

新三板基因测序行业专题

任重而道远，挑战与机遇在哪里？

—新三板医疗健康精准医疗系列（一）

评级：**增持**

前次：

分析师

联系人

张帆,CFA, 首席分析师

龙贡波

021-20 15209

010-59013843

S0740515020001

longgb@r.qlzq.com.cn

zhangfan@r.qlzq.com.

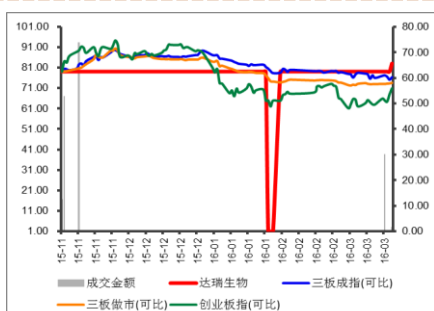
新三板研究小组

2016年3月21日

基本状况

上市公司数	377
行业总股本(百万股)	12693
行业总市值(百万元)	130033

行业-市场走势对比



重点公司基本状况

重点公司	指标	2014A	2015A	2016E
达瑞生物 (832705.0C)	净利润(百万元)	12.01	29.06	44.28
	摊薄每股收益	0.33	0.80	1.22
	总股本(百万股)	36.15	36.15	36.15
	市盈率	250.07	103.39	67.85
乐普基因 (836092.0C)	净利润(百万元)	8.14	NA	NA
	摊薄每股收益	0.16	NA	NA
	总股本(百万股)	52.00	52.00	52.00
	市盈率	NA	NA	NA

备注：市场预期取 聚源一致预期

投资要点

- 前言：**基因测序行业从科研走向临床，在产前无创基因检测领域应用已较为成熟，同时在肿瘤检测、遗传病诊断、新药研发、个体化用药等方面展示了广阔的应用前景，然而也存在海量数据和非编码序列解读困难、临床指导意义有待加强、当前价格较高等挑战。本报告通过查询大量前沿科研文献和产业链调研，试图分析基因测序行业的机遇和挑战。**我们后续会呈现更多的前沿技术系列专题研究，敬请关注！**
- 基因测序技术从科研走向临床，成为精准医疗基础。**技术进步和成本降低带动基因测序技术从实验室走入临床，成为全球医学界的热门话题。麦肯锡指出：“下一代基因组学的研究将成为决定未来经济的 12 大颠覆技术之一”。驱动基因组学应用发展的因素包括多重政策利好、市场潜力巨大、应用领域拓宽、技术持续进步等。2007-2013 年，全球基因测序市场规模由 7.94 亿美元增至 45 亿美元，复合增速为 33%。根据 BBC Research 预测，国内 2012-2017 年复合增速为 20%-25%。2016 年 3 月，科技部公布的“精准医疗国家指南”明确提出构建百万人以上的自然人群国家大型健康队列和重大疾病专病队列等八大目标。**我们认为基因测序是精准医疗的基础，精准医疗入选十三五计划将加速国内基因测序产业化进程。**
- 基因测序产业链分析：国内企业聚焦基因检测及分析服务领域。**基因组学应用行业可以分为上游、中游、下游三个主要环节：上游为基因测序与耗材试剂生产制造，中游为基因测序与基因检测服务，下游为终端用户。上游基因测序设备和耗材大部分被 Illumina、Life Technologies、Roche 等跨国企业垄断，国内自主研发薄弱。国内企业主要聚焦在基因检测及分析服务领域，面向基础研究的基因测序服务提供商主要为华大基因、诺禾致源、药明康德、Broad 研究所、Sanger 研究所等，面向终端用户的临床、医疗类的基因检测服务提供商主要包括华大基因、贝瑞和康、金域检验、达安基因、迪安诊断、艾迪康等，竞争日趋激烈。下游科研应用端市场进入加速分散化阶段，**医疗应用端市场占比逐步提高。**

- **基因测序无创产前检测应用最成熟，未来应用范围逐步拓宽。**基因测序当前应用最成熟的领域是无创产前基因检测（NIPT），检出率>99.9%。国内无创产前基因检测市场主要被华大基因（BGI）、贝瑞和康等垄断。我国为出生缺陷高发国，检测人群众多，我们认为对应市场空间为 115 亿元，市场远未饱和。除了无创产前基因检测外，国家还大力支持基因测序技术应用于遗传病诊断、胚胎植入前遗传学诊断（PGD）、肿瘤诊断与治疗三个领域。从市场空间来看，由于我国人口基数大，肿瘤发病人数多，**肿瘤检测市场有望达千亿级，而胚胎植入前遗传学诊断、遗传病诊断市场也均在百亿级别。**
- **临床应用资质和终端渠道对企业发展至关重要。**我国基因测序经历了无序、叫停、临床试点发展的过程。目前 CFDA 已批准的测序仪核心技术主要依赖进口，2015 年中科紫鑫和华大基因先后推出了两款拥有自主知识产权的二代测序仪，目前正在注册评审阶段，有望打破基因测序仪严重依赖进口的局面。在测序试剂方面，CFDA 先后批准了华大基因、安达基因、奥博生物和贝瑞和康的 5 种应用于 NIPT 的检测试剂，用于筛查胎儿非整倍染色体。截至目前，卫计委医政医政局和妇幼司相继批准了全国各省市（除西藏）159 家临床试点进行无创产前基因测序、胚胎植入前遗传学诊断、遗传病诊断和肿瘤诊断与治疗等 4 个专业的高通量测序服务。我们认为在现有条件下，**准入资质和终端渠道对企业发展至关重要。**
- **第三四代测序技术和单细胞基因组测序占据技术制高点。**相比于第二代测序，第三四代测序具有速度快、读长长、可直接测序甲基化的 DNA 序列、不需要 PCR 扩增、无碱基偏好等优点，同时也存在准确率低、依赖酶活性等缺陷。我们认为第三四代测序技术还需要较长时间才能实现商业化，但技术在不断进步，随着准确度提升、平行测序能力和酶活性等问题的解决，**第三四代测序技术是长期发展趋势。**传统的基因组测序方法研究结果只是一群细胞中信号的平均值，或者只代表其中占优势数量的细胞信息，单个细胞的特性及稀有的信息被掩盖。而**单细胞基因测序是在单细胞水平对全基因组进行扩增与测序的一项新技术，开启细胞多样性研究的大门。**单细胞基因测序在体外授精胚胎植入前筛查、循环肿瘤细胞、临床诊断、胚胎学、微生物鉴定等领域具有广阔的应用前景。
- **基因测序行业热点问题探讨。**讨论一：海量基因组数据存储和解析成为巨大挑战。讨论二：非编码序列解读需要加强，全基因组测序优于外显子测序。讨论三：基因组信息并非疾病唯一决定因素，临床指导意义有待加强。讨论四：当前基因测序价格较高，看好个人健康检测。讨论五：药物基因组学全面介入新药研发过程。讨论六：他山之石——并购助力强者恒强。
- **投资策略。**我们认为：**短期投资机会为准入资质和终端渠道领先的企业，建议关注华大基因、贝瑞和康、达安基因、华因康、安诺优达、博奥生物等；长期投资机会在于技术领先企业，建议关注第三四代测序和单细胞基因组测序技术领先企业，包括华大基因、贝瑞和康、达安基因、紫鑫药业、瀚海基因、亿康基因、安捷伦科技（与 10X Genomics 合作）等。新三板基因测序标的有达瑞生物（达安基因控股子公司）和乐普基因（乐普医疗控股子公司），我们后续会呈现深度个股研究。**
- **风险提示：**监管政策变化风险；技术升级换代风险；隐私泄露风险。

内容目录

基因测序技术从科研走向临床，成为精准医疗基础	- 7 -
基因测序技术从科研走向临床，成为决定未来经济的 12 大颠覆技术之一	- 7 -
多重因素驱动基因组学应用市场发展，未来有望在四大领域取得突破性进展	- 10 -
基因测序是精准医疗的基础，国内 2012-2017 年复合增速为 20%-25%	- 12 -
精准医疗入选十三五规划加速基因测序产业化进程	- 15 -
基因测序产业链分析：国内企业聚焦基因检测及分析服务领域	- 16 -
上游：跨国企业垄断基因测序设备和耗材，国内自主研发薄弱	- 16 -
中游：基因检测及分析服务领域竞争日趋激烈	- 19 -
下游：科研应用端进入加速分散化阶段，医疗应用端市场占比提高	- 21 -
基因测序无创产前检测应用最成熟，未来应用范围逐步拓宽	- 21 -
基因测序在无创产前检测应用最成熟，检出率>99.9%	- 21 -
基因测序应用领域逐步拓宽，肿瘤检测为下一个千亿级市场	- 23 -
临床应用资质和终端渠道对企业发展至关重要	- 28 -
测序仪：依赖进口的局面有待打破	- 28 -
测序试剂资质：目前以 NIPT 检测试剂为主	- 29 -
临床应用试点资质：已批准 159 家临床试点单位	- 30 -
第三四代测序技术和单细胞基因组测序占据技术制高点	- 31 -
第三四代测序技术是长期发展趋势	- 31 -
单细胞全基因组测序技术开启细胞多样性研究	- 37 -
基因测序行业热点问题探讨	- 42 -
讨论一：海量基因组数据存储和解析成为巨大挑战	- 42 -
讨论二：非编码序列解读需要加强，全基因组测序优于外显子测序	- 45 -
讨论三：基因组信息并非疾病唯一决定因素，临床指导意义有待加强	- 47 -
讨论四：当前基因测序价格较高，看好个人健康检测	- 48 -
讨论五：药物基因组学全面介入新药研发过程	- 49 -
讨论六：他山之石—并购助力强者恒强	- 50 -
投资策略分析	- 51 -
风险提示	- 52 -

图表目录

图表 1：技术进步带动基因测序从科研走向临床	- 7 -
图表 2：基因测序成本大幅降低	- 7 -
图表 3：基因测序为决定未来经济的 12 大颠覆技术之一	- 8 -
图表 4：DNA 测序技术发展历程	- 8 -
图表 5：全球测序技术相关专利年度申请量趋势	- 8 -
图表 6：四代测序技术对比情况	- 9 -
图表 7：主要测序平台的上市时间和性能比较	- 9 -

图表 8: 基因组学应用发展驱动因素.....	- 10 -
图表 9: 国内基因测序政策梳理.....	- 10 -
图表 10: 基因组学相关产业将在四大领域取得突破性进展.....	- 11 -
图表 11: 传统治疗方案临床有效率低.....	- 12 -
图表 12: 典型基因靶标对应的靶向药物.....	- 12 -
图表 13: 精准医疗计划推动精准医疗走向临床实践.....	- 12 -
图表 14: 232 个胰腺癌病人的基因分型结果.....	- 13 -
图表 15: 2007-2018 年全球基因测序市场(Mil \$).....	- 13 -
图表 16: 全球基因测序市场年均增速分布.....	- 13 -
图表 17: 2012-2015H1 华大基因盈利情况(百万元).....	- 14 -
图表 18: 生育健康、基础科研为华大主要收入来源.....	- 14 -
图表 19: 华大基因以直销为主.....	- 14 -
图表 20: 华大基因国内收入占比接近 70%.....	- 14 -
图表 21: 精准医疗国家指南涉及的八大目标.....	- 15 -
图表 22: 百万级自然人群国家大型健康队列研究.....	- 15 -
图表 23: 重大疾病专项队列研究.....	- 15 -
图表 24: 基因测序产业链.....	- 16 -
图表 25: 全球 DNA 测序技术专利产出地分析.....	- 16 -
图表 26: Illumina、Roche 等垄断二代测序仪市场.....	- 16 -
图表 27: 主流第二代测序仪平台对比情况.....	- 17 -
图表 28: Illumina Solexa 测序仪测序流程.....	- 18 -
图表 29: Roche 454 测序流程.....	- 18 -
图表 30: 国内涉足基因测序的主流厂商测序仪对比.....	- 18 -
图表 31: 华大基因 BGISEQ-500 基因测序仪.....	- 19 -
图表 32: 华因康基因 PSTAR-II 系列基因测序系统.....	- 19 -
图表 33: 基础科研服务型基因测序发展趋势.....	- 19 -
图表 34: 临床检测服务型基因测序发展趋势.....	- 20 -
图表 35: 基因测序领域代表企业简介.....	- 20 -
图表 36: 2012 年科研应用占基因测序市场 67%.....	- 21 -
图表 37: 2017 年医疗应用占基因测序市场 39%.....	- 21 -
图表 38: 胎儿 DNA 进入母亲体内示意图.....	- 22 -
图表 39: 无创产前检测优于传统检测方法.....	- 22 -
图表 40: 我国出生缺陷人群众多.....	- 22 -
图表 41: 三大染色体非整倍体疾病发病率情况.....	- 22 -
图表 42: 深圳、湖南、贵州政府产前基因检测扶持政策.....	- 23 -

图表 43: 常见遗传病危害性及检测基因	- 24 -
图表 44: 胚胎植入前遗传学诊断原理	- 25 -
图表 45: 2015 年中国新诊断罹患癌症情况	- 25 -
图表 46: 化疗药物和靶向药物对比	- 26 -
图表 47: 肺癌靶点和靶向药物	- 26 -
图表 48: 乳腺癌靶点和靶向药物	- 26 -
图表 49: 结直肠癌、胃癌和肝癌靶点和靶向药物	- 26 -
图表 50: 白血病靶点和靶向药物	- 26 -
图表 51: 基因测序潜在应用领域市场预测	- 27 -
图表 52: 高通量基因测序相关准入资质	- 28 -
图表 53: 部分国内已批准的测序仪器与耗材	- 29 -
图表 54: 国内已获批测序试剂	- 30 -
图表 55: 卫计委批准的 159 家临床试点单位分布	- 30 -
图表 56: 卫计委批准的个性化医学检测试点单位	- 31 -
图表 57: PacBio 第三代测序系统完整方案	- 32 -
图表 58: 第二代和第三代测序读长拼图效果差异	- 32 -
图表 59: 第三代测序技术流程	- 32 -
图表 60: PacBio 收集单个 ZMW 荧光发出的光脉冲	- 32 -
图表 61: 第三代测序技术中甲基化碱基的读取	- 33 -
图表 62: 三代测序和二代测序结合将测序错误率降低到 0.1%	- 33 -
图表 63: 四种纳米孔测序技术示意图	- 34 -
图表 64: MinION 平均读长 2kb, 最大读长达 98kb	- 35 -
图表 65: MinION 测序错误率达到 38.2%	- 35 -
图表 66: 光传感纳米孔芯片工作原理图	- 35 -
图表 67: 第三四代基因测序优劣势分析	- 36 -
图表 68: GemCode 测序平台工作流程	- 37 -
图表 69: 肿瘤单细胞测序技术流程	- 38 -
图表 70: 单细胞测序需要用到的代表性技术	- 38 -
图表 71: 单细胞测序科研文献数量增长迅速	- 38 -
图表 72: 单细胞测序文献分布情况	- 38 -
图表 73: 单细胞基因测序潜在应用领域及近年来应用案例	- 38 -
图表 74: 四种常用单细胞分离技术对比	- 39 -
图表 75: 现今应用较广的三种全基因组扩增技术及原理	- 40 -
图表 76: DOP-PCR、MDA 和 MALBAC 三种全基因组扩增技术对比	- 41 -
图表 77: MALBAC 对 CTCs 的 CNV 分析可重复	- 42 -

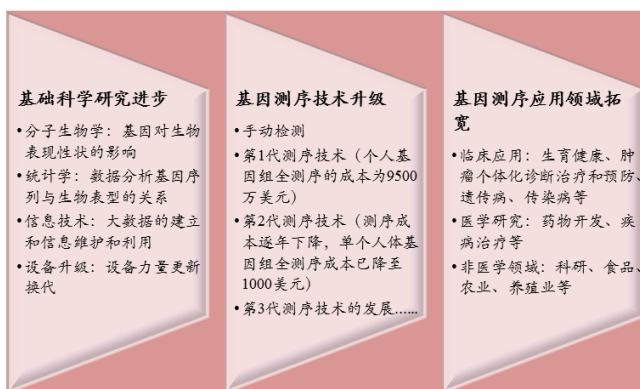
图表 78: MALBAC 完成卵细胞精度全基因组测序	- 42 -
图表 79: 二代测序仪每个循环数据产出量大	- 43 -
图表 80: 生物信息学解决方案备受关注	- 43 -
图表 81: 仅 25%受访者外包专业生物信息公司	- 43 -
图表 82: DNAnexus 云平台的使用者呈上升趋势	- 44 -
图表 83: 云计算 6 周的效率相当于传统方法 6 个月	- 44 -
图表 84: 华大基因 BGI Online 工作流程及 Pipelines	- 44 -
图表 85: 华大基因 BGI Online 之 ELSA 解决方案	- 44 -
图表 86: 非编码序列具有重要调控作用	- 45 -
图表 87: 非编码序列突变对肿瘤发生的影响	- 46 -
图表 88: 全基因组测序在检测单核苷酸突变等方面更加强大	- 47 -
图表 89: 基因水平突变对蛋白水平作用的影响	- 47 -
图表 90: 卵巢癌相关突变基因网络分析	- 47 -
图表 91: 基因测序部分价格目录	- 48 -
图表 92: 指导肿瘤靶向用药技术应用情况 (天津某医院情况)	- 48 -
图表 93: 个人健康检测成本和潜在收益的天平	- 49 -
图表 94: FDA 建议参考基因突变信息的部分药物	- 49 -
图表 95: NGS 广泛应用于药物研发过程	- 50 -
图表 96: 基因测序领域代表公司并购案例	- 50 -

基因测序技术从科研走向临床，成为精准医疗基础

基因测序技术从科研走向临床，成为决定未来经济的 12 大颠覆技术之一

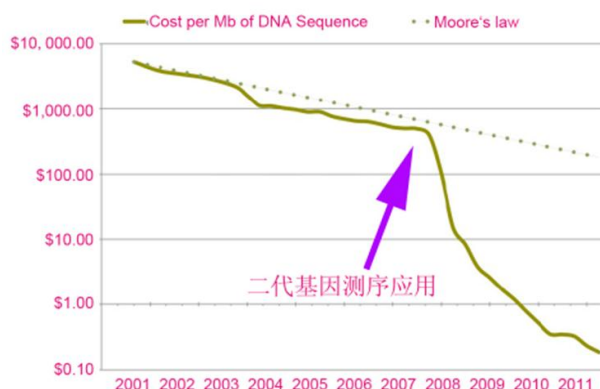
- 基因测序是一种新型基因检测技术，能够从体液或细胞中分离测定基因全序列，预测多种疾病发生的可能性，如实体肿瘤或白血病。技术进步和成本降低带动基因测序技术从实验室走入临床，成为全球医学界的热门话题。基因测序临床应用于生育健康、肿瘤个性化诊疗和预防、遗传病、传染病诊疗等，未来将延伸至医学研究（药物开发等）和非医学领域（科研、食品、农业、养殖业等）。

图表 1：技术进步带动基因测序从科研走向临床



来源：中泰证券研究所

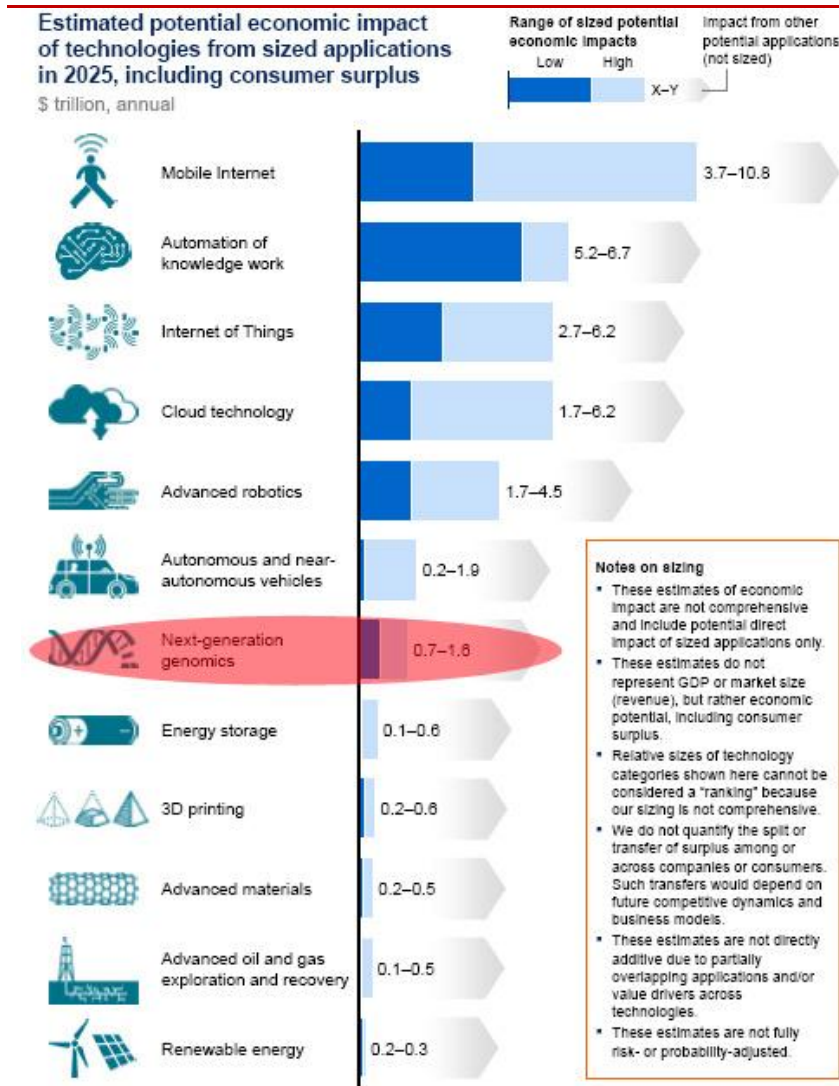
图表 2：基因测序成本大幅降低



来源：Genome Biology, 中泰证券研究所

- 基因测序的应用前景有目共睹：比尔·盖茨预言“下一个世界首富将出自基因领域”；麦肯锡指出：“下一代基因组学的研究将成为决定未来经济的 12 大颠覆技术之一”。

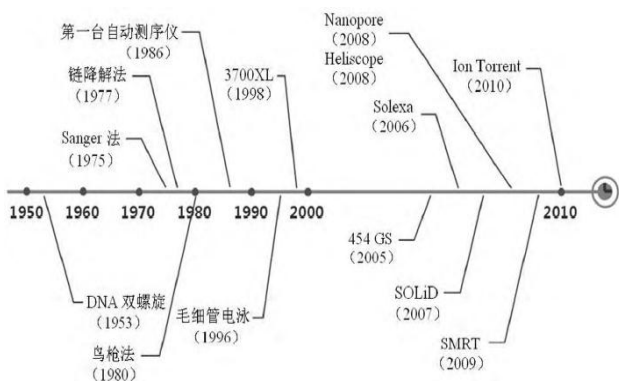
图表 3: 基因测序为决定未来经济的 12 大颠覆技术之一



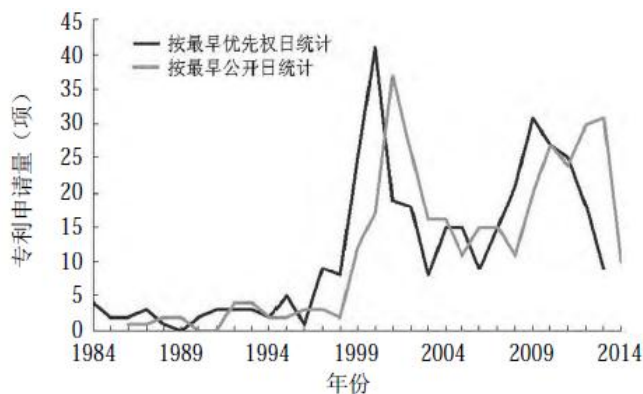
来源: McKinsey & Company, 中泰证券研究所

- 基因测序技术发展迅速。20 世纪 50 年代人们开始了解 DNA 的结构，为 DNA 测序技术的研发打下了基础。数十年之后的七十年代，第一代测序技术出现，2000 年前后，第二代 DNA 测序技术兴起，DNA 测序技术受到前所未有的关注，这段时间的专利申请量也急剧增加，2006 年开始第三代 DNA 测序技术兴起，专利申请量出现了第二个高峰。

图表 4: DNA 测序技术发展历程



图表 5: 全球测序技术相关专利年度申请量趋势



来源：中国医药生物技术，中泰证券研究所

来源：中国医药生物技术，中泰证券研究所

- 从技术角度来说，测序技术已经发展到第四代，各代技术的优缺点分别是：第一代测序技术优点是精度高、读长长，缺点是通量较低、成本高；第二代测序技术优点是精度高、通量高、成本低，缺点是序列读长较短；第三代测序技术优点是通量高、读长长、成本低，缺点是准确性较低；第四代测序技术优点是通量高、读长长、成本低，小型化，但准确性方面有严重缺陷，仍需优化。

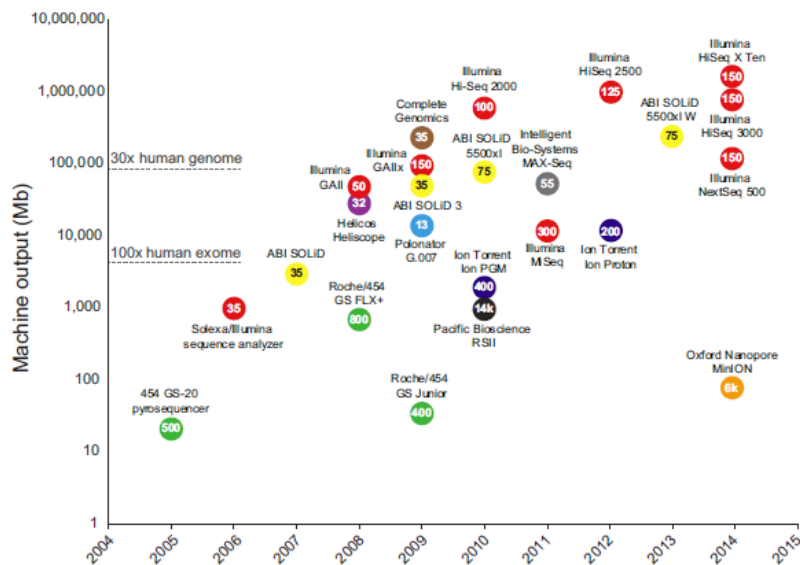
图表 6：四代测序技术对比情况

测序技术	原理	代表型号	测序通量	测序时间	准确率	读长	优点	缺点	应用状况
第一代	sanger 双脱氧法	ABI 3730 DNA Analyzer	0.2Mb	1.6m	>99%	400-900	精度高、读长长、一次性达标率高	通量较低、成本高	成本高、通量低，应用较少
第二代	焦磷酸测序/连接酶测序等	Roche 454, Illumina Solexa Genome Analyzer、ABI Solid	400Mb-1.8T	2h-3d	>99%	50-300	精度高、通量高、成本低	序列读长较短	实验室广泛应用、临床应用起步
第三代	单分子合成测序	Bioscience Helioscope、PacBio SMRT	0.2-30Gb	2h	<90%	>1000	通量高、读长长、成本低	准确性较低	研发阶段，未真正商业化
第四代	纳米孔外切酶测序	Oxford MinION、GrindION	5-50Gb	1.2h-2h	>90%	>1000	通量高、读长长、成本低，小型化	准确性低	研发阶段，未真正商业化

来源：中泰证券研究所

- 从应用角度来说，二代测序技术是现今应用范围最广泛的测序技术。二代测序技术虽然存在序列读长较短的缺陷，但通过生物信息学工具在一定程度上可以弥补，而且其精度高、通量高、成本低，广泛应用于基础研究，临床上也由无创产前筛查与诊断推广至遗传病诊断、胚胎植入前遗传学诊断、肿瘤诊断等。随着准确度提升、平行测序能力和酶活性等问题的解决，第三四代测序技术是长期发展趋势。

图表 7：主要测序平台的上市时间和性能比较



注：不同颜色代表不同测序平台，圆圈内数字代表读长

来源：Molecular Cell，中泰证券研究所

多重因素驱动基因组学应用市场发展，未来有望在四大领域取得突破性进展

- 驱动基因组学应用发展的因素包括多重政策利好、市场潜力巨大、应用领域拓宽、技术持续进步等。

图表 8：基因组学应用发展驱动因素



来源：华大基因招股书，中泰证券研究所

图表 9：国内基因测序政策梳理

发布时间	文件名称	发布部门	主要内容
2014.01	关于基因分析仪等 3 个产品分类界定的通知	CFDA	明确基因分析仪为 III 类医疗器械
2014.02	关于加强临床使用基因测序相关产品和技术管理 通知	CFDA、卫计委	明确基因测序产品需要注册，应用需要 卫计委批准，否则不得开展基因测序临床应用
2014.03	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	卫计委	通知医疗机构申报基因测序临床应用试点
2014.06	授牌“国家卫生计生委个体化医学检测试点单位”	卫计委	公布首批三家个体化医学检测试点单位
2014.07	医疗器械注册管理办法	CFDA	规定境内及进口第三类医疗器械由国家食品药品监督管理总局审查，批准后发给医疗器械注册证
2014.07	首批二代基 测序产品批准上市	CFDA	批准华大基 BGISEQ-100、BGISEQ-1000 基 测序仪上市
2014.11	第二批二代基因测序产品批准上市	CFD	批 达安基因 DA8600 基因测序仪上市
2014.12-2015.03	其他二代基因测序产品批准上市	CFDA	陆续批准华因康 HYK-PSTAR-IIA、博奥 BioelectronSeq 4000、贝瑞和康 NextSeq CN500 基因测序仪上市
2014.12	开展高通量基因测序技术临床应用试点工作的通知	卫计委	涉及 3 个专业（遗传病诊断、产前筛查与诊断、胚胎植入前遗传学诊断） 批准了 7 家北广两地的试点机构

2015.01	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	卫计委	审批通过了 109 家医疗机构开展高通量基因测序产前筛查与诊断 (NIPT) 临床试点
2015.01	关于辅助生殖机构开展高通量基因测序胚胎植入前遗传学诊断临床应用试点工作的通知	卫计委	审批通过了 13 家医疗机构开展高通量基因测序胚胎植入前遗传学诊断 (PGD) 临床试点
2015.04	关于肿瘤诊断与治疗项目高通量基因测序技术临床应用试点工作的通知	卫计委	上海市 5 家、浙江省 2 家、广东 2 家获得第一批肿瘤诊断 治疗项目高通量基因测序技术临床应用试点资格
2015.06	国家发展改革委关于实施新兴产业重大工程包的通知	发改委	重点发展基因检测等新型医疗技术, 快速推进基因检测临床应用以及基因检测仪器试剂的国产化, 3 年建设 30 个基因检测技术应用示范中心
2015.06	取消第三类医疗技术临床应用准入审批有关工作的通知	卫计委	取消第三类医疗技术临床应用准入审批后, 医疗机构对本机构医疗技术临床应用和管理承担主体责任。
2015.07	《药物代谢酶和药物作用靶点基因检测技术指南 (试行)》和《肿瘤个体化治疗检测技术指南 (试行)》	卫计委	进一步提高临床实验室开展药物代谢酶和药物靶点基因检测技术, 以及肿瘤个体化用药基因检测技术的规范化水平

来源: 发改委, CFDA, 卫计委, 中泰证券研究所

- 基因组学相关产业有望在四大领域取得突破性的发展: 1、基因技术将被广泛应用于复杂疾病、农业基因组学、微生物学和宏基因组学等研究领域, 将对人类健康、农业和环境保护带来巨大的变革; 2、基因技术应用于生殖健康, 将显著降低出生缺陷, 提高人类健康水平; 3、肿瘤基因组研究将揭示肿瘤的发病机制, 肿瘤基因组测序技术成为肿瘤的个体化治疗的基础; 4、基因组技术与传统临床医学的最新科研成果结合, 形成精准医疗, 为疾病诊断、治疗、临床决策带来革命性的改变。

图表 10: 基因组学相关产业将在四大领域取得突破性进展

基因技术将被广泛应用于复杂疾病、农业基因组学、微生物学和宏基因组学等研究领域, 将对人类健康、农业和环境保护带来巨大的变革

基因技术应用于生殖健康, 将显著降低出生缺陷, 提高人类健康水平

肿瘤基因组研究将揭示肿瘤的发病机制, 肿瘤基因组测序技术成为肿瘤的个体化治疗的基础

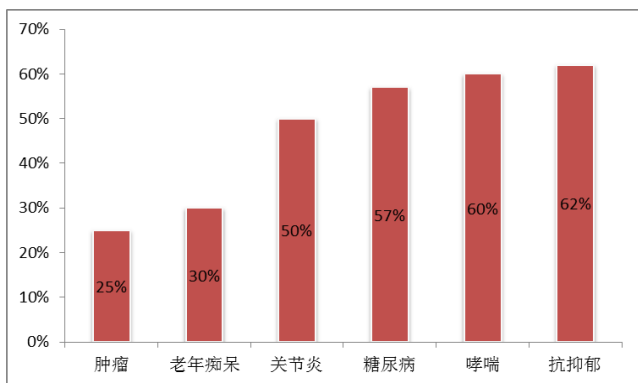
基因组技术与传统临床医学的最新科研成果结合, 形成精准医疗, 为疾病诊断、治疗、临床决策带来革命性的改变

来源: 华大基因招股书, 中泰证券研究所

基因测序是精准医疗的基础，国内 2012-2017 年复合增速为 20%-25%

- 精准医疗是医学科技发展的必然。传统治疗方案临床有效率令人担忧，肿瘤的有效率仅为 25%，老年痴呆有效率为 30%，关节炎有效率为 50%。举例说明，临床上导致乳腺癌的原因包括 P53 突变、BRCA1 突变、Ras 突变、Wnt 突变、EGFR 突变，而临床上不同基因突变对应的用药存在很大区别，这种情况下传统的“一刀切”治疗方案对个体的诊疗有效率低、副作用大，于是精准医疗应运而生。

图表 11：传统治疗方案临床有效率低



来源：Frost & Sullivan，中泰证券研究所

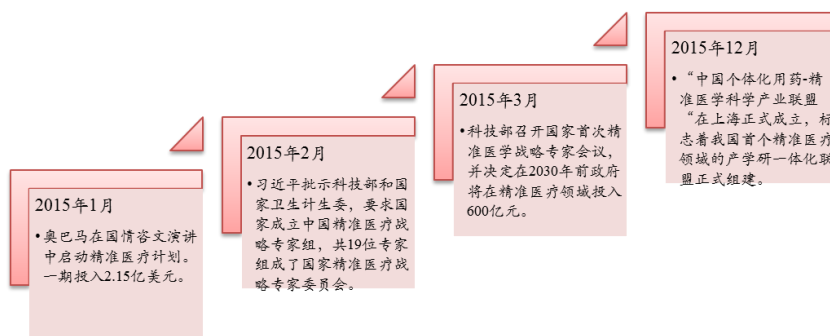
图表 12：典型基因靶标对应的靶向药物

靶标	靶向药物
EGFR	吉非替尼，厄洛替尼，埃克替尼
KRAS, B AF, PIK3CA	西昔单抗，帕尼单抗，尼妥珠单抗
KIT, PDGFRA	伊马替尼，舒尼替尼
BRAF	维罗菲尼，达拉菲尼
ALK, ROS1, MET	克唑替尼，色瑞替尼

来源：中泰证券研究所

- 精准医疗（Precision Medicine）是以个体化医疗为基础、随着基因组测序技术快速进步以及生物信息与大数据科学的交叉应用而发展起来的新型医学概念与医疗模式。精准医疗本质是通过基因组、蛋白质组等组学技术和医学前沿技术，对于大样本人群与特定疾病类型进行生物标记物的分析与鉴定、验证与应用，从而精确寻找到疾病的根本原因和治疗靶点，并对一种疾病不同状态和过程进行精确分类，最终实现对于疾病和特定患者进行个性化精准治疗的目的，提高疾病诊治与预防的效益。

图表 13：精准医疗计划推动精准医疗走向临床实践



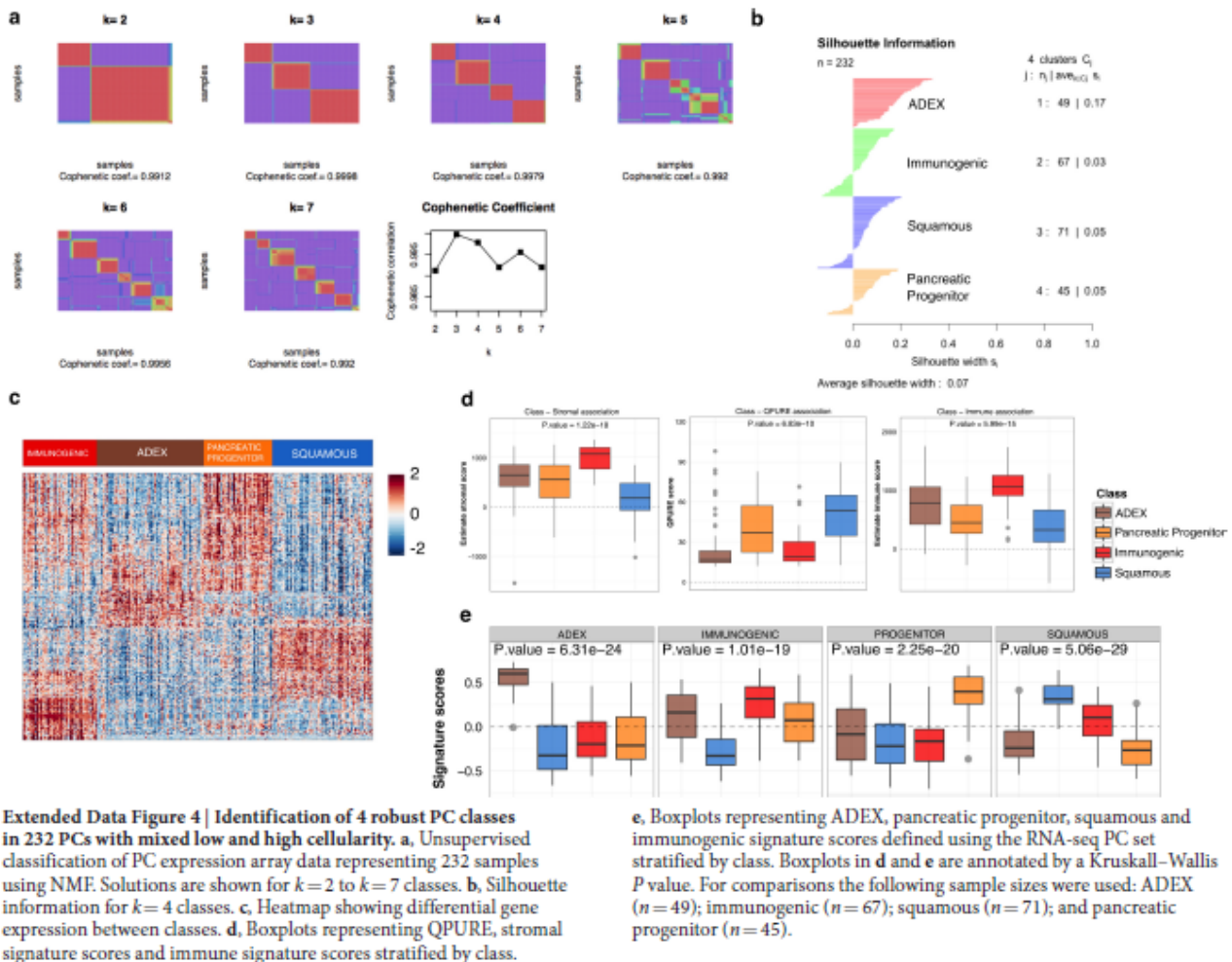
来源：中泰证券研究所

- 基因测序是精准医疗的基础。精准医疗需要对基因多态性进行分析，对疾病的了解必须深入到体细胞突变，这些都离不开基因测序。精准医疗具有精准性和便捷性，一方面通过基因测序可以找出癌症的突变基因，从而迅速确定对应靶向药物，省去患者尝试各种治疗方法的时间，提升治疗效果；另一方面，基因测序只需要患者的血液甚至唾液，无需传统

的病理切片，可以减少诊断过程中对患者身体的损伤，方便快捷。

- 2016年2月，《自然》杂志上发表的《Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer》揭示胰腺癌实际上是4种独立的疾病，每一种都有不同的基因触发（分为 Squamous、Pancreatic Progenitor、Immunogenic 和 ADEX 4种不同肿瘤亚型）、生存率、治疗方法和遗传学特征，确定患者的所属亚型能够帮助医生提供更准确的诊断和治疗建议。随着技术的进步及样本量的积累，愈来愈多的疾病可以直接通过基因测序分型进行精准诊断及治疗。

图表 14: 232 个胰腺癌病人的基因分型结果

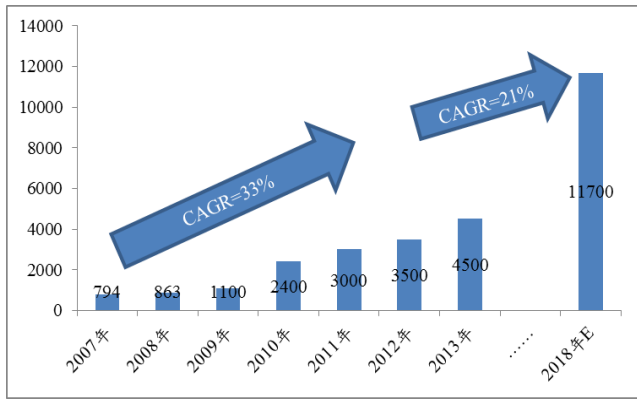


来源：Nature，中泰证券研究所

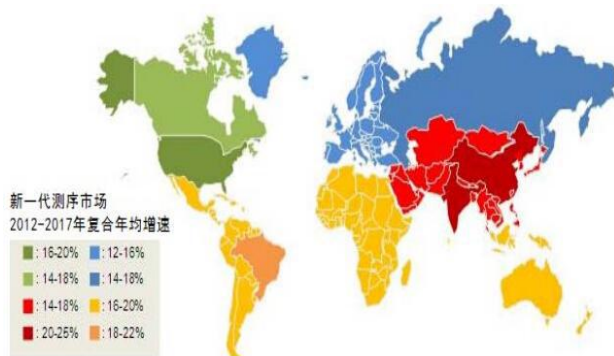
- 2007-2013年，全球基因测序市场规模由7.94亿美元增至45亿美元，复合增速为33%；根据BBC Research预测，2013-2018年复合增速为21%，2018年全球基因测序市场规模达117亿美元。从区域分布来看，中国等东南亚市场增速最快，达20-25%。

图表 15: 2007-2018 年全球基因测序市场(Mil \$)

图表 16: 全球基因测序市场年均增速分布



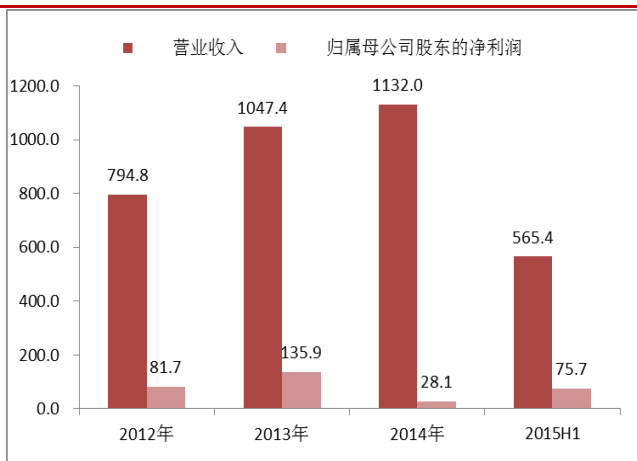
来源：BBC Research, 中泰证券研究所



来源：Markets and markets, 中泰证券研究所

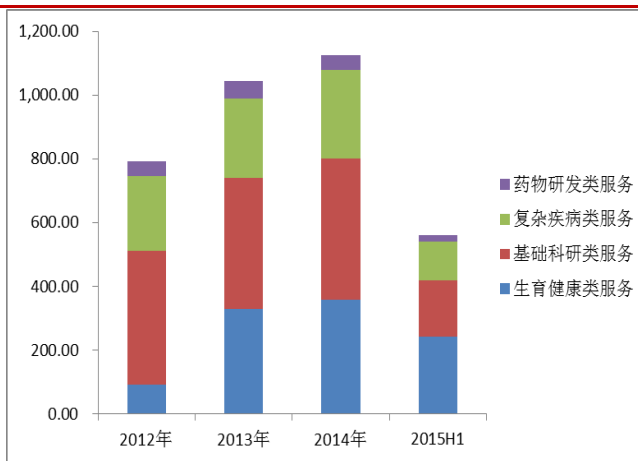
- 国内基因测序市场成长空间巨大。国内基因测序产业 2011 年前主要应用于科研领域，从 2011 年底无创产前检测作为第一个医疗应用开始，逐步推广至遗传病诊断、胚胎植入前遗传学诊断、肿瘤诊断等领域。基因测序在国内拥有大量的潜在客户，成长空间巨大：国内高血压患者累计 2.6 亿，糖尿病患者超过 1 亿，新生儿出生缺陷率约 8%，每年新增癌症病例 310 万（死亡病例 220 万），心血管疾病死亡病例 300 万。国内基因测序龙头华大基因 2014 年国内收入达 6.6 亿元。

图表 17: 2012-2015H1 华大基因盈利情况(百万元)



来源：华大基因招股书, 中泰证券研究所

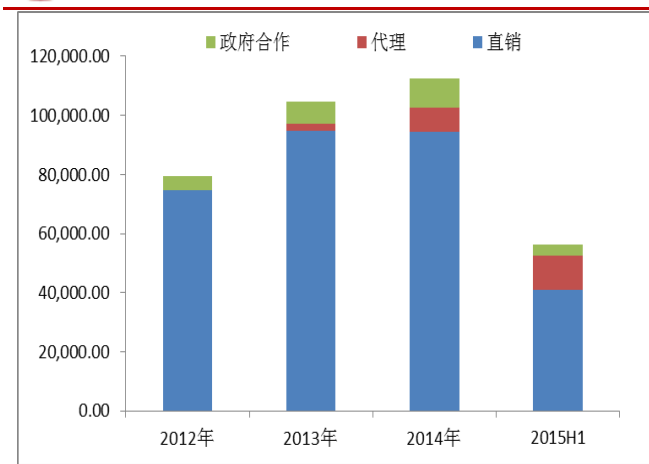
图表 18: 生育健康、基础科研为华大主要收入来源



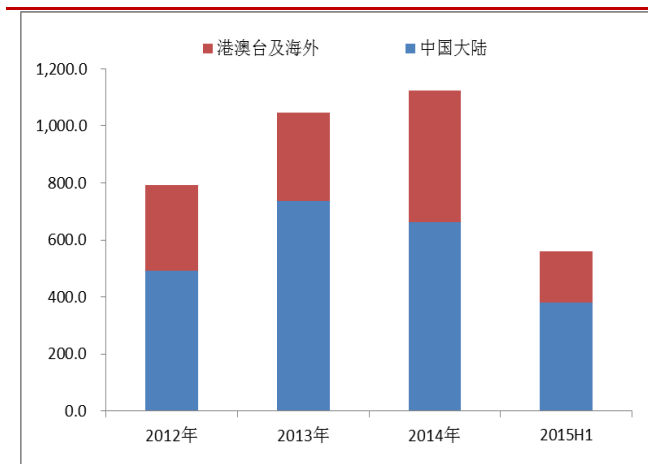
来源：华大基因招股书, 中泰证券研究所

图表 19: 华大基因以直销为主

图表 20: 华大基因国内收入占比接近 70%



来源：华大基因招股书，中泰证券研究所



来源：华大基因招股书，中泰证券研究所

精准医疗入选十三五规划加速基因测序产业化进程

- 2016年3月8日,科技部官网公布了《科技部关于发布国家重点研发计划精准医学研究等重点专项2016年度项目申报指南的通知》(简称《精准医疗国家指南》),明确精准医疗是2016年优先启动的重点专项之一,涵盖八大目标,包括:构建百万人以上的自然人群国家大型健康队列和重大疾病专病队列、建立生物医学大数据共享平台、大规模研发生物标志物、靶标、制剂的实验和分析技术体系、建设中国人群典型疾病精准医学临床方案的示范、应用和推广体系、推动一批精准治疗药物和分子检测技术产品进入国家医保目录等。

图表 21：精准医疗国家指南涉及的八大目标

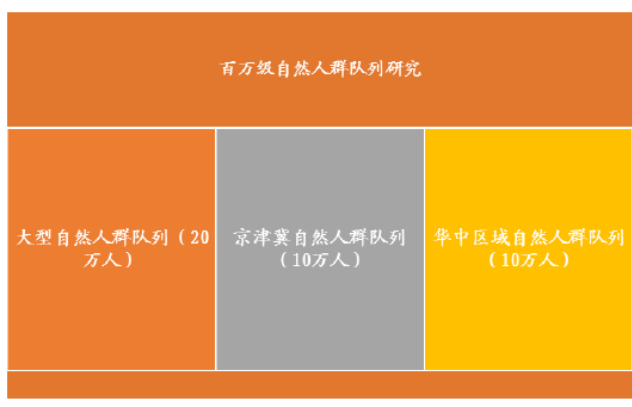


来源：中泰证券研究所

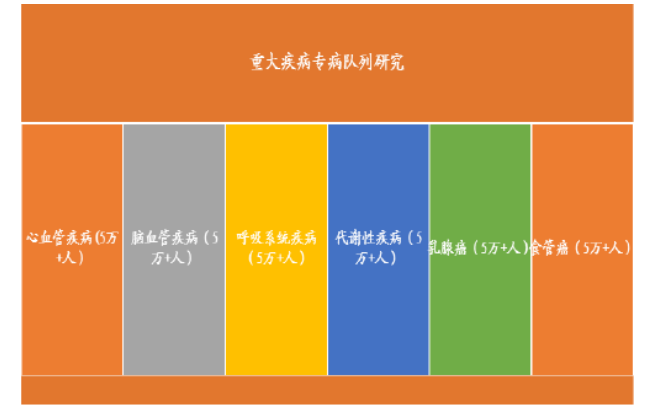
- 精准医疗国家指南百万级自然人群队列计划明确：在2020年前，要完成20万自然人群，京津冀、华中各10万人群，以及心脑血管、呼吸系统、乳腺癌等疾病共计30万人以及5万罕见病人的测序量，堪称中国版“百万基因组计划”。我们认为精准医疗国家指南的颁布将加速国内基因测序产业化进程。

图表 22：百万级自然人群国家大型健康队列研究

图表 23：重大疾病专项队列研究



来源：中泰证券研究所

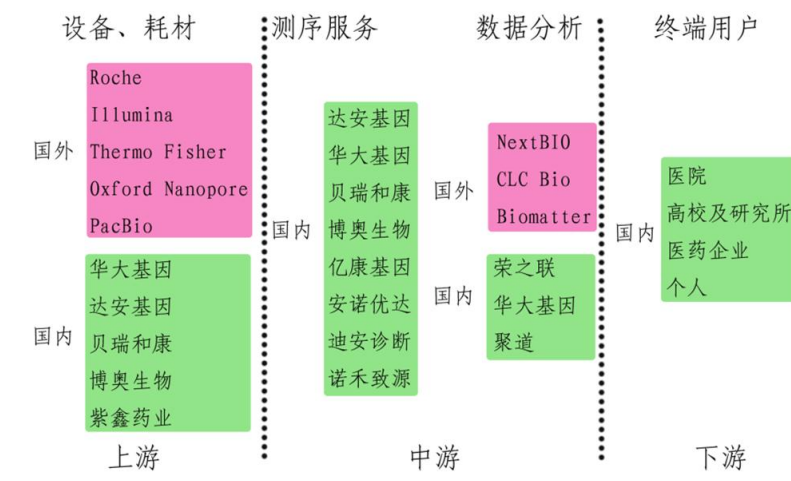


来源：中泰证券研究所

基因测序产业链分析：国内企业聚焦基因检测及分析服务领域

- 基因组学应用行业可以分为上游、中游、下游三个主要环节：上游为基因测序与耗材试剂生产制造，中游为基因测序与基因检测服务，下游为终端用户。

图表 24：基因测序产业链



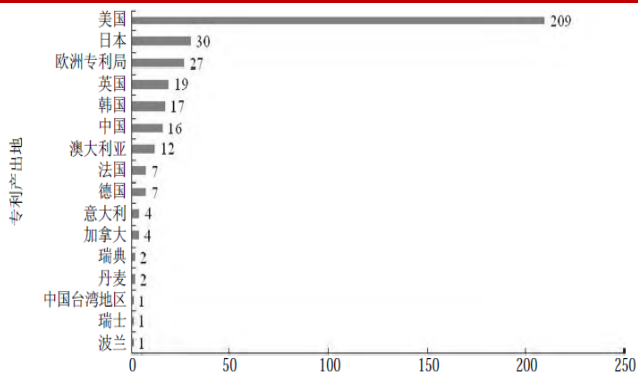
来源：中泰证券研究所

上游：跨国企业垄断基因测序设备和耗材，国内自主研发薄弱

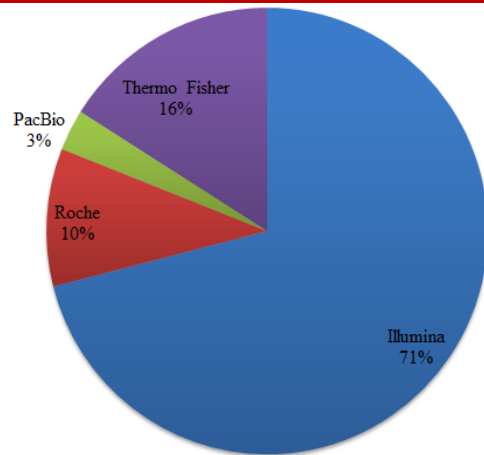
- 我国测序技术专利申请量位列全球第 6，二代测序仪器市场主要被跨国企业垄断。基因测序仪是基因组学基础研究和医疗检测的基础，而基因测序仪的核心是基因测序技术。从专利产出可以看出美国、日本、欧洲专利局、英国和韩国的专利申请量分列全球 top 5，其中美国的申请量远超过其他国家，我国专利申请量位列全球第 6。第二代基因检测技术是现今最稳定，应用最广的基因测序技术，第二代仪器市场被国外几个龙头所垄断，主要包括 Illumina、Life Technologies（被 Thermo Fisher 收购）、Roche、PacBio，其中 Illumina 市场份额最大，占 71%。

图表 25：全球 DNA 测序技术专利产出地分析

图表 26：Illumina、Roche 等垄断二代测序仪市场



来源：中国医药生物技术，中泰证券研究所



来源：中泰证券研究所

图表 27：主流第二代测序仪平台对比情况

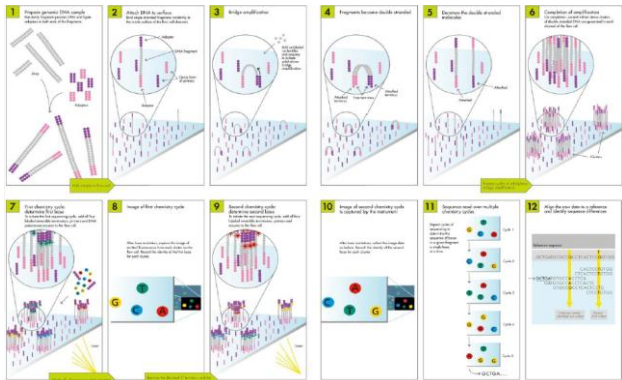
Platform	Library/ template preparation	NGS chemistry	Read length (bases)	Run time (days)	Gb per run	Machine cost (US\$)	Pros	Cons	Biological applications	Refs
Roche/454's GS FLX Titanium	Frag, MP/ emPCR	PS	330*	0.35	0.45	500,000	Longer reads improve mapping in repetitive regions; fast run times	High reagent cost; high error rates in homo- polymer repeats	Bacterial and insect genome <i>de novo</i> assemblies; medium scale (<3 Mb) exome capture; 16S in metagenomics	D. Muzny, pers. comm.
Illumina/ Solexa's GA _{II}	Frag, MP/ solid-phase	RTs	75 or 100	4 [‡] , 9 [§]	18 [‡] , 35 [§]	540,000	Currently the most widely used platform in the field	Low multiplexing capability of samples	Variant discovery by whole-genome resequencing or whole-exome capture; gene discovery in metagenomics	D. Muzny, pers. comm.
Life/APC's SOLID 3	Frag, MP/ emPCR	Cleavable probe SBL	50	7 [‡] , 14 [§]	30 [‡] , 50 [§]	595,000	Two-base encoding provides inherent error correction	Long run times	Variant discovery by whole-genome resequencing or whole-exome capture; gene discovery in metagenomics	D. Muzny, pers. comm.
Polonator G.007	MP only/ emPCR	Non- cleavable probe SBL	26	5 [§]	12 [§]	170,000	Least expensive platform; open source to adapt alternative NGS chemistries	Users are required to maintain and quality control reagents; shortest NGS read lengths	Bacterial genome resequencing for variant discovery	J. Edwards, pers. comm.
Helicos BioSciences HeliScope	Frag, MP/ single molecule	RTs	32*	8 [‡]	37 [‡]	999,000	Non-bias representation of templates for genome and seq-based applications	High error rates compared with other reversible terminator chemistries	Seq-based methods	91
Pacific Biosciences (target release: 2010)	Frag only/ single molecule	Real-time	964*	N/A	N/A	N/A	Has the greatest potential for reads exceeding 1 kb	Highest error rates compared with other NGS chemistries	Full-length transcriptome sequencing; complements other resequencing efforts in discovering large structural variants and haplotype blocks	S. Turner, pers. comm.

来源：中泰证券研究所

■ 各厂商测序平台原理和操作流程存在一定差别。以 Illumina Solexa、

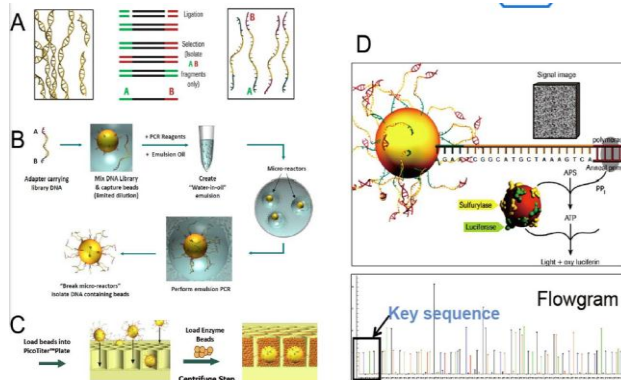
Roche 454 为例：Illumina Solexa 为全球使用量最大的第二代测序仪，操作流程包括 DNA 文库构建、Flowcell 吸附、桥式 PCR 和测序；Roche 454 为第一个商业化运营二代测序技术平台，操作流程包括 DNA 文库制备、Emulsion PCR 扩增、焦磷酸测序。

图 28: Illumina Solexa 测序仪测序流程



来源：Annual Review of Genomics & Human Genetics，中泰证券研究所

图 29: Roche 454 测序流程



来源：Annual Review of Genomics & Human Genetics，中泰证券研究所

- 国内测序技术系统自主研发薄弱。国内测序龙头企业华大基因目前以 Illumina 高通量测序平台为主，2013 年华大基因斥资 1.176 亿美元收购 Complete Genomics 进而推出 BGISEQ 系列测序仪。此外，华因康基因也成功推出高通量测序技术平台 SeqExpert-III A 测序仪及 PSTAR-II 系列高通量基因测序系统，中国科学院基因组所和紫鑫药业合作开发的第二代高通量测序系统 BIGIS 于 2015 年 8 月正式面世。总体而言，国内涉足基因测序的机构大多采用从国外购买设备的方式开展业务，国内自主研发的测序系统在性能、稳定性等方面与国际先进企业存在较大的差距。

图 30: 国内涉足基因测序的主流厂商测序仪对比

公司名称	测序仪开发方式	测序仪型号	测序仪资质	试剂资质	遗传病诊断	产前筛查与诊断	胚胎植入前遗传学诊断	肿瘤诊断与治疗
博奥生物	自主研发	BioelectronSeq 4000	有	有	有	有	有	有
华大基因	收购 CG 公司	BGISEQ-100 BGISEQ-1000 自主研发 BGISEQ-500	有	有	有	有	有	有
达安基因	与 Thermo Fisher 合作	DA8600	有	有	无	有	无	有
贝瑞和康	与 Illumina 合作	NextSeq CN500	有	有	无	无	无	无
华因康	自主研发	HYK-PSTAR-IIA	有	有	无	无	无	无
安诺优达	与 Illumina 合作	HiSeq2500(V4)	无	无	无	有	无	无
紫鑫药业	自主研发	BIGIS	无	无	无	无	无	无

来源：中泰证券研究所

图表 31：华大基因 BGISEQ-500 基因测序仪



来源：华大基因，中泰证券研究所

图表 32：华因康基因 PSTAR-II 系列基因测序系统



来源：华因康基因，中泰证券研究所

中游：基因检测及分析服务领域竞争日趋激烈

- 基因测序提供商主要分为两大类：一是面向基础研究的基因测序服务提供商，以大型测序中心、大型基因组学实验室和大型测序服务公司为主，包括华大基因、诺禾致源、药明康德、Broad 研究所、Sanger 研究所；二是面向终端用户的临床、医疗类的基因检测服务提供商，以临床基因检测实验室、基因检测公司为主，包括华大基因、贝瑞和康、金域检验、达安基因、迪安诊断、艾迪康等，国内主要以无创产前基因检测服务为主。
- 基因测序技术从基础科研服务的角度分析，主要存在以下四个发展趋势：基于测序获取数据的大学和研究所等科研市场趋于饱和，竞争会更加激烈，成本和价格进一步下降；生物制药企业和农业公司等中下游基因测序服务步入快速增长车道；以基因测序为基础的新型产品组合（覆盖方案设计、基因测序、数据解读等）成为主流，服务模式灵活化，市场细分化；以信息分析和数据挖掘为主要应用的云计算平台推动数据分析市场成为新的市场增长点。

图表 33：基础科研服务型基因测序发展趋势

基于测序获取数据的大学和研究所等科研市场趋于饱和，竞争会更加激烈，成本和价格进一步下降

生物制药企业和农业公司等中下游基因测序服务步入快速增长车道

以基因测序为基础的新型产品组合（覆盖方案设计、基因测序、数据解读等）成为主流，服务模式灵活化，市场细分化

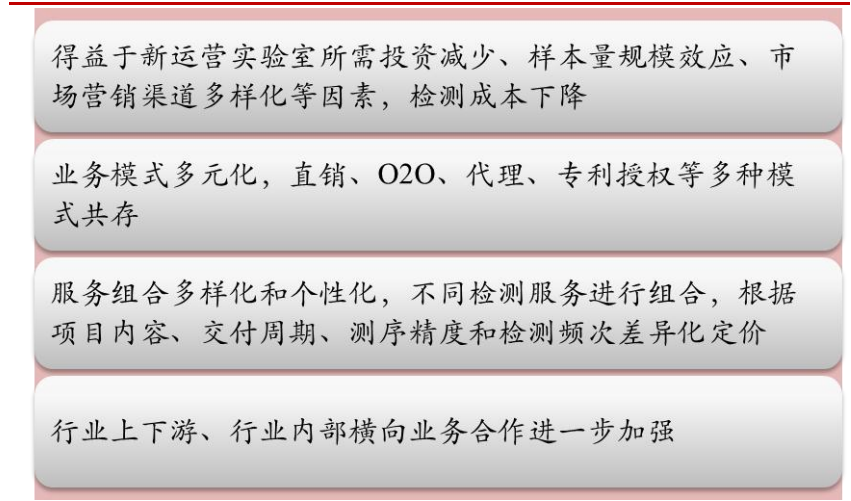
以信息分析和数据挖掘为主要应用的云计算平台推动数据分析市场成为新的市场增长点

来源：华大基因招股书，中泰证券研究所

- 基因测序技术从临床检测服务的角度的角度分析，主要存在以下四个发

展趋势：得益于新运营实验室所需投资减少、样本量规模效应、市场营销渠道多样化等因素，检测成本下降；业务模式多元化，直销、O2O、代理、专利授权等多种模式共存；服务组合多样化和个性化，不同检测服务进行组合，根据项目内容、交付周期、测序精度和检测频次差异化定价；行业上下游、行业内部横向业务合作进一步加强。

图表 34：临床检测服务型基因测序发展趋势



来源：华大基因招股书，中泰证券研究所

- 基因检测及分析服务领域竞争日趋激烈。以无创产前基因检测领域为例，市场上越来越多的新进入者进入该领域：华大基因、贝瑞和康、博奥生物、安诺优达、凡迪生物、达安基因主要分布在中国和南亚市场；Sequenom、Natera、Verinata、Ariosa（已被瑞士罗氏公司收购）主要分布在北美市场，而 LifeCodeXX 专注于欧洲市场；仅有 Sequenom 公司涉足大洋洲的市场，在澳大利亚设有分部。

图表 35：基因测序领域代表企业简介

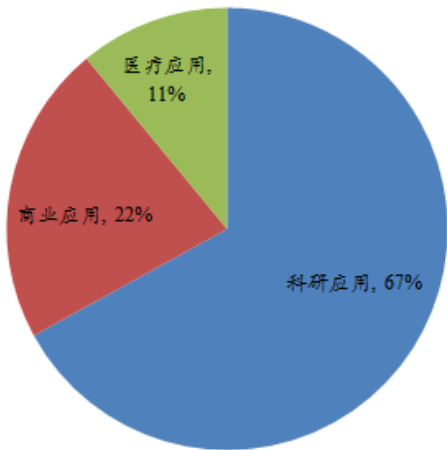
公司名称	公司简介
贝瑞和康	公司成立于 2010 年，致力于应用高通量基因测序技术，为临床医学疾病筛查和诊断提供“无创式”整体解决方案，主要产品有无创 DNA 产前检测、染色体疾病检测、胚胎植入前遗传学筛查等。
达安基因	公司是以分子诊断技术为主导的，集临床检验试剂和仪器的研发生产、销售以及全国连锁医学独立实验室临床检验服务为一体的生物医药高科技企业。公司拥有 600 多名员工，2015 年上半年营业收入 6.27 亿元，净利润 0.66 亿元。
诺禾致源	公司成立于 2011 年，专注于开拓前沿分子生物学技术和高性能计算技术在生命科学研究和人类健康领域的应用。
药明康德	公司成立于 2000 年，拥有 8,000 多名员工，是制药、生物技术以及医疗器械研发开放式能力和技术平台公司，公司向全球制药公司、生物技术公司以及医疗器械公司提供实验室研发、研究生产服务。
美吉生物	公司成立于 2009 年，专注于新一代 DNA 高通量测序技术的应用和推广、生物信息分析、临床诊断试剂盒研发和转化医学研究。
Sequenom	公司专注于研发分子技术、高灵敏度基因检测和肿瘤检测，主要产品包括无创产前基因检测、老年性黄斑变性遗传基因检测、遗传性囊性纤维化筛查和胎儿 RHD 基因分型检测。
Macrogen	公司成立于 1997 年，是生物技术研发与应用企业，主要致力于基因测序及分析、基因芯片设计研发、基因工程研究、载体构建、药物及诊断试剂研发、新能源研究等。

来源：华大基因招股书，中泰证券研究所

下游：科研应用端进入加速分散化阶段，医疗应用端市场占比提高

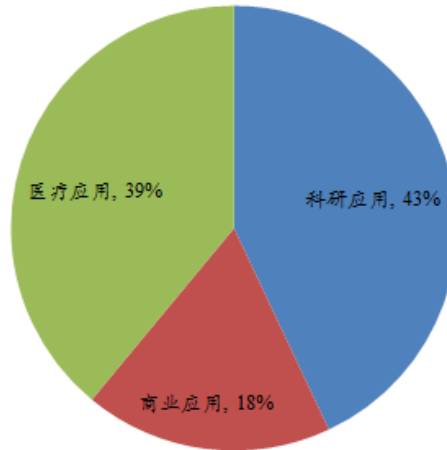
- 从广义的基因检测行业应用来讲，终端用户可大体分为两类：一是用于医院、独立实验室等的临床应用，主要指无创产前基因检测业务和基于基因检测的药物靶向治疗，客户包括医疗机构和终端患者；二是服务于科研机构的基因测序应用，此类服务主要面向各类国内外科研机构，例如大学、医院、研究所、制药公司等客户。
- 目前，基因测序下游占比最大的是科研应用，其次是商业应用和医疗应用。根据 Nature Reviews Drug Discovery 数据：2012 年，科研应用、商业应用和医疗应用占比分别为 67%、22%、11%；2017 年，科研应用、商业应用和医疗应用占比分别为 43%、18%、39%。
 - 近年来，随着 Illumina, Inc.、Life Technologies 等国基因测序巨头技术的发展与提升，基因测序仪价格、测序成本、操作难度逐年下降，科研机构倾向于直接从 Illumina Inc.、Life Technologies 等购置基因测序仪，进行内部服务。**科研应用基因测序端进入加速分散化的阶段。**
 - 随着基因测序技术的改进及政策监管措施的到位，**医疗应用端基因测序进入快速发展阶段。**目前基因检测领域最成熟的是产前无创基因检测，未来有望广泛应用于药物靶向基因检测、遗传缺陷基因检测、致病基因检测、肿瘤基因检测、病原微生物检测、疾病风险评估等。

图表 36：2012 年科研应用占基因测序市场 67%



来源：Nature Reviews Drug Discovery，中泰证券研究所

图表 37：2017 年医疗应用占基因测序市场 39%



来源：Nature Reviews Drug Discovery，中泰证券研究所

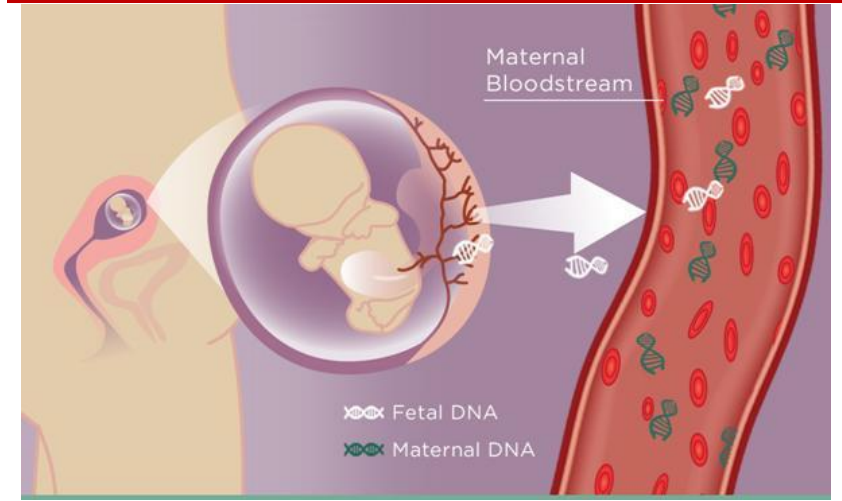
基因测序无创产前检测应用最成熟，未来应用范围逐步拓宽

基因测序在无创产前检测应用最成熟，检出率>99.9%

- 基因检测服务对实验室的稳定性和操作的专业性要求较高，医院自主进行此类基因检测服务的可能性较低。我们认为目前以及未来几年内：外包模式（ICL 模式）继续占据主流。
- 基因检测领域最成熟的是产前无创基因检测。无创产前检测技术是指采

取孕妇静脉血，利用新一代 DNA 测序技术对母体外周血浆中的游离 DNA 片段（包含胎儿游离 DNA）进行测序，并将测序结果进行生物信息分析，从中得到胎儿的遗传信息，从而检测胎儿是否患三大染色体疾病，其主要理论依据为胎儿染色体异常会带来母体中 DNA 含量微小变化，通过深度测序及生物信息可分析检测到该变化。

图表 38：胎儿 DNA 进入母亲体内示意图



来源：Prenatal Diagnosis，中泰证券研究所

- 无创产前检测相比于传统检测方法，具有准确（采用新一代测序技术，检出率>99.9%）、无创（只抽取 5-10ml 母体外周血）、安全（避免胎儿宫内感染及孕妇流产）、早期（孕 12 周即可接受无创产前基因检测）、规范（完善的信息化管理流程及全面的质量管理体系）等优点。

图表 39：无创产前检测优于传统检测方法

分类	项目	检查时间	检查类别	准确率	风险性	检测周期
二代基因测序方法	无创产前 DNA 检测	12-26 周	所有染色体非整数倍	99.9%	无流产风险	1-2 周
传统检测方法	血清学筛查（唐氏筛查）	10-12 周（孕早期）， 16 周左右（孕中期）	21-三体	50%	约 5%假阳性率	一周内
	羊水穿刺	16-21 周	所有染色体非整数倍	99%	0.5-1%流产率	4-5 周
	脐静脉穿刺	20-28 周	所有染色体非整数倍	80%	0.5-1%流产率	4-5 周
	绒毛膜穿刺	10-13 周	所有染色体非整数倍	70%	1-3%流产率	4-5 周

来源：中泰证券研究所

- 我国为出生缺陷高发国，对基因测序需求人群众多。目前对于染色体疾病尚无有效的治疗方法，仅能通过产前筛查和产前诊断进行预防。我国新生儿出生缺陷率占比 4%-6%，每年新增出生缺陷约 90 万例（先天性心脏病 16.7%，贫血症 10%，唐氏综合症 3%，色盲 5.9%，其他遗传病 64.4%），占全世界每年 500 多万出生缺陷儿童的六分之一。

图表 40：我国出生缺陷人群众多

图表 41：三大染色体非整倍体疾病发病率情况

疾病	中国	美国	全球	疾病名称	21-三体综合征	18-三体综合征	13-三体综合征
出生缺陷新生儿	900000 (4-6%)	120000 (3%)	8000000 (6%)	临床特征	先天性智力障碍、生长发育迟缓等	先天性智力低下、宫内发育迟缓、头小畸形等	先天性智力低下、宫内发育迟缓、多发畸形等
唐氏综合症新生儿	27000 (1/800)	6000 (1/700)	220000 (1/600)	发病原因	21号染色体三体	18号染色体三体	13号染色体三体
				发病率	1: 600-1:800	1:3500-1:7000	1:5000-1:6000

来源：中泰证券研究所

来源：中泰证券研究所

- 国内无创产前检测（NIPT）市场主要被华大基因（BGI）和贝瑞和康所垄断，采用的检测技术为高通量全基因组测序的方法，每例收费1800-3000元。我们假设每例收费为2000元。国内每年新增产妇数量按1600万计算，35岁以上的高龄孕妇占20%（320万），国家《母婴保健法实施办法》中明确规定高龄孕妇需强制进行产前检测；假设35岁以下产妇渗透率20%（1280万*20%=256万），则对应市场空间为115亿元，市场潜力大。
- 产前基因检测社会效益逐渐受到政府认可。2013年深圳将“无创产前基因检测”纳入深圳市社保生育保险，参保人接受此项检查只需要自费支付705元，并计划三年内自费金额降至455元以下。2016年深圳两会建议将孕妇无创产前基因检测纳入医保报销范围。此外，湖南省允许特殊家庭（曾生育智力障碍患儿或夫妇之一系智力障碍患者的对象，且现无存活子女）享免费产前诊断。贵州省出台高龄单独两孩孕产妇出生缺陷基因筛查享受全免费政策，摸索将遗传病、罕见病基因检测项目纳入医保。

图表 42：深圳、湖南、贵州政府产前基因检测扶持政策

深圳	湖南	贵州
<ul style="list-style-type: none"> 将NIPT纳入了深圳市社保生育保险范畴 两会建议将孕妇NIPT纳入医保报销范围 	<ul style="list-style-type: none"> 允许特殊家庭（曾生育智力障碍患儿或夫妇之一系智力障碍患者的对象，且现无存活子女）享免费产前诊断 	<ul style="list-style-type: none"> 出台高龄单独两孩孕产妇出生缺陷基因筛查享受全免费政策 摸索遗传病、罕见病基因检测项目纳入医保

来源：政府网站，中泰证券研究所

基因测序应用领域逐步拓宽，肿瘤检测为下一个千亿级市场

- 基因测序应用领域逐步拓宽。在医学相关领域除了无创产筛外，国家还大力支持基因测序技术应用于遗传病诊断、胚胎植入前遗传学诊断

(PGD)、肿瘤诊断与治疗三个领域，并批准了一批临床应用试点（遗传病诊断 7 家机构、胚胎植入前遗传学诊断 17 家、肿瘤诊断与治疗 20 家）。个人基因组学与临床前管理、药物基因组学、感染性疾病病原体筛查、血液制品检测等领域应用也在积极探索中。

- 通过基因检测可以提早发现多种遗传病，有效降低缺陷新生儿比例。全球约有 7000 多种遗传性疾病，占人类疾病的 10% 左右。每一个看起来健康的人都携带有数百个罕见的基因变异。如果夫妻双方的常染色体携带同一种致病基因，则孩子有 1/4 的可能性会罹患遗传病。如果母亲 X 染色体有缺陷，男婴有 1/2 的几率患病。目前我们已经了解多种遗传病的相关基因，通过产前遗传病的检测，可以及时采取措施，从而有效减少缺陷新生儿比例。

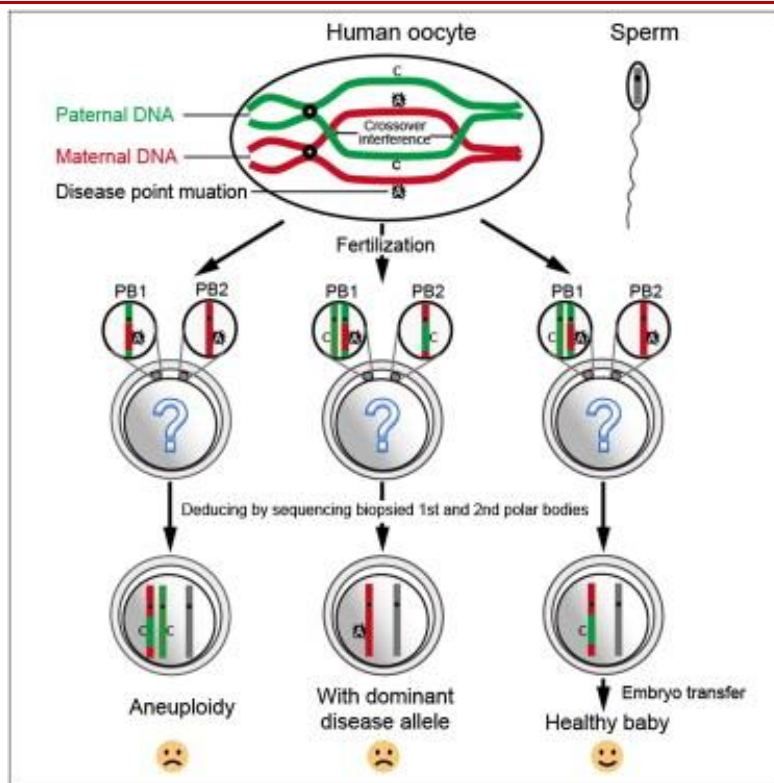
图表 43：常见遗传病危害性及检测基因

疾病	疾病危害性	检测基因
地中海贫血	进行性贫血	HBA1、BA2、HBB
镰形细胞贫血症	慢性溶血，器官血栓	HBB
遗传性耳聋	语言障碍	GJB2、SLC26A4
脊肌萎缩症	肌张力过低、呼吸衰竭	SMN1
杜氏肌营养不良	肌萎缩，青少年死亡	DMD
半乳糖血症	营养障碍，智力低下	GALT
苯丙酮尿症	生长迟缓、脑萎缩	PAH
血友病	凝血障碍，关节畸形	F8、F9
肝豆状核变性	肝硬化、脑变性	ATP7B
肾上腺皮质增生	代谢性酸中毒	CYP21A2
糖原累积病	低血糖，乳酸中毒	GAA
隐性多囊肾	肾功能衰竭	PKHD1

来源：中泰证券研究所

- 胚胎植入前遗传学诊断 (PGD) 可提高试管婴儿活产成功率。据《2012 年中国育龄女性生育环境抽样调查》统计数据表明，我国不孕不育患者已超过 5000 万，占到育龄夫妇比例的 1/8。巨大需求带动体外受精技术飞速发展，PGD 即第三代“试管婴儿”，通过对卵细胞分裂过程中产生的极体进行全基因组分析，包括染色体异常，单基因缺陷或性连锁性疾病等，从而推断出受精卵中母源基因组的情况，进而选出一个正常的胚胎进行移植，从而大大提高试管婴儿的活产成功率。PGD 适用于体外受精胚胎筛选非整倍体，解决因胚胎基因异常引起的不孕或流产，有助于对平衡易位的夫妇选择基因平衡的胚胎进行移植，提高妊娠质量。

图表 44: 胚胎植入前遗传学诊断原理



来源: cell, 中泰证券研究所

- 我国癌症患者数量惊人。2015 年，我国新诊断癌症 429.2 万例，平均每天有 1.2 万病人被诊断为癌症病人。其中男性排名前五的肿瘤有肺癌、胃癌、食管癌、肝癌和结直肠癌。女性排名前五的肿瘤有乳腺癌、肺癌、胃癌、结直肠癌和食管癌，这些疾病占据癌症总数的 60%。

图表 45: 2015 年中国新诊断罹患癌症情况

SITE	ICD-10	INCIDENCE			MORTALITY		
		TOTAL	MALE	FEMALE	TOTAL	MALE	FEMALE
Lip, oral cavity, & pharynx (except nasopharynx)	C00-C10, C12-C14	48.1	31.1	16.9	22.1	15.3	6.8
Nasopharynx	C11	60.6	43.3	17.3	34.1	24.9	9.2
Esophagus	C15	477.9	320.8	157.2	375.0	253.8	121.3
Stomach	C16	679.1	477.7	201.4	498.0	339.3	158.7
Colorectum	C18-C21	376.3	215.7	160.6	191.0	111.1	80.0
Liver	C22	466.1	343.7	122.3	422.1	310.6	111.5
Gallbladder	C23-C24	52.8	24.5	28.3	40.7	18.8	21.8
Pancreas	C25	90.1	52.2	37.9	79.4	45.6	33.8
Larynx	C32	26.4	23.7	2.6	14.5	12.6	1.9
Lung	C33-C34	733.3	509.3	224.0	610.2	432.4	177.8
Other thoracic organs	C37-C38	13.2	8.2	5.0	6.5	4.1	2.3
Bone	C40-C41	28.0	16.4	11.6	20.7	12.4	8.3
Melanoma of the skin	C43	8.0	4.3	3.7	3.2	1.8	1.5
Breast	C50	272.4	3.8	268.6	70.7	1.2	69.5
Cervix	C53	98.9	—	98.9	30.5	—	30.5
Uterus	C54-C55	63.4	—	63.4	21.8	—	21.8
Ovary	C56	52.1	—	52.1	22.5	—	22.5
Prostate	C61	60.3	60.3	—	26.6	26.6	—
Testis	C62	4.0	4.0	—	1.0	1.0	—
Kidney	C64-C66, C68	66.8	43.2	23.6	23.4	15.2	8.2
Bladder	C67	80.5	62.1	18.4	32.9	25.1	7.8
Brain, CNS	C70-C72	101.6	52.3	49.3	61.0	35.8	25.2
Thyroid	C73	90.0	22.2	67.9	6.8	2.5	4.3
Lymphoma	C81-C85, C88, C90, C96	88.2	53.0	35.2	52.1	32.7	19.4
Leukemia	C91-C95	75.3	44.4	30.9	53.4	32.0	21.3
All other sites and unspecified	A, O	178.1	95.5	82.6	94.0	55.0	39.0
All sites	ALL	4291.6	2512.1	1779.5	2814.2	1809.9	1004.4

CNS, central nervous system; ICD-10, International Classification of Diseases, 10th revision.

*The total number of cases projected for 2015 are based on the average incidence rates for the most recent 3 years (2009 to 2011) of data from 72 population-based cancer registries.

来源: CA CANCER J CLIN, 中泰证券研究所

- 目前药物治疗癌症主要应用化疗和靶向药物治疗。化疗药物作用靶点为细胞的 DNA、RNA 或蛋白质分子，选择特异性差，杀死癌细胞的同时

也杀死了正常细胞，因而副作用较大。靶向药物因其选择性作用于特定蛋白分子和核酸片段，治疗效果明显且引起副作用较少，日益受到人们的关注。

图表 46: 化疗药物和靶向药物对比

	传统化疗药物	分子靶向药物
作用靶点	DNA、RNA 或蛋白质	特定蛋白分子、核苷酸片段
选择特异性	差	强
治疗效果	差别很大	效果明显
不良反应	消化道和造血系统	少有，可能有独特反应

来源：中泰证券研究所

- 靶向用药需要准确检测药物靶点，基因测序在确定靶基因方面优势突出。目前已有超过 150 个靶点可用于指导肿瘤用药。肺癌、乳腺癌、结直肠癌、胃癌、肝癌、白血病等高发癌症与药物相关靶点众多，通过基因测序筛选出患者的“敏感基因”进而针对性治疗有望大大提高患者的生存期。英国、美国、澳大利亚等国已经开始探讨带有基因诊断的靶向药物纳入医保的可能性。国内上市的靶点药物也会越来越多。

图表 47: 肺癌靶点和靶向药物

疾病	靶点	靶向药	国内上市
肺癌		吉非替尼	√
	EGFR(HER1/ERBB1)	厄洛替尼	√
		阿法替尼	X
		HER2	
	ALK	赛立替尼	X
	MET	克唑替尼	√
	ROS1		
	PD-1	Nivolumab	X
	VEGFR2	雷莫芦单抗	X
VEGF	贝伐珠单抗	√	

来源：My Cancer Genome，医谷，中泰证券研究所

图表 48: 乳腺癌靶点和靶向药物

疾病	靶点	靶向药	国内上市
乳腺癌	CDK4	Palbociclib	X
	CDK6		
		T-DM1	X
	HER2	帕妥珠单抗	X
		曲妥珠单抗	√
		拉帕替尼	√
	EGFR		
	mTOR	依维莫司	√

来源：My Cancer Genome，医谷，中泰证券研究所

图表 49: 结直肠癌、胃癌和肝癌靶点和靶向药物

图表 50: 白血病靶点和靶向药物

疾病	靶点	靶向药	国内上市
结直肠癌	EGFR	西妥昔单抗	√
		帕尼单抗	X
	KIT,PDGFRβ,RAF,RET,VEGFR1/2/3	瑞格非尼	X
		阿柏西普	X
	VEGFR2	雷莫芦单抗	X
		贝伐珠单抗	√
胃癌	VEGFR2	雷莫芦单抗	X
	HER2	曲妥珠单抗	√
肝癌	VEGFR		
	PDGFR	索拉菲尼	√
	KIT		
	RAF		

来源: My Cancer Genome, 医谷, 中泰证券研究所

疾病	靶点	靶向药	国内上市
白血病	KIT		
	PDGFR	伊马替尼	√
	ABL	尼罗替尼	√
		达沙替尼	√
	博舒替尼	X	
白血病	FGFR1-3		
	FLT3	替拉替尼	X
	VEGFR2		
	BTK	依鲁替尼	X
	CD20	奥英妥珠单抗	X
		奥法木单抗	X
		利妥昔单抗	√
	CD52	阿仑单抗	X
	PI3K	Idelalisib	X
	CD19		
CD3	Blinatumomab	X	

来源: My Cancer Genome, 医谷, 中泰证券研究所

- 从市场空间来看, 由于我国人口基数大, 肿瘤发病人数多, 肿瘤检测市场有望达千亿级, 其次胚胎植入前遗传学诊断、遗传病诊断、无创产前筛查与诊断等检测市场也均在百亿级别。

图表 51: 基因测序潜在应用领域市场预测

分类	市场规模预测	基因测序产品	检测内容	优点
无创产前筛查与诊断	百亿级别	产前非整倍体筛查	13、18、21三体综合征	准确率高达99.9%, 无需穿刺, 无流产风险
		产前遗传病筛查	苯丙酮尿症等600余种单基因遗传病进行基因检测	尽早避免遗传病患儿的降生
遗传病诊断	百亿级别	个体遗传性疾病诊断	血友病等近千种各类遗传病相关基因检测	能很好的对临床表征不明确的遗传性疾病查明病因作用
		新生儿遗传病诊断	新生儿50多种遗传性疾病基因诊断	早发现、早诊断、早治疗, 避免因治疗延误导致患儿不可逆损伤
		肝炎个体化诊断与治疗	乙肝、丙肝基因类型检测	通过病毒基因型变化, 指导个体化治疗及平价治疗效果
植入前胚胎遗传学诊断	百亿级别	胚胎植入前遗传学筛查	胚胎植入着床前染色体数目、结构异常检测	有效筛选染色体正常植入胚胎, 提升试管婴儿质量
		胚胎植入前基因诊断	胚胎植入着床前遗传病基因检测	有效筛选疾病基因正常的植入胚胎, 提升试管婴儿质量
肿瘤诊断与治疗	千亿级别	癌症个体化治疗	癌症患者组织特定基因测序	进行个性化治疗, 选择有效靶向药物, 延长生存期
		癌症治疗效果评价	癌症患者术后外周血游离肿瘤ctDNA浓度	有效评估治疗效果检测肿瘤复发
		癌症患病几率预测	有家族性肿瘤发病史的健康人群检测遗传性肿瘤基因携带情况	预测罹患肿瘤几率, 有效进行健康管理

来源: 中泰证券研究所

临床应用资质和终端渠道对企业发展至关重要

- 我国基因测序经历了无序、叫停、临床试点发展的过程。2014 年以前，我国基因行业监管制度松散无序，2014 年 2 月 CFDA 和卫计委叫停所有基因测序业务，对行业进行整顿，2014 年 3 月至今，CFDA 对一些测序仪器试剂发放了医疗器械注册许可证，卫计委陆续批准了临床试点。目前，我国基因测序产品临床应用需要取得医疗器械注册证，临床试点需要经过卫计委审核资质。我们认为在现有条件下，准入资质和终端渠道对企业发展至关重要。

图表 52：高通量基因测序相关准入资质

名称	范围	准入资质
基因测序仪 (硬件+配套软件)	境内	由国家食品药品监督管理总局审查，批准后发给医疗器械注册证
	进口	需在申请人或者备案人注册地或者生产地址所在国家（地区）已获准上市销售，并由国家食品药品监督管理总局审查，批准后发给医疗器械注册证
测序仪配套试剂	境内	由国家食品药品监督管理总局审查，批准后发给医疗器械注册证
	进口	需在申请人或者备案人注册地或者生产地址所在国家（地区）已获准上市销售，并由国家食品药品监督管理总局审查，批准后发给医疗器械注册证
产品临床应用	境内	取得相应医疗器械注册证
临床试点	境内	需经国家卫生计生行政部门（医改局、妇幼司等）审核批准

来源：卫计委，中泰证券研究所

测序仪：依赖进口的局面有待打破

- 高通量测序的各种仪器及耗材需要经过 CFDA 审批。截止至目前，CFDA 批准了达安基因、博奥生物、贝瑞和康等的 NIPT 测序仪，华大基因、华因康用于人体样本的核酸测序的二代测序仪，以及以华因康、华大基因为主的通用耗材，但以上批准的测序仪核心技术主要依赖进口。2015 年初中科紫鑫推出我国首款拥有自主知识产权的二代基因测序仪 BIGIS 测序系统，华大基因紧跟其后推出了拥有全部专利的 BGISEQ-500 测序仪。这两款产品均支持多种测序功能，目前正在注册评审阶段，有望打破基因测序仪器严重依赖进口的局面。

图表 53：部分国内已批准的测序仪器与耗材

	公司	型号	适用范围
仪器	贝瑞和康	NextSeq CN500	仅用于胎儿染色体 21 三体、18 三体、13 三体的非整倍体检测
	达安基因	DA8600	仅用于胎儿染色体 21 三体、18 三体、13 三体的非整倍体检测
	博奥生物	BioelectronSeq 4000	仅用于胎儿染色体 21 三体、18 三体、13 三体的非整倍体检测
	华因康	HYK-PSTAR-IIA	用于对来源于人体样本的核酸进行单位点测序
	华大基因	BGISEQ-1000	用于人脱氧核糖核酸(DNA)测序, 以检测基因变化, 这些基因变化可能导致存在疾病或易感性。
		BGISEQ-100	用于人脱氧核糖核酸(DNA)测序, 以检测基因变化, 这些基因变化可能导致存在疾病或易感性
BGISEQ-500		注册申请阶段。支持 16 种测序模式	
中科紫鑫	BIGIS 测序系统	注册申请阶段。支持多种测序功能	
通用耗材	华因康	测序样品温控仪、测序样品液溶仪、测序样品制备仪、测序样品孵化仪、测序样品孵化混匀仪、测序载体磁力分离器	
		靶基因样品处理试剂盒、磁珠样品固定试剂盒、基因测序样本溶液试剂盒、基因测序溶液试剂盒、基因测序参比液、基因测序样本染色液	
	华大基因	BGISEQ-1000 测序反应通用试剂盒、BGISEQ-100 测序反应通用试剂盒、测序反应通用试剂盒	
	亚能	测序缓冲液	
	三济生物	测序反应试剂盒	

来源：各公司网站，CFDA，中泰证券研究所

测序试剂资质：目前以 NIPT 检测试剂为主

- 在测序试剂方面，CFDA 先后批准了华大基因、安达基因、奥博生物和贝瑞和康的 5 种应用于 NIPT 的检测试剂，用于筛查胎儿非整倍染色体。在肿瘤的诊断方面，目前还没有高通量测序仪和检测试剂盒获批，试点单位只能以自制试剂（LDTs）的形式开展检测。

图表 54: 国内已获批测序试剂

公司	试剂
华大基因	胎儿染色体非整倍体(T21、T18、T13)检测试剂盒(联合探针锚定连接测序法)
	胎儿染色体非整倍体(T21、T18、T13)检测试剂盒(半导体测序法)
达安基因	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)
贝瑞和康	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)
博奥生物	胎儿染色体非整倍体(T21、T18、T13)检测试剂盒(半导体测序法)

来源: CFDA, 中泰证券研究所

临床应用试点资质: 已批准 159 家临床试点单位

- 截至目前, 卫计委医政医改局和妇幼司相继批准了全国各省市(除西藏) 159 家临床试点进行遗传病诊断、无创产前基因测序、胚胎植入前遗传学诊断和肿瘤诊断与治疗等 4 个专业的高通量测序服务, 其中包括医学检验所和医疗机构。承担测序业务的试点检验所只能向具有相关资质的医疗机构收取样本并出具实验室检测结果, 且检验所不得出具诊断报告。我们认为在临床试点没有完全放开的情况下, 终端渠道能力强的企业优势明显。

图表 55: 卫计委批准的 159 家临床试点单位分布



来源: 卫计委, 中泰证券研究所

- 除了以上机构可以进行高通量测序, 还有卫计委批准的“个体化医学检测试点单位”(LDT 试点), 其中包括中南大学湘雅医学检验所、北京博

奥医学检验所和中国医科大学第一附属医院 3 家机构，其服务范围要大于以上临床试点（可进行心血管领域、感染性疾病、肠道微生物宏基因组学等领域的测序）；此外还有一些地方卫生部门所批准成立的检验所，如“南京高新精准医学检验所”。对于没有这些资质的机构，只能以科研报告的形式提供检测服务（规避医学检验的限制），或者与试点医院成立联合实验室，享受利润分成。

图表 56：卫计委批准的个性化医学检测试点单位

个性化医学检测试点单位

- 南大学湘雅医学检验所
- 北京博奥医学检验所
- 中国医科大学第一附属医院

地方卫生部门所批准成立的检验所

- 南京高新精准医学检验所

来源：中泰证券研究所

- 卫计委对试点单位的相关工作人员和实验室也做了相应要求。从事试点相关工作的实验室人员应当经省级以上卫生行政部门指定机构组织的临床基因扩增检验技术培训，培训合格后方可上岗。试点单位要根据相关技术规范，制定全过程标准操作程序（SOP），在基因测序技术操作过程中遵照执行。
- 在国家简政放权的趋势下，我们认为国内以后可能采取和美国类似的 CLIA/CAP 审批。在美国，第三方实验室通过临床实验室改进法案（CLIA）认证后，即可根据市场需求，开发出各种新的诊断试剂或服务在该实验室内进行应用，而无须经过 FDA 审批。第三方实验室的大部分样本来自医院，对于早期布局医院终端的实验室一方面可以快速了解临床检验需求，进而开发新的试剂，另一方面也方便对新产品的投放。我们认为积极布局医院终端的检验所有望迎来发展机遇。

第三四代测序技术和单细胞基因组测序占据技术制高点

第三四代测序技术是长期发展趋势

- 从发展历程来看，测序技术经历从简单到复杂，从单一到全面和多功能，从时间长、成本高、通量低、手工操作到快速、廉价、高通量、自动化的过程。虽然第二代测序技术已经得到了广泛的应用，且各方面技术趋于成熟，但依旧面临诸多问题。二代测序依赖于样品的 PCR 扩增，大量的洗脱过程导致成本高、耗时长，容易出现错误累积，同时第二代测序技术读长范围仅为 50-300bp，大量的数据拼接工作和光学读取导致的大体量数据，让分析工作变得更加困难。
- Pacbio 公司研发的 Pacbio RS 单分子实时测序系统，革命性的推出了单分子实时 DNA 测序技术（SMRT），被誉为第三代基因测序技术（Helicos

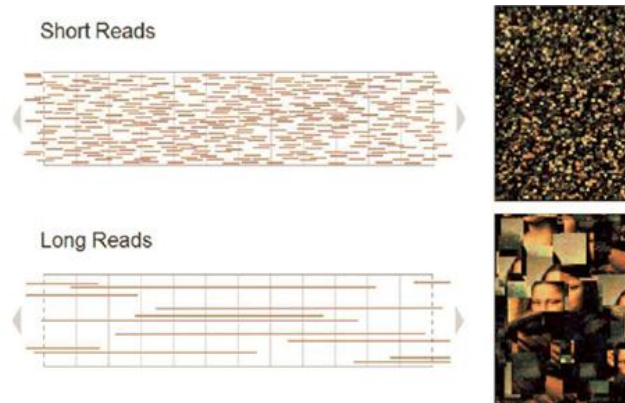
公司已破产，本部分未作讨论其产品 Heliscope)。第三代测序显著特点为测序时间短，读长超过 3kb (二代测序 50-300bp)，试剂消耗和样本制备量少，不需要 PCR 扩增。

图表 57: PacBio 第三代测序系统完整方案



来源: Pacbio, 中泰证券研究所

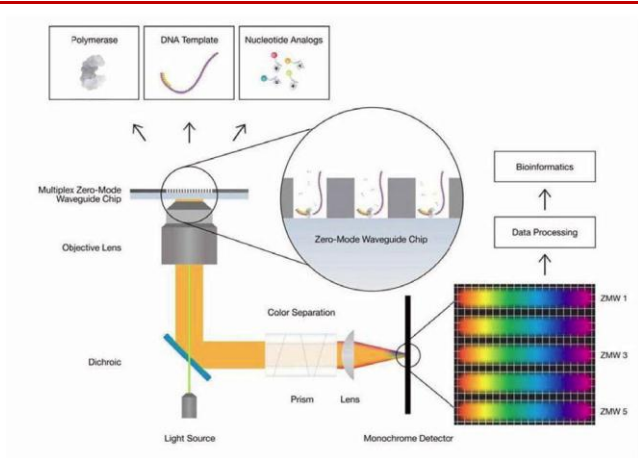
图表 58: 第二代和第三代测序读长拼图效果差异



来源: Gene Express, 中泰证券研究所

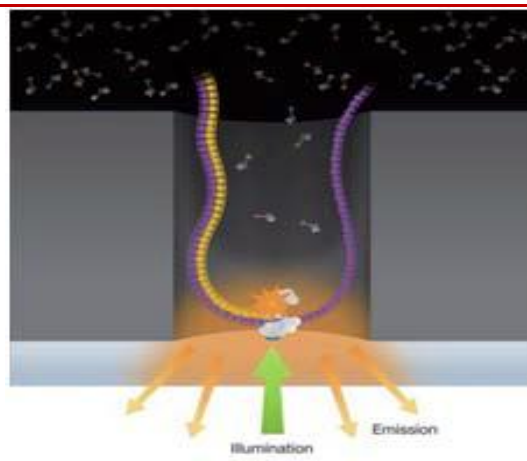
- 单分子实时测序技术 (SMRT) 的原理是将四种 dNTP 同时加入反应体系中, 边合成边测序, 用零模波导(zeromode waveguide, ZMW)的纳米结构, 创造了一个很小体积的检测空间, 光线在进入 ZMW 中会呈指数型衰减, 只有靠近基质的部分会被保留, 而被掺入到 DNA 合成链的荧光标记 dNTP 停留时间较原料的 4 种荧光 dNTP 时间长(荧光光曝), 直到荧光基团被 DNA 聚合酶切除为止。这可以很好地消除了背景荧光的干扰, 同时也提高了测序速度。

图表 59: 第三代测序技术流程



来源: e-Science, 中泰证券研究所

图表 60: PacBio 收集单个 ZMW 荧光发出的光脉冲

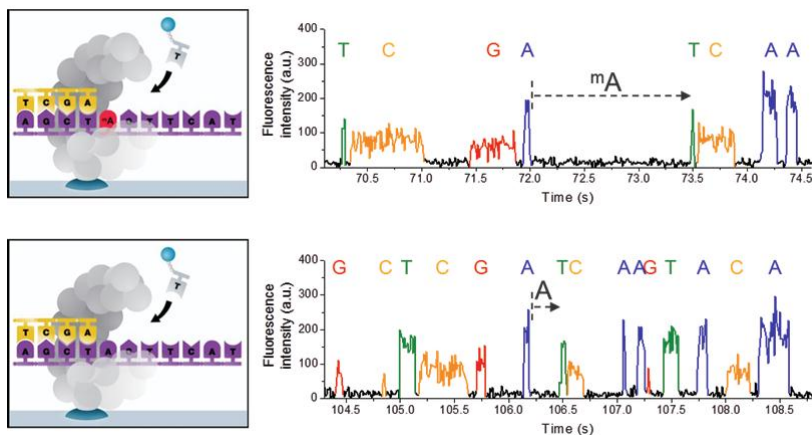


来源: Gene Express, 中泰证券研究所

- 在应用生物研究领域, 第三代测序技术在长片段靶向测序、序列拼接、修饰碱基检测等方面优势明显。第三代测序技术可直接测 RNA 序列, 大大降低体外逆转录产生的系统误差。另外, 第三代测序技术利用甲基化碱基会影响测序过程中聚合酶反应的动力学(减慢合成反应)来识别

模板 DNA 中的甲基化修饰，为表观遗传学研究打开了一条通路。

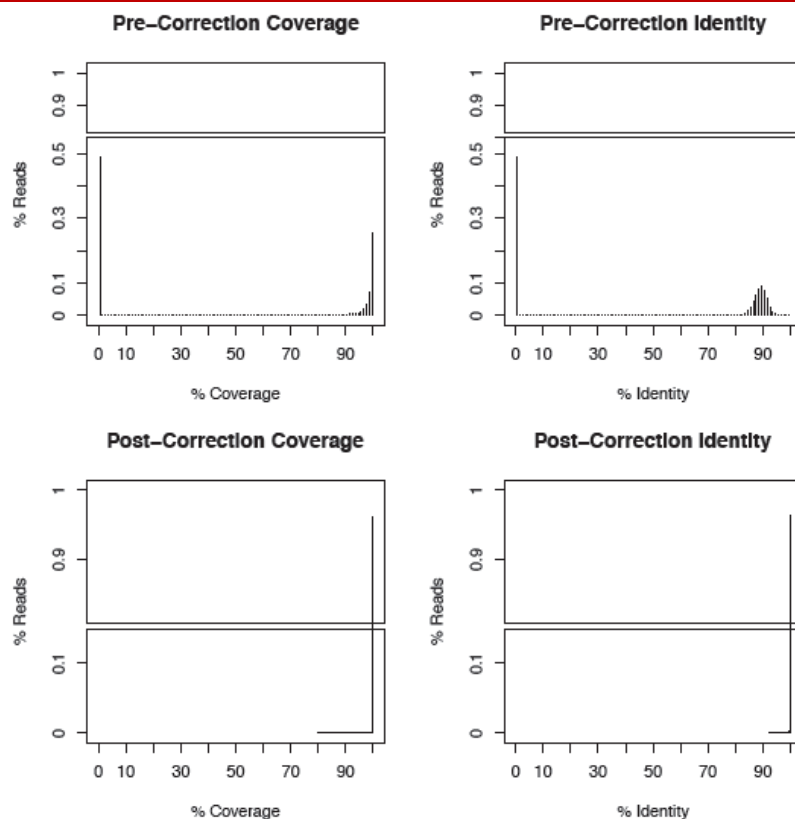
图表 61：第三代测序技术中甲基化碱基的读取



来源：PacBio，中泰证券研究所

- 提高准确性是第三代测序技术需要解决的问题。第三代测序仪会出现碱基的插入和缺失错误，导致其准确性仅有 85%，相比第二代测序技术 99% 的测序准确率，是很大的短板。考虑到这些错误是随机的，准确率会随着测序覆盖深度的增加而提高。Sergey Koren 等研究表明，如果通过二代和三代数据进行混合拼接，可以大幅提高基因组拼接效率，增加基因的完整程度，并将测序错误率降低到 0.1%。

图表 62：三代测序和二代测序结合将测序错误率降低到 0.1%



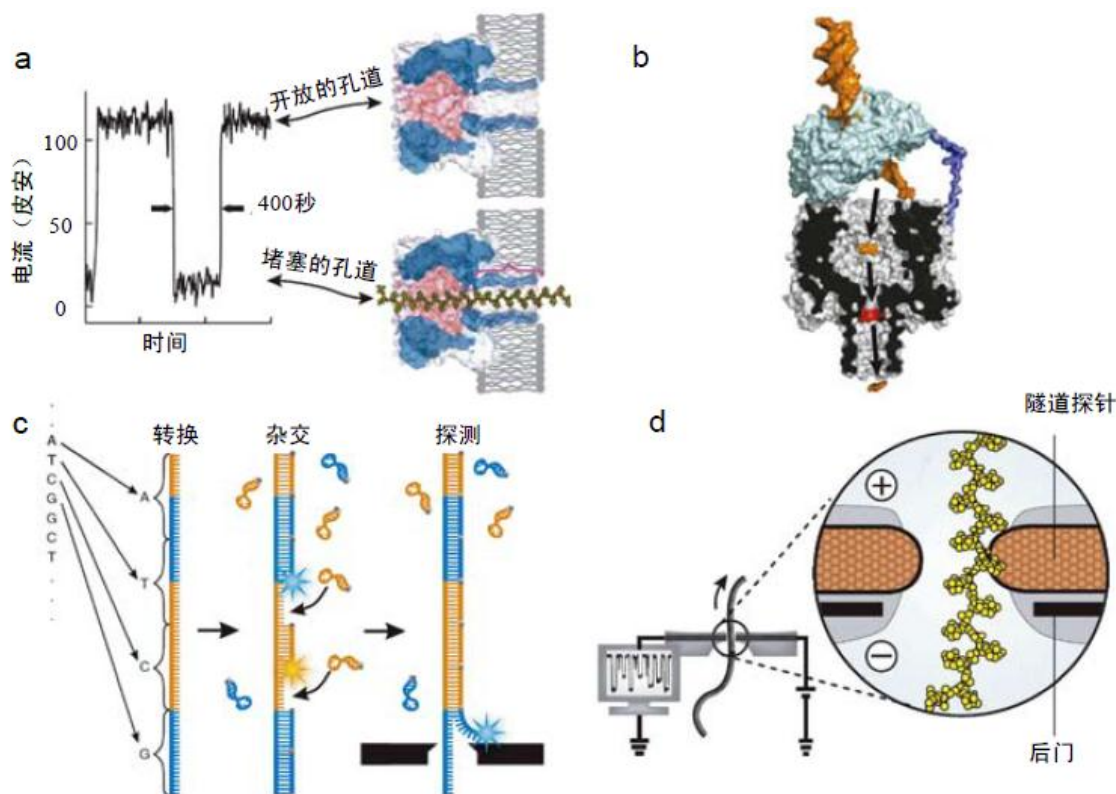
来源：Nat Biotechnol，中泰证券研究所

- 第四代测序技术有望实现低读长到超高读长、光学检测到电子传导检测

的双重跨越。第二代测序和第三代测序技术中，都需要昂贵的光学监测系统（除 Ion proton/ PGM），并依赖 DNA 聚合酶读取碱基序列，成本相对较高。第四代测序技术中的代表是纳米孔测序，分子通过纳米孔道时，对通过纳米孔的电流产生干扰，且不同分子产生影响存在差异，这种差异可以用来识别碱基（对）的排列顺序。整个过程摆脱洗脱、PCR 扩增过程、光学检测等步骤，具有超高读长、高通量、用时少、数据分析简单等潜在优点。

- 目前第四代测序技术主要检测模式包括直接电流测序、核酸外切酶测序、合成 DNA 和光读取技术测序、横向隧穿电信号测序以及电容测序。

图表 63：四种纳米孔测序技术示意图



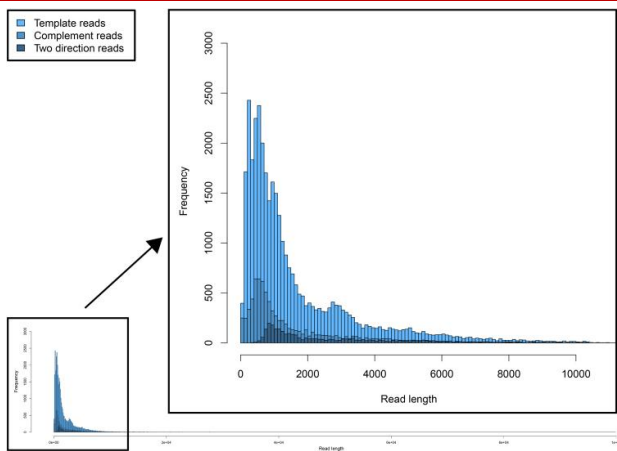
直接电流测序（图 a）	纳米孔通道通畅时和被 DNA 链堵塞时的电流强度是有区别的
核酸外切酶测序（图 b）	核酸外切酶连接在 α 溶血素纳米孔的顶端，其逐个切下 DNA 链末端的 dNMP（金色），然后 dNMP 进入纳米孔中，通过环糊精配体，引起相应的电流改变
合成 DNA 和光读取技术测序（图 c）	将待测 DNA 链中的核苷酸被替换成 12bp 的寡聚体替代。将这种转换后的 DNA 链与分子信标杂交，在通过纳米孔时分子信标脱落，释放出荧光，读取荧光
横向隧穿电信号测序（图 d）	DNA 链通过纳米孔电极时，横向的隧穿电流会发生特异性变化，进而测序

来源：Nat. Biotechnol., lifeomics, 中泰证券研究所

- Oxford Nanopore Technologies 公司开发出的第四代测序仪 MinIon 采用核酸外切酶测序，其原理是：在一个蛋白纳米孔内分别结合了一个核酸外切酶和一个环式糊精(cyclodextrin moiety)分子，并将其置于脂质双分子层中。当 DNA 模板进入纳米孔时，孔中的核酸外切酶会逐个剪切掉 DNA 分子的碱基，被切掉的单个碱基再与环式糊精分子相互作用，产生一个特异性电流，通过电流推测出是碱基种类。
- 第四代测序仪错误率高达 38.3%，离商业化较远。由于被检测过的碱基

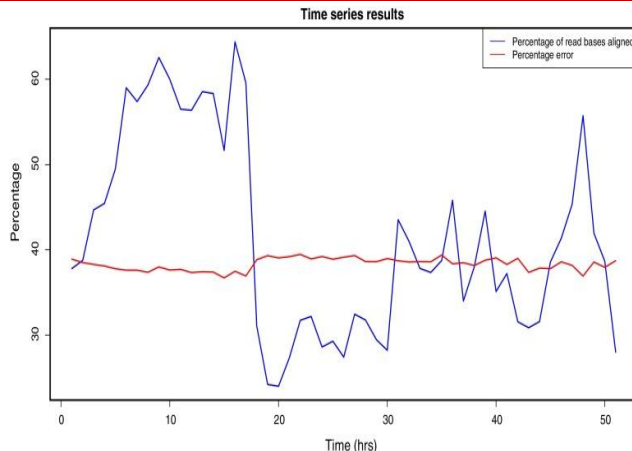
能很快地从纳米孔清除而不会出现重复测序，理论上精确率可达 99%，测长只受到 DNA 长度限制。但是实际应用中，检测细菌基因的错误率 达到 38.2%，平均读长 1kb-2kb，最长读长 98kb。

图表 64: MinION 平均读长 2kb, 最大读长达 98kb



来源: Europe PMC, 中泰证券研究所

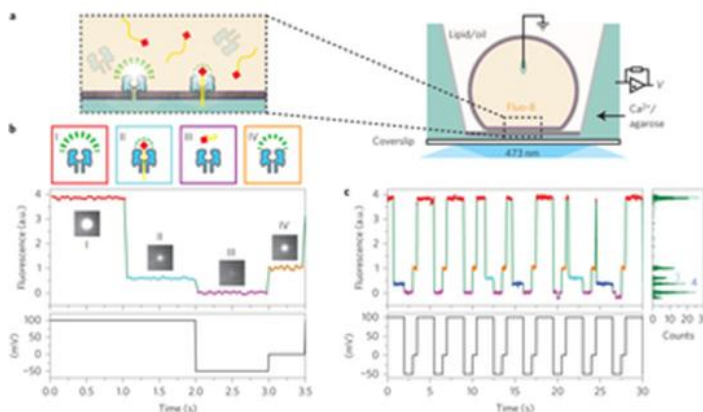
图表 65: MinION 测序错误率达到 38.2%



来源: Europe PMC, 中泰证券研究所

- 基因测序技术不断进步。为了同时评估多个纳米孔离子流的变化，Hagan Bayley、Mark I. Wallace 等研究人员于 2015 年人开发出了光传感纳米孔芯片，把纳米孔的离子流变化转化为可以直接观测到的荧光变化，大大提高纳米孔测序的平行测序能力，有助于大规模纳米孔测序的推广。此外，还有原子力显微镜 (AFM) 与扫描隧道显微镜 (STM) 等显微镜类单分子测序技术也在开发中。

图表 66: 光传感纳米孔芯片工作原理图



来源: NATURE NANOTECHNOLOGY, 中泰证券研究所

- 总体而言，相比于第二代测序，第三四代测序具有速度快、读长长、可直接测甲基化的 DNA 序列、不需要 PCR 扩增、无碱基偏好等优点，同时也存在准确率低、依赖酶活性等缺陷。我们认为第三四代测序技术还需要较长时间才能实现商业化，但技术在不断进步，随着准确度提升、平行测序能力和酶活性等问题的解决，第三四代测序技术是长期发展趋势。罗氏已将重点从第二代测序平台 454 转至第四代测序平台，包括收购纳米孔测序公司 Genia Technologies、投资纳米孔测序公司 Stratos Genomics 等。

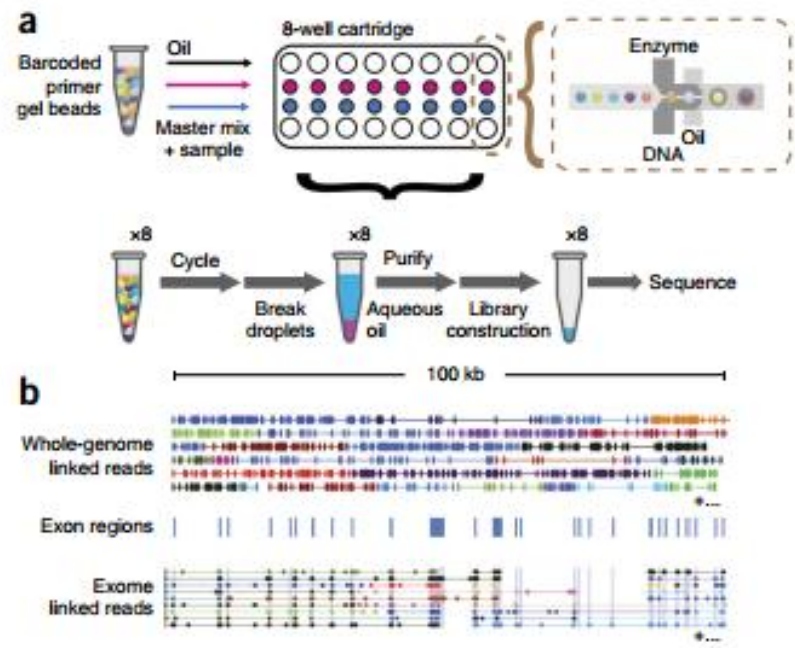
图表 67：第三四代基因测序优劣势分析

	第三代	第四代
代表平台	PacBio RS	MinION
优点	1、测序速度快 2、读长长 3、直接测 RNA 序列 4、直接测甲基化的 DNA 序列 5、不需要 PCR 扩增 6、无碱基偏好	
	1、SMRT 降低测序后 Conting (片段重叠群) 的数量, 便于数据拼接 2、特定序列的 SNP 检测优势明显	1、样品准备极其简单; 不需要借助碱基、多聚酶、连接酶等就能进行测序 2、仪器便携, 费用低 (MinION 测序仪 U 盘大小, 1000 美元)
缺点	1、准确率低 2、依赖酶活性	
	1、ZMW 阵列并行化长度差, 通量较二代测序仪低 (200-250M VS 400M-1.8T) 2、背景噪音大, 显著影响准确率	1、生物纳米孔: 持久性差 2、固态纳米孔: 纳米孔器件承载膜厚度(空间分辨率不够),DNA 分子穿孔快(超过仪器的时间分辨率)
潜在应用	1、基因组测序: 鉴定新的病原体和细菌的基因组测序方面得到广泛的应用 2、甲基化研究: 为表观遗传学研究打开了一条通路 3、突变鉴定(SNP 检测): 特定序列的 SNP 检测优势明显 4、RNA 测序 5、重复序列和 poly 结构的测序	

来源: 中泰证券研究所

- 第三四代测序技术还需要较长时间才能实现商业化的背景下, 10X Genomics 公司的 GemCode 测序平台成为了测序领域的黑马。10X Genomics 公司在 2015 年推出的 GemCode 测序平台核心技术是利用微流控芯片对微量 1ng 基因组 DNA 进行精确分区, 保证每个小的反应体系中仅有一条 DNA 模版链。每个小的反应体系 (GEM, Gel Bead in Emulsion) 含有特定相同的千万个拷贝的 Barcode 序列 (不同 GEM 反应体系中 Barcode 碱基组成各不相同)。GemCode 平台配套的数据分析软件将 Barcode 标记能力与短读取数据相结合, 产生了独特 Linked-Reads 数据类型, 利用 Barcode 标记信息将同一模版 DNA 来源的序列信息进行拼接, 从而获得大片段遗传信息。

图表 68: GemCode 测序平台工作流程



来源: Nat Biotechnol, 10X Genomics, 中泰证券研究所

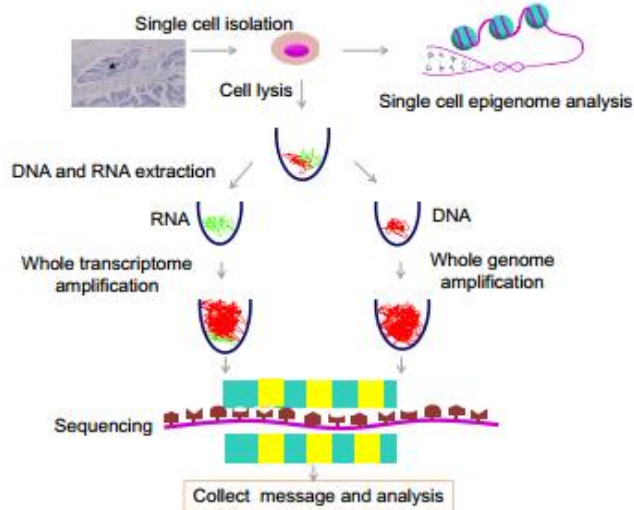
- GemCode 平台能在一定程度上与现有的短读取测序仪互补，产生 10-100 kb 长片段信息，完成结构变异和单体型等分析工作。2016 年 2 月，10X Genomics 公司先后宣布与 QIAGEN, Illumina 和 Agilent 等业内大型公司达成合作。我们认为 10X Genomics 公司的 GemCode 测序平台逐渐得到认可，有望成为未来几年的主流技术。从长远角度来看，测序技术还是会向第三四代发展。
- 国内在高端测序仪研发上还无法与 PacBio、Illumina、罗氏等大平台相媲美。2015 年 10 月 27 日，国内瀚海基因 (Direct Genomics) 公布了基于 Helicos 技术研发的专门用于临床的第三代单分子测序仪 GenoCare 原理样机。中科院北京基因组研究所与浪潮基因组科学也在共同研制国产第三代基因测序仪。总体而言，国内测序平台的研发相对落后，仪器性能仍需市场检验。

单细胞全基因组测序技术开启细胞多样性研究

- 单细胞全基因组重测序能够读取单个细胞特异性信息，克服了传统基因组测序的多重数据缺陷。传统的全基因组测序方法虽然能够得到全基因组序列信息，但是其研究结果只是一群细胞中信号的平均值，或者只代表其中占优势数量的细胞信息，单个细胞的特性及稀有的信息被掩盖。而对同一组织的大量细胞的测序往往会生成多重数据，这不利于追踪细胞病变过程和细胞状态差异。因此，单细胞全基因组测序技术应运而生。
- 单细胞全基因组测序技术是在单细胞水平对全基因组进行扩增与测序的一项新技术，其原理是将分离的单个细胞的微量全基因组 DNA 进行扩增，获得高覆盖率的完整的基因组后进行高通量测序用于揭示细胞群体差异和细胞进化关系。单细胞全基因组测序技术流程分为单细胞分离、DNA/RNA 提取与扩增、测序及后续分析、临床应用，整个过程需要流

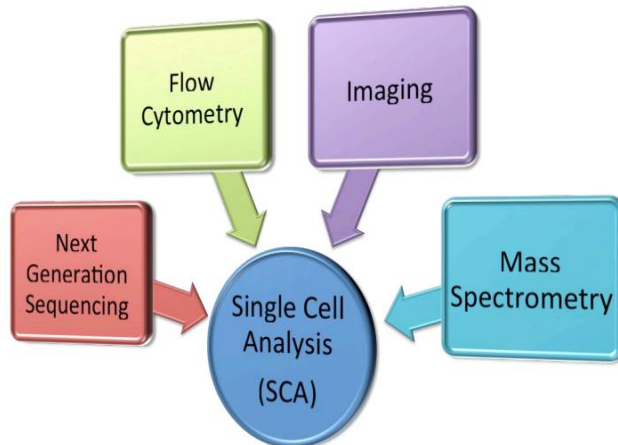
式细胞分析、二代测序、质谱分析、影响分析等手段。

图表 69: 肿瘤单细胞测序技术流程



来源: Cancer Letters, 中泰证券研究所

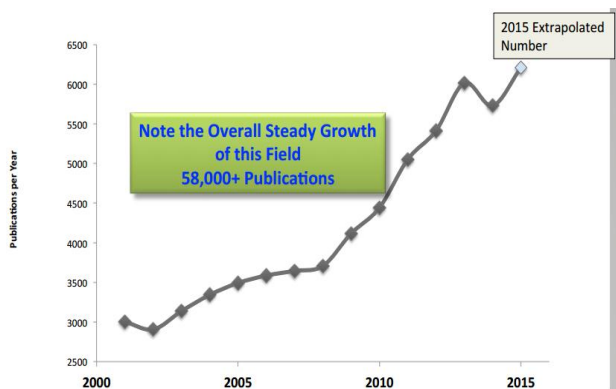
图表 70: 单细胞测序需要用到的代表性技术



来源: GENReports, 中泰证券研究所

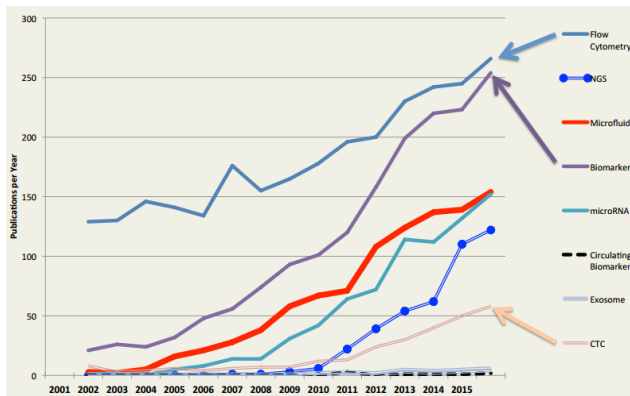
- 单细胞基因测序技术关注度急剧上升。根据 GENReports 数据, 关于单细胞基因测序技术的科研文献数量迎来了爆发式的增长, 其中与单细胞测序相关的流式细胞仪技术、生物标记技术、CTC 技术的增长较为迅猛。

图表 71: 单细胞测序科研文献数量增长迅速



来源: GENReports, 中泰证券研究所

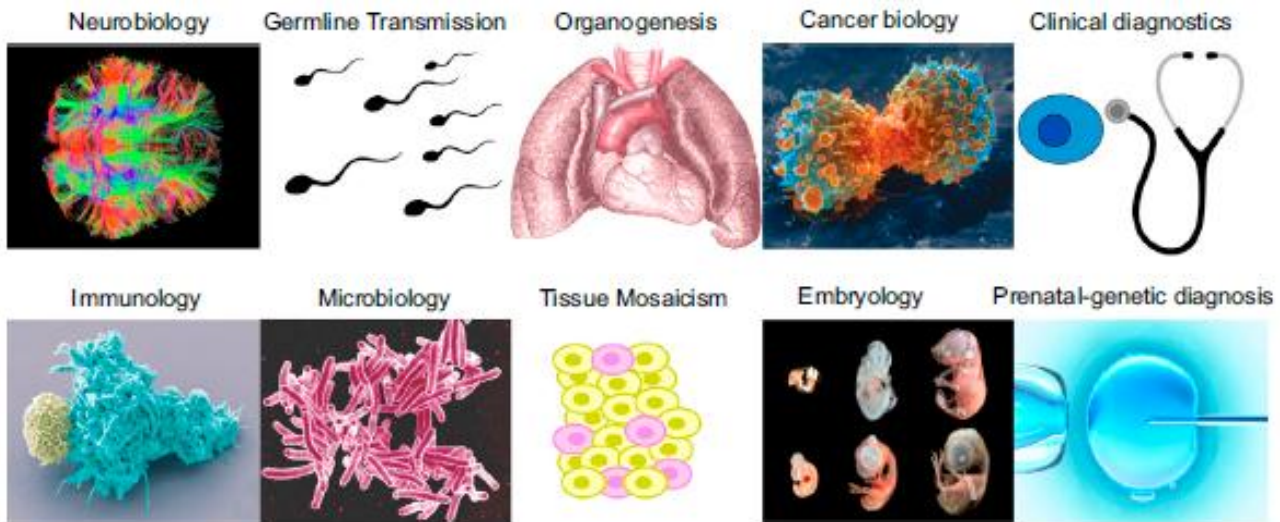
图表 72: 单细胞测序文献分布情况



来源: GENReports, 中泰证券研究所

- 单细胞基因测序开启细胞多样性研究的大门。单细胞基因测序在体外授精胚胎植入前筛查 (IVF-PGD)、循环肿瘤细胞 (Circulating tumor cells)、临床诊断、胚胎学、微生物鉴定等领域应用前景广阔。根据 BCC Research 数据, 全球单细胞基因测序市场 2015 年约 6.26 亿美元, 2020 年预计达到 16 亿美元, 年复合增速为 20.7%。

图表 73: 单细胞基因测序潜在应用领域及近年来应用案例

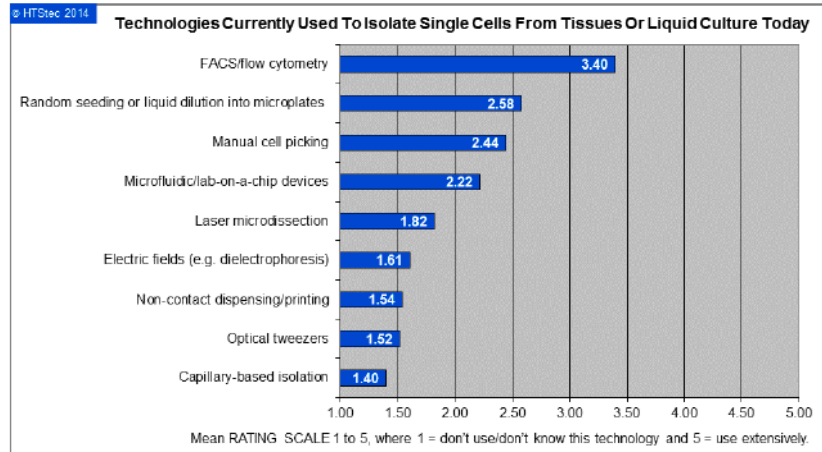
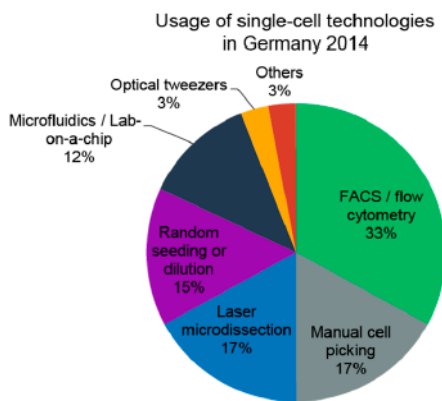


Application case	Technology	Reference
Single-cell genomic sequencing		
SNVs in kidney tumor	MDA	Xu et al., 2012
Tumor evolution in breast cancer	DOP-PCR	Navin et al., 2011
Tumor evolution in breast cancer	MDA	Wang et al., 2014b
Tumor evolution in myeloproliferative neoplasm	MDA	Hou et al., 2012
CTCs in lung cancer	MALBAC	Ni et al., 2013
Recombination and aneuploidy in human sperm	MALBAC	Lu et al., 2012
Recombination and mutation in human sperm	MDA	Wang et al., 2012
The triads of the first and second polar bodies and oocyte pronuclei	MALBAC	Hou et al., 2013
Mosaic CNVs in human neurons	MDA	McConnell et al., 2013
Uncultivable microbes	MDA	Marcy et al., 2007b; Marshall et al., 2012
Uncultivable protists	MDA	Yoon et al., 2011; Roy et al., 2014
Single-cell transcriptomic sequencing		
Heterogeneity in primary glioblastoma	Smart-seq	Patel et al., 2014
CTCs in melanoma	Smart-seq	Ramskold et al., 2012
Mouse bone-marrow-derived dendritic cells	Smart-seq	Shalek et al., 2014
Lineage reconstruction of lung epithelium	Smart-seq	Treutlein et al., 2014
Dynamic, random monoallelic gene expression in mammalian cells	Smart-seq and Smart-seq2	Deng et al., 2014
Mouse embryonic stem (ES) cells	Quantitative single-cell RNA-seq	Islam et al., 2014
Mouse oocytes and blastomere	Tang's single-cell RNA-seq	Tang et al., 2009
Human and mouse early embryos	Tang's single-cell RNA-seq	Xue et al., 2013
Human preimplantation embryos and human embryonic stem cells (hESCs)	Tang's single-cell RNA-seq	Yan et al., 2013
Single-cell DNA methylation sequencing		
Mouse embryonic stem cells and early embryos	Single-cell RRBS	Guo et al., 2013
Mouse MII oocytes and embryonic stem cells	Single-cell BS-seq	Smallwood et al., 2014
Human early embryos	Single-cell RRBS	Guo et al., 2014

来源: Journal of Genetics and Genomics, Molecular Cell, 中泰证券研究所

- 单细胞测序中重要的一环就是单细胞分离。常用的单细胞分离技术包括显微操作、荧光激活细胞分选、激光显微捕获切割、微流控技术等，各技术在均一性、成本、自动化等方面都各有特点。

图表 74: 四种常用单细胞分离技术对比

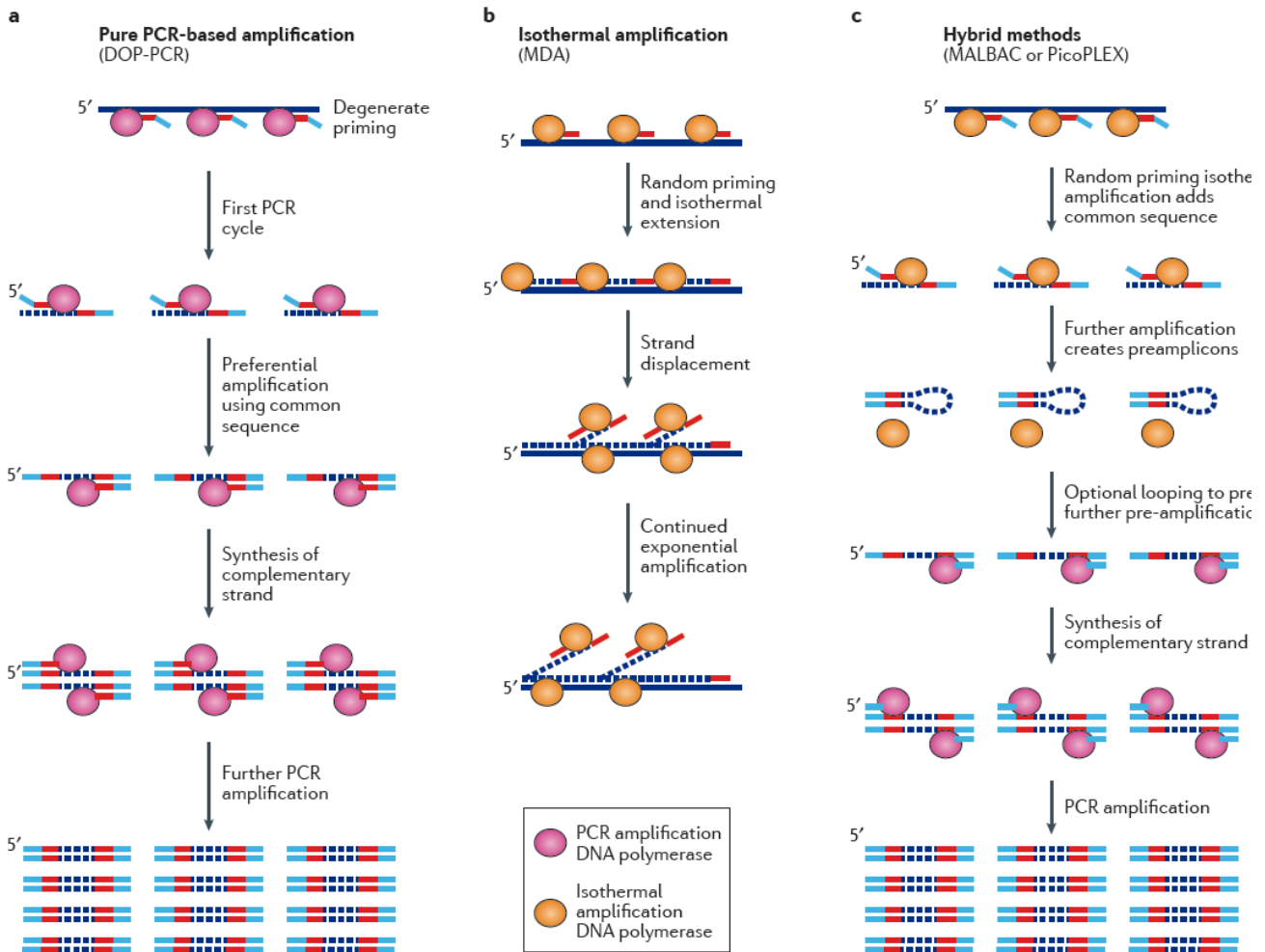


Method	Unbiased (randomized) or biased (targeted)?	Throughput	Cost	Manual or automatic isolation process?
Micromanipulation	Unbiased	Low-throughput	Low	Mainly manual
Fluorescence-activated cell sorting	Either biased or unbiased	High-throughput	High	Automatic
Laser-capture microdissection	Unbiased	Low-throughput	High	Manual
Microfluidics	Unbiased	High-throughput	High	Automatic

来源：Int. J. Mol. Sci, NATURE REVIEWS, 中泰证券研究所

- 单细胞全基因组扩增需要解决线性扩增、全基因组覆盖和高扩增效率的问题。现今应用较广的单细胞全基因组扩增技术为退变寡核苷酸引物PCR(DOP-PCR)、多重置换扩增(MDA)和多次退火环状循环扩增技术(MALBAC)等。

图表 75：现今应用较广的三种全基因组扩增技术及原理



来源：NATURE REVIEWS, 中泰证券研究所

- DOP-PCR、MDA 和 MALBAC 三种全基因组扩增技术各有优缺点：DOP-PCR 操作简单，最低起始模板量为 50pg，产物片段大小 0.5-10kb，但起始模板量低时扩增偏差大；MDA 产量高，50ng 起始模板量可产生 10-20 μg 产物，最低起始模板量约 10 pg，忠实性好，但起始模板量低时扩增偏差大；MALBAC 操作简单，产量高，最低起始模板数皮克，结果可重复，但起始模板量极低时扩增难度加大。

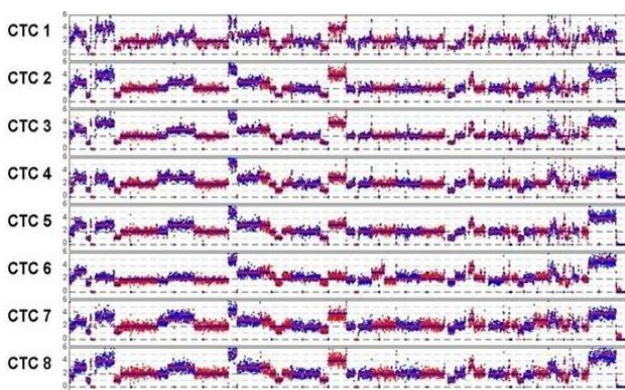
图表 76: DOP-PCR、MDA 和 MALBAC 三种全基因组扩增技术对比

	PCR-based (DOP-PCR)	Isothermal (MDA)	Hybrid (MALBAC or PicoPLEX)
False-negative rate (coverage and allelic dropout)	High	Low	Intermediate
Non-uniformity	Low	High	Low
False-positive rate (amplification error rate)	High	Low	Intermediate

来源：NATURE REVIEWS, 中泰证券研究所

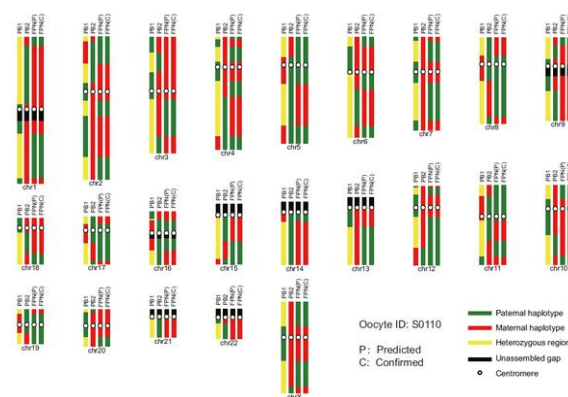
- 国内亿康基因领跑 MALBAC 技术。亿康基因由单细胞基因组扩增新技术 (MALBAC) 发明者谢晓亮教授、陆思嘉博士等人于 2012 年成立。亿康基因目前是国际上唯一可应用 MALBAC 技术提供专业化技术服务的机构, 以改良优化的 MALBAC 技术结合医学遗传学研发为核心支撑, 开发了低成本、快速、全面的胚胎遗传检测项目, 包括胚胎植入前染色体异常检测 (PGS/PGD)、胚胎植入前单基因病检测 (PGD)、无创产前检测和其它遗传筛查和检测 (BRCA、HCM、癌症等)。

图表 77: MALBAC 对 CTCs 的 CNV 分析可重复



来源: 亿康基因, 中泰证券研究所

图表 78: MALBAC 完成卵细胞精度全基因组测序



来源: 亿康基因, 中泰证券研究所

- 2014 年 9 月 19 日, 世界首例经 MALBAC 基因组扩增高通量测序进行单基因遗传病和染色体异常同时筛查的试管婴儿在北京大学第三医院诞生, 这标志着我国胚胎植入前遗传诊断 (PGD, Preimplantation Genetic Diagnosis) 技术已处于世界领先水平。其中的 PGD 检测由亿康基因完成。
- 我们认为 MALBAC 技术在 PGD 领域具有广阔的应用前景。国内流行病学统计表明, 我国育龄期夫妇中约有 10%-15% 的夫妇不育, 国内每年不育夫妇至少有 200 万对左右, 构成规模庞大的试管婴儿手术潜在患者群。目前国内每年完成体外授精超 20 万例, 基于基因芯片筛查收费约 3500-4000 元/胚胎, 每个病人约 10 个胚胎约 3.5-4 万/例, 对应市场超 70 亿。二胎政策全面放开进一步加大辅助生殖的需求。

基因测序行业热点问题探讨

- 基因测序行业方兴未艾: 一方面, 基因测序拥有巨大的应用前景, 包括产前筛查、遗传性、肿瘤、药物研发等; 另一方面, 基因测序成本的进一步降低、基因组解读、临床大数据积累、非编码序列分析等有待突破。我们认为基因测序行业市场处在成长阶段, 在技术进步、政策培育等因素推动下, 未来会给人类健康预防与疾病治疗带来革命性的变化。当下, 我们需要多一些时间和耐心。在这里, 我们试图与投资者共同探讨基因测序行业的一些热点问题。

讨论一: 海量基因组数据存储和解析成为巨大挑战

- 测序仪产生的海量数据给解析带来了巨大困难。研究人员需要掌握生物

信息学技术，对数据进行分类储存整理，建立标准化的测序信息分析流程，并通过大量的样本积累，才有可能挖掘出测序结果与疾病的相关程度以及对药物开发和临床用药的精确指导意义。目前有效测序信息太少，分析能力有限，测序仪生产商提供的测序结果分析软件价值有限，建立标准化的测序信息分析软件是当务之急。

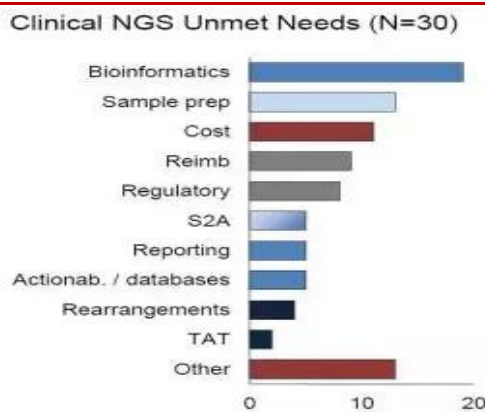
图表 79：二代测序仪每个循环数据产出量大

测序平台	测序方法	每个循环的数据产出量
第一代测序技术	Sanger 法	56 kb
第二代测序技术	454-FLX 法	400~600 Mb
	Solexa 法	20.5~25 Gb
	SOLiD 法	10~15 Gb
第三代测序技术	Helicos TSMS	21~28 Gb
	PacBio SMRT	10 Mb

来源：遗传 Hereditas，中泰证券研究所

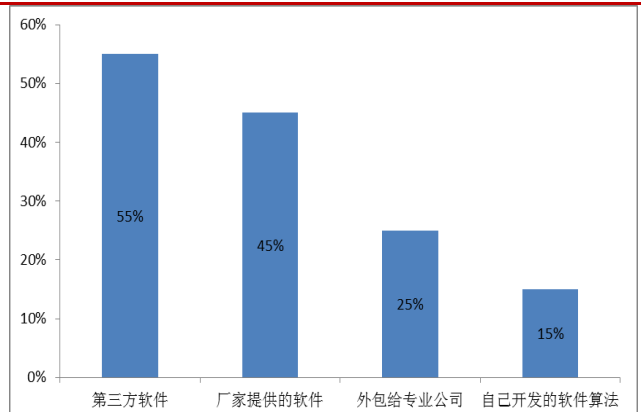
- 形成标准化的测序信息分析软件是未来发展趋势。DeciBio 的研究者们通过对 2012 年至 2015 年间 1000 多篇论文和 30 篇专家采访进行了综合分析，结果表明：如何提高意义不明突变的分析和报告质量以及提供相应生物信息学解决方案备受关注。Ebiotrade 调查结果显示大部分使用者选择用现有软件自行分析，仅有 25% 的受访者选择外包给专业的生物信息公司。我们认为测序数据量越来越庞大，采用标准化的测序信息分析软件将会成为行业共识。

图表 80：生物信息学解决方案备受关注



来源：DeciBio，中泰证券研究所

图表 81：仅 25% 受访者外包专业生物信息公司

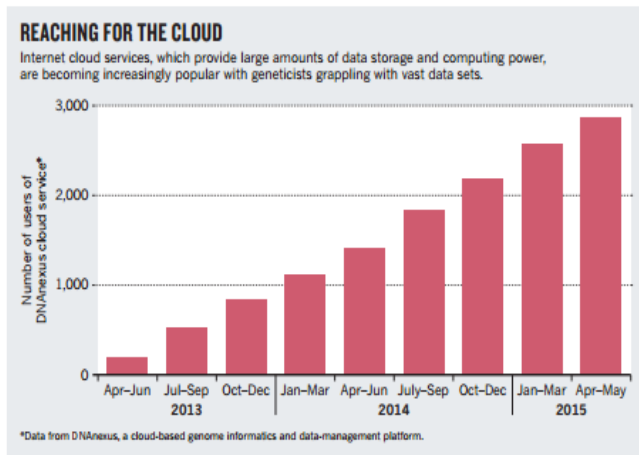


来源：Ebiotrade，中泰证券研究所

- 云计算平台可大大提高存储和分析效率。目前大型基因数据库中的信息都是以 PB (1PB=1024x1024 GB) 计算，国际癌症基因组联盟 ICGC 的数据库五年内就积累了超过 2PB 数据，如此庞大的数量储存费用就需要 100 万美元，如果把这些数据转移到内部网络需要花超过 15 个月的时间。通过云计算，科研人员可以在虚拟机上分享数据和计算方法，大大提高存储和分析效率。同时，云平台通过加密和防火墙或密保卡等方式来控制数据的使用权可以保证数据的安全性。NIH 在 2015 年取消不准将 dbGap 数据库中的基因组信息上传到云端的规定加速了云计算用

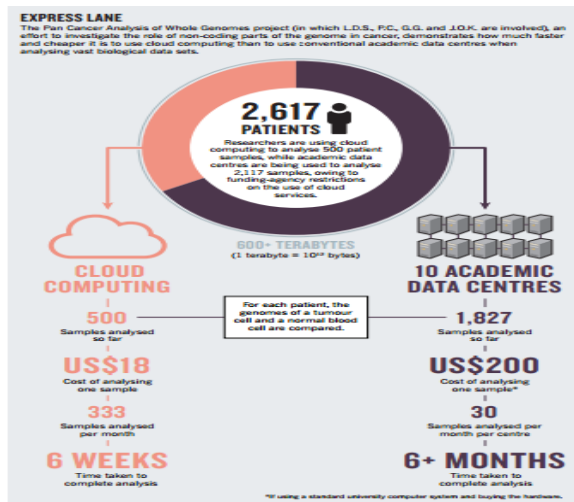
于基因组分析的进程。

图表 82: DNAnexus 云平台的使用者呈上升趋势



来源: Nature, 中泰证券研究所

图表 83: 云计算 6 周的效率相当于传统方法 6 个月



来源: Nature, 中泰证券研究所

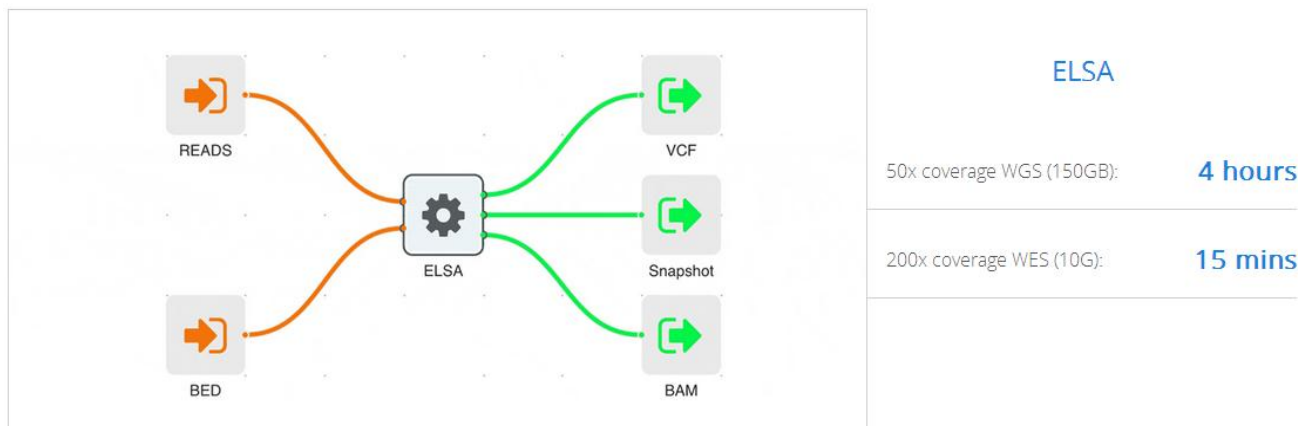
- 华大基因领跑国内基因组数据存储和解析。凭借二代测序数据分析经验，华大基因开发了基于“云”的解决方案。2015年4月20日，华大基因在全球发布一款强大且具有高安全性的基因组数据分析云计算平台服务产品 -- BGI Online。BGI Online 平台用户可以基于华大基因的开源软件开发工具，创建自己的分析工具。同时，用户的分析工具可以与 BGI Online 平台的公共分析工具、生物信息分析工具和其他资源相融合，建立起一整套更符合用户自身研究需求的分析流程。

图表 84: 华大基因 BGI Online 工作流程及 Pipelines



来源: 华大基因, 中泰证券研究所

图表 85: 华大基因 BGI Online 之 ELSA 解决方案



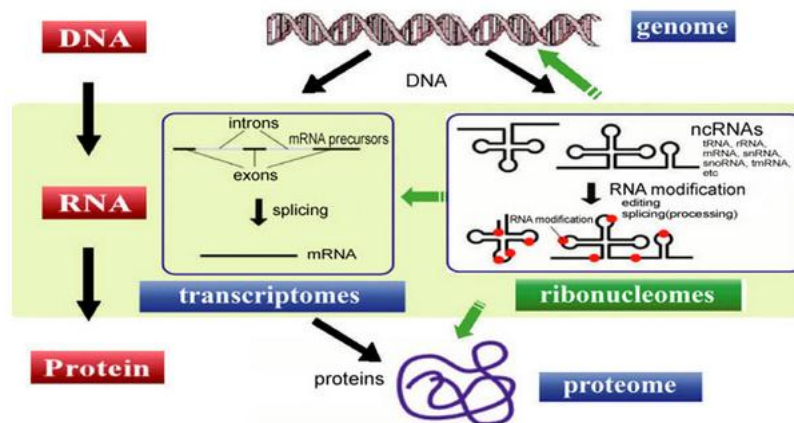
来源：华大基因，中泰证券研究所

- BGI Online 国内 beta 版本上线，药明康德携手华为布局云平台。2016 年 2 月 23 日，华大基因宣布其在阿里云计算平台部署的服务产品 BGI Online 国内 beta 版本正式上线，堪称基因行业的“APP Store”。阿里云为华大基因提供了全线的云服务产品，并且针对 BGI Online 平台特点在项目改造迁移中提供了强有力的技术支持和运维保障。华大基因拟携手阿里云进一步开发和完善 BGI Online 产品，为全球研究者和用户提供更便捷、更安全的服务。2016 年 3 月 16 日，药明康德与华为签署精准医疗云战略合作协议，共同推进医疗大数据的集中和应用。

讨论二：非编码序列解读需要加强，全基因组测序优于外显子测序

- 非编码序列具有多项生物学功能，影响疾病发生发展。根据遗传学中心法则，遗传信息从 DNA 传递给 RNA，再从 RNA 传递给蛋白质。编码蛋白质的基因约占人类基因组 2%，而 98% 以上是功能未知的非蛋白质编码序列。DNA 元件百科全书 (Encyclopedia of DNA Elements, ENCODE) 研究计划初步解读显示基因组中至少 80.4% 的序列都具有一定的生化活性，它们可作为转录因子结合位点、DNA 修饰靶点，也可转录为非编码 RNA 等，对疾病的发生具有重要意义。

图表 86：非编码序列具有重要调控作用



来源：The Journal of Biological Inorganic Chemistry，中泰证券研究所

- 目前基因测序主要集中于目标基因或外显子的测序，不能完全解析疾病

的发生过程。非编码序列可以结合调节因子、转录为功能性 RNA、单独或协同地调节生理活动和病理过程。

图表 87：非编码序列突变对肿瘤发生的影响

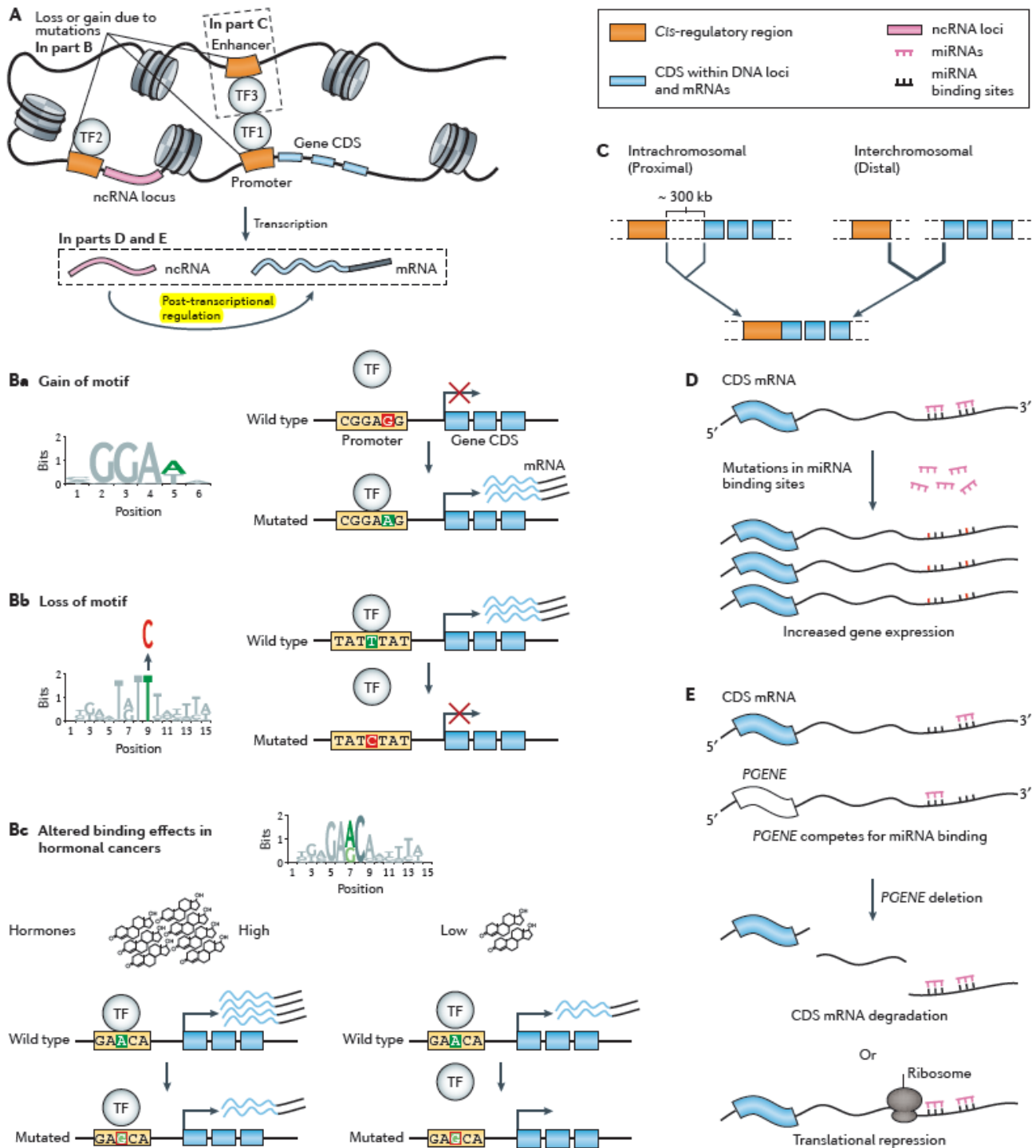


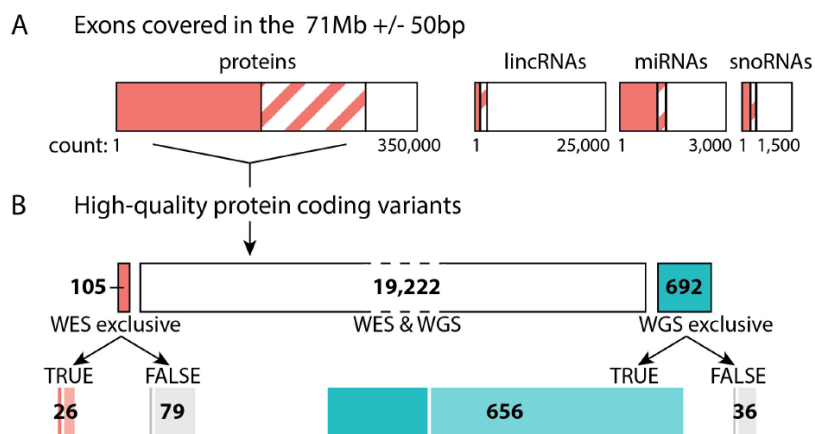
Figure 4 | Effect of sequence variants in non-coding regions in tumorigenesis. A | Overview of the non-coding elements that can be affected. Specific cases are shown in parts B–E. B | Mutations can lead to gain (part Ba) or loss (part Bb) of transcription factor (TF)-binding motifs. Other sequence variants, such as amplification or deletion of the motif, can have similar effects. The effects of a single nucleotide polymorphism that reduces nuclear receptor (NR) binding affinity to DNA are observed at lower NR levels as a result of reduced hormone levels (part Bc). C | Structural variants (SVs) juxtapose the oncogene (for example, the growth factor independent 1

family oncogenes *GFI1* and *GFI1B*) next to a regulatory element (such as a super enhancer). Deletions, tandem duplications, inversions, translocations or other complex SVs can juxtapose the gene next to an enhancer, leading to its transcription. Either the enhancer or gene can overlap SVs. D | Mutations in microRNA (miRNA)-binding sites prevent miRNA binding, leading to increased target gene expression. E | PTEN pseudogene (*PGENE*) loss. Pseudogene deletion leads to more miRNAs binding to the parent gene, leading to mRNA silencing through its degradation or translational repression. CDS, coding sequence; ncRNA, non-coding RNA.

来源：NATURE REVIEWS, 中泰证券研究所

- 全基因组测序在检测潜在致病基因方面优于外显子测序。Aziz Belkadi 等研究人员通过对 6 个无关联个体的基因组分析比较了全外显子测序和全基因组测序，结果显示：全基因组测序的结果在单核苷酸突变 (SNV) 和小片段插入/缺失突变 (indel) 检测指标方面更加均一，全基因组测序在检测潜在致病基因方面更加强大。目前全基因组测序的价格高于全外显子测序，一定程度上阻碍了全基因组测序在临床上的推广。我们认为随着测序技术的进步，全基因组测序价格会逐年下降，未来有望得到广泛应用。

图表 88：全基因组测序在检测单核苷酸突变等方面更加强大



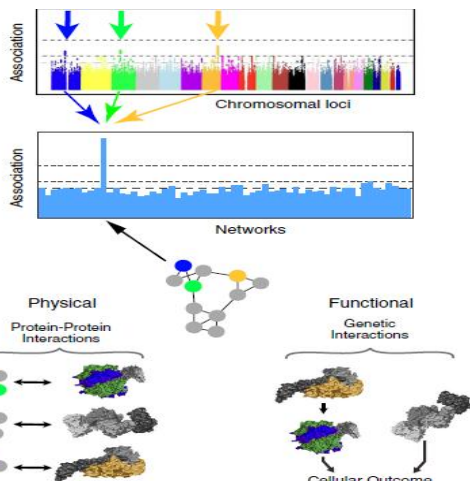
WGS: 全基因组测序 WES: 全外显子测序

来源：PNAS, 中泰证券研究所

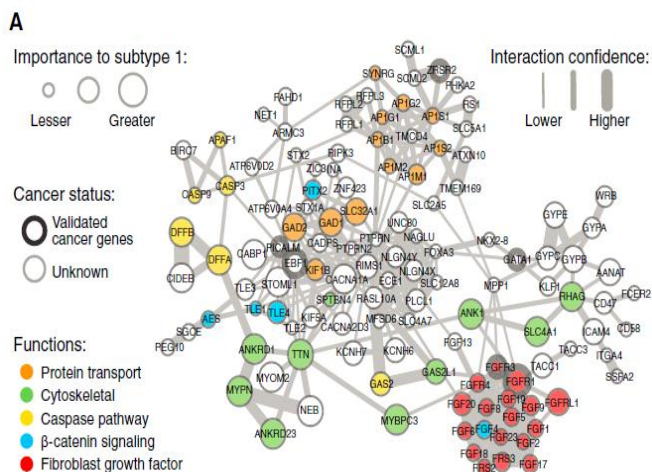
讨论三：基因组信息并非疾病唯一决定因素，临床指导意义有待加强

- 基因组信息并非疾病唯一决定因素。以肿瘤为例，肿瘤的发生发展不仅受到突变基因的影响，还受到蛋白质复合物活性、代谢通路、细胞信号通路等多种因素的作用。从宏观角度来说，疾病发生还会受到环境和生活方式的影响。Nevan J. Krogan 等研究表明，影响卵巢癌发生发展的基因多达 130 余个，仅仅通过测几个基因很难得出确切诊断。

图表 89：基因水平突变对蛋白水平作用的影响



图表 90：卵巢癌相关突变基因网络分析



来源：Molecular Cell，中泰证券研究所

来源：Molecular Cell，中泰证券研究所

讨论四：当前基因测序价格较高，看好个人健康检测

- 当前基因测序价格较高，限制了其大规模应用。基因测序属于新兴医疗技术，国家尚未对其价格进行限定，测序服务机构鱼龙混杂（约 157 家），且不同公司仪器试剂成本不同，因此测序价格相差较大。以临床应用方面，无创产前筛查费用为 2000-3000 元，一种癌症的几个相关基因测序的费用为 2000-3000 元，肿瘤全套基因测序（400 多个基因位点）费用 20000 元以上。全基因组检测（30 亿对碱基对）价格约 30000 元。较高的价格决定基因测序服务主要针对高端人群，平民化时代尚待时日。

图表 91：基因测序部分价格目录

检查项目	费用
无创产前筛查	2000-3000 元
某种癌症相关基因测序	2000-3000 元
肿瘤全套基因测序（400 多个基因位点）	20000 元以上
全基因组检测（共 30 亿对碱基对）	30000 元左右

来源：中泰证券研究所

- 在指导肿瘤靶向药物使用方面，医院主要通过免疫组化进行相关基因检测。以天津某医院为例，每年免疫组化样本约 2 万例，而肿瘤基因测序样本仅 2 千例左右。相比于基因测序 2000 千元以上的价格，免疫组化一项只需要约 100 元，一种癌症几个基因位点需要 200-700 元不等。基因测序的优势在于可以一次性获得更多的癌症相关基因信息，考虑到国内靶向药物种类和临床试验较少，能够进行针对性治疗的基因只有 40 多个，临床推广起来相对困难。

图表 92：指导肿瘤靶向用药技术应用情况（天津某医院情况）



来源：中泰证券研究所

- 测序成本和潜在收益的天平决定了人们对个人健康检测方面的需求。例如，一项一万元的心源性猝死基因检测（发病率 50-60/10 万），对普通人群吸引力有限，但对于高端人群价值较高，尤其是工作压力大、发病

风险高的金领或富豪。随着左侧测序价格和时间的下降，右侧人们健康观念、患病风险和代价的筹码增加，基于基因测序的个人健康检测会逐渐得到认可。我们看好当前高端人群个人健康检测的发展，随着测序价格的进一步下降，个人健康检测适用人群会逐渐增多。

图表 93：个人健康检测成本和潜在收益的天平



来源：中泰证券研究所

讨论五：药物基因组学全面介入新药研发过程

- 随着药物基因组学的发展，人们逐渐发现药物疗效和不良反应均受到基因型的影响。FDA 批准的药物里面，有近 200 种药物建议、要求参考基因突变信息，从而帮助医生找到最适合患者的药物。在“精准医疗国家指南”中重大疾病的传统药物的药物基因组学与个体化精准用药研究的部分也明确强调：第一，建立美国、欧盟、日本等发达国家权威药物管理机构推荐的 200 余种个体化药物(特别是已在我国上市的 114 种药物)的相关基因检测技术；第二，建立国人药物基因检测推荐目录和精准用药方案；第三，确定临床个性化用药的依据和标准化规范化体系 1-2 个。

图表 94：FDA 建议参考基因突变信息的部分药物

类别	药物名称
抗肿瘤药 (16)	伊马替尼、埃罗替尼、吉非替尼、尼罗替尼、拉帕替尼、达沙替尼、西妥昔单抗、曲妥单抗、他莫昔芬、卡培他滨、伊利替康、氟尿嘧啶(乳膏、皮肤洗液)、白消胺、维 A 酸、三氧化二砷、来那度胺
抗真菌药 (2)	伏立康唑、特比萘芬
抗 HIV 药物 (3)	那非那韦、马拉维若、阿巴卡韦
质子泵抑制剂 (2)	奥美拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑、埃索美拉唑
镇痛药物 (2)	塞来昔布、曲马多+对乙酰氨基酚
抗精神病和抗抑郁药物 (9)	阿托西汀、文拉法辛、利培酮、氟西汀、奥氮平、氯氮平、硫利达嗪、普罗替林、阿立哌唑
心血管药物 (8)	美托洛尔、普萘洛尔、噻吗洛尔、卡维地洛、普罗帕酮、西维美林、硝酸异山梨酯、胍屈嗪
抗癫痫药物 (3)	丙戊酸、卡马西平、地西洋
抗结核药物 (3)	利福平、异烟肼、吡嗪酰胺
免疫抑制剂 (3)	硫唑嘌呤、硫鸟嘌呤、嘌呤

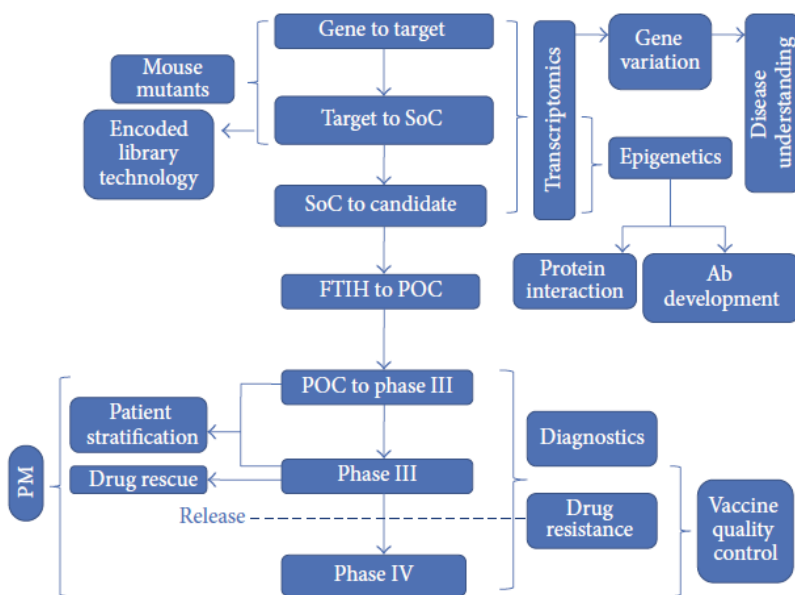
其他 (11)

塞托溴铵吸入剂、托特罗定、拉布立酶、阿托伐他汀、华法林、氨苯砞、伯氨喹、氯喹、苯乙酸钠、苯甲酸钠、苯丁酸钠

来源：FDA，中泰证券研究所

- 药物基因组学全面介入新药研发过程。新药研发过程常常因为受试者基因型异质性而导致的特异性严重不良反应，从而影响药效的客观评价。医药企业对基因数据的需求正在逐渐显现，2015年23andMe把3000名帕金森病患者的全基因组信息用6000万美元的成交额卖给了罗氏的基因泰克。我们认为药物基因组学有助于提高药物研发的精准性，贯穿药物靶点确认、先导化合物筛选、临床前和临床研究等各个环节。

图表 95：NGS 广泛应用于药物研发过程



SoC:standard of care; POC:proof of concept; FTIH: first time in human

来源：The Scientific World Journal，中泰证券研究所

讨论六：他山之石——并购助力强者恒强

- 参考国际上基因测序领域龙头企业 Illumina、Roche、Life Technologies 等，这些企业在发展过程中都进行了一系列的并购。Illumina 先后并购基因组规模测序技术开发商 Solexa、遗传变异测序服务公司 Blue Gnome、产前诊断服务公司 Verinata Health 等。Roche 先后并购高通量测序公司 454 life sciences、分子诊断公司 IQuum、纳米测序平台 Genia Technologies、基因组分析公司 Bina Technologies 等。
- 国内企业也开始通过并购积极进军或强化基因测序业务。华大基因在 2013 年通过收购美国基因测序公司 CompleteGenomics 弥补仪器设备核心技术的短板。绿叶集团和药明康德也通过并购积极进军基因测序领域。我们认为随着国内基因测序技术的进步，行业内并购会更加活跃，加速强者恒强局面的形成。

图表 96：基因测序领域代表公司并购案例

区域	收购者	时间	被收购者
国外	Illumina	2006	基因组规模测序技术的开发商 Solexa
		2012	遗传变异测序服务公司 Blue Gnome
		2013	产前诊断服务公司 Verinata Health
		2014	专注于伴随诊断及其他 IVD 的咨询公司 Myraqa
	Roche	2007	高通量测序公司 454 life sciences
		2014	分子诊断公司 IQuum 和正在开发纳米测序平台的 Genia Technologies 公司
		2014	Abvitro 公司的 NGS 样品制备的靶向富集技术
		2014	无创产前检测业务的 Ariosa Diagnostics 公司
		2014	基因组分析公司 Bina Technologies
		2015	开发肿瘤的基因检测技术的 Foundation Medicine 公司
		2015	德国肿瘤转化学与基因组学公司 Signature Diagnostics
		2015	肿瘤基因测序分析公司 CAPP Medical
	Life Technologies	2010	新一代测序仪制造商 Ion Torren
		2012	基因产品和服务提供商 Navigenics
		2012	癌症生物信息学公司 Compendia Bioscience
Thermo Fisher	2014	全球性的生命科学和生物技术供应公司 Life Technologies	
国内	华大基因	2013	美国基因测序公司 CompleteGenomics
	绿叶集团	2015	基因测序公司 Vela Diagnostics
	药明康德	2015	基因分析和生物信息公司 NextCODE Health

来源：中泰证券研究所

投资策略分析

- **从基因测序产业链角度分析：**基因测序设备和耗材主要被跨国企业垄断；国内企业主要集中于基因检测及分析服务，具体包括华大基因、贝瑞和康、达安基因、亿康基因、安诺优达等，其中华大基因和贝瑞和康处于领先地位。未来基因测序市场在科研应用端进入加速分散化阶段，医疗应用端市场占比将提高。
- **从应用领域的角度分析：**基因测序在无创产前检测领域应用最成熟，检出率>99.9%；未来会拓展到遗传缺陷基因检测、致病基因检测、肿瘤基因检测、病原微生物检测、疾病风险评估、新药研发、个体化用药等领域，其中肿瘤检测市场有望达千亿级。
- **从临床推广分析：**我国基因测序经历了无序、叫停、临床试点发展的过程。目前，我国基因测序产品临床应用需要取得医疗器械注册证，临床试点需要经过卫计委审核资质。我们认为在现有条件下，准入资质和终端渠道对企业发展至关重要。
- **从技术角度分析：**相比于第二代测序，第三四代测序具有速度快、读长长、可直接测甲基化的 DNA 序列、不需要 PCR 扩增、无碱基偏好等优点，同时也存在准确率低、依赖酶活性等缺陷。我们认为第三四代测序技术还需要较长时间才能实现商业化，但技术在不断进步，随着准确度提升、平行测序能力和酶活性等问题的解决，第三四代测序技术是长期

发展趋势。传统的基因组测序方法研究结果只是一群细胞中信号的平均值，或者只代表其中占优势数量的细胞信息，单个细胞的特性及稀有的信息被掩盖。而单细胞基因测序是在单细胞水平对全基因组进行扩增与测序的一项新技术，开启细胞多样性研究的大门。单细胞基因测序在体外授精胚胎植入前筛查、循环肿瘤细胞、临床诊断、胚胎学、微生物鉴定等领域具有广阔的应用前景。

- 我们认为：**短期投资机会为准入资质和终端渠道领先的企业**，建议关注华大基因、贝瑞和康、达安基因、华因康、安诺优达、博奥生物等；**长期投资机会在于技术领先企业**，建议关注第三四代测序和单细胞基因组测序技术领先企业，包括华大基因、贝瑞和康、达安基因、紫鑫药业、瀚海基因、亿康基因、安捷伦科技（与 10X Genomics 合作）等。**新三板基因测序标的有达瑞生物（达安基因控股子公司）和乐普基因（乐普医疗控股子公司），我们后续会呈现深度个股研究。**

风险提示

- 监管政策变化风险。基因测序行业须接受各级卫生和计划生育委员会、药监局的管理监督，受政策影响较大。基因检测项目能否进入医保等也存在不确定性风险。
- 技术升级换代风险。基因测序技术发展迅速，企业如果不积极进行技术创新，存在被淘汰风险。
- 隐私泄露风险。对于罹患相关疾病或者有患病高风险的患者基因信息泄露可能引起的歧视问题需要重视。

投资评级说明

增持：预期未来 6 个月内上涨幅度在 5%以上

中性：预期未来 6 个月内上涨幅度在-5%~+5%

减持：预期未来 6 个月内下跌幅度在 5%以上

重要声明:

本报告仅供中泰证券股份有限公司（以下简称“本公司”）的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。

本报告基于本公司及其研究人员认为可信的公开资料或实地调研资料，反映了作者的研究观点，力求独立、客观和公正，结论不受任何第三方的授意或影响。但本公司及其研究人员对这些信息的准确性和完整性不作任何保证，且本报告中的资料、意见、预测均反映报告初次公开发布时的判断，可能会随时调整。本公司对本报告所含信息可在不发出通知的情形下做出修改，投资者应当自行关注相应的更新或修改。本报告所载的资料、工具、意见、信息及推测只提供给客户作参考之用，不构成任何投资、法律、会计或税务的最终操作建议，本公司不就报告中的内容对最终操作建议做出任何担保。本报告中所指的投资及服务可能不适合个别客户，不构成客户私人咨询建议。

市场有风险，投资需谨慎。在任何情况下，本公司不对任何人因使用本报告中的任何内容所引致的任何损失负任何责任。

投资者应注意，在法律允许的情况下，本公司及其本公司的关联机构可能会持有报告中涉及的公司所发行的证券并进行交易，并可能为这些公司正在提供或争取提供投资银行、财务顾问和金融产品等各种金融服务。本公司及其本公司的关联机构或个人可能在本报告公开发布之前已经使用或了解其中的信息。

本报告版权归“中泰证券股份有限公司”所有。未经事先本公司书面授权，任何人不得对本报告进行任何形式的发布、复制。如引用、刊发，需注明出处为“中泰证券研究所”，且不得对本报告进行有悖原意的删节或修改。