

2019 年中国液体活检行业深度研究报告

行业走势图



医疗研究团队

黄婉儀 分析师

赵玉玲 分析师

邮箱 : cs@leadleo.com

相关热点报告

- 免疫治疗系列行业概览——2019 年中国 TIL 疗法行业概览
- 生物医药系列行业概览——2020 年中国 EGFR 抑制剂疗法行业概览
- 生物医药系列行业概览——2020 年中国 CTLA-4 抑制剂疗法行业概览

报告摘要

液体活检是一种新兴、无创的基因检测方式，适用症状多样，应用范围广阔，是当前基因检测和肿瘤精准治疗的热门研究领域。随着政府出台相关政策支持、制药企业研发技术持续突破、肿瘤患病率持续增长拉动治疗需求，中国液体活检市场持续扩容，未来，随着液体活检的技术不断完善，临床应用持续升入，液体活检产品的商业化进程将加速，以伴随诊断的方式绑定靶向药物，成为肿瘤精准治疗的重要组成部分。

热点一：技术优势明显

与传统组织活检相比，液体活检有着显著的技术与应用优势。伴随液体活检技术进步，CTC、ctDNA 检测由简单的数量检测，向辅助肿瘤诊断、治疗方向深入发展，液体活检将实现商业化。因此，液体活检技术与应用优势是推动液体活检行业发展的核心因素。

热点二：市场需求增长

中国液体活检市场需求群体增长是推动液体活检行业发展的重要因素，主要是由于：（1）中国肿瘤发病人数持续上升，恶性肿瘤发病率与死亡率位居全球首位；（2）中国社会老龄化程度不断加深，医疗服务需求增加。两大需求人群共同推动液体活检的市场持续扩容。

热点三：伴随诊断绑定靶向药

伴随诊断指患者在进行相应药物治疗之前必须进行的检测。液体活检是肿瘤治疗中伴随诊断的主要方式之一，检测方法与靶向用药使用深度绑定，实现并提高肿瘤治疗精准化，是液体活检行业的重要发展方向。

目录

1	方法论.....	6
1.1	研究方法.....	6
1.2	名词解释.....	7
2	中国液体活检行业市场综述.....	9
2.1	液体活检定义和分类.....	9
2.2	液体活检行业发展历程.....	10
2.3	中国液体活检行业产业链分析.....	12
2.3.1	上游分析.....	13
2.3.2	中游分析.....	14
2.3.3	下游分析.....	15
2.4	中国液体活检行业市场概况.....	16
2.4.1	中国液体活检宏观环境分析.....	16
2.4.2	中国液体活检行业市场规模.....	17
2.5	中国液体活检行业相关政策分析.....	18
2.5.1	中国液体活检行业宏观政策分析.....	18
3	中国液体活检行业检测技术分析.....	20
3.1	CTC 检测技术分析.....	20
3.1.1	CTC 检测技术解析.....	20
3.1.2	CTC 技术趋势.....	22
3.1.3	CTC 典型企业.....	24
3.2	ctDNA 技术和行业分析.....	26

3.2.1	ctDNA 检测技术解析	26
3.2.2	ctDNA 技术趋势	28
3.2.3	ctDNA 典型企业	30
3.3	外泌体检测技术和行业分析.....	30
3.3.1	外泌体检测技术解析.....	30
4	中国液体活检行业市场分析	33
4.1	中国液体活检行业驱动因素.....	33
4.1.1	液体活检应用领域广泛.....	33
4.1.2	液体活检临床意义重大.....	33
4.2	中国液体活检行业发展趋势.....	35
4.2.1	纳入医保推动产品普及.....	35
4.2.2	赋能伴随诊断，绑定靶向用药	36
5	中国液体活检行业竞争格局分析.....	38
5.1	中国液体活检行业竞争格局概述	38
5.2	中国液体活检行业投融资图谱	39
5.3	中国液体活检企业概况.....	43
5.3.1	中国液体活检企业排名.....	43
5.3.2	中国液体活检典型企业.....	44

图表目录

图 2-1 液体活检工作流程.....	9
图 2-2 液体活检技术分类.....	9
图 2-3 液体活检行业发展历程.....	10
图 2-4 中国已获批的液体活检产品（部分）.....	12
图 2-5 中国液体活检行业产业链.....	13
图 2-6 中国癌症新增发病例数，2014-2023 年预测.....	16
图 2-7 中国 65 岁以上人口增长情况，2014-2018 年.....	17
图 2-8 中国液体活检行业市场规模，2014-2023 年预测.....	18
图 2-9 中国液体活检行业相关政策，2015-2017 年.....	19
图 3-1 CTC 检测原理.....	20
图 3-2 CTC 检测技术组成.....	21
图 3-3 CTC 富集技术.....	21
图 3-4 CTC 检测技术.....	22
图 3-5 CTC 检测蛋白标志物信息对比.....	23
图 3-6 中国 CTC 检测企业富集技术布局.....	25
图 3-7 中国 CTC 检测代表企业技术平台信息.....	25
图 3-8 ctDNA 检测原理.....	26
图 3-9 ctDNA 富集技术对比.....	27
图 3-10 ctDNA 检测方法对比.....	28
图 3-11 ctDNA 甲基化液体活检方法对比.....	29
图 3-12 ctDNA 甲基化液体活检方法对比.....	30

图 3-13 外泌体检测原理	31
图 3-14 外泌体提取方法	32
图 3-15 外泌体分析方法	32
图 4-1 液体活检所提供的内容和信息	33
图 4-2 常见适用伴随诊断的药物及其靶点	35
图 4-3 2019 年液体活检市场价格对比	36
图 4-4 伴随诊断流程图	36
图 5-1 液体活检行业新增企业数量, 2008-2018 年	38
图 5-2 中国液体活检行业企业图谱	39
图 5-3 中国液体活检行业企业融资事件总结	40
图 5-4 中国液体活检行业企业融资事件分布	41
图 5-5 中国投资机构在液体活检行业的布局	42
图 5-6 中国液体活检行业企业排名	44
图 5-6 艾德生物液体活检产品	45
图 5-7 益善生物液体活检产品	47
图 5-8 燃石医学融资情况	51
图 5-9 深圳海普洛斯生物科技核心业务	52
图 5-10 莱尔生物液体活检产品	54
图 5-11 友芝友医疗 CTC 检测设备--CTCBIOPSY	56
图 5-12 友芝友医疗核心产品	57
图 5-13 友芝友医疗双抗药物研发情况	58

1 方法论

1.1 研究方法

头豹研究院布局中国市场，深入研究 10 大行业，54 个垂直行业的市场变化，已经积累了近 50 万行业研究样本，完成近 10,000 多个独立的研究咨询项目。

- ✓ 研究院依托中国活跃的经济环境，从癌症早筛、精准治疗、基因检测等领域着手，研究内容覆盖整个行业的发展周期，伴随着行业中企业的创立，发展，扩张，到企业走向上市及上市后的成熟期，研究院的各行业研究员探索和评估行业中多变的产业模式，企业的商业模式和运营模式，以专业的视野解读行业的沿革。
- ✓ 研究院融合传统与新型的研究方法，采用自主研发的算法，结合行业交叉的大数据，以多元化的调研方法，挖掘定量数据背后的逻辑，分析定性内容背后的观点，客观和真实地阐述行业的现状，前瞻性地预测行业未来的发展趋势，在研究院的每一份研究报告中，完整地呈现行业的过去，现在和未来。
- ✓ 研究院密切关注行业发展最新动向，报告内容及数据会随着行业发展、技术革新、竞争格局变化、政策法规颁布、市场调研深入，保持不断更新与优化。
- ✓ 研究院秉承匠心研究，砥砺前行的宗旨，从战略的角度分析行业，从执行的层面阅读行业，为每一个行业的报告阅读者提供值得品鉴的研究报告。
- ✓ 头豹研究院本次研究于 2019 年 10 月完成。

1.2 名词解释

- **组织活检**: 外科病理检查, 应临床诊断和治疗需要, 运用手术、穿刺、搔刮等多种方式从患者体内获取血液、唾液、尿液等体液样本, 进行病理学检查的技术。
- **体外诊断**: 从人体取出血液、体液、组织等样本, 使用体外检测试剂、试剂盒、校准物、质控物等对样本进行检测与校验, 以便对疾病进行预防、诊断、治疗检测、后期观察、健康评价、遗传疾病预测等。
- **诊断试剂**: 采用免疫学、微生物学、分子生物学等原理制备, 用于在体外进行疾病的诊断、检测及流行病学调查, 包括临床生化试剂、免疫诊断试剂、分子诊断试剂。
- **伴随诊断**: 能够提供有关患者针对特定治疗药物治疗反应信息的诊断技术。
- **生物标志物**: 可标记系统、器官、组织、细胞及亚细胞结构或功能改变的生化指标, 人体生物标志物包括基本身体状况、基因突变、基因或蛋白表达谱、细胞标记等。
- **转移灶**: 肿瘤细胞从原发部位脱落进入血液系统, 随血液流动, 在其他组织部位形成与肿瘤原发部位相同类型的病灶。
- **microRNA**: 一种小的内源性非编码 RNA 分子, 由约 21-25 个核苷酸组成。
- **穿刺**: 通过穿刺针刺入体腔抽取分泌物做化验, 向体腔注入气体或造影剂做造影检查, 或向体腔内注入药物的一种诊疗技术, 主要适用于骨与软组织肿瘤病理诊断。
- **EGFR**: Epidermal Growth Factor Receptor, 表皮生长因子受体之一, 广泛分布在上皮细胞、成纤维细胞、胶质细胞、角质细胞等细胞表面, EGFR 信号通路对细胞的生长、增殖和分化产生重要作用。
- **PCR**: Polymerase Chain Reaction, 聚合酶链式反应, 一种可放大、扩增特定 DNA 片段的分子生物技术。

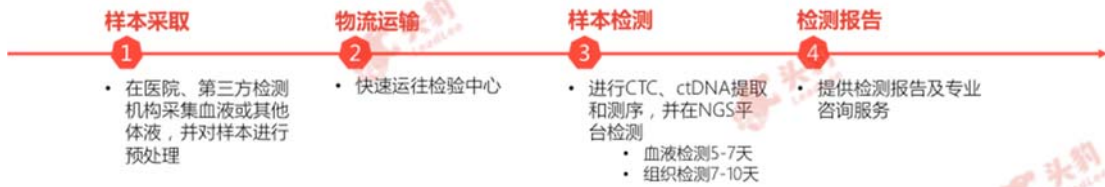
-
- **易瑞沙:** 又称吉非替尼片, 一种靶向抗肿瘤药物, 适用于治疗既往接受过化学治疗的局部晚期或转移性非小细胞肺癌。
 - **特罗凯:** 又称盐酸厄洛替尼片, 一种靶向抗肿瘤药物, 适用于既往接受过至少一个化疗方案失败后的局部晚期或转移的非小细胞肺癌。
 - **基因检测:** 又称基因测序, 通过采集人体血液或唾液中的基因 (DNA), 分析测定基因全序列, 预测罹患疾病概率的技术。
 - **肿瘤异质性:** 肿瘤生长过程中, 肿瘤细胞在分裂、增殖过程中, 子细胞发生分子生物与基因改变, 使得肿瘤生长速度、药物敏感性、预后等各方面产生差异的特性。
 - **FDA:** Food and Drug Administration, 美国食品药品监督管理局, 由美国国会即联邦政府授权, 美国专门从事食品与药品管理的最高执法机关, 国际医疗审核权威机构。
 - **NMPA:** National Medical Products Administration, 国家药品监督管理局, 隶属于国家市场监督管理总局管理, 负责药品、医疗器械和化妆品安全监督管理。
 - **NGS:** Next-generation Sequencing, 高通量测序技术, 可一次性并行对几十万到几百万条 DNA 分子进行序列测定。
 - **dPCR:** Digital PCR, 数字 PCR, 基于单分子 PCR 方法进行计数的核酸定量。主要采用微流控或微滴化方法, 将大量稀释后的核酸溶液分散至芯片的微反应器或微滴中, 经过 PCR 循环之后, 有核酸分子模板的反应器将给出荧光信号。根据相对比例和反应器的体积, 可推算原始溶液的核酸浓度。

2 中国液体活检行业市场综述

2.1 液体活检定义和分类

液体活检是通过采集人体血液、积液、尿液、唾液等体液样本，并检测体液样本生物标志物，进行肿瘤分析的诊断技术。液体活检的工作流程包括采集样本（以血液为主，包括胸腔或腹腔积液、唾液、尿液等）、物流运输、样本检测、检测报告（见图 2-1）。

图 2-1 液体活检工作流程



来源：头豹研究院编辑整理

根据检验的生物标志物不同，液体活检技术分为循环肿瘤细胞（Circulating Tumor Cell, CTC）检测、循环肿瘤 DNA（Circulating Tumor DNA, ctDNA）检测和外泌体（Exosome）检测三种，其中 CTC 检测与 ctDNA 检测是目前最受关注的两类液体活检技术（见图 2-2）。

图 2-2 液体活检技术分类

检测技术	详细说明
CTC检测	<ul style="list-style-type: none">检测CTC数量和蛋白表达侧重于细胞病理诊断，适用于化疗效果监测可用于监测肿瘤动态和临床治疗效果，检测药物敏感性，从而指导个性化精准用药
ctDNA检测	<ul style="list-style-type: none">特征性标记包括位点突变，核小体占有率及甲基化修饰差异侧重肿瘤基因层面，其主要反映的是肿瘤的基因突变信息可用于监测治疗效果，分析肿瘤细胞遗传信息的变化，从而指导、制定个性化治疗方案
外泌体检测	<ul style="list-style-type: none">含有核酸、蛋白质及RNA等多重生物分子可作为肿瘤生物标志物可用于预测患者复发风险和治疗效果

2.2 液体活检行业发展历程

自 1896 年 CTC 被发现起，液体活检行业发展至今经历了 100 多年，其发展历程可以分为三个阶段（见图 2-3）：

图 2-3 液体活检行业发展历程



来源：头豹研究院编辑整理

(1) 探索期：1896 - 2000 年

2000 年以前，液体活检行业处于探索阶段，CTC、ctDNA 等生物标志物在研究中陆续被发现，第一代 CTC 检测技术被发明。1896 年，澳大利亚医生 Ashworth 在转移性肿瘤患者血液中首次发现从实体肿瘤脱离进入血液循环的肿瘤细胞，并将其命名为 CTC。1889 年，英国外科医生 Stephen Paget 通过分析乳腺癌患者的尸解数据提出“种子与土壤学说”，即特定的肿瘤细胞（种子）倾向于转移到特定的器官（土壤），并在新的合适的肿瘤生产环境中形成转移灶。1948 年，法国学者 Mandel 和 Metais 发现血液中存在 ctDNA，为 ctDNA

检测的普及奠定了基础。1983 年，Immunicon 公司发明第一代采用磁珠捕获法的 CTC 检测技术。

(2) 初步发展期：2001 - 2015 年

2000 年以后，液体活检灵敏度逐渐提高，成熟的 CTC 检测系统和 ctDNA 检测产品陆续获得权威机构批准，液体活检行业初步发展。2004 年，Immunicon 公司的 CTC 检测系统 Cell Search 系统获得美国 FDA 批准，用于转移性结直肠癌、乳腺癌和前列腺癌临床检测。2012 年，Cell Search 系统获得 CFDA 进口医疗器械注册批准。2014 年，欧盟 EMA 批准 ctDNA 检测 EGFR 突变用于易瑞沙的伴随诊断，标志着 ctDNA 检测正式进入临床应用。2015 年，液体活检入选《麻省理工科技评论》年度十大突破技术。

(3) 加速发展期：2016 年至今

2016 年以后，液体活检临床应用价值逐渐到认可，8 款液体活检相关产品获得监管批准，将加速液体活检行业市场化发展。

就全球液体活检行业发展情况来看，美国已有 3 款获 FDA 批准的液体活检产品。2016 年 4 月，FDA 批准 Epigenomics 的 Epi proColon 技术用于大肠癌筛查。同年 6 月，FDA 批准罗氏基于 ctDNA 检测技术产品 cobas EGFR Mutation Test V2 上市，作为特罗凯的伴随诊断试剂盒，用于检测非小细胞肺癌患者 EGFR 突变情况。同年 11 月，液体活检技术应用被美国国家综合癌症网络（NCCN）写入《非小细胞临床实践指南》并推荐。

中国已有 5 款液体活检相关产品获得 CFDA 批准。2016 年 4 月，液体活检技术首次写入《中华医学会肺癌诊疗指南》。截至 2019 年 9 月，除 Cell Search 系统外，还有 4 款液体活检试剂盒获得 CFDA 批准。2016 年 7 月，格诺思博公司生产的叶酸受体阳性 CTC 检测试剂盒获得 CFDA 肺癌临床 III 类医疗器械证批准（国械注准 20163400061），主要用于肺癌术后复发检测和肺癌化疗疗效评估。2016 年 8 月，友芝友公司生产的 CTC 染色

试剂盒获得 CDFA 批准，用于检测人体外周血中 CTC 数量。2018 年 1 月，CDFA 批准艾德生物的 Super-ARMS®EGFR 基因突变检测试剂盒，用于临床检测晚期非小细胞肺癌患者基因突变状态（见图 2-4）。2018 年 7 月，CFDA 批准燃石医学的人 EGFR、ALK、BRAF、KRAS 基因突变联合检测试剂盒上市。

图 2-4 中国已获批的液体活检产品（部分）

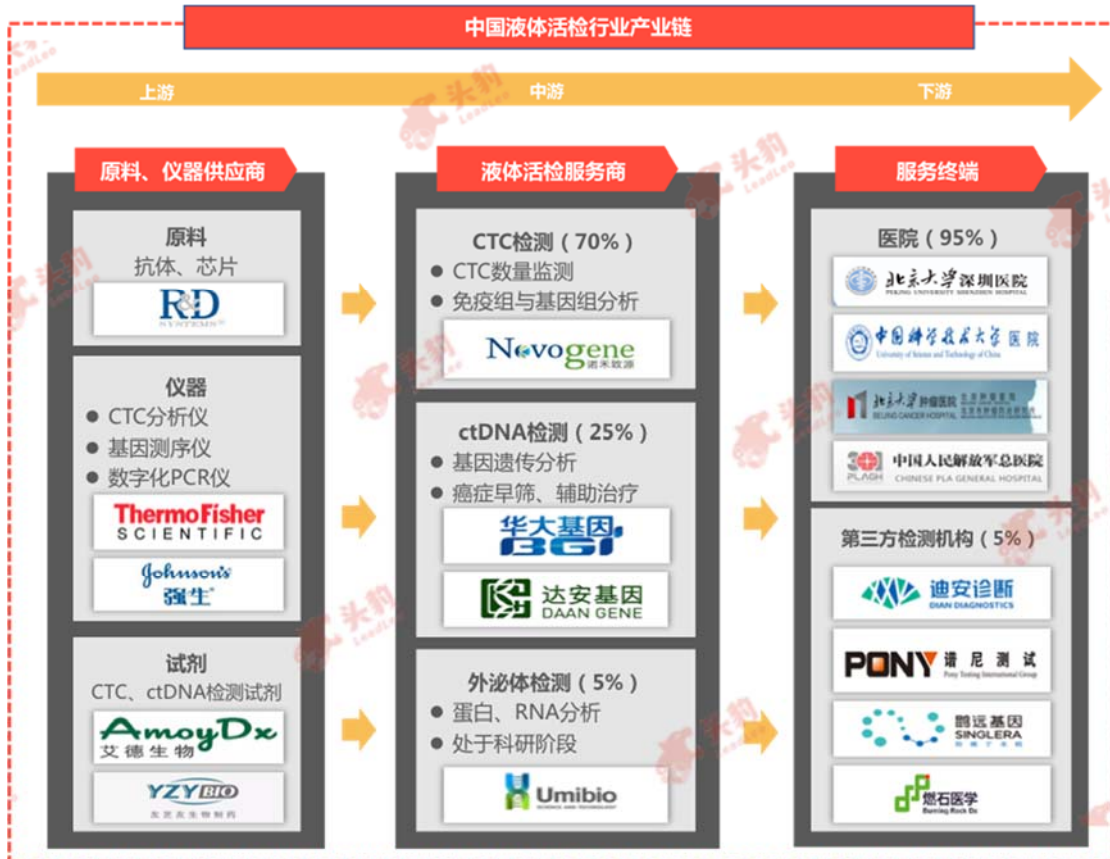


来源：企业官网，头豹研究院编辑整理

2.3 中国液体活检行业产业链分析

中国液体活检行业处于加速发展时期，本土企业争相布局，基本形成集原料、仪器、试剂供应与液体活检服务于一体的全产业链。中国液体活检行业产业链由三部分组成：产业链上游主体包括液体活检原料、仪器设备及试剂供应商；中游参与者是液体活检服务商，提供 CTC 检测、ctDNA 检测、外泌体检测服务；下游主体是液体活检服务终端，包括医院、第三方检测机构及患者（见图 2-5）。

图 2-5 中国液体活检行业产业链



来源：企业官网，头豹研究院编辑整理

2.3.1 上游分析

中国液体活检行业上游参与者包括原料供应商、仪器供应商和试剂供应商。其中：

(1) 原料供应商主要提供抗原原料、抗体原料（包括配对抗体、捕获抗体、检测抗体等）、重组蛋白、基因芯片、培养皿、采血管等材料。其中抗原、抗体、重组蛋白、基因芯片属于试剂原料，供应商有 R&D Systems、强生、金斯瑞、西宝生物等；培养皿、采血管、保存管等实验耗材，三力、德维等企业均有供应；

(2) 仪器供应商提供样本分离设备、提取设备，其中提取仪器包括血液离心机、核酸提取仪，检测机器包括 CTC 分选仪、数字化 PCR 仪、基因测序仪等，仪器搭载分析系统配

套使用;

(3) 试剂供应商包括核酸试剂盒与 CTC 检测、ctDNA 检测、外泌体检测相关试剂盒, 通常试剂与仪器配套使用。

从市场价格来看, 因核心技术、功能及品牌不同, 原料、仪器与试剂价格差异较大, 综合赛默飞、罗氏、奥林巴斯等海外品牌产品市场得知: 血液离心机单价约 25 - 30 万元, 细胞计数分析仪单价约 25 - 30 万元, 免疫组织化染色机单价约 20 - 30 万元, CTC 分选仪单价约 15 - 25 万元, 实时荧光定量 PCR 仪单价约 40 - 45 万元, CTC/ctDNA 相关试剂盒价格约 1,200 - 2,600 元。原料、仪器、试剂均属于中游液体活检服务的实验室成本, 合计占比约 20%, 其中原料与试剂占比约 10%。随着液体活检市场推广与社会认可度提升, 商业化应用规模效应产生, 单位实验室成本占比将逐渐下降。

上游供应商生产仪器与试剂等产品的技术壁垒较高, 本土企业研发技术、产品生产与海外企业存在较大差距, 中游液体活检服务企业多选择海外厂家产品, 因此赛默飞、强生、奥林巴斯等海外供应商垄断约 80% 的中国市场。中国涌现出华大基因、友芝友、艾德生物等生物科技企业, 通过跨国合作引进技术或提升技术研发的形式, 积极布局上游服务市场, 带动国产液体活检仪器与试剂研发, 推动液体活检设备、试剂供应国产化。

2.3.2 中游分析

中游液体活检服务企业主要提供 CTC 检测、ctDNA 检测、外泌体检测服务。从技术成熟度来看, CTC 检测、ctDNA 检测与外泌体检测三种技术中, ctDNA 检测应用最成熟, 市场占比约 70%, 主要运用于肿瘤辅助诊断与治疗。由于外周血中 CTC 含量稀少, CTC 分离对于技术灵敏性要求高, 目前, CTC 检测技术有待提升, 市场占比约 25%。外泌体检测处于科研研究阶段, 尚没有上市产品, 市场占比约 5%, 规模较小。

中国企业积极布局液体活检领域，CTC 检测与 ctDNA 检测逐步实现商业化。从企业布局来看，中国已有超过 150 家企业布局液体活检行业，以 ctDNA 检测为主要布局方向的企业有华大基因、艾德生物、燃石生物、海普洛斯、安可济生物、贝瑞和康等；以 CTC 检测为主要布局方向的企业有友芝友、格诺思博、莱尔生物、宝腾生物、益善生物等；提供外泌体检测的企业有申瑞生物（尿液检测）、恺尔生物（检测唾液）、易活生物（唾液检测）等。

从市场价格来看，CTC 检测与 ctDNA 检测由于技术差异，收费标准略有不同，以血液检测为例，CTC 检测市场价格约 3,000 元，ctDNA 检测中一个基因组检测价格在 2,400 - 3,000 元，多组基因检测市场定价各有不同。

中游液体活检服务环节企业布局集中度高，产品同质化严重，市场竞争激烈。未来，中游企业在资本与技术的加持下，将逐渐向产业链上游或下游延伸，加大技术研发，完善销售渠道。

2.3.3 下游分析

液体活检的下游涉及的消费场所包括医院与第三方检验机构，消费主体指患者。通过对液体活检行业有 5 年以上从业经验的专家访谈得知，从市场结构来看，目前医院是液体活检服务的主要场所，占据约 95% 的市场份额，第三方检验机构市场占比仅 5%。未来，第三方检验机构可以通过与体检中心、保险公司合作的方式，联合推广液体活检服务，以体检、保险为业务入口，获取客户资源，打开第三方检验机构液体活检服务市场。从服务模式来看，液体活检服务涉及院企合作、中游企业与医院分别直接服务患者三种模式，其中院企合作作为主模式，即医院采集患者体验样本，输送给中游企业进行液体检测，有助于打通上下游服务网络，如诺辉、达安基因、迪安诊断等企业均通过与医院合作获取资源。

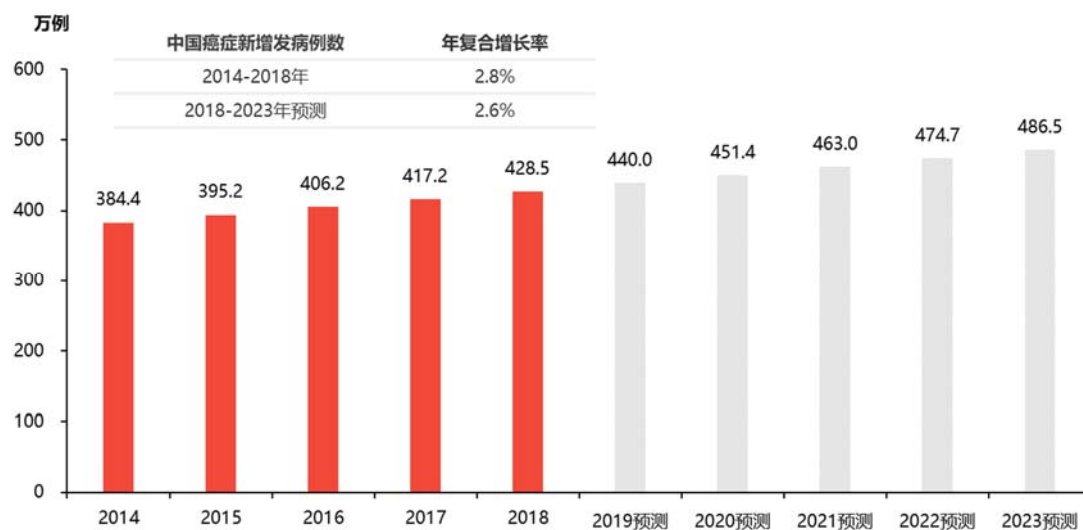
2.4 中国液体活检行业市场概况

2.4.1 中国液体活检宏观环境分析

中国液体活检市场需求增长是推动液体活检行业发展的重要因素。其中，中国癌症患者数量增长与老龄化程度加深是中国液体活检需求增长的重要原因。

中国肿瘤发病人数持续上升，恶性肿瘤发病率与死亡率位居全球首位。中国国家癌症中心最新统计数据显示，就发病人数来看，2015年中国恶性肿瘤发病人数约392.9万人，死亡人数约233.8万人，平均每天1万余人、每分钟7.5人被确诊为癌症。就发病率来看，中国恶性肿瘤发病率年均增长速度3.9%，死亡率年均增长速度2.5%，保持增长趋势，预计2023年中国肿瘤新发病例数将达到486.5万例，2018-2023年新发病例数复合年均增长率为2.6%（见图2-6）。恶性肿瘤患病人数增加，恶性肿瘤诊断、治疗需求随之增加，液体活检应用需求增加，将带动液体活检行业发展。

图 2-6 中国癌症新增发病例数，2014-2023 年预测

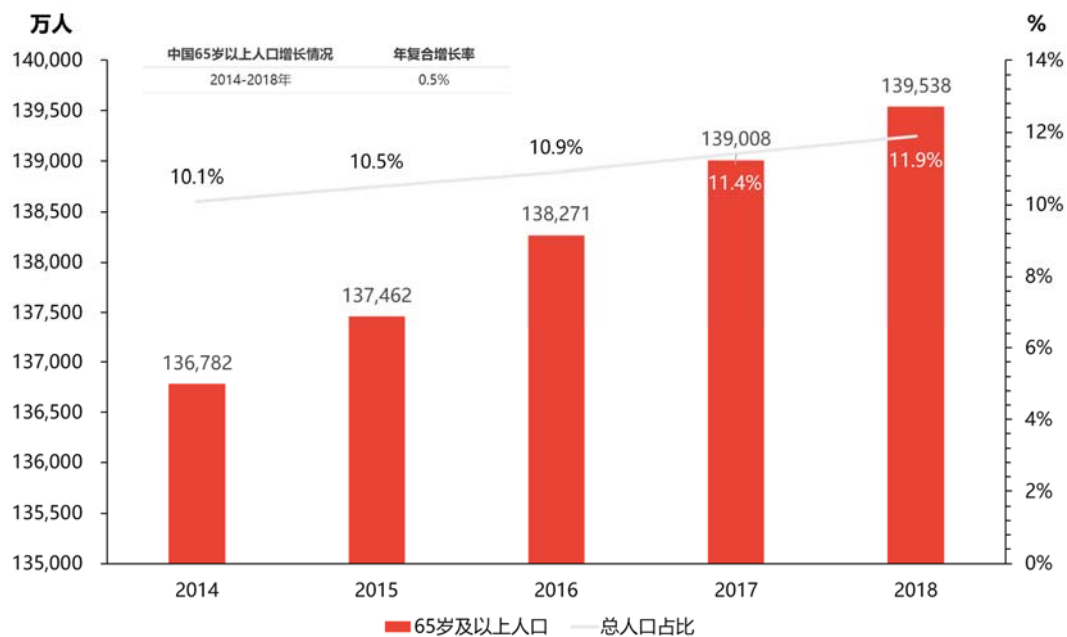


来源：中国国家癌症中心，头豹研究院编辑整理

中国社会老龄化程度不断加深，老龄化人口不断增加。根据国家统计局数据，2014-2018年65岁及以上老年人口规模从136,782万人增加到139,538万人，占总人口比例从

10.1%上升到 11.9%，65 岁及以上老年人口规模年复合增长速度 4.9%（见图 2-7）。因老龄化人口患病风险高，医疗服务需求随老龄人口增加而增加，肿瘤筛查的需求增加，同时液体活检应用需求增加，将促进液体活检行业的发展。

图 2-7 中国 65 岁以上人口增长情况，2014-2018 年

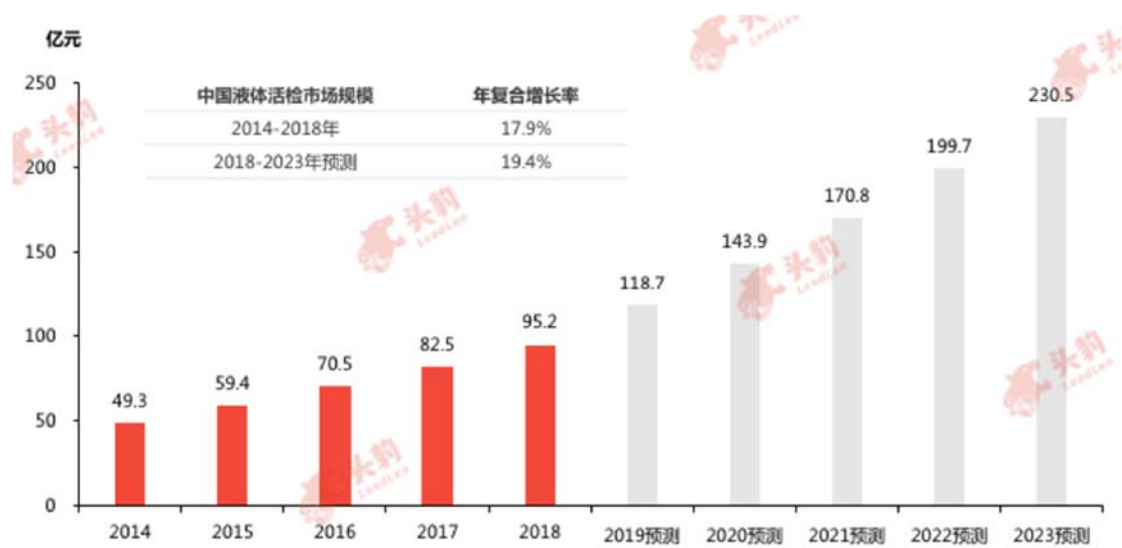


来源：国家统计局，头豹研究院编辑整理

2.4.2 中国液体活检行业市场规模

2014 至 2018 年液体活检行业市场规模从 49.3 亿元增长至 95.2 亿元，年复合增长率达到 17.9%。未来五年，液体活检行业市场将持续增长，年复合增长率为 19.4%，预计 2023 年市场规模将达到 230.5 亿元（见图 2-8）。

图 2-8 中国液体活检行业市场规模，2014-2023 年预测



来源：头豹研究院编辑整理

2.5 中国液体活检行业相关政策分析

2.5.1 中国液体活检行业宏观政策分析

液体活检行业是基因检测、精准医疗的细分行业之一，自技术研发开展以来一直受中国相关部门重视。2015年7月，原卫计委先后发布《国家卫生计生委医政医管局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》和《关于开展肿瘤诊断与治疗高通量测序检验（多基因检测）室内质量评价预研的通知》，批准在临床试点单位开展高通量基因测序技术（NGS）在遗传病诊断、产前筛查与诊断、植入前胚胎遗传学诊断和肿瘤诊断与治疗领域的应用，推动 NGS 技术在液体活检领域的研究，加速液体活检技术的发展。此外，原卫计委还另外还发布了肿瘤个性化治疗、药物代谢酶及作用靶点基因检测的技术指南，旨在规范化推广相关技术。

2015年8月，国务院发布《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》，提出提高审批质量、加快审批速度、增加审批透明度等建设性目标和要求。液体活检产品以及相关辅助检测技术，如 NGS 检测平台和 PCR 检测平台，作为医疗器械的细分品类之一，审

批速度加快，推动液体活检技术发展。

2016年4月，国家发改委下发了《关于第一批基因检测技术应用示范中心建设方案的复函》，正式批复27个省市发改委关于基因检测技术应用示范中心的建设方案。液体活检作为基因检测技术之一，随着应用示范中心的建设方案落地而加速发展。

2017年5月，原国家食品药品监督管理总局接连发布三大政策，即《关于鼓励药品医疗器械创新的改革临床试验管理》、《加快新药医疗器械上市审评审批》和《实施药品医疗器械全生命周期管理》，旨在全面优化国内药械创新环境，促进药械产业结构升级，液体活检行业作为癌症筛查医疗器械行业的重要分支，迎来重大利好发展前景（见图 2-9）。

图 2-9 中国液体活检行业相关政策，2015-2017 年

政策名词	发布机构	发布时间	主要内容
《关于鼓励药品医疗器械创新的改革临床试验管理》	国家食品药品监督管理总局	2017-05	<ul style="list-style-type: none"> 全面优化国内药械创新环境，促进药械产业结构升级
《加快新药医疗器械上市审评审批》			
《实施药品医疗器械全生命周期管理》			
《关于第一批基因检测技术应用示范中心建设方案的复函》	国家发展改革委	2016-04	<ul style="list-style-type: none"> 正式批复27个省市发改委关于基因检测技术应用示范中心的建设方案
《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》	国务院	2015-08	<ul style="list-style-type: none"> 提出提高审批质量、加快审批速度、增加审批透明度等建设性目标和要求
《国家卫生计生委医政医管局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》	国家卫生计生委	2015-07	<ul style="list-style-type: none"> 批准在临床试点单位开展高通量基因测序技术（NGS）在遗传病诊断、产前筛查与诊断、植入前胚胎遗传学诊断和肿瘤诊断与治疗的应用，推动NGS技术在液体活检领域的研究，加速液体活检技术的发展
《关于开展肿瘤诊断与治疗高通量测序检验(多基因检测)室内质量评价预研的通知》			

来源：头豹研究院编辑整理

3 中国液体活检行业检测技术分析

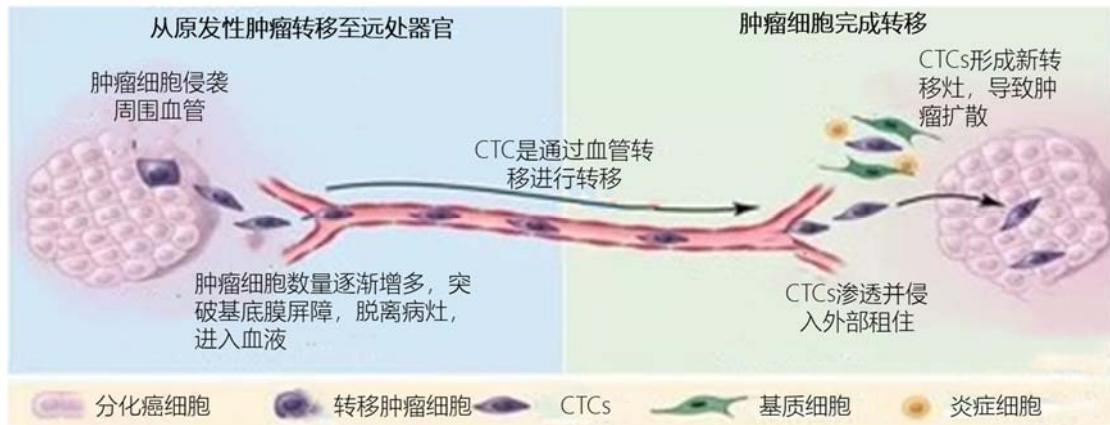
3.1 CTC 检测技术分析

3.1.1 CTC 检测技术解析

3.1.1.1 CTC 检测原理

循环肿瘤细胞（Circulating Tumor cell, CTC）是自发或因诊疗操作从实体瘤病灶脱落进入外周血循环的肿瘤细胞。原发肿瘤生长到一定阶段，会侵袭周围血管，肿瘤细胞会首先通过整联蛋白附着在血管基底膜处生长。当肿瘤细胞数量逐渐增多，其分泌的基质金属蛋白酶也逐渐增加，通过逐步消化掉 IV 型胶原蛋白，突破基底膜屏障，进入血液，即被称为 CTC。CTC 能逃避机体免疫，从肿瘤病灶脱离后进入血液系统，或被毛细血管截留，或在血液循环中被清除，少数 CTC 将穿过血管，在其他组织上形成新的转移灶，从而导致肿瘤扩散。

图 3-1 CTC 检测原理



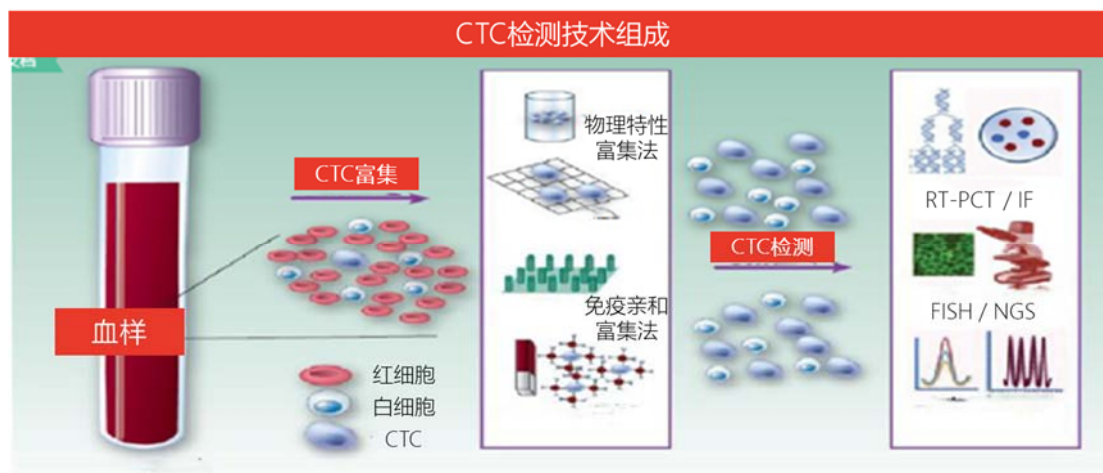
来源：头豹研究院编辑整理

3.1.1.2 CTC 检测解析

CTC 检查方法主要由两大技术部分组成：①负责捕获血液中 CTC 的 CTC 富集技术；②

负责进行 CTC 鉴定和识别的 CTC 检测技术。

图 3-2 CTC 检测技术组成



来源：头豹研究院编辑整理

(1) CTC 富集技术

人体循环系统中 CTC 的含量极低,肿瘤转移患者每毫升全血中仅有 1 - 10 个 CTCs, 因此要实现 CTCs 的检测,对其进行分选富集是一个必不可少的步骤。CTC 的富集方法可以分为免疫亲和富集法和物理特性富集法。

图 3-3 CTC 富集技术

方法分类	具体方法	富集原理	优点	缺点
免疫亲和富集法	免疫磁珠分离阳性富集法	采用抗EpCAM或其他抗体结合免疫磁珠捕获EpCAM阳性CTC	适用于EpCAM 或CK阳性CTC	无法获取全部特征的CTC
	免疫磁珠分离阴性富集法	利用CD45、CD14磁珠抗体吸附白细胞,在磁场作用下去除白细胞,进行CTC富集沉淀	只去掉白细胞,可保留所有种类CTC	纯度低、其他种类不表达
	微流体阳性富集法	芯片的表层排布包被抗EpCAM抗体的微位点,抗体与CTC结合粘附在芯片上	适用于EpCAM 或CK阳性CTC	无法获取全部特征的CTC
物理特性富集法	过滤法	根据CTC体积(10-20um)大于白细胞(7-12um)的特性对CTC进行捕获	细胞完整性好,可收集到活细胞; 不受细胞表面标志物限制; 可检出循环肿瘤栓子	大小差异大,无法检测到体积小的CTC
	密度梯度离心法	根据肿瘤细胞与白细胞密度不同,通过梯度离心分离CTC	可分离CK阳性和隐形成细胞 成本低	无法在CTC量少时使用 容易丢失微栓子
	微流控芯片	针对CTC体积和可变形性对CTC进行捕获	自动化、高通量 检测试剂消耗少、样本需求量少	成本高 外围设备集成化程度低

来源：头豹研究院编辑整理

(2) CTC 检测技术

利用 CTC 富集技术得到 CTC 后,需要对 CTC 进行进一步检测,以进行判别。常用的 CTC 检测技术有 RT-PCT、免疫荧光 (IF)、荧光原位杂交 (FISH)、二代测序 (NGS) 等。

图 3-4 CTC 检测技术

检测方法	检测原理	优点	缺点
RT-PCR	<ul style="list-style-type: none"> 提取组织或细胞中的总RNA，采用引物和逆转录酶将其中的mRNA转录成cDNA，再进行PCR扩增，获得目的基因或检测基因表达 	<ul style="list-style-type: none"> CTC内RNA检测灵敏度高 	<ul style="list-style-type: none"> 无法获取全部特征的CTC CTC容易降解，产生假阳性现象
免疫荧光 (IF)	<ul style="list-style-type: none"> 实体肿瘤细胞一般含有肿瘤标志物 (如HER2)，借助免疫荧光染色，可识别实体瘤CTC中的肿瘤标志物，达到检测CTC的目的 	<ul style="list-style-type: none"> CTC检测灵敏度高，检测速度快 	<ul style="list-style-type: none"> 在CTC形成过程的EMT阶段有大量CK降解，导致CTC检测过程中的假阴性现象
荧光原位杂交 (FISH)	<ul style="list-style-type: none"> 根据已知细胞内特异的DNA序列，以利用荧光标记的特异寡核苷酸片段作为探针，与细胞内的基因组中的DNA分子杂交，检测该特以及因序列的存在 	<ul style="list-style-type: none"> 稳定性高、灵敏度高、特异性高，有成熟的临床应用积累 	<ul style="list-style-type: none"> 无法获取全部特征的CTC 较短的探针杂交效率低、容易受到干扰
二代测序 (NGS)	<ul style="list-style-type: none"> 将单个细胞的DNA扩增后，利用二代测序检查基因序列，一次性获取多种基因信息 	<ul style="list-style-type: none"> 检测范围广、灵敏度高、速度快 可检测未知突变 	<ul style="list-style-type: none"> 价格高 无法观察细胞形态

来源：头豹研究院编辑整理

3.1.2 CTC 技术趋势

3.1.2.1 CTC 检测难点

(1) CTC 的罕见性导致 CTC 获取难度大。进行 CTC 检测前，需要进行 CTC 富集。每毫升血液样本的 6×10^6 个白细胞、 2×10^8 个血小板和 4×10^9 个红细胞之中只有 1-10 个 CTC，因此，CTC 的罕见性导致其获取难度大，高纯度、高灵敏性（不丢失 CTC）、快速、高细胞活性的 CTC 富集是 CTC 检测的重点。

(2) CTC 富集技术存在缺陷。CTC 检测技术难度较大，严重受限于 CTC 富集技术。物理特性富集法无法分离出体积较小的肿瘤细胞，并且容易混入杂质；免疫亲和富集法则需要识别细胞表面抗原进而设计更具普适性的抗体。

(3) 不同癌症类型患者血液中存在的可检测 CTC 含量不同，检测结果容易产生假阳性问题。例如：结肠直肠癌、卵巢和乳腺癌的 CTC 含量大约是 50-70%，而非小细胞肺癌的 CTC 含量则低至 30%。这些患者体内的 CTC 数量也相差甚远，从单个细胞到几千个细胞不等，中位数大约是二、三十个细胞。

图 3-5 CTC 检测蛋白标志物信息对比

检测方法	肿瘤取值	准确率	假阳性率	蛋白的生物学功能
EpCAM	• 肺癌、前列腺、小肠癌、乳腺癌、膀胱	• 乳腺癌: 70% (N=92)	• 0 (N=5)	• 细胞表面粘附分子, 介导细胞粘附和癌细胞的迁移
EphB4	• 乳腺癌、结直肠癌、头颈	• 乳腺癌: 75% (N=40)	• 0 (N=47)	• Eph受体蛋白激酶家族, 在肿瘤中高表达
EGFR	• 乳腺癌、小肠癌、胃癌	• 肠道癌: 18% (N=19)	• 0.5% (N=38)	• 与肿瘤细胞的生长、存活、粘附、迁移有关
CEA	• 乳腺癌、胃癌、胰腺癌	• 肠道癌: 66% (N=25)	• 20% (N=10)	• 主要介导细胞粘附
HER2	• 乳腺癌、胃癌	• 进展期乳腺癌: 37% (N=15) • 早期乳腺癌: 49% (N=35)	• 0 (N=42)	• 在肿瘤的信号转导中期起重要作用, 尤其是肿瘤迁移
MUC-1	• 结直肠癌、卵巢癌、乳腺癌、前列腺	• 乳腺癌: 82% (N=34)	• 24% (N=29)	• 细胞粘附和迁移
叶酸受体	• 肺癌	• I期肺癌: 67% • II期肺癌: 71% • III&IV期肺癌: 86%	• n.a.	• DNA合成和修复、细胞分裂等生物过程所需的必要维他命

来源: 头豹研究院编辑整理

3.1.2.2 CTC 技术趋势

(1) 微流控芯片技术有望得到更广泛应用

微流控芯片技术在细胞分选方面具有一定的优势, 其特点包括芯片体积小、速度快、通量高、操作简便、样品和试剂消耗低、易在芯片上集成多用途功能部件等。经过十余年发展, 该技术已在 CTC 分选中得到广泛应用, 未来有望成为 CTC 富集和检测工具之一。微流控芯片技术也面临一些技术方面和临床方面的挑战: ①芯片通道空间小, 实验过程中管道易被堵塞; ②部分特殊的芯片造价昂贵, 不便于推广应用; ③在进行细胞分选时, 有些方法难以确保较高的细胞活性; ④缺乏统一的 CTC 表面标志物。如何解决微流控芯片技术在进行细胞分选时所遇到的问题, 充分发挥其优势, 将是 CTC 检测技术下一阶段研究的关键。

(2) 开发纳米技术和适配体在微流控芯片中的应用

CTC 检测的灵敏度和可靠性非常重要, 7.5ml 血液中有 1 - 5 个 CTC 在临床上都是有意义的, 假阴性和假阳性都可能对样品分析、临床诊断产生重要影响。随着纳米技术不断发展, 功能化纳米材料修饰的微流控芯片将广泛应用于 CTC 的富集和检测。抗体连接的功能

性纳米粒子能够为 CTC 与抗体的结合提供更大的接触表面积，因此纳米技术也成为细胞分选中备受瞩目的一项新技术。适配体可提供特异性 CTC 靶点，因此微流控芯片的应用或将向基于新的 CTC 捕获探针（如核酸适配体探针等）方面发展，寻找特异性强的适配体探针，以提高 CTC 检测的可靠性。

(3) 基于多种捕获方法设计微流控芯片

亲和性富集法特异性高，能有效分选形状、大小相似的不同种类细胞。但是阳性富集法约有 60%使用 EpCAM，会丢失不表达或低表达 EpCAM 的 CTC，而阴性富集法只是去除了白细胞，获得的 CTC 纯度不高。物理特性富集法不依赖细胞表面标志物的表达，捕获的细胞数量多，能够克服 CTC 在蛋白表达上的异质性，但是无法克服 CTC 在物理特性的异质性。因此，采用多种捕获方法相结合，充分利用各自的优点设计 CTC 捕获微流控芯片是将来的发展趋势。如第三代芯片 CTC-iChip，其利用确定性侧向位移、惯性聚焦和免疫磁珠富集 CTC。

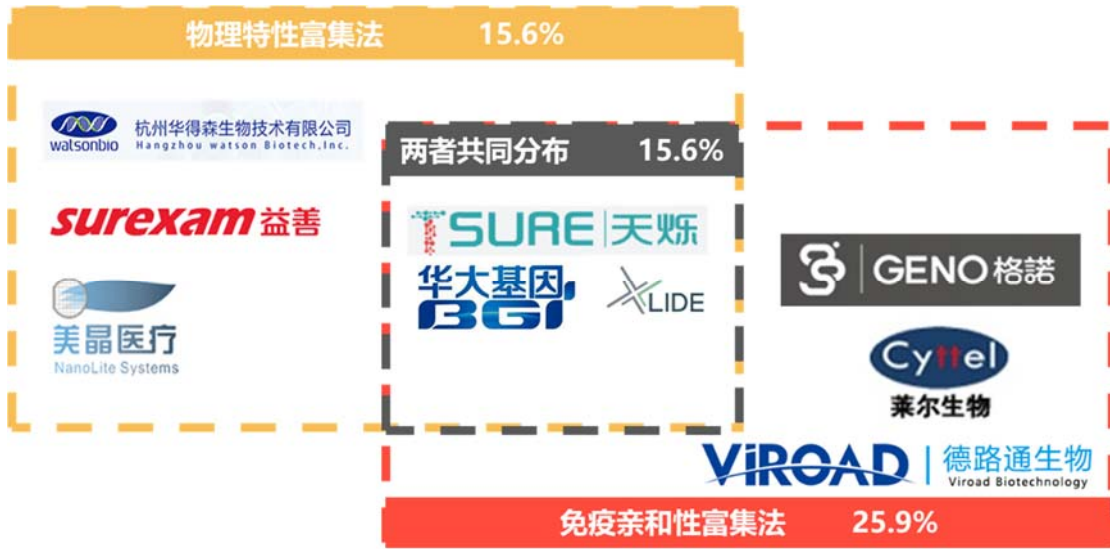
3.1.3 CTC 典型企业

中国专注于 CTC 检测的本土企业有 20 余家，综合 CTC 富集技术和 CTC 检测技术的考量，CTC 检测行业内表现较为突出的企业包括：莱尔生物、益善生物、友芝友医疗、格诺生物、华大基因和鼎晶生物。

在 CTC 富集技术方面，中国 CTC 检测企业在免疫亲和性富集和物理特性富集方面均有布局，52.3%的企业仅在免疫亲和性富集法上布局，33.4%的企业仅选择物理特性富集法，14.3%的企业则共同选择两种富集方式（见图 3-6）。微流控芯片技术作为目前 CTC 富集技术发展的主要趋势，有望在全球 CTC 检测行业带来技术性变革。但中国 CTC 检测企业在微流控芯片技术方面的应用程度较低，涉及微流控芯片技术布局的企业有杭州华得森生物、美

晶医疗等。

图 3-6 中国 CTC 检测企业富集技术布局



来源：头豹研究院编辑整理

在 CTC 检测技术方面，中国 CTC 检测企业以自主研发检测平台、购买引进欧美检测技术平台或与欧美生物科技企业合作开发检测平台为主要方式（见图 3-7），例如：鼎晶生物选择购买强生公司旗下子公司 Veridex 公司的 CellSearch 平台，莱尔生物不仅有自主研发的 imFISH 技术，还有和其他生物企业合作开发的 Cytel 检测平台，而益善生物则拥有完全核心自主知识产权的 CanPatrol CTC 检测技术，可实时监测 CTC 型别和数量的变化指导肿瘤个性化用药。

图 3-7 中国 CTC 检测代表企业技术平台信息

企业名称	检测平台	技术组成		疾病领域	采购方式
		CTC富集技术	CTC检测技术		
莱尔生物	Cytel CTC	免疫磁珠负向富集法	FISH检测技术	肺癌、乳腺癌、食管癌、胃癌、结直肠癌、肝癌、胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌、鼻咽癌、膀胱癌等	与Pathfinder公司合作研发
益善生物	CanPatrol	ISET滤膜	原位杂交RNA分析	肺癌、乳腺癌、结直肠癌、胃肠道间质瘤	自主研发
友芝友医疗	CTCBiopsy	ISET滤膜	荧光标记	全癌种	自主研发
格诺生物	CytoploRare	免疫磁珠负向富集法	靶向配体PCR技术	肺癌	自主研发
华大基因	ClearCell FX1	微流控芯片	FISH检测技术	肺癌、乳腺癌、肝癌等	代理Clearbridge BioMedics产品
鼎晶生物	CellSearch	流向正向富集法	荧光标记	乳腺癌、结直肠癌、前列腺癌	向强生公司旗下Veridex公司购买

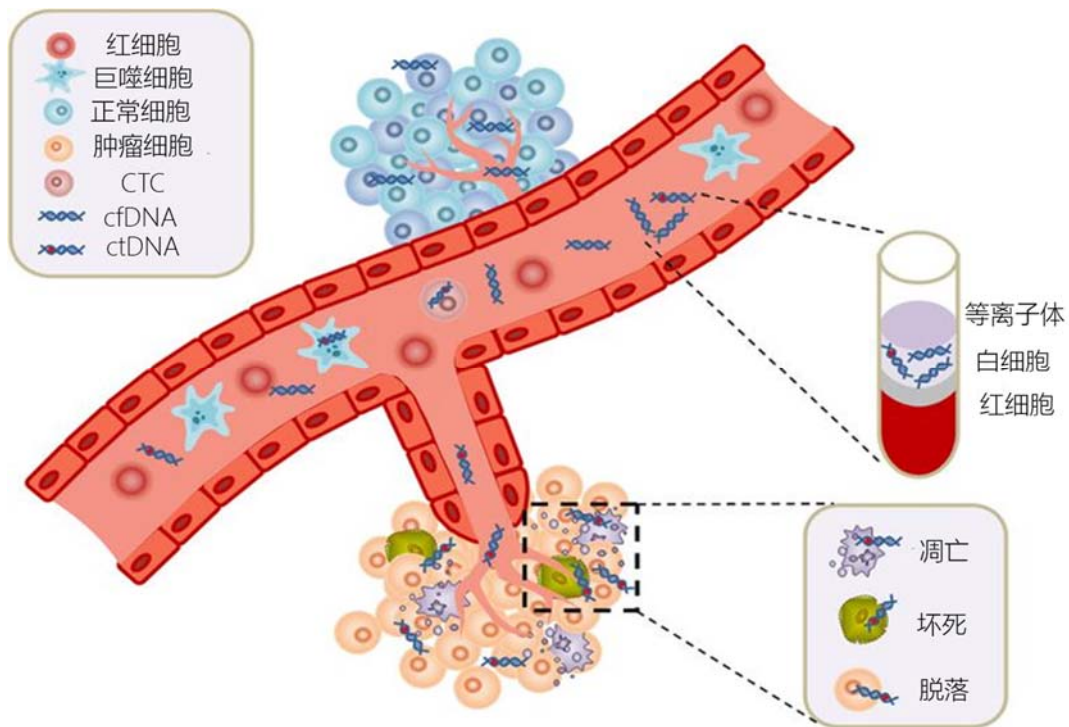
3.2 ctDNA 技术和行业分析

3.2.1 ctDNA 检测技术解析

3.2.1.1 ctDNA 检测原理

ctDNA 指由肿瘤细胞释放到人体血液系统中的循环 DNA 片段。ctDNA 来源于坏死或凋亡的肿瘤细胞、CTC 及肿瘤细胞外泌体，含有肿瘤基因组所特有的基因突变，可用于检测微小残留病灶和隐匿性转移病灶及监测肿瘤治疗效果，也可用于分析肿瘤细胞突变、扩增、缺失等遗传信息的变化，从而指导制定个性化治疗方案。ctDNA 的主要来源包括：坏死的肿瘤细胞、凋亡的肿瘤细胞、循环肿瘤细胞、肿瘤细胞分泌的外泌体。

图 3-8 ctDNA 检测原理



来源：头豹研究院编辑整理

3.2.1.2 ctDNA 检测解析

ctDNA 检测需先通过 ctDNA 富集技术得到足量的 cfDNA (细胞外的核酸), cfDNA 中不仅包括来自肿瘤的 ctDNA, 还包括其他来源的核酸, 之后再利用 ctDNA 测序方法对液体样本进行 ctDNA 的分析。

(1) ctDNA 富集技术

常用于分离 ctDNA 的方法主要有两种: 离心柱法和磁珠法。

图 3-9 ctDNA 富集技术对比

内容对比	离心柱法	磁珠法
原理解释	带负电的DNA与带正电的硅胶滤膜之间具有高亲和力, 通过大量的漂洗后可洗脱纯化出DNA	带有磁荷的颗粒作为分离载体, 其表面包有的活性基因可特异性吸附核酸
适用范围	适用于新鲜血液或经抗凝剂处理后的冷冻血液	
裂解原理	碱裂解法	改良的碱裂解法
吸附核酸	硅胶滤膜	包被活性基因的磁珠
离心	需多次离心	不需离心, 依靠磁分离
纯度	较高 可直接用于PCR、酶切等下游实验	
效率	较低	较高
自动化提取	不能进行自动化提取	能够和核酸自动提取仪配合实现自动化提取
用时	50 - 60min	30 - 40min
价格	较低	较高

来源: 头豹研究院编辑整理

(2) ctDNA 测序方法

对 ctDNA 的分析包括定性分析和定量分析。定性分析包括基因突变、缺失、插入、融合、重排、拷贝数变异、甲基化、微卫星不稳定 (MSI) 和杂合性缺失 (LOG) 的分析。定量分析是计算 ctDNA 在血液中的实时含量。定性分析和定量分析两种方法均可反映肿瘤的存在和严重程度。

用于 ctDNA 分析的测序方法分为**对已知基因突变的检测**和**对未知基因突变的检测**，主要包括 ddPCR、BEAMing、ARMS-PCR、TAM-Seq、NGS 技术（见图 3-10）。

图 3-10 ctDNA 检测方法对比

检测方式	检测原理	优点	缺点
dPCR	<ul style="list-style-type: none"> 将样本切分猴分配多个到含有不同目标分子的反应单元，在每个反应单元中分别对目标分子进行PCR 扩增，在扩增结束后对每个反应单元的荧光信号进行采集，计算靶分子的起始拷贝数或浓度 	<ul style="list-style-type: none"> 灵敏度高 适合检测血液中微量的 DNA 成本低，使用广泛 	<ul style="list-style-type: none"> 低通量 无法检测未知突变
BEAMing	<ul style="list-style-type: none"> 结合dPCR与流式技术，通过磁珠克隆DNA，利用特异性PCR 引物扩增目标突变区后，与磁珠混合进行油包水单分子扩增反应。在反乳化作用后，利用荧光探针结合磁珠上的PCR 产物，发出红色或绿色荧光。使用流式细胞仪分析磁珠颜色来确定突变情况 	<ul style="list-style-type: none"> 灵敏度高 	<ul style="list-style-type: none"> 低通量 无法检测未知突变
ARMS-PCR	<ul style="list-style-type: none"> 在已知点突变设计3条引物，根据其3'端碱基分别与突变和正常的模板碱基互补的情况，区分突变模板与正常模板 	<ul style="list-style-type: none"> 已用于多种疾病的点突变的检测 准确率高 成本低 	<ul style="list-style-type: none"> 低通量 无法检测未知突变
TAm-Seq	<ul style="list-style-type: none"> 计特异性引物对目标区域进行循环预扩增，产生大小200bp以下末端重叠覆盖整个区域的扩增子（预扩增），接着通过单重PCR选择性扩增带突变的扩增子区（标签扩增），从而排除非特异性产物，最后在回收的产物上加接头和特异性条形码，进一步通过单端测序得到最终结果 	<ul style="list-style-type: none"> 测序通量高、测序时间和成本显著降低。 一次能对几十万到几百万条DNA 分子进行序列测定 	<ul style="list-style-type: none"> 存在一定假阳性
NGS	<ul style="list-style-type: none"> 采集静脉血后即可对全身的肿瘤基因信息进行精确测定 	<ul style="list-style-type: none"> 高通量 能够检测未知序列 	<ul style="list-style-type: none"> 全外显子组测序成本太高，难以在疾病市场推广

来源：头豹研究院编辑整理

3.2.2 ctDNA 技术趋势

ctDNA 检测可在临床症状出现前检出肿瘤，具有辅助早期诊断的应用潜能。但临床数据表明，ctDNA 检测的晚期肿瘤检出率达到 75%，早期肿瘤检出率不足 50%，对早期肿瘤的检测敏感度有待提升。另外，相比 CTC 检测，ctDNA 检测依靠单一生物标志物，无法反映不依赖基因的信号通路变化。未来 ctDNA 检测仍需通过一系列技术升级，极高检测灵敏度和准确率。

ctDNA 甲基化液体活检是未来 ctDNA 用于癌症早筛的重要发展方向。DNA 甲基化与肿瘤发生密切相关，近年来 DNA 甲基化检测关注度渐增，DNA 甲基化检测给临床肿瘤的诊断提供新的方法和指标，主要包括以下三大方面：

(1) ctDNA 反映基因启动子区高甲基化的一致特征，可用于肿瘤诊断，例如：90%的前列腺癌中谷胱甘肽 S-转移酶 P1 (GSTP1) 基因被甲基化，96%的乳腺癌中分层蛋白(SFN)

基因被甲基化，同源框蛋白 A9 (HOXA9) 基因和锯齿状同源框蛋白 1 (EN1) 基因分别在 95%和 80%的卵巢肿瘤中被甲基化, 73%的肝细胞癌中细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 2A (CDKN2A) 基因被甲基化;

(2) ctDNA 甲基化检测反映肿瘤负荷变化，可用于监测治疗反应，例如：在 44% - 68%的食管癌患者的肿瘤中检测到结肠息肉基因的甲基化，食管癌患者术后血液中腺瘤性结肠息肉病基因甲基化水平与术后肿瘤残余显著相关;

(3) ctDNA 甲基化还可以反映肿瘤对化疗药物的反应，例如：使用血浆中 ctDNA 甲基化 GSTP1 可追踪前列腺癌患者对化疗的反应。在一项 35 例接受多西他赛或米托蒽醌治疗的探索性患者队列中，首次化疗后 2 - 38 个月（中位数 15 个月）内血浆甲基化 GSTP1 水平升高，随后前列腺特异性抗原 (PSA) 水平升高，表明血浆甲基化 GSTP1 水平可能是较 PSA 更好的总生存率预测指标。

目前主要的甲基化检测技术包括：甲基化特异性 PCR (MS-PCR)、亚硫酸氢盐处理及测序、基于芯片的甲基化图谱分析、高通量测序 (见图 3-11)。

图 3-11 ctDNA 甲基化液体活检方法对比

核心技术	技术原理	优点	缺点
甲基化特异性 PCR (MS-PCR)	<ul style="list-style-type: none"> 通过对亚硫酸氢盐处理后的样本设计引物，扩增DNA模版，对比观察检测位点的甲基化情况 	<ul style="list-style-type: none"> 灵敏度高 可用于石蜡包埋样本 不受内切酶限制 	<ul style="list-style-type: none"> 需要预先得知待测片段的DNA序列并设计引物 亚硫酸氢盐处理不完全容易导致假阳性
亚硫酸氢盐处理及测序	<ul style="list-style-type: none"> 使用PCR扩增亚硫酸氢盐处理后的片段，并对PCR产物进行测序，与未经处理的序列进行比较，判断CpG位点是否发生甲基化 	<ul style="list-style-type: none"> 行业标准用法，精确度高 可明确目的片段中每一个CpG位点的甲基化状态 	<ul style="list-style-type: none"> 需要大量克隆测序 过程繁琐、成本较高
芯片甲基化图谱分析	<ul style="list-style-type: none"> 样品在标记荧光后与芯片杂交，利用芯片探针的Cy5/Cy3强度比例获取该区域的甲基化程度 	<ul style="list-style-type: none"> 高通量 速度快 	<ul style="list-style-type: none"> 成本较高
NGS	<ul style="list-style-type: none"> DNA聚合酶催化荧光标记的核苷酸掺入到互补的核酸链中，核苷酸以荧光脉冲的形式被检测和鉴定，根据产生DNA聚合酶动力学信息，检测DNA模版链中的修饰核苷酸 	<ul style="list-style-type: none"> 高通量 速度快 	<ul style="list-style-type: none"> 成本较高

来源：头豹研究院编辑整理

3.2.3 ctDNA 典型企业

ctDNA 检测在肿瘤领域的临床应用认可度逐步升高，中国市场中进入 ctDNA 检测领域的企业数量持续上升。上市公司梯队中，ctDNA 检测企业以华大基因、艾德生物、丽珠集团等领衔，而众多新三板企业及创业公司也在 ctDNA 检测领域进行了深度布局，如艾德生物、安诺优达、贝瑞和康、海普洛斯、燃石医学、世和基因、格诺生物。

图 3-12 ctDNA 甲基化液体活检方法对比

企业名称	检测产品	疾病领域	采购方式	资本概况
华大基因	Oseq-ctDNA	• 肺癌、乳腺癌、肝癌等	• 代理 • 自主研发	• 已上市
艾德生物	Super-ARMS ADx-SuperARMS	• 已知肿瘤突变位点 • 转移性结直肠癌	• 自主研发 • 合作研发	• 已上市
安诺优达	n.a.	• 肿瘤相关247个关键基因	• 自主研发	• C轮
贝瑞和康	昂科益	• 非小细胞型肺癌	• 自主研发	• A轮
燃石医学	朗克&朗清 普清	• 为晚期非小细胞型肺癌患者提供精准用药指导 • 全癌种无创靶向用药	• 自主研发	• C轮

来源：头豹研究院编辑整理

3.3 外泌体检测技术和行业分析

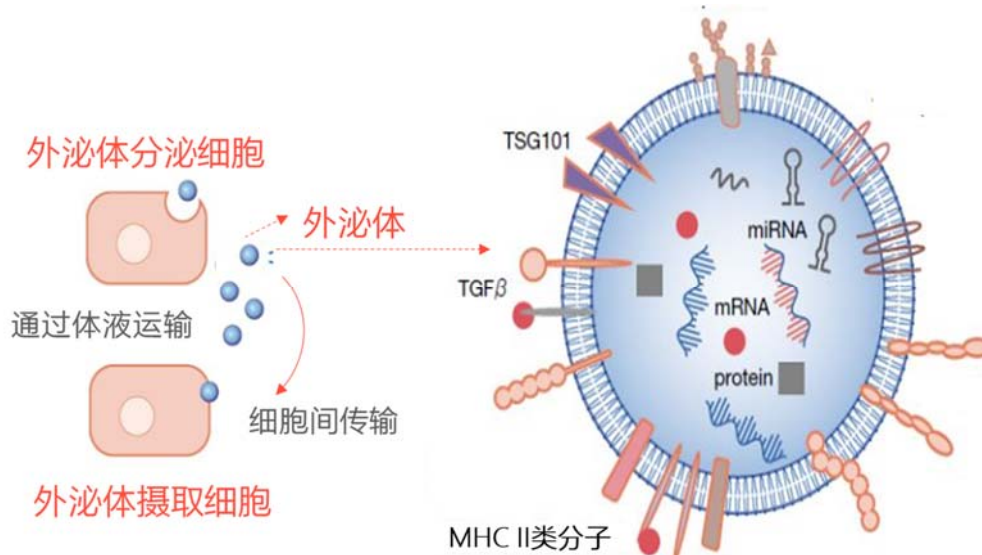
3.3.1 外泌体检测技术解析

3.3.1.1 外泌体检测原理

外泌体是肿瘤细胞脱落的囊泡，携带肿瘤细胞的 RNA、蛋白质、microRNA、DNA 等多种成分，在血液、唾液、尿液等多种体液中均有分布。外泌体通常大量产生、释放，并在外部脂质膜的保护下维持囊泡成分稳定。外泌体携带的定量信息可预测恶性肿瘤是否存在。外泌体中的核酸、蛋白质及 RNA 等多种生物分子可作为肿瘤生物标志物，用于预测患者复发风险及治疗效果。

外泌体中包含肿瘤细胞蛋白组和转录组，信息含量高，且数量多、易富集。但外泌体检测技术研究起步较晚，缺乏样品处理和分析的标准化流程，且外泌体包含多种生物样本，分离程序复杂，容易受物理或化学损伤，在临床应用中存在局限性。

图 3-13 外泌体检测原理



来源：头豹研究院编辑整理

3.3.1.2 外泌体检测解析

目前外泌体检测仍处于研究阶段，暂未有上市产品。但外泌体所含信息丰富、便于富集、易于保存，在液体活检领域潜力巨大。外泌体检测由两大技术部分构成：**外泌体提取**和**外泌体分析**。

外泌体提取主要包括差速离心法、密度离心法等（见图 3-14）。

图 3-14 外泌体提取方法

提取方法	提取原理	优点	缺点
差速离心法	<ul style="list-style-type: none"> 由多个离心步骤组成,旨在去除细胞、大囊泡和碎片,沉淀外泌体 	<ul style="list-style-type: none"> 用于生物体液和培养基分离外泌体的标准 应用普遍 	<ul style="list-style-type: none"> 分析血浆和血清时,该方法效率较低
密度梯度离心法	<ul style="list-style-type: none"> 以蔗糖密度梯度超速离心 	<ul style="list-style-type: none"> 允许从其他囊泡、颗粒和污染物中分离低密度外泌体 	<ul style="list-style-type: none"> 对离心时间敏感

来源: 头豹研究院编辑整理

外泌体分析主要围绕蛋白水平和基因水平进行分析。关于蛋白水平的分析方法主要通过蛋白组血分析、Nanosight 和传统流式细胞仪实现;关于基因水平的分析方法主要通过 PCR、基因芯片或 NGS 实现 (见图 3-15)。

图 3-15 外泌体分析方法

分析方法	提取方法	提取原理
蛋白水平分析法	蛋白组血分析	<ul style="list-style-type: none"> 了解外泌体中不同的蛋白表达和数量情况
	Nanosight、传统流式细胞仪	<ul style="list-style-type: none"> 了解测量外泌体的密度,对外泌体表面蛋白进行定量 可研究外泌体与其他细胞的相互作用
基因水平分析法	PCR	<ul style="list-style-type: none"> 以RT-PCR为主 检测外泌体RNA上突变,可低通量的快速检测单一已知突变的表达情况
	基因芯片	<ul style="list-style-type: none"> 高通量分析外泌体大量已知DNA或RNA的表达水平
	NGS	<ul style="list-style-type: none"> 可高通量、准确检测大量已知和未知突变情况

来源: 头豹研究院编辑整理

4 中国液体活检行业市场分析

4.1 中国液体活检行业驱动因素

4.1.1 液体活检应用领域广泛

液体活检适用于超过 20 个癌肿与疾病的检测，包括肺癌、胃肠癌、前列腺癌、乳腺癌、结直肠癌、白血病等肿瘤、肌肉骨骼系统与结缔组织疾病等，对应的患者群体数量庞大。

4.1.2 液体活检临床意义重大

液体活检可获取大量与肿瘤产生、转移以及耐药机制相关的信息（见图 4-1），可用于完善肿瘤分期信息、进行化疗效检测和预后判断、指导个性化治疗、肿瘤早期辅助诊断、指导临床用药，具有多种重要临床意义。

图 4-1 液体活检所提供的内容和信息

监测分类	方法	内容												
		活性细胞	凋亡细胞	DNA	RNA	蛋白	代谢产物	突变	拷贝变异	遗传改变	基因融合	剪切变异	单细胞信息	功能分析
组织活检	肿瘤组织	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	CTCs	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
液体活检	ctDNA		✓	✓				✓	✓	✓	✓			
	外泌体	✓	未知	✓	✓	✓	未知	✓	✓	✓	✓	✓		

来源：头豹研究院编辑整理

(1) TNM 分期的重要补充：基于解剖学特点的 TNM 分期存在许多不足，CTC 检测可以作为 TMN 分期的重要补充。

《2019 CSCO 乳腺癌诊疗指南》中新增循环肿瘤标志物与二代测序部分中提到：已有研究验证了 CTC 的 HER2 状态可预测患者靶向治疗的疗效，而随着单细胞测序技术的进步，研究者可利用 CTC 从基因组或转录组水平探究肿瘤内部机制、了解发病原因及耐药机制，甚至有机会预测耐药的发生。

(2) 疗效检测和预后判断: CTC 数量的变化可直接提示癌症患者对治疗的反应, 持续升高的 CTC 提示肿瘤对治疗反应不佳, 恶性肿瘤患者 CTC 的出现则可提示预后不良, 治疗后 CTC 的出现则与肿瘤复发相关。

(3) 个性化治疗的指导: 将 CTC 捕获出来进行培养, 进一步对其进行基因测序、mRNA 表达和蛋白表达情况分析, 为患者制定、调整治疗方案, 达到个体化治疗目的。

(4) 肿瘤早期辅助诊断: 随着液体活检敏感度提高, CTC、ctDNA 检测在肿瘤早期诊断中的应用价值凸显。2018 年美国约翰霍普金斯大学开发出一项 ctDNA 相关液体活检技术, 检测结果显示恶性肿瘤特异性高达 99%, 敏感性达 69 - 98%, 且可应用于八种常见恶性肿瘤筛查。此外, CTC 在肺癌临床确诊前, 可在慢阻肺病人血液中发现, 比临床确诊早 1-4 年不等。

(5) 指导临床用药: 通过检测 CTC、ctDNA、外泌体获取肿瘤相关信息, 可指导选择合适的靶向药物进行后续治疗 (见图 4-2)。2016 年 ctDNA 检测指导非小细胞肺癌 EGFR 靶向治疗被美国国家综合癌症网络写入《非小细胞临床实践指南》; 2015 年 FDA 批准凯杰的 therascreen EGFR 试剂盒作为伴随诊断试剂指导阿斯利康公司的易瑞沙治疗晚期或转移性非小细胞肺癌。

图 4-2 常见适用伴随诊断的药物及其靶点

药物	适用肿瘤	检测基因
奥斯替尼	非小细胞肺癌	EGFR基因相关改变
厄洛替尼	非小细胞肺癌	EGFR基因相关改变
吉非替尼	非小细胞肺癌	EGFR基因相关改变
阿法替尼	非小细胞肺癌	EGFR基因相关改变
克唑替尼	非小细胞肺癌	ROSI融合基因 ALK重排
塞立替尼	非小细胞肺癌	ALK重排
帕尼非尼	结直肠癌	KRAS、NRAS基因相关改变
达拉非尼	非小细胞肺癌	BRAF相关突变
威罗替尼	黑色素瘤 乳腺癌	BRAF相关突变 HER2基因扩增

来源：《中华检验医学杂志》，头豹研究院编辑整理

4.2 中国液体活检行业发展趋势

4.2.1 纳入医保推动产品普及

检测价格高昂是阻碍液体活检行业商业化进程的主要痛点。随着中国液体活检企业自主研发的液体活检产品陆续获得国家食品药品监督管理局认证，液体活检产品的商业化进程逐渐展开。然而当前液体活检产品价格昂贵，且在临床检测领域仍处于补充地位，阻碍其市场推广，限制液体活检行业的发展。

低通量液体活检产品价格低廉，但是检出率也较低，应用前景有限。高通量产品对部分肿瘤的检出率高达 80%-90%，但价格偏高。以华大基因个性化诊疗检测产品 Oseq-

T/ctDNA 为例，该产品可一次性检测 508 个基因，并解读 100 种抗肿瘤药物和基因变异的关系（包含化疗药物 26 种，已经获 FDA 批准靶向药物 47 种以及正在进行临床 III/IV 期试验药物 27 种），灵敏度、特异性高达 99%，产品官网标价 14,800 元/次。患者在一个完整的治疗过程中平均要检查 3-4 次，总费用在 5-8 万元左右。中国本土部分厂家的 CTC 检测产品，单次检查费用在 5,000-8,000 元左右，整体疗程检查总费用近 5 万元。同时，包括中国在内的许多国家并未将液体活检纳入医保报销范围内和肿瘤患者管理的标准临床指南中，影响保险机构的承保决定，降低健康人群和癌症患者的消费动力，阻碍液体活检产品的市场推广。

图 4-3 2019 年液体活检市场价格对比

检测品类	市场均价（人民币）
单次CTC检测	3,000 - 5,000
单次ctDNA检测	5,000 - 6,000

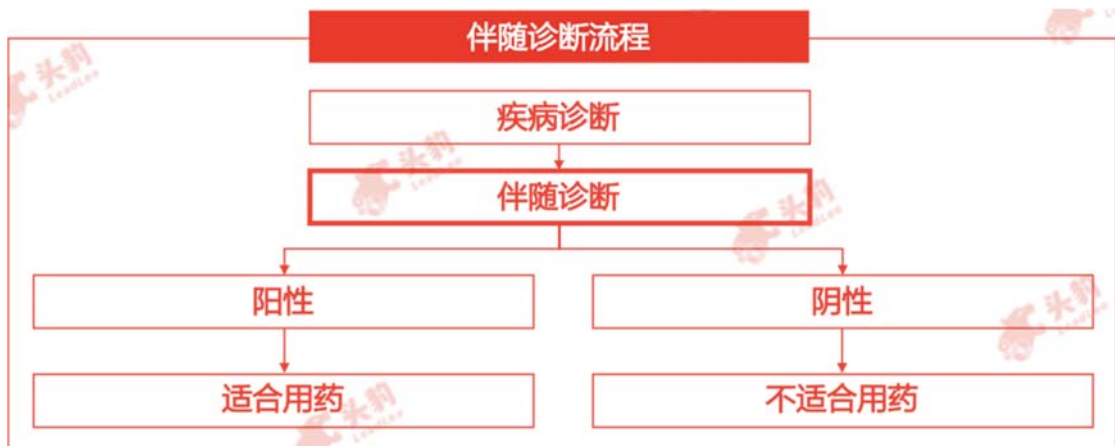
来源：头豹研究院编辑整理

将液体活检纳入医疗保险目录将是缓解高价对产品普及的阻碍的重要方式。液体活检产品列入医疗保险名录，产品价格有望降低 10%-50%，将有更多的患者选择无创、无痛的液体活检服务，无症状患者群体的需求也将得到释放，液体活检的渗透率有望提升 30%-40%，液体活检产品的市场普及度将得到明显提升。

4.2.2 赋能伴随诊断，绑定靶向用药

伴随诊断指患者在进行相应药物治疗前必须进行的检测。液体活检是肿瘤治疗中伴随诊断的主要方式之一。检测方法与靶向用药使用深度绑定，可实现并提高肿瘤治疗精准化，是液体活检的重要发展方向（见图 4-4）。

图 4-4 伴随诊断流程图



来源：头豹研究院编辑整理

对于液体活检企业，通过与药物研发企业开展合作，关注靶向药研发动态、保证伴随诊断领域的液体活检相关试剂盒与药物开发保持同步节奏，为药物研发提供有效的液体活检伴随诊断实验，可帮助液体活检企业有效降低制药物开发成本，获得理想的临床数据，为药物的安全性和有效性提供保障，快速提高市场占有率。

而对于肿瘤患者，使用液体活检作为伴随诊断的方式为靶向治疗作准备，可加速了解不同患者对特定药物的治疗反应，筛选出最合适的用药范围并针对性进行个体化治疗，从而提高治疗效率、改善预后效果并降低保健开支。

受进口和国产 PD-1\PD-L1 药物进入中国市场的影响，液体活检领域掀起了一股免疫治疗伴随诊断的潮流。和瑞基因、仁东医学、臻和科技、裕策生物等一众企业相继推出免疫治疗伴随诊断产品。2018 年 1 月，艾德生物研发的 Super-ARMS®EGFR 基因突变检测试剂盒成为 CFDA 批准的首个以伴随诊断试剂标准评审的 ctDNA 检测试剂盒产品。该产品与阿斯利靶向药物奥希替尼深度绑定，专门用于临床检测晚期非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者血液 ctDNA 中 EGFR 基因突变状态，可筛选适合接受一至三代 EGFR 靶向药物治疗的患者。2018 年全年，Super-ARMS®EGFR 基因突变检测试剂盒至少为艾德生物带来 100 万元人民币以上的新增收入。可见未来液体活检以伴随诊断的方式绑定靶向药物市场潜力巨大。

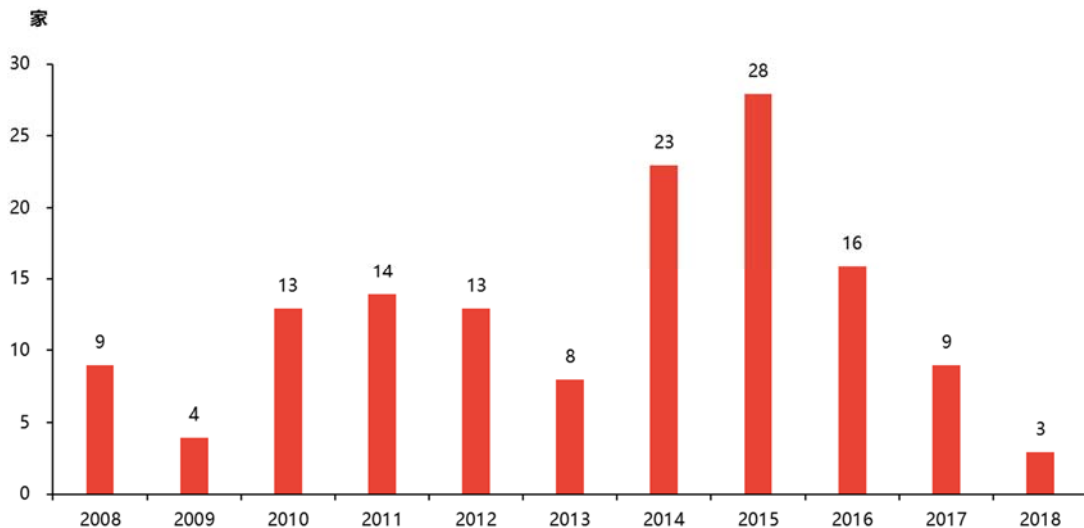
5 中国液体活检行业竞争格局分析

5.1 中国液体活检行业竞争格局概述

精准医疗时代，液体活检是生物科技发展的热门领域之一。随着靶向药物与免疫治疗发展，液体活检在肿瘤诊断与治疗领域应用价值凸显，引起广泛关注。近十年，中国液体活检行业在企业数量、产业链与技术应用多个方面持续发展。未来，液体活检将逐渐取代组织活检，液体活检应用市场将进一步释放。

从企业数量来看，近十年中国液体活检企业总量持续增长，截至 2018 年底中国已有超过 157 家企业布局液体活检领域。新增企业数量 2010 年后随着时持续增长，在 2015 年达到高峰，有 28 家企业注册成立。近三年，中国液体活检领域新增企业数量逐渐下降，行业创业潮褪去（见图 5-1）。

图 5-1 液体活检行业新增企业数量，2008-2018 年



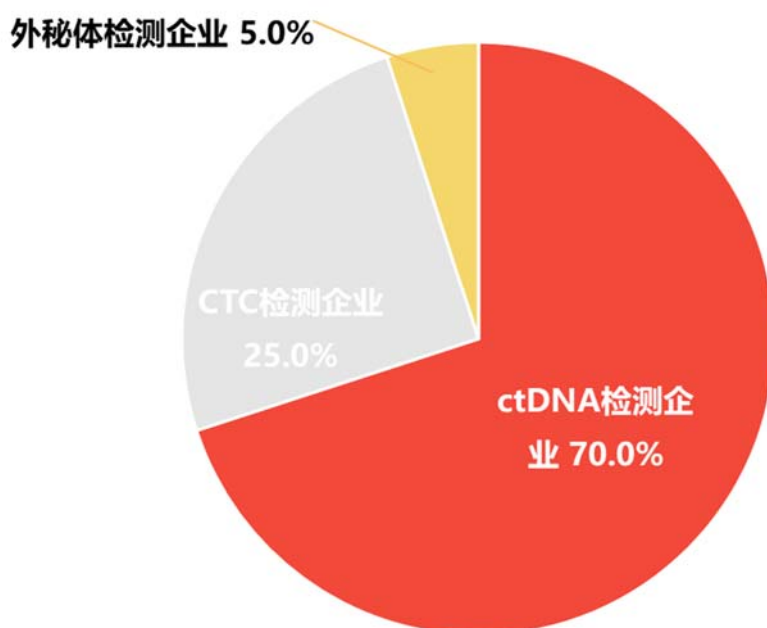
来源：头豹研究院编辑整理

从产业链发展来看，液体活检企业集中布局产业链中游，上、下游薄弱环节较多，整体发展不均衡。由于上游企业供应仪器与试剂，技术壁垒高，本土企业鲜少布局。中游提供液体活检服务，本土企业集中布局，从事该领域服务的公司主要包括三类：（1）以华大基因、

迪安诊断、达安基因为代表的基因检测企业；（2）以海普洛斯、鸚远基因、基准医疗、莱盟君泰为代表的主营液体活检的企业；（3）以为药明康德、丽珠集团和贝达药业为代表的其他药物研发、制药通企业。下游为服务终端，中游企业与下游医院、第三方检验机构建立合作关系，如何打通液体活检服务渠道，推进市场发展是面临的主要问题。

从技术应用来看，液体活检技术仍然处于研发和应用的早期阶段。CTC 检测、ctDNA 检测与外泌体检测三种技术中，ctDNA 检测应用最成熟，市场占比约 70%，主要运用于肿瘤辅助诊断与治疗。由于外周血中 CTC 含量少，CTC 分类对于技术灵敏性要求高，CTC 检测技术有待提升，目前市场占比约 25%。外泌体检测处于科研阶段，尚无上市产品，市场占比约 5%，规模较小。

图 5-2 中国液体活检行业企业图谱



来源：头豹研究院编辑整理

5.2 中国液体活检行业投融资图谱

(1) 投融资轮次分布特征

中国液体活检行业发展迅速，2010-2018 年间，不断有初创企业成立进入中国液体活检市场。2015-2018 年，中国液体活检市场发生的融资事件近 100 起，多数融资事件集中在早期融资阶段，天使轮及 A 轮占融资事件总数比重超过 70%，B 轮和 C 轮的投融资事件则逐年递增，可见中国液体活检产业化正稳定发展。

图 5-3 中国液体活检行业企业融资事件总结



来源：头豹研究院编辑整理

(2) 投融资额度分布特征

从中国液体活检的投融资金额额度来看，在披露对外融资额度的事件中，接近一半融资额超过 5,000 万元人民币（包括 5,000 万，占比为 47.6%），其中有 22 起融资额在 1 亿元人民币及以上（占比为 34.9%）。从 2016 年到 2018 年，每年都出现了多起单笔融资额在 1 亿元及以上的融资实践，其中鵬远基因和海普洛斯在两轮融资中单笔融资额都达到 1 亿元以上。值得注意的是，尽管 2018 年一级市场迎来“资本寒冬”，但与前两年相比，液体活检行业无论是年度融资总额还是单笔融资额均表现平稳，没有下降，由此可见资本市场看好中国液体活检行业。

图 5-4 中国液体活检行业企业融资事件分布



来源：头豹研究院编辑整理

从历史融资额来看，中国本土液体活检行业有多家企业获得 2 亿元人民币以上的融资额，其中包括腾远基因、燃石医学、海普洛斯、臻和科技、帝基生物、慧渡医疗、人和未来、诺辉健康、世和基因、吉因加。以上企业都以液体活检作为核心业务，各自拥有独特的行业优势，如较多的病例样本、高通量检测技术、丰富的渠道资源等，因此获得资本青睐。

(3) 投资机构分布特征

从投资机构分布情况来看，在对外披露投资方的事件中，参与的投资机构数量较多且较为分散，但大多数投资机构在液体活检行业的投资较为活跃，有多家机构均投资了两个及以上液体活检企业。此类投资机构在医疗健康产业已有长期的布局，积累了较多的产业资源，形成自有的投资逻辑和品牌优势。其中，松禾资本参与投资了 4 家液体活检企业，红杉资本中国、软银中国、弘晖资本参与了 3 起投资事件，投资了 2 家液体活检企业。此外，也有一些产业资本方，从产业链完善、企业的纵向或横向发展考虑，参与了液体活检投资，如华大基因、达安基因等。

图 5-5 中国投资机构在液体活检行业的布局

投资机构	被投资企业	轮次
松禾资本	思勤医疗	天使轮
	鵬远基因	A轮、A+轮
	吉因加	A轮
	至本医疗	天使轮
红杉资本中国	燃石医学	A+轮、B轮
	格微基因	A轮
软银中国	诺辉健康	A轮、B轮
	海普洛斯	A+轮
弘晖资本	慧渡医疗	Pre-A轮、A轮
	求臻医学	A轮
IDG资本	裕策生物	B轮
	至本医疗	天使轮
通和毓承	基准医疗	B轮
	仁东医学	A轮
北极光创投	燃石医学	A轮
	基准医疗	A轮
同创伟业	世和基因	C轮
	科维思生物	A轮
火山石资本	吉因加	A轮
	至本医疗	天使轮
辰德资本	鵬远基因	A轮
	康立明生物	A轮
仙瞳资本	易活生物	A轮
	慧渡医疗	A轮

来源：头豹研究院编辑整理

(4) 检测对象融资情况和未来发展方向

从融资情况来看，ctDNA 检测的融资表现要优于 CTC 检测，CTC 检测的融资表现又优于外泌体检测。这一现状由三方面原因导致：

①技术层面，血液中 ctDNA 的含量要多于 CTC，CTC 捕获难度大、检测效率低；

②临床应用层面，外泌体目前仍处于早期科研阶段，距大范围市场应用还有较长周期，而 ctDNA 的临床应用已较为广泛，且 ctDNA 甲基化检测能追溯肿瘤组织来源，在早期筛查领域潜力巨大；

③商业模式层面，80%以上的 ctDNA 厂商拥有自建实验室，能够利用自己开发的方法提供检测服务，无需 NMPA 的核准，而大部分 CTC 厂商则开发直接销售给终端用户的仪器设备及耗材，这些仪器设备需要获得 NMPA 批准。

5.3 中国液体活检企业概况

5.3.1 中国液体活检企业排名

中国本土液体活检企业数量众多，根据各企业的液体活检产品、核心技术、应用范围及背后资本支持，大致可将中国液体活检行业内企业的排名如下列举：

图 5-6 中国液体活检行业企业排名

企业名称	产品概况		疾病领域	优势简析	资本概况
	核心产品归类	核心技术			
艾德生物	• ctDNA	• NGS • FISH	• 非小细胞肺癌、肺癌结直肠癌、黑色素瘤等	• 多基因位点联合检测	已上市
安诺优达	• ctDNA	• NGS	• 遗传性肿瘤 • 结直肠癌、乳腺癌、肺癌、血液病等	• 具备检测云平台	C轮
益善生物	• CTC	• NGS • ISET滤膜富集 • FISH技术检测	• 肺癌、结直肠癌、乳腺癌以及胃肠道间质瘤	• 液相芯片检测平台 • 自主研发的靶标检测技术	新三板
贝瑞和康	• ctDNA	• cSMART DNA富集检测技术	• 卵巢癌、乳腺癌	• 基因测序数据库	A轮
鹏远基因	• CTC • ctDNA	• NGS检测	• 肺癌、消化道肿瘤、结直肠癌、卵巢癌	• 基因测序数据库	A+轮
燃石医学	• ctDNA	• NGS • 甲基化分析检测	• 泛甲状腺癌、肺癌、胃肠道肿瘤、前列腺癌、乳腺癌、淋巴瘤等	• 多基因位点联合检测	C轮
海普洛斯	• ctDNA	• NGS • ddPCR	• 实体肿瘤、肺癌、胃癌、消化肿瘤及乳腺癌	• 基因测序数据库	B轮
莱尔生物	• CTC	• 免疫磁珠负向富集法 • FISH检测技术	• 肺癌、乳腺癌、食管癌、胃癌、结直肠癌、肝癌、胰腺癌、卵巢癌、前列腺癌、鼻咽癌、膀胱癌等	• POCT技术赋能	中美合资
诺辉健康	• ctDNA	• FT-DNA	• 肺癌、肝癌、胃癌、肠癌、乳腺癌和宫颈癌	• 打造针对高发癌症的居家早筛产品	C轮
友芝友医疗	• CTC	• ISET滤膜富集 • 荧光标记	• 乳腺癌、胃癌、结直肠癌、卵巢癌等	• 个体化用药基因诊断	石药集团收购

来源：头豹研究院编辑整理

5.3.2 中国液体活检典型企业

5.3.2.1 艾德生物

(1) 公司简介

厦门艾德生物医药科技股份有限公司（以下简称“艾德生物”）成立于2008年2月。艾德生物专注于肿瘤精准医疗分子诊断产品的研发、生产及销售，并提供相关的检测服务。公司产品主要用于检测肿瘤患者相关基因状态，为肿瘤靶向药物的选择和个体化治疗方案的制定提供科学依据。

(2) 液体活检核心产品

艾德生物专注于 ctDNA 检测领域，以 ADx-ARMS 技术为核心，突变靶序列进行高精度 PCR 扩增放大，开发 17 个单基因检测产品，用于多种癌症的精准用药。

图 5-7 艾德生物液体活检产品

针对疾病	检测产品
非小细胞肺癌	EGFR基因突变检测试剂盒
	EML4-ALK融合基因检测试剂盒
	ROS1基因融合检测试剂盒
	EML4-ALK基因融合和ROS1基因融合联合检测试剂盒
	EGFR/ALK/ROS1基因突变联合检测试剂盒
结直肠癌、非小细胞肺癌等	KRAS基因突变检测试剂盒
	NRAS基因突变检测试剂盒
	KRAS/NRAS/PIK3CA/BRAF基因突变联合检测试剂盒
	KRAS/NRAS基因突变检测试剂盒
	KRAS/NRAS/BRAF基因突变联合检测试剂盒
结直肠癌、黑色素瘤、肺癌等	BRAF基因V600E突变检测试剂盒
乳腺癌、胃癌等	HER-2基因扩增检测试剂盒
多种肿瘤	PIK3CA基因突变检测试剂盒

来源：头豹研究院编辑整理

(3) 竞争优势

技术优势：艾德生物是中国首家专业化的肿瘤精准医疗分子诊断试剂研发生产企业。艾德生物具有自主知识产权的核酸分子检测技术（ADx-ARMS®）是目前国际上肿瘤精准医疗分子诊断领域领先的技术之一，在肿瘤相关基因突变检测方面具有敏感、特异、简便、快捷的优点，适合于各种检测样本，并可用于多重基因高通量检测，达到行业公认的国际先进水平。

多基因位点产品：基于核心技术的优势，艾德生物成功研发出 20 余种肿瘤精准医疗分子诊断试剂，是同行业产品种类最为齐全的企业之一。艾德生物针对目前肿瘤精准医疗最重

要的 EGFR、KRAS、BRAF、EML4-ALK、PIK3CA、ROS1、NRAS、Her-2 等基因位点，陆续研发了 13 种独立或联合检测试剂。

5.3.2.2 安诺优达

(1) 公司简介

安诺优达基因科技（北京）有限公司（以下简称“安诺优达”）成立于 2012 年 4 月，是一家基因组测序服务商，主要专注于基因组学相关技术的产业化应用，具体业务包括：测序设备（NextSeq 550AR 已获 CFDA 认证）和分子诊断试剂、医学检测与研究（生育生殖、遗传病、肿瘤等）、科研服务（疾病研究、基础研究、农业与分子育种、研发外包等）、基因大数据和云平台（安诺云）服务。

安诺优达曾在 2012 年获得来自正轩投资的数百万元天使轮融资；2013 年 12 月，获国泰君安、北极光创投的数千万元 A 轮融资；2015 年 4 月，再获国泰君安、北极光创投等数千万元 B 轮融资；2017 年 11 月，安诺优达完成近 7 亿元 C 轮融资，由深圳高特佳集团和平安创投共同领投，软银中国资本和赛富中国等跟投。

(2) 液体活检核心产品

安诺优达专注于 ctDNA 检测领域，拥有 NGS 技术，基于 247 个基因数据，布局遗传性肿瘤和心律失常基因检测、血液基因检测和精准用药指导。

安诺优达的核心 ctDNA 检测产品为安复坦 AnnoUltra-ctDNA 检测，该产品采集血液后利用 NGS 技术开展 ctDNA 检测，覆盖疾病领域范围包括结直肠癌、乳腺癌、卵巢癌、肺癌、血液病等，检测结果可用于免疫治疗参考、靶向治疗用药参考、化疗疗效及毒副作用预测等。

(3) 竞争优势

全产业链布局：安诺优达在上游开发二代测序仪及试剂盒，在中游构建具有日均 10 TB 检测能力的检测平台和云平台，并且发力下游的医学健康、科技服务基因检测，实现液体活检全产业链的布局。

5.3.2.3 益善生物

(1) 公司简介

益善生物技术股份有限公司（以下简称“益善生物”）成立于 2006 年 11 月，主要服务和产品为肿瘤患者提供个体化的靶标检测服务以及为医院建设个性化医疗靶标检测实验室提供技术咨询服务。

(2) 液体活检核心产品

益善生物在 CTC 检测和 ctDNA 检测两大领域均有布局。在 CTC 检测领域，益善生物拥有 CanPatrol CTC 检测技术，通过 FISH 技术检测，区分 CTC 类型。在 ctDNA 检测领域，益善生物则主要基于 NGS 平台进行检测。

图 5-8 益善生物液体活检产品

产品功能	具体产品	针对领域
基因重排/扩增检测	Surevision FISH系列产品	ALK
		HER-2
		EGFR
		TOP2A
基因突变检测系列产品	Surplex®基因突变检测系列产品	EGFR突变检测试剂盒
		BRAF突变检测试剂盒
		PIK3CA突变检测试剂盒
		KRAS突变检测试剂盒

来源：头豹研究院编辑整理

(3) 竞争优势

检测平台的先进性：益善生物在技术平台方面主要使用 FISH 平台、Xtag 平台、突变富集平台等，其中 Xtag 平台和突变富集平台使用的是液相芯片技术。液相芯片技术与其他技术平台相比，具有兼容性好、样本并行检测数量多、同一反应中并行检测靶标数目、检测样本种类多、检测样本用量最少及检测重复性和灵敏度高的特点。此外，益善生物是公司是肿瘤个性化医疗靶标检测领域唯一使用液相芯片技术平台的公司，技术先进性优势明显。

自主研发的靶标检测技术：益善生物基于液相芯片检测平台，研发了两项业内领先且具有自主知识产权的核心检测技术，即 xTAG-液相芯片技术和突变富集-液相芯片技术，并基于核心技术开发了系列的检测产品和服务项目，运用于肿瘤个性化医疗靶标检测。

5.3.2.4 贝瑞和康

(1) 公司简介

北京贝瑞和康生物技术有限公司（以下简称“贝瑞和康”）成立于 2010 年 05 月，是一家创新型生物科技公司，专注于用测序技术促进生命科学的研究，以及基因测序技术向应用的全面转化。

(2) 液体活检产品

贝瑞和康在液体活检领域专注于 ctDNA 检测，公司采用 cSMART DNA 富集检测技术，在目标区域捕获灵敏度高达 0.03%，其核心产品包括：cSMART 肿瘤基因突变检测试剂盒、BRCA1/2、PTEN、TP53 基因突变检测试剂盒、BRCA1/2 全外显子基因突变检测采样盒等。贝瑞和康的 ctDNA 检测技术主要用于 NIPT、PGD 和妇科肿瘤易感基因检测。

(3) 竞争优势

基因数据库赋能：贝瑞基因长期保持与顶尖的临床机构、医院、专家学者的深入合作，已经完成数百万样本的检测，覆盖五千多种疾病，检出上万例阳性病例，拥有完善的中国人

全基因数据库,未来计划以中国人群致病基因息库的大数据为核心,通过云计算、基因测序、基因编辑、人工智能等技术手段,搭建覆盖产、学、研、资,四大板块的生态系统。

5.3.2.5 鵑远基因

(1) 公司简介

上海鵑远生物技术有限公司(以下简称“鵑远基因”)于2014年成立于美国圣地亚哥,主要专注于新一代测序技术的开发和临床应用,开发肿瘤和遗传疾病的系列基因检测解决方案,尤其是基于专利甲基化测序技术的肿瘤无创早期筛查和诊断技术的开发和应用。鵑远集团现在拥有“鵑远基因”和“鵑远健康”两个子品牌,拥有圣地亚哥和上海两个研发中心,近六十位高学历技术团队,拥有授权国际专利4项,自主申请国际专利3项,中国专利9项。鵑远基因在上海的GMP车间已投产,正在进行NMPA和FDA申报。鵑远基因在中美均拥有符合资质的独立医学检验机构,并通过与中国上百家大中型三甲医院合作,推出相应的检测服务。

2016年8月,鵑远基因获得了礼来亚洲基金领投的2,000万美元A轮融资;2016年8月,鵑远基因获得了礼来亚洲基金领投的2,000万美元A轮融资;2018年3月28日,鵑远基因宣布成功完成6,000万美金的A+轮融资,由松禾资本和景旭创投领投,先锋医疗投资、九州通医药集团、礼来亚洲基金等新老投资者跟投。

(2) 液体活检产品

鵑远基因的主要产品有: OncoAim®肿瘤全景基因检测(556基因)、PlasAim®靶向无创数字PCR检测、OncoAim®肺癌靶向基因检测、消化道肿瘤易感基因检测、乳腺癌及卵巢癌易感基因检测、结直肠癌易感基因检测。

其中,鵑远基因的结直肠癌基因检测,是通过高通量测序(NGS)技术检测结直肠癌易

感 22 基因全部编码区及部分内含子区域，结合遗传数据库中对突变位点的风险定义（致病变异、意义不明变异、良性变异等），评估受检者的患癌风险，进行风险管理，为临床诊断和治疗方案的制定提供依据。

(3) 竞争优势

产品优势： 鹍远基因的产品检测基因均源自 NCCN 指南、ASCO 推荐，形成高标准产品基础，全面覆盖并检测相关 22 基因全部编码区及部分内含子区域。鹍远基因的基因检测产品基于 NGS 技术，平均测序深度达到 1,000X 以上，目标基因覆盖率 100%，能够实现高精度检测。鹍远基因拥有业内资深的遗传咨询师，检测结果解读参考中国外权威的医学数据库及前沿的文献资料。

权威认可： 国家卫生健康委临床检验中心室间质评是目前中国对实验室室间质评的最高标准，是实验室保证和改进检验质量的重要手段。鹍远基因有 6 个项目参加国家卫生健康委临床检验中心 2019 年第一次全国临床检验室间质量评价，包括 EGFR 基因突变、BRAF 基因突变、KRAS 基因突变、PIK3CA 基因突变、EML4-ALK 融合基因检测、游离 DNA EGFR 基因突变，均以满分通过，证明鹍远基因的检测技术获得了中国行业权威部门的认可。

5.3.2.6 燃石医学

(1) 公司介绍

燃石(北京)生物科技有限公司（以下简称“燃石医学”）成立于 2014 年，专注于肿瘤患者个体化治疗指导，以二代测序及医学生物信息学为核心，肿瘤分子病理检测为基石，提供肿瘤个体化治疗临床检测服务及科研一站式解决方案。

截至 2019 年 9 月，燃石医学已进行 4 轮融资，具体融资情况如下（见图 5-9）：

图 5-9 燃石医学融资情况

融资轮次	融资时间	融资额	投资方
A+轮	2015-08	1.5亿元	<ul style="list-style-type: none"> • 济峰资本 • 联想之星 • 红杉资本
B轮	2016-12	3亿元	<ul style="list-style-type: none"> • 济峰资本 • 招银国际 • 联想之星 • 红杉资本
C轮	2019-02	8.5亿元	<ul style="list-style-type: none"> • GIC (新加坡政府投资公司) 领投 • 济峰资本、招银国际、礼来亚洲基金、红杉资本中国基金、太和资本跟投

来源：头豹研究院编辑整理

(2) 液体活检产品

2018年7月，CFDA批准燃石医学的EGFR、ALK、BRAF、KRAS基因突变联合检测试剂盒，成为中国首个获批的NGS肿瘤多基因检测试剂盒，其中EGFR基因检测用于吉非替尼片、盐酸埃克替尼片的伴随诊断，ALK基因检测用于克唑替尼胶囊的伴随诊断。燃石医学还提供泛甲状腺癌、肺癌、胃肠道肿瘤、前列腺癌、乳腺癌、淋巴瘤等多种肿瘤基因检测服务。

(3) 竞争优势

研发优势：燃石医学针对不同癌种和临床场景开发了32种检测产品，涉及肿瘤靶向药伴随诊断、肿瘤早期诊断、肿瘤敏感性检测等多个应用场景。以ctDNA甲基化分析方法brELSA为例，燃石医学与上海胸科医院、北京协和医院开展研究的检测结果显示：该技术针对I、II、III期非小细胞肺癌敏感性分别达到64%、80%、87%，特异性达到96%，临床应用价值明显。

资源优势：燃石医学通过与医院合作，获取渠道资源。燃石医学检测产品已覆盖全国400家医院，通过推广肿瘤用药指导服务，为患者提供肿瘤预后监测服务，不断积累样本数量，持续研发升级。另外，燃石医学还与阿斯利康、安捷伦、凯杰等制药巨头达成合作，利用其

技术资源与市场资源，推广靶向药物伴随诊疗服务。

5.3.2.7 海普洛斯

(1) 公司介绍

深圳海普洛斯生物科技有限公司（以下简称“海普洛斯”）成立于2014年，是一家基因检测公司，致力于融合液体活检、基因测序、大数据服务等多种先进技术应用研究，聚焦肿瘤患者诊疗管理。

从企业融资情况来看，2014年12月，海普洛斯获得北京磐谷创投1,000万元的天使投资；2016年5月，海普洛斯宣布已经完成5,000万元的A轮融资；2018年6月，海普洛斯宣布获得2.7亿元B轮融资，由深创投领投，软银中国、优选资本、磐谷创投跟投。

(2) 液体活检产品

海普洛斯提供基于 NGS 和 ddPCR 平台研发指导肿瘤临床用药的多种基因检测服务，涉及实体肿瘤、肺癌、消化肿瘤及乳腺癌多个癌种，通过检测服务为患者提供肿瘤治疗用药指导、疗效监测、预后预警等服务（见图 5-10）。

图 5-10 深圳海普洛斯生物科技核心业务

肿瘤名称	产品
实体瘤	<ul style="list-style-type: none"> • 肿瘤临床用药WESPLus全外显子组基因检测 • 肿瘤临床用药605基因检测
肺癌	<ul style="list-style-type: none"> • 肺癌基础版11基因检测 • 肺癌专项90基因检测 • 耐药突变基因检测
消化肿瘤	<ul style="list-style-type: none"> • 消化道肿瘤51基因检测
乳腺癌	<ul style="list-style-type: none"> • 乳腺癌37基因检测
-	<ul style="list-style-type: none"> • BRCA1/2 (用于临床BRCA胚系突变和体细胞突变)

来源：企业官网，头豹研究院编辑整理

(3) 竞争优势

数据库优势：海普洛斯注重基因测序数据库建设。2015年海普洛斯与深圳市人民医院莱联合发起“万人癌症基因测序计划”，目前已储存基因样本量过万，覆盖肺癌、乳腺癌、结直肠癌、胃癌、肝癌等多个癌种。

资源优势：海普洛斯通过整合企业内外资源，全面提升研发与服务实力。海普洛斯Illumina NovaSeq6000、HiSeq X Ten、NextSeq500/550系列测序平台和数字PCR平台，打造先进的基因检测中心，已建成深圳研发总部、第三方医学检验所、美国研发中心、海普洛斯基因组中心以及上饶国际精准医疗健康产业园等多个下属机构，进行基因检测技术研发与应用。

5.3.2.8 莱尔生物

(1) 公司简介

莱尔生物医药科技有限公司（以下简称“莱尔生物”）是一家中美合资企业，于2009年在北京成立，主要从事 CTC 检测于临床治疗与诊断方法的高新技术开发，现为万孚生物旗下子公司。

(2) 液体活检核心产品

莱尔生物在液体活检领域主要专注于 CTC 检测,以其研发的 Cytтел®染色体扩增型 CTC 检测产品为核心产品。

图 5-11 莱尔生物液体活检产品

核心产品	技术组成		作用领域
Cytтел®染色体扩增型 CTC检测产品	阴性富集	imFISH检测技术	• 肿瘤患者临床辅助诊断、分期、疗效评价、耐药评估、复发转移监测、预后评估

来源：头豹研究院编辑整理

(3) 竞争优势

投资方助力：莱尔生物的投资方是生物科技龙头企业万孚生物，万孚生物的产业投资加速莱尔生物先进技术的更迭，推动莱尔生物在液体活检行业的发展。在 POCT 技术领域，万孚生物研发投入绝对值多年位居国内 POCT 企业第一位，远超同行业其他上市公司，万孚生物的 POCT 技术赋能莱尔生物的包括液体活检研发，加速液体活检研发进展。

5.3.2.9 诺辉健康

(1) 公司简介

诺辉健康科技有限公司（以下简称“诺辉健康”），于2015年11月成立于杭州，是一家创新型的生物高科技公司，专注于通过生物技术实现对高发癌症的居家早期筛查和基因检

测服务。目前，诺辉健康在北京、杭州、广州均设有医学检验实验室，拥有先进的医学检验设施，能够为用户提供精准、专业、可信赖的肠癌早癌服务。诺辉健康在2016年至2019年期间通过三轮融资，已累计获得超过一亿美元投资。

(2) 液体活检产品

诺辉健康现有四款产品，分别为聚焦于中国人肠癌的居家型筛查产品“常卫清”、粪便隐血居家自测器“噗噗管”、肺癌早期筛查产品“费证清”，以及肠道生态健康多维检测产品“常卫友”。

(3) 竞争优势

创新营销方式：与传统的医疗营销形式不同，诺辉健康凭借自身强硬的技术实力和产品研发能力，与医疗大咖、专业平台合作推广产品，与科研单位、学术机构合作打响产品知名度，与中国癌症基金会、国家癌症中心、中国抗癌协会大肠癌专业委员会、中国医师协会、中国健康促进基金会建立深度融合，积极推广早癌筛查项目。

独特商业模式：诺辉健康商业模式是针对高发癌症的居家早筛，以用户体验为中心，从最初产品接触，到获取检测报告，反复优化全流程各个细节都经过反复优化。诺辉健康通过其贴近市场、贴近用户方法，改善用户体验，增强用户的忠诚度，并持续提升企业的运营能力和反应能力，形成独特竞争优势。

5.3.2.10 友芝友医疗

(1) 公司介绍

武汉友芝友医疗科技股份有限公司（以下简称“友芝友医疗”）成立于2011年7月，是一家从事个体化医学诊断产品研发、生产和销售的企业。2016年，友芝友医疗先后获得国新思创、北京坤基医药科技有限公司与磐霖资本的投资。2018年1月，石药集团以收购、

增资方式以 2.04 亿元获得友芝友医疗 37%的股权。

友芝友医疗拥有 ARMS—PCR 荧光定量 PCR、多重 SNP 荧光定量 PCR、分子质谱及循环肿瘤细胞检测等多种技术平台，研发、生产多种分子诊断产品、肿瘤伴随诊断产品与液体活检相关产品，目前已有 12 个分子诊断试剂盒通过 NMPA III 类医疗器械注册审批。

(2) 液体活检产品

CTC 检测设备：友芝友医疗的 CTC 检测设备 CTCBIOPSY 通过使用高分子材料微孔滤膜过滤装置，快速分离、富集外周血中的 CTC，利用不同细胞的物理和形态学差异进行分离、染色，通过平台分析输出检测结果（见图 7-2）。

图 5-12 友芝友医疗 CTC 检测设备--CTCBIOPSY



来源：企业官网，头豹研究院编辑整理

检测试剂盒：友芝友医疗的检测试剂盒涉及肿瘤靶向药物基因检测、心血管药物基因检测与代谢类基因检测三大类型，包括 8 个检测试剂盒产品，具体如下（见图 5-12）：

图 5-13 友芝友医疗核心产品

产品类型	具体产品
肿瘤靶向药物基因检测产品	人类EGFR基因突变检测试剂盒
	人类EML4-ALK融合基因检测试剂盒
	人类ROS1基因融合检测试剂盒
心血管药物基因检测产品	人类SLCO1B1&APOE基因多态性检测试剂盒
	人类CYP2C19基因多态性检测试剂盒
	人类CYP2C9&VKORC1基因多态性检测试剂盒
代谢类基因检测产品	人类ALDH2基因多态性检测试剂盒
	人类MTHRF基因多态性检测试剂盒

来源：企业官网，头豹研究院编辑整理

(3) 竞争优势

研发优势：注重技术积累和人才引进是友芝友医疗保持研发活力的重要方式。从技术积累来看，以检测仪器为例，CTCBIOPSY 是中国首个获得 NMPA II 类注册证的 CTC 检测仪器，已完成两万多例临床数据验证。友芝友医疗通过技术积累和临床数据，持续提升企业研发技术。从人才支持来看，友芝友医疗现拥有全职研发人员 80 余人，其中有 3 名海归领军人物，多名专家入选湖北省“千人计划”、武汉市“3551 光谷人才计划”和国家引智计划。

除专注恶性肿瘤早期诊断、复发检测产品开发，友芝友医疗开展肿瘤和免疫治疗的双靶向药物开发，利用双抗体嵌合技术研发肿瘤治疗性双抗体，目前已有 2 款相关产品及 2 个在研项目（见图 5-14）。

图 5-14 友芝友医疗双抗药物研发情况

产品名称	适应群体
注射用重组抗HER2和CD3人源化双特异性抗体	用于HER2表达阳性乳腺癌和胃癌患者
住着用重组抗EpCAM和CD3人鼠嵌合双特异性抗体	用于EpCAM表达阳性结直肠和卵巢癌等恶性腹水患者
Y111-PDL1 x CD3	用于治疗PD-L1阳性肿瘤
YBODY	非对称结构抗体 细胞免疫疗法

来源：企业官网，头豹研究院编辑整理

头豹研究院简介

- 头豹研究院是中国大陆地区首家 B2B 模式人工智能技术的互联网商业咨询平台，已形成集行业研究、政企咨询、产业规划、会展会议行业服务等业务为一体的一站式行业服务体系，整合多方资源，致力于为用户提供最专业、最完整、最省时的行业和企业数据库服务，帮助用户实现知识共建，产权共享
- 公司致力于以优质商业资源共享为基础，利用大数据、区块链和人工智能等技术，围绕产业焦点、热点问题，基于丰富案例和海量数据，通过开放合作的研究平台，汇集各界智慧，推动产业健康、有序、可持续发展



四大核心服务:

企业服务

为企业提供定制化报告服务、管理咨询、战略调整等服务

云研究院服务

提供行业分析师外派驻场服务，平台数据库、报告库及内部研究团队提供技术支持服务

行业排名、展会宣传

行业峰会策划、奖项评选、行业白皮书等服务

园区规划、产业规划

地方产业规划，园区企业孵化服务



报告阅读渠道

头豹科技创新网 —— www.leadleo.com PC端阅读全行业、千本研报



头豹小程序 —— 微信小程序搜索“头豹”、手机扫右侧二维码阅读研报



图说



表说



专家说



数说

详情请咨询



客服电话

400-072-5588



上海

王先生：13611634866

李女士：13061967127



南京

杨先生：13120628075

唐先生：18014813521



深圳

李先生：18916233114

李女士：18049912451