

# 基因行业蓝皮书

( 2024-2025 )

基因慧 编著





# 编辑委员会

## 顾 问

黄荷凤 院士 卢光琇 教授

## 主 编

汪 亮

## 编 委

汪 亮	康熙雄	方向东	邢金良
沈亦平	武多娇	张政玉	刘永壮
张江立	蔡绪雨	刘志岩	彭欢欢
余伟师	许 腾	刘 欢	范广益
魏 栋	刘 晶	徐凤怡	容天健

# 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

星云基因科技有限公司  
深圳华大智造科技股份有限公司  
赛福解码(北京)基因科技有限公司  
江苏鹏远生物科技股份有限公司

# 目 录

## CONTENTS

序 言 .....	8
-----------	---

### 第一部分 行业内涵 15

1.1 基因行业的价值底蕴及边界 .....	16
1.2 基因技术是战略前沿科技 .....	18
1.3 基因技术是生物经济基石 .....	20
1.4 赋能未来健康 / 农业 / 工业 .....	22

### 第二部分 发展环境和现状 24

2.1 国外基因行业市场环境、政策及现状 .....	25
2.2 国内基因行业市场环境、政策及现状 .....	29

### 第三部分 应用场景 34

3.1 生育健康：孕前、产前、新生儿筛查及罕见病诊疗 .....	35
3.2 肿瘤防治：早筛、伴随诊断和复发监测 .....	68
3.3 生物医药：细胞和基因治疗 .....	94
3.4 未来农业：农业生物育种 .....	102
3.5 重大传染病防控：病原分子诊断 .....	112
3.6 生物多样性：环境 DNA .....	117
3.7 从个人基因组到数字生命健康 .....	122
3.8 生物制造：合成生物 .....	132



## 第四部分 共性技术及生产制造平台 139

4.1 工具酶 .....	140
4.2 单细胞组学和空间组学 .....	143
4.3 基因检测技术及生产平台 .....	147
4.4 基因编辑技术及载体生产 .....	155
4.5 基因合成技术及合成仪 .....	160
4.6 生产自动化与智能化 .....	165
4.7 生物信息分析工具及数字技术 .....	169
4.8 数据库、样本库和大型人群队列 .....	172

## 第五部分 产业链供应链图谱 179

5.1 基因产业链供应链分析 .....	180
5.2 技术及产业创新案例 .....	186

## 第六部分 产业投融资分析 201

6.1 一级市场基因企业投融资分析 .....	202
6.2 基因领域并购及战略投资浅析 .....	208

## 第七部分 区域发展和产业园 210

7.1 区域发展和基因相关产业园区 .....	211
7.2 产业孵化器及加速器简析 .....	215

## 第八部分 行业发展趋势和建议 217

附录 1：NMPA 批准的基因检测平台 .....	220
附录 2：NMPA 批准的基因检测试剂 .....	221
附录 3：我国 NMPA 批准的细胞和基因疗法 .....	225
报告说明 .....	226
致 谢 .....	227

# 主创团队

## 基因慧简介

基因慧专注生物产业咨询和知识服务。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，基于产业数据库、专家智库和内容平台，提供产业规划、行研咨询、市场策划等服务。与 90% 头部基因机构合作连续七年发布基因行业蓝皮书，被国家产业报告收录，承担多个地区的生物产业规划，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
- ☆ 国家自然科学基金委《中国精准医学 2035 发展战略》报告执笔单位
- ☆ 广东省精准医学应用学会遗传病分会常委、政策研究应用分会常委
- ☆ 参与组织发布基因检测报告共识、临床基因检测全流程和自动化共识
- ☆ 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
- ☆ 参与基因、大数据、合成生物等主题的产业园区规划

## 主编简介

**汪亮**，基因慧创始人 & 主编，专注生物行业研究。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，2015 年创立基因慧，带领团队连续七年发布基因行业蓝皮书，承担多个地区的生物产业规划，执笔国家发改委《战略性新兴产业发展展望》、国家自然科学基金委《中国精准医学 2035 发展战略》等白皮书，受聘于中国遗传学会产业促进委员会委员、广东省精准医疗应用学会遗传病分会常委、深圳市科技专家库专家、哈尔滨工业大学（深圳）特聘教师等。

# 序 言

## 选择善良智慧之路，用科学浇灌生命之树

黄荷凤

中国科学院院士、浙江大学医学院院长

1995年，我见证了浙江省首例“礼物婴儿”的诞生（“配子输卵管内移植”的英文缩写“GIFT”，有“礼物”之意）。28年后的2023年，曾经的首例“礼物婴儿”也成为了一位妈妈。我再次见证新生命的诞生，仿佛有当外婆的感觉。

当年，我在产房手术室里听到孩子的第一声啼哭，深深地被吸引住，选择坚守在生殖妇产科领域，一晃几十年过去了。生育健康是人类繁衍永恒的课题，让每个家庭都拥有健康的宝宝，让每个母亲感受新生命的美好，是我们生殖妇产科医生们的初心，也是在科研上和基因科技等前沿学科交叉应用的价值魅力。

我们团队曾在国际上首次提出了“配子源性疾病”理论，将胚胎源性疾病的概念提前至配子发育生长阶段，认为精子/卵子或胚胎受不良环境暴露也可诱发表观遗传修饰的改变，最终影响成年期的健康。基于此，我们参与见证和建设了三级出生缺陷防控的很多工作。

在孕前，据报道，人类平均携带有2.8个隐性致病基因/人，孕前和孕早期单基因遗传病携带者筛查将极大减少出生缺陷发生率。这是我们非常提倡的，为此2024年我们在中华生殖与避孕杂志上发布《针对生育人群的携带者筛查实验室和临床实践专家共识》。

在产前，拓展NIPT（无创产前基因检测），进一步检测染色体微缺失微重复导致的疾病，即NIPT Plus是近年来的重大需求。此外，将目标单基因病与染色体异常同时纳入筛查，将极大提高检出率（60.7%），我们团队的这个发现以《基于游离DNA的前瞻性多种类遗传病产前筛查》为题发表在《自然医学》上。

在辅助生殖和新生儿方面，子代平均存在70.3个新发突变基因。据估算，新发突变



导致的单基因显性遗传病的人群发病率约为 1/270，远高于唐氏综合征。基于胚胎植入前的基因检测的辅助生殖技术将有效提高国民生殖健康。此外，近年我国在基于基因编辑干预罕见病（例如脊髓性肌萎缩症、先天性耳聋等）方面取得较大进展。

从孕前、产前到新生儿不同阶段，我们出生缺陷的防控机制及平台建设日趋成熟，其中对隐性疾病的筛查、诊断和基因疗法的干预等方面，基因科技发挥了关键核心作用。我们团队也建设了首个集问诊、检查、基因大数据分析、遗传解读等功能于一体的一站式出生缺陷防控平台，积极利用好基因技术做好基础研究、转化研究和应用。

同时，面对新的生活环境及现状，未来生殖健康任重道远。怎样减少新发基因突变，如何早期发现新发突变，特别是没有结构异常的新发突变，何时能有更强的检测能力，更快的检测速度以及更低的检测费用的筛查新技术，是我们非常希望看到和共同努力的方向。

作为医学工作者，在临床、科研和教育方面，我们和同道一起，致力于更了解生命，进一步减轻病人的痛苦，让人的生存质量更高，在这其中实现生命的价值。怀着这样的使命，新一代的年轻人需要专注学科、拓展新思路新技术，产学研用融合，基因慧连续七年发布这样的蓝皮书起到了很好的桥梁作用。无论技术如何变化，其中的基石和核心不变，即，选择善良的路，用心积累智慧，用科学深度和人文温度浇灌生命之树，传承医学精神，心怀国之大事，为全人类健康服务。

## 让新技术给人以希望之光，健康生育，优雅生活

卢光琇

中信湘雅生殖与遗传专科医院首席科学家、终身荣誉院长

优生是人类永恒的主题。优生，就是要让不能生育的夫妻能够生育，让能够生育的夫妻生育健康的孩子。如何优生，是每一个家庭每一对夫妻面临的重要问题。但这个问题不但成为许多家庭的痛，也成为一个重大的社会问题。据相关报告统计，我国育龄夫妇的不孕不育率已攀升至 15% 左右，出生缺陷的发生率在人群中高达 5.6%。因此，如何优生，这是需要所有家庭、需要全社会重视的问题。

自 1980 年投身优生事业，我看到过太多的眼泪，特别希望通过学习和探索，通过生殖医学和医学遗传学的技术，包括基因技术帮助每一个渴望孩子的家庭孕育健康宝宝。

44 年来，在从医服务和不断学习道路上，我和同仁及团队们见证了中国辅助生殖技术的从无到有，再到当下的蓬勃发展。1981 年我们建立了中国第一个人类冷冻精子库，1983 年，我们诞生了中国首例冷冻精液人工授精婴儿，这标志着我们在生殖医学领域迈出了坚实的第一步。随后，1988 年我们在国内诞生了两例试管婴儿，包括中国第一例供胚移植的试管婴儿，更是将我们的研究推向了一个新的高度。2012 年，我们建立了人类单细胞水平的高通量基因测序技术，并应用于胚胎植入前遗传学检测中，诞生世界首批经大规模平行测序技术出生的试管婴儿；2016 年，我们发明了能够区分正常胚胎与染色体易位携带者胚胎的显微切割-微测序技术，并命名为 MicroSeq 技术，诞生世界首例经 MicroSeq 技术排除染色体易位的试管婴儿；2019 年湖南首例排除地中海贫血基因并联合干细胞 HLA 配型移植成功的“天使宝宝”……

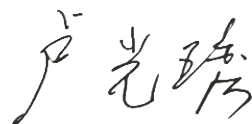
无数科学家、医学家和遗传学家将基因等生物技术应用到生殖医学、医学遗传，这是对无数渴望生育的家庭的希望之光。除了辅助生殖，我们也一直在关注和积极投入到罕见病防治、胚胎干细胞和遗传学肿瘤预防等工作。我们完成了 60 余万例染色体分析和 10 万余例遗传病的基因诊断。

我们团队在全国率先创新实施覆盖整个长沙市人群的遗传性罕见病综合防控项目，项目启动两年多来，长沙为 15 万余对育龄夫妇进行罕见病高风险筛查；我们开展干细胞研究，建立了全世界最大的人类胚胎干细胞库，库存人类胚胎干细胞 500 多株，包括 40 余株基因病和染色体病的胚胎干细胞系，为干细胞治疗和再生医学提供了重要的资源。此外，通过全基因组测序技术，我们也希望能找到与肿瘤相关的突变基因，通过胚胎植入前

遗传学诊断 (PGD) 进行科学预防。

在这条探索生命科学的道路上，我和我的同仁们都感到无比的荣幸和责任重大。我将继续带领我的团队，秉承科学精神，不断前行，为实现“优生优育”的宏愿而不懈努力。未来打造一条覆盖全生命周期的健康服务链，希望通过团队的努力，让每一个人都能健康地生活、优雅地老去。

利用基因科技改善人类的生育健康，预防和治疗遗传性疾病是我们的使命。如同基因慧连续七年公开《基因行业蓝皮书》来进行科普和连接，是基因慧的使命一样。基因慧的这本蓝皮书，已成为生命科学和生物技术的桥梁，在国内外产生了相当的影响力。而且，《基因行业蓝皮书》的发布，对于国家相关政策的制定有重要的参考作用，对于基因行业的发展有重要的推动作用。因此，值《基因行业蓝皮书》第七年公开发布之际，我欣然作序。



## 成为桥梁，自利利他，走在大道上

汪 亮

基因慧创始人 & 主编

六月，一个朋友问我何时发布蓝皮书，说侄儿要报考生命科学方向想参考。去年一个会议上北大一位老师介绍道，在坐的各位应该没有人没读过基因慧的蓝皮书吧。相关部门看了蓝皮书后，让我们写国内基因行业的定位本子等。这些让我们深感荣幸和惶恐。也是我们连续第七年发布基因行业蓝皮书的动力。感恩和精进。

从业 15 年，我们持续解读基因技术和产业。参与部委的白皮书、地方政府高新区的产业园规划和市场调研时，看到交叉迭代和跨界隔阂，发展困顿和愿景远大。

基因技术是未来健康、未来农业的核心技术平台，也是生物技术领域未来产业；从基因检测、基因治疗到基因合成以及未来的基因计算，基因产业具备从百亿元递进到万亿美元的市场规模。近 160 年的基因科学，50 余年的测序技术，30 余年的商业化赋能基因行业厚重的底蕴。

另一方面，以同一天成立的国内头部基因企业和互联网企业的市值类比来看，“吃喝玩乐”的市值规模是“生老病死”的约 500 倍。继 2018 年后，2023 年的经济周期正“扼杀”一批亟待输血来进行长周期研发的创新基因机构在摇篮中，或甚至带来潜在的行业发展进程风险。

从人类命运共同体和创新驱动发展的逻辑上，基因产业的脉络出现了诸多“断点”，为什么？

基因行业的本质是通过生物技术将生命数字化，结合数字技术来解读、修复或合成生命密码，来全景全时展示生命健康表盘，促进万物生长和制造。

宏观上，基因行业必须坚持创新驱动，通过技术驱动科学发现和产业发展；结合硅谷以及深圳的发展经验，创新的主体必须是基因企业，来提供更好的产品来拓展应用场景和规模，是保存和发挥基因行业百年底蕴的保障。

中观上，基因行业的三大领域和近三十个细分赛道的发展逻辑不同，过度同质化和低价策略将极大破坏业态的创新基石。进一步建立行业生态联盟，发布行业共识和规范细则，鼓励差异化发展，推动产学研真正融合，发掘规模化应用场景，促进政策制定关口前移，进一步开放创新试点，是提高国际竞争力的保障。

微观上，在获得宏观的创新支持和中观的产业生态良序支持下，头部企业如何真正建立商业模式标杆来引领行业可持续发展？应用方如何使得基因技术在终端真正惠及人民？创新平台如何建立世界级科技成果转化平台？是未来企业生存、应用价值拓展和平台建设的关键。

赋能必将回旋，破坏必将反噬。

目前基因检测面临市场拓展的洗牌，基因治疗面临创新孵化的关口，基因合成正成为新的招商热点。从2007年、2017年到2027年，基因技术产业即将迈入“3.0”阶段，从科研殿堂、临床应用到大众消费。想象一下，10年后的基因测量仪就在手腕或皮肤上毫米级薄膜，将“BT+IT+AI”结合，用DNA作为存储、基因作为线路来展示生命健康表盘，何其妙哉！

作为从业15年的基因人，基因慧团队秉持初心，推广生命科技，用数据看见市场。发大愿，迈小步，访专家智库，建产业数据库，发行业蓝皮书，促进技术转化和产业发展。今年的蓝皮书基本重写，您可以从中基本了解基因行业的政策、技术、应用、产业等概貌。感恩行业专家的指导鼓励和合作伙伴的支持，才使得蓝皮书免费呈现和传播。同时因为时效性及我们自身局限，蓝皮书难免有不足，欢迎不吝指正，反馈给我们（[info@genonet.cn](mailto:info@genonet.cn)）。

十年后，山顶相逢。

在生命科技发展的浪潮中，华大智造以生命科技核心工具缔造者为使命，致力于让全球用户享受到更便捷的、一站式的多组学工具，推动行业实现从生物制造到生物智造、从科学范式到产业范式、从人人基因组到人人多组学的跃迁式发展。我们期待着，与行业同仁一齐奔向“SEQ ALL”的宏伟目标，开怀迎接生命科学的 6D 时代！

——华大智造 CEO 牟峰

2023 年，肿瘤基因检测行业经历了众多挑战与变革。对于从业者，这既是一场考验，也是新的思路和方向。作为基因甲基化检测技术的引领者和推动者，鹞远生物始终保持创新意识和进取精神，在逆境中寻找突破口，在技术和商业中寻找平衡点，为肿瘤患者带来全周期检测解决方案，助其延长生命周期、改善生活质量。我们深信，人类对于基因检测应用的探索才刚刚起步。未来，随着应用领域的拓展和潜在市场的开发，基因检测行业还将蓬勃向上。我们期待能与更多同行者一起砥砺前行、共创未来。

——鹞远生物董事长兼 CEO 张江立

我国基因产业经过十余年的发展，从产业上游到下游的基础基本形成，面向未来，行业需要拥抱变化，探索人工智能垂直领域大模型的研发与破解双十原则的新药创制新模式，实现数字产业化，回归战略性新兴产业本质，科技创新驱动产业发展。星云基因作为国内基因检测领域数字化的先行者，致力于通过生物技术（BT）与信息技术（IT）创新融合发展，推动产业数字化革新，不断拓展现有市场的边界，满足市场未被满足的需求，为基因检测行业率先探索出一条数字化发展之路。

——星云基因科技有限公司董事长 刘志岩

过去的近十年，基因科技正以前所未有的活力与潜力，引领着遗传 / 罕见病领域的新纪元。作为这一领域的积极践行者与探索者，赛福基因以基因大数据为驱动，致力于遗传 / 罕见病的筛查和临床辅助诊断平台体系化建设，并通过基因数据与动物模型的结合深度赋能临床科研探索以及罕见病药物研发进程。我们相信未来十年，围绕人类全生命周期的基因创新技术与产品将不断涌现，不仅能使出生缺陷率持续降低，还能为遗传 / 罕见病患者治疗以及老龄化人口疾病预防找到更有效的解决方案。赛福基因将全面助力国民健康发展规划，为 2035 年远景目标的实现贡献力量。

——赛福基因创始人 & CEO 余伟师

第一部分

# 行业内涵

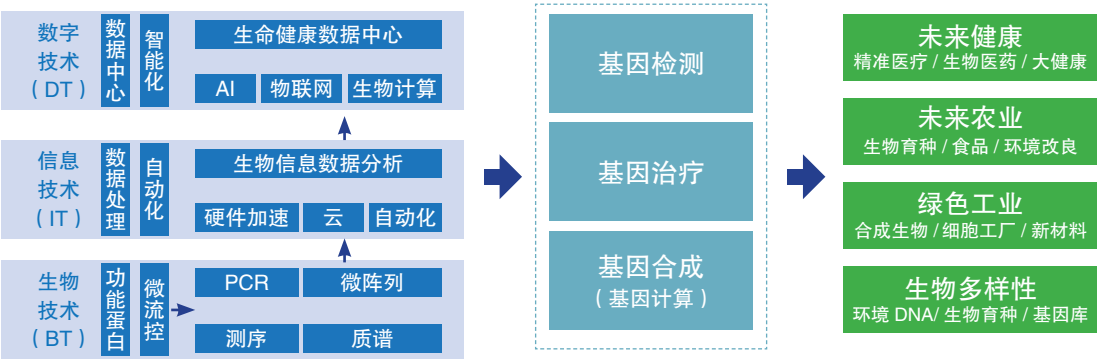
---

## 1.1 基因行业的价值底蕴及边界

基因行业的本质是生命数字化，通过翻译和学习生命编码语言，来以高分辨率、多维以及实时技术来展示生命健康的特征并在规范框架下加以改造，应用于未来健康、未来农业和绿色工业等。

整体上，基因行业作为生命科学前沿方向，融合了分子生物学、生物信息学等交叉学科，作为核心生物技术，快速迭代且不断延展应用边界，从科研服务走向临床及工业服务，是全球多个国家的战略性新兴产业和未来产业，极具丰富的价值底蕴和想象空间，在生物安全边界内不断增长出更大规模的应用市场。

图 1：基因行业的内涵



信息来源 / 基因慧

从学科上，基因组学是生命科学前沿方向，主要是研究核酸序列和结构的解读、改造、合成、功能发现以及生物计算等。基因组学融合了分子生物学、医学遗传学、生物信息学、生物化学等学科，与生物物理、高等数学、计算机科学以及人工智能等密切相关。



图 2：基因科技领域的大家举例



## 信息来源 / 基因慧

从技术上，基因技术属于生物技术，包括聚合酶链式反应(PCR)、生物芯片(micorarray)、酶、高通量测序(NGS)、单细胞、基因编辑、基因合成等技术。不同技术互为补充。基因技术与信息技术(IT)及数字技术(DT)紧密结合。

从应用上，基因行业包括基因检测、基因治疗和基因合成三大核心技术方向，分别对应精准医疗、生物医药和合成生物三大热点领域，从基因数据的“读”、“改”和“写”角度逐步深入应用。

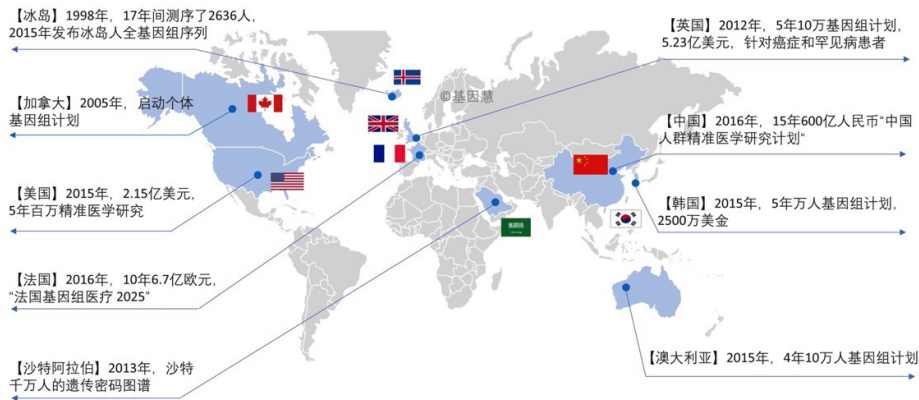
从产业上，基因产业是未来产业，自1990年人类基因组计划而加速。其中，基因检测在中期阶段，2007年形成科研服务市场，2014年进入临床阶段，2020年在大规模应用感染疾病的防控中得到了应用；基因治疗在早中期阶段，与生物医药密切相关；基因编辑植物育种获得品种审定；基因合成在早期阶段，为合成生物及生物制造提供共性技术工具。基因行业的边界是生物安全、生命伦理和数据隐私等合规要求，属于强监管领域。

## 1.2 基因技术是战略前沿科技

基因技术除了从基因检测、基因编辑到基因合成等不断迭代的技术特点外，还通过高通量测序等工具将基因序列解析成结构化文本，结合数以百万级人群队列研究，使得 BT 具有与 IT 类似乃至更大的规模效应。正如互联网的初始来自美国国防部高级研究计划管理局 1969 年联合研发的阿帕网，加速了信息技术、计算机以及人工智能的广泛应用；基因组学的初始来自美国能源部于 1985 年推动的人类基因组计划草案（由 Sinsheimer 等科学家 1985 年提出，1990 年启动，2003 年正式完成），加速了基因等生物技术（BT）、生物医药以及合成生物的应用和产业化。

基因行业的核心基础设施是数据库。2015 年前后，冰岛、英国、美国、中国和阿联酋等国家陆续开展十万级的大规模人群队列研究（基因组计划），为基因科技研究和应用积累了丰富的数据库。

图 3：各国开展的大规模人群基因组计划的部分举例



信息来源 / 基因慧

在我国，2021 年发布的“十四五”规划明确将“基因技术”作为科技前沿攻关领域和未来产业，同年，首部生物经济五年规划出台。2023 年，由中国科学院和国家自然科学基金委员会部署的《中国精准医学 2035 发展战略》发布；2024 年，生命科学、生物制造作为新质生产力核心内容被写入政府工作报告，同年农业农村部发布首个植物基因编辑安全证书。对外开放中，我国允许在北京、上海、广东等自由贸易试验区选择符合条件的外资企业在基因诊断和基因治疗领域扩大开放试点等。

在国际上，白宫政府于 2023 年公布《美国生物技术和生物制造的明确目标》，提出 5 年内对 100 万种微生物进行基因组测序，并深入了解至少 80% 新基因的功能；美国《关键与新兴技术清单（2024 年）》多处提及基因组学；英国于 2022 年提出针对基因编辑的《基因技术法案》仅一年后即生效；欧盟早在 2007 年将基因治疗纳入《先进技术治疗医学产品法规》。

### 1.3 基因技术是生物经济基石

在气候变化、生物多样性丧失、数字化转型及人口老龄化等全球挑战下，发展高质量的、绿色、低碳的经济已成为多个国家的共识。其中，生物经济是发展重点，而生物经济的基石正是基因产业。

2000年，克林顿政府发布报告《促进生物经济革命：基于生物的产品和生物能源》；2009年，国际经济与合作发展组织发布《2030年生物经济：制定政策议程》报告；2012年奥巴马政府发布《国家生物经济蓝图》；2012年起，欧盟连续多年发布欧洲生物经济相关战略白皮书；2021年，我国发布首个生物经济五年规划；2022年，拜登签署行政命令《国家生物技术和生物制造计划》，提出将生物技术与海量计算能力和人工智能相结合；2024年，白宫宣布成立由12个部委组成的国家生物经济委员会。同年，欧盟发布《2025-2027年地平线欧洲战略计划》，提出在清洁能源、生物多样性、健康、粮食等方面应用生物技术。

生物经济的本质，是以生命科学和生物技术为驱动，以生物安全为边界，保护开发利用生物资源，并深度融合医药、健康、农业、林业、能源、环境、材料等产业。生物经济的核心要素包括：生物资源、生命科学、生物技术和生物产业。其中，基因作为前沿生命科学和生物技术，在有效保护和利用生物资源基础上，发展出基因检测、基因治疗、基因合成等相关产业，在医药、健康、农业、公共卫生安全等方面展现出从百亿元到千亿元级规模的应用前景。

图 4：基因科技与生物经济息息相关



信息来源 / 基因慧

在基因检测领域，应用场景从科研服务逐步深入临床诊断，将迈向消费级居家检测，目前全球市场规模超过 200 亿美元；在基因治疗领域，近三年在生物医药研发合作及并购金额超过 100 亿美元；以基因合成为底层技术的合成生物逆势获得资本认可，市场规模预估过 800 亿美元。

## 1.4 赋能未来健康 / 农业 / 工业

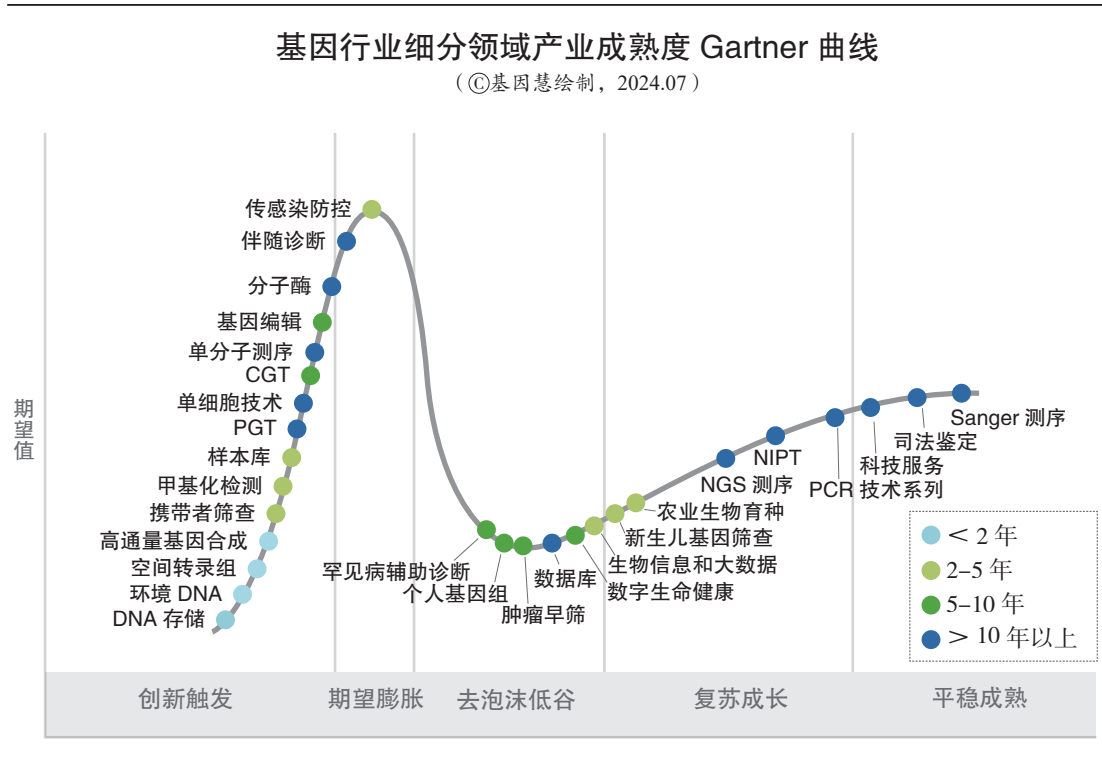
基因产业作为生物经济的基石，除了形成未来产业规模，也作为其他产业的重大技术支撑，在未来健康、未来农业、绿色工业等多个领域都展现出重大的应用价值及潜力。

在未来健康的临床医疗领域，基因技术应用生殖健康筛查、肿瘤治疗、遗传病、罕见病以及感染性疾病诊断等。以生殖健康为例，携带者筛查、无创产前筛查（NIPT）、胚胎植入前遗传学检测、新生儿筛查几乎覆盖全生命周期。其中，NIPT作为基因技术应用典范，在多个省市的民生工程累计服务超过5000万名孕妇，并出口海外；孕前携带者筛查有望准入市场；胚胎植入前遗传学检测的市场增长率近50%。肿瘤治疗方面，基于基因检测的伴随诊断已纳入治疗指南，与抗肿瘤药物同步研发及上市；基因治疗纳入全球前十大药企的研发管线。在健康筛查领域，基因技术在健康体检、直接面向消费者以及医院端的肿瘤早筛等方面均有不同程度的应用。例如，基于实时荧光PCR和NGS的结直肠癌早筛分别于2015年、2020年上市。

在未来农业方面，基因型选择、基因编辑、合成生物等技术实现新一代生物育种及土壤改良，缩短约1/3育种世代间隔；2023年4月，我国农业农村部发放首张植物基因编辑生物安全证书。同月，英国政府颁布《基因技术法案》，允许通过基因编辑来实现动植物精准育种。

在绿色工业方面，环境DNA（eDNA）应用到土壤检测、生物多样性基线调查、港口监测等；基于合成生物开发生物基材料在医药原料、农业食品、生物材料等方面应用已落地大规模生产基地。此外，基因技术在司法安全、生物多样性、深海空天开发等方面具有重大应用价值。

图 5：基因行业细分领域产业的成熟度



信息来源 / 基因慧

第二部分

# 发展环境和现状

---



## 2.1 国外基因行业市场环境、政策及现状

### （一）市场环境

（1）**市场需求**：从社会需求角度，全球气候及环境变化亟需生物能源等可再生清洁能源，老龄化社会加大恶性肿瘤等疾病的个性化诊疗及预防需求，粮食安全的挑战期待生物育种的创新方案，日益增强的健康消费需要更加普惠的生命健康管理产品；从经济角度，以生物技术驱动的生物经济是整合 BT、IT 和 DT 的循环高效经济形式；从医疗角度，液体活检等技术针对肿瘤异质性有效助力疾病分型、精准用药以及新药研发；从科研角度，基因组学、单细胞、空间组学等带来对生命更高分辨率认识和多维研究路线；从生物安全和公平就医角度，基因技术有效解决重大传染病监测及筛查、生物多样性保护及入侵物种监测、罕见病群体的精准诊疗等。

（2）**宏观因素**：各国基本对基因技术持保守鼓励的政策，希望通过基因技术解决医疗健康、农业、能源、材料等需求的同时加强管理生物安全；全球经济下行带来企业研发投入及运营的压力；地缘政治较大影响技术及人才交流、投融资的资金流动以及供应链网络等；消费者以及大部分决策者对基因技术缺乏足够的认识，生命科学的科普培训重要性日益凸显。

（3）**行业成熟度**：从全球来看，基因技术在早中期发展阶段，主要集中在发达国家和部分发展中国家，在地理区域和赛道上呈现出较大的不均衡。基因检测最为成熟，逐步深入应用到临床诊疗和农业育种等；基因治疗在应用初始阶段，是生物医药的前沿方向；基因合成在从科研向技术转化阶段，部分开始应用在化工及医药原料等领域。

（4）**供应链**：目前基因行业原料主要集中在跨国生命科学头部机构（例如赛默飞、罗氏、丹纳赫等）。基因检测的生产设施集中在华大智造、因美纳（Illumina）、牛津纳米孔（ONT）、齐碳科技等少数头部机构，同时随着核心设备测序仪的专利开放，测序仪创新企业近年激增；基因治疗的基因编辑技术主要集中在美国院校机构孵化或转化的企业，基因治疗载体的 CDMO 生产平台逐步增多；基因合成的原材料和基因行业其他领域有较大的重叠，关键平台是从寡核苷酸合成发展到高通量基因合成仪，前者比较成熟，后者刚投入市场。

（5）**竞争与合作**：目前基因行业内竞争激烈，尤其是基因检测同质化严重，不同技

术间相互补充（比如 PCR 和 NGS 等），但具有较大不可替代性；云平台（阿里云、华为云、火山引擎等）和跨行企业（例如海尔医疗、华润生命科学等）近年下场参与基因产品和配套开发，尚在初级阶段；基因行业内头部测序平台和药企开展生态合作，产学研及行业协会联盟的协作需进一步落到实处，加速协助制定专家共识、标准、规范、指南等；由于技术驱动的偏好，基因行业亟需与业外展开更广泛深入的合作，为产品设计及商业模式打开新局面。

## （二）行业监管政策

各国对基因行业监管政策不同，细分赛道的监管也有较大差别。相对而言，在经济发达地区，基因产业作为战略性新兴产业或未来产业有较大的空间。在监管规范和探索上，欧美相对走在前面。整体节奏上，基因编辑、基因治疗及合成生物近年得到较大力度的推广，基因检测由于相对成熟从而对合规等更为严格，生命伦理和生物安全方面的监管也逐步收紧。

基因检测方面，2023–2024 年的海外临床基因诊断及筛查准入的新产品的数量降低，但主要集中在具有创新性的产品上。FDA 通过 DeNovo 审查程序批准了 Invitae 公司的首款遗传性肿瘤基因检测产品（II 类，47 个基因，覆盖 22 种遗传性肿瘤综合征）。同时，默沙东（MSD）的抗 PD-1 单抗帕博利珠单抗（“K 药”）获得 FDA 的完全批准，针对高度微卫星不稳定性（MSI-H）或错配修复缺陷型（dMMR）实体瘤，这将进一步拓展了相关基因检测产品的应用。

基因编辑方面，2023 年，英国率先在欧洲国家放宽基因编辑，颁布《基因技术法案》允许在英格兰使用基因编辑对动植物进行精准育种并商业化，免于基因改造生物（GMOs）的监管要求，同时在欧洲其他地区基因编辑与转基因一样受到更严格的监管。2024 年，美国 FDA 发布了基因编辑植物食品上市前自愿通报的行业指南；瑞士联邦环境局批准基因编辑春大麦首次进行为期三年的田间试验。

基因治疗方面，截至 2024 年，超过 50 款基因治疗药物获批（包括体外基因疗法、基于病毒载体的体内基因疗法、小核酸药物等）。其中，近年值得关注的基因疗法包括：首个针对营养不良型大疱性表皮松解症（DEB）的基因疗法 Vyjuvek，针对异染性脑白质营养不良儿童患者的基因疗法 Lenmeldy 获得 FDA 批准上市；加拿大卫生部批准血友病 B 成人患者的基因疗法 Beqvez；需注意的是，首个针对杜氏肌营养不良（DMD）的基因疗法

Elevidys 在 2023 年 6 月获得 FDA 加速批准后（临时授权），在 10 月被宣布 III 期验证性临床研究未达主要终点，这款疗法是 Sarepta 从罗氏以 11.5 亿美元首付款和 17 亿美元里程碑付款的交易额获得 Elevidys 在美国以外地区的商业化权利。

在生命伦理、数据安全和生物安全方面，欧美近年较关注本土产业保护，密集出台了相关政策文件。例如美国 2024 年颁布《关于防止受关注国家访问美国人的大量敏感个人数据和美国政府相关数据的行政命令》，将可能影响业内大量公开基因数据库的访问。欧盟于 2023 年 6 月发布《欧洲经济安全战略》，称可以考虑对生物技术、人工智能等技术实施出口管制。

### （三）国外基因产业现状概览

从全球角度，得益于技术的进步，基因及相关生命科学发现和产业有一定的进展，同时行业的平台设施和革命性突破有待进一步投入。

在科学发现方面，长读长测序、基因编辑等新兴技术和大规模人群数据获得对生命更高的分辨率和更多维的认知及改造。例如，在“端粒到端粒（T2T）”联盟发布最新版人类参考基因组 T2T-CHM13 后，T2T 联盟结合 PacBio HiFi 和 ONT 长读长测序技术发布人类 Y 染色体完整序列（Rhie, A et al. Nature, 2023）；苏格兰癌症研究所和美国纪念斯隆凯特琳癌症中心（MSK）团队联合通过将线粒体（mtDNA）编码基因变异引入小鼠黑色素瘤模型，发现 mtDNA 突变高水平（>50%）患者对免疫检查点阻断疗法的反应率提高约 2.5 倍（Mahmood et al. Nat Cancer, 2024）。美国 All of Us 项目公布美国各地超 24 万个基因组数据（Nature 627, 2024）以及英国生物样本库（UKB）开放 50 万人全基因组测序（WGS）数据，将促进全球的基因技术交流、协作和开发应用，特别是为常见疾病的病因研究和潜在治疗靶点选择方面提供重要的基因组学证据。

技术上，基因组、单细胞组、空间组学等相关基因技术逐步迭代，并与人工智能（AI）结合深度发掘多组学生物信息。瑞典卡罗林斯医学院团队发明在单细胞水平检测染色体外环状 DNA（eccDNA）的技术 scCircle-seq，可以检测罕见的 eccDNA（Chen et al. Nat Commun, 2024）；新加坡基因组研究所的团队发布可对细胞类型和基因表达进行原位分析的空间转录组学方法 FISHnCHIPs，获得与单基因 FISH 相似的空间信息，且灵敏度提高 2–20 倍（Zhou et al. Nat Commu, 2024）；应对大规模空间组学数据处理的开放式和通用数据框架 SpaticalData 在 *Nature Methods* 上发布，基于通过统一和可扩展的多平台数据格式和程

序接口，方便科学家进行空间注释和跨模态聚合及深度学习模型训练 (Marconato et al. Nat Methods, 2024)；英伟达 (NVIDIA) 的最新的 BioNeMo 模型通过分析细胞功能相关的 DNA 和 RNA 序列可以预测药物分子结合及蛋白质结构变化，计划通过 AWS HealthOmics 平台提供基于云的企业服务；在基因编辑方面，美国 AI 蛋白质设计初创公司 Profluent Bio 发布全球首个开源的 AI 生产的基因编辑器 OpenCRISPR-1。在基因合成方面，由中国、美国、英国、新加坡、澳大利亚等多国于 2011 年联合启动的“酵母基因组合成计划 (Sc2.0 Project)”在 2023 年 11 月取得里程碑突破，Sc2.0 团队已合成酵母的全部 16 条染色体，以及一个全新合成的 tRNA 染色体，并构建了一种包含 50% 合成 DNA 的酵母菌株，表现出活跃的增殖和正常的细胞形态、长度和形状 (Yu Zhao et al. Cell, 2023)。荷兰癌症研究中心的 Wouter Scheper 联合合作团队开发一项技术实现一美元合成 T 细胞受体 (TCR) 基因，创建了多克隆合成型 TILs，为实体瘤患者创建个性化的细胞疗法打下基础。

应用上，2024 年 4 月，FDA 肿瘤药物委员会宣布同意将 MRD (微小残留病灶) 作为多发性骨髓瘤临床试验加速批准终点。单分子测序展现出遗传病诊断方面的应用潜力；Editas Medicine 公司公布用于治疗 Leber 先天性黑蒙 (LCA) 的基因编辑疗法 EDIT-101 的 I/II 期临床试验结果，在 14 名试验参与者中近一半人的报告视力获得明显改善，包括 2 名儿童。

产业上，作为绝大部分尚未盈利的基因技术企业，在过去一年受到现金流及研发投入相关的重大挑战，在新产品、投融资和上市等方面进展趋缓，并购持续发酵和发生。例如，以 35 亿美元在 2021 年上市的 23andMe 面临退市；知名的基因检测公司 Invitae 于 2024 年 4 月被美国第三方独立实验室 (ICL) 巨头 LabCorp 以 2.39 亿美元收购；同月，布鲁克 (Bruker) 公司宣布以 3.93 亿美元的现金收购 NanoString，后者的基因表达分子和空间转录组学补充前者的空间蛋白质组学。与此同时，新兴领域的企业也呈现一定的增长，例如液体活检公司 Freome 于 2024 年 2 月完成由罗氏诊断领投、Quest 等跟投的 2.54 亿美元的融资。以 QCT 技术面向 NIPT 和肿瘤基因检测应用的 BillionToOne 公司，在 2024 年完成两轮总计 2.7 亿美元融资，估值超过 10 亿美元。

## 2.2 国内基因行业市场环境、政策及现状

### （一）市场环境

**（1）市场需求：**针对我国当下发展阶段和重点，基因技术定位于未来产业。在宏观上，解决生殖健康、预防医学、公平就医、粮食安全、传染病防控等重大的战略需求；在个体上，由于科普推广及市场宣导等层面的局限，基因技术尚未形成刚需的认知。尽管大部分基因技术仍需优化，但过去几年，基因技术在生殖健康、出生缺陷防控、肿瘤伴随诊断、感染病防控方面展现出刚需的供应能力或潜力。例如，自2013年无创产前基因筛查先后被深圳、长沙、天津、黑龙江等多个省市级政府纳入医保和民生项目，出口服务阿联酋、沙特等海外地区；2011年，国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心（CMDE）发布《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）》；2019年起，核酸检测在重大传染病病原鉴定、筛查、溯源等方面展现出核心价值。此外，基因技术作为结构化、大规模、数字化的生命信息，在合规的框架下，与人工智能、数字健康、智能农业等正呈现出技术融合和高附加值服务的市场价值。

**（2）宏观因素：**我国的基因行业受宏观因素较大影响，核酸检测期间大规模投入和上市收紧之间形成较大的财务指标等差距，推迟了多个基因企业筹备上市的进展；经济下行快速波及一级市场融资，阻碍正在关键期的研发投入和产品上市，特别是具备较大优势的国有资本以招商为主导，缺乏风险投资和战略投资；利好的一面是，核酸检测在我国从技术层面快速普及了基因检测的价值；部分供应链环节早年受到国际市场的压力，倒逼我国基因企业自主开发，形成了一定的核心竞争力。

**（3）行业成熟度：**我国基因行业基本处于与世界先进水平并跑的阶段，特别是基因检测的上游生产、生物信息和遗传病检测领域；但是在生物数据库建设、基因治疗的基因编辑技术开发及临床试验、基因合成技术的下游应用等方面存在一定差距。

**（4）供应链：**国内基因检测供应链基本完备，特别是上游制造打破原有的垄断，较大优化了成本，形成新的头部格局，同时一批新的测序仪、单细胞生产设备厂商等近年快速融资和产品上市，但是组学参考数据库严重依赖国外；基因治疗和基因合成的底层核心供应链尚不完备。

**（5）竞争与合作：**目前国内基因检测存在较大同质化竞争，包括专利开放后的高通

量测序仪设备扎堆开发，集中在热点癌种 panel 的肿瘤基因检测，以及以体检为入口的单病种筛查产品等。同时在专业对口人才基数较少情况下面临与 IT、AI 领域的人才竞争；市场亟需进一步的技术及产品创新外，细分赛道应以投资组合及联盟形式加强协作快速形成行业规范并吸引和培育人才。以技术为主要背景的基因行业开放度不够，需进一步跨界融合，将技术与产品、营销和商业模式互补合作以及并购整合。

## （二）行业监管政策

近年来，我国基因行业监管在鼓励式保守框架下稳步推进，整体上比较关注生物安全、人类遗传资源（“人遗”）管理和生命伦理审查等方面。生物安全在 2021 年立法后将进一步细化；自 2024 年 5 月 1 日起，人遗的行政审批与伦理审查合并到卫健委管理，缩短监管路径，实施细则相对此前的指南有所放宽；2023 年，国家卫健委联合多部委发布《关于印发涉及人的生命科学和医学研究伦理审查办法的通知》，明确设立伦理审查委员会且需获得研究参与者的知情同意。

**（1）基因检测方面：**在国内基因产品审批方面，更注重技术创新和多元化。在 NGS 方面，较为瞩目的审批包括首个基因检测大 Panel——来自世和基因的“非小细胞肺癌组织 TMB 检测试剂盒（可逆末端终止测序法）”，通过高通量测序技术检测 425 个基因并计算肿瘤突变负荷（TMB），这充分发挥了 NGS 的高通量优势且契合时下的免疫治疗；此外，来自安诺优达、华大基因、贝瑞基因的 CNV-Seq 产品在 2024 年第一季度获批——基于 NGS 技术检测常染色体和性染色体非整倍体、片段缺失等。设备方面值得关注的是华大智造的测序仪 DNBSEQ-G99 获批，为临床中小通量测序提供更多平台的选择。

除了 NGS 技术外，核酸质谱、生物芯片、荧光 PCR 等技术推动了临床 IVD 产品获批。2023 年，首个基于核酸质谱技术的药物基因组检测（PGx）试剂盒获批——来自先声诊断的“人 CYP2C19 基因分型检测试剂盒”；同年，首个术前甲状腺结节基因检测产品获批——来自睿璟生物的“人 BRAF/TERT/CCDC6-RET 基因突变检测试剂盒（荧光 PCR 法）”；2024 年，首款基于外泌体技术的卵巢癌体外诊断产品获批——来自思路迪诊断的“人外泌体 CA125、HE4、C5a 检测试剂盒”；首款基于微阵列芯片技术的染色体拷贝数变异检测试剂盒正式获批——来自博圣智造的“染色体拷贝数变异检测试剂盒（微阵列芯片法）”。

胚胎植入前遗传学检测也是近年重点。2024 年国家卫健委继续更新《经批准开展人类辅助生殖技术和设置人类精子库的医疗机构名单》，其中，经批准开展人类辅助生殖技

术的医疗机构从 2023 年公布的 559 家增长至 2024 年公布的 602 家<sup>[1]</sup>。

**（2）基因编辑和基因治疗方面：**近年的基因编辑相关政策利好。2023 年 4 月，农业农村部发布《农业用基因编辑植物评审细则（试行）》后，并发布首个植物基因编辑安全证书——来自山东舜丰生物的“突变 gmfad2-1a 和 gmfad2-1b 基因品质性状改良大豆 AF15-18-1 生产应用的安全证书”；2024 年 5 月，首个主粮基因编辑安全证书发放——来自苏州齐禾生科的基因编辑小麦（同期舜丰生物的基因编辑玉米获批）。此外，转基因粮食作物迈入商业化。2023 年 12 月，首批转基因玉米大豆种子获得农业农村部的生产经营许可证，涉及 26 家企业（此前只有抗虫转基因棉花和抗病毒木瓜实现产业化生产）。

基因治疗与前沿生物创新药方向，是我国支持生物医药、罕见病治疗的重要产业之一，也是作为我国放宽科技创新领域外商投资准入试点的重要领域。在 2024 年 3 月，国务院办公厅印发的《扎实推进高水平对外开放更大力度吸引和利用外资行动方案》中，允许北京、上海、广东等自由贸易试验区选择若干符合条件的外商投资企业在基因诊断与治疗技术开发和应用等领域进行扩大开放试点。对于基因治疗的安全性，重点关注宿主细胞残留 DNA 片段可能带来的传染性 or 致瘤性风险。国家药品监督管理局药品审评中心（CDE）在 2022 年发布的《体内基因治疗产品药学研究与评价技术指导原则（试行）》中明确指出，建议尽量将残留 DNA 控制在 10ng/剂内，DNA 残留片段的大小控制在 200bp 以内。

**（3）基因合成方面：**以基因合成为底层核心技术的合成生物，近年来不仅写入我国各地方政府的支持生物医药文件中，也作为生物制造的重要内容写入新质生产力，成为独立产业来招商培育壮大，北京、上海、深圳、天津、杭州、常州等地政府纷纷出台专项产业扶持政策。由于基因合成技术的产业化在早期，尚未有独立的基因合成相关监管体系。可以关注的热点是，2023 年科技部发布的国家重点研发计划“生物与信息融合（BT 与 IT 融合）”以及“合成生物学”重点专项。

### （三）国内基因产业现状概览

由于基因产业整体处于不盈利阶段，在政策准入框架下以产品为驱动。随着一级和二级资本市场收紧以及其他市场因素，2023-2024 年面临较大的运营挑战。但是在完整的产业链布局和头部机构雄厚的研发及资金基础上，重点领域先进技术和产品稳步前进。同时，在 2024 年 6 月，伴随三大交易所 IPO 受理和上会全部恢复，以及北京及上海先后成立总

[1] <http://www.nhc.gov.cn/wjw/fzszjg/list.shtml>

规模 500 亿元、890 亿元的产业投资基金后，国有资本加码生物赛道的战略投资，在出清劣币后有望逐步回归良性发展。

在生命科学领域，基因合成、代谢组等方面有新的发现。在酵母基因组合成计划 (Sc2.0 Project) 完成里程碑成果中，中国科学院深圳先进技术研究院、华大生命科学研究院等单位联合合作单位承担了酵母 2 号、7 号、13 号染色体的从头设计与全合成，约占项目总合成量的四分之一；我国主导制定的首个合成基因质量控制国际标准发布 (ISO 20688-2:2024)；芬兰奥卢大学的 Minna K. Karjalainen 课题组在 *Nature* 上发表超过 13 万人的循环代谢特征与全基因组关联研究成果，发现了 400 多个独立的基因位点并确定了其中可能的因果基因。

技术应用方面，空间转录组 / 时空组学、超灵敏捕获探针、基因编辑等技术进展较快。基于单分子测序的单细胞测序的基因捕获数量跃升到 8000 genes/cell。中国科学院动物研究所和北京干细胞与再生医学研究院开发了使用 RNA 供体进行大片段基因精准写入的 R2 反转座子工具 (PMID: 38981481)；清华大学生命学院研究人员在 *Science* 杂志发表基于 RNA 核酶的基因编辑工具 (PMID: 38301022)；斯坦福大学团队在 *Science* 杂志发表人脑与鼠脑从出生到衰老的近 100 年的三维基因组图谱 (PMID: 37676945)；中国遗传学会遗传诊断分会、中国妇幼保健协会生育保健分会、全国产前诊断技术专家组等联合合作单位分别发布了三项携带者筛查的专家共识。2023 年 9 月，近三万名新生儿筛查前瞻性队列研究成果显示，基因筛查结合串联质谱筛查氨基酸、有机酸、脂肪酸类的代谢性疾病的灵敏性和特异性分别达到 73.91% 和 99.98% (PMID: 37656460)；Bio-Rad Laboratories 发布首个超灵敏多重数字 PCR 检测产品，其中核心技术来自中国本土企业阅尔基因的抑制探针置换扩增 (BDA) 技术；鹄远生物的张琨教授团队开发多重 RNA 原位杂交技术 DART-FISH，实现等温和无酶解码，可以在厘米大小的人体组织中分析数百至上千个基因；国内首个基因工程改造的活菌产品 (活体生物药 LBP) AUP1602-C 治疗糖尿病足溃疡的新药临床试验申请获批；谷歌 DeepMind 与 Isomorphic Labs 联合在 *Nature* 杂志上发布最新人工智能模型 AlphaFold3，能够对蛋白质、DNA、RNA、小分子、离子和共价修饰进行复合物结构预测且准确性远超以往水平 (PMID: 38718835)。

产业方面，尽管面临一级市场资金大幅收缩的压力，国内基因产业在部分领域取得了一定进展。赛道方面，专注感染病原分子诊断的杰毅生物完成数亿元 C+ 轮融资；专注遗传病基因检测的韦翰斯生物完成 B1 轮近亿元融资；专注细胞和基因治疗的深圳细胞谷获得近亿元的天使轮和 Pre-A 轮增资扩股；测序仪制造赛道在 2023 年获得融资综合超 10 亿元，包括齐碳科技、赛纳生物、真迈生物、今是科技、赛陆医疗、万众一芯、铭毅智造、



梅丽科技、普译生物、溯源基因、德运康瑞（单细胞平台）、墨卓生物（单细胞平台）等；同时，测序仪头部企业华大智造除了拓展国内生态圈，积极出海，标志性临床测序仪 DNBSEQ-G99 获批并获得欧盟 CE 认证，与阿联酋 Prepaire Labs 合作签约中东首台超高通量测序仪 DNBSEQ-T20；值得关注的是，国内很多 IVD 公司在布局自己测序仪的开发，比如圣湘生物（入股真迈生物）、安图生物（战略投资梅丽科技）、菲鹏生物（收购 Sequlite Genomics）、亚辉龙（自研，大道测序）、基蛋（自研，江苏新序）等等。2024 年 7 月，我国肿瘤基因检测头部机构鹧远生物完成新一轮超亿元战略融资，合成生物企业慕恩生物完成 3 亿元 C+ 轮融资；遗传病 / 罕见病精准防控与诊疗公司赛福基因于 2024 年 5 月完成亿元 C 轮融资；新兴技术领域，以质谱联合多组学为特色的中科新生命完成数亿元 C 轮融资；以代谢联合多组学为特色的迈维代谢完成 B 轮融资。

第三部分

# 应用场景

---

### 3.1 生育健康：孕前、产前、新生儿筛查及罕见病诊疗

近年，全球人口呈现老龄化，我国群体生育观念转变为少生优育<sup>[1]</sup>，人口结构面临较大挑战，同时由于高龄生育以及遗传因素、环境压力、病毒感染、自身免疫性疾病等因素，总体上全球出生缺陷率增加（出生缺陷是导致死胎、胚胎流产、婴幼儿先天畸形和死亡的主要原因）<sup>[2]</sup>。我国预计在 2035 年前后进入重度老龄化阶段，2022 年起人口首次出现负增长（-0.60‰），2023 年出生人口继续降低 54 万人至 902 万人，负增长率拉大到 -1.48‰。提高生育健康，降低出生缺陷是当下重大的研究及应用课题。

广义的生育健康包括育龄人群健康管理、生殖健康和新生儿筛查及照护等。基因技术贯穿生育健康全周期管理，通过孕前 / 产前携带者筛查、无创产前 DNA 检测（NIPT）、胚胎植入前遗传学检测（例如 PGT）、新生儿筛查、基因治疗（后续章节单独阐述）等应用，深度参与及优化综合防治出生缺陷体系，赋能积极生育支持，促进生育健康，具有重要且长远的战略价值。无创产前 DNA 检测（NIPT）、胚胎植入前遗传学检测已获得临床准入并成熟应用于生殖、妇幼及儿科等体系，新生儿基因筛查及携带者筛查等技术正逐渐被临床采纳，对于妊娠期孕妇健康管理、早产流产风险评估等场景存在更多的潜在应用价值。

图 6：基因技术与出生缺陷防控

预防体系	主要内容	基因技术的应用
一级预防	在孕前风险评估及辅助生殖来预防出生缺陷的发生	携带者筛查 胚胎植入前遗传学检测
二级预防	孕期对胎儿开展产前超声检查、产前基因筛查和诊断，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 DNA 检测 产前基因检测
三级预防	对新生儿进行相关疾病的筛查，及早发现和干预治疗潜在患儿，以及针对患儿开展精准诊断与治疗，最大限度地减轻出生缺陷的危害，提高患儿生活质量。	新生儿筛查 患儿诊断 临床干预及基因治疗

信息来源 / 基因慧

[1] 《中共中央 国务院关于优化生育政策促进人口长期均衡发展的决定》

[2] 黄荷凤院士《我国出生缺陷的防控现状、进展与挑战》

伴随越来越多的生育健康基因检测产品上市，以及社会和民众对生育健康全周期管理的重视，基因技术应用生育健康的产业近年得到一定的发展，以两家企业的业绩说明如下。

国外企业以 Myriad Genetics (MYGN.US) 为例，2023 年营收 7.53 亿美元，同比增长 11%；其中生育业务营收 1.51 亿美元，同比增长 30%。Myriad Genetics 开启多轮收购来完善产品组合，于 2016、2018、2024 年分别收购 Counsyl（生殖检测业务，3.75 亿美元）、AssureX Health（神经疾病用药指导，4.10 亿美元）和 IPG（肿瘤液体活检业务）。将无创产前筛查与携带者筛查相结合 First Gene™ 推迟到 2024 年下半年或 2025 年。

国内企业以华大基因为例，2023 年营收 43.50 亿元，归母净利润 9290.04 万元。其中生育健康业务作为核心业务之一，营收 11.78 亿元，同比增长 5.55%。其中 NIPT 保持平稳，携带者筛查检测和新生儿遗传病基因筛查业务营收有较大增长（分别是 42.45%，45.52%）。

在生殖健康的临床服务及产业进程中，需要尤其重视生命伦理以及人类遗传资源管理。其中，生命伦理主要考虑受检者的知情同意和信息保密（数据及病史等）；人类遗传管理主要考虑样本物料及遗传信息的出入境合规性等。

### 3.1.1 携带者筛查

#### （1）需求

根据统计，婴儿死亡事件中有 20% 归因于单基因病（孟德尔遗传病）（Callum J. Bell, 2011）。OMIM 数据库显示已发现的单基因病有 6000 余种，大多数致死、致畸或致残，而仅有不到 5% 的单基因病有对应的药物且价格昂贵。绝大多数单基因病特别是单基因隐性遗传病（1000 余种），很难通过常规检查发现。因此，通过基因技术早期发现显得极其关键。

#### （2）定义

携带者筛查是近年来生育健康基因检测领域专家发展较快的应用之一。从单一疾病扩展到多疾病，从高风险人群扩展到低风险人群，从备孕/孕期夫妇生育评估到个人健康管理。

常规的携带者筛查是筛查常染色体隐性和 X 连锁遗传病的常用策略，即在孕前或早孕期通过基因检测对夫妇双方进行遗传致病位点筛查，发现致病变异的携带者，以此预判生育遗传病患儿的潜在风险，指导生育健康，降低出生缺陷。

2024 年中国遗传学会遗传诊断分会和上海遗传学会临床遗传和遗传咨询专委会提出了“综合性携带者筛查”的概念，倡导筛查的疾病不仅包括常染色体隐性和 X 连锁遗传病，也可以包括具有临床干预意义的成年显性遗传病，在生育评估和个人遗传病风险管理上均具有重要价值。

### (3) 应用

携带者筛查的应用可以追溯到上世纪七十年代，在 2017 年前后获得空前的关注，我国遗传领域专家在 2024 年连续发表三篇携带者筛查的专家共识。

#### 携带者筛查发展的里程碑

- 1970 年，美国和加拿大在社区为育龄的德系犹太人开展 Tay-Sachs Disease (TSD) 携带者筛查，针对特定种族(高危人群)的特定疾病的筛查使得发病率显著下降；
- 2008 年，美国医学遗传学和基因组学会 (ACMG) 向德系犹太人推荐 9 种遗传病的携带者筛查；
- 2011 年，美国基因组资源中心团队首次报道采用 NGS Panel 进行遗传病携带者筛查 (Callum J. Bell, 2011)，发现人均携带 2.8 个致病突变；
- 2013 年，ACMG 发布关于产前/孕前进行扩展携带者筛查 (Expanded Carrier Screening, ECS) 的声明，即从单一疾病扩展到多疾病，从高风险人群扩展到低风险人群；
- 2017 年，美国妇产科医师学会 (ACOG) 发布《基因组医学时代的基因携带者筛查》系列指南，提出应给每对备孕夫妇及孕妇提供携带者筛查咨询，特别是针对携带频率大于 1% 的常见遗传病，考虑临床实用性、患者压力、检测成本以及遗传咨询成本，收纳 96 种疾病；
- 2020 年，《中华妇产科杂志》发布专家共识《单基因隐性遗传病扩展性携带者筛查的遗传咨询》；
- 2021 年，ACMG 发布《基于 DNA 的健康人群携带者筛查声明》；同年，ACMG 在更新的《常染色体隐性和 X 连锁疾病携带者筛查指南》中提出，应向所有怀孕和备孕者提供三级携带者筛查，即基因携带频率为 1/200 的基因(包括 X 连锁疾病)；
- 2024 年，我国生殖领域专家发表三篇携带者筛查的专家共识。中国妇幼保健协会生育保健分会发布《针对生育人群的携带者筛查实验室和临床实践专家共识》；中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会产前筛查和诊断学组发布《孕前及孕早期常见隐性单基因遗传病携带者筛查临床应用专家共识》；中国遗传学会遗传诊断分会、上海市遗传学会临床遗传与遗传咨询专委会发布《综合性携带者筛查关键问题专家共识(2024 版)》，对于携带者筛查的临床开展具有重要参考意义。

携带者筛查在美国等发达国家已成为常规的孕前及产前筛查策略，主要面向孕前及早孕期的夫妇；在我国，针对常染色体隐性和 X 连锁遗传病的携带者筛查在近几年逐渐被重视，2024 年接连发布三项专家共识，为相关产品的临床准入之前起到了很好的规范及引领作用。

2024 年三篇专家共识中，提出携带者筛查的主要人群，主要是指有生育意愿、关注子代健康、期望通过携带者筛查评估生育隐性遗传病患儿的备孕期、孕早期夫妇及打算接受配子捐赠的辅助生殖人群。除此之外，《综合性携带者筛查专家共识》还指出综合性携带者筛查也适用于关注自身健康的成年人。对于筛查的疾病范围，三篇共识建议筛查基因与疾病关系明确、关联性有充分临床证据、携带率高、表型严重、常染色体隐性或 X 连锁遗传病。除此之外，《综合性携带者筛查专家共识》指出对成年起病的遗传病和具有临床可干预性的显性遗传病，检测机构应设置可选项。共识指出，报告变异的致病性分类，主要是参考 ACMG/AMP 序列变异分类标准和 ClinGen 的更新说明。

目前市面上的携带者筛查以 NGS 技术为主。2020 年一项针对 10585 对来自我国南部的夫妇进行 SMA 携带者筛查的研究 (Sumin Zhao et al. Eur J Hum Genet, 2021)，证实 NGS 对于 SMA 携带者筛查的可行性和准确性；数字 PCR、单分子测序等多技术平台正逐步应用于携带者筛查。例如，郑州大学第一附属医院遗传与产前诊断中心通过数字 PCR (dPCR) 技术从男性精液中检测出常规手段难以检测的 SMA “2+0” 型携带者。2021 年贝瑞基因等机构将单分子测序技术应用到地中海贫血携带者筛查，发起地中海贫血基因图谱计划 (TiGA)。

#### (4) 产业

携带者筛查代表企业包括 Natera、Myriad Genetics、LabCorp、华大基因、贝瑞基因、贝康医疗、赛福基因、安诺优达、嘉检医学、迈基诺等。

携带者筛查在孕前具有独特的应用优势和增长前景，拓展核心是临床准入注册证、临床以及健康受众渠道以及进一步的市场推广。目前，携带者筛查往往与产前筛查、遗传病 / 罕见病诊断等作为生育健康业务线的产品组合来进行开发拓展，伴随专家共识的达成及市场教育，是生育健康赛道增长较快的板块。根据 2023 年公开财报，华大基因的携带者筛查检测业务营收增长约 42.45%。

尽管目前携带者筛查市场还在早期，但是随着专家共识和市场推广逐渐渗透一线，届时将带来新的市场增长点和应用拓展；产业上，随着市场的调整和优质资产的纵向和横向重组，携带者筛查将成为极具耦合价值的板块。2024 年 1 月，Invitae 宣布完成向 Natera

出售生育健康资产，包括携带者筛查和无创产前筛查，交易的估值约为 5250 万美元。国内企业嘉检医学于 2022 年获得 2 亿元 B+ 轮融资。

需要重视的是，携带者筛查需要严格控制筛查的边界。2016 年，遗传检测公司 Counsyl 对 346790 名夫妇进行超过 94 种疾病携带状态的筛查，在 JAMA 上刊文称<sup>[1]</sup>，检测率提升了 9% 到 55%；这引来同期 Grody 教授署名文章的评论<sup>[2]</sup>，提出纳入常规人群筛查的疾病需考虑足够且均衡的临床严重度、相对频繁且特征显著的突变（高阳性预测值）、安全高效且成本效益高的检测平台等因素。

在携带者筛查领域，未来建议关注以下方面。

● 技术层面：进一步优化测序成本和周期，建立更加全面、成熟、普惠的携带者筛查方案；同时加快单分子测序等新兴技术应用转化。

● 模式层面：对于适龄人群的备孕、妊娠和生殖等完整周期，携带者筛查与胚胎植入前遗传学检测、产前基因筛查、新生儿基因筛查等一体化服务将带来更具经济效益的解决方案，这为企业、临床医院、社区医疗及家庭医生提供了一条易操作、高附加值的生殖健康服务路径，且与传统的生殖营养保健、新药等具备很好的研发耦合、产品融合的价值。

● 制度层面：进一步发布携带者筛查相关指南，拓展筛查范围，将带来更大的社会价值和新兴市场价值。

### 3.1.2 胚胎植入前遗传学检测

#### (1) 需求

根据 WHO 2024 年的预估，由于不良生活方式（吸烟、过量饮酒、肥胖等）、环境污染、接触有毒有害物质等原因，不孕不育（包括男性不育症和女性不孕症）影响着全球 1/6 的育龄人口。原国家卫计委 2012 年发布的《中国不孕不育现状调研报告》显示我国不孕不育人数超 5000 万。

解决“不能生”的问题的主要方式之一是辅助生殖（Assisted Reproductive Technology, ART），包括人工授精（Artificial Insemination, AI）和体外受精-胚胎移植（In Vitro Fertilization and Embryo Transfer, IVF-ET）等技术。

[1] Imran S Haque et al., JAMA, 2016 Aug 16;316 (7) :734-42

[2] Wayne W. Grody JAMA, 2016;316 (7) :717-719

辅助生殖技术发展较为成熟。人工授精技术，即获取精子后通过工具将精子放置在女性生殖道内，已有 200 多年历史，于 1875 年在英国首次应用；IVF-ET 又称之为试管婴儿技术，即获取精子和卵子后，然后在体外进行精子和卵子的结合，接着将结合生成的胚胎放在子宫腔内。IVF-ET 发源于华人科学家张明觉自 1945 年开始开拓性探索研究并于 1959 年成功实现兔子的体外受精 - 胚胎移植；1978 年英国胚胎学家 Edwards 与妇产科医生 Steptoe 合作实现首例人的 IVF-ET，后衍生出更多新兴技术；我国第一个试管婴儿诞生于 20 世纪 80 年代。根据 WHO 预估<sup>[1]</sup>，全世界有超过 500 万名儿童通过体外受精等干预措施出生。

## (2) 定义

在通过体外受精 - 胚胎移植技术进行辅助生殖过程中，针对携带染色体异常、单基因遗传病子代高风险、严重疾病的遗传易感基因的致病突变、不良孕产史（不明原因反复自然流产、不明原因反复种植失败、严重畸精子症）等且有明确遗传学病因或需人类白细胞抗原（HLA）配型的夫妇，进行胚胎植入前遗传学检测（Preimplantation Genetic Testing, PGT），即在精子和卵子结合而成的胚胎着床之前对极体或胚胎进行 DNA 检测，让面临较高遗传风险妊娠的夫妇选择遗传学正常的胚胎植入子宫，降低或避免自然流产、遗传性出生缺陷等风险<sup>[2]</sup>。

## (3) 技术

根据国际辅助生殖技术监测委员会（ICMART）2017 年的定义，PGT 分为 PGT-A（非整倍体 PGT）、PGT-M（单基因病 PGT）和 PGT-SR（染色体结构重排 PGT）。其中，PGT-A 对应此前的名称 PGS（胚胎植入前遗传筛查）对应，PGT-M 和 PGT-SR 对应 PGD（胚胎植入前遗传诊断）。为方面叙述，以下统称为 PGT，不细分阐述。市面上有时以传统 IVF-ET 技术的试管婴儿为第一代，以应用卵胞浆内单精子注射（ICSI）技术为第二代，以应用 PGT 技术的试管婴儿为第三代。广义的生殖遗传检测包括胚胎植入前基因检测（PGT）、产前基因检测（孕期发现遗传病相关变异）和产后新生儿筛查（通过 WES 或 WGS 来筛查遗传病）。此章节以 PGT 为对象进行讨论。

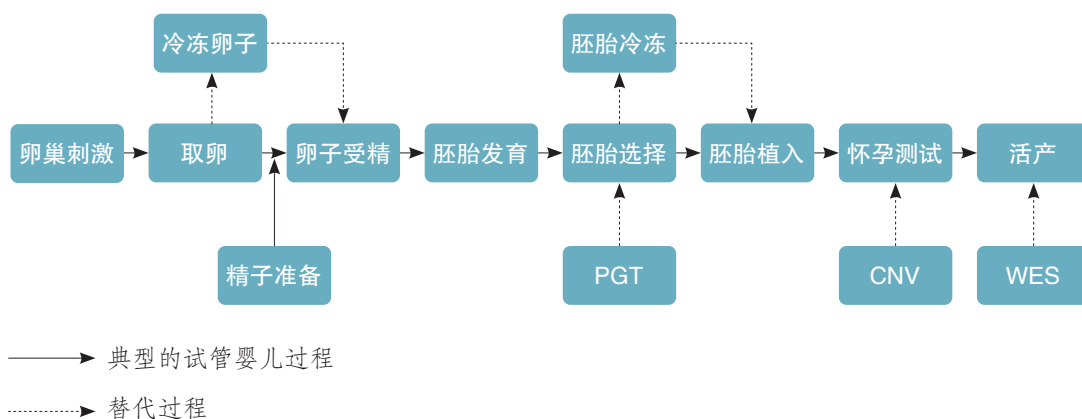
PGT 的技术平台包括荧光原位杂交（FISH）、基因芯片、高通量测序、单细胞测序技术等。与其他生育健康检测的核心区别是取样、应用资质以及与后续（辅助生殖）环节的耦合。

[1] <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>

[2] 胚胎植入前遗传学诊断 / 筛查技术专家共识（2018 版）



图 7：体外受精 – 胚胎移植过程与胚胎植入前遗传学检测



信息来源 / 贝康医疗招股说明书

#### (4) 应用

PGT 最早的概念雏形可以追溯到 1937 年 *The New England Journal of Medicine (NEJM)* 上的一篇论述 (John Rock, *N Engl J Med* 1937;217:678)，发展到 1967 年兔囊胚性别鉴定 (Edwards et al. *Nature* 214, 576–577) 和 1987 年的 Lesch–Nyan 综合征小鼠模型 (Monk, M. et al. *Lancet Lond. Engl.* 2, 423–425)。PGT 最早应用于人是检测单基因疾病和性染色体连锁相关疾病，Elana Kontogianni 于 1989 年实现了这项技术，并由 Handyside 等人于 1900 年正式应用临床并发表在 *Nature* 期刊 (Handyside, A.H. et al. *Nature* 344, 768–70)。我国自 1990 年开展 PGT 动物模型研究，1999 年开始在临床探索，2003 年获得临床准入。

PGT 最初应用于一小部分高发严重性遗传病，后来逐步扩大应用范围到包括低外显率和迟发性遗传性疾病的检测，包括性染色体连锁和常染色体单基因疾病、人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 配型和易位等，也用于复发性流产、反复辅助生殖失败等不良孕产史的遗传检测。筛查的对象从妊娠异常或有遗传病家族史人群扩大到更为广泛的携带者筛查高风险家庭。

2001 年，我国原卫生部发布《人类辅助生殖技术管理办法》。2024 年，根据国家卫生健康委妇幼健康司更新的《经批准开展人类辅助生殖技术和设置人类精子库的医疗机构名单》(截至 2023 年 12 月)，我国经批准开展人类辅助生殖技术的医疗机构有 602 家 (相对 2022 年增加了 43 家)，经批准设置人类精子库的医疗机构有 29 家 (与 2022 年相同)<sup>[1]</sup>。

[1] 《经批准开展人类辅助生殖技术和设置人类精子库的医疗机构名单》(2022 年 12 月)(2023 年 12 月)，妇幼健康司

基于高通量基因测序的 PGT 试点，始于 2015 年原国家卫计委妇幼健康服务司发布《关于辅助生殖机构开展高通量基因测序植入前胚胎遗传学诊断临床应用试点工作的通知》。2015 年是 PGT 发展历史上的里程碑。在这一年前后（2012-2016 年，集中在 2015 年），中山大学附属第一医院、中信湘雅生殖与遗传专科（与华大基因合作）、北京大学第三医院（与亿康基因合作）、解放军总医院（与亿康基因合作）、复旦大学附属妇产科医院集爱遗传与不育诊疗中心等临床机构基于不同的 PGT 技术应用于健康试管婴儿的诞生。

## （5）产业

目前胚胎植入前遗传学检测主要由有资质的医院向受检者提供检测服务。终端市场由公立医院主导，龙头机构包括中信湘雅以及锦欣生殖医疗集团，第三方基因检测公司通过直销或经销商的方式向终端提供 PGT 等试剂盒。

2024 年，上海、江西、山东、内蒙古、甘肃等地宣布，部分辅助生殖所产生的费用纳入医保支付范围。早在 2023 年，北京将 16 项辅助生殖技术项目纳入医保甲类报销，成为全国第一个将辅助生殖技术纳入医保的地区。

代表性的胚胎植入前遗传学检测公司包括 Vitrolife、Natera、贝康医疗、序康基因、嘉宝仁和等。国外企业 Vitrolife 2023 年营收 3.36 亿美元（同比增长 9%）；Natera 营收 10.83 亿美元（同比增长 32%）；国内企业贝康医疗 2023 年收入 2.08 亿元（同比增长 48%），截至成稿日（2024 年）的市值为 5.42 亿港元；亿康医学旗下的上海序康基因科技股份有限公司于 2023 年 11 月在上海证监局进行上市辅导备案（截至 2023 年 5 月完成 D+ 轮融资）。

2021 年起，胚胎植入前遗传学检测领域发生数起收购并带动相关业务。例如，2021 年生育治疗技术公司 Vitrolife 收购胚胎植入前遗传学检测公司 Igenomix 并拉动 65% 的营收增长；2021 年贝康医疗收购男科 IVD 公司星博生物；2022 年美国女性健康服务公司 Kindbody 收购基因组学公司 Phosphorus Labs，开展胚胎植入前遗传学检测和扩展携带者筛查业务。

我国 2023 年出生人口 902 万人，总和生育率约为 1.0，不孕不育率 10%。按 30% 的渗透率估算，基因产业咨询机构基因慧预估，我国胚胎植入前遗传学检测市场规模约为 24.35 亿元。

在重大政策红利以及市场刚需下，胚胎植入前遗传学检测产业呈现较快增长，且相对其他赛道同质化程度较低。在发展策略上，横向层面不断拓展智能液氮罐、超低温存储设

备、胚胎培养箱与培养液等产品耗材，构建辅助生殖领域的更全产品组合；在纵向层面，结合单细胞测序、单分子测序等技术体现更高分辨率、更精准的产品质量。同时，PGT 仍在初步阶段（国内发展不到十年），需要进一步对技术进行优化（例如提高面对胚胎前合体等情况的检测准确性），增加更多的临床研究，进一步规范并准入更多可以开展三代试管婴儿的机构。

在胚胎植入前遗传学检测领域，未来建议关注以下方面。

● 技术层面：培育单细胞、单分子测序（俗称三代测序）等技术开发新兴应用。2023 年 10 月，浙江省首例应用三代测序技术的单基因病胚胎植入前遗传诊断技术的试管婴儿宝宝在邵逸夫医院产科健康出生；2024 年 5 月，中山大学附属第一医院生殖医学中心应用纳米孔测序 PGT 技术成功阻断 1 例新发嵌合面肩肱型肌营养不良症（FSHD）遗传，帮助一位孕妇顺利产下一名健康宝宝。

● 模式层面：通过共识、标准及指南的形成来加速更多的产品进入临床；同时，加大 PGT 技术企业与传统辅助生殖的融合。

● 制度层面：扩大更多的可以提供 PGT 的辅助生殖中心，服务于更多家庭和地区。

### 3.1.3 无创产前基因检测

#### （1）需求

传统的产前遗传检测方法主要是血清蛋白筛查以及侵入性取样（如羊水穿刺）来进行核型分析等，存在准确率不高或者感染 / 流产风险，而且需要医务人员具备相当的专业性。在我国，加强出生缺陷防治是人口高质量发展的重要方式，而推广产前筛查和诊断是有效控制出生缺陷的手段。《健康中国行动（2019–2030 年）》提出到 2030 年产前筛查率要达到 80% 及以上。

相对传统产前遗传检测方法，NIPT 无创、操作简单（静脉采血）、准确性高（敏感性  $\geq 93\%$ ，特异性  $\geq 99\%$ <sup>[1]</sup>），有效降低羊水穿刺等高风险侵入型检查率，控制出生缺陷。基于 NIPT 的产前检测方法在全球特别是医务人员匮乏的发展中国家得到普及，应用于千万量级的民生项目。

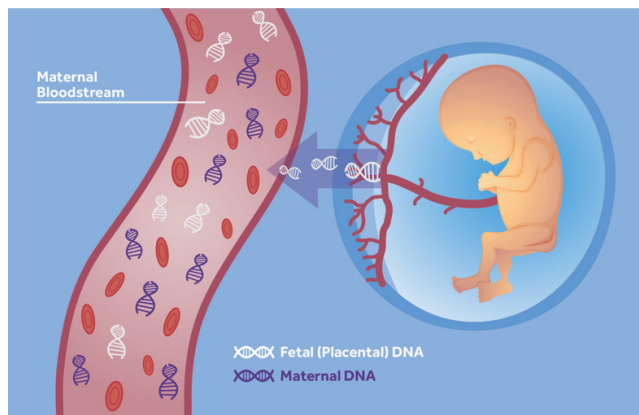
[1] Diana W. Bianchi et al., N Engl J Med 2018;379:464–473

## （2）定义

无创产前基因检测是生育健康领域目前最成熟且规模化应用的临床基因检测产品之一，是基因技术产业化并应用民生的典范，其发展模式研究对于生物技术转化具有重要的参考价值。

无创产前基因检测是分析胎儿染色体非整倍体疾病的无创 DNA 检测技术，即 NIPT（Non-invasive Prenatal Testing），目前主要针对 21- 三体综合征（唐氏综合征）、18- 三体综合征（爱德华氏综合征）和 13- 三体综合征（帕陶氏综合征）。NIPT 也被称为 NIPS（Non-invasive Prenatal Screening），提示这是一项筛查技术（非诊断）。

图 8：NIPT 示意图



信息来源 / <https://www.stgeorges.nhs.uk>

随着临床需求扩大以及技术迭代，无创产前基因检测扩展到 NIPT-Plus（检测其他染色体数目异常以及染色体微缺失 / 微重复综合征）、WES（全外显子组测序）等。以下以 NIPT 为主进行阐述。

## （3）应用

NIPT 作为全球应用最广的基因检测技术和临床应用现象级产品，从发现、发展到成熟经历了约 20 年。

最早的科学发现，来自 1997 年香港中文大学卢煜明（Dennis Lo）教授发现孕妇外周血循环中存在胎儿游离 DNA；2008 年卢煜明教授和斯坦福大学的 Stephen R. Quake 教授同

期分别独立进行了技术验证；NIPT的早期临床实践在2011年到2014年率先在中国、英国和荷兰部分地区进行，初始阶段由于缺乏规范和监督出现了一些争议；2014年初，中国食品药品监督管理局（CFDA）叫停NIPT，并规定临床DNA测序的器械和试剂必须在CFDA注册，并经原国家卫生和计划生育委员会批准；2014年末，CFDA发布首张NIPT注册证；2015年原国家卫计委审批通过了全国108家医院可以开展NIPT的临床试点；2016年原国家卫计委发布《关于规范有序开展孕妇外周血胎儿游离DNA产前筛查与诊断工作的通知》，标志着临床NIPT应用的正式开展。

在应用范围上，NIPT目前以发病率较高的21-三体综合征（唐氏综合征）、18-三体综合征（爱德华氏综合征）以及13-三体综合征（帕陶氏综合征）为主，正逐步扩展到其他染色体数目异常以及染色体微缺失/微重复综合征（NIPT Plus），未来有孕期肿瘤、妊娠并发症等同步综合检测的潜在应用价值。

目前NIPT在全世界至少超过60个国家得到推广，仅在2019年比利时的NIPT使用率为79%，荷兰为46%<sup>[1]</sup>，美国20%-50%<sup>[2]</sup>。基因慧预估我国已覆盖超过4000万人。

由于重大的医学价值和社会效益，NIPT正从个人支付逐渐发展到医疗保险覆盖，部分地区试点免费模式。2015年，瑞士联邦民政部门宣布将为有高危染色体异常风险的孕妇提供强制性医疗保险（OKP）并免费提供NIPT；2021年，美国将具备平均风险的孕妇的NIPT纳入美国联合健康保险（UHC）。我国NIPT费用约为300-2400元，中位数约为1500元/次；其中，300元为广州地区将NIPT纳入2024年惠民试点项目的优惠价格。深圳在2013年率先在我国将NIPT纳入医保，自2021年起NIPT医保区域扩大到10余个省市区域，深圳、武汉、天津、大连等地试点向符合条件的孕妇免费提供NIPT。河北省于2019年在全国率先开展全省孕妇无创产前基因筛查惠民项目，自项目启动至2024年4月1日，累计筛查孕妇188.8万人次，通过在孕期及时对唐氏综合征和听力障碍等进行筛查、诊断和干预，有效减少4000余例出生缺陷患儿出生。2024年8月，江苏省发布对NIPT进行带量采购的正式公告。其中以345元的最高限价，带来对产业发展限制的相关争议。

### NIPT发展的里程碑

- 1997年，香港中文大学卢煜明（Dennis Lo）团队通过怀有男性胎儿的孕妇外周血血浆Y染色体PCR扩增的方法证明了孕妇外周血循环中存在胎儿游离DNA。

[1] Lore Lannoo et al., PRENATAL DIAGNOSIS, 2023

[2] Vardit Ravitsky et al., Annual Review of Genomics and Human Genetics, 2021

● 2008年，卢煜明教授团队在国际知名期刊 PNAS 上发布文章，基于大规模平行测序技术检测母体血浆 DNA 序列来发现胎儿 21-三体综合征 (doi.org/10.1073/pnas.0810641105)；斯坦福大学的 Stephen R. Quake 教授同期在 PNAS 发布了类似成果，基于高通量测序成功鉴定 21-三体综合征、18-三体综合征以及 13-三体综合征 (doi.org/10.1073/pnas.0808319105)。

● 2011年，卢煜明教授团队开展首个大规模临床研究，通过对 753 名胎儿 21-三体高危孕妇进行核型分析和 NIPT (2-plex 测序，z 评分为 >3)，在香港、英国和荷兰进行产前诊断，发现 NIPT 检测 21 三体胎儿的灵敏度为 100%，特异性为 97.9%，阳性预测值为 96.6%，避免约 98% 的侵入性诊断 (doi.org/10.1136/bmj.c7401)。

● 2011年是 NIPT 的元年。3月，湖南省卫生厅率先批准了湖南家辉遗传专科医院 NIPT 临床试点的准入证；8月，香港开展首例 NIPT 临床检测；10月，美国引入 NIPT 商业产品，迅速应用到全球其他地区，到 2014 年覆盖超过 60 个国家 (doi/10.2147/IJWH.S67124)。2010-2014年，贝瑞和康、Sequenom、Verinata Health、Ariosa Diagnostics、Natera 等企业相继成立，华大、Life Technologies (后备 Thermo Fisher 收购)、Illumina、Roche 等巨头进军 NIPT 市场。

● 2014年是临床 NIPT 里程碑。2月9日，原 CFDA、国家卫计委联合发布《关于加强临床使用基因测序相关产品和技术管理的通知》，要求 NIPT 等未获准注册的医疗器械产品立即停止；3月，原国家卫计委发布《关于开展高通量基因测序技术临床应用试点单位申报工作的通知》；6月30日，华大基因获得我国首个 NIPT 临床注册证，也是首个高通量基因测序临床诊断产品注册证；其后，达安基因、博奥生物、贝瑞基因的 NIPT 产品相继获批。

● 2015年，继去年底国家卫计委医政医管局发布《开展高通量基因测序技术临床应用试点单位工作的通知》(涉及遗传病诊断、NIPT、PGS，其中 NIPT 项目批准的单位包括华大基因、博奥生物、达安基因、安诺优达、爱普益、湘雅医学检验所等)。国家卫计委妇幼司发布《关于产前诊断机构开展高通量基因测序产前筛查与诊断临床应用试点工作的通知》，审批通过了全国 108 家医院可以开展 NIPT 的临床试点。

● 2016年，原国家卫生计生委办公厅发布《关于规范有序开展孕妇外周血胎儿游离 DNA 产前筛查与诊断工作的通知》(国卫办妇幼发 [2016]45 号)，附件发布《孕妇外周血胎儿游离 DNA 产前筛查与诊断技术规范》，标志着正式批准在我国范围内临床使用 NIPT。

● 2018 年，斯坦福大学 Stephen Quake 实验室发布文章称，通过测量母体的游离 RNA (cfRNA) 可以帮助确定分娩何时发生(识别早产),准确性与超声相当([doi/10.1126/science.r3819](https://doi.org/10.1126/science.r3819))；同样基于 cfRNA，Stephen Quake 团队跟踪孕期 RNA 表达谱的变化，可以在孕 16 周之前预测孕妇患先兆子痫的风险 ([doi/10.1038/s41586-022-04410-z](https://doi.org/10.1038/s41586-022-04410-z))。基于此成果成立了 Mirvie 公司，并获得 9000 万美元的投资。

● 2024 年 1 月，黄荷凤院士团队在 Nature Medicine 上发表了新一代三合一无创产前筛查的多中心前瞻性临床研究成果，通过分析多中心前瞻性临床研究共 1,090 名入组的高风险孕妇血浆中的游离 DNA，在临床上首次运用无创的方法全面筛查包括单基因疾病、染色体非整倍体和染色体微缺失综合征等不同类型的胎儿遗传变异，胎儿遗传变异的检出率提高了 60.7% ([doi/10.1038/s41591-023-02774-x](https://doi.org/10.1038/s41591-023-02774-x))。

#### (4) 技术

从原理上，NIPT 是通过检测母体外周血血浆的胎儿游离 DNA (cfDNA)，分析胎儿染色体非整倍体疾病的无创 DNA 检测技术。相对传统的产前 DNA 检查（在生化和超声等初次妊娠筛查发现胎儿发育异常风险后，通过侵入性羊膜穿刺术或绒毛膜绒毛取样，然后使用染色体核型分析和微阵列进行诊断）。

NIPT 常用的检测平台是高通量基因测序 (NGS) 以及微阵列芯片 (microarray)。其中 NGS 平台主要品牌包括华大智造、Illumina 和 Thermo Fisher。微阵列芯片代表企业包括早期企业 Ariosia 和 Verinata Health。Ariosia 在 2014 年被 Roche 以 6.25 亿美元收购，后与 Verinata 发生专利诉讼，2021 年被 Roche 出售给 BioReference；Verinata 在 2013 年被 Illumina 以 3.5 亿美元被收购。

图 9: NIPT 与其他产前检查技术对比

检测项目	检测指标	孕周	采样方式	创伤性	检测周期	技术特点
超声检查	胎儿颈部透明带 (NT)	11~13 <sup>+6</sup>	-	无创	即刻	5-10% 假阳性率 70-80% 检出率 技术要求高
血清学筛查	21、18 两种染色体非整倍体, 神经管畸形	11~20 <sup>+6</sup>	静脉采血	有创	约 7 天	5% 假阳性率 60-80% 检出率 不能直接筛出 13 染色体非整倍体
染色体核型分析 染色体微阵列分析	染色体数目与结构异常	10~13 <sup>+6</sup>	绒毛膜穿刺	有创	2-4 周	> 99% 检出率 有感染或流产风险
		16~22 <sup>+6</sup>	羊水穿刺			
		21~22 <sup>+6</sup>	脐静脉穿刺			
无创产前检测	21、18、13 三种染色体非整倍体	12~22 <sup>+6</sup>	静脉采血	无创	约 7 天	> 99% 检出率 一定的假阳性和较低的假阴性

信息来源 / 公开资料, 制图 / 基因慧

值得关注的是, NIPT 取样的游离 DNA 是小片段, 在满足检测染色体非整倍体的同时目前不能有效检测 CNV (拷贝数变异), 与之对应的互补解决方案是 CNV-Seq (低深度全基因组测序)。2014 年 1-3 月, 首批基于 NGS 的产前 CNV-seq 产品 (来自安诺优达、华大基因、贝瑞基因) 获得临床注册证。可以检测孕妇羊水样本中的 13、18、21、X 和 Y 染色体非整倍体及染色体微缺失; 4 月, 首款基于 Microarray 的染色体拷贝数变异检测试剂盒 (博圣智造) 正式获批, 具有类似适用范围。进一步丰富了产前诊断的基因技术方案。

在产品方面, 扩展到其他染色体数目异常以及染色体微缺失 / 微重复综合征的 NIPT Plus 目前正在临床注册保证过程中。同时, 目前没有 NIPT Plus 相关共识及规范出台, 临床开展需要考虑诸多因素, 正式引入 NIPS-plus 需要临床大样本队列的验证, 基因慧预计需要 1-3 年。

### (5) 产业

NIPT 领域的国内代表企业包括华大基因、贝瑞基因、达安基因、博奥生物、安诺优达、



博圣智造、优迅医学、凡迪医学等；国外代表企业包括 Natera（收购 Invitae 的生育健康业务）、Illumina（收购 Verinata）、Sequenom（2016 年被 LabCorp 以 3.71 亿美元收购）、LifeCodexx（2017 年被 Eurofins 收购）、Vanadis Diagnostics（2016 年被 PerkinElmer 收购）、Premaitha 等。

国内，NIPT 市场集中在寡头企业，以政府主导、医院和企业技术参与的民生项目形式开展，目前仅覆盖个别的省份和少量市，主要以区为单位开展。截至成稿日（2024 年），华大基因的市值为 159.90 亿元，根据公开的 2023 年度报告显示，2023 年总营收 43.50 亿元（同比下降 38.33%），生育健康营收 11.78 亿元（同比增长 5.55%），其中无创产前检测业务保持平稳，超过 1517 万人提供无创产前基因检测，输出技术方案到中东（合资企业 Genalive）、阿根廷（合作企业 Biogenar）等地区；贝瑞基因的市值为 27.29 亿元，2023 年总营收 11.51 亿元（同比下降 15.83%）。

Invitae 的 2023 年营收约为 4.87 亿美元（同比下降约 6%），GAAP 毛利率为 36.0%。2024 年 1 月，Natera 宣布完成以 5250 万美元收购 Invitae 的无创产前筛查和携带者业务。

在无创产前基因检测领域，未来建议关注以下方面。

● 技术层面：扩大 NIPT 筛查技术类别和应用范围。

● 模式层面：NIPT 作为民生项目的标杆应用，可以借鉴长沙市、河北省等地区模式进一步扩大覆盖面；同时需要关注，民生项目存在单一模式依赖的风险，降低了新技术应用、创新积极性及整体产值。从上市企业公开财报上也可以看出样本量的增加并未带来成比例的营收及利润增加，需要进一步革新范式。

● 制度层面：建议推动 NIPT Plus 等新兴技术的临床准入，将成熟度的 NIPT 自动化引入医联体和基层医疗。

### 3.1.4 新生儿基因筛查

#### （1）需求

70% 的罕见病在儿童期出现，而罕见病中约 80% 由遗传因素导致。大多数患有先天性遗传病的婴儿往往缺乏特异性表现，一般要到 6 个月后才出现疾病固有的临床症状，容易错过最佳治疗时机。通过基因筛查和遗传诊断能够了解疾病的病因、预测可能的临床症状、体征以及未来的发展走向，以便实施及时准确的医学干预。新生儿时期是罕见病诊治的主战场<sup>[1]</sup>。

[1] 周文浩，中国新生儿基因组计划：迈向遗传病治疗的崭新未来，临床儿科杂志，2024

## (2) 定义

新生儿筛查 (Newborn Screening, NBS) 又称之为新生儿疾病筛查, 是疾病三级预防的有效措施, 是指通过快速、简便、敏感的检验方法, 对新生儿筛查危及生命、危害生长发育、导致智能障碍的一些先天性、遗传性疾病进行筛查, 对受检者在临床尚未出现疾病表现但其体内代谢或基因已有异常变化时进行早期诊断, 以助于尽早且有效地干预治疗<sup>[1]</sup>。

新生儿筛查的病种范围因地区不同而有差异, 常见的疾病种类包括苯丙酮尿症 (PKU)、高苯丙氨酸血症 (HPA)、听力障碍、先天性心脏病等、先天性甲状腺功能减退症 (CH)、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症 (G-6-PD)、先天性肾上腺皮质增生症 (CAH) 等。

传统新生儿筛查通过串联质谱技术, 以代谢物 (氨基酸等) 作为标志物筛查遗传代谢病。近年, 逐步发展到以 NGS 技术来进行新生儿基因筛查, 进一步扩大新生儿基因筛查的病种范围, 特别对于尚无可靠生化标志物的病种等方面有明显优势<sup>[2]</sup>。

## (3) 应用

20 世纪 60 年代, 微生物学家罗伯特·格思里 (Robert Guthrie) 引入足跟采血到干血滤纸片来筛查苯丙酮尿症 (一种罕见的遗传性代谢疾病), 开启新生儿筛查, 并得到迅速推广。这种方法可以让患有苯丙酮尿症的婴儿在出生后不久就被识别出来, 通过摄入低苯丙氨酸的食物以及药物治疗, 能有效防止出现智力障碍等问题。

2014 年, 美国国立人类基因组研究所 (NHGRI) 发起基于 NGS 的新生儿基因筛查项目 BabySeq, 结果显示: 11% 存在诊断性或预测性单基因病发病风险, 5% 存在药物基因组学变异, 88% 是隐性致病变异的携带者; 2016 年, 中国新生儿基因组计划启动, 旨在建立一个涵盖中国新生儿群体的基因组数据库, 历时 5 年完成了 10 万例新生儿的基因组测序; 2021 年, 欧盟委员会和欧洲制药工业协会联合会启动 Screen4Care 项目, 14 个国家的 37 家机构参与, 5 年时间和 2500 万欧元预算, 基于新生儿基因筛查和人工智能加速罕见病诊断的创新研究; 2022 年, 英国宣布将在 2023 年启动新生儿基因组计划, 耗资 1.05 亿英镑覆盖 10 万名新生儿, 筛查大约 200 种可治疗的疾病, 该项目由 Genomics England 与 NHS 主导。

[1] Ceyhan-Birsoy et al., Am J Hum Genet, 2019

[2] 赵正言, 中国新生儿筛查专家共识, World journal of pediatrics, 2022

图 10：新生儿基因筛查项目及进展举例

项目	发起单位	参与单位	实施	项目简介	阶段成果
中国新生儿基因组计划	中国遗传学会遗传咨询分会、复旦大学附属儿科医院	/	2016	五年内完成 10 万例新生儿基因组测序，构建数据库、检测标准和遗传咨询培训体系	截至 2024 年，构建了 10 万人新生儿基因组数据库，构建了超过 10 项子队列。
中国新生儿疾病基因筛查多中心研究项目	浙江大学医学院附属儿童医院	长沙市妇幼保健院等 12 家医疗机构，博圣生物提供技术支持	2020	基于定制的 NGS Panel，对 75 种罕见病、135 个基因进行筛查	截至 2022 年 2 月完成 4986 名回顾性队列分析，检测准确率 99.65%，阳性率 7.22%
中国多中心新生儿遗传病基因筛查研究项目	上海市儿科医学研究所	新华医院等 8 家医疗机构，华大基因提供技术支持	2021	NGS Panel 测序，检测 156 种疾病的 159 个基因	2022 年 8 月完成 3 万例新生儿筛查，阳性率为 4.0%。
中国多中心新生儿遗传病基因筛查	上海交通大学医学院附属新华医院	西北妇女儿童医院等 7 家医疗机构，赛福基因提供技术支持	2023	NGS Panel 测序，筛查 51 种疾病的 68 个基因，	2020 年启动设计和新平台研发，2021 年技术验证，2023 年通过审批和实施启动会
新生儿基因筛查多中心研究	首都医科大学附属北京儿童医院	西北妇女儿童医院等 6 家医疗机构，贝瑞基因提供技术支持	2023	二代和三代测序联合筛查	/
BabySeq	波士顿儿童医院，布莱根妇女医院	贝勒医学院	2013	三代家谱样本，采集新生儿静脉血和父母唾液样本，筛查 30 种疾病	11% 的新生儿有新发现的单基因疾病风险，88% 是携带者
Early Check	RTI International	北卡州公共卫生实验室，杜克大学等	2018	200 种疾病，包括三类：180 种可治疗的罕见病，30 种可潜在治疗的，I 型糖尿病	截至 2023 年 12 月招募 27000 名儿童。WGS 从 13354 个新生儿中筛查出 2 名 DMD 患儿
Screen4Care	欧盟委员会和欧洲制药工业协会	14 个国家的 37 家机构，企业包括 Roche、Illumina、Novartis、Novo Nordisk、Pfizer 等	2021	五年，总预算 2500 万欧元，计划对约 1.8 万名新生儿进行定制 panel 分析	2023-2024 年，先后公布了工作框架及两次市场调研。调研显示 NGS 与传统 NBS 并行互补，数据应用机器学习训练的依从性为 16.7%
GUARDIAN	哥伦比亚大学，纽约长老会医院，纽约州卫生部	GeneDx, Illumina, Sanofi	2022	全基因组测序，计划对 10 万名新生儿筛查 250 余种罕见和严重的儿童期遗传病	截至 2023 年 10 月，检测 4256 个，平均周期 36 天，阳性率 3.5%

信息来源 / 公开资料，基因慧整理

新生儿疾病筛查在我国开展了 40 余年，应用基因技术开展新生儿基因筛查不到 10 年，在规范且积极的伦理、遗传资源管理的框架下，我国新生儿基因筛查从跟跑逐渐到并跑，特别是得益于高通量测序技术以及妇幼健康的重视度提升。新生儿基因筛查的范围，主要是结合本地遗传病患率 / 发病率，选择遗传背景清晰、基因型与表型明确、针对新生儿期可诊断并在儿童期可有效治疗或干预的单基因遗传病。病种以遗传代谢病为主（包括氨基酸 / 有机酸 / 脂肪酸代谢障碍），还包括溶酶体储积症及血液、免疫、神经、心血管、五官等系统疾病。

需要特别强调的是，其中耳聋基因筛查是除了 NIPT 外最为广泛的基因技术应用民生项目之一，包括针对备孕夫妇的致聋基因突变携带者筛查、针对孕妇进行耳聋药物性敏感基因筛查以及新生儿耳聋基因筛查。筛查的耳聋基因包括先天性耳聋的遗传基因（例如 GJB2）、后天迟发性耳聋基因（例如 SLC26A4）和药物性耳聋基因（主要是线粒体基因 mtRNA）等，其中迟发性和药物性耳聋往往不能通过新生儿听力筛查来发现，联合基因筛查来降低漏诊率。耳聋基因筛查起源于博奥晶典的微阵列芯片，最早于 2012 年北京市在全国率先开展了新生儿耳聋基因筛查，后扩展至全国二十余个省市近 600 万新生儿。目前获批的耳聋基因筛查产品扩展至微阵列芯片、PCR、基因测序等技术平台。近年，河北省等地将 NIPT 与孕妇耳聋筛查同步进行。

#### （4）技术

新生儿筛查技术主要包括串联质谱、PCR 和高通量基因测序（包括 NGS、单分子测序等）。

传统的新生儿筛查技术以代谢物作为标志物，通过串联质谱实现在几分钟内筛查 40 种以上遗传代谢病，但存在假阳性、筛查病种有限且无法实现早期精准分型（可能错失最佳诊治时机）<sup>[1]</sup>。NGS 对同时涉及多个基因、多种变异类型、罕见变异以及尚无可靠生化标志物的遗传性疾病的筛查具有明显优势，进一步增加疾病筛查范围，降低假阳性、将诊断时间前移。

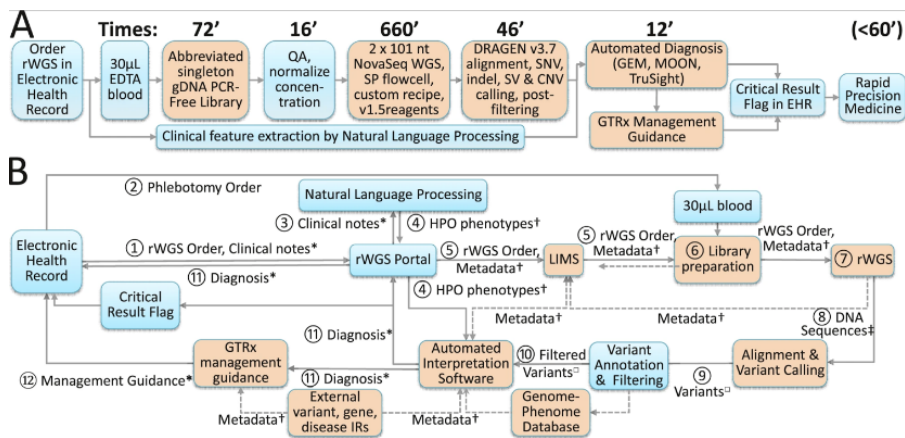
NGS 技术按检测范围，从低到高可以分为疾病靶向基因面板测序（panel）、全外显子组测序（WES）以及全基因组测序（WGS），对应的基因覆盖数目、检测周期和成本依次提升。自 2013 年波士顿儿童医院，布莱根妇女医院主导的 BabySeq 项目开始，新生儿基因筛查项目逐步扩大范围和深入。检测技术从 PCR 逐渐发展到 NGS，以北卡三角洲国

[1] 中国新生儿基因筛查专家共识：高通量测序在单基因病筛查中的应用，中华实用儿科临床杂志，2023

际研究院（RTI International）主导的 Early Check 为例，2018–2022 年四年间已筛查 2 万名 SMA（qPCR）、DMD 和 FXS（PCR），现通过 WGS 扩展至 200 种病种。对于传统测序检测结构异常（SV）等局限，郑州大学附属第一医院在 2024 年 6 月也牵头在《中华医学遗传学杂志》上发布了《高深度全基因组测序应用于胎儿结构异常的测试开发和初步实施的专家共识》。

根据郑州大学附属第一医院遗传与产前诊断中心<sup>[1]</sup>，相对以往常规全基因组测序往往需要 3–4 周甚至更长的报告周期，快速全基因组检测（rWGS）能够在 24 小时~48 小时内获得明确的诊断。2012 年，Rady 儿童基因组医学研究所的 Stephen Kingsmore 团队为儿童重症监护室（PICU）在 50 小时内做出诊断，首次实现 rWGS 的临床可行性研究。2022 年，Stephen 与合作团队建立 GTRx 诊断管理系统，在 13.5 小时内实现 SV 和 CNV 检测和遗传病诊断<sup>[2]</sup>。根据 Rady 儿童基因组医学研究所 2012~2021 年 31 项试验中，2433 名儿童在接受 rWGS 后实现了平均 37% 的诊断，29% 的临床方案调整，18% 不同的临床结局，充分证明了 rWGS 在临床遗传病诊断中的有效性。

图 11: rWGS 的技术流程



信息来源 / DOI: 10.1038/s41467-022-31446-6.

## (5) 产业

新生儿基因筛查，往往与上文提到的携带者筛查、产前基因筛查、胚胎植入前遗传学

[1] 遗传性疾病诊断“提速”48 小时可完成全基因组测序，医药卫生报社，2023

[2] Mallory J Owen et al., Nat Commun, 2022

检测等作为生殖健康基因检测服务整体方案。不同点在于，新生儿基因筛查的大规模样本以及全基因组测序的数据完整性，是群体队列研究、健康基线以及药物研发的重要路径，因此产业方面主要集中在头部企业。重点企业可以关注 Illumina、GeneDx（Sema4）、华大基因、贝瑞基因、赛福基因、博圣生物等。其中，赛福基因以遗传病的辅助诊断筛查、功能验证、高通量药物筛选平台来构建临床—科研—药物研发防诊疗闭环，在 2024 年 5 月逆势完成亿元 C 轮融资。

在新生儿基因筛查领域，未来建议关注以下方面。

● 技术层面：NGS 的检测成本进一步降低来扩大检测人群，结合单分子测序来检测嵌合突变等特殊变异情况，开发国产化基因解读数据库及工具，加速基因组和代谢组的产品整合；

● 模式层面：与 CRO 及药企合作新药靶点发现、临床试验和基因治疗等，提升转化研究价值，分摊筛查成本。与新生儿协作网络合作，建立多中心前瞻性开放性队列以及开展真实世界数据研究，为围产期及新生儿重症监护病房（NICU）提供科学支撑。全国性或区域性的新生儿协作网包括：复旦大学附属儿科医院牵头建立的中国新生儿协作网（Chinese Neonatal Network, CHNN）、新生儿呼吸病协作网、重庆医科大学附属儿童医院牵头的危重新生儿协作网、南京市妇幼保健院牵头的江苏省新生儿围产期协作网、山东第一医科大学附属省立医院牵头的中国北方新生儿协作网（Sino-northern Neonatal Network, SNN）等<sup>[1]</sup>；

● 制度层面：在技术成熟基础上推进新生儿基因筛查的产品上市及民生项目的应用，建议进一步更新新生儿筛查的范围及技术，指导生育健康，进一步降低生育成本，促进人口高质量发展。我国目前实施的《新生儿疾病筛查管理办法》发布于 2009 年，其中规定的筛查范围仅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。

### 3.1.5 罕见病诊疗

基于基因检测的罕见病诊断在临床中与生育密切相关，因此放在生育健康板块。罕见病的治疗包括多个方面，这里主要谈孤儿药，细胞和基因治疗详情见后续章节。

#### （1）需求

尽管罕见病单病种患病率低，但高达 6313 种（Orphanet 数据库截至 2024 年 6 月统计），

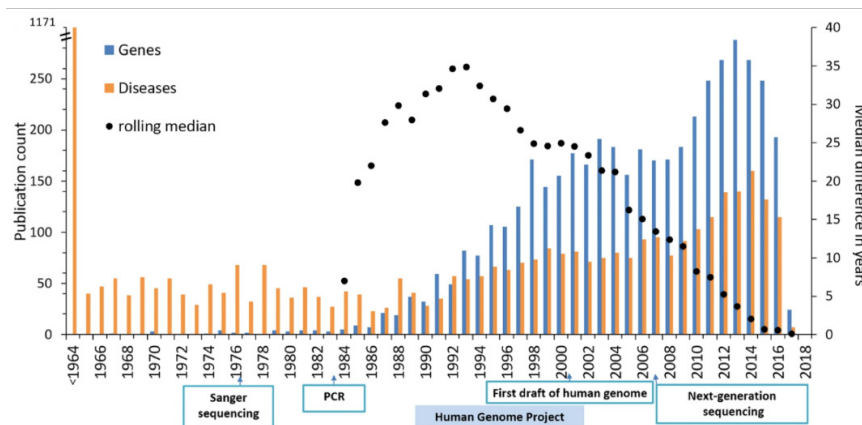
[1] 王莉, 石然然, 于永慧. 基于区域性协作网推进新生儿临床科学研究 [J]. 中国小儿急救医学, 2023,

全球累计约 3 亿人罕见病患者，近 70% 罕见病出现在儿童时期<sup>[1]</sup>，超过 95% 的罕见病没有成熟治疗方案。因为表征复杂，病例稀少，且同一病种的人数少，罕见病诊断复杂度高，在我国平均需要 4-5 年才能确诊，42% 的患者经历过误诊，近七成的医务工作者并不了解罕见病<sup>[2]</sup>；作为很多常见疾病的极端表现形式，罕见病又为医学研究提供基础性支撑。

罕见病是全球聚焦的医学、社会及科研课题。2021 年，联合国大会第 76 届会议审议通过《应对罕见疾病患者及其家人面临的挑战》的决议。2022 年，我国国家卫生健康委发布《国家罕见病医学中心设置标准》，其中要求的首个核心技术条件是需具备罕见病基因检测能力。

基因是罕见病诊疗的重要抓手。罕见病中 80% 是遗传性疾病<sup>[1]</sup>，已发现的 6313 余种罕见病与 4489 个基因相关。在传统医学的基础上，通过基因检测和遗传咨询确定罕见病相关基因变异，使得 25%-35% 的未确诊患者得到诊断（PMID: 35220969），也为受检者家庭提供生育指导。基因检测的高速发展将罕见病发现与基因确定的时间差距快速缩短，从 90 年代的最长 37 年到 2014 年的几乎同步。

图 12：基因检测技术帮助快速确定罕见病相关基因



（橙色表示罕见病文献发布数量，蓝色表示罕见病基因文献发布数量，黑点表示罕见病首次发现与疾病相关基因确定的时间差距）

信息来源 / DOI: 10.1038/s41597-021-00905-y

[1] The landscape for rare diseases in 2024, The Lancet Global Health, 2024

[2] 《2023 中国罕见病行业趋势观察报告》

## (2) 定义

罕见病 (Rare disease) 一词可以追溯到 1867 年的文献中<sup>[1]</sup>, 指的是患病率较低的疾病。和其他疾病分类不同, 罕见病关乎群体的公共卫生健康及个体公平就医。WHO 定义罕见病是一类具有特定临床症状和体征、发病率少于 1/2000 人的疾病。国际疾病分类编码系统 (ICD) 收录了 5500 种罕见病 (ICD 最新版本中, 每一种罕见疾病对应唯一的标识符 (URI), 协同 Orphan 及 WHO 定期更新, 提供中文等十种语言<sup>[2]</sup>)。

各国根据国情对罕见病的定义不同。2021 年, 全国罕见病学术团体主委联席会议定义我国罕见病为新生儿发病率小于万分之一、患病率小于万分之一、患病人数小于 14 万的疾病。罕见病群体规模大同时单一病种人数少, 需要政策支持。各国和地区通过立法以及研究资助、公益组织、信息网络、研发补贴等形式来提高罕见病诊治水平和患者权益保障。

图 13: 相关国家地区对罕见病的定义以及主要优惠政策

	中国	美国	欧盟	日本
罕见病标准 (%)	0.01	0.75	0.50	0.40
患病人数	~1410 万人	~24.75 万人	~22.35 万人	~5.00 万人
监管机构	国家药品监督管理局、卫健委	美国食品药品监督管理局 (FDA)	欧洲药品管理局 (EMA)	日本厚生劳动省 (MHLW)
法规 / 文件	药品管理法实施条例 (修订草案征求意见稿) (2022)	Orphan Drug Act (1983), Rare Diseases Act of 2002 (2002)	Regulation (EC) No. 1411/2000 (1999)	Revised orphan drug regulations (1993)
孤儿药市场独占期	7 年	7 年	10 年	10 年
孤儿药税收抵免	/	最高 50%	/	最高 15%
孤儿药快速通道获批	✓	✓	✓	✓
纳入医保	/	✓	✓	✓ (56 种疾病)

信息来源 / 公开资料, 制图 / 基因慧

[1] Case of Rare Disease of Bone, W. H. Watkins, Glasgow Med J. 1867 Oct, 2 (18) : 233 - 235.

[2] <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/zh#>



### (3) 应用

罕见病的诊疗，除了针对临床罕见病患者，也和携带者筛查、产前筛查、辅助生殖、新生儿筛查等密切相关。加强罕见病的基础研究，提高罕见病诊疗水平，维护罕见病患者的健康权益，推动罕见病药物的研发积极性，对患者个人、家庭、医学及社会等具有重要的价值。

图 14：罕见病诊疗的价值

	罕见病患者及家庭	医学	社会
罕见病筛查	明确遗传因素，生育健康后代	罕见病早期研究	降低出生缺陷
罕见病诊断	及时确诊，避免无效就医	明确罕见病表型和标记物	促进公平就医
罕见治疗	改善生活质量	孤儿药研发	医保覆盖
罕见病科研	参与临床试验	为遗传学提供基础支持	罕见病协作网络

信息来源 / 基因慧

罕见病筛查，可以早期识别罕见病，是部分地区预防性干预措施之一，体现在新生儿筛查和孕前携带者筛查，需结合生命伦理等谨慎实施。2018 年，美国北卡州公共卫生实验室和杜克大学等牵头的新生儿筛查项目 Early Check 纳入的 200 种疾病中包括 180 种可治疗的罕见病；纽约州卫生部等牵头的新生儿筛查项目 GUARDIAN 项目通过 WGS 一次性筛查超 250 种罕见遗传病；我国新生儿筛查队列中也覆盖了若干罕见病。如本蓝皮书前文所述，包含罕见病筛查在内的新生儿筛查以政府主导和支付的民生项目为主，目前在积极开展中。

基于基因检测的罕见病辅助诊断，是分子生物学和遗传学在临床实践中的典范。在传统临床诊断基础上，结合基因等分子检测和遗传咨询来诊断罕见病，起到了医疗诊疗、医学研究和平台建设的综合作用。根据 Kristina Ibañez 团队在《柳叶刀神经病学》（*The Lancet Neurology*）杂志上发表的论文表明，全基因组测序在识别由重复短串联 DNA 序列数量增加引起的罕见神经系统疾病方面具有很高的灵敏度和特异性，解决了高达 70% 的未被诊断的罕见神经系统疾病患者。目前，我国罕见病患者就医路径比较曲折，需要进一

步支持罕见病医疗体系以及医患链接，建立医疗机构的罕见病辅助诊断体系和多学科会诊（MDT）体系，加强遗传咨询的官方认定以及医研企的协作交流。罕见病辅助诊断主要以患者支付为主，目前未纳入医保。尽管测序成本有所降低，但相对较高的综合成本是大多数医患考虑的首要问题。

罕见病的治疗建立在罕见病诊断基础上。代谢障碍的部分罕见病可以通过特医食品治疗（具体情况以医嘱为准）；对于少数罕见病，可以用常用药来改善（例如 BVVL 综合征），即“罕见病、常用药”；大部分罕见病的治疗依赖罕见病靶向治疗药物，俗称孤儿药（Orphan Drug）。

基因疗法在罕见病治疗起着重要作用，2020 年 1 月，FDA 发布《罕见病的人类基因疗法指南》（Human Gene Therapy for Rare Diseases guidance）。第一款由 EMA 于 2012 年批准的 AAV 基因疗法即是针对罕见病脂蛋白脂肪酶缺乏症（由荷兰公司 uniQure 研发的 Glybera），我国首个全身给的罕见病基因疗法在 2021 年获批进入注册临床试验。来自信致医药的 BBM-H901。目前全球罕见病患者的治疗可及性仍处于较低水平，但在逐步提高。基于基因治疗的罕见病临床试验数量显著提高。截至 2023 年，全球约超过 100 种获批的细胞和基因疗法以及约 4000 个相关临床试验及临床前研发用于治疗罕见病。

### “罕见病、常用药”的案例

（摘录自医学文献，仅供研究参考，不作为临床依据）

据 2015 年文献报道，一名 20 个月的女童，最初表现为眼球震颤和共济失调，随后发展为上臂弛缓性麻痹和颈部肌肉无力，在首次出现症状的 5 个月内，通过外显子组测序检测到 SLC52A2 基因相关的两种功能性变异，确诊为 BVVL 综合征。后来病情恶化，出现频繁流口水和吞咽困难，立即给予核黄素（又称为维生素 B2）治疗，在最初的 2-4 周内，临床上迅速得到反馈，体征和症状稳定。在接下来的 8 个月的临床随访中表现稳定，相关症状持续改善。（Vandana Shashi, Cold Spring Harb Mol Case Stud, 2015）

据 2017 年文献报道，一名 6 岁女孩，通过基因检测发现 SLC52A3 基因 C.1156t>C 新型纯合突变，被确诊为 BVVL 综合征，她在 2.5 岁时表现为进行性脑干功能障碍，包括上睑下垂、面部无力、听力丧失、吞咽困难、双侧声带麻痹、无音和共济失调步态。随后出现呼吸衰竭，吞咽困难恶化。补充核黄素后，面部截瘫和共济失调得到缓解，上睑下垂得到改善，发声和呼吸功能得到改善，但感音神经性听力损失没有改变。总体上神经功能明显恢复，但未完全恢复。（Venkatraman Thulasi, Child Neurol Open, 2017）

据我国官方媒体公开报道，2021年东莞市儿童医院出现通过维生素B2治疗4岁男童基因SLC52A2变异的临床案例。BVVL（Brown-Vialetto-Van Laere）综合征是一种以运动、感觉和颅神经病变为特征的罕见疾病，与SLC52A2和SLC52A3基因突变有关，这两个基因分别编码人类核黄素转运体RFVT2和RFVT3。

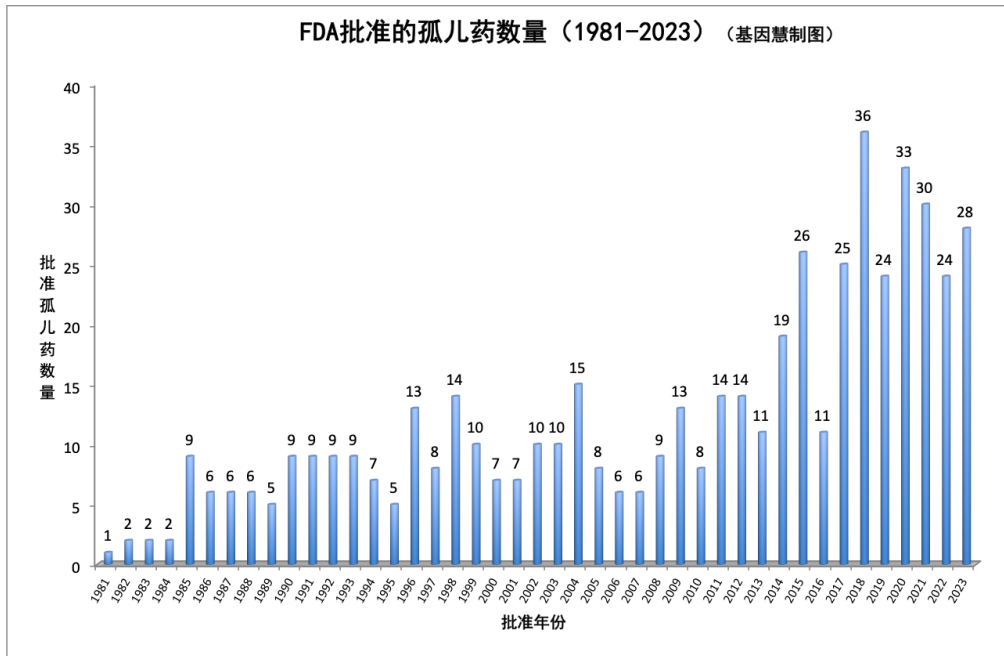
孤儿药是罕见病治疗的主要路径。因为同一类病种的人数少，需要针对性治疗，受众消费不足以覆盖常规药物开发成本，因此得到全球多个国家和地区的优惠政策，包括快速通道获批、孤儿药研发市场独占期、税收抵免、优先医保覆盖等。

近年来，从批准数量及纳入医保等方面，孤儿药（罕见病相关药物）获得大力推动。自1981年，FDA累计批准上市的孤儿药总计526种，2023年批准的55种新药中孤儿药占51%。截至2023年3月1日，我国共有69种罕见病药物纳入国家医保目录并在报销范围内，覆盖29种罕见病。截至2022年12月31日，获美国FDA或欧盟EMA批准且在NMPA获批上市的孤儿药，以及国内药品说明书批准罕见病适应证的药物，共计116种，覆盖53种罕见病<sup>[1]</sup>。国家医保药品目录2024年新增罕见病用药15种（占所有药物比例12%）。

我国孤儿药的开发与全球先进水平有较大差距，但近年获得较快发展。在2023年获得FDA授予的孤儿药认定（在开发中）的创新药376种中，我国创新药约占14%（按品种计53种）。为助力罕见疾病药物临床研发，2024年5月，国家药品监督管理局药审中心发布《在罕见疾病药物临床研发中应用去中心化临床试验的技术指导原则》，提及数字健康技术（DHT），即在药物临床试验中，可通过应用移动医疗或远程监护设备实现对受试者的治疗或信息的远程收集。

[1] 刘清扬等，基于《第一批罕见病目录》的罕见病药物可及性研究，《协和医学杂志》，2023年06期

图 15: FDA 批准的孤儿药数量（1981-2023）



信息来源 / FDA 官网，制图 / 基因慧

全球近年加速建立罕见病协作网络及登记系统（其中部分情况把罕见病等同于诊断不明疾病，即 Undiagnosed Diseases）。在我国，由中国医学科学院北京协和医院牵头，419家医院参与建立的全国罕见病诊疗协作网已登记罕见病病例 79 万余例。2016 年，《上海市主要罕见病名录（2016 年半）》发布；《第一批罕见病目录》和《第二批罕见病目录》先后于 2018、2023 年发布，共覆盖 207 种罕见病。在 2007-2020 年期间，欧盟根据“FP7”和“地平线 2020”项目计划，向罕见病领域的 550 多个跨国研究项目资助 32 亿多欧元，并预计于 2024 年 9 月启动欧洲罕见病伙伴关系。欧盟委员会联合美国国立卫生研究院于 2011 年发起国际罕见病研究联盟（IRDiRC），原计划在 2020 年开发 200 种新疗法来提高诊断效率。其中，200 种新疗法开发比计划提前三年于 2017 年实现。

图 16：全球罕见病协作网络建设举例

国家	罕见病协作网络	数据平台	病例数	牵头机构	参与单位
中国	全国罕见病诊疗协作网，2019 年成立	中国国家罕见病注册系统 <a href="https://zhibao.nrdrs.org.cn">https://zhibao.nrdrs.org.cn</a>	登记约 78 万例（2023.9）	中国医学科学院北京协和医院	419 家（2024.2）
中国	儿科诊断不明疾病诊治中心（UDP），2016 年	儿科学 UDP 协作网（CPUDN）（拟）	诊断 2100 余例（2024.3）	复旦大学附属儿科医院	/
欧盟	IRDIRC，2011 年	<a href="https://irdirc.org">https://irdirc.org</a>	/	欧盟委员会联合美国卫生部	超过 50 家
美国	诊断不明疾病协作网（UDN），2013 年	<a href="https://undiagnosed.hms.harvard.edu/udn-sites">https://undiagnosed.hms.harvard.edu/udn-sites</a>	诊断 600 例	美国国立卫生研究院	7 家
日本	罕见 / 难治性疾病实用研究项目（IRUD），2015 年	<a href="https://www.amed.go.jp/en/program/irud">https://www.amed.go.jp/en/program/irud</a>	登记约 8000 例，诊断 1000 余例	国家神经病学和精神病学中心	59 家

信息来源 / 基因慧

除了科研院校、医疗机构和企业之外，罕见病公益组织和公益人士在罕见病领域发挥着重要的作用，通过罕见病患者教育、病友组织联络、知识科普培训、基金会等，推动了罕见病的认知、诊疗、研究、政策制定以及产学研用协作。相关组织及机构发起的罕见病公益项目极大地唤起民众及决策者对于罕见病的重视及了解。例如欧洲罕见病组织（EURODIS）自 2008 年起发起的“国际罕见病日”，我国罕见病公益组织病痛挑战公益基金会发起中国版的“冰桶挑战赛”，蔡磊和段睿发起“春蕾计划”等。

图 17: 罕见病公益组织及相关平台

罕见病公益组织	成立	总部	官网	简介
国际罕见病研究联盟 (IRDiRC)	2011	巴黎	<a href="https://irdirc.org">https://irdirc.org</a>	欧盟委员会和美国国立卫生研究院的推动下, 汇集全球五大洲的 60 个成员组织
全球罕见病联盟 (RDI)	2015	巴黎	<a href="https://www.rarediseasesinternational.org">https://www.rarediseasesinternational.org</a>	联合国非政府组织成员, 拥有来自 46 个国家的 90 多个成员组织
欧洲罕见病组织 (EURODIS)	1997	巴黎	<a href="https://www.eurordis.org">https://www.eurordis.org</a>	拥有来自 74 个国家超过 1000 个罕见病患者组织组成, 2008 年发起第一届国际罕见病日
美国罕见疾病组织 (NORD)	1983	昆西	<a href="http://rarediseases.org">http://rarediseases.org</a>	推动《孤儿药法案》, 为医疗保健机构认证 NORD 罕见病卓越中心
日本罕见病患者组织协会 (JPA)	2005	东京	<a href="https://nanbyo.jp">https://nanbyo.jp</a>	88 个成员组织, 其中 90% 是罕见病患者组织, 由日本患者委员会和全日本南边协会合并而成
中国罕见病联盟	2018	北京	<a href="https://www.chard.org.cn">https://www.chard.org.cn</a>	经国家卫健委医政医管局同意, 北京协和医院、中国医药创新促进会、中国医院协会、中国研究型医院学会牵头发起, 50 余家机构组成
病痛挑战基金会	2016	北京	<a href="https://www.chinaicf.org">https://www.chinaicf.org</a>	由瓷娃娃罕见病关爱中心和南都公益基金会共同发起成立, 主办多届罕见病合作交流会
蔻德罕见病中心	2013	北京	<a href="http://www.cord.org.cn">http://www.cord.org.cn</a>	专注于罕见病领域的非营利性组织, 主办多届中国罕见病高峰论坛, 发起瑞鸥公益基金会
顾大夫工作室	2018	北京	/	通过患者支持、知识科普、CHPO 公益信息平台以及沙龙访谈等, 推动罕见病认知和行业连接
小彩虹论坛	2018	上海	“小彩虹家园”	架起医学 - 基因检测和遗传咨询 - 遗传机制研究的桥梁

信息来源 / 基因慧

## (4) 技术

这部分主要谈与罕见病辅助诊断相关的三项技术，遗传咨询、表型和基因检测（基因治疗技术见本蓝皮书其他章节）。

罕见病诊断中遗传咨询（genetic counseling）非常重要。遗传咨询是一项专业学科和岗位，指综合医学及遗传知识，基于临床和遗传检测结果，与咨询者就遗传病的病因、遗传方式、诊断、治疗、预防、复发风险等进行充分的信息交流和专业指导。遗传咨询体系通常由临床遗传医师（签发处方）、临床实验室遗传学家（签发临床遗传检测报告）或分子病理实验室遗传学家（签发分子遗传病理检测报告）和遗传咨询师（连接临床和实验室）来组成。

美国等国家自 80 年代初期开始，形成包括学位教育、继续教育、培训和专业资格认定（医学遗传学与基因组学会资质委员会（ABMGG）认定）在内的遗传咨询体系；我国自 2014 年发布的《住院医师规范化培训管理办法》开始将医学遗传学纳入住院医师规范化培训管理体系。自 2015 年，在相关专家以及机构的组织下开展遗传咨询培训。目前我国遗传咨询主要由具有遗传学背景的临床医生来兼当，未来需进一步建立遗传咨询的规范指南、完善认证体系和政策支持，提高医疗机构对遗传咨询的重视，加强产学研协作和交流。

在进行基因检测前，观测和明确主要的体征及其对应的基因型非常关键。关键体征的临床表述即表型（phenotype），相对于基因型（genotype）而言，经历了从主观观测到客观量化，从大类到细分亚型。目前主要应用 HPO 为代表的表型标准化术语。HPO、GeneReviews 等国际知名的表型相关数据库在公益人士及相关机构牵头下汉化，促进临床基因检测的应用。

图 18: 常用的遗传病相关表型数据库举例

数据库	简介	网址
OMIM	孟德尔遗传疾病在线数据库, 是权威的遗传疾病数据库	<a href="https://omim.org">https://omim.org</a>
HGMD	HGMD (Human Gene Mutation Database), 常用的遗传病相关基因变异数据库	<a href="http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php">http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php</a>
ClinVar	整合 dbSNP、dbVar、Pubmed、OMIM 等, 常用的基因-表型相关数据库	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar</a>
Orphanet	常用的罕见病致病基因、流行病学、诊断、孤儿药临床试验、患者组织和国际研究项目数据库	<a href="https://www.orpha.net">https://www.orpha.net</a>
Orphanet 中文版	中国罕见病联盟联合北京协和医院、复旦大学附属儿科医院的专家进行翻译和校对	“中国罕见病联盟”小程序
GeneCards	收录人类基因组、转录组、蛋白质组、功能和临床等信息的数据库, 常用的人类基因功能数据库	<a href="https://www.genecards.org">https://www.genecards.org</a>
HPO	人类表型数据库 (Human Phenotype Ontology), 广泛使用的表型术语数据库	<a href="https://hpo.jax.org">https://hpo.jax.org</a>
CHPO HPO 中文版	中文人类表型标准用语, 始于 2016 年, 对 HPO 进行中文翻译并建立搜索引擎	<a href="https://www.chinahpo.net/chpo/#/search">https://www.chinahpo.net/chpo/#/search</a>
GeneReviews	国际遗传疾病信息平台, 包括基因、表型和常见遗传疾病的描述以及临床信息及遗传咨询指导	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116</a>
GeneReviews 中文版	2016 开始 GeneReviews 英文原版的认领、翻译及审核工作, 2023 年上线	<a href="https://genereviews.chard.org.cn/paper/index">https://genereviews.chard.org.cn/paper/index</a>

信息来源 / 基因慧

在遗传咨询后, 通过测序等技术进行基因检测, 经过生物信息分析, 临床医生再结合表型、临床信息及相关指南对疾病相关基因及位点进一步过滤和评估, 来出基因检测报告。

在罕见病诊断环节, 基因检测促进了罕见病诊断, 但目前阶段起的是辅助诊断作用, 目前核心检验依赖于从分子、代谢物、细胞、组织等不同维度为罕见病患者提供检验服务。参考《国家罕见病医学中心设置标准》, 罕见病相关的医学检验及基因检测技术包括如下种类。



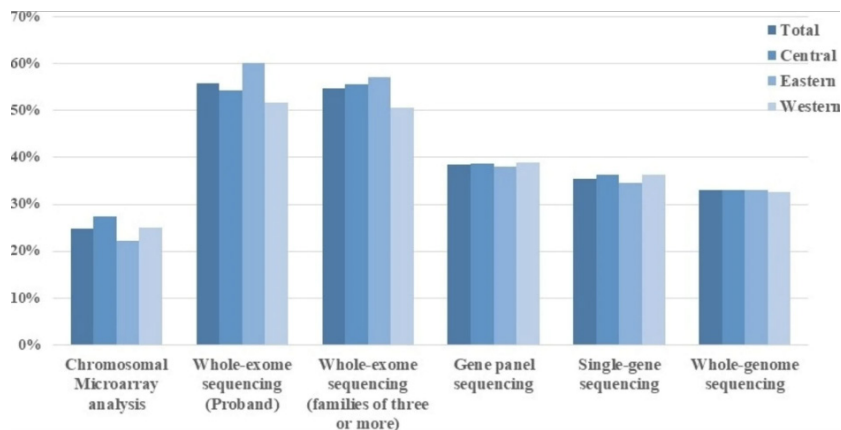
图 19：罕见病诊断常用技术

检测平台	技术分类	检验项目（部分举例）
基因检测	PCR	/
	qPCR（荧光定量 PCR）	/
	MLPA（多重连接探针扩增）	/
	CMA（染色体微阵列分析）	/
	FISH（荧光原位杂交）	/
	染色体核型分析	/
	Sanger 测序（一代测序）	/
	NGS（二代测序）	/
临床基础检验	常规血液学检测	/
	流式细胞术	CD59、CD55、Flaer、T、B、NK 细胞亚型
	出凝血检测	凝血因子活性、vWF 抗原、凝血因子抑制物
临床生化检验	一般生化检测	乳酸、镁、同型半胱氨酸、血氨、游离脂肪酸、酮体等
	激素测定	胰岛类、甲状腺相关、性激素类、垂体类、糖皮质类激素
	特殊酶活性检测	/
临床免疫检验	常规免疫学检测	血清 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4，免疫球蛋白等
	电泳技术	/
	自身抗体检测	/
色谱质谱技术	电感耦合质谱技术	微量元素监测：铜、锌
	液相色谱串联质谱技术	类固醇激素、氨基酸、极长链脂肪酸、维生素 D、肉碱、胆汁酸谱
	气相色谱串联质谱技术	有机酸
病理检测	特殊染色	刚果红特殊染色、刚果红特殊染色

信息来源 / 国家罕见病医学中心设置标准，制作 / 基因慧

伴随高通量测序成本的降低，目前罕见病基因辅助诊断以测序技术为主，从 Panel 发展以先证者 WES（全外显子组测序，一人）或家系 WES（患者及其父母等亲属）为主。此外，根据不同的疾病和突变类型，其他基因检测技术也发挥着独特作用。例如，PCR 和荧光标记毛细管电泳来分析动态突变，MLPA 分析拷贝数变化，FISH 分析结构变异，微阵列分析染色体变化等。

图 20：罕见病不同基因检测方法的使用率



信息来源 / DOI:10.1186/s13023-023-02847-7

## （5）产业

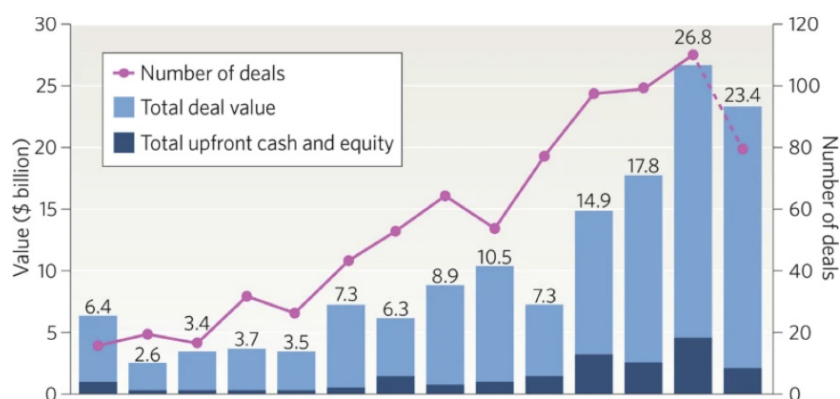
罕见病基因检测领域的国外代表企业包括 Invitae (Labcorp)、Myriad、GeneDx (Sema4)、Illumina，国内代表企业包括华大基因、赛福基因、嘉检医学、希望组等。

在罕见病辅助诊断领域，产业化较低，主要原因是罕见病基因检测基于 LDT 模式，因为长周期、高投入、多病种的研发与无法以 IVD 模式运营。2022 年，遗传病基因检测机构 GeneDx 以总对价 6.23 亿美元被 Sema4 收购；2024 年 4 月，Invitae 宣布将被 Labcorp 以 2.39 亿美元的现金收购大部分资产。

部分罕见病基因检测公司通过转换或升级产品组合，将罕见病辅助诊断与出生缺陷三级防控以及药物研发结合，获得市场生存空间。例如，赛福基因从罕见病辅助诊断扩展到基因功能验证平台和高通量药物筛选来赋能药物研发，在 2021 年获超亿元 B 轮融资后，2024 年获得亿元 C 轮融资，是市场低谷期获得亿元级融资的屈指可数的罕见病基因检测企业。

在罕见病治疗方面，全球前 20 大药企对孤儿药均有布局，相关药品收购交易自 2011 年后快速增长，在 2020 年达到高峰值，累计交易 28 起总计 268 亿美元。罕见病也是基因治疗临床试验的主要应用方向。2010~2020 年，国外仅 6 家药企达成了 50 多项、超 160 亿美元的细胞和基因治疗许可协议。我国基因治疗生物企业聚焦的罕见病方向包括：地中海贫血、血友病、眼科疾病、儿童神经发育障碍疾病等。

图 21：2008–2021 年罕见病研发合作交易（2021 年的数据截止到 11 月）



信息来源 / Nature<sup>[1]</sup>

在罕见病诊疗领域，未来建议关注以下方面。

● **技术层面：**目前 WES 等基因测序技术在罕见病辅助诊断的价值已获得临床共识，但价格是阻碍普惠应用的首要因素。据基因慧了解，目前家系 WES 约 10,000 元人民币，往往还需要 CMA 辅助约 3,000 元（不同地区病情不同测序平台将有所不同），相当于一个中国居民四个月的可支配收入（国家统计局公布 2023 年全国居民人均可支配收入 39218 元），从普惠角度至少需要降低至 1/4。此外，单分子（又俗称为三代测序）正快速走向临床应用，国内代表性检验机构包括希望组等。同时，罕见病筛查需结合生命伦理等谨慎实施。

● **模式层面：**2021 年，在联合国大会第 76 届会议审议通过的决议《应对罕见疾病患者及其家人面临的挑战》中，提到罕见病需要与国家实现全民健康覆盖保持一致，通过社会支持确保患者的公平就医。罕见病的发展离不开产学研用的协作，建议在已有的公益基金会支持、临床机构组成的罕见病协作网络基础上，进一步吸纳科研及产业机构，建立知识科普平台及产业数据库；落地专家共识和行业规范指南，出台基于我国基因突变频率和疾病发病率的基因变异致病性指南（类似 ACMG 指南）等；促进产学研用链接和协作。

● **制度层面：**孤儿药的开发离不开罕见病靶点的发现，后者在罕见病诊断中有效挖掘；目前罕见病诊断企业面临和孤儿药类似的商业困境，建议制定类似孤儿药的优惠政策来激励罕见病基因检测，助力罕见病诊断同时赋能孤儿药开发；此外，我国遗传咨询培训了数千人，但具备相当水平遗传咨询实操经验的预计不足 300 人，专业遗传咨询人才缺口至少 5 万人，建议出台相关规范并纳入官方认证。

[1] Raveena Bhambra & DealForma, LLC, High-value rare disease R&D deals of 2021, Nature, 2021

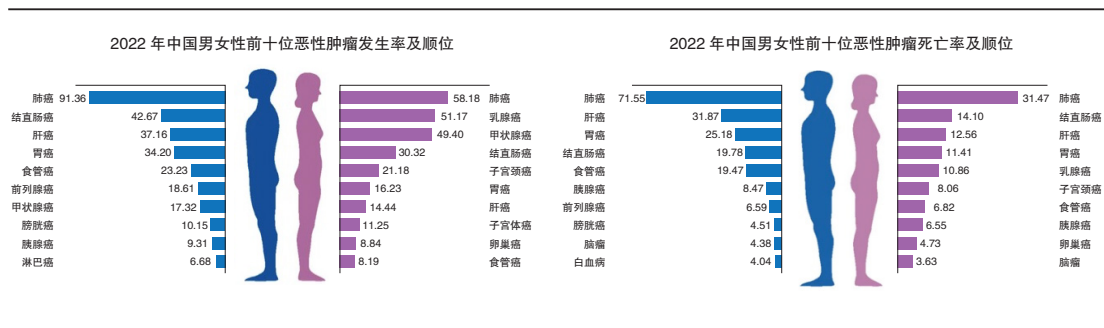
### 3.2 肿瘤防治：早筛、伴随诊断和复发监测

全球正快速进入老龄化社会。根据世界卫生组织 (WHO) 2022 年数据<sup>[1]</sup>, 60 岁以上人口的数量和比例逐年增加 (2019 年超 10 亿, 2030 年预计 13 亿, 2050 年预计达到 21 亿人, 占比 21.4%)。我国在 1999 年迈入老龄化社会<sup>[1]</sup> (参照 WHO 的标准即 60 岁以上人口比例超 10%, OECD 新标准以 65 岁超 7%), 2023 年迈入中度老龄社会。人口老龄化比例增加最大的是低收入和中等收入国家 (2050 年将吸纳 80% 的老年人), 这带来医疗健康的重大挑战。

从癌症发生的分子机制层面, 老龄化累积基因突变从而加速癌症 (癌症约等于恶性肿瘤, 以下等同称呼) 的发生。尽管肿瘤发生呈现低龄化趋势, 但癌症主要发生在高龄人群。

WHO 旗下的国际癌症研究机构 (IARC) 2024 年预计<sup>[2]</sup>, 约 1/5 的人在一生中会患上癌症, 2022 年预估有 2000 万癌症新发病例和 970 万死亡病例, 癌症 5 年生存人数约为 5350 万。在 36 种常见癌症中, 最高发癌症是肺癌、乳腺癌和结直肠癌。根据我国国家癌症中心 2024 年统计<sup>[3]</sup>, 2022 年我国新发癌症病例 482.47 万, 发病率从 35-39 岁年龄段开始显著增加, 在 80-84 岁达到峰值, 平均每年增加 1.4%; 2022 年癌症死亡病例 257.42 万, 全癌种死亡率在 40-44 岁后显著增加。

图 22: 2022 年我国男女性前十位恶性肿瘤发生率 (左图) / 死亡率 (右图) 及顺位 (发生率非标准化)



信息来源 / He Jie et al., JNCC, 2024,4(1)

随着癌症防治的战略高度、公众意识和精准医疗技术的提升, 我国恶性肿瘤的 5 年总

[1] <https://www.who.int/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing--amidst-mounting-need-for-services>

[2] <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>

[3] He Jie et al., JNCC, 2024,4 ( 1 )

体生存率从 2015 年的 40.5% 上升到 2022 年的 43.7%，但与发达国家存在约 25 个百分点的差距。

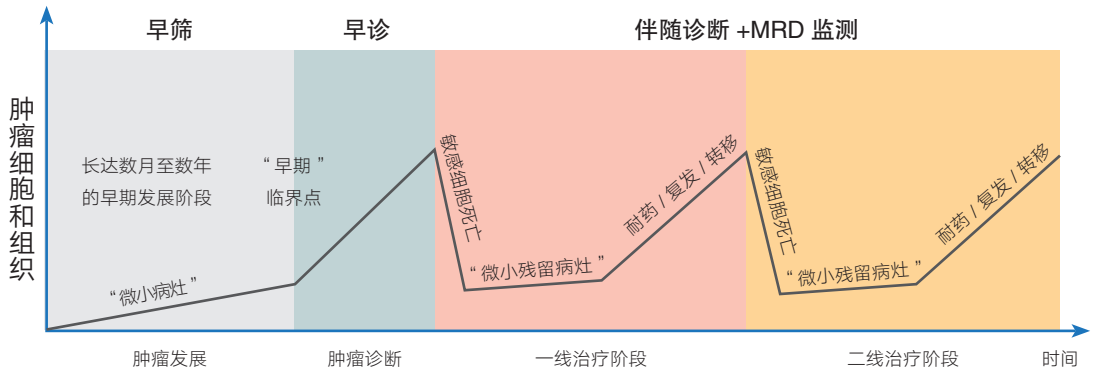
癌症的本质是基因异常疾病，由不受控制的细胞增殖引起。目前癌症治疗以手术（外科切除）、放疗（放射治疗）、化疗（化学药物治疗）为主，还包括免疫治疗等新兴治疗手段。由于癌症细胞具备免疫逃逸、易转移（不具有传染性）等特点，使得病程的预后差，通过分子分型和早诊早治可以改善。

由于部分癌种的组织取样困难且在早期难以发现潜在的癌症，使得病理诊断相对受限。随着基因技术逐渐成熟，肿瘤分子分型通过对肿瘤驱动基因变异的检测和特征谱的解析，在临床上可以对肿瘤进行精准的分子分型并挖掘特异关键指标进行预后评价监测。分子分型也推动肿瘤分类由组织形态学向分子特征转变，即一种肿瘤可能有多种亚型并携带不同的突变基因，不同的肿瘤可能携带相同的突变基因，对应在抗肿瘤药物临床试验设计上的篮式试验与伞式试验。同时分子分型也可以发现早期的癌症。

肿瘤与基因多种变异相关，包括：DNA 突变、扩增、RNA 融合、甲基化、TMB（肿瘤突变负荷）、MRD（微小 / 可测量 / 分子残留病灶）、MSI（微卫星不稳定性），在不同的病程阶段具有迥异的特征。基因变异可以被免疫组化（IHC）、荧光原位杂交（FISH）、PCR、NGS 等技术检测到，为临床诊疗提供分子依据。

概况来说，肿瘤基因检测主要用于肿瘤早筛、肿瘤伴随诊断及预后监测等。肿瘤基因标志物从基因突变发展到 TMB、MSI、甲基化等多种类型，从单癌种到泛癌基因标志物，从肉眼可见病灶的诊断到 MRD 检测。其中，肿瘤用药及预后监测是临床上较为成熟的应用。目前，美国 FDA 已批准超过 80 种针对肿瘤基因突变、覆盖 30 多种癌症类型的靶向治疗药物和免疫治疗药物，且规定靶向药物免疫药物与伴随诊断试剂同步上市。我国国家药品监督管理局（NMPA）已批准超过 18 种与肿瘤诊疗相关的基于 NGS 的体外诊断（IVD）试剂，在 LDTs（实验室自建检测，laboratory-developed tests）试点（北京、上海、广州）中也广泛用到临床基因检测。

图 23: 基因检测参与肿瘤的全生命周期管理



信源来源 / 基因慧

在基础研究方面，2006 年，美国国立卫生研究院（NIH）旗下的国家癌症研究所和国家人类基因组研究所发起了癌症基因组图谱计划（The Cancer Genome Atlas, TCGA），作为国际肿瘤基因组协作组研究计划的最大组成部分，计划绘制一个全面的、多维的、针对多种癌症基因组的图谱，包括基因组、转录组、表观组学测序以及整合分析，并将多组学数据与临床和影像数据相关联；2012 年，TCGA 提出泛癌症计划（Pan-Cancer Initiative）；2018 年，泛癌症计划发布了 11,000 多例肿瘤患者所患有的 33 种最普遍的癌症类型的泛癌症图谱。2019 年，国家人类遗传资源中心组织《中国肿瘤基因图谱计划》（“CGAC”）并启动肺癌、乳腺癌、胃癌等项目；2023 年，北京市希思科临床肿瘤学研究基金会（CSCO）发起“中国癌症基因组图谱”项目（“CCGA”）。

在临床应用方面，肿瘤基因检测从单基因到多基因，从单癌种到多癌种到泛癌种，从小 panel 到大 panel、从突变、融合到 TMB 等多类型标记物，从伴随诊断、早筛到预后的肿瘤全周期管理。在 PCR 等技术持续成熟应用临床的同时，针对 NGS 的肿瘤基因检测审批在 2017 年前后加速。NMPA 在 2019 年前后批准十余个靶向 NSCLC 的小 panel，2023 年批准首个原研伴随诊断、免疫治疗伴随诊断以及首个 NGS 大 Panel。

图 24：FDA 及 NMPA 批准的代表性肿瘤基因检测试剂盒

时间	肿瘤基因检测试剂盒	基因数	针对癌种	类型	标记物
2014	Cologuard	3	结直肠癌	PCR 早筛	基因突变 + 甲基化 + 便隐血
2016	Epi proColon <sup>®</sup>	1	结直肠癌	PCR 早筛	甲基化
2016	FoundationFocus <sup>™</sup> CDx BRCA	2	卵巢癌, Rubraca <sup>™</sup> 靶向药	伴随诊断	基因突变
2017	OncomineDXTarget	23	NSCLC, 3 种靶向治疗	伴随诊断	基因突变 + 融合
2017	MSK-IMPACT	468	泛癌种	大 panel	基因突变 + MSI
2017	FoundationOne CDx	324	NSCLC/黑色素瘤/结直肠癌/ 卵巢癌/乳腺癌, 17 种靶向治疗	伴随诊断	基因突变 + 融合 +MSI+TMB
2018	Super-ARMS <sup>®</sup> EGFR	1	NSCLC	PCR CDx	基因突变
2018	人 4 基因突变联合 检测试剂盒	4	NSCLC	NGS CDx	基因突变 + 融合
2018	维惠健 <sup>™</sup>	10	NSCLC、结直肠癌	NGS CDx	基因突变 + 融合
2020	常卫清 <sup>®</sup>	3	结直肠癌	PCR 早筛	基因突变 + 甲基化 + 便隐血
2023	世和一号 <sup>®</sup> TMB 试剂盒	425	NSCLC	大 panel	基因突变 + 融合 +TMB
2023	人类 MSI 试剂盒	/	泛癌种, 免疫治疗	伴随诊断	MSI

信息来源 / 基因慧

在产业方面，肿瘤基因检测产品开发周期长，且作为创新技术转化赛道尚未实现盈利；受监管环境以及资本市场低迷等因素的影响，目前国内外肿瘤基因检测企业处于瓶颈期。同时，基于当前的老龄化、靶向药开发以及肿瘤早筛等需求，肿瘤基因检测赛道存在极大未被开发的市场潜力。目前国内上市的针对肺癌的四个驱动基因的靶向药物均被纳入医保。

根据 NMPA 的最新规定，靶向药使用之前均需进行基因检测。中山大学孙逸仙纪念医院 2022 年在 Nature Communications 上发布 1 万例中国患者泛实体肿瘤体细胞突变情况（包含 25 个癌种和 100 多个肿瘤亚型），发现 64% 的中国癌症患者具有临床上可用药的潜在基因突变（PMID: 35871175）；2022 年 CSCO 肿瘤生物标志物委员会发起的“中国肿瘤 NGS 大型应用调研”中，根据 30 个省市 2053 个有效样本的调研发现 NGS 检贯穿肿瘤患者诊疗全程，达到 71.3% 的比例。

肿瘤基因检测赛道国外代表企业包括 Exact Sciences、Guardant Health、Myriad、Grail、Natera 等，国内代表企业包括艾德生物、燃石医学、世和基因、鸚远生物、吉因加、泛生子、华大基因、锐翌生物等。艾德生物作为率先实现盈利的肿瘤分子检测企业，2023 年营收 10.44 亿元（同比增长 24%），扣非净利润 2.39 亿元（同比增长 52%）。作为基因检测头部机构的华大基因，2023 年度肿瘤与慢病防控业务营收 5.25 亿元（同比增长 30%）。作为专注 NGS 肿瘤基因检测首家上市机构，燃石医学在 2023 年的重大亏损基础上实现较大跨越，2024 年第一季度实现 Non-GAAP 毛利扣除相关费用后的单季度扭亏为盈。作为海外龙头肿瘤基因企业 Exact Sciences 在 2023 年总营收 25 亿美元（增长 20%），其中筛查收入为 18.65 亿美元，精准肿瘤检测收入为 6.29 亿美元，官方预计 2024 年营收约为 28.1-28.5 亿美元（增长 13%）。

根据产业周期，基因慧预计 2024-2025 年在肿瘤基因赛道可能产生并购或战略投资。此外，国内企业的出海也是肿瘤基因的重点市场。以艾德生物为例，从 2019-2023 年（除了 2021 年）在海外市场的增长率均超过 35%。

从长周期上，基于药物研发及临床需求的基本面，肿瘤基因检测对监管政策、医保及一级市场投资依赖性较大，由于开发周期长且成本大，目前面临相对较大的经营挑战；我们也看到，产学研专家积极推进共识规范的出台，技术平台的开发机构已深度参与审评标准制定，经济周期叠加产业周期出清了相当比例的同质化低价值的产品及机构；在“AI+BT”的技术及行业跨界融合的刺激下，真实世界数据的积累、大模型及转化研究，正有序地整合生命多组学、患者表型、临床影像及诊疗信息等，未来有望构建特定疾病、特定地区的数据平台以及家庭、个人的数字生命健康中心，为公共卫生药物研发及肿瘤全生命周期管理等提供更精确、更多元的科学依据，逐步展现肿瘤基因检测市场更多的应用场景和更大的市场潜力。

除了科研院校、医疗机构和企业方之外，癌症公益组织在肿瘤防治中发挥着重要的角色，通过肿瘤科普、患者联络、基金会等，推动肿瘤的认知、诊疗及产学研用协作。国内



的相关机构包括中国癌症基金会（<http://www.cfchina.org.cn>）、专注儿童癌症科普的“向日葵儿童”、在线癌症患者教育和院外康复管理平台“觅健”、深耕肿瘤医研企交流及会议培训的“中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会”等。

在本章节从临床应用角度，基因慧重点阐述肿瘤基因早筛、伴随诊断（用药指导）以及 MRD 检测（预后监测）等技术、应用及产业（注：基因和细胞治疗将在单独其他章阐述；更多内容可参考《肿瘤基因及分子检测蓝皮书》）。

### 3.2.1 肿瘤（基因）早筛

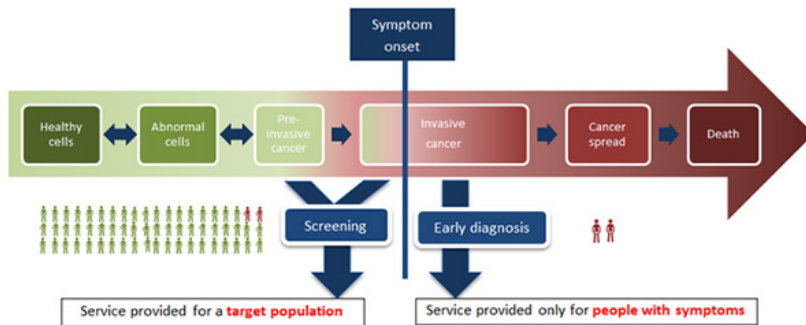
#### （1）需求

由于肿瘤细胞的易转移特性使得中晚期癌症治疗更加复杂且致死率高，所以早发现将有效提高患者生存率，改善诊断和治疗服务的可及性和可负担性，提高医疗转诊效率。在宏观层面，肿瘤早筛有助于建立公共卫生基线，降低医疗健康支出，推动医疗工作者对癌症早期的认知和基础研究，精准筛选和发现肿瘤治疗靶点。2021 年 WHO 建议将 DNA 检测作为预防宫颈癌的首选筛查方法；同时，WHO 也提示需注意筛查可能带来的过度诊断和卫生系统成本。

#### （2）定义

根据 WHO 的定义，肿瘤的早发现（early detection）分成肿瘤早筛（screening）和肿瘤早诊（early diagnosis）。肿瘤早筛是在健康人群中识别患有疾病但尚未出现症状的个体，主要筛查部分癌症（或者部分分子特征），需要充分考虑流行病学、覆盖几乎所有目标群体、技术可行性等卫生经济成本及社会效益。对于早筛高风险结果需要临床进一步检查来确诊；而肿瘤早诊侧重于尽早发现有症状的患者，减少晚期才被诊断的患者比例，理论上针对所有癌症。

图 25: 肿瘤早筛和早诊的区别



信息来源 / WHO 官网

肿瘤早筛的手段包括医学影像学(例如 X 光筛查乳腺癌、低剂量螺旋 CT 筛查肺癌等)、内窥镜(例如肠镜筛查结肠直肠癌)、组织活检和细胞学(宫颈刮片筛查宫颈癌等)、肿瘤标志物(蛋白质和酶类、激素、代谢产物、CTC、ctDNA、基因和分子标志物等)。其中,组织活检仍是金标准, ctDNA 以及基因等新型标志物越来越多应用到人群样本队列研究以及临床肿瘤诊疗中。本章节主要阐述基于基因检测的肿瘤早筛(注:如无特别说明,下文提到的肿瘤早筛即基于基因等分子标志物的早筛),核心优势是早发现、覆盖多癌种、用户依从性好以及相对较高的特异性。

对于早筛的疾病范围,WHO 的 Wilson 和 Jungner 在 1968 年提出了十条标准,被 NIH 等公共卫生健康部门决策沿用至今。

### 用于筛查的疾病范围的建议

(Wilson 和 Jungner, WHO, 1968 年)

- 筛查的疾病事关重大的健康问题
- 对确诊的患者应该进行治疗
- 对筛查出的疾病有诊断和治疗的设施
- 筛查出的疾病有一个可识别的潜伏或早期症状阶段
- 提供合适的检测或检查方法
- 检测或检查方法是大众可以接受的
- 应充分了解疾病的自然史(不给任何治疗或干预措施)
- 疾病判断的准则应对任何人保持一致

- 筛查、诊断和治疗的费用应在医疗健康的总费用范围内实现经济平衡
- 筛查是一个对方法、中间步骤和结果持续优化的过程

根据 WHO 的国际癌症研究机构（IARC），衡量大规模癌症早筛项目的关键指标包括参与率、检查覆盖率、进一步评估率与检出率等。

图 26：大规模癌症早筛项目的关键指标

癌症早筛项目关键指标	描述
参与率（%）	参与早筛人数占目标区域邀请的人数的比例
检查覆盖率（%）	参与早筛人数占目标人群的比例
进一步评估率（%）	筛查结果为阳性的个体中需要进一步临床检查的比例
检出率（每 1000 人）	经临床确诊的为癌症前期 / 癌症的人数比例

信息来源 / IARC，制图 / 基因慧

### （3）应用

根据美国临床肿瘤学会（ASCO）官网，肿瘤早筛指的针对较高遗传风险和环境风险的人群，进行患病评估和高危人群的识别；建议重点筛查的癌种包括乳腺癌、结直肠癌、宫颈癌、子宫内膜癌、肺癌、前列腺癌等。根据人群患病频率等因素，目前我国启动的癌症早筛项目主要包括女性“两癌”（乳腺癌、宫颈癌）、结直肠癌和肺癌，其次是肝癌、胃癌、食管癌、前列腺癌等。其中结直肠癌早筛的产业化相对成熟。

从产品模式上，肿瘤早筛的范围从高发单癌、多癌种组合演化到泛癌种。其中，高发单癌的早筛相对成熟，绝大部分多癌种和泛癌种早筛处于临床研究阶段。在临床应用采纳产品时，需要特别重视早筛产品注册证中所显示的适用范围。目前我国获批的肿瘤早筛产品仅为个位数（且针对高风险人群），临床应用时需与肿瘤辅助诊断产品区分开来。

肿瘤早筛的应用场景主要是医疗机构院内，其次是院外体检中心以及直接面向消费者（C 端）的居家检测。不同场景检测核心区别之一是采样方式。采血等侵入式主要在院端

和体检端，C端的样本主要是唾液、口腔黏膜、粪便等通过非侵入式采集。目前为响应肿瘤防治，民生工程也是一种重要的应用场景和模式，根据合作机构及检测产品的不同而采取灵活的采样方式，政府作为支付方。

值得关注的是，临床基因检测应用越来越广泛，但未发展到成熟的IVD模式，传统的审评机制带来的滞后效应往往导致产品上市时有被新兴技术迭代的困境。由于目前绝大多数院端等类似机构不具备检测的条件(主要是试剂研发人才、检测团队以及实验室负荷率)，肿瘤早筛技术检测基本都在第三方检测机构实施，市场上实质上采用LDT模式，但LDT尚未有明确的规范。当前，基因检测的样本流、信息流以及支付流未形成闭环，增加相当大的成本及风险。因此，业界对LDT的规范指南及推广有较高的呼声，目前我国有关部门在北京、上海、广州等地的部分医院相对谨慎地有序开展试点；在美国，此前由美国联邦医保及医助服务中心(CMS)对LDT进行专项要求，2024年4月底FDA明确将在未来4年内逐步取消对LDT的一般执法自由裁量权<sup>[1]</sup>，可以理解将LDT按照类似IVD来管理，除了医疗机构以及其他特殊部门内部开发的LDT可以豁免部分监管，这可能将降低伴随诊断及新药研发的积极性，阻碍中小企业的创新竞争。

#### (4) 技术

在谈到肿瘤基因早筛之前，先了解下肿瘤早筛的各种生物标志物(基因、蛋白、细胞、微生物等(本质是反映肿瘤细胞发生、发展、凋亡过程中的主要特征))。

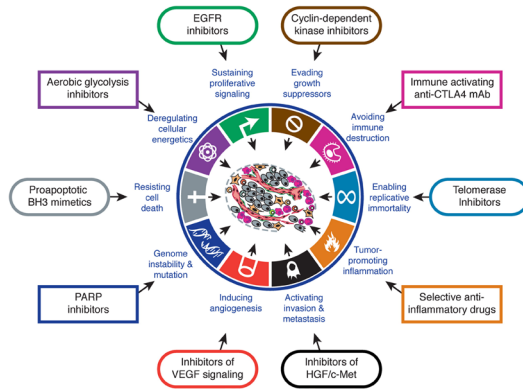
Douglas Hanahan 和 Robert Weinberg 从2000年起基本每隔10年对癌症主要特征及标志物进行总结<sup>[1]</sup>，从2011年的6个特征<sup>[2]</sup>增加到2022年14个特征<sup>[3]</sup>，包括：无限复制潜能(例如端粒酶)、自给自足的生长信号(H-ras基因)、对生长抑制信号不敏感、逃脱细胞凋亡(IGF)、持续的血管生成(VEGF)、组织侵袭和转移的能力、基因组不稳定性和突变(TP53等)、免疫逃逸(PD-1/PD-L1)、肿瘤炎症、能量代谢失调、表型可塑、表观遗传、微生物组、衰老细胞。

[1] D Hanahan 1, R A Weinberg, Cell, 2000 Jan 7;100 (1):57-70

[2] D Hanahan 1, R A Weinberg, Cell, 2011; 144 (5): 646-674

[3] Douglas Hanahan, Cancer Discov. 2022; 12: 31-46

图 27：癌症的生物特征及对应的靶向治疗



信息来源 / DOI:10.1016/j.cell.2011.02.013

基于取样方式，肿瘤基因检测包括以 FFPE 样本（福尔马林固定石蜡包埋组织，保持细胞完整性）的组织活检以及液体活检两大类。目前组织活检还是金标准，占比超过 60%。从肿瘤取样的可及性及依从性，液体活检在肿瘤早筛等领域较为常用。

液体活检的检测对象包括循环肿瘤细胞（CTC）、循环肿瘤 DNA（ctDNA）、外泌体（Exosome）、细胞外 RNA（exRNA）等。其中，ctDNA 检测技术相对成熟，由于是肿瘤细胞释放到人体循环系统的游离 DNA，片段小，含量极低，对技术平台要求较高。从技术平台上，基于 PCR 的液体活检率先获得临床准入注册证，主要用于单癌种；基于 NGS 技术的检测主要用于泛癌种，具备更快的发展速度和可能更大的市场前景。ctDNA 检测以基因突变标志物为主，按照基因及位点数量层面，依次可以选择小 Panel、大 Panel、WES 和 WGS 等；除了基因突变，甲基化检测近年发展较快（国内有 10 余个产品获批）；片段化特征检测是近年的新兴技术。

根据中华医学会检验医学分会、国家卫生健康委员会临床检验中心共同制定的《液体活检在临床肿瘤诊疗应用和医学检验实践中的专家共识》，对于检测患者 ctDNA 是否含有已知的、单个靶向治疗敏感或耐药型突变时建议使用 ARMS（扩增阻滞突变系统 PCR）；检测已知的部分或全部临床药物治疗靶点谱或耐药指示靶点谱，或发现患者基因未知突变、探索临床价值与相关机制时建议使用 NGS。

图 28：不同液体活检方法的初步比较

方法	释义	检测限	检测范围	优势	劣势
qPCR	实时荧光定量 PCR	10%	已知靶点	低成本，检测快	不能测未知靶点，低通量
dPCR	数字 PCR	0.1%	已知靶点	高敏感度，检测快	不能测未知靶点，低通量
BEAMing	磁珠乳液扩增	0.02%	已知靶点	更高敏感度	较复杂，相对较贵
TAM — Seq	标记扩增深度测序	2%	已知靶点	低成本	不能检测未知靶点
CAPP — Seq	肿瘤个体化深度测序	0.02%		高敏感度	检测靶点有限
WES	全外显子组测序	1%	所有编码蛋白质的基因	高通量，检测未知靶点	成本高，需要较高样本起始量
WGS	全基因组测序	1%	所有基因组	更高通量，检测未知靶点	成本更高，需较高样本起始量，解读有限

信息来源 / 基因慧

其他液体活检方法也在快速发展中，2021 年 NMPA 批准国内首张 CTC 三类注册证设备“CytoSorter® 循环肿瘤细胞检测系统”（基于纳米微流控和免疫捕获），目前尚无对应早筛试剂盒获批；外泌体是一种由活细胞分泌到细胞外的小囊泡（直径约为 30–150nm），由于其组织特异性以及活细胞动态信息反应的敏感性，理论上能提高阳性预测值（PPV）。2024 年 1 月由思路迪诊断研发的外泌体卵巢癌检测试剂盒获国家药品监督管理局批准上市。根据思路迪官方公布的四个临床中心开展的注册临床研究数据显示，在上皮性卵巢癌和附件良性包块的鉴别诊断中特异性达到 90.2%，在 I 期卵巢癌中诊断的敏感性 89.7%。

根据国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心 2021 年发布的《结直肠癌筛查产品国内外现状及临床评价要求》，疾病筛查类产品的临床试验设计应针对预期的筛查人群进行前瞻性入组，要评价考核检测试剂的临床灵敏度、特异度、PPV（阳性预测值）和 NPV（阴性预测值）等指标，特别是灵敏度和 NPV 必须达到较高的水平才能作为筛查产品上

市。这对于早筛产品研发提出较大挑战，因为早期肿瘤患者 ctDNA 丰度较低，需要进一步降低最低检测限和提高检测灵敏度；同时，前瞻性研究要求开展大样本队列，对投入成本有一定要求（数千万元至数亿元）。以业内标杆产品之一的 Cologuard 为例，根据 Exact Sciences 公司在 2024 年 J.P. 摩根健康大会上的报告，2025 年将发布的下一代产品的结直肠癌检测的特异性为 91%，对癌症和成熟癌前检测敏感性分别是 94% 和 43%。

研究者为解决 ctDNA 丰度较低等问题，发明了多种标志物联合检测方式，包括点突变、甲基化、片段化特征、拷贝数变异等多种基因变异特征以及 DNA、RNA 和蛋白的联合检测。为评估多癌种的不同早筛技术，2024 年 2 月，美国国立卫生研究院启动一项临床试验 CSRN，组织了 8 个小组在 7 家癌症机构招募 24,000 患者，通过随机对照试验来分析有前景的癌症筛查新兴技术的利与弊，并确定如何更好地应用临床。

多种标志物联合检测较为成熟的范例是“基因点突变 + 甲基化 + 蛋白”联合检测。2014 年 FDA 批准全球第一个结直肠癌基因筛查联合粪便隐血检测产品 Cologuard，采用的技术路线是“NDRG4 和 BMP3 基因的甲基化 + KRAS 基因的点突变 + 大便隐血中的血红蛋白检测”，实现结直肠癌筛查 92.3% 的灵敏度。2020 年我国 NMPA 批准的首个肿瘤早筛产品“常卫清”采用类似的技术路径，即“体外粪便样本中的 KRAS 基因突变 + BMP3 和 NDRG4 基因甲基化 + 血红蛋白检测”，根据诺辉健康公布的资料，根据 Clear-C 的 I 期临床试验结果，常卫清对于肠癌的检测灵敏度为 95.5%；对于进展期腺瘤的检测灵敏度为 63.5%；对结直肠癌的阴性预测值高达 99.6%。除了多靶点多维度检测之外，超深度靶向测序 ctDNA 突变也是解决低丰度富集的方法，但增加对应的成本。

除了以上技术，组织特异性的甲基化图谱和循环蛋白标志物等方法，在肿瘤组织溯源方面也发挥着重要作用。

## （5）产业

从市场需求及技术可及层面，肿瘤早筛是未来基因产业中规模最大的赛道之一。同时，肿瘤早筛具备较高的研发门槛（包括技术门槛及大规模队列研究的成本）。2020 年，肿瘤早筛赛道在产品未成熟前被过热炒作，在获得较高期望值后回归理性，目前处于调整期。

在渠道方面，肿瘤早筛主要针对健康人群（未发现明显的疾病表型），主要商业渠道是体检机构以及高端医疗健康中心（B2C），C 端居家检测市场尚不完全成熟；民生工程是国内存在的大规模渠道之一，短期内对区域头部机构培育和肿瘤早筛普及有较大推动作用，但不建议作为长期的商业战略（公共卫生支出有限，且易形成路径依赖）。LDT 的准

人是技术创新及商业发展的重要平衡方式，作为企业和医院、药企等合作实施的可选项，目前在试点中。

在支付方面，肿瘤早筛产品目前处于商业化早期，还没有纳入医保。国外主要以商业保险覆盖，国内主要是受检者自费。

在产品战略方面，包括横向产品组合和纵向全周期管理。横向战略，即从产品组合切入，以 PCR 为主，结合高通量测序、单细胞、CTC、外泌体检测等多种技术进行肿瘤早筛，多元技术扩大应用场景及用户规模；纵向战略，即从肿瘤全周期管理切入，以 NGS 技术为主，贯穿早筛、伴随诊断、MRD 等应用，聚焦临床大客户以及药物研发服务两大路线。

国外肿瘤早筛企业包括 Exact Sciences, Grail, Freenome, Guardant Health 等，国内肿瘤早筛企业包括诺辉健康、鸱远生物、燃石医学、泛生子、锐翌生物、吉因加、桐树基因、华大基因、和瑞基因、康立明、艾米森、博尔诚、达健医学、基准医疗、为真生物、奕谱生物等。

以标杆企业 Exact Sciences 为例，2014 年推出肿瘤早筛明星产品 Cologuard，售价约 500 美元（对比肠镜检查平均费用约 2125 美元），销售数量从 2014 年 4000 份开始至 2022 年累计 1400 万份（2022 年 400 万份）。2023 年筛查营收 18.65 亿美元（同比增长 31%），公司预计 2024 年筛查业务营收为 21.55–21.75 亿美元（增长率调低为 16%）。2023 年 Exact Sciences 的净利润为负数，调整后息税折旧及摊销前利润（Adjusted-EBITDA）为 2.19 亿美元。

Illumina 孵化的肿瘤早筛企业 Grail 于 2024 年正式分拆。Grail 自 2016 年成立至今，运营总费用预计超过 25 亿美元（公司公布预计 2026 年产品上市估计还需 10 亿美元），临床试验总人数累计 38.5 万人，2023 年总费用 7.65 亿美元。从 2022 年 Q4 到 2024 年 Q1，每季度平均营收约 2300 万美元。在 2024 年美国癌症研究协会（AACR）年会中，Grail 公布的 Galleri 临床试验结果显示，产品特异性为 99.5%，敏感性为 51.5%，假阳性率为 0.5%，阳性预测值（PPV）为 44.4%，组织溯源准确率为 88.7%。

国内肿瘤早筛赛道的商业化在 2020–2021 年达到阶段性高峰。肿瘤早筛头部企业之一鸱远生物于 2020 年获 10 亿元 B 轮融资，刷新早筛赛道融资纪录，2024 年获得扬州市区各级国资战略投资的过亿元融资；2021 年，国内早筛首证“常卫清”的获批给市场注入极大动力，类似获批产品锐翌生物的常易舒（检测 SFRP2 和 SDC2 基因甲基化）、艾米森的艾长康（检测 SDC2 和 TFPI2 基因甲基化）以及康立明生物的长安心（检测 SDC2 基因



甲基化)等,在各个区域市场获得较大增长。

2023–2024年,肿瘤早筛产业进入调整期。燃石医学的2023年财报不及预期(2023年净亏损6.54亿元),泛生子完成私有化退市(交易股权价值约1.26亿美元,2022年6.51亿元,归母净亏损8.08亿元),世和基因撤回科创板上市申请。同时我们可以看到,产品方面,国内肿瘤大Panel试剂盒获批,FDA明确了多癌种早筛即将准入,这对未来更大规模的临床应用市场释放利好信号;产业运营方面,世和基因2023年实现盈利(据公开信息),燃石医学在2024年第一季度实现了Non-GAAP毛利扣除相关费用后的单季度扭亏为盈;Freeome于2024年2月获得罗氏领投的2.54亿美元。技术迭代及头部企业市场拓展等展示出肿瘤早筛赛道的基本价值面和较大未满足需求,待政策刺激及资本回暖后将再次进入高速发展的周期。

在肿瘤基因早筛领域,未来建议关注以下方面。

●技术层面:启动多中心临床研究,开展结合多种标志物、多组学、泛癌种的早筛早诊队列研究。例如2024年初,北京大学医学部牵头,联合附属10家三甲医院,预计用6年时间,通过对数万例入组人群的血浆游离DNA、RNA和蛋白质大规模鉴定,发现具备高诊断性能的癌症诊断标志物,覆盖癌种包括肺癌、结直肠癌、胃癌等22个中国主要高发癌症。

●模式层面:建议关注收入/销售费用比、出海、民生工程及并购。以Exact Science为例,2019年以28亿美元收购早期浸润性乳腺癌的基因检测公司Genomic Health,同年使得旗下的Oncotype DX乳腺癌复发评分产品被德国纳入医保,2022年Exact Science将Oncotype DX系列产品之一GPS test(基于基因检测的前列腺风险评分)以1亿美元出售给MDxHealth公司;2020年,Exact分别以21.5亿美元(以及股票兑价)和4.1亿美元收购液体活检企业Thrive Earlier Detection和甲基化检测企业Base Genomics。在运营优化方面,以Exact Science为参考,2022年的收入/销售费用比为2.46,国内企业仍有一定差距。诺辉的DTC/B(保险公司、健康管理公司、电商平台)和民营体检渠道模式,充分利用投资机构资源,以结算价让利换量。锐翌生物与海得威医药、轻松集团合作多元化渠道推进肠癌早检。

●制度方面:建立产业园及区域中心支持企业组团出海,通过国资投资、地方政府参与等形式支持大规模前瞻性队列研究。目前,莱蒙健康、泛生子、基准医疗、燃石医学、奕谱生物、鹄远生物、中精普康等企业的肿瘤筛查/诊断产品获FDA突破性医疗器械。2023年,鹄远生物与马来西亚医疗器械公司Vanguard MedTech达成肠癌多基因甲基化检测技术ColonAiQ®的战略合作,联合美国突破基因组学(Breakthrough Genomics)公司在

加利福尼亚州启动胰腺癌液体活检技术 PDACatch™ 癌症早期筛查和检测服务；目前数个肿瘤早筛大规模前瞻性队列在进行中，为肿瘤早筛赛道积累雄厚的样本、数据及研究基础，未来需加强大样本队列的成果转化机制和数据合规共享。例如，2021年鹏远生物与扬州市邗江区合作启动全区 20 万名 40-74 岁的户籍居民的结直肠癌筛查民生工程，2022 年世和基因与南京市江北新区公共卫生服务中心合作启动约 10 万例金陵队列，2024 年华大基因与哈尔滨市合作 80 万适检人群消化系统肿瘤及“四高”检测等。

### 3.2.2 伴随诊断

#### (1) 需求

靶向治疗是肿瘤治疗中除了手术、放疗、化疗之外的重要方法。为了给临床癌症患者筛选安全有效的靶向治疗方案，以及在药物研发中筛选对特定方案有效的患者，于是诞生了伴随诊断，基于生物标记物进行个性化诊疗。2015–2019 年间，欧盟和美国批准的药物平均有 65% 基于生物标志物进行研发<sup>[1]</sup>，伴随诊断产品已在我国在内的多个国家地区纳入医保。

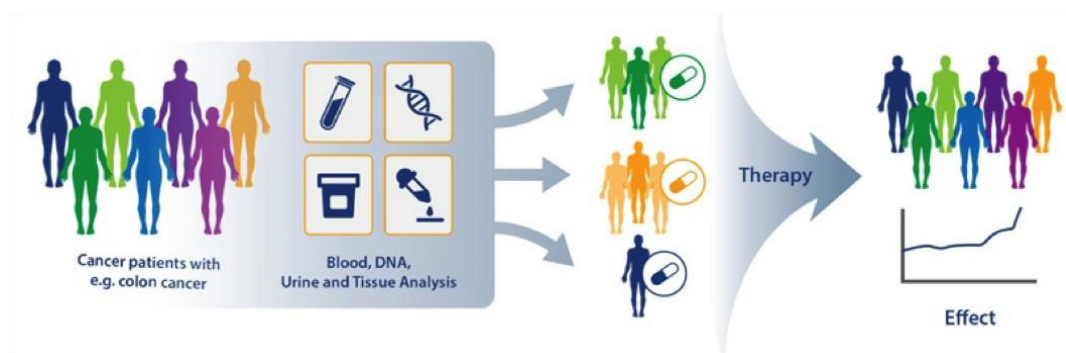
#### (2) 定义

伴随诊断 (Companion Diagnostics, CDx) 从英文直译而来，字面意思是伴随着治疗方案选择进行的诊断；从作用上近似于用药指导，从基因等标志物等信息来确定患者是否适合某种特定的药物或治疗方案、可能的副作用以及监测治疗反应。即在合适的时间为合适的患者在合适的剂量下使用合适的药物，为药物安全性及有效性提供 IVD 信息。

伴随诊断和药物基因组类似，但本质不同。伴随诊断是一种选择治疗方案的检测手段，相关检测试剂盒产品是医疗器械。药物基因组研究范围更广，研究个体基因差异如何影响药物的作用，包括药物的有效性、药物副作用、药物代谢（与剂量调整有关）等。

[1] Gromova M et al., Biomark Insights. 2020,15

图 29：伴随诊断的价值



信息来源 / Crown Bioscience

目前，临床成熟应用的伴随诊断标志物包括 DNA 突变、基因融合、PD-1/PD-L1；初步应用的甲基化、MSI（微卫星不稳定性）、TMB（肿瘤突变负荷）、MRD（微小残留病灶）、HRD（同源重组缺陷）等。

### （3）应用

全球首个伴随诊断产品在 1998 年获批。2011–2013 年，美国、日本及欧盟分别发布伴随诊断相关指南，我国于 2020 年发布首个伴随诊断的指导原则。

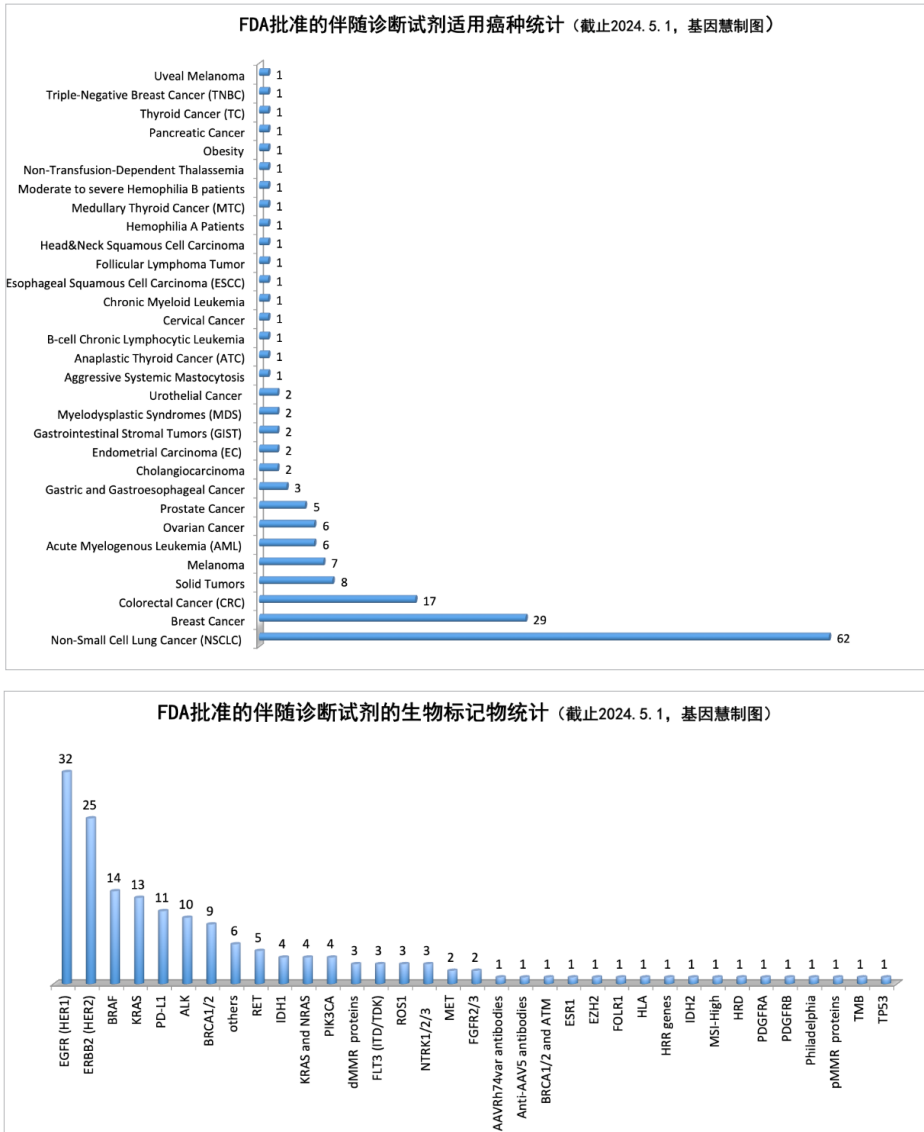
#### 伴随诊断产品临床准入的里程碑

- 1998 年，FDA 批准首个伴随诊断试剂：Dako 公司（Roche）的 Herceptest；
- 2011 年，FDA 发布《体外伴随诊断试剂指导原则（草案）》并于 2014 年正式发布；
- 2011 年，FDA 批准首个基于 PCR 的 CDx：罗氏诊断的 cobas 4800 BRAF V600 突变检测；
- 2013 年，日本药品和医疗器械管理局（PMDA）发布《伴随诊断试剂与药物申请审批通知》。截至 2024 年 5 月 17 日批准了针对 40 种疾病及病症的 CDx 产品，产品来自 Roche、Myriad、FMI、Guardant Health 等机构；
- 2016 年，FDA 批准首个基于 NGS 的伴随诊断产品：FMI 的 FoundationFocus CDxBRCA；
- 2017 年，欧洲药品管理局（EMA）在新版体外诊断试剂法规（2017/746/EU）首次明确 CDx 的定义（之前以 CE 认证流通），在 2022 年正式实施后（2022-2024 陆续更新）批准首个 CDx；
- 2017 年，FDA 批准首个泛癌种（覆盖所有实体瘤）大 Panel 伴随诊断试剂：FoundationOne CDx（F1CDx）（324 个基因的突变、融合、MSI、TMB）；

- 2018年1月，我国首个伴随诊断产品获批：艾德生物的 Super-ARMS<sup>®</sup> EGFR（基于 PCR）；
- 2018年7月，我国首个基于 NGS 技术的肿瘤伴随诊断产品获批：燃石医学的人 EGFR/ALK/BRAF/KRAS 基因突变联合检测（可逆末端终止测序法）；
- 2018年11月，我国首个 NGS 泛肿瘤伴随诊断获批：艾德生物的人类 10 基因突变联合检测试剂盒（可逆末端终止测序法）；
- 2019年6月，北京市将伴随诊断项目纳入乙类医保；
- 2019年8月，我国首个 PD-1 单抗伴随诊断获批：罗氏诊断的 PD-L1 IHC 22C3 pharmDx；
- 2020年8月，FDA 批准首个基于 NGS 技术的液体活检伴随诊断产品：Guardant 360 CDx；
- 2020年8月，我国国家药监局医疗器械技术审评中心（CDME）发布首个伴随诊断的指导原则《已上市抗肿瘤药物的伴随诊断试剂临床试验指导原则（征求意见稿）》；
- 2021年11月，我国 CMDE 发布《抗肿瘤药物的非原研伴随诊断试剂临床试验注册审查指导原则》和《使用体外诊断试剂境外临床试验数据的注册审查指导原则》；
- 2022年3月，我国批准首个国产 PD-L1 检测试剂盒（免疫治疗药物伴随诊断）：艾德生物的“PD-L1 抗体试剂（免疫组织化学法）”；
- 2022年6月，我国 CMDE 发布《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》。

基因慧统计，截至 2024 年 5 月 1 日 FDA 共批准 61 个伴随诊断产品，对应 71 种药物（及组合）和 31 种癌种（同类合并），前五大癌种是非小细胞肺癌、乳腺癌、结直肠癌、黑色素瘤和急性髓细胞白血病等；前五大生物标记物是 EGFR、HER2、BRAF、KRAS 和 PD-L1。

图 30: 截至 2024 年 5 月 1 日 FDA 批准的伴随诊断试剂的癌种 (上图) 及标记物 (下图) 统计



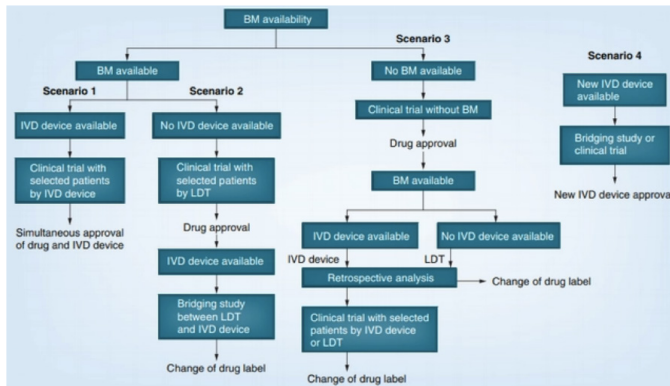
说明: 同类项进行了合并; 数字是在标签中出现的次数, 标签总计为 170 行 (每行以唯一的试剂、癌种、标记物及突变为 ID)

信息来源 / 基因慧根据 FDA 官方数据制图

伴随诊断的开发方法包括同步 (Co-development) 和桥接 (Bridging) 以及跟随 (follow-on)。伴随诊断企业与药企通过同步研发实现更经济的同时获批, 这也是目前监管部门鼓励的, 但费用以及样本要求高; 如果没有注册进度完全匹配的伴随诊断研发, 通常是采用 CTA (Clinical Trial Assay) 筛选入组, 通过桥接方式开发, 来评估药物在 CDx 定

义的人群中的药效，复杂度及样本要求更高。具体可以分为以下四种开发策略<sup>[1]</sup>。

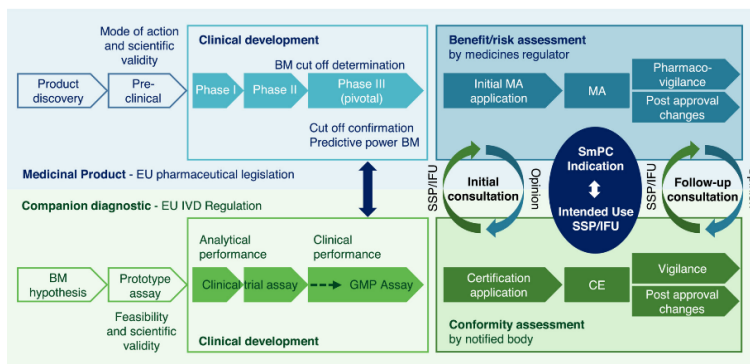
图 31：伴随诊断开发策略



信息来源 / DOI: 10.2217/pme.13.100

在美国、欧盟及澳大利亚等国家，通常把伴随诊断（CDx）归类为 III 类 IVD，CDx 产品与相关药物同时开发注册，比在药物批准后注册的时间更短。日本把 CDx 归类为 II 类或 III 类医疗器械，注册时间大约是 9 个月，基本都可以报销。

图 32：欧洲伴随诊断与药物开发之间的周期关联



信息来源 / DOI: 10.1002/cpt.2928

#### (4) 技术

不同技术各有优劣，通常根据生物标志物的类型、成本、周期等选择不同的伴随诊断技术

[1] Nobuyuki Hanamura, et al., Personalized Medicine (2014) 11 (1)

平台。针对蛋白质生物大分子的伴随诊断技术平台主要是免疫组化（Immunohistochemistry, IHC）、流式细胞、化学发光等；针对基因等小分子的伴随诊断平台包括荧光原位杂交（Fluorescence In Situ Hybridization, FISH）、PCR 和 NGS 等，此外，Sanger 测序、单分子测序、单细胞测序等新兴技术也有相应的应用。本章节以基因标记物为主进行分析。

图 33：不同的伴随诊断检测技术平台

伴随诊断检测技术平台	适用场景
免疫组化（IHC）	用于检测蛋白表达，例如 PD-1/PD-L1
荧光原位杂交（FISH）	用于检测染色体的变化
聚合酶链式反应（PCR）	主要针对已知的热点基因 / 变异
高通量测序（NGS）	主要针对多基因、多种复杂变异，例如 TMB、基因融合等

信息来源 / 基因慧

在获批的伴随诊断产品中，较常用的技术平台是 PCR，NGS 以高通量和新基因发现等特点而以逐年增加比例被采用。根据国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心，基于高通量测序技术（NGS）检测人 FFPE 组织样本的肿瘤基因变异检测伴随诊断试剂，检测的变异基因及位点主要包括两类：按照相关指导原则具有伴随诊断临床证据的为一级位点；尚无明确伴随诊断意义，但国内外权威指南明确地提出具有临床意义且临床医生可应用的为二级位点。与抗肿瘤药物同步开发的且具有临床证据的为二级位点，药物上市后变更为一级位点。针对血浆等游离 DNA 检测的伴随诊断试剂无明确规定。

需要关注的是，目前肿瘤伴随诊断主要采用组织样本进行 NGS 检测或者采用血液样本进行 PCR 检测。直到 2020 年，FDA 才批准首个 NGS 液体活检伴随诊断产品。

## （5）产业

肿瘤伴随诊断以“LDT+IVD”联合的形式开展业务合作，主要渠道是医院及药企。

与肿瘤早筛侧重于 LDT 模式不同的是，由于伴随诊断的药物疗效评估用途以及在研发及注册上较为成熟，目前在院端侧重 IVD 模式，和药企合作的主要方向也是基于 IVD 的研发及注册路径。在产品未取得注册证前采用 LDT 模式，当下这种情况居多。

基于商业模式，伴随诊断的支付方主要是院端患者及药企，和医保有较大关联。目前我国主要仅以北京为代表的城市将肿瘤基因检测纳入医保（基于 PCR 技术）。同时我们看到，国家卫健委颁布的《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则（2018 年版）》明确指出：对于有明确靶点的药物，须遵循基因检测后方可使用的原则。以肺癌为例，目前国内上市的针对肺癌的驱动基因 EGFR、ALK、ROS1、BRAF 的靶向药物均被纳入医保报销范围之内。这对于伴随诊断的开发和纳入医保具有积极的促进作用。在海外，日本对 Myriad BRACAnalysis 和 FoundationOne 等产品纳入报销，其中 Myriad BRACAnalysis 可报销 202,000 日元。我国企业艾德生物的肺癌 ROS1 基因检测伴随诊断产品自 2017 年纳入日本医保。美国于 2017 年批准 FMI 的 FICDx 的同时纳入医保，CMS 明确类似 IVD 纳入医保的产品适用于患有晚期癌症（即复发，转移或晚期 IV 期癌症）且寻求进一步治疗的受益人。在欧洲，除了比利时、澳大利亚有明确的报销政策（CDx 与药物同时报销），大多数欧洲国家的 CDx 医保政策仍在推进中。

伴随诊断领域代表（以产品获证为主）的国外企业包括 FMI（Roche），Guardant Health, Myriad, Dako, Qiagen, Abbott, Ventana 等，国内代表企业包括 NGS 领域的燃石医学、吉因加、泛生子、世和基因、桐树基因、海普洛斯、元码基因等；PCR 领域的艾德生物、为真生物、透景生命、飞朔生物等。在业绩表现上，以罗氏诊断为例，2023 年在病理诊断领域营收增长 14%，比整体营收增长率多 8 个百分点，增长主要来自伴随和高级染色业务的增长。燃石医学的 2024 年第一季度的财报显示，在药企合作业务上的营收 2060 万元（同比下降 29%），新合同签约额达到 2.18 亿元（同比增长 190%），反映了肿瘤伴随诊断领域的较大增长潜力。

在伴随诊断领域，未来建议关注以下方面。

● 技术层面：需要进一步规范各项技术的证据优先程度、生物标记物的阈值，来提高伴随诊断产品在临床上的通用性。建议关注的新兴伴随诊断技术：数字 PCR、冰冻免疫组化、多重荧光免疫组化、质谱流式、单细胞测序等。

● 模式层面：建议加大重视临床生物标志物、基因检测等新兴技术的推广，加大医研企对话、临床基因应用推广等，根据 2020 年一项针对新诊断的晚期 NSCLC 患者的大样本研究发现，超过 1/5 患者在一线治疗前未接受指南推荐的靶点基因检测<sup>[1]</sup>，而现成的靶向药治疗方案可以覆盖超过 3/5 的晚期 NSCLC 患者<sup>[2]</sup>。

● 制度层面：建议进一步促进靶向药的研发，增加肿瘤患者更多可治疗方案的选项；

[1] Mateo et al., Nature Medicine, 2022,28 (4)

[2] Cheng et al., MedComm, 2021,2 (4)



鼓励企业联合医院或牵头 LDT，为临床医生提供更多新兴、多维的分子检测信息。

### 3.2.3 MRD 检测

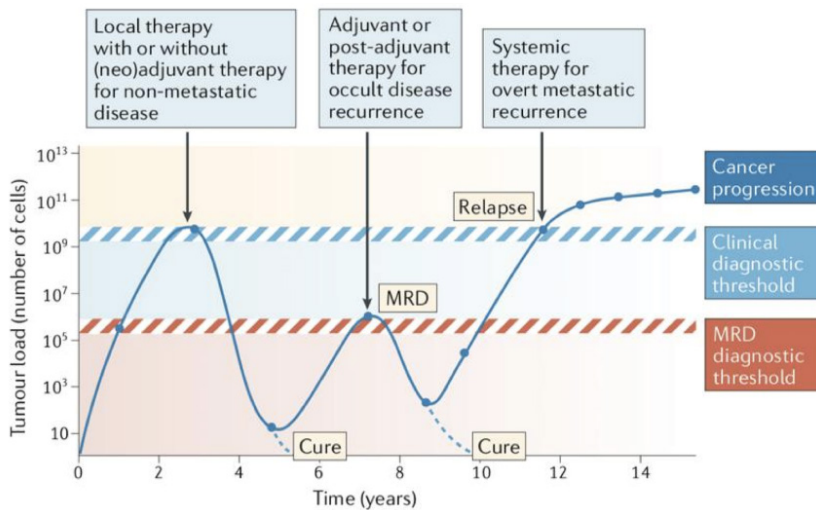
MRD 有时也被归为伴随诊断，但由于在复发监测的独特价值是近年研究热门，故单独阐述。

#### (1) 需求

MRD 是导致肿瘤复发的主要原因之一，可以通过 ctDNA 等分子标记物进行早期监测，是血液系统恶性肿瘤临床常用检测手段，近年延伸到实体瘤进行方法学和适用性上的探索。

2017 年，斯坦福大学 Maximilian Diehn 在 Cancer Discovery 上发布的研究成果显示，在 94% 的可评估的肺癌复发患者中，基于 ctDNA 的 MRD 在第 1 次治疗后的血样中就被检测出来，通过 MRD 检测发现 72% 患者，比影像学检查平均提前约 5.2 个月 (PMID: 28899864)；2022 年华西医院联合发起的肺癌预后前瞻队列研究 LUNGCA 显示，术后关键点 MRD 检测对 RFS 预测的相对贡献度高于 TNM 分期等临床变量的总和，长期监测 MRD 相较于传统影像学提前 273 天发现复发，治疗后监测期 ctDNA MRD 阳性预测值为 100%，阴性预测值为 91.8%。

图 34：MRD 在肿瘤预后监测周期中的作用



信息来源 / 公开资料

## （2）定义

MRD 指微小残留病灶 ( Minimal Residual Disease )，也被称之为分子残留病灶 ( Molecular Residual Disease ) 或可测量残留病灶 ( Measurable Residual Disease )，是指经过治疗后，影像学或传统实验室方法不能发现，但通过液体活检发现的肿瘤来源分子异常，代表着肿瘤的持续存在和临床进展可能<sup>[1]</sup>。

早在 2007 年，英国贝尔法斯特女王大学的 Alexandra Irvine 和 Mary McMullin 对此做过描述 ( PMID: 17288299 )，在慢性髓系白血病患者接受治疗后，一小部分会复发，复发源于持续存在的、含量极低、仅能通过分子检测的恶性肿瘤细胞，即 MRD。国内外的 MRD 队列研究可以关注 DYNAMIC，GALAXY，TRACERx，MERMADI，CATHAYA，MEDAL 等。

## （3）应用

MRD 作为围术期治疗效果和复发监测的重要方法，对早中期的癌症患者预后监测非常重要，也为个性化治疗方案和优化随访管理提供科学依据。

早在 2018 年，MRD 的血液瘤 NGS 产品已获得 FDA 批准，灵敏度达到  $10^{-6}$ ，即可以检测到低于 1/100 万个浓度残留癌细胞。MRD 在实体瘤方面应用还在不断突破，目前 FDA 授予部分产品突破性设备认定，国内多个实体瘤 MRD 在临床试验中，包括结直肠癌、非小细胞肺癌、乳腺癌、胃癌等，并发布多个 MRD 专家共识。

### MRD 应用发展的里程碑

- 2018 年，FDA 批准 Adaptive Biotechnologies 公司 ClonoSEQ<sup>®</sup>，基于多重 PCR 扩增 BCR/TCR VDJ 克隆重排的 NGS 方法用于对急性淋巴细胞白血病 ( ALL ) 或多发性骨髓瘤 ( MM ) 患者进行 MRD 检测；
- 2019 年，FDA 授予 Nater 公司的产品 Signatera<sup>™</sup> 突破性设备认定 ( BDD )，用于定量检测癌症患者术后血浆 ctDNA；2021 年再次授予 Signatera 两个 BDD，作为两个癌症药物 III 期临床试验的伴随诊断；同年，美国 Inivata 公司的 RaDaR<sup>™</sup> 实体瘤 MRD 检测产品获得 FDA BDD 认定；
- 2020 年，FDA 再次批准 ClonoSEQ<sup>®</sup>，用于慢性淋巴细胞白血病 ( CLL ) 患者的 MRD 检测；

[1] 吴焕文，《实体瘤分子残留病灶 ( MRD ) 检测共识》，第十三届中国病理年会，2024

- 2021年3月，我国首个MRD共识《非小细胞肺癌分子残留病灶专家共识》在第18届中国肺癌高峰论坛上发布；
- 2021年11月，国家药监局药审中心发布《多发性骨髓瘤药物临床试验中应用微小残留病的技术指导原则》；
- 2021年，V2版NCCN结肠癌指南在“可切除结肠癌辅助化疗”的讨论部分指出，ctDNA有望帮助II期或III期结直肠癌患者辅助治疗决策提供预后预测；
- 2024年4月，FDA肿瘤药物咨询委员会（ODAC）根据两项独立的研究EVIDENCE和I2TEAMM的结果，宣布同意将微小残留病灶（MRD）作为多发性骨髓瘤药物研发的临床试验加速批准终点；
- 2024年，中国医学科学院北京协和医院吴焕文教授牵头发布《实体瘤分子残留病灶（MRD）检测共识》。

#### （4）技术

CTC（循环肿瘤细胞）和ctDNA（循环肿瘤DNA）是MRD检测的主要生物标志物。其中ctDNA近年成为焦点，主要检测基因突变（SNV、InDel、CNV、SV）、表观遗传学改变（甲基化）等，需要关注和肿瘤体积大小相关的ctDNA突变频率（VAF）以及不同癌种检测的MRD阈值。

MRD ctDNA检测的技术包括实时PCR（qPCR）、数字PCR（dPCR）和高通量测序（NGS）。流式细胞术（Flow Cytometry, FCM）作为重要的技术手段可以直接检测肿瘤细胞的MRD，灵敏度可以达到 $10^{-3}$ ~ $10^{-4}$ ，是当前临床血液瘤MRD检测常用的方法；针对实体瘤，在ctDNA丰度 $\geq 0.02\%$ 的条件下，可以采用液体活检的方法进行MRD检测，目前主要采用NGS进行实体瘤MRD ctDNA检测。由于肿瘤细胞的高度异质性及含量较低的突变，因此测序深度较高（共识建议至少30,000x甚至100,000x），要注意进行背景噪音纯化。

MRD检测的技术路线包括Tumor-informed assays和Tumor-naïve assays。前者主要是参考组织突变信息进行定制化panel的超深度测序，后者是固定panel或WES测序。

图 35: MRD 检测的技术路线对比

技术路线	Tumor-informed assays	Tumor-naïve assays
描述	通过肿瘤组织配对血检排除非肿瘤来源变异, 参考组织突变信息个性化定制 panel 超深度测序	采用驱动基因和靶向药物基因固定 panel 或 WES 进行检测
代表产品	Signatera™ (Natera)、PCM™ (Archer Dx)、RaDaR™ (Inivata)、NeXT Personal (Personalis)	Guardant Reveal (Guardant Health)、CAPP-Seq (Roche)
优点	较高测序深度带来的较高的灵敏度和特异性	可检测新发突变, 质控更成熟, 检测流程及检测周期短, 成本较低
缺点	肿瘤组织时空异质性带来偏差, 新发突变覆盖不足, 部分情况无法获得组织样本	灵敏度相对不足, 可结合甲基化等多组学方法提高灵敏度

信息来源 / 基因慧

需要关注的是, 2024 年 ASCO 会议上发布的临床试验 COBRA 结果, 在针对“临床低危 & ctDNA+”的预后研究不及预期; 在 2024 年 v1 版的结直肠癌 NCCN 指南中提及不推荐在临床试验之外使用 ctDNA 进行预测。同时业界认为这与技术路线可能有关, 在技术持续升级的过程中对 MRD 的价值仍保持较高信心。例如, 2024 年, 吉因加完成与吴一龙教授合作关于非小细胞肺癌早中期、局晚期和晚期 MRD 研究, 分别在 *Cancer Discovery*、*Cancer Cell*、*JAMA Oncology* 上发布, 发现晚期驱动基因阳性肺癌的患者, 原本连续用药模式变为密切监测下间断用药模式, 总体患者 PFS (无进展生存期) 达 18.4 个月。

除了 NGS 平台, 基于 PCR 的多基因甲基化技术近年也展现出临床应用潜在价值。鹏远生物联合复旦大学附属肿瘤医院、上海交通大学医学院附属仁济医院开展首个基于 PCR 的血液 ctDNA 多基因甲基化技术应用结直肠复发监测, 发现术前 ctDNA 阳性患者, 术后复发概率 (22.0%) 远高于术前 ctDNA 阴性患者 (4.7%); 根治性切除术后一个月, ctDNA 阳性患者复发概率是阴性患者的 17.5 倍。值得关注的是, 基于 PCR 的 ctDNA 多基因甲基化检测, 在检测费用节约和报告周期缩短上有较大提升。

## (5) 产业

目前 MRD 检测主要以用户个人支付为主, 部分进入医保。Adaptive Biotechnologies 的 clonoSEQ 在获批后的第二年 (2019 年) 被纳入美国医保。Natera 公司的 Signatera 产品的膀胱癌复发监测、乳腺癌复发监测分别于 2022 年、2023 年获得美国医保覆盖。Signatera 和 Guardant Health 公司的 Guardant Reveal 产品在 2023 年先后获得美国商业保险蓝盾公司

（Blue Shield of Louisiana）的承保。

MRD 领域代表性的国外企业包括 Naera, Guardant Health, Freeome, Adaptive Biotechnologie, NeoGenomics 等，国内企业包括世和基因、鹄远生物、吉因加、臻和科技、至本医疗等。

MRD 在 2023 年的业绩表现突出。根据公开信息，Guardant Health 表示 2023 年 MRD 检测量同比增长 90%，预计全美 1500 万名患者和 200 亿美元的市场；血液癌症筛查作为未来的两大业务重点之一。Natera 预计 2024 年全年营收 14.2–14.5 亿美元，2024 年第一季度营收同比增长 52%，MRD 产品 Signatera 获得空前的增长，单价提高到 1000 美元上。专注 MRD 的 Freeome 公司在 2023 年完成由罗氏诊断领投、Quest 等跟投的 2.54 亿美元的融资，强调了基于多组学、机器学习和真实世界数据的多组学平台上推进癌症早期检测。

2020 年，我国首个肺癌商业化 MRD 检测上市——臻和科技的“朗微博”。2021 年，华大基因独家将 Natera 的 Signatera 产品引入中国，通过国产测序平台 10 万 x 超深度测序，检测限达 0.009%，2023 年肿瘤复发监测业务营业收入同比增长约 58%。

在 MRD 检测领域，未来建议关注以下方面。

● 技术层面：关注 ctDNA、甲基化等多元技术的优化及转化应用，加大前瞻性队列研究投入以进行技术验证和临床应用验证。

● 模式层面：MRD 与其他技术组合构建肿瘤基因检测综合方案。2020 年，Exact Sciences 收购 Ashion（希望之城癌症治疗中心转化基因组研究所转化）获得 MRD 检测技术 TARDIS。2021 年，NeoGenomics 以 3.9 亿美元收购 Inivata 切入 MRD 检测。

● 制度层面：加速 MRD 的临床准入，基因慧预计至少需要 2 年时间。具备核心 MRD 技术的产品及企业标的是极具投资收购价值的方向。

除了肿瘤早筛、伴随诊断、MRD 检测外，肿瘤基因检测还包括遗传性肿瘤基因检测、分子分型、补充诊断等，基本模式和原理和以上类似。由于篇幅此处不作额外阐述。

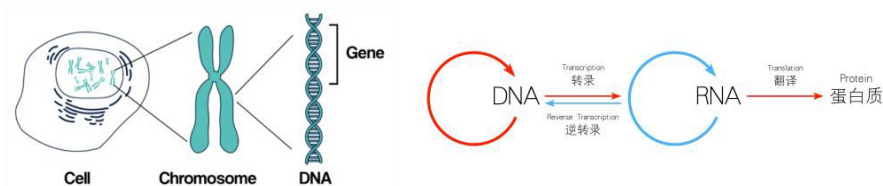
### 3.3 生物医药：细胞和基因治疗

#### （1）需求

细胞和基因治疗（Cell and Gene Therapy, CGT）是生物药前沿方向。CGT 的本质是对于严重难治性的疾病，从表征追溯到基因或细胞，从源头修复受损基因或细胞来治疗疾病，具备精准治疗、长久受益的特点。2017 年，首个 CGT 产品 Kymriah 获 FDA 批准；2024 上半年，全球共 3 款细胞和基因疗法首次获批，近年来的技术及监管保持对 CGT 的积极态势。

国家发改委 2023 年发布的“促进民营经济发展 28 条”中，基因和细胞医疗与工业软件、云计算、人工智能、工业互联网、新型储能等并列为支持民营企业参与的重大科技攻关领域。同年，ChatGPT 创始人 Sam Altman 斥资 1.8 亿美元投资细胞治疗企业 Retro Biosciences。

图 36：细胞和基因的关系（图左）以及表示基因和蛋白质的关系的中心法则（图右）

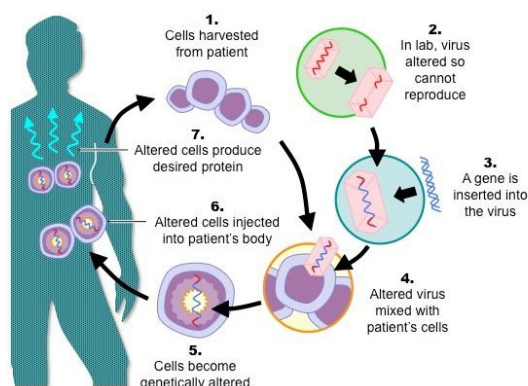


信息来源 / 公开信息

#### （2）定义

细胞治疗和基因治疗独立又有紧密联系，美国 FDA 及我国 NMPA 把二者组合成细胞和基因治疗来监管（欧盟归类为先进治疗药物）。基因慧认为，细胞和基因治疗是基于治疗疾病或康复的目的，通过修复受损基因或细胞并整合到生命体中，来恢复组织或生物正常功能的一项生物技术。细胞和基因治疗与基因编辑、免疫治疗、再生医学、创新药等概念紧密相关。

图 37：细胞和基因治疗的示意图



信息来源 / <https://scienceofhealthy.com>

在细分的描述中，细胞和基因治疗包括以 CAR-T 为代表的细胞治疗和以基因编辑为代表的基因治疗。近年，细胞和基因治疗的范围延展到癌症疫苗、干细胞和核酸药物，限于篇幅，这三类在本蓝皮书中不作阐述。

图 38：细胞治疗和基因治疗的分类

CGT	描述	分类	产品分类
细胞治疗	免疫细胞治疗、癌症疫苗和用于某些治疗适应症的干细胞疗法的总和	人源性干细胞及其衍生细胞治疗	造血干细胞、成体干细胞、胚胎干细胞 其他细胞制品（胰腺细胞、成纤维细胞、胶原蛋白等）
		基于基因修饰的免疫细胞治疗	嵌合抗原受体 T 细胞（CAR-T）
			嵌合抗原受体 NK 细胞（CAR-NK）
			工程化 T 细胞受体修饰的 T 细胞（TCR-T）
			靶向肿瘤新生抗原 T 细胞
基因治疗	对体细胞的遗传物质进行修饰、改变基因表达方式或调节细胞生物特性以达到疾病治疗目的	核酸类药物	反义寡核苷酸（ASO）、小干扰 RNA（siRNA）、适配体（Aptamer）、信使 RNA（mRNA）等
		基于载体的基因疗法	质粒载体、病毒载体、细菌载体等
			锌指核酸酶（ZFNs）
			转录激活因子样效应核酸酶（TALENs）
基因编辑疗法	CRISPR-Cas 核酸酶（成簇规律间隔短回文重复序列及相关蛋白质）		

信息来源 / FDA 及 NMPA，制图 / 基因慧

还有一种描述细胞和基因治疗的分类，即体外疗法和体内疗法。其中，体外疗法使用整合型载体，通过造血干细胞等具有持续分裂能力的细胞插入治疗性基因，侧重减小基因插入突变的风险；体内疗法则用非整合型载体，大多通过静脉注射，侧重减小过度免疫反应。

### (3) 应用

细胞和基因治疗的主要应用领域是严重的遗传病 / 罕见病以及复发性、难治性的肿瘤。

其中，基因治疗主要应用遗传病 / 罕见病，在我国，临床试验中的基因治疗适应症主要包括输血依赖性  $\beta$  地中海贫血、脊髓性肌萎缩症、镰状细胞病、血友病、杜氏肌营养不良、先天性黑矇眼科疾病等。

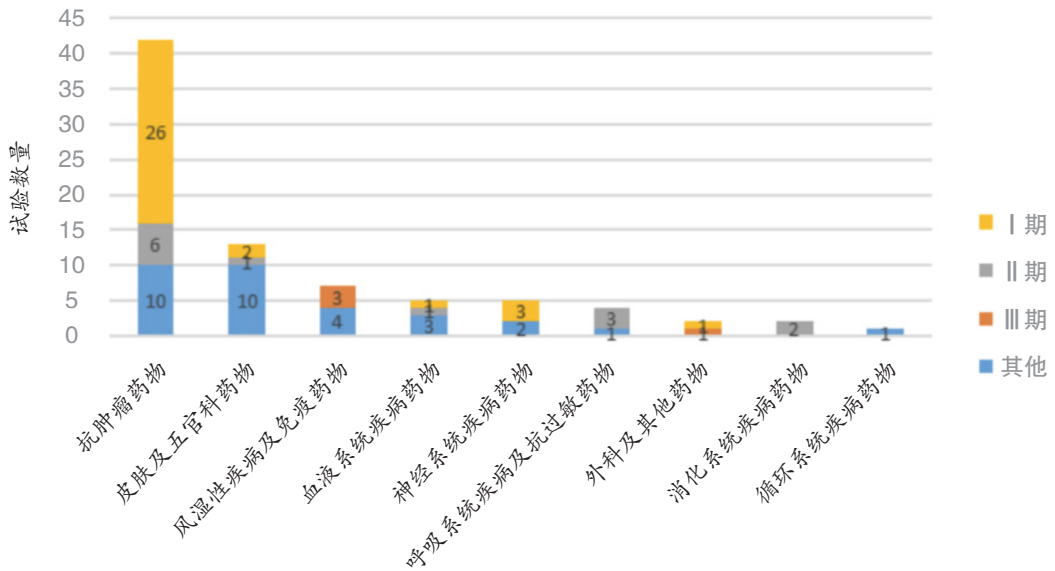
以输血依赖性  $\beta$  地中海贫血为例，传统治疗方案需要定期输血、长周期的治疗费用昂贵且容易产生副反应。基因治疗的原理是，基于珠蛋白链合成缺失造成溶血性贫血的原理，首先从病人的外周血中提取造血干细胞，然后利用病毒载体将正常的珠蛋白基因导入其中，使细胞恢复正常，再将改造后的造血干细胞回输给病人。

细胞治疗目前主要应用难治性、复发性血液肿瘤，代表疗法之一嵌合抗原受体 T 细胞疗法 (CAR-T)，原理是向免疫 T 细胞导入修饰或改变的基因，使 T 细胞表达“定位导航装置”——肿瘤嵌合抗原受体 (CAR)，产生识别特定肿瘤细胞的能力，并结合 T 细胞自身的免疫效应来共同作用于肿瘤细胞。此外值得关注的是，首款治疗实体瘤的 TCR-T 细胞疗法 Afamitresgene autoleucel 有望在 2024 年获批，用于治疗滑膜肉瘤和粘液样 / 圆细胞脂肪肉瘤。

在 CGT 临床实验方面，根据国家药品监督管理局药品审评中心 (CDE) 发布的《中国新药注册临床试验进展年度报告 (2023 年)》，2023 年共登记 81 项 CGT 临床试验，较 2022 年增长 76%，以国内临床试验为主 (76 项, 94%)，适应症以抗肿瘤药物为主 (42 项, 52%)，试验分期以 I 期临床试验为主 (33 项, 41%)，III 期临床试验占比仅为 5% (4/81)，罕见病临床试验数量逐年增加 (同比增长 43%)。根据 CDE 官网，基因治疗临床试验默示许可的包括诺华开展的 SMA 基因治疗，强生开展的 RPGR 致病性变异相关 X 连锁型视网膜色素变性的基因治疗等临床试验。



图 39：2023 年细胞和基因治疗产品适应症及试验分期



信息来源 / CDE

在已批准上市的 CGT 产品方面。我国至今共批准了 7 种细胞和基因治疗产品上市，主要是针对多发性骨髓瘤、B 细胞急性淋巴细胞白血病等血液瘤的 CAR-T 疗法。基因治疗方面于 2004 年在全球率先探索批准了首批基因治疗产品，分别是基于腺病毒载体和溶瘤病毒的基因治疗，均针对于晚期鼻咽癌。

截至 2024 年 4 月 26 日，FDA 共批准了 37 种细胞和基因治疗。在细胞治疗产品中，除了细胞制品和脐带血干细胞疗法，90% 是针对淋巴瘤和骨髓瘤的 CAR-T；在基因治疗产品中，基于慢病毒载体和 AAV 病毒载体的基因疗法各占 1/3。值得关注的是，首个 CRISPR 基因编辑疗法在 2023 年获得 FDA 批准上市。

图 40: 我国 NMPA 批准的细胞和基因疗法

获批时间	药物名称	适应疾病	机构	细胞治疗类型	基因治疗类型
2004 年	今又生	与放疗联合试用于现有治疗方法无效的晚期鼻咽癌的治疗	赛百诺	/	腺病毒载体
2005 年	安柯瑞	难治性晚期鼻咽癌	三维生物	/	溶瘤病毒
2021 年	阿基仑赛注射液	二线或以上治疗后复发或难治性大 B 细胞淋巴	复星凯特	CAR-T	/
2021 年	瑞基奥仑赛注射液	复发或难治性 B 细胞急性淋巴细胞白血病	药明巨诺	CAR-T	/
2023 年	伊基奥仑赛注射液	复发或难治性多发性骨髓瘤成人患者	驯鹿生物、信达生物	CAR-T	/
2023 年	纳基奥仑赛注射液	复发或难治性 B 细胞急性淋巴细胞白血病	合源生物	CAR-T	/
2024 年	泽沃基奥仑赛注射液	复发或难治性多发性骨髓瘤成人患者	科济药业	CAR-T	/

信息来源 / 公开资料，制图 / 基因慧

我国在 CGT 领域的监管起步较早，2020 年至今加速优化监管框架。2003 年，原国家食品药品监督管理局（SFDA）发布《人体细胞治疗研究和制剂质量控制技术指导原则》；2004 年世界上首个基因治疗药物重组人 p53 腺病毒注射液“今又生”获得 SFDA 的批准上市。2020 年开始，NMPA 逐步发布非临床研究评价、临床试验技术指导、产品临床药理学研究等方面的指导原则，特别专门发布免疫细胞治疗、基因修饰细胞治疗、人源性干细胞及其衍生细胞治疗、重组腺相关病毒载体类体内基因治疗等技术以及罕见病、血友病等应用领域的指导文件。2024 年 6 月，国家药监局评审中心（CDE）在《中国食品药品监管》期刊上发文，探索我国先进治疗药品的范围和分类，细胞和基因治疗产品有望划入先进治疗药品行列。

图 41：FDA 批准的细胞和基因疗法

药物名称	适应疾病	机构	细胞治疗类型	基因疗法类型
ABECMA (idecabtagene vicleucel)	多发性骨髓瘤	Celgene (BMS)	CAR-T	/
ADSTILADRIN (nadofaragene firadenovec-vcng)	非肌浸润性膀胱癌	Ferring	/	重组腺病毒载体的体内疗法
AMTAGVI (lifileucel)	黑色素瘤	Iovance	TIL细胞疗法	/
BEQVEZ (fidanacogene elaparvec-dzkt)	B型血友病	Pfizer	/	腺相关病毒 (AAV) 载体
BREYANZI (lisocabtagene maraleucel)	大B细胞淋巴瘤	Juno Therapeutics (BMS)	CAR-T	/
CARVYKTI (ciltacabtagene autoleucel)	多发性骨髓瘤	Janssen Biotech	CAR-T	/
CASGEVY (exagamglogene autotemcel)	输血依赖性β地中海贫血	Vertex	/	首款CRISPR基因编辑
ELEVIDYS (delandistrogene moxeparvec-rokl)	杜氏肌营养不良症	Sarapeta Therapeutics	/	AAV载体
GINTUIT (Allogeneic Cultured Keratinocytes and Fibroblasts in Bovine Collagen)	粘膜牙龈疾病	Organogenesis Incorporated	细胞制品	/
HEMGENIX (etranacogene dezaparvec-drib)	B型血友病	CSL Behring LLC	/	AAV载体
IMLYGIC (talimogene laherparepvec)	黑色素瘤	BioVex(Amgen)	/	溶瘤病毒类
KYMRIAH (tisagenlecleucel)	滤泡性淋巴瘤	Novartis	CAR-T	/
LANTIDRA (donislecel)	成人1型糖尿病	CellTrans	细胞制品	/
LAVIV (Azficel-T)	重度鼻唇沟皱纹	Fibrocell Technologies	细胞制品	/
LENMELDY (atidarsagene autotemcel)	异染性脑白质营养不良	Orchard Therapeutics	/	慢病毒载体
LUXTURNA (voretigene neparvec-rzyl)	视网膜营养不良症	Spark Therapeutics	/	AAV载体, 首个针对体内基因突变的基因疗法
LYFGENIA (lovotibeglogene autotemcel)	镰状细胞病	bluebird bio	/	造血干细胞慢病毒载体
MACI	全厚膝关节软骨缺损	Vericel Corp.	细胞制品	/
OMISIRGE (omidubicel-onlv)	血液恶性肿瘤	Gamida Cell	首款干细胞疗法	/
PROVENGE (sipuleucel-T)	前列腺癌	Dendreon Corp.	/	癌症疫苗
RETHYMIC	先天性无睾症	Enzyvant Therapeutics	/	慢病毒载体
ROCTAVIAN (valoctocogene roxaparvec-rvox)	A型血友病	BioMarin Pharmaceutical	/	AAV载体
SKYSONA (elivaldogene autotemcel)	脑肾上腺白质营养不良症	bluebird bio	/	造血干细胞慢病毒载体
STRATAGRAFT	深部部分厚度烧伤	Stratatech Corporation	细胞制品	/
TECARTUS (brexucabtagene autoleucel)	细胞淋巴瘤	Kite Pharma	CAR-T	/
VYJUVEK (beremagene geperpavec)	萎缩性表皮松解症	Krystal Biotech	/	疱疹病毒
YESCARTA (axicabtagene ciloleucel)	大B细胞淋巴瘤	Kite Pharma	CAR-T	/
ZYNTEGLO (betibeglogene autotemcel)	β地中海贫血	bluebird bio	/	造血干细胞慢病毒载体
ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvec-xioi)	脊髓肌肉萎缩症 (I型)	Novartis Gene Therapies	/	AAV载体
BL 125391(HPC Cord Blood)	造血干细胞移植手术	University of Colorado Cord Blood Bank	脐带血干细胞	/
BL 125657(HPC Cord Blood)	造血干细胞移植手术	MD Anderson Cord Blood Bank	脐带血干细胞	/
BL 125432/0 (HPC Cord Blood)	造血干细胞移植手术	LifeSouth Community Blood Centers, Inc.	脐带血干细胞	/
125585 (HPC Cord Blood)	造血干细胞移植手术	Bloodworks	脐带血干细胞	/
ALLOCORD (HPC Cord Blood)	造血干细胞移植手术	SSM Cardinal Glennon Children's Medical Center	脐带血干细胞	/
CLEVECORD (HPC Cord Blood)	造血干细胞移植手术	Cleveland Cord Blood Center	脐带血干细胞	/
Ducord (HPC Cord Blood)	造血干细胞移植手术	Duke University School of Medicine	脐带血干细胞	/
HEMACORD (HPC Cord Blood)	造血干细胞移植手术	New York Blood Center	脐带血干细胞	/

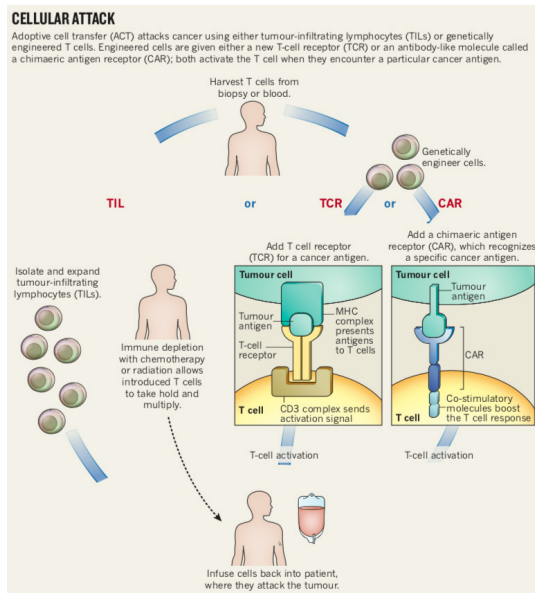
信息来源 / FDA 官网, 制图 / 基因慧

## (4) 技术

从原理上，细胞治疗和基因治疗的本质一样，即修复或替换受损细胞或基因，但因为行使功能的不同，在技术路线上有较大不同，以下分别简要阐述（限于篇幅，更多详情可以参考基因慧往期的蓝皮书以及定制咨询报告）

细胞治疗的范围较广，从以上分类上包括免疫细胞治疗、干细胞治疗以及其他细胞制品（成纤维细胞、胰腺细胞等）。免疫细胞主要包括 T 细胞、NK 细胞以及巨噬细胞。在本 CGT 章节，我们主要讨论基因修饰的免疫细胞治疗（例如 CAR-T）以及 PD-1 基因敲除的自体 T 细胞制剂。

图 42：细胞治疗示意图



信息来源 / DOI: 10.1038/504S13a

CAR-T 的原理是提取病人的自体 T 细胞，将 T 细胞通过基因工程修饰后加上嵌合 - 抗原受体并回输体内，精准识别攻击带有靶点抗原的肿瘤细胞，并引发免疫反应。CAR-T 结合了细胞治疗以及基因治疗技术，是非常典型的 CGT 技术。自 1989 年起，CAR-T 逐步演进：第一代只有 T 细胞刺激因子，没有共刺激因子；第二代只有单个共刺激因子；第三代有两个共刺激因子；第四代在到达肿瘤微环境后释放免疫调节剂（例如细胞因子）吸引更多的免疫细胞攻击肿瘤。

基因治疗的本质是通过修复或替换受损基因来治疗疾病。具体路径包括两种：

- 导入外源正常基因，以纠正或补偿异常基因引起的缺陷，即基于载体的基因治疗；
- 直接修复异常基因，使其恢复正常结构和功能，即基于基因编辑的基因治疗。

基因编辑技术和载体的详细介绍请见技术章节部分。

## (5) 产业

细胞和基因治疗在产业层面的导向是生物医药研发，依赖政策支持、研发投入和供应链。二者往往独立研发，也有较高的业务关联度。

细胞治疗方面，商业模式相对成熟。国外以辉瑞、礼来等传统巨头药企研发为主，通过临床注册上市，与医院合作的路径进行销售。保险公司参与支付，有分期付款模式以及按疗效付款等灵活的支付方式。

国内细胞治疗在发展早期，2021–2024 年间批准上市的 5 款 CAR-T 产品，均来自于生物药企（包括复星凯特、药明巨诺、驯鹿生物 / 信达生物、合源生物、科济药业等），头部药企部分通过原研产品的技术引进。例如阿基仑赛注射液是复星凯特从美国 Kite 引进 Yescarta® 技术，并获授权在中国进行本地化生产，定价为 120 万元人民币 / 针，国外定价约 250 万元人民币 / 针。对照国内外购买力及定价，我国细胞治疗产品有进一步降低成本的空间及需求，包括原研技术创新、供应链优化及规模效益等，需要商业保险等模式减轻患者的负担。截至成稿日，科济药业 -B (HK.02171)、药明巨诺 -B (HK.02126) 的总市值分别为 25.90 亿港元、7.84 亿港元。

基因治疗方面，涉及载体等生产，高度依赖外包。国外基因治疗的产品模式以头部药企的内部研发和并购为主，销售走医院渠道。国内目前没有新一代的基因治疗产品上市，大部分在近两年刚刚获批 IND（新药临床试验申请）。商业模式目前以 CDMO（合同研发及生产组织）为主。

国内基因治疗代表企业包括药明康德、金斯瑞生物科技、康龙化成、和元生物、百普赛斯、博腾股份等，提供 GMP 质粒、AAV、慢病毒、腺病毒、溶瘤病毒等载体以及基因治疗的药物开发服务。其中，金斯瑞蓬勃生物在 2021 年获得高瓴资本 1.5 亿美元 A 轮融资，据公开信息报道投前估值约 7.3 亿美元，2024 年在江苏省镇江市启动占地面积 2 万余平米的抗体蛋白药 & 病毒商业化 GMP 生产中心。除了扩大基地，国际化布局也是我国基因治疗企业的特色。药明康德通过收购欧洲的 OXGENE，成为在欧洲、美国、亚洲均有布局的全球性 CGT CDMO 公司。百普赛斯 2024 年在苏州启动 GMP 级别总面积 1.7 万余平方米的生产厂房，在瑞士新设子公司 Acro AG，扩大全球研发布局。

### 3.4 未来农业：农业生物育种

#### (1) 需求

根据联合国 2023 年发布《世界粮食安全和营养状况报告》数据显示，2022 年全球饥饿人口约 7.35 亿人，比 2019 年增加 1.22 亿人，超过 31 亿人的食物安全面临挑战。根据联合国粮食及农业组织（FAO）的报告，到 2050 年，粮食产量必须增加 70% 才能满足全球届时总计约 90 亿余人的需求；而在发展中国家，80% 的粮食产量增长将来自种植效率的提高。

2015 年以来，我国粮食生产稳定在 6.5 亿吨以上的水平，人均粮食占有量高出国际粮食安全标准线。但我国粮食消费与生产间存在较大差距，2023 年进口粮食 1.6 亿吨，其中大豆进口占粮食总进口量六成；在 2022–2023 营销年度，我国进口了 67,000 吨的种植种子，价值 4.78 亿美元，其中，蔬菜和草籽是进口最多的两类种子，合计占 2022–2023 年进口额的 56% 和进口量的 79%。

图 43：我国主要农作物种子供需及进出口公开数据

种子	生产 (万吨)	亩产量 (公斤/亩)	供应 (万吨)	需求 (万吨)	平均价格 (元/千克)	进口 (22/23) (万吨)	出口 (23/24) (万吨)
杂交水稻	41 (↑ 46%)	191 (↑ 33%)	48	27	72.3	N/A	2.8 (↑ 20%)
传统水稻	126 (↑ 7%)	529 (↑ 4%)	131	57	—	N/A	N/A
杂交玉米	175 (↑ 29%)	379	204	122	34.8	0.30	N/A
春小麦	24	—	—	19	—	—	—
冬小麦	456	—	—	405	—	—	—
大豆	114 (↑ 30%)	—	—	59	10.4	—	—
棉花	21	—	—	8	—	—	—
油菜	2.55	—	—	2.10	—	—	—
蔬菜	—	—	—	—	—	0.53 (↓ 40%)	0.34 (↓ 13%)
草籽	2.91 (↑ 73%)	—	—	—	—	6.40 (↑ 96%)	—

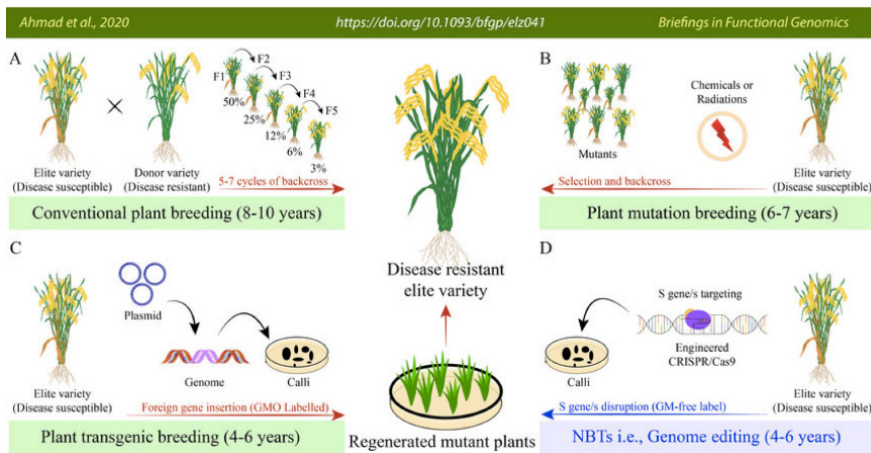
信息来源 / 农业农村部《2023-2024 年中国主要农作物种子生产供需报告》以及美国农业部《Planting Seed 2023 Annual》，其中除了进口是 22/23 年度，其他是 23/24 年预计数据；制图 / 基因慧

我国用 8% 的耕地养活了世界 19% 的人口，人均耕地面积不足世界平均水平的 40%。在耕地有限情况下，提升粮食产量依赖种业创新。2021 年，中央全面深化改革委员会审议通过《种业振兴行动方案》，强调要把种源安全提升到关系国家安全的战略高度；“十四五”提出有序推进生物育种产业化应用；2022 年，中央一号文件提出启动农业生物育种重大项目；党的二十大报告明确要全方位夯实粮食安全根基；2024 年，农业农村部联合多部委印发《国家南繁硅谷建设规划（2023—2030 年）》，国务院印发《新一轮千亿斤粮食产能提升行动方案（2024—2030 年）》。

## （2）定义

生物育种是利用遗传学、分子生物学、现代生物工程技术等对作物进行定向改良和品种培育，包括传统育种（“育种 1.0”）、杂交育种（“育种 2.0”）、分子标记辅助育种（“育种 3.0”）和分子设计育种（“育种 4.0”）。传统育种侧重表型选择，现在分子育种侧重基因选择和改造，并集合数字技术和大数据，来赋能传统育种，可以将育种周期缩短近 50%。

图 44：生物育种的四种方法：（A）杂交育种（B）诱变育种（C）转基因育种（D）基因编辑育种



信息来源 / DOI:10.1093/bfpg/elz041

## （3）应用

育种领域经历了三次“绿色革命”。分别是矮秆基因的发掘与培育方面、杂交育种和现代分子育种，和生物育种息息相关。

图 45: 育种领域的“绿色革命”

育种“绿色革命”	简介	重要技术突破或成果
第一次	矮秆基因的发掘与培育方面	20 世纪中叶, 培育矮秆小麦和水稻新品种, 通过利用植物激素赤霉素的生物学效应, 实现了植株半矮化、抗倒伏的高产目标。
第二次	杂交育种	1973 年实现中国籼型杂交水稻“三系”配套, 2017 年培育出超级杂交稻品种“湘两优 900 (超优千号)”。
第三次	现代分子育种	结合分子标记、基因编辑、合成生物学等生物技术以及人工智能等数字技术和大数据, 有望实现“分子模块设计育种”。

信息来源 / 公开资料, 制图 / 基因慧

其中, 我国水稻育种技术处于全世界领先水平, 包括矮化育种、三系杂交水稻、两系杂交水稻等技术和品种推动了水稻产量的提高。此外, 基因编辑在我国近年获得较大技术突破及品种认定。2023 年, 高油酸大豆作为首个植物获得农业农村部农业基因编辑安全证书; 2024 年, 玉米和小麦作为主粮首次获得植物基因编辑安全证书。其中, 对于基因编辑的矮秆玉米, 株高降低约 25%, 穗位可降低约 40%, 茎秆更粗壮, 抗风能力增强, 更耐密植, 最高可实现增产 10%。

图 46: 2023-2024 年, 农业农村部共下发四张农业基因编辑安全证书

审批编号	申报单位	项目名称	有效期	有效区域
农基安证字 (2023) 第 350 号	山东舜丰生物科技有限公司	突变 GmELF3a 基因生理性状改良大豆 25T93-1 生产应用的安全证书	2024.1.2-2029.1.1	全国
农基安证字 (2023) 第 351 号	苏州齐禾生科生物科技有限公司	突变 GmFAD2-1A 和 GmFAD2-1B 基因品质性状改良大豆 P16 生产应用的安全证书	2024.1.2-2029.1.1	全国
农基安证字 (2024) 第 053 号	山东舜丰生物科技有限公司	突变 Br2 基因产量性状改良玉米 179AC19-13-13 生产应用的安全证书	2024.5.7-2029.5.6	全国
农基安证字 (2024) 第 054 号	苏州齐禾生科生物科技有限公司, 中国科学院遗传与发育生物学研究所	突变 TaMLO-A1、TaMLO-B1、TaMLO-D1 和 TaMLOX 基因抗病小麦 MLO-KNRNP 生产应用的安全证书	2024.5.7-2029.5.6	全国

信息来源 / 农业农村部官网, 制图 / 基因慧



多年生作物也是我国近年的育种突破。云南大学胡凤益教授团队通过非洲长雄野生稻与亚洲栽培稻跨种远缘杂交，培育具有多年生性状的“多年生稻 23”于 2018 年通过品种审定，成为全球第一个商业化生产应用的多年生作物品种，一年两季亩产量超过 1000 公斤。通过“一次栽种，多次收割”，每年每亩能固定二氧化碳 20 公斤，在华大智造、华大万物的技术支持下，在广东、云南、贵州等多个地区进行推广。四川农业大学玉米研究所唐祈林团队，通过对玉米、多年生大刍草和摩擦禾 3 个物种的基因组聚合，选育出来多年生玉米饲用品种，部分品种通过了国家审定，在西南山地已经种植超过 10 万亩。

我国的生物育种经历了三个阶段，从 1980 年前后的杂交育种和分子标记的产业化，2009 年转基因作物获批到 2022 年农业基因编辑品种审定。2022 年，农业农村部办公厅印发《关于扶持国家种业阵型企业发展的通知》，从全国 3 万余家种业企业中遴选出 270 家阵型企业，包括 69 家国家农作物种业阵型企业，86 家国家畜禽种业阵型企业和 121 家企业为国家水产种业阵型企业。2022 年，农作物种业企业研发总投入达 65 亿元，比 2020 年提高 17%，219 个品种通过国家审定；畜禽种业阵型企业自主研发资金超 23 亿元。

未来 5-10 年，我国生物育种产业化将进入快车道。特别是全基因组选择技术的深入应用，基因编辑的品种认定，以及商业化育种体系的完善。

图 47：我国生物育种监管的里程碑节点

时间	代表技术	代表成果
1976 年	杂交育种	袁隆平团队实现籼型杂交水稻“三系”配套的 5 年后，杂交水稻开始在全国大面积推广
1986 年	分子标记	“863”计划中以“优质、高产、抗逆动植物新品种”为方向，重点支持水稻基因图谱、两系法杂交水稻和转基因农作物研发
2009 年	转基因	在批准转基因棉花、番茄、甜椒等作物种植后，农业部批准了首批转基因主粮安全证书：两种转基因水稻、一种转基因玉米
2022 年	基因编辑	农业农村部在 2022 年 1 月印发《农业用基因编辑植物安全评价指南（试行）》后，2023 年 4 月颁发了首个“2023 年农业用基因编辑生物安全证书”

信息来源 / 公开资料，制图 / 基因慧

在欧美，主要国家保守支持生物育种。2017年，美国农业部农业研究服务署发布了国家计划《植物遗传资源、基因组学和遗传改良行动计划 2018–2022》，核心任务是通过生物技术来帮助美国农业转型，包括作物遗传改良（特定性状基因鉴定及分子标记等）、遗传资源和信息管理以及作为与环境及微生物的互作机制研究，并于2020年建立了6个物种的育种计划（蓝莓、鲜食葡萄、红薯、苜蓿、虹鳟鱼和北美大西洋鲑鱼）；2021年，欧盟委员会发布了关于新兴生物技术的研究报告，以实现欧洲绿色协议“从农场到餐桌”；2023年3月，英国通过了新的“基因技术（精准育种）法案”，正式开启了基因编辑技术的商业化育种应用大门。

图 48：多个国家支持生物育种的相关政策

国家	生物育种的进展
澳大利亚	2021年，新南威尔士州取消了对转基因作物的种植禁令，即澳大利亚批准的转基因作物可以在除塔斯马尼亚州以外的州种植
美国	发布了国家计划《植物遗传资源、基因组学和遗传改良行动计划 2018–2022》，2020年建立了6个育种计划（蓝莓、鲜食葡萄、红薯、苜蓿、虹鳟鱼和北美大西洋鲑鱼）
日本	有两款基因编辑产品已获准在日本国内市场生产和销售
肯尼亚	于2021年6月成为全球第一个批准转基因木薯进行环境释放的国家
罗马尼亚	广泛进口转基因豆粕作为饲料
南非	非洲最大的转基因作物生产国，1997年颁布转基因法案，截止2021年已批准了27项转化体，转基因产品的生产面积约为280万公顷（2020–2021年）
越南	2020年12月至2021年8月，越南农业和农村发展部为7个转化体（包括玉米、大豆、棉花和苜蓿）颁发了食品/饲料安全证书
印度	转基因Bt棉花是唯一商业化种植的转基因作物；已经批准了转基因茄子和转基因芥菜的环境释放；批准进口转基因大豆油和菜籽油以及转基因微生物食品
意大利	农业、食品和林业政策部长及行业专家表示支持基因编辑等新兴生物技术

信息来源 / USDA，制图 / 基因慧

## (4) 技术

从技术上,传统的杂交育种对经验依赖性强,需要大规模的田间形态学筛选,周期长(培育一个成熟的新品种往往需要 8-10 年)。基于基因科技等生物育种,赋能育种的精准化、数字化和智能化。技术路线包括转基因(1987 年)、分子标记辅助选择(Marker Assisted Selection,MAS)和全基因组选择(Genome Selection,GS)(2001 年)、基因编辑(2012 年)、合成生物(2022 年)等,以约十年一个周期进行较大的迭代。

图 49: 不同生物育种技术比较

生物育种技术	应用时间	描述	优点	缺点
转基因	1987	将某一物种的已知功能的基因转移到另一物种,获得新性状	提高作物明确的性状	需防范基因漂移,增强公众认知
分子标记辅助选择	1997	分子标记(QTL 或 GWAS)结合系谱来预测和选择优势个体	早期识别作物性状	单一标记难以预测复杂性状
全基因组选择	2001	利用全基因组的 SNP 分型信息计算基因组育种值(GEBV),筛选高 GEBV 值的个体	不依赖系谱记录和表型,适用复杂性状	成本较高,对数据质量及分析等要求高
基因编辑	2012	修饰或改变作物的基因获得目标性状	精准编辑,接受度高	技术复杂,需控制脱靶等风险
合成生物	2022	人工设计调控元件和调控线路,来改变生物性状	实现生物制造,不依赖土壤	规模化生产复杂,对生物安全要求高

信息来源 & 制图 / 基因慧

目前,基因编辑育种应用刚刚起步,合成生物育种还在技术转化阶段。全基因组选择是较为成熟的技术,从早期的低密度 SNP 芯片、高密度 SNP 芯片发展到高通量测序。全基因组选择的核心是育种方案设计、大数据建模和表型的准确性选择。

近年来,随着卫星遥感、5G、物联网、云计算、人工智能等数字技术的成熟,生物技术、数字技术及大数据应用于育种,被称之为“育种 4.0”,即智能分子设计育种。2024 年 3 月,中国农业科学院与阿里巴巴达摩院联合发布了面向育种数据处理全流程的智慧育种平台。该平台实现了包括育种数据管理和分析、大模型大算力优化加速、人工智能算法预测亲本及优良品种的育种全流程整合。海南三亚崖州湾科技城,建立了国家南繁作物表型研究设

施和大数据中心，配备高通量植物表型平台，将作物海量育种数据与先进大数据算法结合。

目前，相对热门的基因编辑工具是多个专利组合，有的存在一定纠纷。以知名的 CRISPR/Cas9 为例，专利取得的方式包括 Broad 研究所非全权方式授权（费用相对低），以及头部机构授权。这方面需要进一步加大技术研发以及知识产权的保护和利用。

### (5) 产业

种业存在较高技术壁垒、市场准入和政策壁垒，在全球种业经历了多次并购浪潮，形成大型跨国公司寡头垄断市场的格局，头部机构拥有从研发到销售的完整产业链，中小企业主要作为技术服务方。

图 50：种业领域的并购事件

时间	头部机构	并购 / 合并机构	金额	备注
2017	中国化工集团	瑞士先正达公司	430 亿美元	中国化工跻身为全球第三大种业公司。
2017	陶氏化学	杜邦公司	/	对等合并成立陶氏杜邦，市值约 1300 亿美元，分拆种子业务成立科迪华公司单独上市。
2018	德国拜耳	孟山都	660 亿美元	拜耳成为了全球最大的种子公司，尤其是转基因种子领域；随后将蔬菜种子业务以 76 亿欧元现金出让给全球化工巨头德国巴斯夫。
2023	隆平高科	福建科力种业	3117 万元	隆平高科收购福建科力种业 51% 的股权，提高水稻种子产业赛道的市场份额。
2023	荃银高科	河北新纪元种业	2.24 亿元	荃银高科收购新纪元种业 67.9% 的股权，增强玉米种子领域的影响力。
2024	国投种业	丰乐种业	10.94 亿元	受让合肥建投所持有的丰乐种业的股份取得 20% 的股权，成为控股股东。

信息来源 / 公开资料，制图 / 基因慧

全球前列的种业公司包括：拜耳（收购孟山都），科迪华（陶氏化学并购后分拆），中国化工（收购先正达）和巴斯夫（收购拜耳的蔬菜种子业务）等。

其中，科迪华在 2023 年全年种子销售额为 94.72 亿美元（同比增长 6%），息税折旧摊销前利润（EBITDA）为 21.17 亿美元（同比增长 28%）。中国化工集团旗下的中国种子集团有限公司（中种集团）2023 年在国内的种业营收为 52 亿元人民币，新品种营收占比 20%，四大作物（水稻 / 小麦 / 玉米 / 大豆）市场占有率约为 11%。

在生物育种及数字化智能化方面，全球种业巨头有初步投入，大部分处于研发阶段。

- 拜耳是除草剂领域的领先者，目前在包含玉米、大豆在内的下一代性状育种研发阶段；

- 科迪华作为玉米种业的领先者，主要聚焦基因编辑技术育种；

- 先正达成立了 1000 万美元的基因编辑创新基金支持初创企业，与 Harpe、慕恩生物、Tropic、Pairwise 等合作挖掘新型杀虫、抗虫基因，开发新型生物除草剂；

- 巴斯夫聚焦开发利用益生菌的微生物制剂，激活植物自身免疫系统增强抗性，例如防治多种作物病害的微生物制品 Serifel® 贝莱斯芽孢杆菌，用于豆科作物高效固氮的有益共生菌 Nodulator® 特异型根瘤菌等。

在生物育种技术创新领域，可关注的企业标的包括隆平高科、大北农、先正达、垦丰种业、康普森生物、华智生物、舜丰生物、博瑞迪生物、未米生物、艾迪晶生物、双绿源、齐禾生科、Benson Hill, GreenLight Biosciences, Inari, Tropic Biosciences, Hendrix Genetics 等。微生物制剂方面，可以关注领先生物、坤禾生物、慕恩生物、丽豪生物和耕天下等企业。以下列举代表企业的简介。

图 51：国内外生物育种创新企业举例

企业名称	成立时间	所在地	主营业务 / 技术	简介
大北农	1993 年	北京市	饲料、种业、动物保健、植物保护等	农业产业化国家重点龙头企业，市值 164.90 亿元（成稿日）。
隆平高科	1999 年	湖南省长沙市	杂交水稻等农作物新品种选育创新	拥有自主知识产权的产品 153 个，专利 97 项，曾获国家科学技术进步一等奖。
舜丰生物	2018 年	山东省济南市	基因编辑技术在农业育种领域的应用	获得我国第一张农业用基因编辑生物安全证书，推动植物基因编辑产业化发展。
垦丰种业	2001 年	黑龙江哈尔滨	以工程化育种为核心的研发创新体系	农业农村部首批“育繁推一体化”企业，农业产业化国家重点龙头企业。
齐禾生科	2021 年	北京	开发基因组编辑技术	2022 年完成天使轮融资逾亿元。
华智生物	2013 年	湖南省长沙市	分子育种和生物信息技术的应用场景	中信农业旗下企业，由隆平高科、神农大丰、丰乐种业、荃银高科、中国种子集团在内的 12 家种业公司组成。
博瑞迪	2017 年	河北省石家庄	通用型生物育种平台	2023 年 2 月完成 A2 轮超亿元融资，阿里巴巴领投。
康普森生物	2011 年	北京市	生命科学及动植物遗传育种	与中国科学院、中国农业科学院等合作，开发系列基因芯片，满足动植物品种鉴定、良种选育等需求。
艾迪晶生物	2019 年	湖北省武汉市	基因功能救援、生物育种 CRO 服务、品种开发和经营	2023 年收购劲豆种业，作为大豆的产业应用平台。2024 年劲豆种业的 4 个大豆品种通过安徽省、湖北省的审定。
Tropic Biosciences	2016 年	英国	利用基因编辑等技术对热带作物进行育种	与 Corteva Agriscience 合作开发非转基因的玉米和大豆病害抗性特征。
Hendrix Genetics	2005 年	荷兰	基于遗传学进行动物育种	Hendrix 旗下育种公司，整合育种资源、家禽基因库以及贸易公司等闭环。

信息来源 / 公开资料，制图 / 基因慧

我国分子育种产业起步较晚，和国际先进水平还有一定差距，核心的问题是，存在种子同质化严重、种业市场集中度不高，育种研发与成果转化存在脱节、传统巨头垄断等问题，使得目前分子育种的新兴技术市场壁垒极高，以科研市场为主。但近年在基因测序、基因编辑等技术的赋能下快速发展。

在头部机构垄断的寡头市场，高质量的原料及商业化具有较大生产空间；在基因编辑种质、基于合成生物的除草剂、新型土壤改良剂等新兴产品及配套市场，产品生产仍然是蓝海。有一点特别的是，对于主粮以及重要饲草、经济作物等关系粮食安全和生物安全的作物，生产、流通、销售等环节的资源往往集中在头部机构。

未来值得关注的问题包括：

●从政策端，建议进一步支持生物育种技术，鼓励第三方分子育种技术服务方参与重大平台，协同打造有竞争力的生物育种产业链；在新《种子法》的施行基础上加大知识产权的保护；支持科普提高生物育种的公众认知和接受度。

●从产业端，包括小麦、玉米、大豆等作物的基因编辑安全证书将陆续发放，将推动育种商业体系完善，在抗虫、耐除草剂等之外研发更多新型性状。基因慧预计这将吸引种业公司进一步并购，推进育繁推一体化。

●从技术端，联合生物技术以及育种科研机构，构建现在分子育种的创新闭环，包括：种质资源的规模化表型鉴定及全基因组基因型鉴定，精细定位和克隆重要性状的关键基因，基因编辑等底层关键技术的研发，应用于微生物菌剂、除草剂以及土壤改良的合成生物相关技术，集合人工智能等数字技术及大数据的生物计算将逐步成熟，应用于生物育种的全流程。

## 3.5 重大传染病防控：病原分子诊断

### （1）需求

传染病是全世界特别是低收入国家以及幼儿死亡的主要原因。下呼吸道感染和腹泻两种传染病被世界卫生组织（WHO）列为全球十大死亡原因之一。近代全球重大的传染病包括 14 世纪的黑死病（鼠疫）、16 世纪的天花、19 世纪的霍乱、20 世纪的流感大流行等。近 20 多年来，被 WHO 认定为“国际关注的突发公共卫生事件”，包括 SARS（2002 年）、甲型 H1N1 流感（2009 年）、埃博拉病毒（2013 年）、寨卡病毒（2015 年）、新型冠状病毒（2019 年）、猴痘（2022 年）等。

重大传染病发生率趋于频繁，新型病毒变种趋于复杂和传播迅速。传染病防控需要长期、周期性、多方位地部署。其中病原微生物核酸检测是核心的技术平台。2020 年，我国所有三级医院以及县医院被要求达到快速的核酸检测条件。

### （2）定义

传染病本质上是感染性疾病的一种，由病原体（主要是病原微生物，以及医学寄生虫及某些节肢动物，本节以病原微生物检测为主来展开）侵入生物体引起，能够人传人或由患病动物传染至人，引起的组织器官的感染。常见传染病包括流感、艾滋病、肝炎、结核病、疟疾、梅毒等（医院评估中的“院感”即患者或和医务人员在医院内获得感染，检测技术类似）。

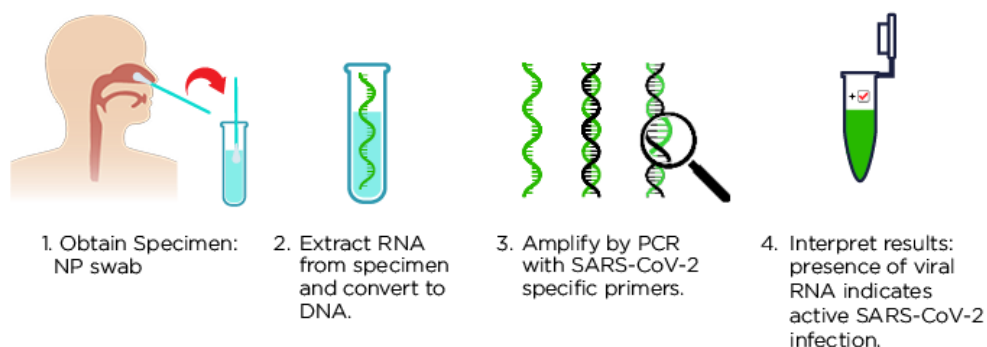
病理诊断是防控的关键，主要依赖实验室诊断，包括组织病理学诊断、微生物学诊断、免疫学诊断、分子生物学诊断等。由于流行快、传播广且早期临床表征不明显，传统诊断无法满足部分传染病诊断需求，延误防控时机。分子生物学诊断（分子诊断）通过分子生物学方法检测患者体内遗传物质的变化，以数字化、智能化等特点，近年在重大传染病防控中发挥越来越重要的作用。

### （3）技术

基于病毒的构造，目前病原微生物的分子诊断主要从基因水平进行诊断。具体地，从遗传物质 DNA（脱氧核糖核酸）或 RNA（核糖核酸）层面来溯源病原微生物以及大规模筛查诊断，故称之为核酸检测（核酸包括 DNA 和 RNA 两种）。



图 52：核酸检测的流程示意图



信息来源 / <https://asm.org>

病原微生物检测领域常见的分子诊断技术包括实时荧光 PCR（qPCR）、数字 PCR（dPCR）、等温扩增、高通量测序（NGS 和单分子测序技术）、即时检测（Point-of-Care Testing, POCT）等。

核酸检测的样本采集包括上呼吸道、下呼吸道、组织、脓液等病灶部位直接进行病原学采样，也可以通过血液、脑脊液等无菌体液进行 cfDNA 提取和检测，最终获得人与病原的核酸。通过 PCR 扩增以及生物信息分析，检测人体内是否存在足量的病原微生物的核酸，如果是，那么样本是阳性，否则是阴性。2020 年核酸检测阳性作为新冠病毒感染检测的“金标准”。相对而言，抗原检测基于 POCT 等技术快速反应的特点，检测时间更短，但是有较高的假阴性，作为核酸检测的补充检测。

为了部署重大传染病防控，一般需要部署如下综合的核酸检测基础技术平台：

图 53：核酸检测的基础技术平台

核酸检测的技术平台	简介
高通量测序平台	溯源并确定未知的病毒及其变异株
自动化样品处理平台	自动对大规模样本进行分杯、核酸提取和上机前样本制备等
核酸检测反应平台	通过 qPCR、dPCR 或测序仪对样本进行检测，获得核酸序列数据
生物信息软件分析平台	对核酸数据进行预处理、计算和分析来确定样本是否包含病毒核酸

信息来源 / 基因慧

在检测技术中,PCR 用于快速的大规模核酸检测(筛查),包括宏基因组测序(mNGS)和病原靶向测序(tNGS)等测序技术对新发病原的发现和鉴定发挥着核心作用,并在急危疑难重症的感染病患者的病原学检测中越来越被广泛应用,包括耐药及毒力基因检测、重症感染检测以及低浓度的病原微生物的检测等,获得业内认可。2023年,中华医学会检验医学分会组织发布《高通量宏基因组测序技术检测病原微生物的临床应用规范化专家共识》,《中华传染病》杂志刊发《高通量测序技术在分枝杆菌病诊断中的应用专家共识》等详细描述了mNGS和tNGS在病原微生物检测方面的应用。

基于NGS的病原检测,主要技术路线包括随机测序、探针捕获测序和扩增子测序。其中,探针捕获是实现病原靶标富集的重要技术路线,对比普通PCR和芯片杂交的10重量级,可以做到1000重量级,在灵敏度和特异性上有较大优势(关键是核酸提取效率和PCR扩增体系的效率),也可以覆盖更广谱的病原微生物。2022年诺贝尔生理学或医学奖得主万特·帕博(Svante Pääbo)也是基于研究腺病毒时的探针捕获技术来绘制灭绝的古人类基因组图谱。

此外,即时检测(POCT)将核酸扩增、免疫层析或化学发光检测集成到微流控生物芯片,形成便携式(随身携带)、快速检测(10-20分钟内)、操作简单的自动化系统,适用于需要快速筛查的发热门诊、急诊、ICU以及家庭、社区等呼吸道感染自测的特定病原体检测,应用范围越来越广泛,未来研发关键是提高灵敏度和特异性。

#### (4) 产业

2020-2022年,核酸检测技术平台在全球得到部署,激发各区域的头部分子诊断企业在营收上快速增长,体外诊断产业获得一定时期的高涨。国内代表机构包括达安基因(2020年营收53.41亿元)、圣湘生物(2020年营收47.63亿)、金域医学、迪安诊断、万孚生物、华大基因、兰卫医学、之江生物、明德生物、上海伯杰、凯普生物等。

另一方面,峰值投入的固定资产无法完全复用到目前的其他场景,叠加现金流的局限以及产品开发机会成本,大部分腰部企业在后期受到较大的运营挑战。

根据公开的文件,在今后的传染病防控中,核酸检测的主体逐步从第三方实验室转移到大型公立医院、疾控中心的公共检测实验室。同时,尽管设备及原料供应链成熟,但是由于检测分析平台较为复杂且缺乏专业人才,在很长一段时间,民营企业将在重大传染病防控中发挥着关键作用,为公共卫生安全提供持续创新的技术、产品以及人才。

未来在传染病病原分子诊断的产业化进程中，自动化是重要趋势和需求。包括自动化样品处理系统、一体机以及POCT系统迭代更新。其中自动化设备的供应商受到市场的关注，自2023年加速产业化，例如上海汉赞迪、苏州中析生物等。2022年7月，以生命科学全流程智能化企业定位的汉赞迪完成近亿元首轮融资；2024年4月，定位生命科学自动化创新型技术公司的苏州中析生物宣布获得Pre-A++轮融资，在一年内连续完成了三轮融资。

国内mNGS和tNGS头部机构包括微远基因、金匙医学、杰毅生物、微岩医学、探因医学、予果生物、金圻睿等。其中，2024年，微远基因获得D+轮数亿元人民币融资，杰毅生物获得C+轮数亿元人民币。

在传染病病原微生物分子诊断的产业化中，建议关注的是：

- 从政策层面，从公共卫生安全层面，明确了公共检测实验室的建设，加大了生物安全的力度；同时从技术可行性及实施层面，建议鼓励和支持民营企业发挥技术创新及产业平台的作用，支持基于NGS的病原分子诊断产品准入，来应对病毒等病原微生物的快速演化，快速响应大规模筛查需求；规范POCT在家庭自测场景的产品开发。

- 从模式层面，产品将从自动化走向真正意义的准确检测、全流程、用户友好的一体机，才能满足公共检测实验室的需求；商业上包括抗原检测、核酸检测已经纳入集中采购，未来的技术创新服务、平台建设服务等高附加值服务将成为新的增长点。以头部机构的营收及市场份额推断，我国传染病分子诊断的市场规模预计为300亿元人民币。

- 从技术层面，自动化走向真正的智能化仍需要至少3-5年时间，在微流控等技术加持下，建议加快POCT的研发、产品规范及应用扩大；mNGS和tNGS极可能形成IVD入院检测，将展现更大的应用价值和市场前景；纳米孔测序以及更多新兴测序技术（例如集成多种测序技术的设备）在病毒溯源及鉴定中将发挥不可替代的作用。

附：根据国家卫生健康委临床检验中心发布的《2023年全国血液微生物cfDNA宏基因组高通量测序室间质量评价预研活动结果报告》相关信息。

- 报名实验室共146家，合格的机构102家，包括医院58家（与金匙医学、微远基因等合作），独立医学检验实验室（ICL）44家。

- 分布最广地区是广东、浙江、湖北、江苏、天津。

- 主要企业供应商包括：华大智造（MGI）、因美纳（Illumina）、真迈生物（Gene Mind）、赛陆医疗（Salus Pro）等企业提供测序仪设备，天根（TianGen）、凯杰（Qiagen）以及诺唯赞（Vazyme）等提供DNA提取试剂盒。

图 54：2023 年全国血液微生物 mNGS 室间质评实验室的方法学统计

方法学变异	实验室数目	方法学变异	实验室数目
<b>1. 核酸提取方式</b>		<b>9. 人源序列数据库 #</b>	
自动化提取	41	Human GRCh38/hg38	118
手工提取	89	NCBI nt	45
<b>2. DNA 提取试剂盒类型</b>		YH-2.0	24
柱提法	28	Human GRCh37/hg19	19
磁珠法	102	T2T-CHM13	9
<b>3. DNA 提取试剂盒厂家</b>		Other/custom	34
自建	102	<b>10. 比对微生物序列软件#</b>	
Tiagen	12	BWA	87
Qiagen	6	Kraken 2	58
Vazyme	5	Bowtie 2	15
Others	5	NCBI BLAST	5
<b>4. 测序平台</b>		Snap-aligner	2
MGI	81	Other/custom	7
illumina	42	<b>11. 微生物序列数据库#</b>	
Gene Mind	3	NCBI RefSeq database	100
Ion Torrent	2	Genome Taxonomy Database	92
Salus	2	FDA-ARGOS	86
<b>5. 是否单端测序</b>		NCBI GenBank database	81
是	125	NCBI nt database	63
否	5	Eupathdb	29
<b>6. 测序读长</b>		DDBJ	29
50 bp	105	FDA Reference Viral Database	23
75 bp	18	NCBI nr database	8
100 bp	3	NCBI Assembly	8
150 bp	3	World Data Center for Microorganisms	8
40 bp	1	Integrated Microbial Genome	5
<b>7. 数据质控软件#</b>		Other/custom	48
fastp	93	<b>12. 使用阳性质控</b>	
PRINSEQ-lite	30	是	64
trimmatic	2	否	66
cutadapt	2	<b>13. 使用阴性质控</b>	
Other/custom	5	是	104
<b>8. 比对人源序列软件 #</b>		否	26
Bowtie2	61	<b>14. 使用内参</b>	
BWA	32	是	95
Kraken 2	12	否	35
Snap-aligner	2	<b>15. 样本周转时间</b>	
BBMap	1	~12h	11
STAR	1	12~24h	113
Other/custom	33	24h~	6

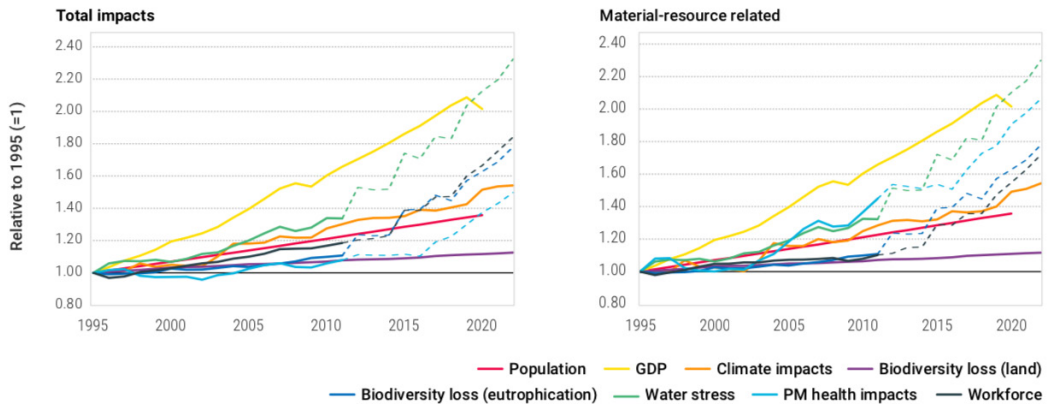
信息来源 / 国家卫生健康委临床检验中心

## 3.6 生物多样性：环境 DNA

### (1) 需求

随着气候变化以及人类活动（即用型材料、食品及燃料等）的影响，全球生物多样性近年受到巨大挑战。世界自然基金会（WWF）2020年发布的《地球生命力报告》显示，自1970年以来，全球野生动物种群数量平均下降了68%；联合国生物多样性公约（CBD）组织在2020年发布报告指出，当前物种灭绝率是自然背景灭绝率的1000倍以上；联合国教科文组织政府间海洋学委员会（IOC-UNESCO）2023年发布报告称，海洋吸收了人类产生的二氧化碳约30%的比例，导致海洋酸化增加（pH值下降了0.1单位），海平面预计在2100年之前上升0.26到0.77米，海洋温度自20世纪初以来每十年升高了约0.1℃。

图 55：人口及 GDP 对生物多样性在内的环境及经济指标变化（1995–2020），左图表示全球总体变化，右图表示人类活动影响



信息来源 / 联合国《Global Resources Outlook 2024》

全球各国近年高度重视生物多样性保护。1964年以来，国际自然保护联盟（IUCN）基于全球生物多样性信息机构（GBIF）等数据，发布IUCN红色名录（IUCN Red List of Threatened Species），成为评估物种灭绝风险的重要工具。1992年，在联合国环境与发展大会期间，150个国家签署了《生物多样性公约》（Convention on Biological Diversity, CBD）；2021年，《生物多样性公约》第十五次缔约方大会在昆明召开，会议第二阶段签署《昆明-蒙特利尔全球生物多样性框架》，设定到2030年保护至少30%的全球陆地和海洋区域的目标。

## (2) 定义

生态环境部联合多部委发布的《长江流域水生态考核指标评分细则（试行）》中明确生物物种数、生物群落结果等指标纳入考核指标体系。然而，基于传统形态学的生物监测存在标准化难、大规模应用难等问题，无法满足当前生物多样性保护的需求。通过基因科技应用生物多样性，基于生物大数据精准评估和精细修复，包括物种遗传学研究、生物多样性评估和基因库建设等路径。具体地，基于时间维度分为三个方面：

图 56：基因技术应用生物多样性

应用		技术
过去时	预估种群大小与多样性，文物评估	遗传标记、古 DNA
现在时	评估生物多样性，监测外来物种入侵	环境 DNA (eDNA)
未来时	生物资源的存储及替换利用	基因库、基因编辑、合成生物

信息来源 / 基因慧

## (3) 应用

自 2004 年甚至更早时期，基因技术被讨论用于生物多样性保护（称之为生态保护基因组，Conservation genomics）。2007 年以来，随着高通量测序（特别是 NGS）技术的进展，超过 3300 多种物种的基因组得以测序（截至 2022 年）。物种基因组数据一方面通过生物信息分析来了解物种适应环境的遗传基础并获得适应性基因 / 变异；另一方面联合样本沉淀为各区域和各领域的基因库。2008 年以来，环境 DNA (eDNA) 被用来评估生物多样性，分析物种间的互作关系，监测外来物种入侵和预测濒临灭绝的物种。基于合成生物及基因编辑来保护受威胁或濒危物种免于灭绝的课题，早在 201 年开始讨论，目前公众和科学界持谨慎态度，在一定范围内探索。

图 57：基于基因技术进行生物多样性应用及案例

应用	简介	举例
遗传多样性研究	物种进化及群体遗传学研究	斯万特·帕博 (Svante Pääbo) 于 1997 年报告尼安德特人的线粒体 DNA, 2009 年领导国际团队公布尼安德特人的基因组图谱, 因此获得 2022 年诺贝尔生理学或医学奖。
	适应性基因 / 变异功能研究	藏羚羊和高原鼠兔趋同进化, 基因层面显示低氧适应特征。
	分子生物育种	中科院昆明动物研究所成功繁育纯种绿孔雀。
生物多样性监测	有效种群大小评估	魏辅文院士团队对分布的 14 个省份或地区的中华穿山甲进行基因组测序分析, 发现可划分为 3 个主要遗传支系。
	环境 DNA 监测生态入侵	Ficetola 等利用 eDNA 监测出池塘中入侵物种美国牛蛙。
生物资源存储	基因库	英国 UK BioBank, 未来种子基因库 (Future Seeds), 深圳国家基因库, 西南野生生物种子资源库等。
生物资源替换利用	通过基因编辑改造抗逆性	高彩霞团队通过基因编辑培育出了一种新的小麦突变体, 对白粉病具有强大的抗病能力, 没有任何产量缺陷。
	合成生物技术合成原本在稀有动植物体中提取的成分	通过合成生物学技术能够利用微生物生产青蒿酸、稀有人参皂苷、红景天苷、天麻素等。

信息来源 / 基因慧

#### (4) 技术

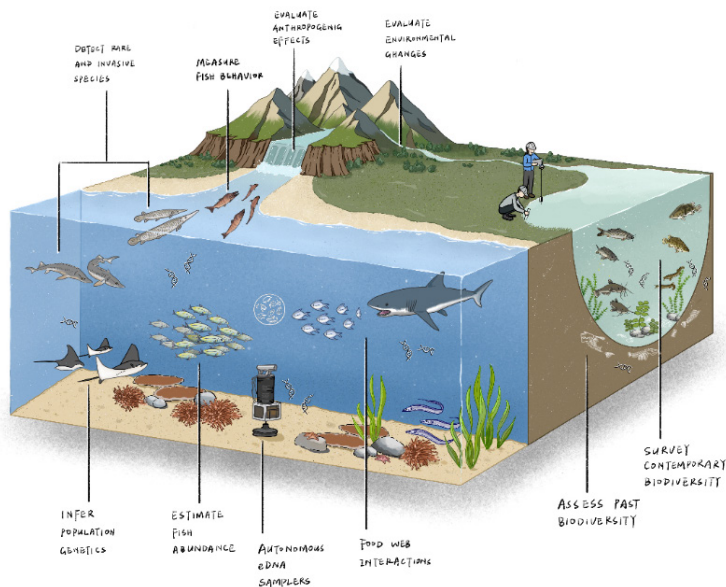
这里主要阐述环境 DNA (eDNA) 技术。

环境 DNA (eDNA) 指的是从环境 (水体、土壤、空气等) 中采集的 DNA 样本, 其中对水体 eDNA 研究和应用最为广泛。通过 DNA 宏条形码评估环境中生物多样性, 监测生态入侵 (包括外来物种入侵、疾病爆发等)。

环境 DNA (eDNA) 主要源于微型或小型生物 (例如细菌、藻类、真菌和浮游动物等), 以及大型生物释放到环境中的黏液、唾液、粪便、尿液、血液、内含物或脱落的组织碎片或器官等。以水体环境为例, 通过采集水样和沉积物, 收集微型生物的生物个体 (个体

DNA）和大型生物的碎片或游离 DNA（非个体 DNA），得到水生生物的 eDNA，来进行物种或群落分析。

图 58：水体 eDNA 来源示意图



信息来源 / DOI:10.1111/mec.16659

和其他基因检测流程类似，eDNA 的检测包括采样、基因检测、数据分析和数据解读四大部分：

- eDNA 采样：由于样本特殊，eDNA 采样包括适应不同环境的取样器、原位过滤及存储等部分。创新方向包括无人机采样、深潜采样等。
- eDNA 基因检测：包括 qPCR（桌面及手持），NGS，ddPCR，CRISPR/Cas 基因编辑等技术。其中 NGS 较为常用，特别是分析复杂的、含量非常低的 eDNA，包括宏基因组测序（适用微生物研究）和基因条形码技术测序两种路线。基因条形码指的是可作为物种特异性标记的基因片段，通常是较短的 DNA 片段，以便与 eDNA 中的 DNA 片段进行比对。
- 数据分析：将基因检测数据与已知的物种参考数据库进行比对，鉴定出样本中的物种种类，计算各物种的丰度信息，分析群落的结构和动态变化。
- 数据解读：结合真实世界数据和已有研究的验证等，进行相关应用和实践的解读。



目前，生物多样性应用方面尚未真正产业化，用户主要是国家公共服务部门及科研机构，研究主要集中在科研机构 and 高校，例如我国的中国科学院水生生物研究所、北京大学生命科学学院和生态研究中心等，研究方向包括 eDNA 采样设备、数据库及水体等领域的物种分类等相关应用。

企业在其中扮演科技服务的角色，提供基因检测设备及配套、生物信息分析方法等，其中这方面的生物信息逐步趋于成熟，设备及配套占据的商业服务比例逐步加大，头部企业初步布局，目前尚没有这方面重大的合作案例和聚焦的平台。相关初创企业较少，比较有代表性的企业包括澳大利亚珀斯科廷大学（Curtin University）的分子生物学家以及 TrEnD 实验室负责人 Michael Bunce 教授于 2018 年创立的 eDNA Frontiers 等。

## 3.7 从个人基因组到数字生命健康

### （1）需求

尽管目前基因技术主要在临床用药和高危人群筛查场景得到重视，但因为基因等生物信息的可测量（结构化文本数据）、可预测（连续性）以及大规模（个人PB级），面向健康应用场景将是未来十倍以上数量级的市场，其中个人基因组是初期的探索。随着云计算、人工智能、生物芯片、物联网等数字技术的进展，数字化深入到生产生活中。数字化生命健康是其中的重要方向之一，以人（及其他生物）为中心和目标导向，可测量、可预测、可干预地进行全生命周期健康管理的底层系统、相关市场目前尚未被完全开发，具备广阔前景。

图 59：数字生命健康示意图



信息来源 / 基因慧

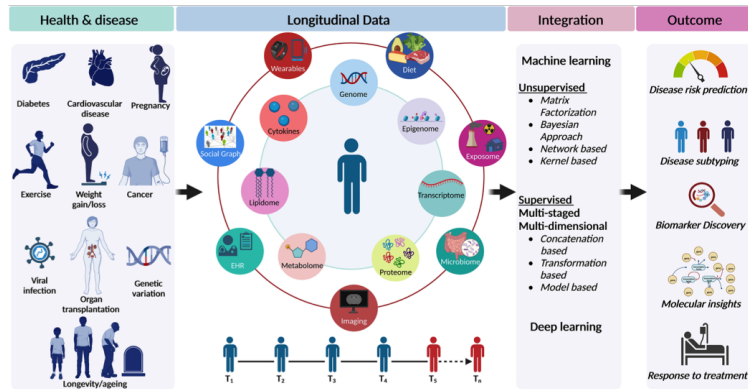
### （2）定义

个人基因组的认知度较高，基于唾液等体液的DNA信息，预测祖源、遗传病风险、体征等信息。核心技术是基因测序、生物信息分析和风险预测建模。以下就数字生命健康的定义重点阐述。

数字生命健康没有通用的定义。基因慧认为，数字生命健康是指以个体为中心，以健康管理目标为导向，基于生命多组学、可测量的表型以及环境信息，构建个体生命健康数字化系统，进行智能管理追踪、科学预测和个性化干预。

在技术平台方面，基于生物芯片、基因测序、质谱等构建基因组、蛋白组、代谢组等融合的生命多组学、通过传感器、物联网、云平台等动态持续收集授权的身体表征、生活习惯及环境数据，结合健康人群基线，构建多模态健康大数据模型，对个体的生命特征以及健康状态进行数字化画像。根据具体的目标，基于医学、遗传学、营养学以及大数据相关指导和建议。

图 60：数字生命健康应用的示意图



信息来源 / DOI: 10.1016/j.mcpro.2023.100561

不同于人工智能影像合成的“数字人”，数字生命健康基于数据层面构建与真实个体健康信息接近的“数字孪生生命”。根据碳云智能的理解，内在的碳基数字实体通过高通量生物学技术进行全方位、全周期测量，与外在的数字环境特征共同在硅基世界中构建了生命的数字孪生体。在不依赖先验条件的前提下，通过大数据模型整合异源多模态碎片化数据，建立元数据的计算框架，实现以人为中心、开放目标导向的数字生命健康管理：

- 预测生命状态的未来演变趋势
- 预测干预措施及其组合的方案对生命状态未来演变趋势的影响
- 给定生命状态的未来目标，求解极大化概目标实现概率的可行的干预方案

### (3) 应用

数字生命健康的应用广泛，目前商业化较少，以下列举基于多组学的部分应用研究。

图 61：数字生命健康的部分应用

应用	简介	应用探索
预测癌症风险	通过已知生物标志物 (BRCA 基因) 预测癌症发病风险	体检机构
祖源分析	比对 DNA 数据与祖源参考数据库, 得到祖源成分	个人探索; 家庭寻亲; 打拐
复杂慢性疾病的生物标志物发现	通过对血液、唾液、粪便等生理和心理测量, 分析发现复杂疾病的生物标志物	大型科研, 例如 100K Wellness Project
器官移植排斥反应	分析受体和供体的样本多组学数据, 确定受体特异性并预测移植后的关键特征	Watzenboec et al., Eur. Respir. J. 59, 2022
妊娠并发症预测	通过多组学揭示妊娠相关并发症, 例如早产和先兆子痫	Stelzer et al., Sci. Transl. Med. 13, 2021
器官生物年龄	基于免疫组、代谢组、肠道微生物组、体能测试和面部皮肤检查等估计不同器官的生物年龄	Nie, C et al., Cell Rep. 38, 2022
精准营养	通过血液参数、饮食习惯、人体测量、身体活动和肠道微生物组数据, 预测个性餐后血糖等指标反应	Zeevi, D et al., Cell 163, 2015

信息来源 / 公开资料, 制图 / 基因慧

由于数据整合、大数据建模以及干预措施的可操作性等挑战, 目前大部分数字生命健康的探索在应用研究阶段, 少数产品得以商业化但未形成产业, 例如个人基因组 (此前, 也称之为 DTC 基因检测, 为了与癌症早筛区分开, 本章节以个人基因组来阐述)。这不妨碍相关的技术沉淀以及对未来产业展望。以下以个人基因组这类相对成熟的产品来料及相关应用。

个人基因组一般是指在没有医护人员参与下, 用户自采样, 通过第三方机构对基因位点或全基因组检测, 获得对体征、健康、祖源、疾病风险等全方面或某一方面的报告的产品。与临床基因检测的区别是, 个人基因组产品往往通过互联网渠道直接面向消费者销售, 消费者购买后通过产品自带的简便工具自行采集 DNA 样本 (以唾液为主, 也包括脱落细胞等其他样本类型), 并将样品邮寄回检测机构, 检测机构分析基因数据后,

将检测报告电子版（或和纸质版）在个人移动互联网端口呈现。

从技术平台上，个人基因组产品从生物芯片（Affymetrix 公司等）、高通量测序 SNP 芯片（Illumina 公司等）迭代到基于 WGS（华大智造公司等）。

在监管层面，FDA 在 2015 年批准了首个个人基因组产品（23andMe 公司），检测范围从单病种、多病种到多基因的逐步开放，主要包括 Bloom 综合征携带者基因检测、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌等癌种、帕金森病、迟发性阿兹海默病等疾病健康风险，以及部分基因相关的药物遗传学检测。我国尚未批准一款个人基因组产品。

从产业端，海外个人基因组代表机构包括 Ancestry、23andMe、Helix、MyHeritage 等，国内代表机构微基因、23 魔方、各色 DNA、南方基因、美因基因、果壳生物等。华大基因（万因）、迪安诊断（晓飞检）、贝瑞基因（圆基因）等头部机构也有布局个人基因组品牌。

23andMe 的商业模式包括 DTC 产品销售以及药物开发服务。其中 DTC 产品销售是国内个人基因组公司产品的对标。23andMe 从 2007 年正式运营，2022 年以估值 35 亿美元在纽交所上市。2023 年检测样本数预计为 80–100 万人，会员数累计 1340 万人；在药物开发服务方面，基于 80% 同意勾选授权的数据进行药物靶点发现和临床试验，与基因泰克、葛兰素史克（GSK）、强生、辉瑞等在帕金森病、炎症性疾病和免疫性疾病方面展开合作，其中与 GSK 合作金额为 3 亿美元。2021 年收购 Lemonaid Health 拓展远程医疗服务。23andMe 的 2023 年全年销售额为 2.99 亿美元（同比增长 10%），净亏损扩大至 3.12 亿美元（同比下降 44%），2024 财年前三季度累计净亏损 4.58 亿美元，正面临私有化退市的局面。

图 62：个人基因组产品举例

	23andMe	Ancestry.com	微基因 ( WeGene )	23 魔方
发布时间	2007 年	2012 年 ( AncestryDNA )	2014 年	2015 年
产品单价	129 美元	99-199 美元	799 元 ( SNP 分型 )	629 元
产品原理	SNP 分型	SNP 分型	2499 元 ( WGS 20x ) 3999 元 ( WGS 30x )	SNP 分型
累计样本	1400 万余份	1800 万余份	/	/
里程碑	累计融资超 8 亿美元，2021 年通过 SPAC 上市	2009 年上市筹集了 1 亿美元；2012 年以 16 亿美元私有化；2020 年被黑石集团以 47 亿美元收购	2018 年完成 B 轮融资	2018 年完成 1 亿元 B+ 轮融资

信息来源 / 公开资料，制图 / 基因慧

个人基因组产品作为首个数字生命健康的应用，进行了约 10 年的商业化探索，基于基因信息来预测祖源以及运动、遗传、营养代谢、健康风险等特征，在早期获得用户的好奇心驱使的消费，但可能缺乏干预闭环以及价格原因而增长乏力；同时由于散样生产，固定成本高，叠加低价竞争和投资低潮，企业运营压力较大并探索转型。以微基因代表的机构拓展科研合作，根据公开资料，2022 年中标泰州队列的高通量基因分型芯片检测 (1089 万元)；以美因基因、南方基因为代表的机构与体检机构 (美年大健康、爱康国宾等) 展开深入的渠道合作。和人的个人基因组业务类似的宠物基因检测业务近年开始进入市场，相关基因检测公司 (品牌) 包括 Embark, Wisdom Health, PetDx, Basepaws, CirclePaw, 特趣生物, 宠知因等。

#### (4) 技术

数字生命健康的核心技术是生命组学数据的收集、建模和分析。

生命组学包括包括基因组、转录组、表观组、蛋白组、代谢组、脂质组、表型组等。其中较为成熟的是基因组，其他组学数据在同步迭代推进中。

生命组学数据的收集方面，基于生物芯片、基因测序、质谱仪等技术已成熟实现，特别值得关注的是一维基因组序列目前整合单细胞组学、空间组学数据融合，从时间、空间标签、细胞层面实现纳米级的高分辨率数据；此外，多肽芯片应用半导体工艺和表面化学

的结合，基于多肽硅基芯片具有高密度、可追溯、可定制、高一致性和可分割的特点，将检测通量从现有的  $10^2$  数量级提升到  $10^8$  数量级，检测对象种类从 103 数量级提升到  $10^{12-13}$  数量级，最低检测限由 nM 级优化至 pM 级，样本量需求降低至 uL 级，以指尖血完成大规模的种免疫学检测。

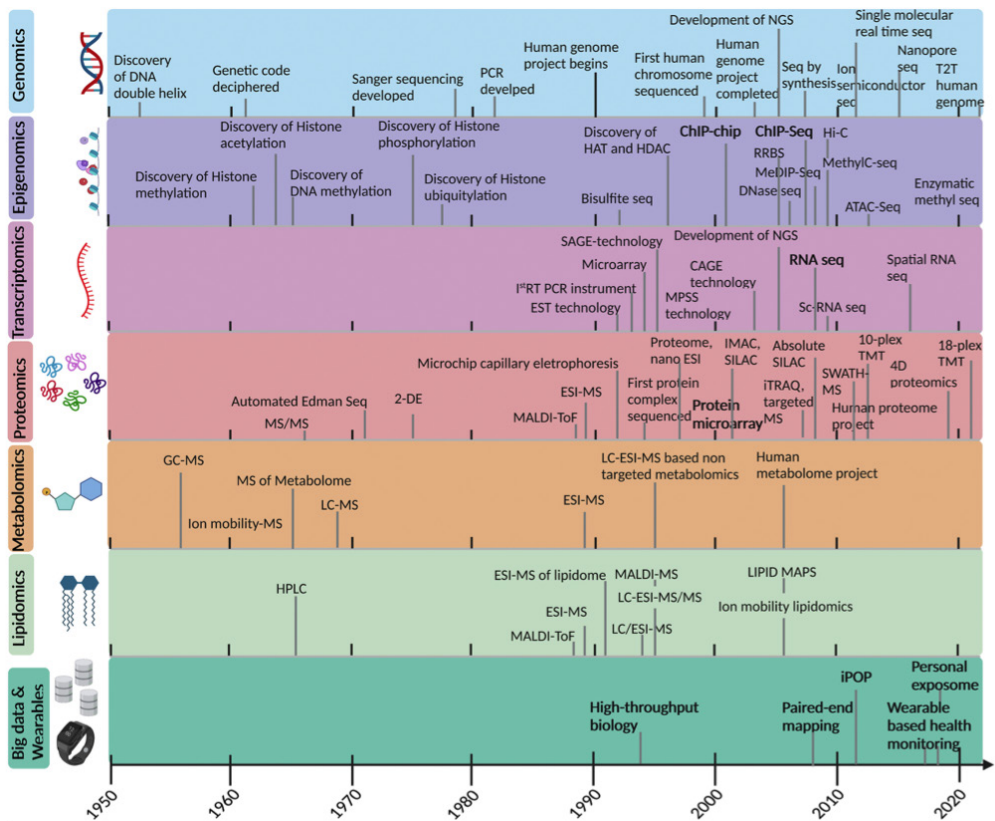
图 63：全球多组学数据研究的项目及公开数据举例

Multi-omics repositories for precision medicine research					
Consortium	Year of launch	Status	Sample size	Omics assays	Reference
The FANTOM Consortium	2000	Healthy	Variable	CAGE, RNA-Seq, RADICL-Seq	<a href="https://fantom.gsc.riken.jp/">https://fantom.gsc.riken.jp/</a>
ENCODE	2003	Healthy, Cancer	Variable	RNA-Seq, Chip-Seq, DNase-Seq, eCLIP-Seq, ChIA-PET, Hi-C, CAGE, ScRNA-Seq, ATAC-Seq	<a href="https://www.encodeproject.org/">https://www.encodeproject.org/</a>
Roadmap Epigenomics	2007	Healthy	Variable	RNA-Seq, ChIP-Seq, DNase-Seq, methylation	<a href="http://www.roadmapepigenomics.org/">http://www.roadmapepigenomics.org/</a>
1000 Genomes Project	2007	Healthy	1000	WGS, Targeted Exome sequencing	<a href="https://www.internationalgenome.org/">https://www.internationalgenome.org/</a>
UK Biobank	2007	Various	500,000	Genotyping, WES, WGS	<a href="https://www.ukbiobank.ac.uk/">https://www.ukbiobank.ac.uk/</a>
GTEx and eGTEx	2010	Healthy	948	WGS, WES, RNA-Seq,	<a href="https://www.gtexportal.org/home/">https://www.gtexportal.org/home/</a>
eQTLGen consortium	2018	Various	31,684	Whole genome, Transcriptomics	<a href="https://www.eqtlgen.org/">https://www.eqtlgen.org/</a>
MoTrPAC	2019	Healthy	Variable	RNA-seq, ATAC-seq, Methyl-cap, RRBS, WGS, Proteomics, Lipidomics and Metabolomics	<a href="https://www.motrpac.org/">https://www.motrpac.org/</a>
All of Us	2020	Healthy	1 million	Surveys, wearables, physical measurements, EHR	<a href="https://www.researchallofus.org/">https://www.researchallofus.org/</a>
COSMIC	2004	Cancer	Variable	Genomics, Epigenomics, Transcriptomics	<a href="https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic">https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic</a>
TCGA	2006	Cancer	20,000	Genomics, Epigenomics, Transcriptomics	<a href="https://portal.gdc.cancer.gov/">https://portal.gdc.cancer.gov/</a>
CPTAC	2011	Cancer	Variable	Copy number variation, whole genome and whole exome sequencing, DNA methylation, RNA-seq, miRNAs, global proteome, phosphoproteome, acetylome and ubiquitinome, and immune subtyping	<a href="https://cptac-data-portal.georgetown.edu/cptacPublic/">https://cptac-data-portal.georgetown.edu/cptacPublic/</a>
TARGET	2016	Pediatric cancers	Variable	Clinical, genomic, transcriptomic, and epigenomic data	<a href="https://ocg.cancer.gov/programs/target">https://ocg.cancer.gov/programs/target</a>
ADNI	2004	Alzheimer's disease patients, mild cognitive impairment subjects, and elderly controls	Variable	Clinical, genetic, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography imaging	<a href="https://adni.loni.usc.edu/">https://adni.loni.usc.edu/</a>
CommonMind	2012	Schizophrenia, bipolar disorder, and unaffected controls	1000	RNA and DNA sequencing, genotyping, epigenetics	<a href="https://www.nimhgenetics.org/resources/commonmind">https://www.nimhgenetics.org/resources/commonmind</a>
PsychENCODE	2015	Neuropsychiatric disease	Variable	WGS, Transcriptomics	<a href="https://psychencode.synapse.org/">https://psychencode.synapse.org/</a>
AMP-PD	2018	Alzheimer's disease, type 2 diabetes, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and Parkinson's disease	Variable	Transcriptomics, epigenomics, whole genome sequencing, metabolomics, and proteomics	<a href="https://amp-pd.org/about">https://amp-pd.org/about</a>

信息来源 / DOI: 10.1016/j.mcpro.2023.100561

基因组、转录组、表观组、蛋白组等组学的技术在近年快速且独立发展，在各赛道形成独特的技术及应用（见本蓝皮书其他章节），未达到交叉融合的成熟阶段，同时市场未被满足的需求亟待进一步的商业开发，以下列举了1950–2020年间各组学技术的迭代节点。

图 64：1950–2020 年间组学相关技术的迭代节点



信息来源 / DOI: 10.1016/j.mcpro.2023.100561

在个体生命组学数据融合及分析中，由于数据量庞大（一个人的组学数据保守估计可达到 PB 级）以及关联关系复杂，需要且必须采用云计算、机器学习、区块链等数字技术进行存储、计算、传输等，需要“BT”（生物技术）与“IT”（信息技术）之间的融合，特别是 IT 赋能 BT 数据的转化及应用，头部机构及创业企业均有积极的探索和部分商业化，基因慧列举如下。



图 65：数字技术应用组学举例

数字技术应用组学	简介	企业举例
云计算	云端（网络端）部署数据库、计算及分析软件、流程及协作平台等	SOPHiA Genetics, DNAnexus, Seven Bridges, IPA
硬件加速	通过 FPGA（现场可编程门阵列）和 GPU（图形处理器单元）来加速大规模数据技术	Parabricks(NVIDIA)、Edico(Illumina)、Personalis
临床辅助决策	基于样本、项目、信息流以及数据分析流程等提供临床项目管理和辅助决策	零氦科技, 聚道科技, 奇点数联
机器学习	通过深度学习等算法进行组学数据挖掘、疾病风险预测建模、病理切片智能识别等	Deep Genomics, 赛维森
区块链	基于区块链技术的数据确权 and 合规共享	Nebula Genomics, DNAtix
知识库	构建完整的信息流、知识洞察工具和数据驱动的独立分析系统	Velsera, 药明奥测, 碳云智能

#### 信息来源 / 基因慧

在数字技术应用组学数据上，可能因为产业结构等因素，十余年来 BT 和 IT 的合作停留在初步层面，未形成标杆产品及合作案例，特别是基因公司相对保守。数字技术公司积极地通过云存储服务器、FPGA 硬件、云平台等切入，逐步从服务商下场到基因等领域的产品开发商，几乎全球所有知名的数字公司均有进军基因组领域，例如谷歌云（Google Cloud）、亚马逊云（AWS）、微软云（Azure）、英伟达（NVIDIA）、阿里云、华为云、腾讯、百度、字节跳动旗下的火山引擎等。

以英伟达为例，2019 年收购了测序软件公司 Parabricks 进军组学，通过 GPU 加速生物信息计算分析（加速 BWA-MEM, GATK BQSR, MarkDuplicates, HaplotypeCaller, DeepVariant 等软件）。2024 年 3 月，在 GPU 技术大会（GTC 大会）上，英伟达公布了在基因组学方面的合作生态，覆盖从测序设备原料供应商 Roche, ONT, PacBio, Element, 10x Genomics, bionano, Agilent, BioSkryb, 数据分析平台 DNAnexus, Google Cloud, Velsera, SOPHiA Genetics 到大型研究机构 UK BioBank, Wellcome Sanger Institute, Broad Institute 等。

## (5) 产业

以上初步介绍生命组学 (BT) 以及数字技术 (IT)，在各自发展同时相互融合。从数字生命健康的应用及产业上，目前在商业化探索的早期，还没有规模化生产的产品。我们从两个相对有代表的企业——Velsera 以及碳云智能——来讨论未来可能的技术探索及产业方向。

图 66：数字生命健康公司举例

	碳云智能 (iCarbonX)	Velsera
成立时间	2015 年	2016 年
融资	2016 年完成 A 轮近 10 亿元融资	/
投资情况	投资蛋白质组测序公司 SomaLogic，免疫组测序公司 HealthTell，病患数据公司 PatientsLikeMe (后退出)，皮肤微生物公司 AOBiome、GALT，个性化护肤品公司天津强微特，保险大数据公司深圳般若系统；收购图像理解与 AI 公司 Imagu Vision Technologies。	基金 Summa Equi 促成 Pierian、Seven Bridges 和 UgenTec 合并成为新公司 Velsera。
核心平台	多肽芯片、数字生命元计算框架	临床 NGS 分析平台 CGW，药物发现云平台 SBP
商业服务	高端健康管理、分子免疫诊断、药物先导分子发现等	临床基因数据分析 FastFinder
重大合作	2016 年与鑫根资本建立长期战略合作关系，获得 3 亿元投资，并联合成立百亿级的专项并购基金；2017 年完成腾讯领投的 A 轮融资，估值超 10 亿美金；2019 年与珠海市政府签署战略合作协议，推动数字生命产业……	2023 年与 Solaris Health 公司合作泌尿科癌症的基因检测数据解读服务；2024 年与医学成像 AI 平台 Flywheel 及 CHOP 的生物医学数据中心 D3b 合作基因组学和医学影像数据分析……

信息来源 / 基因慧

相对 Velsera 公司通过战略资本牵头整合数字诊断、生物信息学、医疗数据，从数据整合和分析层面构建数字生命健康的平台，碳云智能更注重从元数据测量、计算框架层面，搭建底层共性技术平台，快速实现商业服务，并为多元数据及业态开放接口，赋能构建产业生态，也因此获得全球特别是西方国家的高度关注，在微软和软银组织的机器人应用编程马拉松赛等国际交叉学科竞赛中获得优胜。

目前数字化生命健康面对两大重要问题，技术上在先验缺失情况下，如何整合异源多模态多尺度碎片化数据，并基于大模型来构建开放目标的实现路径。在产业上，如何推出针对细分应用场景的商品并快速迭代及多元化。

解决以上问题，一方面需要等待行业周期，在技术及政策等节点的成熟基础上，推动多中心数据共享，进而构建大规模的组学数据融合及建模，吸引跨界机构整合传感器及物联网数据，将加速下游产品开发等；另一方面快速切入数据转化服务，例如 Velsera 和碳云智能的共同探索点——临床研究转化及药物开发服务。例如和 Velsera 类似的企业 SOPHiA 已实现服务 750 家客户、净亏损从 2023 年 Q1 的负 1620 万下降到 2024 年 Q1 的负 1410 万；碳云智能基于近万例数字生命的管理的平台，逐步实现分子免疫学诊断应用、在生物药物领域实现具有可实验验证的先导分子发现的极少数企业。

## 3.8 生物制造：合成生物

### (1) 需求

根据国际能源署 (IEA) 的《世界能源展望 2023》报告，全球平均地表温度比工业化前水平高出约 1.2℃，引发了极端天气事件及其次生灾害，温室气体排放尚未达到峰值。全球对煤炭、石油和天然气的依赖几十年保持在 80% 左右。2015 年各国签署的《巴黎协定》认为在本世纪末应将地球变暖限制在温度上升 2℃ (理想是 1.5℃) 以内。要达成这个目标，2050–2070 年须实现碳中和 (零碳排放量)。环境、气候变化以及能源安全是发展生物制造的核心驱动力之一。此外，生物制造在未来农业、未来医疗、数字健康、生物经济等方面起着重要作用。

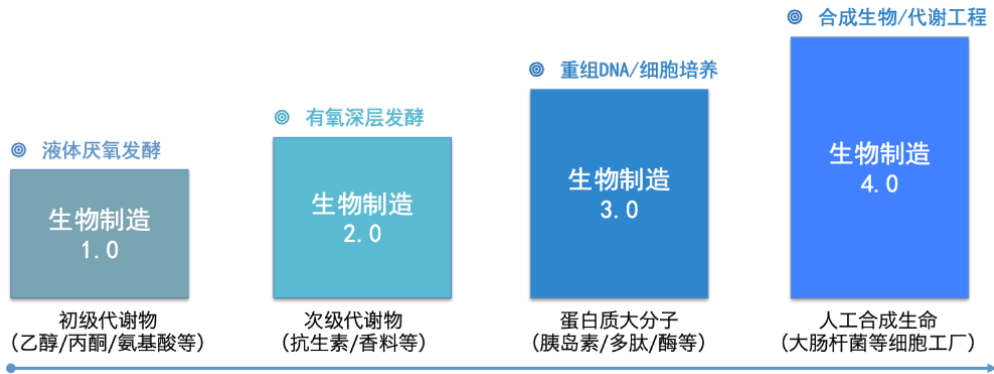
#### 各国关于生物制造的公开政策信息

- 2012 年，美国白宫科技政策办公室发布《国家生物经济蓝图》。2022 发布《国家生物技术和生物制造计划》，涉及气候、农业、供应链、健康及基因技术等五个方面的应用；
- 2019 年，欧盟委员会发布《欧洲绿色协议》和《面向生物经济的欧洲化学工程路线图》，提出在 2030 年将生物基产品或可再生原料替代份额增加到 25% 的发展目标；
- 2021 年，日本经产省发布《生物技术将培育第五次工业革命》报告；
- 2022 年，我国国家发改委发布《“十四五”生物经济发展规划》；2023 年 12 月的中央经济工作会议中，生物制造、生命科学作为发展“新质生产力”的重要产业方向被提出。

### (2) 定义

生物制造是为响应宏观需求，将新型生物技术结合传统生物工程思想，进行绿色制造的未来产业。简单理解为，生物制造是通过生物工程和生物系统来生产生物基产品，为医疗、农业和工业提供绿色可再生的原料及终端产品。生物制造可以追溯到 1916 年通过 ABE 发酵实现丙酮和丁酮等初级代谢物的工业化生产，最新的热点领域是结合基因编辑及基因合成等技术，通过人工操作或合成大肠杆菌等微生物作为“细胞工厂”来生产人类所需。

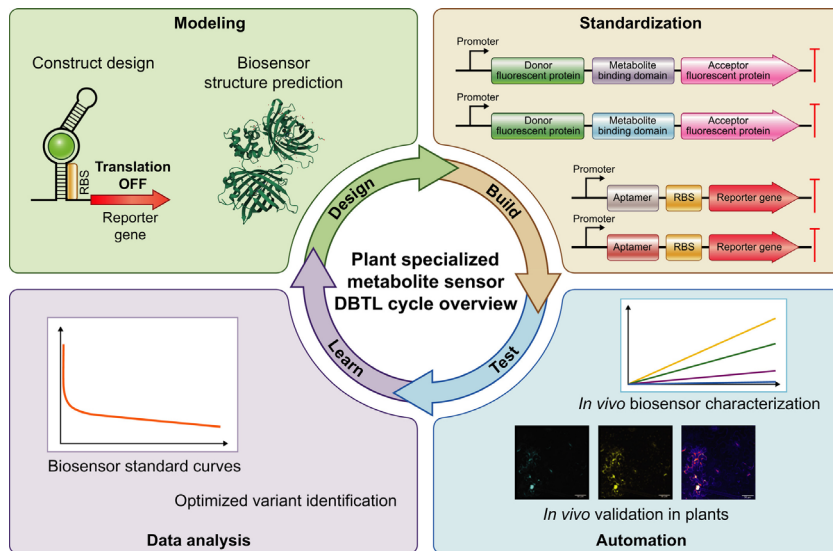
图 67：生物制造的产业演化



信息来源 / DOI: 10.1007/s10295-016-1863-2 制图 / 基因慧

相对现代工业制造利用机器自动化和智能化，生物制造的特点是利用生物的系统化生产机制，即将生物的能量转换和物质生产过程复制、放大并优化到工业制造中。最新的生物制造技术合成生物，即优化或重新构建生物系统来应用到研究及生产中，其中的核心思想是“设计-构建-测试-学习”（Design-Build-Test-Learn, DBTL），这与认知神经生物学的记忆形成、反馈机制以及神经可塑性等理论息息相关。扩展来说，这与工业中质量管理戴明环，即 PDCA 循环（Plan-Do-Check-Act）非常类似。

图 68：合成生物的“设计-构建-测试-学习”循环在生物传感器上的应用



信息来源 / DOI:10.1111/nph.17470

从通用的技术路线上，循环从选择特定的代谢物开始，利用数据库和候选结合域 (bd) 算法，使用预测模型筛选候选生物传感器，通过自动化序列设计程序来简化生物传感器组装；构建步骤结合了 DNA 组装标准模块（例如 PhytoBricks）和自动化液体处理程序，以高通量的方式构建候选生物传感器；测试步骤包括生物传感器在体内（例如瞬时表达）和体外（蛋白质纯化）的验证。然后在学习步骤中分析数据来评估生物传感器的功能，并指示在下一个 DBTL 周期中需要迭代的地方。

### (3) 应用

生物制造的应用在早期技术转化和商业探索阶段，但在各个领域展现出广阔的应用前景，尤其是医疗健康、农业食品等方面。以下简要举例说明。

图 69：生物制造的应用

生物制造的应用	简介	举例
生物医药	为细胞和基因治疗、抗体药、疫苗、IVD 等开发提供核苷酸、基因、蛋白等原料	引物、酶、核苷酸、gRNA、质粒、多肽、重组蛋白、细胞系等以及相关试剂
健康营养	为康复、营养品等提供分子原料	透明质酸钠、N-乙酰神经氨酸、 $\gamma$ -氨基丁酸
医美护理	为医学护理、医学美容、美妆等提供原料	重组胶原蛋白、枯草菌脂肽钠、透明质酸等
未来农业	通过固氮酶、根系微生物组等促进生物固氮；开发生物农药和高效蛋白饲料等	微生物固氮 Pivot Bio PROVEN, Grain 酵素植酸酶等, RNA 生物农药 BioDirect 等
现代食品	将可再生原料转化为食品成分、功能性食品添加剂和营养物质等	合成肉、无动物生物工程奶、甜味剂（茹赤藓糖醇）、香料（柠檬烯）、类胡萝卜素等
化工材料	为石化、煤化工、盐（矿）化工、生物化工等提供生物合成原料等	聚丙烯、合成橡胶、煤基可降解材料、丁二酸、高 VOCs 溶剂涂料、低 VOCs 胶粘剂等
绿色工业	为餐饮具、包装、纤维纺织、家具提供生物可降解的注塑 & 吸塑专用料、板材等	聚羟基脂肪酸酯 (PHA) 等

信息来源 / 基因慧

## (4) 技术

生物制造作为前沿交叉领域，技术丰富多样，这里主要以合成生物为主来介绍。其中常规的合成生物系统包括基因编辑、基因合成、基因线路算法设计、底盘细胞设计（细胞工厂）、代谢途径调控（代谢工程）。目前也出现无细胞合成蛋白质等技术。

图 70：合成生物的核心技术

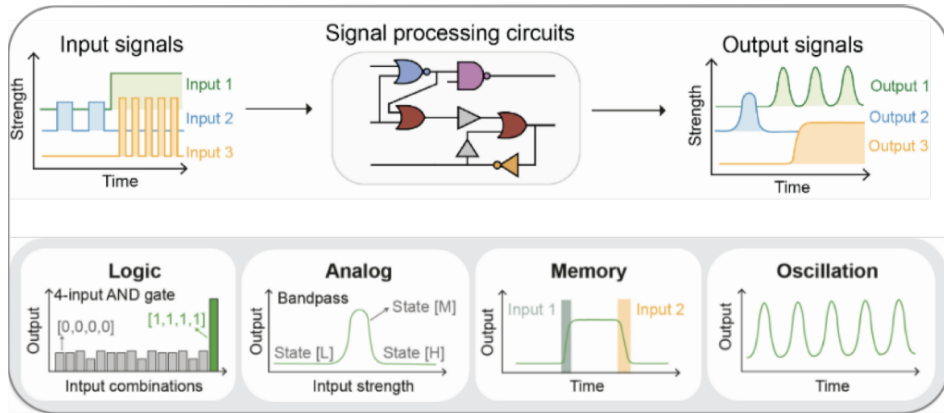
合成生物核心技术	简介	举例
基因编辑	对生物体的基因序列进行精确的修改，包括添加、删除或替换特定的基因片段	CRISPR-Cas 系列工具
基因合成	实验室中从头合成 DNA 序列，用于构建新的基因、通路或整个基因组	化学合成、酶促合成
基因线路设计	开发在细胞内执行特定功能的基因线路，如感应环境信号、执行逻辑运算等	逻辑、模拟、记忆和振荡线路
底盘细胞设计	选择或改造宿主细胞，提高其生产特定化合物的效率和产量，这些细胞被称为“细胞工厂”	酵母菌的工程化改造产生生物燃料、药物等
代谢通路调控	通过遗传和代谢工程，优化细胞内的代谢网络，增加目标产物的合成或减少副产物的形成	使用可诱导的启动子来调节代谢途径的活性

### 信息来源 / 基因慧

基因编辑和基因合成会在本蓝皮书后续章节单独介绍。这里初步举例阐述基因线路设计（底盘细胞设计和代谢通路调控等详情，敬请关注及合作基因慧可能发布的《合成生物技术与产业创新蓝皮书》，欢迎园区及企业参与联合发布合作）。

基因线路的本质，望文生义和集成电路类似，即通过响应不同输入信号（包括输入信号的强度、持续时间、频率、组合、时间和空间顺序等）产生定制的输出信号，通过设计基因线路即可控制生物系统的行为。拓展开来，基因线路和 DNA 数据存储，是未来 10-20 年后 DNA 计算机的计算和存储的基础元件之一。

图 71：基因线路的示意图（上图）以及四种类型（下图）



信息来源 / DOI:10.1038/s41467-023-44256-1

根据浙江大学王宝俊团队 Nature Communication 上发布的综述，典型的基因线路包含：逻辑（logic）、模拟（analog）、记忆（memory）和振荡（oscillation）线路。其中，逻辑线路是最基本和最普遍的基因线路，通过“0”和“1”状态的数字信号进行基本的逻辑运算。模拟线路根据连续变化的不同输入信号来产生不同的输出信号；记忆线路可以稳定记录输入信号的历史直到接收特定输入信号后切换到另一状态；振荡线路可以产生强度随时间等周期性变化的输出信号。

基因调控元件包括 DNA、RNA 和蛋白三个层面。DNA 层面的基因调控系统包括转录因子、重组酶、质粒拷贝数调节等；RNA 层面的基因调控系统包括核糖核酸调节子、核糖开关、核酶、RNA 结合蛋白、可编程 RNA 靶向系统等，蛋白层面的基因调控系统包含蛋白结合、水解、剪接、磷酸化等。

基因线路的机制和元件目前相对比较单一，并逐渐通过组合、迭代等机制来复杂化，来加速基因线路的动态响应、扩大基因线路规模、提高线路的鲁棒性等。

## （5）产业

目前以合成生物为代表的生物制造尚未形成真正产业化，部分产品的规模化生产主要是延续传统的初级代谢物发酵生产，为精细化工、农业化工提供原料或中间产物。2014 年以来，新兴技术的迭代快并积累较大的势能，特别是为绿色工业、未来农业等方面提供可再生、精准高效的生物基原料，吸引政策红利及资本的较大关注，2023–2024 年是我国生物制造产业重要窗口期，包括国有企业及国有资本的合作及投融资。



以下举例 8 家国内外公司，来阐述合成生物企业的选品和规模。其中 Zymergen、Amyris 作为两个商业不可持续的案例；Ginkgo Bioworks 是典型的合成生物平台企业；凯赛生物是我国合成生物行业龙头上市机构之一，通过大规模的生产形成一定垄断；蓝晶微生物作为生物可降解材料聚羟基脂肪酸酯（PHA）产业化的标杆；慕恩生物作为国有资本连续四年支持的企业。

图 72：生物制造（合成生物）相关的企业举例

公司名称	成立时间	主要产品	主要客户	重大市场进展
Ginkgo Bioworks	2008 年	基于细胞编程的微生物产品，代工的 Foundry 和代码库	辉瑞，MIT、中科院等	2021 年通过 SPAC 上市并募资 25 亿美元，融资前估值 150 亿美元；2023 年与辉瑞合作 3.31 亿美元的 RNA 药物发现。
Zymergen	2013 年	可折叠电子屏的生物基聚合物薄膜 Hyaline	日本住友化学等	2021 年在纳斯达克上市并募资超 5 亿美元，市值约为 37 亿美元；2022 年以 3 亿美元被 Ginkgo 收购。
Amyris	2003 年	青蒿素、法尼烯、护肤成分角鲨烷（Biossance 品牌）	奇华顿、欧莱雅、雅诗兰黛等	2003 年获比尔·盖茨夫妇基金会 4200 万美元资助；2010 年上市，估值 6.5 亿美元；2023 年被奇华顿收购美妆活性原料，申请破产保护。
凯赛生物	2000 年	长链二元酸（烷烃），生物基戊二胺（玉米），聚酰胺	杜邦，韩国 3P.com 公司等	2020 年上市并募资约 55.61 亿元；2023 年营收 21.14 亿元，净利润 3.67 亿元；拟定增 66 亿元引入招商局作为间接股东，获得三年的生物基聚酰胺树脂的大宗采购；2024 年生产基地落子合肥市。
蓝晶微生物	2016 年	聚羟基脂肪酸酯（PHA）	康师傅，道达尔能源科碧思，欧莱雅等	完成 15 亿元 B 系列融资；PHA 产业化项目落地盐城市；联合康师傅用废油生产可降解生物基材料。
慕恩生物	2015 年	微生物菌剂	诺和诺德、恒瑞、默克中国、先正达、百果园等	2021 年获国投创业领投的 C 轮 2 亿元，2024 年获国投聚力投资的 C+ 轮 3 亿元，抗肿瘤活菌药物 MNC-168 与恒瑞的阿得贝利单抗展开联合用药临床研究。
华熙生物	2000 年	透明质酸等生物活性物原料，次抛原液、膏霜水乳等	欧莱雅、诺和诺德、恒瑞医药、默克中国	2019 年上市并募资 23.69 亿元；2023 年总营收 60.76 亿元，净利润 5.93 亿元；2024 年在天津建成占地 3 万 m <sup>2</sup> 的中试转化平台。

信息来源 / 基因慧

对生物制造特别是合成生物行业，建议重点关注：

●政策层面，绿色工业、未来农业、精细化工方面的关注及资助领域；国际合作的遗传资源管理等生物安全的合规边界；

●模式层面，国有资本的战略投资，特别是战略资源领域的生物基替换；

●技术层面，生物基原料在精细化工、农业化工方面的应用及规模化生产；高通量基因合成仪的国产化；RNA 药物及 CGT 领域的基因合成平台的产业化；农业微生物菌剂的商业化等。

第四部分

# 共性技术及生产制造平台

---

## 4.1 工具酶

酶是具有高度专一性和催化效率的蛋白质或核酸。工具酶是基因产业上游的核心原料，特别是在分子诊断领域，用于检测遗传标记或病原体遗传物质。工具酶核心特征参数包括催化效率、热稳定性、底物特异性和保真性等。

高质量的工具酶对分子诊断的周期 (TAT)、成本和性能起着关键作用。例如，具有快速扩增能力的 Taq DNA 聚合酶可以缩短检测时间；高纯度的酶通常成本较高，但一般性能更好；高催化效率的 DNA 聚合酶可以在目标 DNA 浓度较低时进行有效扩增，来提高检测敏感性等。

按用途分类，工具酶包括 DNA 聚合酶、逆转录酶、内切酶、修饰酶、连接酶等。例如，CRISPR-Cas 中的 Cas 蛋白即是核酸剪切酶。按是否修饰分类，工具酶包括天然酶和工程酶。例如从海洋嗜热古细菌发现了 cPAS 测序天然酶。但由于天然酶一般含量较低难以提取或不完全满足工业化条件，往往需要研究者通过生物技术改造酶形成工程酶。

工具酶的研发流程相对成熟，一般遵循“设计 - 构建 - 测试 - 学习”的生物工程思想和技术路线：基于目标功能确立初始天然酶和对应基因，进行基因克隆和表达以及序列突变，然后构建结构功能模型、体外蛋白表达验证等。

定向进化是工具酶的前沿技术之一，主要包括基因突变库建立和高通量筛选，这项技术是改善蛋白质性能最有前景的方法之一。酶定向进化的贡献者因此获得 2018 年诺贝尔化学奖。

图 73：工具酶的基因突变库建立及高通量筛选技术简介

基因突变库建立		
易错 PCR	在 PCR 过程产生随机突变，产生不同的酶变体	成本低，操作简单；难以精确控制
DNA 改组	物理或化学方法切割亲本 DNA 然后重组片段	模拟自然进化；操作复杂，起始材料多
体外重组	体外将不同来源的 DNA 片段重组	精确重组；需特定的载体或酶系统支持
基因编辑	精确地在特定位点引入突变或进行基因重组	精准编辑；实验要求高
高通量筛选		
荧光激活细胞分选	基于荧光信号筛选具有改进性能的酶突变体	高通量，适合多参数；成本和专业度高
计算机辅助设计	利用机器学习预测突变对蛋白质功能的影响	减少实验筛选负担；需要大量训练数据

信息来源 / 基因慧

具有代表性的工具酶机构包括罗氏诊断（Roche Diagnostics）、安捷伦（Agilent）、赛默飞（Thermo Fisher Scientific）、凯杰（QIAGEN）、沃奇酶科（WatchMaker）、诺唯赞、菲鹏生物、康为世纪、翌圣生物等。以下列举国内工具酶相关机构的相关公开业绩表现。

图 74：国内工具酶代表公司简介

公司	成立时间	总部	2023 年营收 (亿元)	2023 年净利润 (亿元)	毛利率
诺唯赞	2012 年	南京	12.85	-0.71	71% (2023 年)
康为世纪	2007 年	泰州	1.71	-0.84	65% (2023 年)
菲鹏生物	2001 年	东莞	27.02 (2022 年)	9.18 (2022 年)	86% (2022 年)
翌圣生物	2014 年	上海	2.01 (2022 年 H1)	0.32 (2022 年 H1)	77% (2022 年 H1)

注：其中 H1 表示上半年

信息来源 / 公开资料，制图 / 基因慧

随着更多厂商的涌入，当前国内工具酶产业正经历同质化竞争，低价策略带来市场部分增长的同时对产品质量和新产品研发带来影响。从长远的市场战略角度，部分企业从 2022 年起布局海外市场，并开拓合成生物等新兴应用；从技术角度，CRISPR 快速诊断系统等新一代产品也被用于开拓高端市场。比较有代表性的 CRISPR 快速诊断厂商及其平台包括 Sherlock Bioscience、Proof diagnostic，吐露港生物（HOLMESv2 系统），Mammoth Biosciences（DETECTR 诊断系统），为真生物（NuRapid 分子检测技术平台）等。

未来，在工具酶领域，建议关注：

- 从政策层面，建议加速 CRISPR 快速诊断产品的规范指南及准入，进一步推动国内外工具酶生产平台企业的资本化；
- 从市场层面，区域发展中心培育工具酶细分赛道的头部机构，与中下游进行有效耦合，减少同质化开发投入；
- 从技术层面，提升分子诊断酶的性能及生产工艺优化，加快合成生物相关工具酶的产品研发及产业化；结合计算机辅助设计的定向酶进化等技术，提高 POCT 系统的特异性和敏感性。

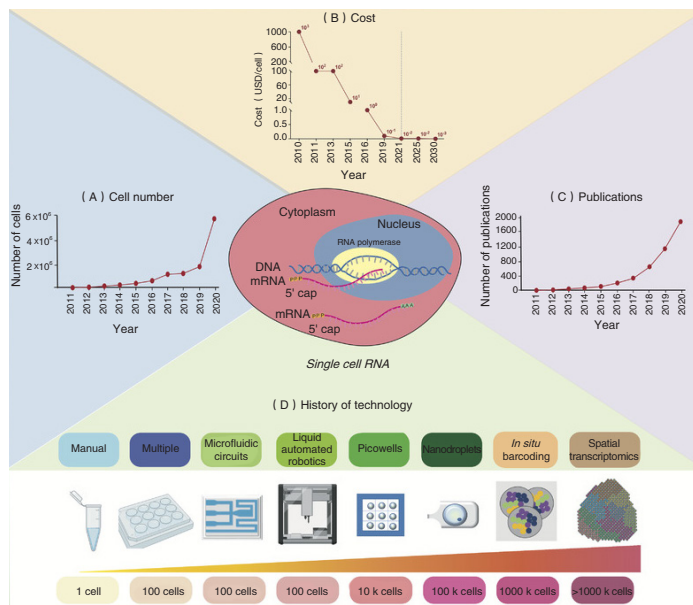
## 4.2 单细胞组学和空间组学

单细胞组学和空间组学既有联系也有区别。本质上，单细胞组学是在单个细胞的水平获取核酸进行建库和测序；而空间组学是在保留细胞空间信息基础上获取基因表达等组学信息。这两项技术最初以转录组学应用实现商业化，并逐步与蛋白质组等的融合（将带有 DNA 标签的抗体与细胞表面的蛋白质结合），以系统地分析组学信息。

单细胞组学从技术上包括以 Drop-seq 为代表的基于微流控液滴生成技术（代表公司 10x Genomics），以 Microwell-seq、Smart-seq 为代表的基于微孔板的技术（代表公司 BD Biosciences）。

空间组学从技术上主要包含三类：一类是 10x Genomics 公司的 Visium 平台方法，是将核酸标签喷墨打印到芯片上，样本组织被放置在芯片上，标签与组织中的 RNA 结合，通过测序获得坐标信息；第二类是类似于单细胞测序技术（如 Parse Biosciences），通过合成带有独特标签的单细胞微球，并伴随标签平铺到芯片上，通过检测微球的坐标来获得空间信息；第三类是华大集团的时空组学 Stereo-seq 技术，将高通量测序芯片作为可携带坐标信息的载体进行检测。

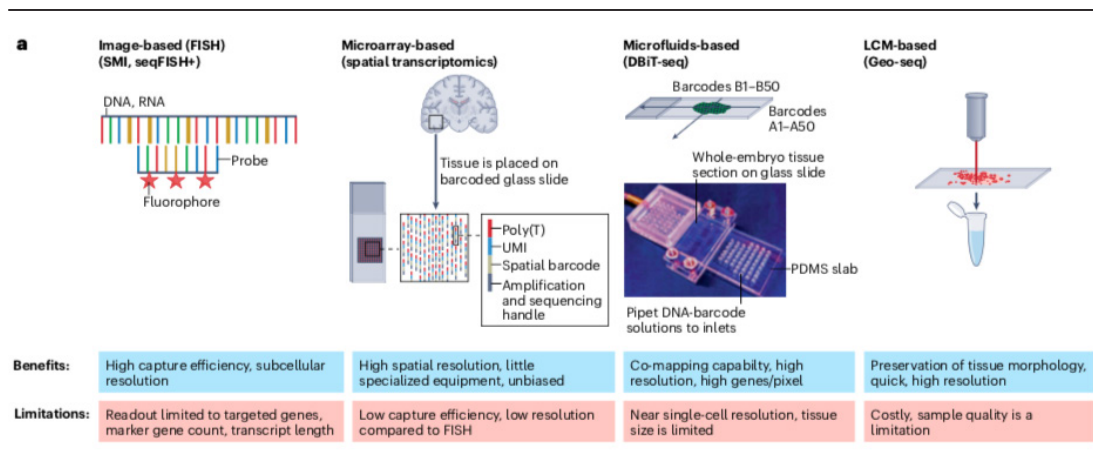
图 75：单细胞测序技术发展关键里程碑



信息来源 / PMID: 35352511

单细胞组学技术，通过从单个细胞中提取 RNA 或 DNA 并进行高通量测序分析，来揭示细胞的异质性，识别不同的细胞类型和状态，例如在发育生物学中鉴定细胞亚群，揭示肿瘤微环境和免疫反应中的细胞异质性以及构建细胞间的通讯网络等，研究免疫细胞在健康和疾病状态下的行为，以及构建细胞间的通讯网络揭示细胞间的信号传导和相互作用等。单细胞技术的商业化从 2009 年 10x Genomics 的 Chromim 平台开始，技术评估的核心指标是细胞的捕获通量、稀有细胞类型的捕获效率、数据稀疏性、批次效应校正等。

图 76：不同空间组学技术示意及比较

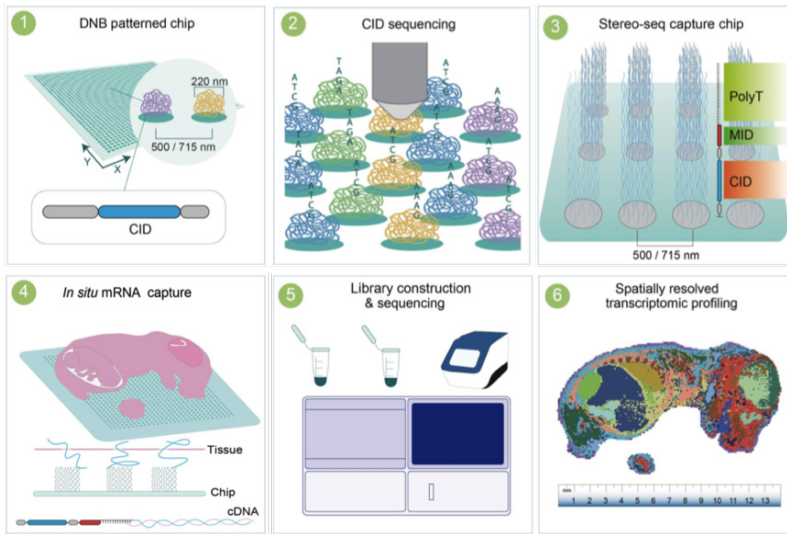


信息来源 / PMID: 37280296

空间组学技术，以空间转录组技术为例，以不破坏细胞原有空间排列来获取细胞的基因表达信息。即在组织切片上应用带有地址标签的条形码探针捕获相应位置的 mRNA，然后进行逆转录和测序，获得在细胞水平上的基因表达信息以及细胞在组织中的空间位置信息。空间转录组目前主要应用于研究肿瘤微环境、神经系统疾病、胚胎发育等研究领域，商业化进程从 2018 年 10x Genomics 的 Visium 平台开始。技术评估的核心指标是空间分辨率、mRNA 捕获效率、组织切片的分子扩散性等。另一个商业化的代表技术是 2021 年华大研发的时空组学技术 Stereo-seq，通过 DNA 纳米球 (DNB) 芯片和原位 RNA 捕获，实现 500nm 量级的亚细胞级分辨率和厘米级视野的组学分析。这种技术能够提供极高的空间分辨率，使研究人员能够在更大范围内解析组织和细胞的基因表达模式。Stereo-seq 技术评估的核心指标是时空分辨率、数据集成度、动态追踪能力等。这些技术的不断发展和商业化应用，推动了空间组学在生物医学研究中更广泛的应用。



图 77：时空组学核心技术 Stereo-seq 技术原理示意图



信息来源 / DOI: 10.1016/j.cell.2022.04.003

图 78：单细胞组学和空间组学技术及产业平台简介

技术平台	单细胞	空间组学 (以空间转录组为例)
本质	单个细胞水平的基因表达分析	组织切片上细胞基因表达及空间分布
核心步骤	细胞分离、文库构建、高通量测序、生物信息分析	组织切片准备、探针设计、mRNA 捕获、测序、生物信息分析
技术突破	单细胞痕量 mRNA 建库测序方案 (PMID: 19349980)	基于原位捕获 RNA 的空间转录组学技术 (PMID: 27365449)
代表产品	Chromium Controller, Rhapsody, C1, Tapestry, DNBelab C 系列	Stereo-seq, Visium HD, Xenium, GeoMx, CODEX
代表企业	10x Genomics, BD, Fluidigm, Mission Bio, NamoCell (Bio-Techne), 墨卓生物, 百奥智汇, 新格元, 德运康瑞, 寻因生物, 丹序生物, 华大智造等	华大, 10x Genomics, Nanostring, Akoya (PerkinElmer), 中科新生命, 鲲羽生物等

信息来源 / 基因慧

从技术创新方面，单细胞组学和空间组学拓展了组学研究的分辨率，为生命科学更深入的基础研究及转化提供了更富有想象力的前景。在这个领域中，中国的研究和发展已经达到了全球同步甚至领先的水平，以下是几个关键的成就。汤富酬教授于 2009 年在 Nature Methods 杂志发表了首个单细胞痕量 mRNA 建库测序方案；谢晓亮院士于 2012 年在

Science 杂志上发表开创性的单细胞扩增技术 MALBAC；张泽民院士于 2021 年在 Science 杂志上发布单细胞水平的泛癌 T 细胞图谱；深圳华大生命科学研究院于 2021 年发布亚细胞级分辨率（500nm）和厘米级视野（可达到 13 cm × 13 cm）的全新空间转录组测序技术 Stereo-seq（时空组学技术）。

在生产平台上，在单细胞组和空间组领域，Fluidigm、10x Genomics、BD BioSciences 等海外企业率先加速技术转化，发布共性技术平台并不断迭代，成为业内通用平台领导者。其中较为典型的例子是 10x Genomics 的技术转化能力尤为突出。2015 年，哈佛大学教授 David Weitz（液滴微流控领域奠基人之一）和 Steven A McCarroll 等在 Cell 杂志上发布基于液滴包裹单细胞和磁珠进行捕获的 Drop-Seq 技术（PMID: 26000488）。随后，10x Genomics 第二年基于此技术推出 Chromin™ 单细胞分析系统；2016 年，瑞典皇家理工学院的 Joakim Lundeberg 团队发表了第一个基于原位捕获 RNA 的空间转录组学技术，提出了空间转录组学的概念（PMID: 27365449）。10x Genomics 公司于 2018 年收购了此技术，并于 2019 年发布了 Visium 空间转录组平台。在时空基因组方面，我国具有较大领先优势。深圳华大生命科学研究院在 2021 年发布亚厘米级分辨率时空组学技术 Stereo-seq 后，于 2022 年联合来自哈佛大学、剑桥大学、牛津大学等 16 个国家的 80 多位科学家成立时空组学联盟（STOC）并在 Cell 官网发布了全球首批生命时空图谱，同年正式推出载体版时空芯片、时空一体机、空间单细胞分析、空间 TCR/BCR 富集、H&E+ 转录组、mIF+ 转录组、空间多蛋白等新品体验计划，陆续发布时空自动化样本处理系统、时空云平台、时空显微镜 Go Optical 等，并于 2024 年 6 月将时空组学产品的知识产权与全球市场经销权授权给华大智造，加快了产品的全球化推广。

在商业化方面，单细胞组学和空间组学目前以科研服务为主，基础研究方面应用于肿瘤微环境、肿瘤诊疗与治疗、胚胎发育、神经系统疾病、免疫疾病和罕见病等领域的研究；在应用研究方面，主要用于药物发现与开发、临床病理诊断、MRD 检测、胚胎植入前基因检测、分子育种等。2014 年，以 MALBAC 为代表的单细胞扩增技术用于辅助生殖胚胎植入前基因检测帮助识别潜在的遗传异常，世界首例经 MALBAC 技术筛查的试管婴儿在北京大学第三医院诞生。2022 年，三亚华大生命科学研究院携手荷兰植物育种公司 KeyGene（科因公司），基于华大自主研发的时空组学技术 Stereo-seq，致力于实现快速鉴定在植物和病原体相互作用中起关键作用的先导基因，开发具有新型和持久抗病性的作物品种。值得被关注的是，单细胞技术在微生物应用方面发展快速，特别是在生物农业（生物固氮、微生物制剂的开发等）和生物医药（菌株库的建立、抗菌药耐药研究等）。例如，慕恩生物基于单细胞层面对微生物进行分离，培养出 14 万株功能菌株，并于 2024 年 7 月完成国投聚力独家投资的 3 亿元 C+ 轮融资。

## 4.3 基因检测技术及生产平台

基因检测是基因行业的底层技术，通过物理和化学等方法读取核酸样本，通过光学或电信号转换生成基因序列数据。常用基因检测技术包括测序、PCR、基因芯片/微阵列、荧光原位杂交(FISH)以及光学图谱、核酸质谱、等温扩增等。不同技术对应不同的设备，适用不同应用场景，例如测序仪、PCR/qPCR/dPCR 仪、基因芯片扫描仪等。将等温扩增、简化版核酸质谱等技术装载到微流控芯片的分子 POCT (Point-of-Care Testing) 也是重要的便携式快速检测工具。

图 79：不同基因检测技术及平台简要对比

基因检测技术	设备工具	特点	生产设备厂商举例
测序	Sanger 测序	金标准，成本低；通量低，自动化程度有限，读长限制	赛默飞、阅微基因、海尔施基因、溯远基因
	NGS	高通量、自动化程度高，准确度高，检测类型广；读长限制，成本较高	华大智造、因美纳、赛默飞、元素生命、赛纳生物、真迈生物、赛陆医疗
	单分子测序	长读长，直接检测甲基化，无需 PCR；成本高，错误率较高	PacBio、ONT、齐碳科技、今是科技
聚合酶链式反应 (PCR)	PCR 仪	高敏感性和特异性，快捷；定性分析，易受环境污染	赛默飞、伯乐生命、凯杰、安捷伦、艾本德、宏石医疗
	qPCR 仪	定量，快捷，应用广；对样本纯度、引物和探针要求高	赛默飞、凯杰、乐普医疗、天隆科技、晶格科仪
	dPCR 仪	定量，高敏感性和特异性；成本较高，检测范围有限	伯乐生命、赛默飞、迅睿生物、致善生物、雅睿生物
微阵列	基因芯片扫描仪	高通量、高灵敏度和特异性；只能检测已知序列	安捷伦、赛默飞、因美纳、罗氏诊断、博奥生物
荧光原位杂交	荧光显微镜	高灵敏度和特异性；操作复杂	徕卡、安捷伦、康录生物
光学图谱	基因组图谱分析系统	高分辨率和长读长；范围有限	Bionano
核酸质谱	质谱仪	多重检测；难度和成本较高	基纳生物、毅新博创
等温扩增	恒温扩增分析仪	快速、操作简单、高灵敏度；对引物和反应体系要求高	博奥晶典、伯杰医疗、长光辰英、奇天基因

信息来源 / 基因慧

因为篇幅有限，这里着重概述最常用的聚合酶链式反应（PCR）技术以及最具发展前景的测序技术（其他技术，请关注基因慧未来发布的行业蓝皮书及专题蓝皮书）。

PCR技术的核心是在体外模拟DNA复制，通过DNA聚合酶对特定DNA序列进行快速、呈指数级的扩增。PCR本身是一项独立的技术，从定性的PCR、定量的qPCR发展到绝对定量的dPCR；PCR也是高通量测序等检测中的重要环节，特别是在扩增样本中含量较低的DNA时。

● 1984年，凯利·穆利斯（Kary Mullis）在Cetus公司工作期间实现了PCR技术，因此荣获1993年的诺贝尔化学奖。

● 1988年，Randal Saiki及其团队在水生嗜热杆菌（Taq）中提取到一种耐高温DNA聚合酶——即后来知名的Taq DNA聚合酶——极大提高了PCR的扩增效率。

● 1996年，Heid等科学家在Taq酶的5'核酸酶活性的特点上基于荧光共振能量转移（FRET）原理设计Taqman探针——即5'端标记荧光报告基团，3'端标记荧光淬灭基团，利用Taq酶的5'-3'外切酶活性，在PCR过程中水解与靶序列结合的寡核苷酸探针，使荧光基团得以游离，释放荧光信号即与目标DNA序列互补的单链寡核苷酸，这就是广泛应用的实时定量PCR（Real Time Quantitative PCR，RT-qPCR）。罗氏的LightCycler是qPCR的代表产品之一。在大规模核酸检测过程中，qPCR是核心生产平台，以其简单操作、成本低、周期短、较高的特异性和敏感性发挥着重要的快速检测作用。目前多重PCR等衍生技术和产品在不断迭代。qPCR的局限是只能检测已知序列，对于未知序列以及核酸变异的全面分析，需要依赖测序等技术手段更全面地提供序列信息和结构性变异状况。

● 1999年，Kenneth Kinzler与Bert Vogelstein等提出数字PCR（dPCR）技术。这种技术通过将标准的PCR反应体系分配到大量微小的反应单元中，每个反应单元中可能包含或一个或多个靶标分子（模板），从而实现单分子水平的模板PCR扩增。通过统计阳性反应单元的数量，可以精准计算出靶标分子的拷贝数，实现绝对定量。伯乐生命（Bio-Rad）的QX200 Droplet Digital PCR系统是dPCR的代表产品之一。相对qPCR，dPCR不依赖于标准曲线或参照样本，对PCR抑制剂的抗性更强。与NGS相比，dPCR能检测稀有突变（例如0.001%）以及病毒载量较低的样本。dPCR的局限是对大的结构变异的检测能力有限且只能检测已知序列。

测序技术是目前发展最快、最具有前景的基因检测技术之一。从Sanger测序（俗称“一代测序”）、高通量基因测序（NGS，“二代测序”）到单分子测序（“三代测序”），不同代际测序技术相互补充，逐年优化成本和周期，提高通量和准确性。

● 1971年，吴瑞先生发布引物延伸（primer extension）技术，解决了DNA序列分析

的可行性问题，这成为了 Sanger 法测序的重要一步，也被用于 Kary Mullis 的 PCR 和定点突变技术，这两项技术均获得了诺贝尔化学奖。

● 1977 年，在吴瑞先生的引物延伸技术的基础上，Frederick Sanger 等发明了 Sanger 双脱氧链终止测序法，通过实现 DNA 复制及合成过程，能够直接在凝胶上按顺序直观读取测序模板，并在同年推出第一款 Sanger 测序仪。具体步骤是，在 DNA 链合成过程中加入双脱氧核苷酸（ddNTP）和普通的单脱氧核苷酸（dNTP），dNTP 和荧光标记的 ddNTP 按碱基互补的原则被聚合到新合成的 DNA 链上；当聚合到 ddNTP，DNA 链合成就终止；四个独立的反应中分别使用带有不同的荧光标记的 ddNTP，通过凝胶电泳分离不同长度的 DNA 片段，每个片段的长度对应于终止的特定碱基位置，最后根据荧光信号的顺序来确定 DNA 的序列。

● 1986 年，加州理工学院的 Leroy Hood 发明了四色荧光法，使得 SBS 测序技术走向自动化，推出第一台商品化的平板电泳全自动测序仪 ABI 370A。

● 1998 年，ABI 公司基于开发的毛细管凝胶电泳技术，在此前推出的 ABI Prism 310、3100 等机型的基础上，发布 ABI Prism 3700 毛细管测序仪，实现测序规模化。

● 2005 年，454 Life Sciences 公司基于焦磷酸测序法，通过生物发光读取 dNTP 在 DNA 聚合反应时释放出的焦磷酸，再通过酶促反应被转化成 ATP，ATP 随后驱动荧光素酶反应，产生光信号然后确定 DNA 序列，不需要荧光标记的引物 / 探针和电泳，推出第一款高通量测序（NGS）系统 Genome Sequencer 20 System（“GS20”）（454 公司后以 1.4 亿美元现金被罗氏收购）。焦磷酸测序，采用乳液 PCR 构建文库。

● 2006 年，Solexa 公司推出 Genome Analyzer（“GA”）测序仪，基于可逆终止法，通过 3' 端可逆性的修饰和去修饰实现末端循环合成测序，DNA 片段通过桥式扩增在固相平面（通过是玻片或芯片）上生成密集的 DNA 簇，每个簇含有来自单个 DNA 片段的众多拷贝，突破性地扩大了测序通量（2007 年，美国 Illumina 公司以 6 亿美元收购 Solexa，推出双通道 SBS（Sequencing by Synthesis）技术，简化了核苷酸检测过程，保持了与原始四通道 SBS 技术相同的数据准确性）。

● 2007 年，Applied Biosystems 通过连接测序法发布 ABI SOLiD 系统，特别之处是以 DNA 连接酶取代 DNA 聚合酶，对每个碱基读两次来提高准确率（2008 年，ABI 公司与 Invitrogen 合并为 Life Technologies 公司，Life Technologies 于 2013 年被 Thermo Fisher 收购）。

● 2010 年，Ion Torrent 发布的 Ion Personal Genome Machine（PGM）测序仪，通过半导体检测测序反应过程中 H<sup>+</sup> 浓度变化，设计巧妙，体积小，是第一代桌面型测序仪代表（2010 年，Ion Torrent 以 3.75 亿美元现金和股票等被 Life Technologies 收购）。

● 2015 年，华大智造采用优化的联合探针锚定聚合技术（cPAS）和改进的 DNA 纳米球（DNB），通过线性扩增降低单拷贝的错误率，发布 DNBSEQ 测序仪系列。

● 受 SBS 的启发，2019 年，GenapSys 基于电微流体半导体（CMOS）芯片，发布 GenapSys Sequencer；2021 年，Singular Genomics 公司推出了 G4 测序仪。

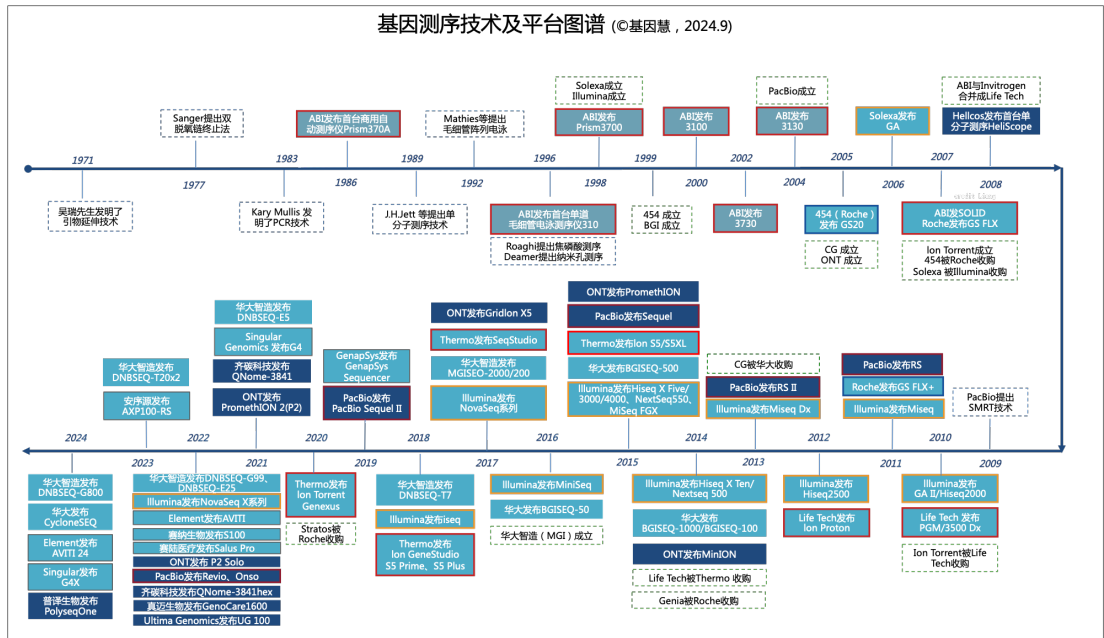
● 2022 年是测序仪产品的热点年份。例如，元素生物（Element Bioscience）公司发布了 AVITI 台式 DNA 测序仪；2022 年，Ultima Genomics 基于 200mm 的开放式硅晶圆发布 UG 100™ 测序仪；赛纳生物发布 S100 测序仪（2024 年获批），赛陆医疗发布第一款高通量测序仪 Salus Pro；Ultima Genomics 发布 UG 100 测序仪。

● 单分子测序是通过单分子的检测装置直接读取碱基，无需 PCR 扩增（减少偏好）且提高读长。早期代表企业 Helicos BioSciences 于 2008 年发布 SMS 技术，在 SBS 加上超敏感的荧光检测装置；PacBio 的核心是基于零膜波导孔（ZMW），每个单元百万级数量的孔上固定 DNA 链及 dNTP，结合时被激光照射发出荧光然后转换成碱基信号，实现单分子实时测序（SMRT），2010 年推出第一款商业化的测序系统 PacBio RS；Oxford Nanopore Technologies（ONT）的纳米孔测序，将核酸通过生物纳米孔（蛋白质构成的纳米芯片）时的电信号实时测序，于 2014 年发布第一款测序设备 MinION；2021 年，齐碳科技发布了国内首台纳米孔基因测序仪 QNome-3841。

目前 454 测序仪、SOLiD 系统、HeliScope 等测序平台退出了市场。主流测序技术及品牌包括如下：

- 可逆末端终止测序法（Illumina 的测序仪系列）
- 联合探针锚定聚合测序法（以 DNBSEQ 技术为核心的华大智造测序仪）
- 半导体测序法（Ion Torrent 系列测序仪）
- 单分子荧光测序（以零膜波导孔和荧光信号为核心的 PacBio 测序仪）
- 单分子纳米孔测序（以纳米孔蛋白和电信号为核心的 ONT、齐碳科技、华大序风）
- 其他新兴技术（GenapSys, Singular, Element Bioscience, Ultima 等代表测序企业）

图 80：基因测序技术及平台演化图谱



信息来源 / 基因慧

测序技术在过去 50 多年中取得了显著进展。尽管商业化进程已有 38 年，但广泛的大规模应用仅 16 年。百美元全基因组时代展现应用潜力，但距离实现普惠应用仍有较长的路要走。在未来产学研用深入协作、技术创新和制度完善基础上，将展现出更加广阔的应用和产业前景。

在技术方面，以 Illumina 为代表的 NGS 公司通过改进 SBS 技术加速了测序仪的商业化和规模化应用；以华大智造为代表的国产测序公司，通过创新的联合探针锚定聚合测序、多组学融合以及民生工程应用，进一步加速降低了测序成本；以 ONT、PacBio、齐碳科技和华大序风为代表的单分子测序公司，近年来加大从科研向临床、传感染等领域的应用力度。

除了原有的头部机构，近年 GenapSys, Singular, Element Bioscience 和 Ultima 等创新企业陆续发布测序仪，在测序质量、弹性框架、反应表面等方面展露出新兴甚至革命性的技术，加速了技术良性竞争（而非产品同质化）及产业生态的形成。例如，Ultima 采用革命性的开放式 200mm 硅晶圆基板创建反应表面，不再依赖密封的流通池，实现了 100 美元全基因组测序，即约 1 美元 /Gb。此外，聚合酶使用量减少 300 倍，通过流式化学提高了 SNV 检测的准确性。

前沿技术方向可以关注的是，测序质量进入 Q40 时代，并在基因组、转录组、表观组基础上叠加蛋白组、空间组学以及细胞成像等技术，最终靶向的市场重点是临床应用。以下是一些最新的动态；在 2024 年基因组生物学技术进展大会 (AGBT) 上，Illumina 宣布 XLEAP-SBS 化学将使用在 NextSeq 1000/2000 上并使得 Q40 报告成为可能。他们还与 SomaLogic 合作开发基于 NGS 的 SomaScan 检测 Illumina Protein Prep，预计在 2025 年初发布 11,500 重蛋白组学产品。华大智造宣布将升级试剂到 StandardMPS 2.0，以保证超过 90% 的读数达到 Q40 测序质量；此外，他们在 MGISEQ-2000RS 基础上升级推出 FluoXpert 多组学分析仪，集成病理染拍功能和测序功能，能够做病理组织切片空间蛋白组学；推出 MGIEasy Olink 文库环化套装，联合 Olink® Explore HT 试剂盒可实现基于超高通量基因测序仪 DNBSEQ-T7 的高通量蛋白组学解决方案。Ultima 宣布推出 ppmSeq 化学实现 Q60 碱基替换准确性，以及 UG100 测序仪在单细胞和空间测序上的实用性；Element Biosciences 的 AVITI24 平台显示同时实现高复杂性的 RNA 和蛋白质表达水平的原位评估；Singular Genomics 在原本的测序基础上升级为 G4X 原位空间测序仪，利用快速 4 色 SBS 化学同时测量 FFPE 组织的直接 RNA 测序、靶向转录组学、蛋白质组学和荧光 H&E 进行测量，实现亚微米分辨率和超高通量。此外，乔纳森·罗斯伯格 (Jonathan Rothberg) 在 2024 年 1 月宣布成立开源测序仪公司 454.bio，通过开源大语言模型 (LLM) 计划开发 99 美元的家用测序仪。罗氏诊断于 2024 年 5 月宣布开发基于膨胀/扩展测序 SBX 化学的纳米孔测序仪，最快于 2025 年发布。

基于技术的迭代空间及应用前景，测序仪是目前基因领域获得资本重点关注的领域之一，包括元素生物、齐碳科技、赛纳生物等持续获得数亿级的融资。

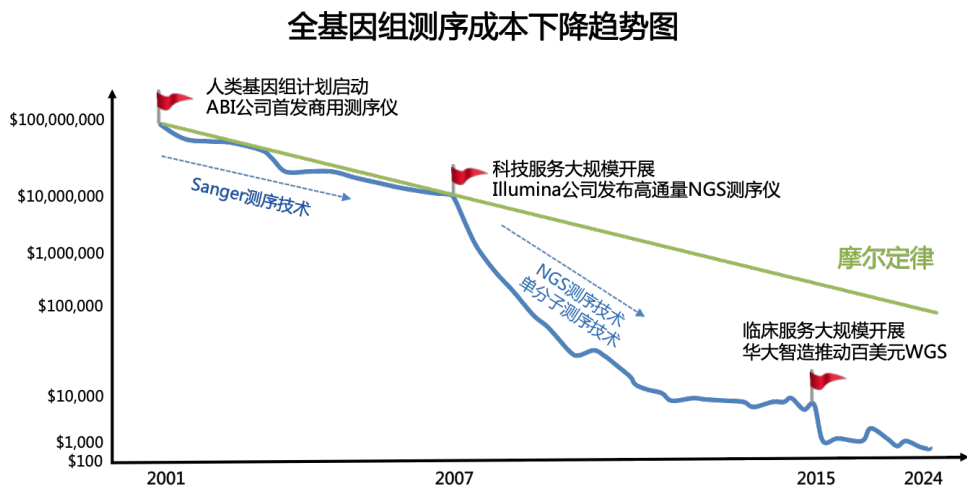


图 81：2023 年测序仪相关企业的融资情况

测序公司	总部	轮次	金额	融资时间	备注
今是科技	四川省成都市	B+ 轮	/	2023 年 3 月	迪安诊断参与投资
赛纳生物	北京市	C+	数亿元	2023 年 3 月	谢晓亮院士等创立
普译生物	北京市	A 轮	近亿元	2023 年 5 月	黄亿华博士创立
元素生物	美国圣地亚哥	D 轮	超 2.77 亿美元	2023 年 7 月	累计融资超 6.8 亿美元
真迈生物	广东省深圳市	C 轮	近 4 亿元	2023 年 8 月	圣湘生物参与战略投资
万众一芯	江苏省苏州市	B+ 轮	近亿元	2023 年 9 月	胡文闯教授创立
溯远基因	江苏省南京市	A 轮	6000 万元	2023 年 9 月	吕华博士创立
齐碳科技	四川省成都市	C+	近亿元	2023 年 12 月	22 年完成 C 轮融资 7 亿元
赛陆医疗	广东省深圳市	A 轮	数亿元	2023 年 12 月	赵陆洋博士创立
铭毅智造	江苏省连云港市	B++ 轮	近亿元	2023 年 12 月	伍建博士与鞠景月教授创立

信息来源 / 基因慧

图 82：全基因组测序成本超摩尔定律下降



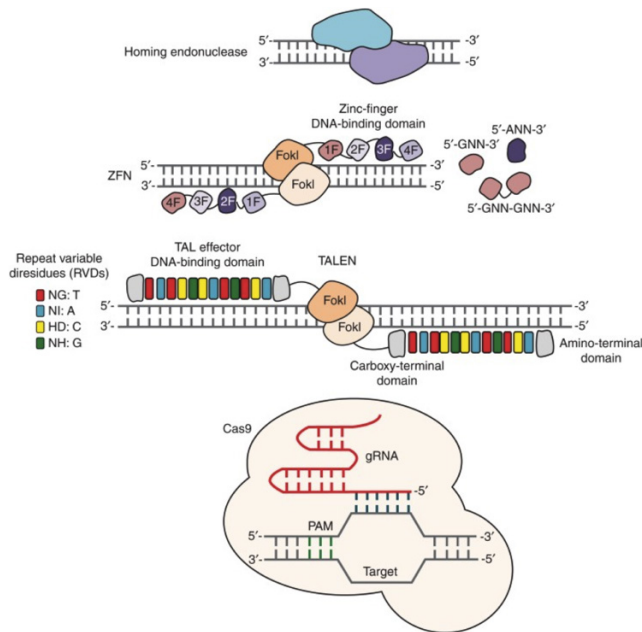
信息来源 / NIH 及基因慧数据库，制图 / 基因慧

在制度层面，由于 2022 年测序技术专利的到期，市场上涌现多种测序仪，越来越多的测序仪产品获得批准。需重点关注应用可及性及创新性，加大底层核心技术的研发和面向用户的产品开发，进一步优化测序价格、周期及准确性等。据中国医药报报道，2024 年 5 月，器审中心将江苏、浙江、上海、安徽、广东、四川、吉林、福建、北京、海南 10 个省（市）设为试点区域，这些地区的省级药监局作为参与单位，推荐重点产品进行审评。第一批筛选的基因测序仪等 26 个拥有关键核心技术、具有重大临床应用价值的医疗器械产品，作为重点产品被纳入审评前置工作。

## 4.4 基因编辑技术及载体生产

基因编辑又称基因组编辑，是对特定基因在序列、碱基等分子水平进行精准修饰的一种基因工程技术，例如已发展了 10 余年的 CRISPR-Cas 系统，其发明者获得 2020 年诺贝尔化学奖。在生物医药研发领域，基因编辑系统是基因治疗的底层核心技术，通过与载体的结合发挥其作用，具有千亿级市场。2023 年 12 月，FDA 批准了首个 CRISPR/Cas9 基因编辑疗法 Casgevy 上市，用于治疗镰状细胞病（SCD）。基因编辑技术是业内及各国生物安全重要的监管领域之一，在使用有一定的限制，例如禁止出于生殖目的而使用基因编辑技术改变人类胚胎或生殖细胞。

图 83：三种基因编辑技术（ZFN/TALEN/CRISPR-Cas9）



信息来源 / PMID: 27908936

相较于基因重组在实验室将不同来源的 DNA 大片段进行重组，基因编辑技术是在体内或体外深入到核苷酸水平进行精准地修饰，包括增加、删除、替换等。基因编辑技术从 20 世纪末开始加速发展，从锌指核酸酶（ZFN）、转录激活子样效应因子核酸酶（TALEN）、CRISPR-Cas9（成簇规律间隔短回文序列及关联蛋白，2012 年）发展到碱基编辑技术（2016 年）等。其中，CRISPR-Cas 系统较为常用。

CRISPR-Cas 系统包括三个部分：（1）Cas 蛋白，一种具有催化活性核酸酶结构域的内切核酸酶；（2）单向导 RNA（sgRNA），是内源细菌 CRISPR RNA（crRNA）和反式激活 crRNA（tracrRNA）的合成嵌合融合体，具有目标特异性；（3）原型间隔子相邻基序（PAM），功能是帮助 Cas 蛋白区分外源基因。

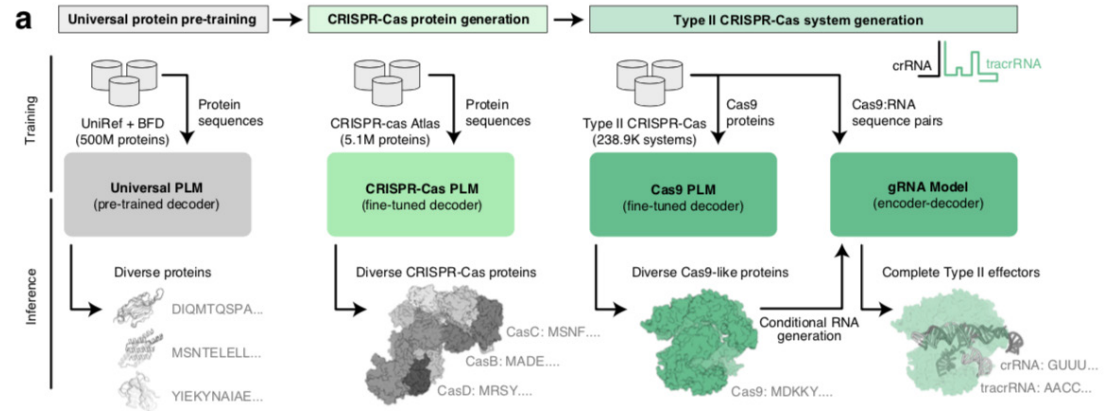
基于 CRISPR/Cas 的基因编辑包括三个步骤：

- Cas 蛋白通过 PAM 识别外来基因片段，将外源 DNA 切除整合到 CRISPR 序列
- 获得目的序列后，启动子启动 CRISPR 序列进行转录，得到一条前 crRNA 序列（pre-crRNA）转录产物。之后 pre-crRNA 在相关酶的作用下被剪切成能与目的基因碱基互补配对的成熟 crRNA
- crRNA 与 Cas 蛋白组成核酸酶复合物，crRNA 引导复合物识别入侵核酸 PAM 靶点，并激活 Cas 蛋白内切酶活性，剪切目标 DNA 序列

CRISPR 技术在过去五年进展较快，伴随单碱基编辑器、不同的编辑靶点以及 AI 等技术，不断演化和衍生出新兴的基因编辑技术，应用于生物开发、农业生物育种等方面

- 单碱基编辑系统：嘧啶碱基编辑器（CBE）、腺嘌呤碱基编辑器（ABE）、鸟嘌呤碱基编辑器（GBE）和先导编辑器（Prime Editor）
- 通过失活 Cas9 蛋白来调整基因表达而不改变 DNA 序列，例如 CRISPRi 和 CRISPRa
- 针对 RNA 进行靶向沉默或修改的技术，例如 CRISPR/Cas13
- 长达 10000 个碱基的大片段基因编辑
- 基于 AI 的基因编辑，例如 AlphaFold2 辅助的基因编辑工具，以及 Profluent 于 2024 年 4 月发布的第一个 AI 创建的基因编辑器 OpenCRISPR-1

图 84：通过 AI 系统产生不同的 CRISPR 相关蛋白家族



信息来源 / DOI:10.1101/2024.04.22.590591

基因编辑系统和一般新药的评估类似，从安全、有效及稳定性方面来评估编辑的精度、对基因组的影响以及是否可持续表达等。具体体现在以下几个方面。

图 85：基因编辑系统的评估指标

评估指标	描述
安全性	不引起非预期的基因组结构变化、组件对细胞的毒性、免疫反应（免疫原性）
特异性	仅作用于特定的目标基因序列而不产生非特异性基因组改变的脱靶效应
编辑效率	编辑后的细胞比例、编辑窗口（作用的基因组区域大小）
精确性	准确地插入或删除
PAM 兼容性	与 Cas 酶靶向能力相关
稳定性	基因编辑系统在细胞或生物体中长期表达的稳定性
可扩展性	是否容易扩展到高通量筛选或大规模生产

信息来源 / 公开资料，制图 / 基因慧

在基因编辑领域，技术驱动产品和应用。CRISPR-Cas 基因编辑技术开发者 Jennifer Doudna 和 Feng Zhang、碱基编辑技术开发者 David Liu 分别创建了知名的 Intellia Therapeutics (NASDAQ:NTLA)、Editas Medicine (NASDAQ:EDIT)、Beam Therapeutics (NASDAQ:BEAM) 等上市企业。

基因编辑应用的关键是底层技术及其专利，目前绝大部分基因编辑核心专利来自国外，因此我国大部分基因治疗企业管道是体外疗法（基于基因编辑和造血干细胞移植）或来自国外授权。近年来，国内相关技术研究取得了一定突破。2022 年 1 月，国内企业辉大基因研发的 CRISPR-Cas13RNA 编辑器系统的底层专利获美国专利局授权；2024 年 2 月，清华大学生命学院刘俊课题组在 Science 杂志在线发表研究成果 (DOI: 10.1126/science.adh4859)，报道了一种催化性 RNA 核酶 HYER（水解型内切核酶），可序列特异地切割 RNA 和 DNA 底物，无需蛋白核酸酶的参与，可对哺乳动物细胞基因组进行编辑，有望成为继 CRISPR 之后新一代的基因编辑底盘工具；2024 年 5 月，辉大基因宣布将授予 Synthego 拥有 hfCas12Max<sup>®</sup> 核酸酶生产和商业化销售的权利，实现中国原创基因编辑工具出海；2024 年 2 月和 4 月，美国食品药品监督管理局 (FDA) 授予辉大基因的迷你型 dCas13X-RNA 碱基编辑器 (mxABE) 疗法先后获得 FDA 授予的孤儿药 (ODD) 及儿科罕见病药物资格 (RPDD) 认定，用于治疗 OTOF (Otoferrin) 基因中 Q829X 突变相关的儿童听力损失。

2023 年是基因编辑应用临床的元年。2023 年底，美国生物技术公司 Vertex Pharmaceuticals (VRTX.US) 和瑞士药企 CRISPR Therapeutics (CRSP.US) 宣布共同研发的 CRISPR/Cas9 基因编辑疗法 Casgevy，先后获得英国药品和医疗保健产品监管局 (MHRA) (2023 年 12 月) 和 FDA (2023 年 12 月批准 SCD 适应症、2024 年 1 月批准 TDT 适应症) 授权有条件上市，用于治疗 12 岁及以上镰刀型细胞贫血病 (SCD) 伴复发性血管闭塞危象 (VOC) 患者，以及无法获得人类白细胞抗原 (HLA) 匹配造血干细胞移植治疗的输血依赖性 β 地中海贫血 (TDT) 患者，这是全球首个获得批准的基因编辑疗法；2023 年 6 月，英国的 13 岁女孩 Alyssa 在接受英国大奥蒙德街儿童医院 (GOSH) 碱基编辑 T 细胞治疗罕见儿童癌症 T 细胞急性淋巴细胞白血病 (T-ALL) 半年后，显示恢复良好，这也是首次报道碱基编辑技术在人类中的应用；2023 年 9 月，辉大基因宣布 RNA 编辑疗法 HG202 (CRISPR/Cas13RNA 编辑器搭载于单个腺相关病毒递送到视网膜) 用于治疗新生血管性年龄相关性黄斑变性 (nAMD) 的临床研究 SIGHT-I 在天津医科大学眼科医院顺利完成首例患者给药。

目前，大多数正在进行的基因编辑临床试验主要针对罕见疾病、遗传性疾病或癌症。

限于篇幅不作展开（更多详情欢迎关注及合作基因慧可能发布的《细胞和基因治疗蓝皮书》，欢迎合作联合发布支持）。

在基因治疗中（以及部分需要进行基因编辑的细胞治疗中），除了基因编辑，载体是关键的部分。载体的本质是将目的基因送入细胞内的工具，也是目前国内商业化、规模化生产的相对成熟的 CDMO 产品之一，应用于基因治疗和细胞治疗。例如，2024 年 4 月，深圳普瑞金生物药业有限公司与欧洲 CellPoint B.V. 公司宣布达成合作。作为交易的一部分，普瑞金将为其提供慢病毒载体的供应，并将获得超过 2000 万欧元的首付款以及后续相应阶段里程碑付款和超过 10% 的商业化销售提成。

载体包括病毒类载体和非病毒类载体（质粒等）。病毒载体较为常用，包括腺相关病毒、腺病毒、逆转录病毒、慢病毒及单纯疱疹病毒等。病毒载体具有很高的感染效率，但需要评估组织嗜性、免疫原性和所传递基因的大小等问题。非病毒类载体相对成本低、安全性高、外源基因长度不受限制，但转染效率和靶向性不理想。

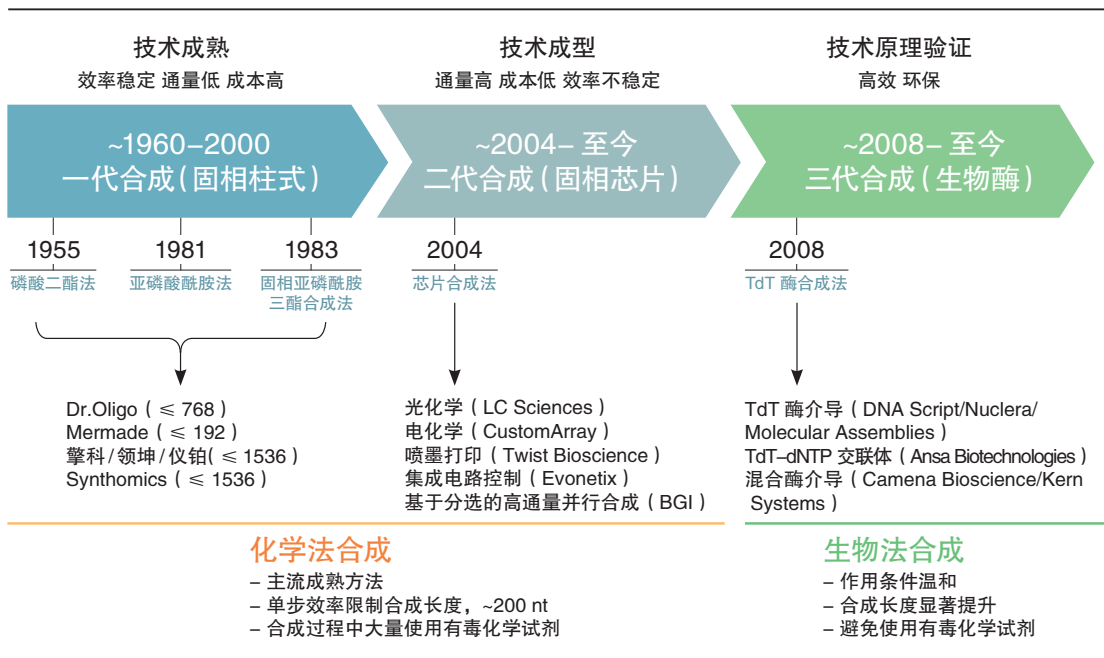
以病毒为例，完整的载体生产体系包括：载体的生产细胞选择（生物相容性、生长特性以及生产适应性）、生产上下游工艺选择（细胞扩增、病毒包装、病毒收获、深层过滤、粗纯、精纯和原液制备等）、质粒生产质量控制、分析方法开发、注册申报和 CDMO。重点是载体类型选择、生产放大及成本控制、高效和高纯度的纯化、免疫原性和安全性等。

## 4.5 基因合成技术及合成仪

基因合成是合成生物学的底层核心技术之一。广义的基因合成或核酸合成包括 DNA 合成和 RNA 合成，这里指的是体外人工合成双链 DNA 分子的技术（限于篇幅 RNA 合成暂不讨论），通常与寡核苷酸合成区分开来（后者是单链且长度短）。

基因技术从“读”（基因检测）、“改”（基因编辑）到“写”（基因合成），完成了重要的技术路径突破（未来加上基因计算就形成闭环）。本章节讨论的高通量 DNA 合成技术的本质是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、药物研发以及 DNA 存储等领域，包括化学合成（固相柱式和固相芯片）和生物酶促合成两大类。

图 86：DNA 合成技术的进展



信息来源 / 《DNA 合成技术与仪器研发进展概述》

常规 DNA 合成方法以单链寡核苷酸合成为基础。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 年获得诺贝尔化学奖。



目前，化学合成技术相对成熟。化学合成包括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。从合成的基本技术原理上来说，亚磷酰胺三酯法是目前主流的寡核苷酸化学合成的原理基础。从设备平台上，包括芯片固相和柱式固相。

图 87：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~ $\mu$ 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	IDT、生工生物、擎科生物

信息来源 / 《DNA 存储蓝皮书》

DNA 合成有广泛的应用，基于不同的通量对应不同的应用场景：

- 超微量 (fmol 级) 和微量 (pmol 级)：用于基因编辑和测序靶向捕获等；
- 常规量 (nmol 级)：用于常规 PCR 和荧光定量 PCR 等；
- 大规模合成 ( $\mu$ mol 级)：用于医药诊断行业的工业原料。

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开始了 DNA 合成仪的研发与商业化，目前从第一代柱式合成仪迭代到第二代高通量芯片合成仪。

● 第一代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) 为反应介质，通过程序控制试剂加入与 CPG 反应，最终合成单链 DNA。代表生产机构包括美国的 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，我国的擎科生物、领坤、仪铂等。

● 第二代芯片合成仪以芯片为 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。该类型设备初步实现低成本高通量的寡核苷酸合成。代表生产机构包括 Twist Bioscience、Evonetix、Custom Array、联川生物、华大等。

图 88：二代高通量芯片合成仪代表性公司概览

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 / 《DNA 存储蓝皮书》

相对传统亚磷酰胺化学合成法的化学反应效率限制合成产物长度（200–250 nt），以及强酸、强氧化剂等环境不友好产物的处理费用高昂，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，有望以更低的成本合成更长的 DNA 分子。酶促合成代表企业有包括 Molecular Assemblies、Nuclera、DNA Script、Camena Bioscience、Ansa Biotechnologies、Kern Systems，国内企业起步略晚但有较大潜力。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，同年孵化企业中合基因。2023 年和 2024 年，中合基因先后完成数千万元的天使轮和 Pre-A 轮融资。

图 89：酶促 DNA 合成公司举例

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 / 《DNA 存储蓝皮书》

近年来，国内外基因合成的技术和商业化进展较快。哈佛大学乔治·丘奇博士团队发明不依赖模板、基于酶的 RNA 寡核苷酸酶合成方法（eRNA）。据报道（PMID: 38997579），该方法可以构建长达 23 个核苷酸的 RNA 分子，效率和纯度堪比水和酶的传统化学合成。eRNA 可以对 RNA 反义链进行 50 多种修饰，有望改变小核酸药物的生产方式。该技术的商业化公司 EnPlusOne Biosciences 获得 1200 万美元种子轮融资。EnPlusOne

利用 eRNA 平台成功合成了 siRNA 药物 Leqvio<sup>®</sup> (inclisiran) 并获得批准用于治疗高胆固醇症。美国的 Elegen 公司于 2023 年推出 ENFINIA DNA 无细胞 DNA 制造产线, 据报道可以在 6 到 8 个工作日内交付长达 7kb 的 DNA, 每碱基的准确率高达 99.999%。Elegen 公司于 2024 年 5 月完成 3500 万美元 B 轮融资。

我国在基因合成方面的研发取得较大的技术突破以及政策支持。2024 年 3 月, 由我国主导制定的国际标准 ISO 20688-2 正式发布。该标准规定了小于 10 Mbp (碱基对) 合成双链 DNA 的生产和质量控制要求。江南大学未来食品科学研究中心基于大肠杆菌底盘, 将姜黄素从头合成的效价从此前报道的最高  $3.9 \pm 0.8$  mg/L 提升至  $696.2 \pm 20.9$  mg/L。华大智造的高通量 DNA 合成仪实现国产化替代, 在常州搭建合成生物学大平台和产业公司。常州市、上海市、深圳市、天津市等地积极建设合成生物产业园以及发布相关产业政策, 促进技术成果的产业转化。

## 4.6 生产自动化与智能化

生产自动化与智能化是基因行业近年的重点，是降本增效和质量控制的重要手段，也是未来临床基因检测常规化的基础设施。生产自动化与智能化主要通过工具或产线设备自动化、系统集成以及人工智能辅助决策来实现高效高质量生产。除了头部上游生产平台企业的自研，相关供应商企业近年崭露头角，形成独立赛道。

自动化与智能化的关键不是产品技术差异化，而是关乎设计理念及深度理解任务逻辑。

图 90：自动化与智能化等相关概念的描述

概念	简述
自动化	由美国福特公司的机械工程师 D.S. 哈德 1946 年提出，后来应用到汽车生产流水线以及更广泛的领域。本质是减少人工干预，通过自动化设备执行任务
信息化	任务过程的线上展示、集成及操作
数字化	在任务自动化和信息化过程中积累数据，并基于数据洞察价值和辅助决策
智能化	在数字化基础上，模拟人的行为和思维，自动化运行任务和智能化决策
数智技术	是数字化和智能化的有机融合，用于提高生产效率、优化决策过程、创新商业模式等，是新型工业化的鲜明特征，是形成新质生产力的重要途径

信息来源 / 基因慧

基因行业的生产自动化与智能化在基因检测、基因治疗、基因合成等多个领域得以广泛应用。限于篇幅本章节以 NGS 自动化智能化为例简单阐述。

根据基因慧参与起草的《临床下一代测序的自动化与常规化专家共识》，目前基因检测的临床价值和经济价值未得到最大程度的挖掘，从技术上追溯的核心原因之一是自动化和智能化程度较低，影响了使用成本、周期和便捷性。主要表现在：

- 实验环节冗长，手工操作步骤多，检测周期较长；

- 批间差异较大，一致性差，特别是生物信息分析不标准化；
- 流程的质控难以把控，数据管理繁杂，数据挖掘不充分。

从自动化程度上，一般包括环节（单机）自动化、模块化工作站，级联自动化（流水线）和全实验室自动化（Total Laboratory Automation, TLA）。主要涉及分析仪器，前处理系统、轨道、后处理系统、数据中心等，以机械、电气自动化为主。

全实验室自动化（TLA）主要是以需求为导向的多种检测平台横向集成。重点考虑系统稳健性、生产通量与成本控制等。基因行业尚未真正实现 TLA。

PCR 相对集成度高，操作相对简单，自动化较为成熟，可以参考如下系统：

图 91：PCR 自动化产品举例

企业	自动化 PCR 平台	注册号
罗氏	全自动核酸提取纯化及医用 PCR 分析系统 cobas® 6800/8800 Systems	国械注进 20183400202
碧迪	BD MAX 全自动核酸提纯及荧光 PCR 分析系统 BD MAX Instrument	国械注进 20143225420
赛沛	全自动医用 PCR 分析系统 GeneXpert Infinity System	国械注进 20153221448
安普利	全自动核酸提纯及荧光 PCR 分析系统	国械注准 20153220949
之江生物	全自动核酸提取纯化及实时荧光 PCR 分析系统	国械注准 20223220432
华大因源	全自动医用 PCR 分析仪	国械注准 20233221432

信息来源 / 基因慧

NGS 自动化自 2020 年前后加速。部分机构探索级联自动化，推出“无人值守”流水线产品，代表性产品包括诺禾致源的柔性智能交付平台 Falcon，百迈客的“百灵 BL2000”，华大智造的 MGIGLab 等。其他绝大部分 NGS 自动化和智能化主要集中在样本分杯、核酸提取、建库等单个环节的单机自动化。

相对硬件单机自动化和软件自动化，特别是生物信息分析的自动化要求更高，但是智能化不可或缺的基础。生物信息自动化代表平台包括开放平台 Galaxy 生物信息云平台（<https://usegalaxy.org/>）和商业化公司 DNAnexus, Seven Bridges Genomics (Velsera)。DNAnexus 2022 年完成由黑石领投的 2 亿美元 H 轮融资。国内有 BGI Online、百迈客云、携云启源等商业化云分析平台。

图 92：测序实验室自动化及产品举例

环节	样本分杯	核酸提取	文库制备	测序	生物信息分析
环节自动化	MGISTP-7000 (华大智造), cobasp612 (罗氏), ES96 (伯杰)	KingFisher (赛默飞), ANDiS (思路迪)	Magni (Agilent), AVENIO (罗氏), DNBeLab-D4 (华大智造)	DNBSEQ-T7, NovaSeq X, MinION, Sequel, AVITI	DNAnexus, SBG, BGI Online, BaseSpace, GCBI, BMKCloud, Omicshare, 星云基因, GeneDock, Ztron 数据分析一体机 (华大智造)
工作站自动化	Genexus (赛默飞), MGIFLP-L50 (华大智造)				
级联自动化	百灵 2000 (百迈客), MGIGLab (华大智造)				
	“云智一号” (星云基因), Falcon (诺禾致源)				

信息来源 / 基因慧

2022 年以来，提供 NGS 自动化智能化技术支持的企业开始走向台前，独立发布产品或解决方案。代表企业包括铂金埃尔默、汉赞迪、耐优生物、中析生物等。

目前 NGS 自动化智能化厂商集中在机械自动化，需要更多尖端创新技术来赋能基因上游生产降本增效。例如电润湿技术，没有机器人技术的传送带，通过几毫米的电极操纵液滴形式的流体移动、合并或分裂。代表机构包括专注于基因组领域数字流体平台 Volta Labs 公司，2020 年推出数字微流体系统的 Miroculus 等。

图 93: 生命科学自动化服务的企业举例

企业	总部	成立时间	合作方	备注
铂金埃尔默	美国	1937	百迈客, IDT 埃德特等	全球生命科学、光电子学和分析仪器制造商。分拆生命科学板块 Rewity
Volta Labs	美国	2018	Element Biosciences, Watchmaker Genomics, IDT,	专注基因组领域数字流体平台, 孵化自 MIT。2022 年初完成 A 轮 2000 万美元融资, 多家海外基因机构高管投资
汉赞迪	上海	2020	飞朔生物, 迪谱诊断 奥测医学, Nanocollect, 青软青之软件	致力于高通量及自动化仪器和系统开发。2022 年完成近亿元首轮融资, 比邻星与高瓴共同领投
青元开物	北京	2021	吉因加, 元育生物	自动化智能化生物样本前处理。2022 年完成数千万元天使轮和 Pre A 轮。2024 年完成数千万元 Pre A+ 轮
中析生物	苏州	2014	-	移液工作站、注塑加工等自动化。2024 年完成 Pre-A++ 轮融资
耐优生物	上海	2016	-	生命科学液体预处理等自动化设备

信息来源 / 基因慧



## 4.7 生物信息分析工具及数字技术

生物信息是反映生物状态和方式的信息。生物信息学（Bioinformatics）是一门通过信息科学与技术来加工、存储、分析和解读生物信息的交叉学科。生物信息分析是基于生物信息学及相关工具对生物数据进行分析的学科。限于篇幅，本章节主要阐述基因数据分析，特别是当下热门的生物信息分析工具以及与之结合的云平台、高性能计算、人工智能等数字技术。。

基因行业的本质是生物信息的获取、解读、改造以及从头设计和合成。由于其复杂性及合规化要求，发展了 20 余年的基因产业仍处于早中期阶段。然后这不妨碍它沿着经济逻辑不断扩大市场：数据库和样本库构成生产资料，算力构成生产力，而应用和决策部门则负责调整生产关系。算力包括生物信息分析及数字技术，而基因大数据包括数据库和样本库。

图 94：基因行业生产资料和生产力的示意图



信息来源 / 基因慧

由于阈值、数据库以及细分应用场景的不确定，目前生物信息分析是自动化相对最不成熟的环节之一，但主要分析步骤具有共性（个性化分析及高级分析除外）。

图 95：基因领域生物信息基础分析环节

领域	生物信息分析的主要环节
基因检测	数据预处理、序列比对、变异检测、变异注释、数据解读、数据存储和管理等
基因编辑	gRNA 设计、编辑效率评估、脱靶分析、序列比对、变异检测和注释等
基因合成	序列设计与优化、寡核苷酸库设计与合成、组装策略分析、质量控制等

## 信息来源 / 基因慧

生物信息分析工具包括操作系统、编程语言、软件及流程、数据库、算法等。

● **Linux 操作系统：**基于基因数据的特性，生物信息分析一般在 Linux 系统上进行，需掌握基本的操作命令（例如 ls, rm, grep, sed, awk, sort, chmod 等）。

● **编程语言：**常用的脚本语言包括 R、Python、Perl、Ruby，用于文本处理、统计分析 & 绘图。高级编程语言（C、C++ 等）则用于算法设计及计算。

● **软件及流程：**需要熟悉业内成熟的通用软件工具，如数据预处理工具 FastQC、Picard，序列比对工具 BWA、SOAP，序列变异检测工具 Samtools、GATK，以及变异注释工具 ANNOVAR、VEP 等。根据需求逻辑，通过编程语言调用基因数据、软件及自定义命令，可以形成相对标准的分析流程，代表性流程包括 GATK 工具包等。

● **数据库：**了解公共的核酸、蛋白质等参考序列数据库和注释数据库。

● **算法设计：**通过 Github 等开源社区了解主要算法，设计生物信息软件，例如贝叶斯算法、基因组组装算法、序列比对算法、聚类算法、动态规划算法和深度学习等。

生物信息分析技术迭代主要来自科研机构的推动，特别是英国的威康桑格研究所（The Wellcome Trust Sanger Institute）、美国的布罗德研究所（Broad Institute）、我国的国家生物信息中心和华大生命科学研究院等。由于生物信息是共性技术且商业服务没有标准化，一般基因公司均配备相应团队。生物信息赛道的企业拓展其他服务，代表公司包括华大基因、诺禾致源、星云基因、Qiagen、Eagle Genomics 等。

由于基因数据规模庞大，数据计算、整合和管理的复杂度高，同时又具备结构化及强关联性等特点，生物信息技术和数字技术的结合变得尤为重要。近年来，全球头部数字技术公司（谷歌、亚马逊云、微软云、英伟达、阿里云、华为云、腾讯健康、火山引擎、百图生科等）纷纷投入到生物信息产品的研发中。这一蓝海市场具备百亿元级的规模，需要

更多创新的爆款产品，包括更便捷的一体机、更综合的数据分析平台、合规的数据交易平台等，以满足市场需求。（详情见基因慧曾发布的《基因大数据智能生产及分析行研报告》，欢迎合作联合发布相关蓝皮书）。

图 96：生物信息分析相关的数字技术举例

代表应用	简介	代表公司
高性能计算	通过 GPU 和 FPGA 等实现大规模并行计算和硬件加速	英伟达、英特尔等
云计算	动态配置计算存储资源，共享数据库、软件及流程等	DNAexus、SBG 等
人工智能	通过深度学习等算法，挖掘基因数据来洞察新的发现	Deep Genomics, SOPHiA 等
区块链	基于区块链技术进行数据确权和合规共享	Nebula, EncrypGen 等
知识库	通过信息流、大数据和 AI 等建立知识图谱和辅助决策	VeIsera, 聚道科技等

信息来源 / 基因慧

## 4.8 数据库、样本库和大型人群队列

通常的基因库包括基因数据库（“干库”）和生物样本库（“湿库”），是基因领域的核心生产资料和生物资源；大人群队列是构建基因数据库和样本库的重要形式。2016年以来，我国在基因领域加速投入大人群队列、数据库和样本库建设，在疾病组学基础研究和区域数据中心建设方面沉淀了一定的成果，亟待进一步的成果转化，特别是合规共享的行业公共数据库和样本库等。以下简要概述基本框架。

### （1）数据库

基因数据库通常包括 DNA 序列、RNA 表达数据、蛋白质序列及结构数据。数据格式以文本为主，也包括医学影像等其他新型格式。业内权威的基因数据库包括：

- 美国国家生物技术信息中心（National Center for Biotechnology Information, NCBI）
- 欧洲生物信息学研究所（European Bioinformatics Institute, EBI）
- 日本 DNA 数据库（DNA Data Bank of Japan, DDBJ）
- 国家生物信息中心（CNCB）和深圳国家基因库（CNGB）

不同于一般数据库，基因数据库是业内数据存储、搜索、注释的重要工具，要求权威、标准化及通用性。以相对成熟的 NCBI、EBI 和 DDBJ 为例，常用功能包括：

- 数据的结构化和标准化，用于数据交换和分析。例如 DDBJ 通过 Sakura 和 MST 工具来实现与 NCBI 和 EBI 每日交换更新，保障数据来源与交叉引用。
- 开放访问，允许科研人员自由下载和使用数据。
- 专家注释，确保数据的质量和准确性。
- 搜索和比对工具，例如近似序列比对搜索工具 Blast，文献搜索工具 PubMed。

基因数据库的通信对于数据的共享和利用至关重要。例如，DDBJ 建立了简便且易操作的 SOAP（simple object access protocol，简单对象访问协议）服务器，独立于平台和语言，基于 XML 协议，允许不同操作系统和编程语言的应用程序互相通信。

以上数据库通常包含一级数据库和二级数据库：一级数据库包含直接从实验获得的原始数据，这些数据具有很高的科学研究价值，是样本库和大人群队列研究的基础；二级数据库是在一级数据库基础上衍生而来的，包括对原始数据的分析、整理和分类，以支持进一步的研究和应用。

在中国，早期主要集中在二级数据库的研究方面，2016年以后，开始建成深圳国家基因库（CNGB，<https://www.cngb.org/>）和国家生物信息中心（CNCB，<https://www.cncb.ac.cn/>）相继建立。据公开信息，国家生物信息中心归档数据 52.3PB，其生物大数据云计算平台运算峰值 275 TFLOPS（每秒浮点运算次数），而深圳国家基因库已归档超 13PB 多组学数据。目前，我国的基因数据库初步建成，仍需进一步规范和加强协作；并从基础研究上探索与国际核苷酸序列数据库协作组织（INSDC）的交互，形成更实用、更开放、更权威的行业公共平台。

除了公共数据库，基于大型科研项目积累的专门数据也在建设中，对于基础研究、应用研究和区域产业发展具有重要的价值。例如，针对特定研究（例如代谢组数据库 ChinaMAP）、特定疾病（肿瘤基因数据库 TCGA）或特定区域（例如国家海洋渔业生物种质资源库）的数据库。

## （2）生物样本库

生物样本包括生物大分子（DNA、RNA、蛋白质等）、体液（血浆、血清、全血、组织液等）、细胞、组织和器官等。生物样本库又称生物银行（Biobank），是一个标准化采集、预处理、存储、分发生物样本的机构。它是基因等生命科学领域重大基础工程，属于国家的战略性生物资源，并在人类遗传资源管理的重要领域。

生物样本库一般包括样本接收区、预处理区、保存区、自动化存储区、办公区等，基本配备包括样本制备设备、样本储存冻存管、低温保存设备、信息管理系统、数据安全系统、双电路系统、环境（温度/湿度/空气等）监控等。其中样本处理区配备生物安全柜、核酸提取仪、核酸分析系统、PCR 仪等样本提取以及质量控制设备。保存区配备多个温层的超低温冰箱和液氮罐（4℃、-20℃、-80℃和 -196℃液氮等），用于样本的长期保存。

生物样本库的建设是多组学重要路径，通过整合基因组与表型组、代谢组、细胞、影像等等数据，推动生命组学信息的研究和应用。

全球生物样本库代表是英国生物银行（UK BioBank，<https://ukbiobank.ac.uk/>），率先共享大规模样本信息，极大地推动全球基因组研究。数据云平台入口为 <https://ukbiobank.dnanexus.com/landing/>。超过 90 个国家的 30000 多名研究人员获得批准来访问数据，并基于数据发表了 9000 多篇经同行评审的研究文章。

图 97: 英国生物银行重要进展节点简介

时间	重要里程碑	代表科研成果
1998 年-2003 年	1998 年提出概念, 2003 年正式确立	/
2003 年-2006 年	完成实验设计、伦理审批以及架构等准备, 2006 年启动	/
2006 年-2010 年	采集了 502,000 名 40-69 岁参与者的生物样本	/
2012 年	对外开放 (研究使用)	/
2013 年-2015 年	收集 100,000 名大脑、心脏和腹部扫描影像表型	PMID: 37262162
2021 年	公布了 20 万人全基因组数据, 12 万余人代谢组数据	PMID: 36138150
2022 年	公布了 454,787 名外显子组测序数据	PMID: 34662886
2023 年	公布了近 50 万人的全基因组数据	DOI:10.1101/2023.12.06.23299426

信息来源 / 基因慧

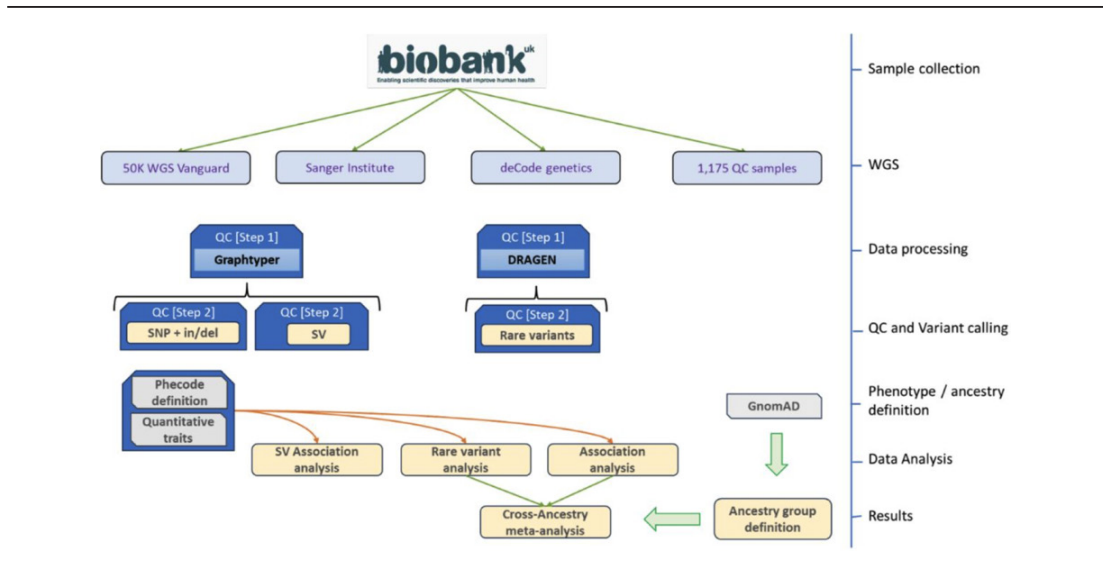
UK Biobank 计划收集的数据类型包括以下几个主要类别 (DOI:10.19300/j.2022.Z19476) :

- **基线数据:** 初次采集的数据, 包括知情同意书、调查问卷、认知功能测试、面试者问卷、血压、体格数据 (身高、臀围、腰围、生物电阻抗测量、握力、左侧足骨超声、肺活量) 以及生物样本 (血样、尿样、唾液) 采集等。后续增加了心理评估、听力测试、脉搏、双侧足骨超声、饮食问卷、视觉、体力、活动数据等。

- **增强数据:** 用于校正基线数据的准确性和提高数据的丰富性, 选择部分有代表性的亚组进行评估, 包括: 基线信息的随访、24 h 回忆饮食问卷、职业健康问卷、家庭位置调查、视网膜眼底照片、外显子组数据、医学影像数据 (包括颅脑、心脏及腹部 MR 检查、全身双能 X 线检查及颈动脉超声) 等。

- **随访数据:** 在获得参与者的知情同意后, 调阅参与者在英国医保系统中的健康医疗记录, 包括: 家族史、医学检查报告 (影像报告、血液检查等)、环境暴露因素 (服药史、职业健康等) 以及健康相关事件等 (入院、出院、癌症或死亡等)。

图 98：英国生物银行的全基因组数据研究框架



信息来源 / DOI: 10.1101/2023.12.06.23299426

用 GraphTyper/DRAGEN 质控，检测基因变异（SNP/InDel/SV），确定变异相关表型，进行跨人群荟萃分析。

根据基因慧参与撰写的《临床生物样本库的探索与实践》，生物样本库建设涉及整体规划、基础建设与保障、全流程建设和管理、信息化建设、质控体系、标准体系、伦理建设等。我国已公布的生物样本库及平台代表包括：

- 国家生物信息中心生物样本数据库（BioSample）
- 国家基因库样本信息共享平台（EBB）
- 国家干细胞资源库
- 国家呼吸系统疾病临床医学研究中心生物样本库
- 国家医疗健康大数据（东部）中心
- 北京生物样本资源库
- 北京协和医院临床生物样本库
- 清华大学临床生物样本资源中心
- 北京安贞医院的心血管样本库
- 北京友谊医院生物样本库
- 中国嘉道理生物银行
- 上海张江生物银行

- 广东省中医院生物样本库
- 深圳国家基因库
- 国家海洋渔业生物种质资源库
- 青藏高原国家生物种质资源库
- 中国人肠源模式菌种库
- 北京脑科学与类脑研究中心
- 江苏省农业种质资源综合基因库
- 全球动植物种质资源鉴定评价及确权交换中心

近年来，随着医疗大数据、基因组学、代谢组学和表观遗传学等领域的快速发展，越来越多的科研学者意识到生物样本库作为集成基础研究与临床应用的重要技术载体，通过将临床表型数据与遗传数据进行有机整合，形成以研究个体为单位的生物医学信息资源平台，为医学发展提供了重要的基础战略资源。我国的生物样本库建设目前仍处于初步阶段，主要集中在少数地区，生物样本资源相对分散，需要进一步充分地共享、利用和转化。建议进一步提升对样本库的重视及人才培养，在现有标准和指南的基础上出台相关实施细则，汇聚生物样本资源并从区域、行业、疾病等层面逐步建立通用的共享平台。

### (3) 大型人群队列

从2016年到2018年，在奥巴马政府提出“精准医学（Precision Medicine）”计划（后来更新为“All of Us 全民健康”）后，我国也启动了“精准医学研究”重点专项研究，该专项研究资助了100多个项目总投资投入约13亿元。其中，相当大比例的资金用于支持由十多个大型人群队列组成的中国百万人群队列计划（PMID: 35768593）。该计划采用了基因测序等新兴技术和指标，推动精准医学的发展。。

队列研究（Cohort Study）是流行病学研究方法的一种，属于分析观察性研究（相对实验性研究而言）。它通过观察暴露组与非暴露组的疾病等研究对象的情况，在循证医学中被归类为II级证据（证据可靠性有I~V五个水平），仅次于随机对照试验。从数据获取时间分类，队列研究包括前瞻性队列研究（入组后的特征观察）、回顾性队列研究（历史数据回顾）和双向性队列研究（回顾性队列基础上前瞻性观察）。从入组人群来分类，队列研究包括自然人群队列、疾病队列、出生队列等。队列研究周期长，需要选择大规模人群、明确暴露因素、度量指标、跟踪记录和分析关联关系等。



队列的成果包括建立生物样本库和数据库，并基于数据挖掘获得人群内和人群间遗传知识库。这些知识库是疾病靶点发现、群体健康基线建立以及公共卫生管理等重要的参考依据。

在基因研究领域，最早开始大型人群研究的是冰岛。冰岛的地理隔离、较少的人口总量、丰富的家族遗传谱系数据及较完备的卫生服务系统是基因队列研究的重要基础。1998年，deCode Genetics 率先启动了冰岛基因组计划。同年，冰岛通过卫生部门数据库法案（Health Sector Database（HSD）Act），授权建立国家基因数据库。

- 1998年，招募104,220名冰岛志愿者，获得血液样品进行基因分型；整合参与者一级与二级亲属的基因型，并结合表型和家系分析；

- 对参与 deCODE 疾病项目的 2,636 名冰岛人进行全基因组测序；

- 2015年，deCODE公司在 Nature Genetics 上发布了四篇冰岛基因组的研究成果。

较知名的队列研究（及其生物样本库）是 UK BioBank 和 All of Us 项目，基因慧整理如下。此外，2002年，加拿大的 CARTaGENE 项目联合 8 个国家的基因组双胞胎项目、爱沙尼亚基因组和英国生物银行等创建了大型人群基因组联盟（Public Population Project in Genomics）（www.p3g.org），随后 17 个成员国和国际组织联合建立了生物银行和生物分子资源研究基础设施 BBMRI-ERIC（www.bbmri-eric.eu）。

图 99：UK BioBank 和 All of Us 项目简介

	UK BioBank	All of Us
启动时间	2006年（2009年开始招募）	2015年（2016年开始招募）
启动资金	2.21 亿英镑	1.45 亿美元
牵头机构	英国卫生和社会福利部（DHSC）、惠康基金会和四家制药公司	美国国立卫生研究院（NIH）下属的国家医学科学院及国家生物技术信息中心（NCBI）
样本	生物样本（血液、尿液和唾液）、全身扫描数据、病史、健康、生活方式数据等	生物样本、基本健康数据、体格检查数据、EHR 以及数字化健康数据（可穿戴设备）等
近年成果	2021年初发布了约 20 万人的全基因组数据，2023年11月发布近 50 万人的全基因组数据。基于数据已发布 9000 多篇研究文章	2024年2月发表 24.5 万名人的临床级 WGS 数据，重现 118 种疾病的基因型-表型关联。基于数据已发布了 1000 多篇论文
共享数据	<a href="https://biobank.ndph.ox.ac.uk/showcase/">https://biobank.ndph.ox.ac.uk/showcase/</a>	<a href="https://www.researchallofus.org/">https://www.researchallofus.org/</a>

信息来源 / 基因慧

我国大型人群基因队列研究从 2004 年开始加速，并在 2016 年达到峰值。这些研究主要包括基础研究重大专项以及地方政府民生项目两大类（大型项目兼具二者特点）。通过这些项目，我国积累了百万级的基因样本，建立了区域内的科研平台，并发布了一系列科研论文。然而，业内亟待一个通用的、公开的、规范的大型人群队列平台，来汇聚科研人才充分挖掘数据价值。

图 100：大型人群基因队列项目举例

名称	周期	入组	合作机构	备注
中国慢性病前瞻性研究 (CKB 队列)	2004-2015	51.2 万	北京大学	<a href="https://ckbiobank.pku.edu.cn">https://ckbiobank.pku.edu.cn</a>
泰州人群健康跟踪调查 (泰州队列)	2007-	> 20 万	复旦大学	<a href="https://fdtz.ihs.org.cn">https://fdtz.ihs.org.cn</a>
广州出生队列研究	2021-	>10 万	广州市妇儿中心	<a href="http://www.bigcs.com.cn">www.bigcs.com.cn</a>
中国新生儿基因组计划	2016-2021	10 万	复旦大学附属儿科医院	/
中国十万例罕见病患者 全基因组测序计划	2021-	/	华西医院 华大智造	/
UK BioBank	2006-2010	~50 万	Illumina, DNAnexus	<a href="https://ukbiobank.ac.uk">https://ukbiobank.ac.uk</a>
All of Us	2018-	>75 万	Illumina Mayo Clinic	<a href="https://go.joinallofus.org/">https://go.joinallofus.org/</a>
Estonian Genome Project	2000-2018	10 万	EGeen International	<a href="http://www.biobank.ee">www.biobank.ee</a>
Iceland's Genome Project	1998-2012	~10 万	deCODE Genetics	<a href="https://decaf.decode.com">https://decaf.decode.com</a>
BabySeq	2013-	/	BWH MGH	<a href="https://www.babyseqproject.org">https://www.babyseqproject.org</a>

信息来源 / 基因慧整理

第五部分

# 产业链供应链图谱

---



大部分基因检测是体外诊断的工具逻辑，基因治疗是生物医药逻辑，基因合成是工业制造逻辑，各有不同。同时，产业的应用基础类似，基本离不开基因测序、基因编辑、基因合成等底层共性技术，基因数据库和样本库等核心生产资料，数字技术平台的算力。基于此，基因行业不断演化和衍生出新产品，来满足市场需求和拓展应用边界。

基因产业链发展的策略，包括基于基因技术的纵向策略和面向用户的横向策略。纵向策略方面，有基于甲基化检测技术发展肿瘤早筛等的鹧远生物，基于单细胞测序发展到空间组学的墨卓生物；横向策略方面，有面向儿童遗传病需求发展新生儿筛查、遗传病/罕见病诊断及功能验证服务的赛福基因，面向综合需求从基因检测、基因治疗发展到基因合成设备的华大智造、赛默飞等。

在上游核心供应链中，大部分生产平台面向不同的基因技术应用领域提供通用服务，例如探针设计的产品用于基因测序和基因合成，测序服务面向检测的生产和合成中验证环节，基因大数据平台和数字技术平台面向所有基因领域。上游决定着核心成本以及应用方向，在产业中占据着主导地位，集中度高。

在中游，因为产业逻辑不同，除了寡头企业，大部分企业侧重基因检测、基因治疗和基因应用其中之一技术场景，或者儿科、产科、肿瘤科、科研、农业、公卫等不同应用场景，最终在市场成熟时期成为细分领域的龙头企业。基因慧预计，未来5-10年内，每个细分赛道的容量可沉淀出3-5家基因企业。目前中游受上游成本、下游渠道应用及市场政策制约，未形成头部机构，面临现金流挑战；国内市场尚未饱和但受到相关因素制约且产品差异化小，优质产品厂商采取出海等策略维持运营。

在下游，因为尚未成熟，往往围绕市场准入的品类和科研合作来开展应用，对机构用户和渠道依赖性较强，包括民生、科研、医药、大健康、农业、工业等。未来需进一步科普推广技术，加速出台政策、规范、指南和实施细则来引导产业应用和规模化发展，优化市场运营策略来加速基因大数据合规利用等。

在产业图谱中，基因慧还列明了未来基因技术及产业发展方向，即综合基因检测、基因编辑和基因合成技术，产生并融合成生命组学数据，与狭义的大数据、数字技术和新材料等结合，发展数字生命健康产业（生物经济的高级形式），这将成为寡头并购思路和区域发展的重点方向之一。

## (2) 基因检测产业链及供应链

图 102：基因检测产业图谱



信息来源 / 基因慧

目前基因检测产业链供应链基本完备，进入成长期的中期阶段，产品呈现同质化竞争阶段；整体上供大于求，但新兴市场存在较大的未满足的需求空间；市场出现了一定的集中度，同时伴随新型技术和产品的加入，市场格局仍在动态变化中。

上游，是基因检测产业供应链核心，受到产业政策扶持和资本注入。在原料方面，除了赛默飞（Thermo Fisher）、安捷伦（Agilent）等寡头企业，技术和品类体系的完善催生出诺唯赞、翌圣生物、康为世纪、菲鹏生物等国产企业。由于峰值时的产能扩张目前出现一定的过剩和低价竞争局面。设备方面，qPCR 仪在快速检测领域占据主导地位，除了伯乐（Bio-Rad）、凯杰（QIAGEN）外，国内的宏石、雅睿生物、博日科技等 qPCR 厂商协同艾德生物、之江生物的诊断试剂快速发展；永诺生物、新羿生物等国产机构的 dPCR 产品开始进入市场。上游发展速度最快的是测序仪，在因美纳（Illumina）十年推广 NGS 的基础上，以华大智造为代表的国产 NGS 测序加速全基因组成本到达百美元级；在太平洋生物（PacBio）、牛津纳米孔（ONT）的打开市场基础上，以齐碳科技为代表的国产纳米孔测序加速长片段测序应用；目前测序仪领域集中度较高，在成本、周期、准确性等方面稳步迭代。同时，2023-2024 年值得关注 Element Bioscience 以及 Ultima，在数据质量、灵活测序架构等方面创新加速良性竞争，华大智造正式进入纳米孔测序领域等。真迈生物、赛陆医疗、今是科技、铭毅智造等一批国产化测序仪涌现，在不同地理区域角逐本土龙头。除了 PCR 和测序之外，基因芯片、核酸质谱、光学图谱等技术在市场上发挥着互补的作用。

图 103：主要上市的测序仪公司的 2023 年装机台数及营收

公司	华大智造	因美纳	牛津纳米孔	太平洋生物
2023 年装机台数	854 台	352 台 NovaSeq X	700 台 P2 Solo	173 台 Revio
2023 年营业收入	29.11 亿元	45 亿美元	1.697 亿英镑	2.005 亿美元

信息来源 / 各公司公开财报

中游，除了科技服务、生殖健康等少数应用进入成长期，大部分仍处于导入期，特别是罕见病诊断、肿瘤基因检测、生物育种等方面属于战略性亏损阶段的增长型产业，亟需产业政策和投资的支持。中游大部分导向临床市场，目前市场准入的相对滞后和方向不明确阻碍终端应用进程，传导到产业端的业绩疲软，叠加资本寒潮，中游遭遇较大的低谷期。不良资产出清后或加速良性秩序建立，但低谷周期过长将加大对产业生态的破坏，特别是在下游医疗、农业以及公共服务等大数据积累后的转化阶段。另一方面，鹧远生物、赛福基因、微远基因、杰毅生物获得亿元人民币量级的融资，显示出地方政府及战略资本对于优质产品长远战略布局。详情见本报告其他部分。

下游，基因检测应用主要面向未来健康和未来农业，应用场景首先集中在医院、体检中心、健康管理中心等医疗健康机构，其次是科研院校等，在农业和工业部分尚未大规模展开，存在较大的未满足需求的市场。

### (3) 基因治疗产业链及供应链

图 104：基因治疗产业图谱



信息来源 / 基因慧

基因治疗产业链整体处于成长期的早期阶段。作为医药产业逻辑，全球进入市场的狭义基因治疗产品约 50 种，2005 年以来我国尚未批准一例基因治疗产品（不包括 CAR-T），目前供不应求；同时，2023 年我国登记的细胞和基因治疗临床试验达 81 项，较 2022 年增长 76%，具有较大增长潜力。

在产业结构中，目前产业集中度较大。例如上游，我国基因治疗企业约超过 90% 集中在原料生产，而基因编辑技术依赖于 Editas Medicine、Beam Therapeutics 等海外机构的授权；在中游产品开发领域，我国基因治疗企业超过 80% 属于生物技术企业（集中在眼科以及地中海贫血等患者基数较大的适应症），基因治疗产品研发的药企集中全球十大药企。

在定价方面，由于基因治疗药物开发链条长、技术要求高，而患者基数少，对比 CAR-T 疗法 20-50 万美元一针，基因治疗定价一般在 300 万美元以上，目前基本没有医疗保险覆盖。选择针对罕见病的“孤儿药”成为部分药企的应对策略之一。

乐观的是，包括我国在内的各国产业政策积极引导和支持基因治疗产业，特别是针对罕见病等领域。未来，面对临床特别是遗传病患者的需求，亟待更多的基因治疗产品上市实现精准的治疗，追溯产品开发及产业，基因治疗产业的上游核心技术以及研发平台需要进一步迭代来降低开发成本，辅助以产业政策特别是资本相关政策来加快发展基因治疗产业。

#### (4) 基因合成产业链及供应链

图 105：基因合成产业图谱



信息来源 / 基因慧



严格地说，基因合成尚未形成产业规模，但作为万亿元合成生物产业的上游底层共性技术。因此，这里以合成生物产业链及供应链简要分析。

合成生物的本质是模拟生物合成，结合工程学及质量管理的思想，形成“设计—合成—测试—学习”的基本思路。传统的合成生物基于农作物残体等制备生物基材料。现代的合成生物强调非粮生物基，发展基因合成、基因编辑等底层共性技术，建立标准化、模块化的生物元件实体库和数据库、软件库，从而构建“智能化机器学习设计—自动化基因合成—高通量定量分析测试—深度学习”的新型合成生物模式。

上游，主要包括底层技术（使能技术）和原材料，包括核酸合成、基因测序、基因编辑、工具酶和蛋白原料等。其中，核酸合成是关键设备，从寡核苷酸、基因合成到基因组合成，我国达到和全球先进水平同步，核心技术集中在寡头机构。

中游，是人工生物制造平台，全球代表公司包括 Ginkgo 和 Zymergen，它们均具备数据驱动的高通量生产平台。其中，Ginkgo 在上市前完成 9 轮总计 7.98 亿美元的融资，2021 年以 SPAC 形式在纽交所上市，估值约 150 亿美元；Zymergen 在 5 轮融资中共筹得 8.741 亿美元，已经销售了超过 10 亿美元的基因工程微生物。我国合成生物中游企业分为精细生产和规模生产，代表企业包括专注生物法长链二元酸和生物基戊二胺等生产的凯赛生物，专注 PHA（聚羟基脂肪酸酯）研发和生产的蓝晶微生物和专注微生物组发掘及产业化的慕恩生物等。

下游是生产终端生物制品，应用场景包括生物医药、美容美妆、生物材料、生物农业、食品营养等。目前主要是传统头部机构通过合作、战略投资合成生物企业来形成产品耦合，提供中间体、工程菌等材料。例如 2023 年招商局集团间接持有凯赛生物的 5% 股份，并达成 2023–2025 年三年采购凯赛生物的生物基聚酰胺树脂产品不低于 29 万吨的合作；慕恩生物于 2024 年完成国投聚力独家投资的 3 亿元 C+ 轮融资，与先正达集团、富美实、安道麦等农业领军企业达成合作。

目前合成生物的产业生态在建设之中，超过 50% 的企业处于初创阶段，但基本形成具备关键环节的产业链。在未来技术驱动及产业链完善基础上，市场规模可达到万亿美元级别。

## 5.2 技术及产业创新案例

在基因技术产业化进程中，企业是创新主体，在产学研用协作基础上，牵引前沿技术和工具的迭代，从应用需求出发发展行业共性技术平台和关键产业链供应链。本章节介绍在技术及产业创新中分别从上中下游遴选的优秀企业案例，包括星云基因、华大智造、赛福基因、鸚远生物等。

### 5.2.1 星云基因：数字化基因检测与解决方案



#### （1）概述

星云基因是国内基因检测领域产业数字化的先行者，是国内领先的可提供全流程数字化基因检测服务的公司，致力通过生物技术（BT）与信息技术（IT）融合发展，推动基因行业的产业数字化，积极响应“健康中国 2030”行动。星云基因打造了国内领先的全自动柔性基因检测生产交付系统“云智一号”，可实现样本从处理、检测到报告出具的实验室全自动化和智能化，检测通量可达到单日 20 万管样本。星云基因完成了 14 座城市超 200 台健康自助小屋的布放，推动数字化生命科学技术惠及民众健康。星云基因不断拓展市场边界，响应市场未被满足的需求，将数字化基因检测服务推向大众市场。

#### （2）核心技术及产品创新

星云基因在肿瘤防治、感染防控、遗传筛查、健康管理和个性化用药基因检测等多个业务板块开展了全面覆盖人类生命周期的精准医学基因检测服务，并打造“检测自动化”、“报告智能化”、“渠道网络化”、“用户信息化”和“治理数据化”，有效支撑星云基因开展感染防控基础研究与应用服务、临床与健康基因检测服务、肿瘤防控及转化医学类服务等，从技术、生产及终端三方面实现降本、提质、增效的目标；以全自动化智能生产线、自助样本采集终端等为代表的精准医学综合解决方案产品，全面赋能产业数字化升级。

## ① “健康自助小屋”

星云基因与中日友好医院国家呼吸医学中心合作，联合研发出智能化自助采样终端——“健康自助小屋”，面向基层医疗卫生机构，以 5G+ 智能物联网控制模式，提供 24 小时样本自助检测服务，实现用户信息化及渠道网络化。

图 106：星云基因的“健康自助小屋”



信息来源 / 星云基因

该智能化自助采样终端目前已获得国家二类医疗器械注册证、国家发明专利 6 项、CNAS 认证、3C 认证、CAP 认证等多项权威认证，是先进的 5G 设备终端；作为哈尔滨“5G+ 健康管理平台与应用”项目的示范工程之一，现已由政府引领，布放至区域基层医疗卫生服务机构，助力推进智慧医疗的建设。

图 107：星云基因的“智慧型终端系统”的特点

## 智慧型终端系统 免除您的后顾之忧



信息来源 / 星云基因

该终端具备身份识别、AI 采样动作识别、样本自动回收、耗材自动供应等功能，可实现 24 小时无人自助采样，同时结合平台端完善的物流管理体系，将样本快速送达实验室。受检人员可通过配套的线上平台实现预约、缴费、跟踪检测进度、获取检测报告等便捷服务，方便大众就近进行自助检测并获得检测结果。

## ② “云智一号”

基于基因数据分析大量步骤依赖人工的需求和数据孤岛的痛点，星云基因借助信息技术与生物技术融合的思路，实现对检测全流程数字化、自动化和智能化的革新，打造了国内领先的全自动柔性基因检测生产交付系统“云智一号”，可实现样本从处理、检测到报告出具的实验室全自动化、信息化和智能化管理模式，检测通量可达到单日 20 万管样本，并可将实验室人工成本降低至传统实验室的 10% 以下，缩短检测交付周期，显著地降本增效，推动基因检测更快地普惠人民群众的医疗健康。

图 108：星云基因的全自动柔性基因检测生产交付系统“云智一号”



信息来源 / 星云基因

“云智一号”项目相关的多项专利技术 (CN115599037A 等) 已获得国家发明专利授权，涵盖了实验室设备的自动化操作从监控、样本到生物特征信息的处理等多方面，为基因行业发展注入数字化创新技术新动能。

### （3）合作成果案例

星云基因已与国家癌症中心、国家呼吸医学中心、国家心血管病中心、中国人民解放军总医院、北京协和医院、哈尔滨医科大学附属第一医院、黑龙江省疾病预防控制中心等 400 余家医疗机构建立合作，同时与哈尔滨工业大学、重庆大学等知名院校及当地政府达成深入合作，共同研发并推广医疗健康全生命周期的基因检测。

#### ① 肺癌易感基因筛查助力“移动戒烟项目”

在 2023 年世界无烟日，星云基因参与到由中日友好医院、中国戒烟联盟、世界卫生组织戒烟与呼吸疾病预防合作中心主办的“科学戒烟，远离疾病——医者引领，健康自助”主题活动中，并以健康自助小屋中的肺癌易感基因筛查首次亮相，助力戒烟困难的吸烟成瘾者通过科学自助的方式，预防疾病，科学戒烟，重获健康生活。

健康自助小屋可帮助烟草依赖者进行健康检测，了解吸烟的危害，一定程度提升患者的戒烟意愿；同时辅助移动戒烟终端，为有意愿戒烟的患者提供线上戒烟的方案。健康自助小屋可由大众 24 小时自助检测，通过咽拭子采样，既可以进行病原体的检测，又可以检测多种吸烟相关的疾病风险。健康自助小屋进行无接触式采样，在线上就可出具检测报告，方便快捷。

#### ② 校企合作，共建精准医学研究院

2023 年 6 月，星云基因与哈工大签署“精准医学产业技术研究院”战略合作，围绕先进医疗装备、信息技术支撑新药研制、人工智能大模型辅助精准医疗、远程医疗服务等诸多领域，开展前沿技术攻关与科技成果转移转化，打造集联合实验室、工程试验工厂、技术转移中心、高新技术企业孵化器为一体的联合创新平台，加速高校科研成果产业化进程。目前双方已经开始推进“临床基因测序与数据分析一体机研发”、“高通量基因检测柔性智能交付平台自动化控制系统研发”、“人工智能通用大模型辅助遗传解读系统研发”等首批合作项目。

2023 年 10 月，携手重庆沙坪坝区人民政府、重庆大学合作共建“重庆大学精准医学研究院”，预计总投资 3 亿元，星云基因领衔捐赠专项资金达 5000 万元，围绕精准医学和智慧医疗等前沿技术，聚焦科技成果转化，拓展合作新模式、新路径，促进教育、科技与经济深度集合，加快聚集重庆市精准医学产业，驱动西部地区生物经济与数字经济融合发展。

## 5.2.2 华大智造：创新智造引领生命科技



### （1）概述

深圳华大智造科技股份有限公司（简称：华大智造）专注于生命科学与生物技术领域，以生命中心法则为基础聚焦“读、写、存”三大体系核心工具的底层技术研发及产品创新，持续为用户提供覆盖生命科学研究及应用领域全场景、全生命周期、全流程的产品及工具解决方案，致力于推动以基因测序技术为核心的多组学技术在科研方向的突破以及临床应用的转化，协同上下游构建开放、合作、共赢的产业生态。截至 2024 年 6 月 30 日，公司业务遍布六大洲 100 多个国家或地区，在全球范围内设置超 10 个客户体验中心。

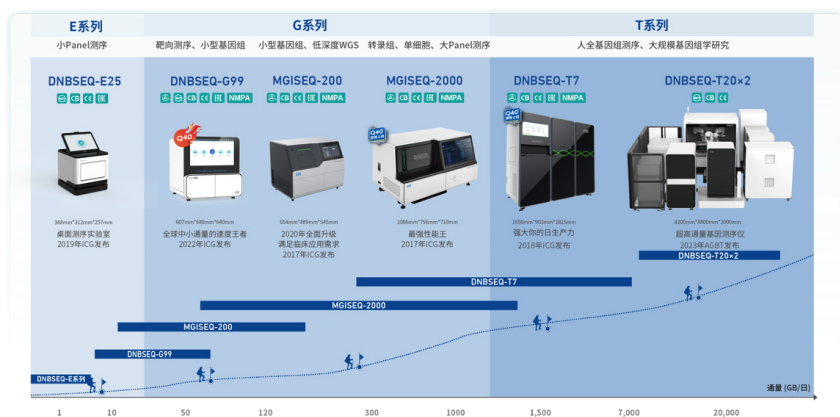
### （2）核心技术及产品创新

华大智造拥有独立知识产权 DNBSEQ™ 核心技术。基本原理是：先将 DNA 纳米球（DNA nanoball, DNB）加载到规则阵列载片并固定，然后向反应体系中添加 DNA 聚合酶、接头引物和荧光标记修饰物等测序试剂。在 DNA 聚合酶的催化下，带荧光标记的探针与测序模板结合。通过激发或自发荧光基团发光，不同荧光基团所发射的光信号被采集，并经过处理后转换成数字信号，传输到计算机处理，最终获取待测样本的碱基序列信息。

DNBSEQ™ 测序技术具有滚环复制扩增带来的低错误累积和规则阵列载片带来的信号密度高等原理性优势，实现了测序准确性高，重复序列率低，有效数据利用率高和标签跳跃少。华大智造于 2024 年初发布了升级测序试剂 StandardMPS 2.0，将 DNBSEQ 平台测序质量从 Q30（99.9%）碱基识别准确度提升至 Q40（99.99%）级别，全面开启了测序 Q40 时代。

华大智造基于 DNBSEQ™ 技术推出了“低通量—中通量—高通量—超高通量”全覆盖测序仪产品矩阵，满足不同应用场景，为基因技术的应用创造更多可能。

图 109： 华大智造全系列测序仪



信息来源 / 华大智造

● DNBSEQ-E25 作为一款小巧、轻便的基因测序仪，依靠独有的自发光技术，具备安装、维护简便等优势，能够满足移动检测部署需求。

● DNBSEQ-G99 是目前全球中小通量测序仪中短读长测序速度最快的机型之一，12 小时即可完成 PE150 测序。

● MGISEQ-200 可提供不同规格的载片及配套试剂套装，满足数据产出在 10 Gb~150 Gb 范围内的应用需求。

● MGISEQ-2000 通量灵活，每次运行支持 1~2 张载片同时上机，支持不同规格的载片独立运行；支持多种测序读长；2024 年最新发布的多重免疫荧光染拍功能使其染测模式兼具，一机两用。

● DNBSEQ-T7 测序仪作为“超级生命计算机”，支持不同测序读长，支持 1~4 张载片灵活上机，独立运行，具备 24 小时内产出高达 7 Tb 的数据量能力，适用于大型测序项目。

● DNBSEQ-T20 × 2 是一款专为大规模基因组项目而生的超高通量测序仪，采用创新的浸没式生化反应技术，并利用浸没式水镜联合 TDI 线扫相机，搭配高精度的碱基识别算法。

### （3）合作成果案例

#### ① DCS Lab 一站式平台赋能全球生命科学高效发展

2023 年 9 月 11 日，华大智造正式宣布发起面向全球顶级科研实验的计划——DCS Lab 科研赋能计划（“DCS Lab”）。DCS Lab 旨在助力全球顶级科研人员打造国际领先的、

规模化、标准化的多组学前沿实验室，推动行业在基因组学（DNA Omics，简称“D”）、细胞组学（Cell Omics，简称“C”）和时空组学（Spatial Omics，简称“S”）的创新。

以标准化的 DCS Lab 为例，面积仅需 100–150 平方米，基于包括 DNBSEQ-T7 测序平台和配套自动化设备、单细胞测序工具、时空组学研究工具在内的 DCS Lab 至少可支持每年 10,000 人次的高深度 WGS（全基因组测序），或每年 3,000 个的细胞反应数，或 480 张时空组学芯片。DCS Lab 协助科研人员同时在 DNA、细胞、组织等不同维度，对样本进行批量处理和成体系化的研究，以更快的速度和更大的规模探索科学发现和技术发明和转化，赋能全球生命科学高效发展。

图 110：DCS Lab 组学前沿实验室示意图



信息来源 / 华大智造

● 2023 年 11 月，血液学领域首座 DCS Lab 在细胞生态海河实验室正式落成。实验室拟展开全球范围内的大规模的血液肿瘤队列研究，建设全球血液肿瘤多组学数据中心。华大智造将发挥工具平台优势，助力细胞生态海河实验室共同推进血液学领域科研攻关。

● 2023 年 12 月，北京脑科学与类脑研究所引入“保藏利器”——MGICLab-LT 超低温自动化生物样本库，并串联华大智造实验室自动化平台、高通量测序应用平台，形成一站式“存储+应用”平台工具支撑，实现保藏样本的合规化、模块化、自动化、标准化、信息化、智能化的全面质量管理。

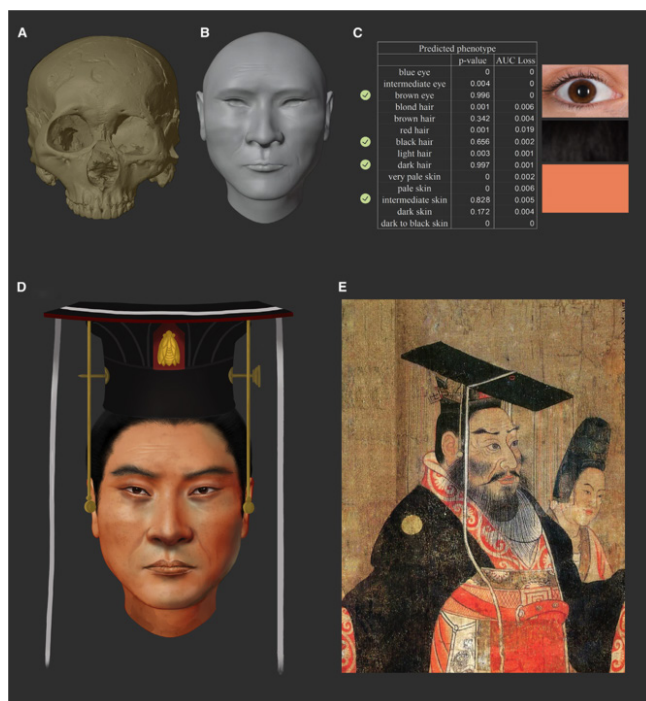


● 2024年1月，上海脑科学与类脑研究中心 DCS Lab 实验室落成。现已完成数百例样本的单细胞测序和时空组学测序工作，并已建立高效稳定的中枢神经系统单细胞核及单细胞悬液制备体系和操作规范体系，全流程本地化，对大科学计划等前沿研究项目提供迅速响应和基础支撑。

## ② 华大智造测序仪助力科技考古，“一键还原”古代帝王容貌

2024年3月28日，复旦大学科技考古研究院、生命科学学院联合厦门大学及陕西省考古研究院在 *Current Biology* 上发表研究论文。该研究以北周武帝遗骸中提取的古DNA为样本，基于探针捕获方案进行建库，运用 DNBSEQ-G99 在内源率和文库复杂度方面的优异表现，在样本上获取了约100万个可用的基因位点，成功获取武帝相貌复原的色素沉积相关位点和疾病推断相关位点，为揭示武帝面部特征、生前罹患疾病可能情况、族源分析提供了有力证据，并助力实现武帝容貌的复原。

图 111：武帝面部三维重建预计面部特征预测



信息来源 / Current Biology

### 5.2.3 赛福基因：遗传 / 罕见病精准防控与诊疗一体化领航者



#### (1) 概述

赛福基因成立于 2015 年，专注于基因大数据 AI 解析，为遗传病患者提供精准医疗服务。目前发表国际学术论文近 100 篇，获得专利与知识产权 217 项，与 500 家医疗及科研机构建立稳定的合作关系。肩负“让每一个孩子更健康”的使命，将为中国出生缺陷的防治目标而不断创新，共同加速推进罕见病药物的可及性。

赛福基因拥有美国病理学会（CAP）认证的第三方医学检验实验室和美国医学遗传学会（ABMG）临床分子遗传学资质，自建功能验证及高通量药物筛选平台，业务涵盖基于高通量测序的遗传病辅助诊断和出生缺陷三级防控诊筛产品，以及转化医学和药物研发服务，实现临床 - 科研 - 药物研发的防诊疗闭环化运营。赛福基因的以斑马鱼为核心的创新技术平台可实现高效的基因功能验证和高通量药物筛选，满足遗传病患者精准诊断的需求，助力中国临床科研进展和药物研发企业发展。

#### (2) 核心技术及产品创新

图 112：赛福基因主要提供的服务



信息来源 / 赛福基因

#### ① 增强版全外显子组测序 (Inheritable disorder enhanced WES, iWES)

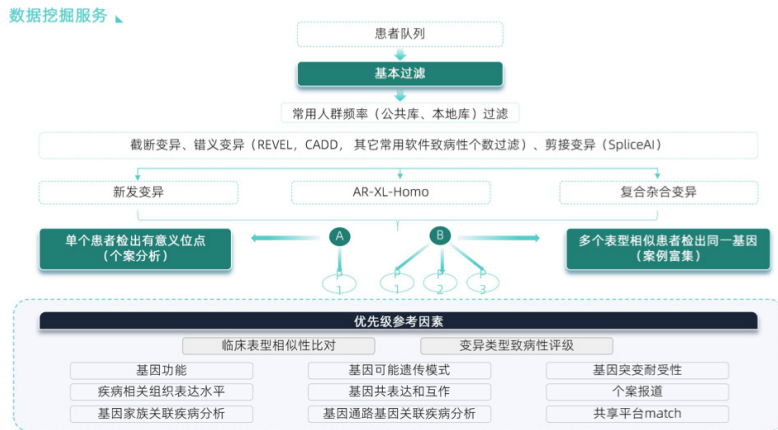
针对人类基因组约 23,000 个基因的全部外显子区及部分内含子区进行高通量测序，

辅助临床对疑难杂症进行诊断，寻找新基因或已知基因的新突变等。目前该技术在神经、内分泌、血液、泌尿和生殖等多系统疾病诊疗中得到了广泛应用。该产品通过探针优化及生信算法优化的方式，对多种不同特殊突变类型进行精准提示或报出，并涵盖药物基因组结果，提升单次检测的产出性价比；同时覆盖核基因组的 CDS 区及已知致病非编码区和线粒体基因组全部 37 个基因；8000X 高深度线粒体基因组测序，有效解读线粒体基因异常导致的脑病、肌肉病、心脏病、眼病等；可对 CNV、数十个基因的动态突变、部分假基因、NGS 检测困难但高发的致病基因和区域(例如 DMD、HBA1/HBA2、Y 染色体微缺失区域等)、>3Mb UPD 进行精准提示或报出；提供包括奥卡西平、丙戊酸等多种一线药物在内的 6 种癫痫用药提示以及生酮饮食治疗 / 禁忌相关基因检测。

## ② 数据挖掘服务

赛福基因的数据库收录了超 20 万例患者数据，其中 10 万 + 例 WES 样本，为辅助临床诊断和科学研究提供了丰富的变异数据、基因和表型数据。

图 113：赛福基因的数据挖掘服务



信息来源 / 赛福基因

## ③ 基因功能验证平台

赛福基因提供 in vivo 和 in vitro 两种功能实验平台。in vivo 平台主要使用斑马鱼模型，利用基因编辑技术将突变引入到斑马鱼中，再通过多样化的表型测试平台对斑马鱼模型进行表型分析，建立“基因型 - 表型”关联以扩充人类遗传病知识库，为寻找遗传病病理机制和治疗方法提供新路径，产生新的学术和临床价值。赛福基因的 in vitro 平台针对临床

常见突变类型，提前终止、剪切变异及错义变异，提供从分子到细胞水平的基因功能验证解决方案。通过获取患者血液或组织样本，或建立细胞过表达模型/iPSC模型，针对基因表达产物进行全方位定量，定位和定性检测，以验证变异位点的致病性。

图 114：赛福基因的功能验证平台



信息来源 / 赛福基因

#### ④ 高通量药物筛选平台

赛福基因的 ZeDisco™ 药物发现平台，前瞻性挖掘“基因型 - 表型”关联，通过多维的表型检测、高通量筛选以及 AI 技术，深度挖掘基因大数据转化价值，聚焦全新致病基因进行病理机制研究和药物筛选，加速临床前药物研发，为遗传病 first-in-class 药物研发提供独特路径。

图 115：赛福基因的药物发现平台



信息来源 / 赛福基因

## (2) 合作成果案例

### ① 婴儿发育性癫痫性脑病临床和基础研究项目

中国人民解放军总医院携手赛福基因申报的《婴儿发育性癫痫性脑病临床和基础研究》项目荣获 2022 年中国出生缺陷干预救助基金会科学技术奖“二等奖”。他们将项目研究成果进行转化，结合基因捕获测序、生物信息学、分子生物学、细胞生物学及遗传学技术，设计研发了适合中国人群的婴儿发育性癫痫性脑病检测产品并应用临床，有效地提升患儿生活质量，减轻经济负担，取得了良好的社会效益。

### ② 中国多中心新生儿遗传病基因筛查 & 阳性者随访研究

由上海交通大学医学院附属新华医院发起，赛福基因承担检测技术支持，共 7 家医疗机构联合开展的“中国多中心新生儿遗传病基因筛查及阳性者随访研究”前瞻性研究。该项目根据基因检测结果分析受试者患病风险，对阳性的新生儿召回，进一步确诊或排除疾病。对确诊患者和未排除的疑似患者进行 2 年的临床随访。观察疾病早筛查、早诊断、早治疗对患者预后的影响，该项目正在进行。

### ③ 生酮饮食添加治疗婴儿痉挛症多中心前瞻性随机对照临床研究项目

赛福基因与国内 10 家第一梯队的三甲儿童专科医院合作，开展亚洲第一项针对婴儿痉挛症的生酮饮食治疗和遗传病因学探索的前瞻性研究。赛福基因负责完成了该项目所有样本的全外显子检测及解读分析工作。通过研究发现生酮饮食对于治疗婴儿痉挛症有良好的治疗作用，也证明全外显子基因检测对于婴儿痉挛症辅助诊断的有效性。尽早精准诊断婴儿痉挛症的病因，并采取针对性的有效治疗措施，对尽早控制婴儿痉挛，改善孩子的认知和行为发育，减少药物副作用，让更多患儿走向健康生活有着重要意义。该研究《生酮饮食治疗儿童癫痫性脑病循证指南》于 2019 年 6 月发表在《中华实用儿科临床杂志》。

## 5.2.4 鵑远生物：引领全球癌症早筛和液体活检



### (1) 概述

鵑远生物是将 ctDNA 甲基化检测技术应用于肿瘤早期筛查和诊断的领先企业。依托技术优势，鵑远生物开发了一系列肿瘤和遗传疾病的分子检测解决方案，为肿瘤患者提供高发癌症的风险评估、早筛早检、用药指导及复发监测的全周期服务。鵑远生物拥有百余项国际、国内申请发明专利，积极推动肿瘤早筛及液体活检领域的科学研究、临床实践及应用转化。

### (2) 核心技术 / 产品创新性

#### ① 肠癌无创甲基化检测技术常艾克<sup>®</sup> (ColonAiQ<sup>®</sup>)

常艾克<sup>®</sup>是鵑远生物自主研发的肠癌无创甲基化检测技术。该检测技术采用高灵敏度的专利技术 mGuard<sup>®</sup>，通过检测与结直肠癌相关的 5 个基因的 6 个靶区域的甲基化状态，评估受检者罹患结直肠癌的风险。

2021 年，鵑远生物联合复旦大学附属中山医院、复旦大学附属肿瘤医院、广州市第一人民医院、南方医科大学南方医院、四川大学附属华西医院、大连大学附属新华医院在国际权威杂志 *Gastroenterology* (IF=33.8) 发表多中心研究成果。结果显示常艾克<sup>®</sup>可以提早发现患者有结直肠癌的风险，灵敏度和特异性显著优于 FIT、CEA 和 SEPT9 等传统检测技术 (参考文献 PMID: 34487783)。2024 年 5 月 14 日，经国家药品监督管理局 (NMPA) 批准，常艾克<sup>®</sup> 获得三类医疗器械注册证。

图 116: 常艾克<sup>®</sup> 甲基化检测技术性能特点

检测内容	6 个结直肠癌 (CRC) 相关的甲基化靶点
灵敏度	结直肠癌 (I-IV 期) 综合灵敏度 86%
特异性	健康人群特异性 92%

信息来源 / 鵑远生物

常艾克<sup>®</sup>可以早发现肠癌患者术后复发风险。2023年，鵑远生物联合复旦大学附属肿瘤医院、上海交通大学附属仁济医院在国际权威杂志 JAMA Oncology (IF=28.4) 发表多中心研究成果。结果显示 ctDNA 甲基化能够比 CT 影像学提早 3.3 个月预警结直肠癌患者术后复发的风险；在术后 4 周、首次化疗后和术后监测全程中，检测到 ctDNA 甲基化阳性人群的复发风险分别是阴性人群的 17.5 倍、13.8 倍和 13.5 倍（参考文献 PMID: 37079312）。

## ② 消化系统五癌血液多基因甲基化检测技术 GutSeer<sup>®</sup>

GutSeer<sup>®</sup> 是鵑远生物自主研发的消化系统五癌血液多基因甲基化检测技术。该技术通过高通量二代测序（NGS）采用甲基化专利技术 MONOD<sup>®</sup> 及 mTitan<sup>®</sup>，筛选针对胃癌、结直肠癌、肝癌、食管癌和胰腺癌五种高发消化系统癌症的特异性相关的甲基化区域，利用人工智能和机器学习算法，整合多模态数据，实现常见高发消化系统癌症的检测，并实现组织器官溯源。

图 117: GutSeer<sup>®</sup> 消化系统五癌血液多基因甲基化检测技术性能特点

覆盖癌种	食管癌、胃癌、结直肠癌、肝癌、胰腺癌
灵敏度	综合灵敏度 86.2%
特异性	综合特异性 96.7%
组织溯源性	组织溯源性 82%

信息来源 / DOI:10.1200/JCO.2023.41.16\_suppl.416

### （3）合作成果案例

2021年，鵑远生物与深圳第一健康医疗管理有限公司（“第一健康集团”）在深圳共同启动“‘早筛早诊 爱肠启航’肠癌防控行动”。该行动在第一健康集团的各个分院顺利开展，帮助老百姓认识到肿瘤防控的重要性，积极参与肿瘤早筛早检。

图 118：“‘早筛早诊 爱肠启航’ 肠癌防控行动” 肠镜异常数据

异常占比	腺癌	腺瘤	息肉	炎症
56.64%	1.08%	18.16%	28.73%	8.67%

信息来源 / 鵬远生物

截至 2023 年 12 月 31 日，该项目人群筛查阳性率为 4.62%，在已实施的例肠镜检查中，异常检出率高达 56.64%，其中肠道炎症占 8.67%，肠道息肉占 28.73%，腺瘤占 18.16%，腺癌占 1.08%。良好的检出率显示出标准化的血液检测用于人群筛查的巨大优势。



第六部分

# 产业投融资分析

---

## 6.1 一级市场基因企业投融资分析

限于篇幅，本章节基于融资轮次、赛道、企业所在城市及投资方简要分析。

### (1) 国内基因企业一级市场投融资

图 119: 2023 国内基因企业公开融资图谱

领域	基因企业	产业赛道	城市	轮次	融资金额	领投	跟投
基因检测	仕欧炫基因	生产平台	上海市	天使轮	未公开	华医资本	
	领航基因	生产平台	杭州市	B 轮	近亿元	思邈资本	
	睿璟生物	肿瘤基因检测	上海市	Pre-B 轮	数千万元	今晨投资	博远资本
	墨卓生物	单细胞和空间组学	桐乡市	Pre-B 轮	数千万	富浙科技	
	韦翰斯生物	遗传病基因检测	上海市	B1 轮	近亿元融资	上海青融创智集团	
	齐碳科技	生产平台	成都市	C+ 轮	近亿元人民币	策源资本、成都生物城基金 (国生资本)	
	铭毅智造	生产平台	深圳市	B++ 轮	近亿元	连云港人才创投基金 (天汇资本)、江苏金桥私募基金	
	赛陆医疗	生产平台	深圳市	A 轮	数亿元	深创投	前海母基金、博远资本
	隆平生物	生物育种	三亚市	上市 后 融资	36101 万元	央企基金	
	基点生物	生产平台	上海市	D 轮	近 2 亿元	国方资本	华金投资、国生资本、广大汇通、国联通宝、德屹资本、洲嶺资本
	德运康瑞	单细胞和空间组学	苏州市	A+ 轮	近亿元	龙磐投资	瑞华资本、冠亚投资、冠亚投资
	赛纳生物	生产平台	北京市	C+ 轮	数亿元	源码资本	建信股权、亦庄国投、方正和生、荷塘创投
	恩泽康泰	肿瘤基因检测	北京市	A++ 轮	数千万元	中博聚力、延瑞	百度风投
	今是科技	生产平台	深圳市	B+ 轮	未公开	广发信德 万原点基金	
	德适生物	生育健康基因检测	杭州市	C 轮	超亿元	远翼投资	美鸿投资、余经开股权基金、湘江力远投资
	微岩医学	传染病检测	北京市	B 轮	数亿元	银河创新资本、海尔资本、湖南医药发展私募基金	
	莱杰生物	试剂耗材	苏州市	天使轮	数千万元	誉明创投	
	梅丽科技	生产平台	深圳市	A+ 轮	数千万元	安图生物	
	齐禾生科	生物育种	常州市	Pre-A 轮	超亿元	辰德资本	源码资本、高榕资本、中新资本、无锡新尚资本
	君跻基因	试剂耗材	苏州市	天使轮	数千万元	东方嘉富、吴中生物医药产业发展基金	
	普译生物	生产平台	北京市	A 轮	近亿元	万孚生物	三美投资、尚势资本、IDG 资本、水木创投
	普瑞基准	肿瘤基因检测	北京市	C 轮	近亿元	信立泰药业	
	德适生物	生育健康基因检测	杭州市	C+ 轮	亿元	美鸿投资	
	众精医学	肿瘤基因检测	青岛市	Pre-A 轮	千万元级	云泽锦沃、凡知医学	
	缔蓝生物	传染病检测	杭州市	A+ 轮	数千万元	浙江协同创新杭州金盛	
	源星智造	单细胞和空间组学	苏州市	天使轮	数千万元	险峰旗云	尚势资本、长安私人资本
	金圻睿生物	肿瘤基因检测	广州市	C 轮	数千万	盛景嘉成	晨晖资本、君联资本
	瀚辰光翼	生产平台	成都市	B+ 轮	超 3 亿元	清池资本国泰君安创新投资	道彤投资、循正创投、国生资本、君联资本、洲嶺资本
	真迈生物	生产平台	深圳市	C 轮	近 4 亿元	金域医学、国鑫投资	
	博瑞迪	生物育种	石家庄市	A2	数千万元	阿里巴巴	道彤投资、辰德资本、昊辰资本、钧桦投资
凡知医学	肿瘤基因检测	北京市	D 轮	超亿元	建创医疗成长基金	金沙江资本、知来资本	
溯远基因	生产平台	南京市	A 轮	6000+ 万元	十月资本、安徽国控	浦高产业基金	

续表

领域	基因企业	产业赛道	城市	轮次	融资金额	领投	跟投
基因检测	万众一芯	生产平台	张家港市	B++ 轮	近亿元	电科创投成都未来医学城投资基金	
	孔确基因	生产平台	广州市	Pre-A 轮	未公开	成都未来医学城投资有限公司、德盛投资	元智永道
基因合成	中合基因	基因合成	天津市	天使轮	数千万元	天津市海河产业引导基金	
	蓝晶微生物	基因合成	上海市	B4 轮	逾 4 亿元	中平资本	黄海金控
	微构工场	基因合成	北京市	A+ 轮	3.59 亿元	中石油昆仑资本	义翘神州、爰力克投资、中农基金、鸣渠资本、临港蓝湾资本、基晟基金、上海自贸区基金、红杉中国、混改基金、众海投资、富华资本
	生工生物	基因合成	上海市	战略融资	20 亿元	德福资本	义翘神州、爰力克投资、中农基金、鸣渠资本、临港蓝湾资本、基晟基金、上海自贸区基金、红杉中国、混改基金、众海投资、富华资本
	域新说生物	基因合成	北京市	天使轮	近千万级	九合创投	CPE 源峰、景林投资、首都大健康基金、国开科创
	微新生物	基因合成	杭州市	天使轮	数千万元	和达生物医药产业基金	雅亿资本、沃永基金
	微远生物	基因合成	杭州市	种子轮	数千万元	大晶创投、藕舫天使、兴华鼎立和真石资本	
	百斯杰生物	基因合成	南京市	A 轮	2.5 亿元	高瓴资本	华泰紫金投资、道兴投资、置柏投资、海南壹湾、华海创投、南京利旭、海南海盈
	芯宿科技	基因合成	苏州市	Pre-A 轮	1 亿元	绿动资本、复健资本、阿里健康	峰瑞资本、启明创投、嘉程资本、芯航资本
	基因治疗	新芽基因	基因治疗	苏州市	A 轮	数千万美元	阿斯利康中金医疗产业基金
左旋星生物		基因治疗	苏州市	Pre-A 轮	/	经纬创投	
贝斯生物		基因治疗	珠海市	A1 轮	数千万美元	Great Eagle VC	BV 百度风投、信熹资本、广大汇通、英国 SPARK VC 等
瑞风生物		基因治疗	广州市	Pre-B 轮	数亿元	越秀产业基金	元因创投、善洋创投、新兴基金、港粤资本、国聚创投、光大控股、雅惠投资、博远资本
零一生命		基因治疗	深圳市	B1 轮	亿元	松禾资本、云时资本、Green Future、旦恩资本	
未米生物		基因治疗	常州市	Pre-A 轮	数千万元	厚新健投	
百斯杰生物		试剂耗材	南京市	A 轮	2.5 亿元	华泰紫金	
左旋星生物		基因治疗	苏州市	Pre-A+ 轮	数千万元	恒旭资本	
锦篮基因		基因治疗	北京市	Pre-B 轮	近亿元	乾道基金	东方富海
本导基因		基因治疗	上海市	B 轮	超 2 亿元	龙磐投资	鹏来资本、通德资本、山蓝资本、春和资本
基因治疗	玮美基因	基因治疗	上海市	Pre-A	数千万元	金浦募和基金、弘盛资本	
	诺洁贝	基因治疗	苏州市	B 轮	近 40M 美元	上海生物医药基金	德同资本、中鑫资本广大汇通，苏州领军创投、苇渡资本、北极光创投
	纽福斯	基因治疗	武汉市	C+ 轮	近 7 亿元	长江招银、光谷金控、武汉高科、光谷健康投、广州金控	国投招商、天堂硅谷、长江产投
	锦篮基因	基因治疗	北京市	Pre-B+	数千万元	国科嘉和	
	益杰立科	基因治疗	上海市	A 轮	3200 万美元	启明创投、奥博资本	晨兴创投
	舒桐医疗	基因治疗	珠海市	A 轮	未公开	陝投成长	粤科集团、凯得基金、华诺医疗基金
	启函生物	基因治疗	杭州市	Pre-B 轮	超亿元	浙江省产业基金有限公司	
	中因科技	基因治疗	北京市	B 轮	未公开	昆仑资本	金浦投资
	尧唐生物	基因治疗	上海市	A+ 轮	超亿元	德诚资本	广州产投、华方资本
	派真生物	基因治疗	广州市	C+ 轮	逾亿元	国投招商	
荣灿生物	基因治疗	上海市	A 轮	超亿元	越秀产业基金	陝投成长基金、张家港锦泰金泓基金、华方资本	

注：

1. 以上信息来源 2023.1.1-2023.12.31 的公开资料，仅用于科普，不纳入未公开信息，不包括上市后融资和并购信息。
2. 对于近亿元、逾亿元等统计时近似换算成 1 亿元，对于数亿元等近似换算 3 亿元；对于 B1、B2、B3 轮等换算成 B 轮。
3. 基因治疗中未纳入 CAR-T，偏重载体和基因编辑；基因合成侧重核酸合成；细分赛道仅针对基因检测领域细分。
4. 如有错漏以及 2023 年之后的融资数据，欢迎反馈信息给我们 info@genonet.cn，有机会收录到最新版蓝皮书。

信息来源 / 基因慧

根据基因慧基于公开信息统计，2023年国内基因企业融资总计106.08亿元，其中基因检测融资42.90亿元。从轮次上，基因检测集中在A轮，C轮占比提高至超1/4；基因合成融资集中在天使轮（30%）；基因治疗融资集中在A轮（29%）。

图 120：国内基因检测、基因治疗和基因合成企业融资阶段

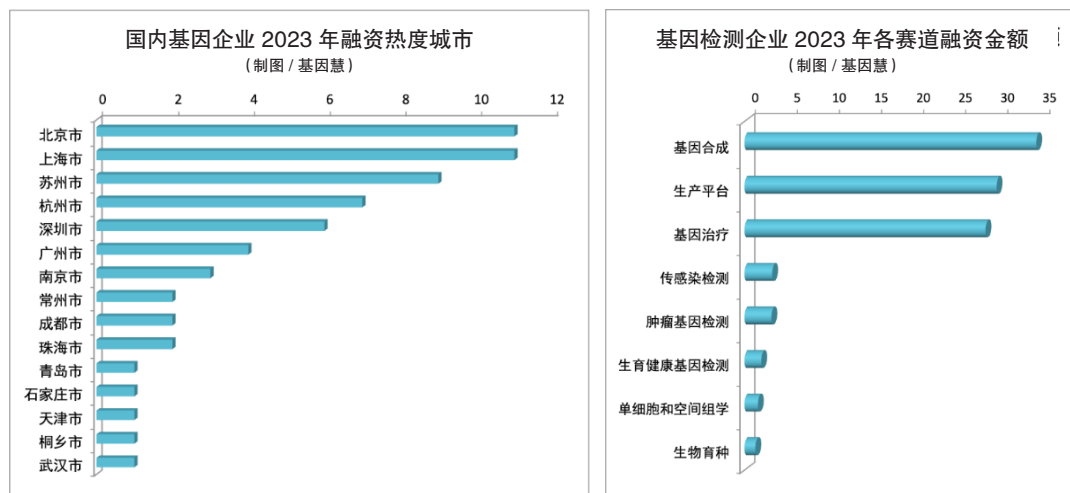


信息来源 / 基因慧

在融资企业的总部的城市集中度方面，前十位的分别是北京、上海、苏州、杭州、深圳、广州、南京、常州、成都、青岛。值得关注的是，领投方约30%来自地方政府的基金，包括上海、天津、浙江省、湖南省、杭州、武汉、成都、苏州、广州、连云港等。相对往年投资的外资比例断崖式下降。

在赛道集中度方面，基因检测集中在生产平台，占比超50%（29.90亿元），与基因治疗和基因合成融资总量相当。其次是传染病检测和肿瘤基因检测。

图 121：基因企业 2023 年融资热度城市分布（左）和赛道分布（右）



信息来源 / 基因慧

## (2) 国外基因企业一级市场投融资

图 122：2023 国外基因企业公开融资图谱

领域	基因企业	产业赛道	国家	轮次	融资金额	领投	跟投
基因检测	MiRxes	肿瘤基因检测	新加坡	D 轮	5000 万美元	复朴投资, EDB Investments, NHH Venture Fund	-
	Eagle Genomics	基因大数据	英国	C 轮	360 万美元	Environmental Technologies Fund	Granpool Innovative Investments
	Evvy	传感检测	美国	A 轮	1400 万美元	Left Lane Capital	General Catalyst, Labcorp Venture Fund, RH Capital, Ingeborg Investments, G9 Ventures, Virtue, Amboy Street Ventures
	Pixelgen	单细胞和空间组学	美国	A 轮	730 万美元	Industrifonden, Navigare Ventures	-
	Precede Biosciences	肿瘤基因检测	美国	A 轮	5700 万美元	5AM Ventures, Lilly Asia Ventures	Bristol Myers Squibb, Illumina Ventures, Osage University Partners, Qatar Investment Authority
	Biohm	传感检测	美国	A 轮	750 万美元	VTC Ventures	Felton Group, Jobs Ohio Growth Capital Fund, Aztec Capital Management, Cleveland Life Science Advisors, Valley Growth Ventures, and Jump Start
	GenoMe Diagnostics	肿瘤基因检测	爱尔兰	种子轮	170 万美元	Qubis, Clarendon Fund	Chester
	Lunaphore	单细胞和空间组学	瑞士	D 轮	4370 万美元	EGSB	PHC Holdings, Swiss Entrepreneurs Fund, Occident, and Redalpine
	Genialis	基因大数据	美国	A 轮	1300 万美元	Taiwania Capital, Debiopharm Innovation Fund	First Star Ventures, Redalpine Venture Partners, Pikas, P5 Health Ventures
	Mercy BioAnalytics	肿瘤基因检测	美国	A 轮	4100 万美元	Novalis LifeSciences	Sozo Ventures, Hatteras Venture Partners, iSelect Fund, American Cancer Society BrightEdge, Broadway Angels, Labcorp, and Bruker
	Identifai-Genetics	生育健康基因检测	以色列	种子轮	330 万美元	eHealth Ventures	Ron Sabar
	Foresight Diagnostics	肿瘤基因检测	美国	B 轮	5880 万美元	Foresite Capital	Civilization Ventures, Bluebird Ventures, Pear Ventures, Agent Capital, Stanford University, the University of Colorado Healthcare Innovation Fun
	Rarity Bioscience	肿瘤基因检测	瑞典	种子轮	53.8 万美元	Novalis Biotech	-
	Hexagon Bio	基因大数据	美国	B 轮	7730 万美元	Column Group, Two Sigma Ventures, 8VC, Nextech	CPP Investments
	Asa Ren	基因大数据	印尼	A 轮	820 万美元	Top Harvest Capital, Kejora Capital, Marcy Venture Partners	Top Harvest Capital, Kejora Capital, Marcy Venture Partners
基因检测	Panome Bio	基因大数据	美国	A 轮	600 万美元	Telegraph Hill Partners	BioGenerator Ventures
DeVle Bio	传感检测	美国	A 轮	3500 万美元	Perceptive Advisors	Section 32, GV	
RealSeq Biosciences	传感检测	美国	种子轮	150 万美元	Tech Coast Angels Los Angeles, Tech Coast Angels Orange County	Chemical Angel Network, Angel Star Ventures, Berkeley Angel Network, Virtual Angels Network, MEDA Angels, and TiE SoCal Angels.	
A-Alpha Bio	基因大数据	美国	A2 轮	2240 万美元	Perceptive Xontogeny Ventures	Madrona, Breakout Ventures	
Simple HealthKit	传感检测	美国	A 轮	800 万美元	Initialized Capital	Kleiner Perkins, Kapur Capital, Quest Venture Partners	
Viome Life Sciences	肿瘤基因检测	美国	C 轮	8650 万美元	Khosla Ventures, Bold Capital, WRG Ventures	-	
Broken String Biosciences	基因治疗	英国	A 轮	1500 万美元	Illumina Ventures, Mériex Equity Partners	Heran Partners, Tencent, Dieter von Holtzbrinck Ventures	
Adera	肿瘤基因检测	加拿大	A 轮	4800 万美元	F-Prime Capital, OrbiMed, Deerfield Management, Decheng Capital, RA Capital Management	-	
Day Zero Diagnostics	传感检测	美国	C 轮	1600 万美元	-	-	
Harbinger Health	肿瘤基因检测	美国	B 轮	1400 万美元	Flagship Pioneering	Pictet, Partners Investment, Catalyst	
Precede Biosciences	肿瘤基因检测	美国	A 轮	5700 万美元	5AM Ventures, Lilly Asia Ventures	Illumina Ventures, Bristol Myers Squibb, Osage University Partners, and Qatar Investment Authority	
Aqtual	肿瘤基因检测	美国	A 轮	1600 万美元	Genoa Ventures, Manta Ray Ventures, Yu Galaxy.	-	
Engine Bioscience	基因大数据	新加坡	A+ 轮	2700 万美元	Polaris Partners	ClavystBio, Invus, EDBI, Coronet Ventures, SEEDS Capital.	

续表

领域	基因企业	产业赛道	国家	轮次	融资金额	领投	跟投
	Genome Insight	基因大数据	美国	B2 轮	2300 万美元	Samsung Venture Investment Corporation, Asan Foundation, SCL Group, Ignite Innovation	-
	Stellaromics	单细胞和空间组学	美国	A 轮	2500 万美元	Plaisance Capital Management, a private family office	-
	Universal DX	肿瘤基因检测	美国	B 轮	7000 万美元	Quest Diagnostics	-
	Pepper Bio	基因大数据	美国	种子轮	650 万	NFX	Silverton Partners, Merck Digital Sciences Studio, Mana Ventures, Tensility Ventures, VSC Ventures
	Parse	单细胞和空间组学	美国	C 轮	5000 万美元	Soleus Capital	Bioeconomy Capital, Janus Henderson Investors, Marshall Wace, Sahsen Ventures, Saras Capital
基因治疗	ElevateBio	基因治疗	美国	D 轮	4.01 亿美元	AyurMaya Capital Management Fund (Matrix Capital)	Woodline, Lee Family Office (Asia), Novo Nordisk etc.
	Tome Biosciences	基因治疗	美国	B 轮	2.13 亿美元	a16z, ARCH Venture Partners, GV, Longwood Fund, Polaris Partners, Bruker Corporation, FUJIFILM Corporation, Alexandria Venture Investments	-
	Aera Therapeutics	基因治疗	美国	B 轮	1.93 亿美元	ARCH Venture Partners, GV, Lux Capital	-
	Kriya Therapeutics	基因治疗	美国	C+ 轮	1.5 亿美元	Patient Square Capital	
	Ray Therapeutics	基因治疗	美国	A 轮	1 亿美元	Novo Holdings A/S	Deerfield Management, Norwest Venture Partners, Planetanus, MRL Ventures Fund, 4BIO Capital
	Metagenomi	基因治疗	美国	B+ 轮	1 亿美元	PFM Health Sciences, Farallon Capital Management	Eventide Asset Management, Deep Track Capital, Frazier Life Sciences, Pura Vida Investments, Irving Investors, Millennium Management, Surveyor Capital, Marshall Wace, Novo Holdings A/S, and Bristol Myers Squibb
	Boundless Bio	基因治疗	美国	C 轮	1 亿美元	Leaps by Bayer, RA Capital Management	Sectoral Asset Management, Piper Heartland Healthcare Capital
	Amber Bio	基因治疗	美国	种子轮	2600 万美元	Playground Global, Andreessen Horowitz Bio + Health,	Eli Lilly, Retinal Degeneration Fund, Hummingbird Ventures, Pillar VC
	Colossal Biosciences	基因治疗	美国	B 轮	1.5 亿美元	United States Innovative Technology Fund	Breyer Capital, WestRiver Group, Bob Nelson, Animal Capital, Victor Vescovo, In-0-Te1, Animoca Brands, Peak 6, Bold Capital, and Jazz Ventures
	VedaBio	基因治疗	美国	A 轮	4000 万美元	OMX Ventures	Kleinmuntz Associates
基因合成	Logomix	基因合成	日本	种子轮	390 万美元	Angel Bridge, JAPCO, Tokyo IPC	Sand Hill Angels, Yasunori Kaneko (Skyline Ventures 首席投资官)
	RV Biotech	基因合成	荷兰	种子轮	450 万欧元	Future Food Fund	NOM, Carduso Capital, Rag Ventures, Triade Investment, Veyagees, io Climate
	Number 8 Bio	基因合成	澳大利亚	种子轮	120 万美元	Tech Fund	Blue Horizon Main Sequence, Possible Ventures, UNSW Founders, Bioplatforms Australia
	Brevel	基因合成	以色列	种子轮	1850 万美元	NeraTeam Partners	-
Aurealis Therapeutics	基因合成	芬兰	A 轮	1000 万美元	Lynox Financial	TESI	
Camena Bioscience	基因合成	英国	A 轮	1000 万美元	Mercia	-	
基因合成	Asimo	基因合成	美国	B 轮	2 亿美元	Andreessen Horowitz	Horizons Ventures
	Debut Biotechnology	基因合成	美国	B 轮	4000 万美元	BOLD	Fine Structure Ventures, Material Impact, GS Futures, Cavallo Ventures, Culivian Sandbox Ventures
	Evonetix	基因合成	美国	B+ 轮	2400 万美元	Foresight Capital	Molten Ventures, Morningside, DCVC, Cambridge Consultants, Civilization Ventures, Providence
	Sensible Biotechnologies	基因合成	英国	天使轮	420 万美元	BlueYard Capital	Y Combinator, Amino Collective, Civilization Ventures, Recode Health Ventures, Zaka, Florian Schuster, Jason C. Foster

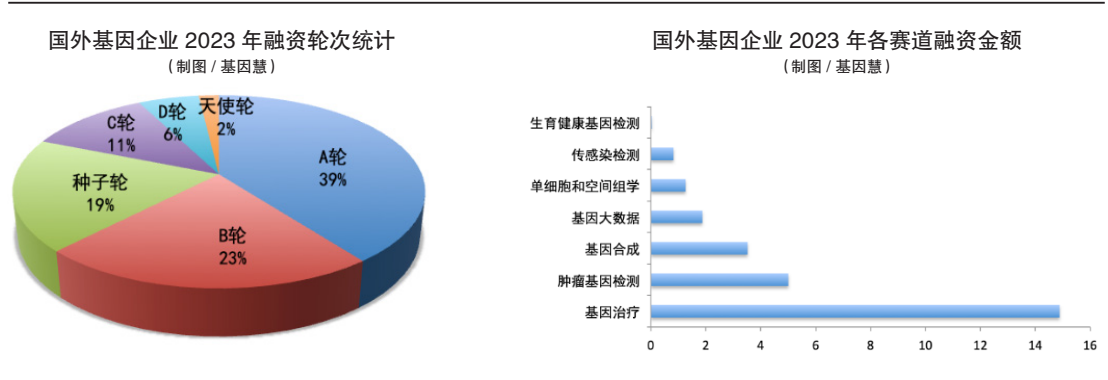
注:

1. 以上信息来源 2023.1.1-2023.12.31 的公开资料, 仅用于科普; 不纳入未公开信息, 不包括上市后融资和并购信息。
2. 对于 B1、B2、B3 轮等换算成 B 轮, 以此类推。
3. 基因治疗中未纳入 CAR-T, 偏重载体和基因编辑; 基因合成侧重核酸合成; 细分赛道仅对基因检测领域细分。
4. 如有错漏以及 2023 年之后的融资数据, 欢迎反馈信息给我们 info@genonet.cn, 有机会收录到最新版蓝皮书。

信息来源 / 基因慧

2023年，国外基因企业融资总计27.387亿美元，其中基因治疗占比超过一半，基因检测和基因合成分别融资8.988亿美元、3.519亿美元。在基因检测领域，肿瘤基因检测最热，其次是基因大数据、单细胞和空间组学。企业融资轮次以A轮阶段为主（39%），且种子轮的比例增幅较高（19%）。

图 123：国外基因企业 2023 年融资轮次（上）和赛道统计



信息来源 / 基因慧

## 6.2 基因领域并购及战略投资浅析

由于基因产业目前长周期、高研发成本以及处于非盈利阶段，近年财务投资趋少，但同时战略投资增加，特别是来自头部企业、地方政府基金、互联网企业等方面的战略资本。战略投资为中小企业注入资本和资源之外，赋能投资方的技术获取、产品组合、多元发展和市场扩张。本章节简要分析近年基因领域并购及战略投资。

战略投资指为被投资公司带来技术、市场渠道、人才等战略资源或长期利益的投资者；相对财务投资的短期财务回报，战略资本更注重协同效应和长期主义。

2023年6月14日，国务院国资委召开中央企业提高上市公司质量暨并购重组工作专题会，推动上市公司并购重组。在2023年地方政府基金大幅参与基因企业投资的基础上，预计未来3-5年，国有企业将加速参与战略投资甚至并购基因企业。

基因技术作为生命科学前沿和生物技术核心，具备战略投资的价值。纵向策略中，从基因检测、基因治疗到基因合成具备底层技术共性的优势；例如华大集团战略投资 Complete Genomics，吉因加、菁良基因、禾沐基因、青兰生物、基点生物等；横向战略中，面向生物医药、生物农业等细分赛道，与广义的体外诊断、微流控、细胞、蛋白等相关技术具备组合增强的优势。例如圣湘生物、金域医学、迪安诊断、万孚生物、安图生物均投资了不同的测序仪企业。

基因与医药、IT等领域的融合持续深入。例如，诺和诺德、诺华、仟源医药、北陆药业、绿叶制药、广生堂等药企投资了肿瘤基因检测赛道；谷歌风投、阿里巴巴、字节跳动、百度、腾讯、美团等投资了传感染检测、DNA合成、测序仪等赛道。

战略投资除了基金直投外，头部企业通过关联基金投资更为常见。例如苏州金闾资本三期LP（有限合伙人）包括安图生物、圣湘生物、透景生命等。金闾资本投资的基因企业组合包括亿康基因、赛雷纳、康立明、艾米森、艾克伦、菁良科技等。



图 124：近年基因行业主要并购重组（直投）图谱

类型	企业	被并购企业	金额	赛道
并购	赛默飞 (TMO)	Olink	31 亿美元	蛋白质组学
	罗氏集团	Foundation Medicine	10.4 亿美元	肿瘤基因检测
	太平洋生物 (PacBio)	Apton Biosystems	1.1 亿美元	测序仪
	布鲁克 (Bruker)	PhenomeX	1 亿美元	单细胞组学
	因美纳 (Illumina)	Fluent BioSciences	/	单细胞组学
	Bio-Techne	Lunaphore	/	自动化
	Integra Biosciences	Miroculus	/	自动化
	Summa Equity	Pierian、Seven Bridges 和 UgenTec	/	基因大数据
	艾迪晶	劲豆种业	/	生物育种
	硕腾	Basepaws	/	宠物基因检测
	贝康医疗	BMX	4000 万美元	辅助生殖
	基蛋生物	巨星医疗	/	体外诊断
	仟源医药	恩氏基因	/	基因保存
类型	企业	被战略投资企业	金额	赛道
战略投资	金城医学	真迈生物	4 亿元 (领投)	测序仪
	圣湘生物	真迈生物	2.55 亿元	测序仪
	安图生物	梅丽科技	数千万元	测序仪
	万孚生物	普译生物	1000 万元 (领投)	测序仪
	迪安诊断	今是科技	/	测序仪
	扬州国金集团	腾远生物	过亿元 (领投)	肿瘤基因检测
	华大基因	吉因加	5000 万元	肿瘤基因检测
	北陆药业	世和基因	3000 万元	肿瘤基因检测
	中化资本	基菌达	/	合成生物
	字节跳动	迪赢生物	/	合成生物
	德福资本	生工生物	20 亿元 (领投)	DNA 合成
	绿叶制药	Vela Diagnostics	3000 万美元	基因测序
	广州产投集团	云舟生物	4000 万元	基因治疗
	高瓴资本	百斯杰生物	2.5 亿元 (领投)	工具酶
	阿里巴巴	杰毅生物	数亿元 (领投)	感染检测
	华大智造	基点生物	/	生物保藏
	广生堂	福建博奥	5000 万元	基因检测

信息来源 / 基因慧

第七部分

# 区域发展和产业园

---

## 7.1 区域发展和基因相关产业园区

作为学科交叉、技术前沿、应用广阔的未来产业，基因产业受技术、资本与政策等多重因素驱动。在发展的早中期，聚焦未来产业的重点领域是区域发展创新的核心战略之一。其中，产业园是重要的载体，作为制度改革试验和开放合作的窗口，以头部机构为抓手，围绕重点领域进行产业集聚，建设产业链，为区域发展带来创新策源、产业生态圈和经济发展。以下基因慧通过分析生物医药相关产业园区，以为基因及生物相关产业园区建设和区域发展提供参考借鉴。

基因产业园区发展还在早期。基因企业主要入驻在生物医药相关产业园，后者经过了20年的发展，为创新平台建设、产业集聚以及经济发展提供了重要的引擎，对于发展基因产业园有一定的借鉴作用。

以巴黎萨克雷工业园区为例，其以巴黎萨克雷大学为核心，拥有360个实验室，公共及私营研究工作岗位占大巴黎地区的40%、全法国的15%，每年新增200多家初创企业；在我国，上海张江高新技术产业开发区形成“一区22园”格局，2023年实现规上企业营收9.6万亿元，每平方公里营收达256亿元，以上海8%的土地面积贡献了全市80%的三大先导产业工业总产值。

以下基因慧简介国外知名生物医药相关产业园区的基本情况（限于篇幅不作展开）。

图 125: 国内外知名的生物医药和医疗健康产业园区代表

园区名称	开园时间	面积	产业方向	创新机构	产业集聚	代表企业
巴黎萨克雷工业园区	2006 年以前	约 281 km <sup>2</sup>	信息技术 / 医疗健康等	巴黎萨克雷大学等	70000 多家企业	赛诺菲、达能、欧陆、施维雅等
美国波士顿肯德尔广场	1981 年前后	约 260 万 m <sup>2</sup>	生物技术 / 生物医药 / 信息技术	麻省理工学院、哈佛大学等	超 150 家企业	诺华、辉瑞、百健、健赞等
新加坡启奥生命科学园	2003 年	约 18.5 万 m <sup>2</sup>	生物医药	国家科学技术研究局等	60 多家企业	罗氏、雅培、诺华、GSK 等
英国剑桥生物医药园区	1970 年	约 60 万 m <sup>2</sup>	生物医药 / AI / 新材料 / 新能源等	剑桥大学等	34 家企业	阿斯利康、拜尔、安进等
中关村生命科学园	2001 年	约 7.2 km <sup>2</sup>	生物医药、生物技术、生命科学	北京生命科学研究所以、国家蛋白质科学中心等	600 余家，上市 15 家	百济神州、诺诚健华、博奥生物、吉因加、博雅辑因等
张江生物医药基地 (张江药谷)	2019 年	约 3.1 km <sup>2</sup>	生物医药、创新药物、高端制造	上海市生物医药科技发展中心等	510 余家，上市 15 家	复星凯特、西比曼、恒瑞、君实、百济神州、因美纳等
广州国际生物岛	2011 年	约 1.83 km <sup>2</sup>	生物医药、生物技术、医疗器械	冷泉港价值创新园及医药产业基金等	500 余家，上市 5 家	金域医学、燃石医学、百奥泰、一品红、赛哲生物等
苏州生物医药产业园 (BioBAY)	2007 年	约 341.8 万 m <sup>2</sup>	创新药物、高端医疗器械、生物技术	国家生物药技术创新中心等	620 余家，上市 17 家	百济神州、信达生物、基石药业、贝康医疗、金唯智等
武汉国家生物产业基地 (光谷生物城)	2009 年	约 20 km <sup>2</sup>	生物医药、生物农业、精准诊疗、智慧医疗	湖北省药品检定研究院、武汉生物技术研究院等	2000 余家，上市 28 家	国药集团、辉瑞、联影、药明康德、华大基因等

信息来源 / 基因慧

除了北京、上海、广州、苏州、武汉等产业集聚热点城市之外，成都、长沙、青岛、无锡、常州、合肥、天津等城市也对基因产业进行了布局，江苏省尤为集中。

在产业园运营特点及经验方面，以下以美国波士顿肯德尔广场和苏州生物医药产业园为例简要分析。

图 126: 美国波士顿肯德尔广场（上）和苏州生物医药产业园（下）的运营经验简析



信息来源 / 基因慧

全球基因产业园区尚未形成标杆。我国基于前瞻布局，近年在基因相关园区建设方面走在前列，基因慧参与规划了青岛市、长沙市、常州市基因及生物相关产业园区。

图 127: 我国基因相关产业园区

基因相关产业园区	代表企业
张江细胞和基因产业园	和元生物、因美纳等
长沙市湘江新区基因谷	人和大数据、未知君等
青岛基因科技产业园	华大基因、百迈客、锐翌生物等
无锡精准医疗产业园	臻和科技、元码基因、伯科生物等
常州市金坛区合成生物产业园	华大新一产、创健医疗等

信息来源 / 基因慧

通过调研基因及生物产业园区，基因慧总结出国内外产业园的基本要素共同点：

- 产业导向：通过头部机构吸引产业集聚，扩大产值规模
- 平台建设：贯穿创新研发、成果孵化、产业放大及发展全链条
- 资本支持：以基金为主要形式的产业资本，为企业全生命周期提供融资
- 专业运营：园区牵头建立专业的公共服务、产业运营、市场拓展等平台

国外在创新机构、投资布局以及创新主体，保持一定先进性，值得借鉴：

- 开放地鼓励和引进顶级院校资源，配套独立的技术评估及成果转化体系
- 通过国家主权财富基金的长期布局及风险投资的容错机制，培育产业生态
- 遵循企业为创新主体的基础逻辑，顶层动态设计结合自下而上的规划实施

在科技强国的基础政策、基因技术以季度的周期高频迭以及诸多未满足需求的市场基础上，我们有理由坚信基因产业集群将从百亿元迈向五年后的千亿元以及十年后的万亿元，且赋能到未来健康和未来农业以及绿色工业的战略领域。对于区域发展，无论从创新平台建设、人才和项目集聚以及经济建设上，建设基因及生物相关产业园是重大的创新抓手和经济发展窗口。

限于篇幅，更多内容不作展开。欢迎在区域发展过程中，对于政策研究、产业规划、市场调研有需求的地方，与基因慧一起，基于行业一线洞察、专家智库和企业资源，前瞻布局和落地招引基因产业园区发展。

## 7.2 产业孵化器及加速器简析

在专业园区的平台建设中,产业孵化器与加速器是承接产业招引和培育的关键平台。通过产业空间、共享设备、产业基金、市场资源、培训平台等助力实验室创新项目的商业孵化,加速初创企业的壮大。由于发展的时间不同,海外孵化器相对成熟,具备完整的框架设计、技术研发及转化、风险投资及产业服务等体系;相对而言国内更侧重以头部企业资源赋能和基金支持的加速器为主。

### 产业孵化及加速器代表举例

#### **Y Combinator (YC) : 专业的投资模式和创业指导**

成立于2005年,作为全球顶级孵化器,YC累计孵化4000多家初创企业,以“帮助初创企业成功”为核心价值,构建“社会资本+专业服务助力技术转化”的孵化运营模式,精准识别和孵化创新技术团队,抢占技术制高点。YC通过搭建投资者网络,提供种子基金(直投)和多元化资本支持;通过提供创业导师以及三个月的密集培训课程,赋能初创企业的商业模式设计、法律财务等经营支持。YC孵化出Airbnb、Dropbox、BillionToOne等知名企业。

#### **Plug and Play (PNP) : 为大小企业紧密协作搭建创新生态系统**

成立于2006年,在全球设立40多个办公室,与全球180多家风投机构建立合作关系。除了常规的创业辅导、办公空间、风投对接外,PNP的特点是与世界500强的多数企业签约合作,提供开放式创新生态平台,形成系统的产品网络,帮助企业找到市场和客户。PNP累计孵化出Google、Paypal、Guardant Health等在内的17000多家创业企业。

#### **蓝色彩虹生命科学加速器: 依托“华大RMB”搭建覆盖企业全生命周期的服务体系**

由华大集团于2015年发起成立,关注在DNA、RNA、蛋白、细胞、组织等多组学尺度上的前沿研究与技术。依托“华大RMB”体系,通过投资、孵化及产业三轮驱动模式,培育生命健康领域的创新项目和培养高端复合创新创业人才。其中华大研究院(R)提供专业技术服务和战略方向咨询服务,华大智造(M)和国家基因库(B)提供公共技术服务。目前蓝色彩虹生命科学加速器已累计孵化纽福斯生物、闪量科技、菁良科技、斯微生物、步锐科技等企业。

### 因美纳加速器：“四位一体”为基因组学初创企业提供加速成长动力

由 Illumina（因美纳）于 2014 年在美国旧金山湾区成立，2019 年在英国剑桥设立分部，2021 年在上海联合成立红杉中国智能医疗基因组学孵化器（因美纳技术驱动）。因美纳加速器为初创企业提供为期 6 个月的种子投资，以及包含市场战略、团队建设等内容的业务技术指导、Illumina 测序系统和试剂使用、设备齐全的实验室和办公室等“四位一体”的服务内容。在新型疗法、诊断学、农学、合成生物学、软件等基因组学应用领域累计投资包括 Encoded Therapeutics、EpiBiome、Checkerspot 等在内的超过 70 家创业企业。

我国生命科学孵化器（加速器较少）发展晚于海外约十年，还在初级阶段，主要以头部企业或园区牵头，服务于企业生态或园区招商，提供办公空间、种子基金、设备共享及市场资源。

参照孵化出 Airbnb、Google、Paypal 等世界知名企业的 YC 孵化器和 PNP 孵化器的先进体系，未来我国生命科学孵化器加速器可以在以下方面进一步提升：

- 更高定位：依托国有资本，面向全国乃至全球，建立产业创新生态，培育独角兽。
- 多元资本：除了直投的种子轮基金和政府引导基金，吸引海内外风投、战投、私募基金、银行借贷等多元化的产业资本。
- 市场拓展：与产业下游应用机构建立合作网络，为上中游企业提供市场对接。
- 标杆大会：系统性策划有高质量的行业大会，为行业规范提供产业视角信息。
- 咨询培训：除了头部企业和资本导师外，补充专业咨询机构、行业专家、KOL（关键意见领袖）等智库，为企业提供密集的初始化培训和后续定期的咨询指导。

在当下全球地缘政治和经济周期下，以基因技术等生物相关的科技产业集聚和园区建设，是国内区域发展的重要抓手，面临“抢人才”、“抢项目”的激烈竞争。因此，绝大部分园区以产业产值为导向和目标分解，以头部企业为主要抓手，在短期内（例如 3-5 年）扩充关联相关产业产值，很大程度上可能存在一定的脆弱性。

#### 基因慧建议：

- 区域发展应根据实际的区位、土地、经济和产业基础来进行差异化的定位。从产业发展、重大基础设施平台、核心技术突破等方面设立不同目标，减少同质化。
- 面向区域发展的产业规划，在顶层设计和评估上，落实以企业为创新主体的国家产业创新战略，加强重视和建设第三方行业智库，减少相关资产流失的风险。
- 生命科学和生物技术产业的建设和发展，需树立全球视野，建立专业运营团队和运营平台，加强与国内外行业平台的长期合作，遵循产业发展逻辑来落实规划。



第八部分

# 行业发展趋势和建议

---



**1. 行业定位：**基因行业定位作为未来健康、未来农业的基础设施和未来产业。

面对当下经济环境，建议面向主要矛盾，重点解决社会重大需求的领域，例如：加大生殖健康的投入比例，降低生育成本；健全肿瘤早筛体系，降低医疗负担；整合传感体系成为区域中心；加大罕见病基因治疗药企研发的动力；进一步提升生物育种创新平台在种业中的地位；在合成生物（生物制造）领域，支持加速发展基因技术作为底层共性技术。

**2. 行业规范：**基因技术在宏观保守性支持的基础上，在二、三、四线城市的产业园区、未来产业集聚区、未来制造中心、医疗健康大数据平台中将得到进一步的重视和价值创造。

面对大部分区域对基因技术不了解，从上往下分解目标的问题，建议落实以企业为创新主体，重视和推动科普培训和咨询。发布生物安全等重大领域的实施细则。

**3. 成果转化：**未来以创新机构牵头的成果转化将成为基因治疗、基因合成等领域的主旋律。

面对科技成果转化不足与应用亟缺创新产品的不平衡，建议进一步加大知识产权保护，畅通知识产权交易和抵押借贷体系，支持鼓励创新机构及成果转化成果与企业的商业合作。

**4. 产业资本：**未来或将出台绿色通道及进一步开放的政策，吸引海内外产业资本。

面对基因产品研发投入大与融资困难的矛盾，建议探索创新融资机制，支持无盈利但具备技术及应用价值的企业上市，吸引国内外战略资本，推动国有资本通过并购重组，为具备产品价值的企业注入资金和市场资源等。

**5. 产品审评：**或将出台创新审批政策，进一步推动先进基因产品快速应用临床。

面对基因产品报证周期长于临床亟需解决方案的矛盾，除了加强评审培训交流，明确创新产品评审路径，产品同质化与临床需求未满足的鸿沟，应探索创新审批模式，推动孤儿药立法等鼓励差异化产品研发；加强临床论证，进一步降低使用成本和操作难度。

**6. 产业整合：**在国有资本的参与支持下，加速必要的并购重组。

面对热点赛道同质化和资金分散的问题，建议国有资本“抄底”基因领域并购重组。

**7. 基础设施：**基因数据库的建设和数据解读或将成为发展瓶颈。

面对基因数据解读能力有限以及海外公共数据库可能停止访问的灾难性风险，建议加速发布国内通用、高质量、公开的生命科学数据库；推广遗传咨询，加大研发基因数据解读工具。

**8. 重点技术和应用：**2024-2025年，基因慧预测可能会重点发展的技术及应用领域：

纳米孔测序技术相关应用，POCT 产品获批，空间组学与药物开发，单细胞技术与生殖健康应用，基因合成技术平台开发，组学数据大模型和数据中心建设，细胞和基因治疗的临床试验加速，农业育种技术的开发和产品获批，海洋基因组资源的利用，创新城市的产业园发展，国有资本的战略投资，科学普及及技术推广的进一步重视，生物安全的的细则出台等。

附录 1: NMPA 批准的基因检测平台 (截至 2024 年 8 月)

序号	注册证号	公司	规格	序号	注册证号	公司	规格
1	国械注准 20243221070	武汉华大智造科技有 限公司	PMSEQ-4500	18	国械注准 20213220560	嘉检(广州)生物工 程技术有限公司	AmCareSeq-2000
2	国械注准 20233221289	武汉华大智造科技有 限公司	DNBSEQ-G99	19	国械注准 20203220340	广州市金折睿生物科 技有限责任公司	KM MiniSeqDx-CN
3	国械注准 20203220061	武汉华大智造科技有 限公司	DNBSEQ-T7	20	国械注准 20203220081	重庆泛生子生物科技有 限公司	GENETRON S2000
4	国械注准 20183400258	武汉华大智造科技有 限公司	MGISEQ-200	21	国械注准 20193220820	重庆泛生子生物科技有 限公司	GENETRON S5
5	国械注准 20183400257	武汉华大智造科技有 限公司	MGISEQ-2000	22	国械注准 20193220614	苏州吉因加生物医学工 程有限公司	Gene+Seq-2000
6	国械注准 20173401605	武汉华大智造科技有 限公司	BGISEQ-50	23	国械注准 20193220609	苏州吉因加生物医学工 程有限公司	Gene+Seq-200
7	国械注准 20163222206	深圳华大基因生物医 学工程有限公司	BGISEQ-500	24	国械注准 20173220330	安诺优达基因科技 (北京)有限公司	NextSeq 550AR
8	国械注准 20243220383	赛纳生物科技(北京) 有限公司	S100	25	国械注准 20153220460	杭州贝瑞和康基因诊断 技术有限公司	NextSeq CN500
9	国械注准 20243220363	金匙智造(天津)医 疗科技有限公司	GensKey S	26	国械注准 20143222171	深圳华因康基因科技有 限公司	HYK-PSTAR-IIA
10	国械注准 20233221631	南京迪飞医疗器械有 限公司	DIFSEQ-200	27	国械注准 20143221961	中山大学达安基因股份 有限公司	DA8600
11	国械注准 20233221286	厦门艾德生物医药科 技股份有限公司	ADx-SEQ200 Plus	28	国械注准 20203220453	Illumina	NextSeq™ 550Dx
12	国械注准 20233221281	苏州贝康医疗器械有 限公司	DA500	29	国械注准 20183400291	Illumina	MiSeq™ Dx
13	国械注准 20223221756	北京优迅医疗器械有 限公司	USCISEQ-2000	30	国械注准 20193220192	Life Technologies Holdings Pte Ltd	PGM Dx
14	国械注准 20213220064	北京优迅医疗器械有 限公司	USCISEQ-200	31	国械注准 20203220915	武汉菲思特生物科技有 限公司	PYROSEQ-E16
15	国械注准 20223220893	深圳市真迈生物科技 有限公司	GenoCare1600	32	国械注准 20192222446	贝克曼库尔特(美国) 股份有限公司	GenomeLab GeXP Genetic Analysis System
16	国械注准 20203220502	成都博奥晶芯生物科 技有限公司	BioelectronSeq 4000	33	国械注准 20162224933	Life Technologies Holdings Pte Ltd	3500xL Dx (24 道毛细 管阵列)
17	国械注准 20223220609	广州微远医疗器械有 限公司	VisionSeq 1000	34	国械注准 20162220211	Life Technologies Holdings Pte Ltd	3500 Dx (8 道毛细 管阵列)

注: 原始数据来自 NMPA 官网公开信息, 信息整理参考“基因江湖”公众号。

附录 2: NMPA 批准的基因检测试剂 (截至 2024 年 8 月)

序号	注册证号	公司	试剂盒名称
<b>肿瘤多基因联合检测试剂盒</b>			
1	国械注准 20243401417	广州迈景基因医学科技有限公司	人 KRAS/BRAF 基因突变检测试剂盒 (可逆末端终止测序法)
2	国械注准 20243400353	北京求臻医疗器械有限公司	EGFR/KRAS/BRAF/HER2/ALK/ROS1 基因突变检测试剂盒 (可逆末端终止测序法)
3	国械注准 20233401452	南京世和医疗器械有限公司	非小细胞肺癌组织 TMB 检测试剂盒 (可逆末端终止测序法)
4	国械注准 20223401107	上海真固生物科技有限公司	人 KRAS/BRAF/PIK3CA 基因突变检测试剂盒 (可逆末端终止测序法)
5	国械注准 20223400977	杭州联川基因诊断技术有限公司	人 EGFR、BRAF、KRAS、ALK、ROS1 基因突变联合检测试剂盒 (可逆末端终止测序法)
6	国械注准 20223400638	上海思路迪生物医学科技有限公司	人 KRAS/BRAF/PIK3CA 基因突变检测试剂盒 (可逆末端终止测序法)
7	国械注准 20223400599	广州市金圻睿生物科技有限责任公司	人 EGFR/KRAS/BRAF/ALK/ROS1 基因突变检测试剂盒 (可逆末端终止测序法)
8	国械注准 20223400343	广州燃石医学检验所有限公司	人类 9 基因突变联合检测试剂盒 (可逆末端终止测序法)
9	国械注准 20213400832	深圳市海普洛斯生物科技有限公司	人 EGFR/ALK 基因突变联合检测试剂盒 (可逆末端终止测序法)
10	国械注准 20213400525	元码基因科技 (苏州) 有限公司	人 EGFR/KRAS/BRAF/PIK3CA/ALK/ROS1 基因突变检测试剂盒 (可逆末端终止测序法)
11	国械注准 20213400151	臻悦生物科技江苏有限公司	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)
12	国械注准 20203400094	厦门飞翔生物技术有限公司	人 EGFR/KRAS/BRAF/HER2/ALK/ROS1 基因突变检测试剂盒 (半导体测序法)
13	国械注准 20203400072	北京泛生子基因科技有限公司	人类 8 基因突变联合检测试剂盒 (半导体测序法)
14	国械注准 20193401032	苏州吉因加生物医学工程有限公司	人 EGFR/KRAS/ALK 基因突变检测试剂盒 (联合探针锚定聚合测序法)
15	国械注准 20193400621	华大生物科技 (武汉) 有限公司	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)
16	国械注准 20193400099	厦门艾德生物医药科技股份有限公司	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)
17	国械注准 20183400507	厦门艾德生物医药科技股份有限公司	人类 10 基因突变联合检测试剂盒 (可逆末端终止测序法)
18	国械注准 20183400408	南京世和医疗器械有限公司	EGFR/ALK/ROS1/BRAF/KRAS/HER2 基因突变检测试剂盒 (可逆末端终止测序法)
19	国械注准 20183400294	天津诺禾致源生物信息科技有限公司	人 EGFR、KRAS、BRAF、PIK3CA、ALK、ROS1 基因突变检测试剂盒 (半导体测序法)
20	国械注准 20183400286	广州燃石医学检验所有限公司	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)
<b>微卫星不稳定检测试剂盒</b>			
21	国械注准 20233401589	厦门艾德生物医药科技股份有限公司	人类微卫星不稳定性 (MSI) 检测试剂盒 (荧光 PCR-毛细管电泳法)
22	国械注准 20233400851	北京鑫诺美迪基因检测技术有限公司	人微卫星不稳定性 (MSI) 基因检测试剂盒 (多重荧光 PCR-毛细管电泳法)
23	国械注准 20213400070	常州桐树生物科技有限公司	微卫星不稳定基因检测试剂盒 (荧光 PCR-毛细管电泳法)
24	国械注准 20213400936	北京阅微基因技术股份有限公司	微卫星不稳定基因检测试剂盒 (荧光 PCR-毛细管电泳法)
<b>伴随诊断免疫组化检测试剂盒</b>			
25	国械注准 20223401300	迈杰转化医学研究 (苏州) 有限公司	PD-L1 检测试剂盒 (免疫组织化学法)
26	国械注准 20223400313	厦门艾德生物医药科技股份有限公司	PD-L1 抗体试剂 (免疫组织化学法)
<b>肿瘤早筛试剂盒</b>			
27	国械注准 20243401386	博尔诚 (北京) 科技有限公司	MT-1A、Epo 及 Septin9 基因甲基化检测试剂盒 (PCR 荧光探针法)
28	国械注准 20243400902	上海鹏远健康科技有限公司	人 Septin9、BCAT1、IKZF1、BCAN、VAV3 基因甲基化联合检测试剂盒 (PCR-荧光探针法)
29	国械注准 20243400692	北京艾克伦医疗科技有限公司	Reprimo/SDC2/TCF4 基因甲基化检测试剂盒 (PCR-荧光探针法)
30	国械注准 20243400221	广州市基准医疗有限责任公司	人类 ONECUT2/VIM 基因甲基化检测试剂盒 (荧光 PCR 法)
31	国械注准 20233401946	华大数极生物科技 (深圳) 有限公司	人 SDC2、ADHFE1、PPP2R5C 基因甲基化联合检测试剂盒 (荧光 PCR 法)

续表

序号	注册证号	公司	试剂盒名称
32	国械注准 20233401165	上海睿璟生物科技有限公司	人 BRAF/TERT/CCDC6-RET 基因突变检测试剂盒 (荧光 PCR 法)
33	国械注准 20233400970	安徽达健医学科技有限公司	人 SDC2、NPY、FGF5、PDX1 基因甲基化检测试剂盒 (荧光 PCR 法)
34	国械注准 20233400944	湖南宏雅基因技术有限公司	PAX1 基因甲基化检测试剂盒 (PCR- 荧光探针法)
35	国械注准 20233400836	广州优泽生物技术有限公司 (莱盟健康)	BMPRI1/PLAC8 基因甲基化检测试剂盒 (数字 PCR 法)
36	国械注准 20233400253	北京起源聚禾生物科技有限公司	人 PAX1 和 JAM3 基因甲基化检测试剂盒 (PCR- 荧光探针法)
37	国械注准 20233400151	深圳市优圣康生物科技有限公司	Septin9 基因甲基化检测试剂盒 (PCR 荧光探针法)
38	国械注准 20223401371	北京艾克伦医疗科技有限公司	Septin9/SDC2/BCAT1 基因甲基化检测试剂盒 (PCR- 荧光探针法)
39	国械注准 20223401301	安徽达健医学科技有限公司	人 Twist1 基因甲基化检测试剂盒 (荧光 PCR 法)
40	国械注准 20223401036	上海捷诺生物科技有限公司	人 ASTN1、DLX1、ITGA4、RXFP3、SOX17、ZNF671 基因甲基化检测试剂盒 (荧光 PCR 法)
41	国械注准 20223400637	上海锐翌生物科技有限公司	人类 SFRP2 和 SDC2 基因甲基化联合检测试剂盒 (荧光 PCR 法)
42	国械注准 20223400373	武汉艾金森生命科技有限公司	SDC2 和 TFP12 基因甲基化联合检测试剂盒 (荧光 PCR 法)
43	国械注准 20223400203	北京艾克伦医疗科技有限公司	SHOX2/RASSF1A/PTGER4 基因甲基化检测试剂盒 (PCR- 荧光探针法)
44	国械注准 20213400007	厦门艾德生物医药科技股份有限公司	人类 SDC2 基因甲基化检测试剂盒 (荧光 PCR 法)
45	国械注准 20203400845	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检测试剂盒 (PCR 荧光探针法- 胶体金法)
46	国械注准 20203400447	博尔诚 (北京) 科技有限公司	RNF180/Septin9 基因甲基化检测试剂盒 (PCR 荧光探针法)
47	国械注准 20193400316	上海透景生命科技股份有限公司	人 Septin9 基因甲基化 DNA 检测试剂盒 (PCR 荧光法)
48	国械注准 20193400101	基因科技	人类 MGMT 基因甲基化检测试剂盒 (荧光 PCR 法)
49	国械注准 20183400506	广州市康立明生物科技有限责任公司	人类 SDC2 基因甲基化检测试剂盒 (荧光 PCR 法)
50	国械注准 20183400103	苏州工业园区为真生物医药科技有限公司	人 Septin9 基因甲基化检测试剂盒 (荧光 PCR 法)
51	国械注准 20173403354	上海透景生命科技股份有限公司	人 SHOX2、RASSF1A 基因甲基化 DNA 检测试剂盒 (PCR 荧光法)
52	国械注准 20153401481	博尔诚 (北京) 科技有限公司	Septin9 基因甲基化检测试剂盒 (PCR 荧光探针法)
<b>无创产前 DNA 检测 (NIPT) 试剂盒</b>			
53	国械注准 20233401744	成都纳海高科生物科技有限公司	胎儿染色体非整倍体 (T21、T18、T13) 检测试剂盒 (半导体测序法)
54	国械注准 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)
55	国械注准 20203400070	杭州杰毅麦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)
56	国械注准 20193400773	广州市瑞端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)
57	国械注准 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)
58	国械注准 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)
59	国械注准 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)
60	国械注准 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)
<b>胚胎植入前遗传学筛查 (PGT) 试剂盒</b>			
61	国械注准 20223400635	序康医疗科技 (苏州) 有限公司	胚胎植入前染色体非整倍体检测试剂盒 (半导体测序法)
62	国械注准 20213400868	北京中仪康卫医疗器械有限公司	胚胎植入前染色体非整倍体检测试剂盒 (可逆末端终止测序法)
63	国械注准 20203400181	苏州贝康医疗器械有限公司	胚胎植入前染色体非整倍体检测试剂盒 (半导体测序法)
<b>遗传病拷贝数变异 (CNV-seq) 检测试剂盒</b>			
64	国械注准 20243400528	杭州贝瑞和康基因诊断技术有限公司	染色体拷贝数变异检测试剂盒 (可逆末端终止测序法)

续表

序号	注册证号	公司	试剂盒名称
65	国械注准 20243400384	华大生物科技(武汉)有限公司	染色体非整倍体和片段缺失检测试剂盒(联合探针锚定聚合测序法)
66	国械注准 20243400077	安诺优达基因科技(北京)有限公司	染色体非整倍体及基因缺失检测试剂盒(可逆末端终止测序法)
67	国械注准 20223401423	华大生物科技(武汉)有限公司	染色体非整倍体检测试剂盒(联合探针锚定聚合测序法)
<b>新冠病毒核酸检测试剂盒</b>			
68	国械注准 20223400018	广州微远医疗器械有限公司	新型冠状病毒2019-nCoV核酸检测试剂盒
69	国械注准 20213400656	江苏奇天基因生物科技有限公司	新型冠状病毒2019-nCoV核酸检测试剂盒
70	国械注准 20233402073	美林美邦(厦门)生物科技有限公司	新型冠状病毒2019-nCoV核酸检测试剂盒
71	国械注准 20203400299	上海复星长征医学科学有限公司	新型冠状病毒2019-nCoV核酸检测试剂盒
72	国械注准 20213400495	郑州安图生物工程股份有限公司	新型冠状病毒2019-nCoV核酸检测试剂盒
73	国械注准 20203400057	上海之江生物科技股份有限公司	新型冠状病毒2019-nCoV核酸检测试剂盒
74	国械注准 20243401688	卡尤迪生物科技宜兴有限公司	新型冠状病毒2019-nCoV核酸检测试剂盒
75	国械注准 20203400184	迈克生物股份有限公司	新型冠状病毒2019-nCoV核酸检测试剂盒
76	国械注准 20213400228	中元汇吉生物技术股份有限公司	新型冠状病毒2019-nCoV核酸检测试剂盒
77	国械注准 20203400535	深圳联合医学科技有限公司	新型冠状病毒2019-nCoV核酸检测试剂盒
78	国械注准 20243401661	天津金匙医学科技有限公司	新型冠状病毒2019-nCoV核酸检测试剂盒
79	国械注准 20203400302	武汉中帜生物科技股份有限公司	新型冠状病毒2019-nCoV核酸检测试剂盒
80	国械注准 20223401607	上海伯杰医疗科技股份有限公司	新型冠状病毒2019-nCoV核酸检测试剂盒
81	国械注准 20233402009	圣湘生物科技股份有限公司	新型冠状病毒2019-nCoV核酸检测试剂盒
82	国械注准 20203400058	上海捷诺生物科技有限公司	新型冠状病毒2019-nCoV核酸检测试剂盒
83	国械注准 20223400015	新羿制造科技(北京)有限公司	新型冠状病毒2019-nCoV核酸检测试剂盒
84	国械注准 20203400063	中山大学达安基因股份有限公司	新型冠状病毒2019-nCoV核酸检测试剂盒
85	国械注准 20233400091	苏州天隆生物科技有限公司	新型冠状病毒2019-nCoV核酸检测试剂盒
86	国械注准 20203400644	卡尤迪生物科技宜兴有限公司	新型冠状病毒2019-nCoV核酸检测试剂盒
87	国械注准 20243401104	北京热景生物技术股份有限公司	新型冠状病毒2019-nCoV核酸检测试剂盒
<b>新冠病毒核酸检测试剂盒</b>			
88	国械注准 20203400300	上海仁度生物科技股份有限公司	新型冠状病毒2019-nCoV核酸检测试剂盒
89	国械注准 20223400364	上海思路迪生物医学科技有限公司	新型冠状病毒2019-nCoV核酸检测试剂盒
90	国械注准 20243400698	深圳市新产业生物医学工程股份有限公司	新型冠状病毒2019-nCoV核酸检测试剂盒
91	国械注准 20223401469	成都博奥晶芯生物科技有限公司	新型冠状病毒2019-nCoV核酸检测试剂盒
92	国械注准 20203400537	北京纳捷诊断试剂有限公司	新型冠状病毒2019-nCoV核酸检测试剂盒
93	国械注准 20243400754	广州达安基因股份有限公司	甲型流感病毒、乙型流感病毒和新型冠状病毒
94	国械注准 20213400101	成都博奥晶芯生物科技有限公司	新型冠状病毒2019-nCoV核酸检测试剂盒
95	国械注准 20203400322	北京金蒙制药股份有限公司	新型冠状病毒2019-nCoV核酸检测试剂盒
96	国械注准 20203400384	江苏硕世生物科技股份有限公司	新型冠状病毒2019-nCoV核酸检测试剂盒
97	国械注准 20203400241	杭州优思达生物技术有限公司	新型冠状病毒2019-nCoV核酸检测试剂盒
98	国械注准 20223401240	深圳泰乐德医疗有限公司	新型冠状病毒2019-nCoV核酸检测试剂盒



续表

序号	注册证号	公司	试剂盒名称
99	国械注准 20243400452	杭州博日科技股份有限公司	新型冠状病毒 2019-nCoV 核酸检测试剂盒
100	国械注准 20213400714	上海伯杰医疗科技股份有限公司	新型冠状病毒 2019-nCoV 核酸检测试剂盒
101	国械注准 20233402067	江苏默乐生物科技股份有限公司	新型冠状病毒 2019-nCoV 核酸检测试剂盒
102	国械注准 20203400212	武汉明德生物科技股份有限公司	新型冠状病毒 2019-nCoV 核酸检测试剂盒
103	国械注准 20203400064	圣湘生物科技股份有限公司	新型冠状病毒 2019-nCoV 核酸检测试剂盒
104	国械注准 20203400059	华大生物科技(武汉)有限公司	新型冠状病毒 2019-nCoV 核酸检测试剂盒
105	国械注准 20223400017	艾康生物技术(杭州)有限公司	新型冠状病毒 2019-nCoV 核酸检测试剂盒
106	国械注准 20223401223	美康生物科技股份有限公司	新型冠状病毒 2019-nCoV 核酸检测试剂盒
107	国械注准 20203400301	武汉中帜生物科技股份有限公司	新型冠状病毒 2019-nCoV 核酸检测试剂盒
108	国械注准 20203400520	浙江东方基因生物制品股份有限公司	新型冠状病毒 2019-nCoV 核酸检测试剂盒
109	国械注准 20203400065	上海伯杰医疗科技有限公司	新型冠状病毒 2019-nCoV 核酸检测试剂盒
110	国械注准 20233400677	中元汇吉生物技术股份有限公司	新型冠状病毒 2019-nCoV 核酸检测试剂盒
111	国械注准 20223401602	卡尤迪生物科技宜兴有限公司	新型冠状病毒 2019-nCoV 核酸检测试剂盒
112	国械注准 20243400675	南京迪飞医疗器械有限公司	新型冠状病毒 2019-nCoV 核酸检测试剂盒
113	国械注准 20203400749	中山大学达安基因股份有限公司	新型冠状病毒 2019-nCoV 核酸检测试剂盒
114	国械注准 20233401595	厦门安普利生物工程有限公司	新型冠状病毒 2019-nCoV 核酸检测试剂盒
115	国械注准 20203400060	华大生物科技(武汉)有限公司	新型冠状病毒 2019-nCoV 核酸检测试剂盒
116	国械注准 20233400645	北京万泰生物药业股份有限公司	新型冠状病毒 2019-nCoV 核酸检测试剂盒
117	国械注准 20233400604	宁波人健瑞信生物科技有限公司	新型冠状病毒 2019-nCoV 核酸检测试剂盒
118	国械注准 20223401603	广州万孚生物技术股份有限公司	新型冠状病毒 2019-nCoV 核酸检测试剂盒
119	国械注准 20213400176	杭州迪安生物技术有限公司	新型冠状病毒 2019-nCoV 核酸检测试剂盒
120	国械注准 20203400179	北京卓诚惠生生物科技股份有限公司	新型冠状病毒 2019-nCoV 核酸检测试剂盒
121	国械注准 20223400675	泰普生物科学(中国)有限公司	新型冠状病毒 2019-nCoV 核酸检测试剂盒
122	国械注准 20243400354	宁波海尔施基因科技股份有限公司	新型冠状病毒 2019-nCoV 核酸检测试剂盒
123	国械注准 20213400269	潮州凯普生物化学有限公司	新型冠状病毒 2019-nCoV 核酸检测试剂盒
124	国械注准 20203400919	杭州众测生物科技有限公司	新型冠状病毒 2019-nCoV 核酸检测试剂盒
125	国械注准 20233401556	江苏宏微特斯医药科技有限公司	新型冠状病毒 2019-nCoV 核酸检测试剂盒



## 附录 3：我国 NMPA 批准的细胞和基因疗法

获批时间	药物名称	适应疾病	机构	细胞治疗类型	基因治疗类型
2004 年	今又生	与放疗联合试用于现有治疗方法无效的晚期鼻咽癌的治疗	赛百诺	/	腺病毒载体
2005 年	安柯瑞	难治性晚期鼻咽癌	三维生物	/	溶瘤病毒
2021 年	阿基仑赛注射液	二线或以上治疗后复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤	复星凯特	CAR-T	/
2021 年	瑞基奥仑赛注射液	复发或难治性 B 细胞急性淋巴细胞白血病	药明巨诺	CAR-T	/
2023 年	伊基奥仑赛注射液	复发或难治性多发性骨髓瘤成人患者	驯鹿生物、信达生物	CAR-T	/
2023 年	纳基奥仑赛注射液	复发或难治性 B 细胞急性淋巴细胞白血病	合源生物	CAR-T	/
2024 年	泽沃基奥仑赛注射液	复发或难治性多发性骨髓瘤成人患者	科济药业	CAR-T	/

# 报告说明

## ● 报告宗旨

基因慧联合行业专家及机构免费发布,旨在推动基因科技的科普、市场推广和产业融合。

## ● 面向对象

对基因产业有一定了解的政策制定者、学者、应用方、从业者、投资者、跨界合作人士等。

## ● 内容范围

本报告围绕基因行业的内涵、背景、应用、技术、产业、区域发展、发展趋势来展开;重点展示 2023 年度数据和信息以及 2024 年的进展,展望 2025 年的发展趋势。

## ● 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、客观地收集和分析信息,但由于行业特殊性和信息披露的时效性等,内容难免存在不足,信息颗粒度可能无法满足所有场景。如您发现错漏,欢迎反馈给我们([info@genonet.cn](mailto:info@genonet.cn)),极可能更新到下一年蓝皮书中。您如需更细颗粒度或专题报告,欢迎联系合作定制行研报告,支持我们继续发布蓝皮书。

## ● 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,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

感谢基因慧读者朋友和合作伙伴，九年来的关注、支持和鼓励，这是蓝皮书坚持传播的最大动力。我们与您一起走在基因行业的大路上，推动生命科技普惠大众和产业融合发展。

感谢基因慧品牌创始人、现有团队和帮助我们朋友，坚守初心，坚持真心，不负使命，无求无畏。

感谢投资人早年的支持和包容，为基因慧的商业化打开思路。商业是最有效的公益之一，使得有机会将先进理念、规划报告及蓝皮书等作品传递给更多领域乃至全球。

感谢公司联合创始伙伴及历史同事们在基因慧初期做出的贡献，为体系建设、市场拓展和产品发展打下坚实的基础。回望来路，感恩同行。

感谢相关部门与时俱进，支持基因产业稳步发展，将先进的基因技术应用到罕见病防治、生殖健康、肿瘤防治、传感染防控、生物育种、生物多样性保护、生物制造等前瞻性布局中。

感谢时代赋予我们这代人找到并履行使命的机会。

同道同行，无求无畏，勇往直前。



欢迎合作



 [www.geneclub.net.cn](http://www.geneclub.net.cn)

 [info@genonet.cn](mailto:info@genonet.cn)

 400-088-0992

非卖品，仅供科普交流，不用于临床诊疗