因组信息，助力及时采取适当和必要的防治手段，阻止病原传播造成大范围的经济损失。



生物多样性保护

设备小巧便携、使用方便，可灵活地应用于广泛多样的使用场景，长片段测序技术也更加适应不同物种的基因组数据采集，有利于不同生物基因组资源的采集和保护。



创新智造 引领生命科技

www.mgi-tech.com

三大核心业务

基因测序仪
业务

实验室自动化
业务

新业务

基因测序仪业务



DNBSEQ-E5

MGISEQ-200

MGISEQ-2000

DNBSEQ-T7



DNBSEQ-TX

测序试剂



建库试剂



提取试剂



耗材



MGIFLP-L200
模块化测序工作站

实验室自动化业务



MGISTP-3000

MGISTP-7000



MGISP-NE23

MGISP-NE384

MGISP-100B

MGISP-960

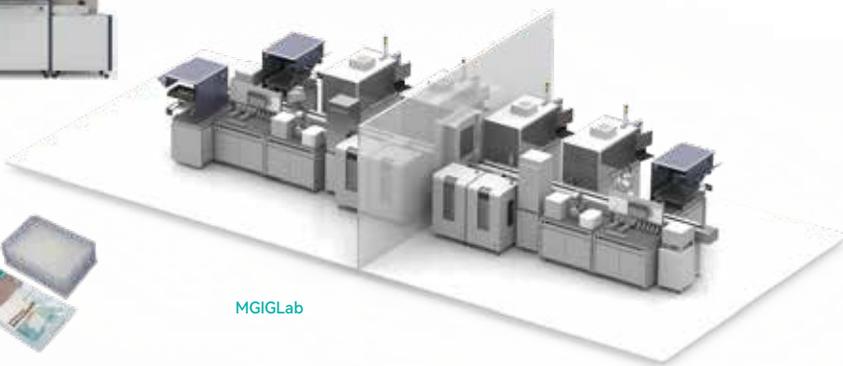


DNBelab-D4

MGISP-100

MGISP-Smart-8

MGISP-960



MGILab

新业务



超低温自动化
生物样本库



MGIUS-R3
远程超声机器人



超声机器人
移动车



掌上超声H1系列



移动实验室



BIT产品



DNBelab-C4
便携式单细胞系统

从万级到百万级 基因组测序全流程自动化

核酸提取



文库构建



上机测序



生信分析

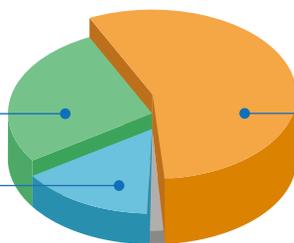


基于DNBSEQ平台 展开相关研究的物种2500+

28%
植物

58%
动物

14%
海洋生物



助力大人群基因组学研究

GIOG-S

Global Initiative on Open-source Genomics for SARS-CoV-2

新冠病毒基因组
研究全球合作

MMHP



"百万微生态"国际合作计划

上海



由上海交大和华大共同筹建的
“国家代谢性疾病研究中心-华
大智造”测序中心实验室

新加坡



新加坡MiXes-MGI多组学实验
室在DNBSEQ-T10×4平台展开
时空组学Stereo-seq技术的
前瞻性应用

助力农林牧渔行业发展

分子育种



犀牛演化关系



银杏全基因组重测序



草地贪夜蛾全基因组测序



深圳华大智造科技股份有限公司

4000-966-988

www.mgi-tech.com

MGI-service@genomics.cn



华为云

医疗智能体 (EIHealth)

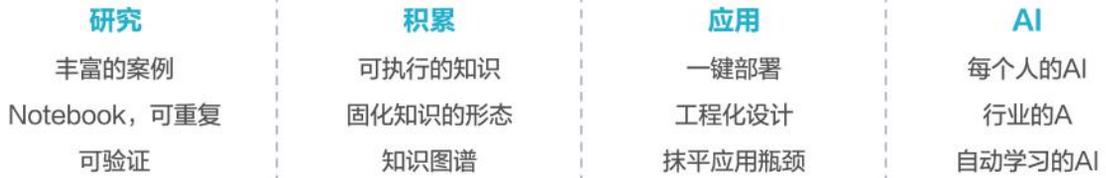
华为云医疗智能体 (EIHealth) 覆盖基因组、临床数据研究和药物研发三个领域，以全民健康为中心，推进人工智能与医疗健康相结合，提升医疗健康的服务能力和普惠水平，以华为强大的算力、存储和AI算法，赋能基因产业、疾病诊断和制药领域。
<https://www.huaweicloud.com/product/eihealth.html>



扫码查看更多详情

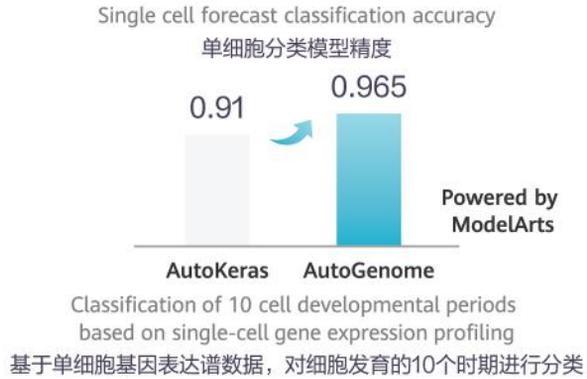
赋能基因组全场景应用





核心技术

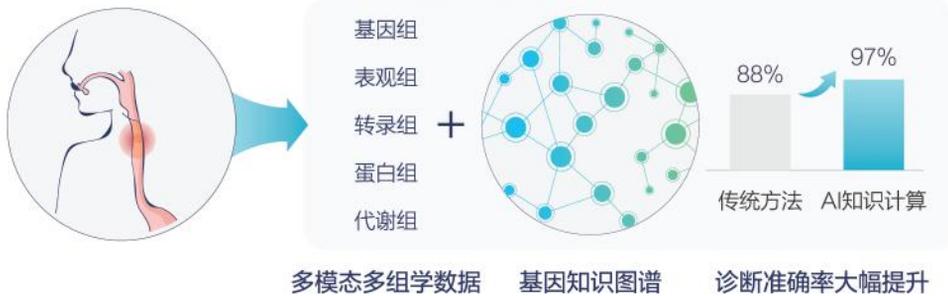
AutoGenome 全球第一个基因组自动建模工具



基因网络 + AI

AutoGGN: 全新的基因图网络AutoML, 助力食道癌早期诊断准确率提升

食道癌早期诊断



三代测序 + AI

Fast-Bonito: 三代测序Basecalling加速

软件优化

多进程数据加载
拆分与合并数据, 多batch、多reads同步推理
CPU, NPU数据异步加载

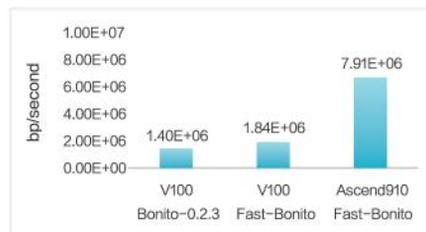
模型优化

通过MBNAS算法搜索高精度的神经网络结构
数据增强, 模型蒸馏等提高精度

硬件优化

神经网络编译
自动图算融合加速
自动生成高性能异构算子

100 GPU NPU
1个样本耗时(小时) 565% 速度提升



数据处理、AI模型优化、昇腾芯片迁移



源古纪
ANCIENT TIMES
OF GENOMICS

打造“呼吸专科建设发展第一品牌”

呼吸系统疾病全生命周期 解决方案提供商



检测服务



专科建设



产品服务



技术服务

临床解读与会诊服务



科研服务



广州源古纪科技有限公司
Guangzhou YuanGuJi Technology Co.,Ltd.

地址：广州市天河区粤垦路38号广垦商务大厦1座802/1101-1103室

官网：www.atgatchn.com 电话：400-883-2030 邮箱：atg@atgcn.net



广州源古纪科技有限公司以呼吸专科发展为导向,致力于科技成果转化和服务临床需求,建设呼吸系统疾病临床科技高地,产品覆盖呼吸系统疾病检测全产业链,打造呼吸系统疾病全生命周期解决方案。

源古纪拥有PCR、二代测序、三代测序、基因编辑等技术平台,与顶级呼吸医疗机构合作研发,专注于分子检测领域的医疗科技产品,围绕呼吸系统疾病开展检测服务、技术服务、临床解读与会诊服务、科研服务等业务,并将临床辅助诊断能力延伸至全国合作医疗机构,构建覆盖呼吸系统疾病全生命周期的专科专病检测、管理和诊断体系。

呼吸专科建设

- 生物样本库公共平台
- 临床诊疗能力提升
- 科研能力提升
- 人才培养
- 联合建设实验室

第三方检验

- 临床解读实验室
- 区域超级生产中心
- 多技术平台产品

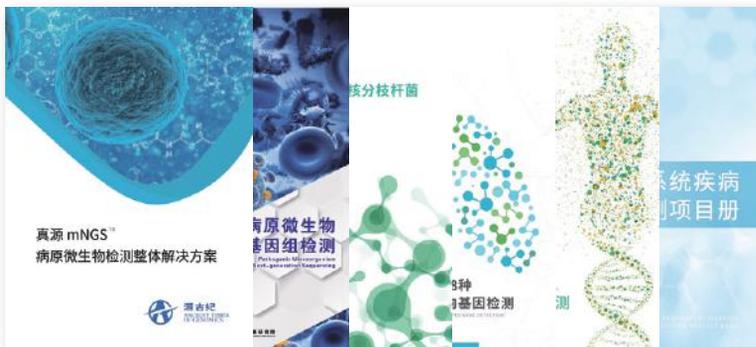
呼吸重点实验室建设

产品研发及生产

- 产品报证
- 试剂/耗材研发生产



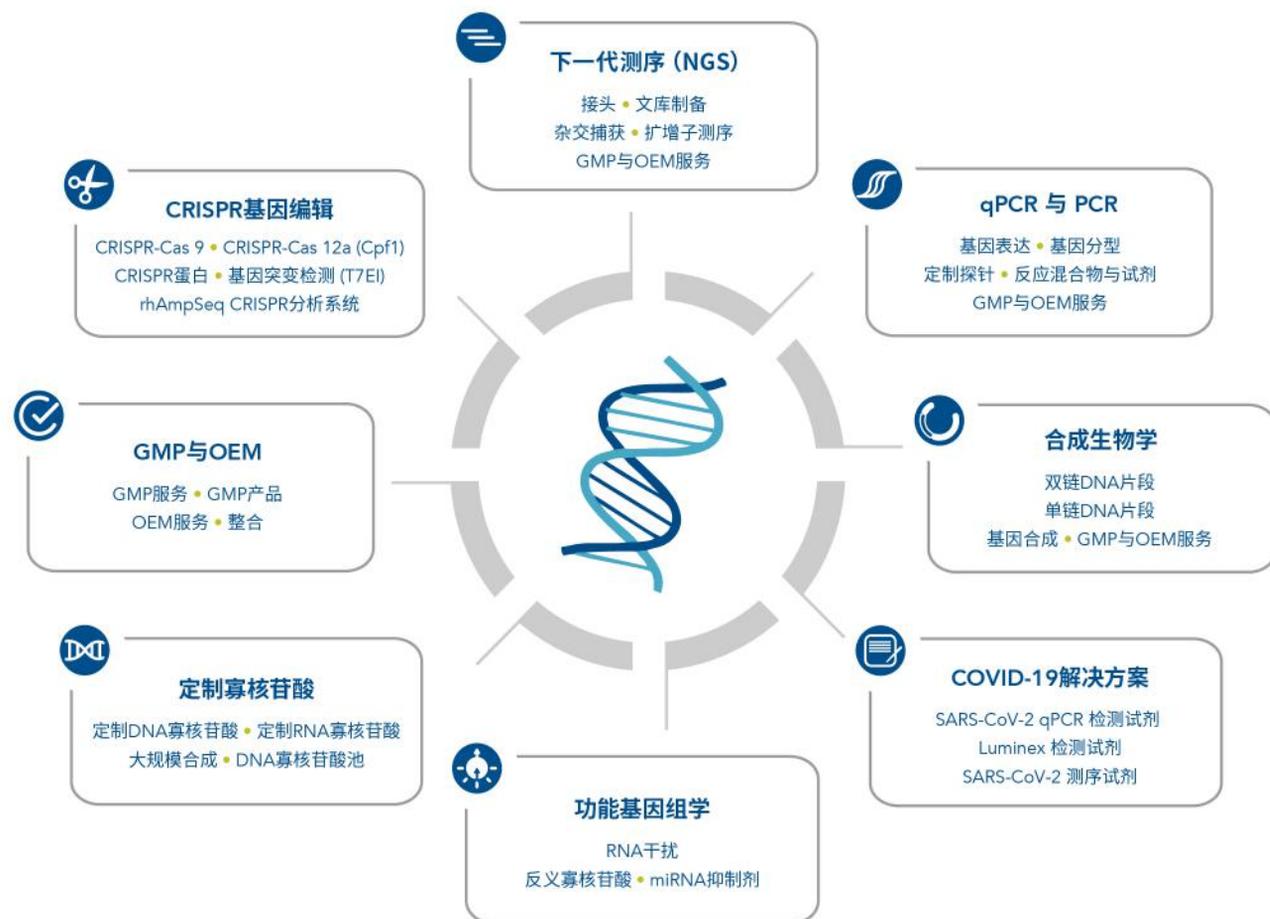
5000m²独栋GMP产业大楼



覆盖呼吸系统疾病检测全产业链产品

关于IDT埃德特

Integrated DNA Technologies, Inc. (IDT) 埃德特 (以下简称“IDT埃德特”) 是丹纳赫集团 (Danaher Corporation, 纽约证交所代码: DHR) 生命科学平台旗下的一家运营公司。IDT致力于面向生命科学界开发、生产并销售核酸产品, 为学术与商业研究、农业、医疗诊断和药物开发等领域提供支持。IDT开发了多项针对基因组应用的专利技术, 涵盖下一代测序 (NGS)、CRISPR基因组编辑、合成生物学、数字PCR以及RNA干扰。通过GMP服务, IDT生产的产品被科学家用于研究多种形式的癌症以及各类遗传性和传染性疾。作为定制核酸生产领域的优秀厂商, IDT为超过130,000名生命科学研究人员提供服务。IDT创立于1987年, 其生产总部位于美国爱荷华州科勒尔维尔, 并在美国加利福尼亚州圣地亚哥、美国北卡罗来纳州三角研究园、比利时鲁汶以及新加坡等地设有生产工厂。

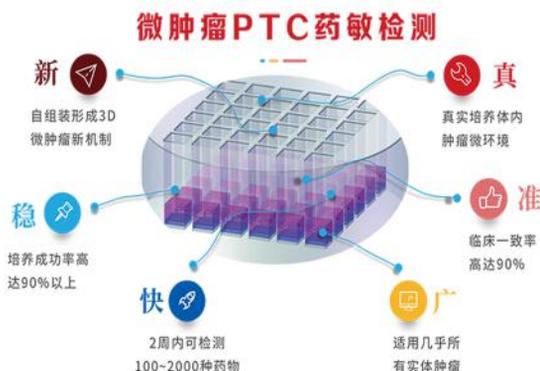


埃德特 (上海) 生物科技有限公司 Integrated DNA Technologies, Inc. (IDT)
地址: 上海市长宁区福泉北路518号2座2楼IDT埃德特
网站: www.idtdna.com
电话: 400-668-3770
邮箱: chinamarketing@idtdna.com

北京基石生命科技有限公司成立于2016年，是北京大学科研团队产业转化的国家高新技术企业，着眼于解决临床肿瘤精准治疗问题，布局了肿瘤基因检测、药敏检测、模式动物三大技术平台，为全球医疗机构和患者提供专业的精准医疗服务。自主研发的“微肿瘤PTC药敏检测”技术可以对临床肿瘤治疗药物进行体外药物敏感性检测，提供切实有效的实验证据，指导肿瘤患者个体化用药。微肿瘤作为全新的体外研究模型，可以准确再现患者肿瘤的动态性、异质性以及药敏特征，在肿瘤机制研究、临床用药指导、新药开发等领域有巨大应用价值。

CORE TECHNOLOGY

核心技术



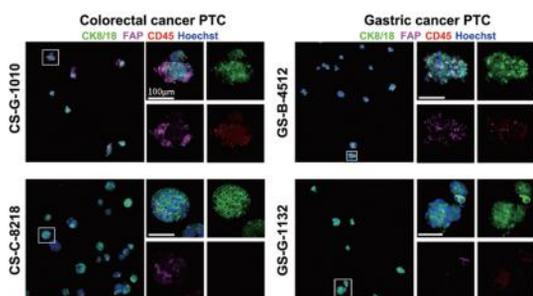
三年内有有望大规模临床推广

- 具有90% 临床一致率
- 培养成功率90%以上
- 微量样本、标准化、安全
- 两周内检测100-2000 种药物

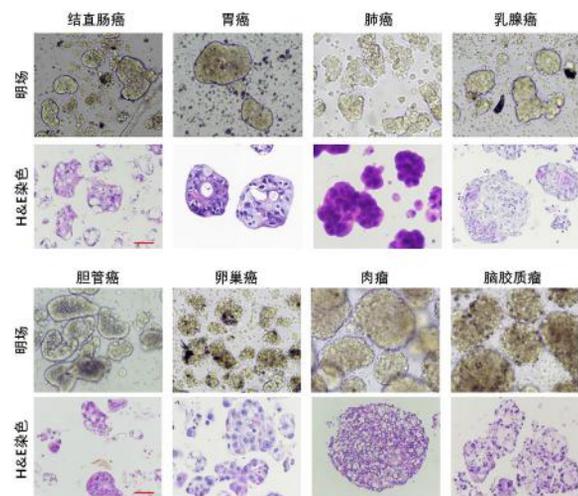
样本类型



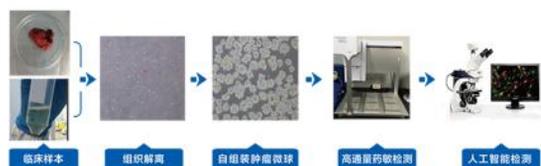
细胞组成多样性



组织来源多样性



检测流程





无锡臻和生物科技有限公司

- 臻和精准医学检验实验室无锡有限公司
- 臻和精准医学检验实验室无锡有限公司上海分公司
- 臻悦生物科技江苏有限公司
- 武汉臻和医学检验实验室有限公司
- 臻和（北京）生物科技有限公司
- 臻和肿瘤专科门诊部无锡有限公司

臻和科技成立于2014年,是国内领先的肿瘤个性化精准诊断服务企业。公司以二代测序技术和生物信息学为核心,建立了多维的肿瘤精准诊断评估体系,技术布局与产品管线覆盖了从早期诊断到用药指导,以及预后监测管理的治疗全周期。

目前,臻和科技在全国28个省份设置了区域销售和服务分支机构,覆盖全国超600家重要三甲医院。



遗传筛查

早期诊断

用药指导

复发预测

全程监测



癌症诊疗过程中值得信赖的决策伙伴



www.genecast.com.cn

400 080 0660

致力科技创新,改善人类健康,成就医学未来

首个获批的PGT-A检测试剂盒

贝康医疗自主研发的 PGT-A(植入前染色体非整倍体检测)试剂盒是国内首个获得“创新医疗器械特别审批”的三类医疗器械产品,参与制定 PGT-A 试剂盒质量控制评价指南,填补了我国辅助生殖领域三代试管检测试剂盒的临床空白。贝康医疗围绕 PGT-A 在试剂盒、仪器设备、分析软件全面获证,形成闭环,推动 PGT 技术实现更广泛的临床应用。

PGT-A试剂盒

国械准注: 20203400181

通过全球大规模临床试验验证

妊娠率提高至

流产率降低至

72%

6.9%



贝康医疗
微信公众号



贝康在线
微信公众号

400 188 7878
www.basecare.cn

苏州市工业园区星湖街218号生物医药产业园A3楼

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，旨在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、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、内涵、核心技术和应用、跨界融合、产业发展和投融资、需求调研及展望等主题；时间维度上，本报告基于近年的信息梳理和归纳，立足于基因规模化产业的历史脉络，重点展示 2021-2022 年数据和信息，展望 2022-2023 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。

致 谢

近年的基因科技攻关和产业发展中，稳步规范的行业土壤起到了关键作用，我们有幸见证和参与基因行业研究和连接，通过专业的蓝皮书参与助力生命科技普惠和产业融合发展。

这是基因慧连续第五年发布的基因行业年度蓝皮书，这离不开专家和机构的支持。感谢陈润生、詹启敏等院士专家的指导和作序，鼓励我们通过专业内容推广前沿技术和先进成果。

感谢业内优秀的创新机构的参与和支持，使得这份详尽且深度的蓝皮书得以免费分享给政策制定者、科学家、创业者和从业者：

成都齐碳科技有限公司
北京基石生命科技有限公司
广州源古纪科技有限公司
深圳华为云计算技术有限公司
深圳华大智造科技股份有限公司
苏州贝康医疗股份有限公司
埃德特（上海）生物科技有限公司
无锡臻和生物科技有限公司
青岛自贸片区·中德生态园

感谢汪亮、曾威锋、钟学丽、姜伊莹、周子琦、孟楠等参与本蓝皮书的主要工作；林佳慧、罗潇潇、张时雨、张琪、杨苑平、何晴等对此亦有贡献；感谢王超勋、吴永培、王丹丹、Liya、罗莉玮等对蓝皮书的历史贡献。

身逢生物经济开启的时代，感恩时代机遇，有幸参与推动生命科技普惠于民的行业进程。这需要一代又一代人身怀使命、开放心态、钻研精神和坚韧意志，方不负所托。

我国在基因科技领域已经实现全球并跑，特别是数据规模上，我相信未来十年基因科技领域一定有更加蓬勃的发展，挖掘生命密码，为人类造福。

——陈润生院士
(中国科学院核酸生物学重点实验室学术委员会主任)

基因和生物技术的黄金时代已来临，未来大有可为。让我们共同努力，为我国的基因技术等前沿生物科技、生物医药和健康中国的发展做出贡献!

——詹启敏院士
(北京大学国际癌症研究院院长 / 北京大学健康医疗大数据国家研究院院长)

近年来随着生命科学和技术的不断发展，“精准医疗”理念在癌症治疗领域逐渐得到认可。

——席建忠教授
(北京大学未来技术学院副院长)

生命科学领域已经走到了科研、产业、民生联动发展的新阶段。愿与大家携手共建行业生态，共同实现“生优、病少、活长”、“基因科技造福人类”的伟大使命。

——牟峰(华大智造 CEO)

创新产品是企业的核心竞争力，我们更需要以技术创新为本质，围绕辅助生殖不同应用场景，打磨出真正符合临床需求的好的产品。

——梁波(苏州贝康医疗股份有限公司创始人)

我们相信人工智能和大数据与测序技术领域的突破相结合，会迸发出更大的创新能量。

——罗华霖
(华为云人工智能领域副总裁)

基因检测正在以更高的测序通量、更高的检测的精度、更加平民化的检测费用，加速走进我们的生活。

——陈丽
(Integrated DNA Technologies (IDT) 中国总经理)

基因检测的飞速发展带来肿瘤领域的深刻变革，也是现代医学的重大进展和成就。生逢盛世，我们要应势而上，担负起新时代的责任与使命!

——杜波
(臻和科技创始人 & CEO)

未来，随着纳米孔测序技术的准确率持续提升、测序成本持续下降，即时检验的基因测序技术有望真正走进千家万户，为人类健康保驾护航。

——谢丹(齐碳科技联合创始人)

基因科技集合了科技攻关和未来产业双重属性，有着丰厚的技术底蕴和广阔产业前景。在技术攻关同时，知识服务助力科技普惠和产业融合发展。

——汪亮(基因慧创始人 & CEO)

合 | 作 | 联 | 系



www.geneclub.net.cn

info@genonet.cn

400-088-7466

广东省深圳市南山区

本蓝皮书非卖品，仅供学习参考