



【肠癌早筛系列专题报告】基于 DNA 的筛查技术引领肠癌

早筛迈入新时代

2019.5.13

赵巧敏(分析师) 胡家嘉(研究助理)

电话: 020-88836110

邮箱: zhaoqm@gzgzhs.com.cn hu.jiajia@gzgzhs.com.cn

执业编号: A1310514080001 A1310117100002

- **本篇报告亮点:** 全市场首篇肠癌早筛行业专题研究报告。
- **结直肠癌发病率和死亡率较高, 肠癌早筛能有效提高治愈率**
 - 1、结直肠癌是发生在胃肠道的高发病率和死亡率的常见癌症。全球结直肠癌发病率高居肿瘤第 2 位, 死亡率位居第 3 位。
 - 2、肠癌早筛能大幅降低死亡率(肠癌 IV 期的 5 年存活率仅为 5%-7%, 而 0/ I 期超过 90%) 和减少治疗成本。
- **肠癌早筛技术不断迭代, DNA 检测技术将引领行业发展潮流。**
 - 1、肠癌早筛技术开端: 敏感性高但具有侵入性的结肠镜检查。
 - 2、肠癌早筛技术发展: 非侵入性但敏感性较低的 FOBT/FIT 技术。
 - 3、肠癌早筛技术创新: 基于 DNA 的肠癌早筛技术诞生。DNA 早筛技术将引领行业发展潮流。
- **国外肠癌早筛新技术正处快速发展期, Exact Sciences 为行业龙头**
 - 1、欧美重视肠癌早筛的普及, DNA 筛查技术正处快速发展期。(1) 欧美从上世纪末就开始发布肠癌早筛指南, 2016 年美国目标人群肠癌筛查率高达 67.3%。(2) 美国: 基于粪便 DNA 的筛查技术已经获批上市并纳入医保; 欧洲: 市场相对保守, FIT 技术居多, 部分企业率先布局基于 DNA 的肠癌筛查。
 - 2、竞争格局: 国外多家企业布局基于 DNA 的肠癌早筛技术。Exact Sciences、Epigenomics AG 的产品已通过 FDA 批准上市。
 - 3、行业龙头: Exact Sciences 重视技术研发和销售推广。(1) 多年钻研实现技术突破, Cologuard 的高敏感性是其核心竞争力; (2) Cologuard 成功纳入多个推荐指南和医保, 企业重视对销售推广的布局。
- **国内肠癌早筛行业方兴未艾, 拥有优势产品、率先获批上市且销售能力强的企业将突出重围**
 - 1、国内肠癌早筛行业处于起步期, 多方应努力解决行业发展的制约因素。(1) 我国结直肠癌早筛渗透率低, 各界应加大宣传提高肠癌早筛的普及。(2) 传统肠癌筛查技术仍是主流, 应尽早将 DNA 早筛技术纳入医保推动行业发展。
 - 2、多个驱动因素作用下, 预计我国 2023 年基于 DNA 的肠癌早筛技术市场空间约为 38 亿元。(1) 技术创新、政策鼓励和资本支持共同驱动肠癌早筛行业迅速发展。(2) DNA 筛查技术引领行业发展潮流, 在中性情况下, 预计我国 2023 年基于 DNA 的肠癌早筛市场空间约为 38 亿元。
 - 3、竞争格局: 多家企业争相进入基于 DNA 技术的“新蓝海”。多款基于 DNA 的肠癌筛查产品已获得国家药监局批准。
 - 4、拥有优势产品、率先获批上市且销售能力强的企业将突出重围。
- **关注企业: 康立明生物、诺辉健康**
 - 1、康立明生物。康立明生物立足于肠癌早筛技术的研发, 核心产品“长安心”是首款国家药监局批准的粪便 DNA 肠癌检测试剂盒。
 - 2、诺辉健康。拥有基于粪便 FIT-DNA 的肠癌早筛产品, “常卫清”在 2018 年 5 月进入国家创新医疗器械审评绿色通道。
- **风险提示:** 医药行业政策变化的风险, 行业竞争格局加剧的风险。

相关报告:

- 1、开启肿瘤早筛新纪元, 液态活检蓄势待发
- 2、新技术突破传统微生物检测瓶颈, NGS 引领变革
- 3、Exact Sciences: 肠癌早筛龙头企业的强势崛起与成功启示
- 4、探究疾病激励, 回归诊断价值, 病理爆发“理”所当然

广证恒生

做中国新三板研究极客





目录

图表目录.....	3
1. 结直肠癌发病率和死亡率较高，肠癌早筛能有效提高治愈率.....	4
1.1 结直肠癌：发生在胃肠道的高发病率和死亡率的常见癌症.....	4
1.2 肠癌早筛能大幅提高癌症治愈率和减少治疗成本.....	5
2. 肠癌早筛技术不断迭代，DNA 检测技术将引领行业发展潮流.....	6
2.1 肠癌早筛技术开端：敏感性高但具有侵入性的结肠镜检查.....	6
2.2 肠癌早筛技术发展：非侵入性但敏感性较低的 FOBT/FIT 技术.....	7
2.3 肠癌早筛技术创新：基于 DNA 的肠癌早筛技术诞生.....	8
3. 国外肠癌早筛新技术正处快速发展期，Exact Sciences 为行业龙头.....	9
3.1 欧美重视肠癌早筛的普及，DNA 筛查技术正在快速发展期.....	9
3.2 竞争格局：多家企业布局基于 DNA 的肠癌早筛技术.....	10
3.3 行业龙头：Exact Sciences 重视技术研发和销售推广.....	11
3.3.1 多年钻研实现技术突破，Cologuard 的高敏感性是其核心竞争力.....	11
3.3.2 Cologuard 成功纳入多个推荐指南和医保，企业重视对销售推广的布局.....	12
4. 国内肠癌早筛行业方兴未艾，拥有优势产品、率先获批上市且销售能力强的企业将突出重围.....	12
4.1 国内肠癌早筛行业处于起步期，多方应努力解决行业发展的制约因素.....	12
4.1.1 我国结直肠癌早筛渗透率低，各界应加大宣传提高肠癌早筛的普及.....	12
4.1.2 传统肠癌筛查技术仍是主流，应尽早将 DNA 早筛技术纳入医保推动发展.....	14
4.2 多个驱动因素作用下，预计我国 2023 年基于 DNA 的肠癌早筛技术市场空间约为 38 亿元。.....	14
4.2.1 技术创新、政策鼓励和资本支持共同驱动肠癌早筛行业迅速发展.....	14
4.2.2 DNA 筛查技术引领行业发展，预计我国 2023 年基于 DNA 的肠癌早筛技术市场空间约为 38 亿元。.....	17
4.3 竞争格局：多家企业争相进入基于 DNA 技术的“新蓝海”.....	19
4.4 拥有优势产品、率先获批上市且销售能力强的企业将突出重围.....	20
5. 关注企业：康立明生物、诺辉健康.....	20
5.1 康立明生物：拥有首个国家药监局批准的粪便 DNA 肠癌检测试剂盒：“长安心”.....	20
5.2 诺辉健康：拥有基于粪便 FIT-DNA 的肠癌早筛产品.....	21
风险提示.....	22



图表目录

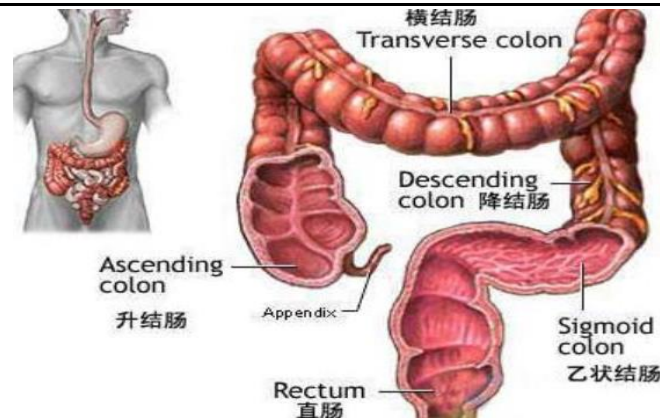
图表 1 结直肠癌的发生部位	4
图表 2 2018 年全球新发癌症的发病率 TOP5	4
图表 3 2018 年全球新发癌症的死亡率 TOP5	4
图表 4 美国联合癌症委员会 (AJCC) 结直肠癌的分期法	5
图表 5 肠癌早筛行业发展历程	6
图表 6 多种肠镜对比	7
图表 7 gFOBT 的检测步骤	8
图表 8 gFOBT 与 FIT 检测方法特点对比	8
图表 9 多种肠癌筛查技术敏感性与特异性的对比	9
图表 10 ACS 2018 版结直肠癌筛查指南	10
图表 11 国外布局肠癌早筛的企业及其产品情况	11
图表 12 Cologuard 与 FIT 的敏感性比较	11
图表 13 Cologuard 陆续进入各医疗组织的结直肠癌筛查指南和质量措施	12
图表 14 中国结直肠癌发病病例的增长情况	13
图表 15 中国结直肠癌死亡病例的增长情况	13
图表 16 英国与中国癌症筛查的宣传对比	13
图表 17 2014-2018 年 Exact Sciences 营业收入	14
图表 18 qPCR 与 NGS 的详细比较	15
图表 19 我国“精准医疗”的发展历程	16
图表 20 国内获得融资的肠癌早筛企业	17
图表 21 传统肠癌早筛技术的缺点分析	18
图表 22 2023 年基于 DNA 的肠癌早筛技术市场空间的敏感性分析	19
图表 23 预计我国基于 DNA 的肠癌早筛技术 2023 年市场空间达 18-64.8 亿元	18
图表 24 国内涉及基于 DNA 的肠癌早筛技术企业的产品情况	19
图表 25 康立明生物共获得四轮融资	20
图表 26 “长安心”与 Cologuard 的比较	21
图表 27 诺辉健康共获得多轮融资	21
图表 28 “常卫清”与传统筛查技术的比较	21

1. 结直肠癌发病率和死亡率较高，肠癌早筛能有效提高治愈率

1.1 结直肠癌：发生在胃肠道的高发病率和死亡率的常见癌症

结直肠癌是发生在胃肠道的常见癌症，发病原因大多与不良生活习惯及老化有关。结直肠癌，又称为大肠癌、直肠癌、大肠直肠癌、结肠直肠癌、或肠癌，是源自结肠或直肠（为大肠的一部分）的癌症。结直肠癌早期症状不明显，但随着癌症发展，会出现便血、排便习惯改变、腹部包块、骨盆或下腹持续疼痛、体重减轻等症状。大部分的结直肠癌源于生活习惯及老化，少部分则因为遗传疾病。结直肠癌的风险因子包括饮食、肥胖、抽烟、运动量不足。某些家族遗传性的疾病如结直肠息肉综合症和遗传性非息肉症结直肠癌可能造成结直肠癌，但这些遗传性疾病在结直肠癌所有病例中比例不到 5%。

图表 1 结直肠癌的发生部位



资料来源：公开资料、广证恒生

结直肠癌在全球癌症中发病率第三、死亡率第二，在我国癌症中发病率第三，死亡率第五。根据 WHO 发布的 2018 年《全球癌症报告》数据显示，全球结直肠癌的发病率（发病病例占癌症发病总病例的比率）为 10.2%，位于第三位；死亡率（死亡病例占癌症死亡总病例的比率）为 9.2%，位于第二位。在中国，根据国家癌症中心最新发布的全国癌症统计数据，2014 年中国结直肠癌的发病率位于第三位，发病病例数占全世界发病总例数的 18.6%；死亡率位于第五位，死亡病例数占全世界死亡总例数的 20.1%，发病病例数及死亡病例数均居全球第 1 位。

图表 2 2018 年全球新发癌症的发病率 TOP5

癌症类型	发病率	发病病例数
肺癌	11.6%	209.4 万
乳腺癌	11.6%	208.9 万
结直肠癌	10.2%	180 万
前列腺癌	7.1%	130 万
胃癌	5.7%	100 万

资料来源：《全球癌症报告》、广证恒生

图表 3 2018 年全球新发癌症的死亡率 TOP5

癌症类型	死亡率	死亡病例数
肺癌	18.4%	180 万
结直肠癌	9.2%	88.1 万
胃癌	8.2%	78.3 万
肝癌	8.2%	78.2 万
乳腺癌	6.6%	62.7 万

资料来源：《全球癌症报告》、广证恒生

1.2 肠癌早筛能大幅提高癌症治愈率和减少治疗成本

0/I 期结直肠癌的 5 年存活率高达 90% 以上，而 IV 期的 5 年存活率仅为 5%-7%，早期筛查能大幅降低肠癌死亡率。结直肠腺瘤的癌变通常耗时 10 年左右，所以即使结直肠癌的发病率和死亡率较高，患者也有足够的时间通过筛查和随后的腺瘤摘除手术阻断其癌变过程，即结直肠癌的早期治疗成功率很高（肠癌 0/I 期的 5 年存活率超过 90%）。然而，如果没有进行肠癌早筛，患者往往到了癌症晚期才会发现自己患癌。此时，这些处于结直肠癌晚期的病人由于缺乏有效的治疗手段难以被治愈（肠癌 IV 期的 5 年存活率仅为 5%-7%）。因此结直肠癌的早期筛查对后续的治疗或预后都非常重要。

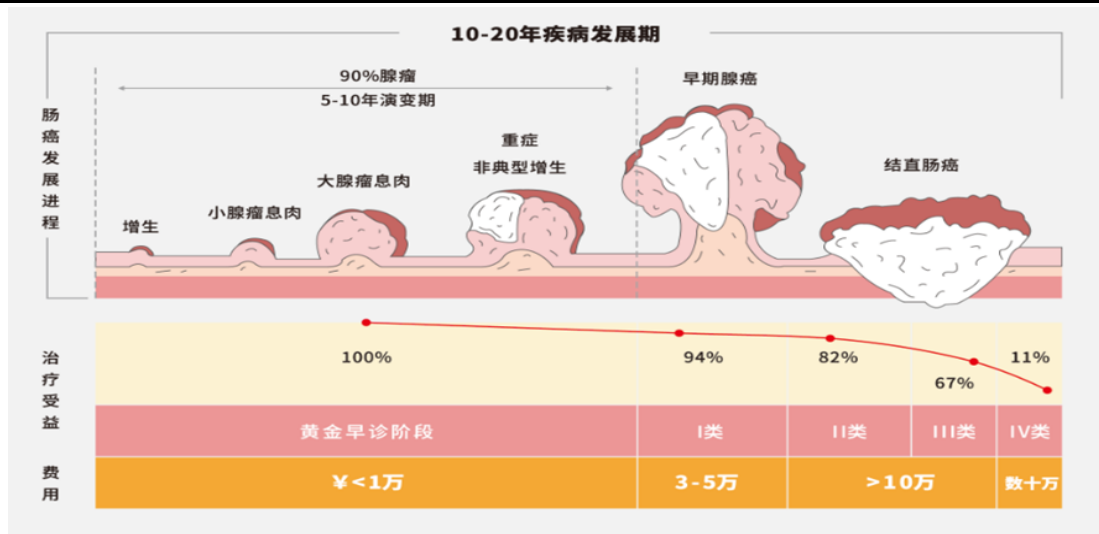
图表 4 美国联合癌症委员会（AJCC）结直肠癌的分期法

分期	描述	5 年存活率
0 期	原位癌，没有局部淋巴结之转移，没有远处转移	>90%
I 期	肿瘤侵犯到黏膜下层或肌肉层，没有局部淋巴结之转移，没有远处转移	
II 期 (A)	肿瘤侵犯穿透肌肉层至浆膜层或无腹膜覆盖之大肠及直肠周围组织，没有局部淋巴结之转移，没有远处转移	60%-85%
II 期 (B)		
III 期 (A)	肿瘤直接侵犯至其他器官，有局部淋巴结之转移，但没有远处转移	25%-65%
III 期 (B)		
III 期 (C)		
IV 期	肿瘤直接侵犯至其他器官，有局部淋巴结之转移和远处转移	5%-7%

资料来源：《New England Journal of Medicine》、广证恒生

早期结直肠癌治疗成本为 3-5 万，而晚期治疗费用往往超过 30 万，及早筛查能节省大量的医疗费用。早期的结直肠癌治疗仅需手术，费用大概在 3-5 万，且术后无需放化疗。但是晚期的结直肠癌治疗除了手术以外还要进行化疗，常用化疗药物为奥沙利铂、氟尿嘧啶等，每次化疗的费用为 8000-15000 元，总治疗费用往往超过 30 万元。所以，及早进行肠癌早筛并发现癌症能大大减少肠癌的治疗费用，减轻患者家庭的负担。

图表 5 结直肠癌的各阶段费用



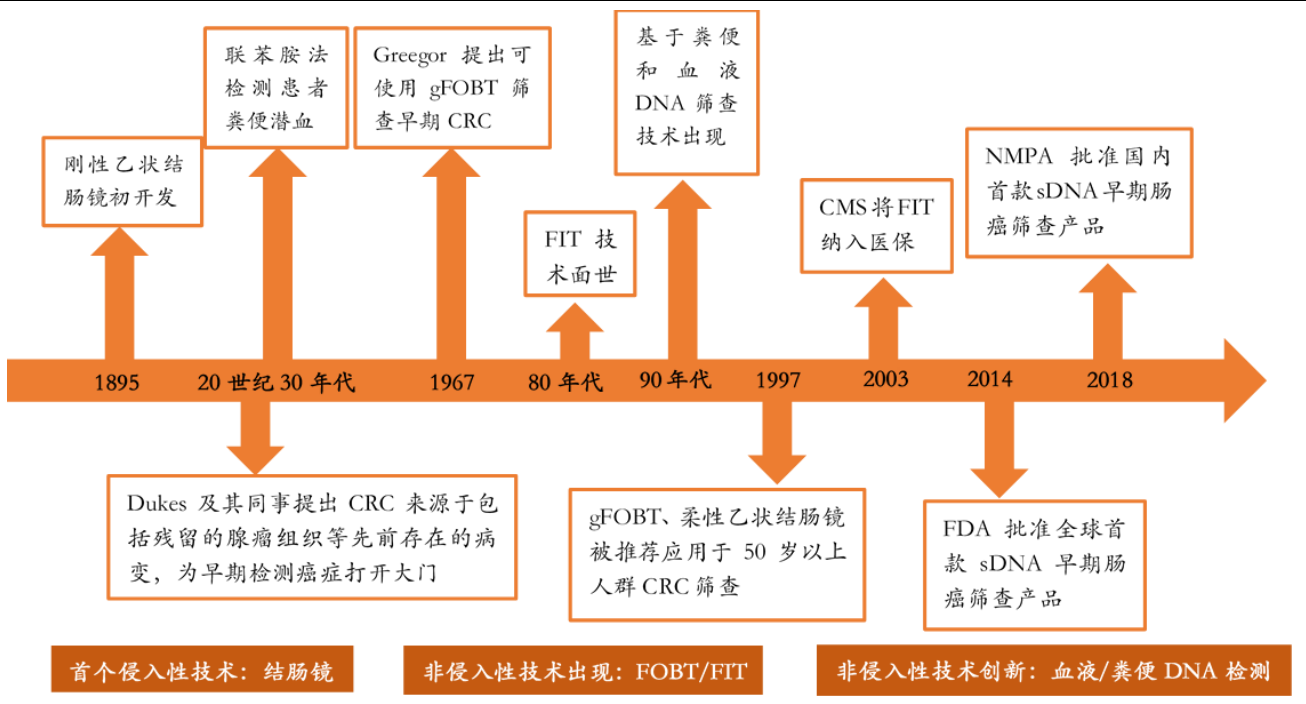
资料来源：艾米森官网、广证恒生

2. 肠癌早筛技术不断迭代，DNA 检测技术将引领

行业发展潮流

肠癌早筛技术不断发展，目前主要有三大筛查技术：结肠镜检查、FOBT/FIT 检测技术、基于血液或粪便 DNA 的筛查技术。（1）1895 年，世界上出现首个肠癌筛查技术：刚性乙状结肠镜。经过数十年的发展，结肠镜技术不断进步。虽然结肠镜是一种较为准确的筛查手段，被誉为“肠癌检查的金标准”，但是该技术的侵入性和肠道准备可能对被检查者造成一定的身心伤害，令许多肠癌风险人群难以耐受或拒绝筛查。（2）1967 年，第一种非侵入性筛查技术 FOBT（粪便潜血试验）被提出。20 世纪 80 年代，FIT 技术（粪便免疫化学试验）问世。这两项技术虽然具有无创、快速等优点，但敏感性较低。（3）20 世纪 90 年代，新一代肠癌筛查技术：基于粪便 DNA（sDNA）或血液 DNA 筛查技术出现。相比于传统肠癌筛查技术，基于 DNA 的肠癌筛查技术同时具备非侵入性和高敏感性的优点，将引领肠癌早筛行业的发展潮流。

图表 5 肠癌早筛行业发展历程



资料来源：Sidney J. Winawer, The History of Colorectal Cancer Screening: A Personal Perspective, 公开资料整理，广证恒生

2.1 肠癌早筛技术开端：敏感性高但具有侵入性的结肠镜检查

最早出现的肠癌筛查技术：结肠镜检查已发展成为肠癌诊断“金标准”，但其侵入性会影响人群筛查依从性。1895 年，首个肠癌筛查技术：刚性乙状结肠镜出现。20 世纪 30 年代，刚性乙状结肠镜首次用于临床肠癌筛查。然而这项技术给检查者造成伤害较大且不易操作，并未被推广。20 世纪 70 年代初，改良后的结肠镜：纤维内窥镜技术被正式应用于临床。1996 年后，肠癌筛查有效性被证明，世界逐渐形成在人群中进行肠癌早筛的共识，而柔性乙状结肠镜被多个指南纳入了推荐方法。现代结肠镜有可视化、可行切除、可取病变活检的特点，高敏感性的特点使其成为肠癌诊断的“金标准”。目前，结肠镜作为诊断方



法无法被其他方法替代。但总体上，现代结肠镜检查依然具有不少缺点：侵入性、肠道准备繁琐、有创伤风险，人群筛查依从性较低，禁忌症人群无法进行此项检测。这在一定程度上阻碍了肠癌早筛的推进。尽管新出现的无痛肠镜、CT 仿真结肠镜可以降低部分不适感，但各有缺点，无法取代传统结肠镜检查。所以，肠癌早筛在人群中的渗透仍需非侵入性检测手段的支持。

图表 6 多种肠镜对比

肠镜种类	检查范围	检测病症	肠道准备	检查时间	创伤性及其他风险	禁忌症
纤维/电子结肠镜	从直肠到盲肠 可取病变活检	可检测全结肠病变	检查前 3 天开始准备，包括饮食准备并停药 检查前需服泻剂，有时需要洗肠	10-30 分钟	肠穿孔、肠出血风险，且部分患者难以达到盲肠末端	严重心肺功能不全 肠腔狭窄者如孕妇 高龄或严重心脑血管疾病不耐受者 肠穿孔、肛门、直肠有炎症或疼痛性病灶不耐受者等
无痛肠镜	同纤维结肠镜	同纤维结肠镜	同纤维结肠镜	20-30 分钟 (术前观测时间长)	创伤风险小于结肠镜 使用中枢神经抑制剂	除纤维结肠镜禁忌症外，患有严重呼吸系统疾病、肝功能衰竭者不适用
乙状结肠镜	从直肠到乙状结肠 可取活检	仅可检测到下位结肠病变	检查前 1 小时需灌肠清洁肠腔	短于结肠镜	创伤性小于结肠镜	同纤维结肠镜
CT 仿真结肠镜	全结肠范围，但不能取病变活检	可检测全结肠范围，但难检测扁平类息肉病变，不能取活检，	需提前服泻剂 检查前肌注肠道解痉药并经肛门注入适量空气	10 分钟内	无创	无明显禁忌症

资料来源：公开资料整理、广证恒生

2.2 肠癌早筛技术发展：非侵入性但敏感性较低的 FOBT/FIT 技术

FOBT 在 20 世纪 30 年代首次出现，gFOBT 由于技术更成熟逐渐被广泛应用。20 世纪 30 年代，联苯胺 FOBT 技术成功研发并成为首个无创肠癌筛查技术。然而，这项技术并不成熟，检测敏感性极低，且联苯胺对使用者具有致癌性。20 世纪 70 年代，愈创木脂法 FOBT 技术 (gFOBT) 出现并逐渐被广泛应用。1973 年，gFOBT 家用试剂卡筛查结合结肠镜诊断和治疗的组合推动了第一次针对肠癌筛查的 RCT 验证。1996 年报告期结束后，gFOBT 筛查的有效性成功获得认可，各肠癌筛查指南逐渐将 gFOBT 纳入推荐方法。虽然 gFOBT 筛查价格便宜，但存在几点缺陷：（1）饮食限制。愈创木脂法容易受摄入食物及药品的干扰而使试剂变色，假阳性率高，因此需要提前三天控制饮食和停止服用部分药品；（2）敏感性低。尽管技术有所改进，但目前 FOBT 方法的敏感性仍然较低；（3）采样次数过多。因为血红素检测未必能检测到每次微小出血，所以 FOBT 试验一般需要采集三个样本。

图表 7 gFOBT 的检测步骤



资料来源：美国国家医学图书馆、广证恒生

FIT（粪便免疫化学试验）肠癌筛查技术出现，与 FOBT 技术相比存在明显优势。由于 gFOBT 方法存在不少缺陷，20 世纪 80 年代 FIT 技术初次被提出。FIT 是通过检测血红蛋白的珠蛋白成分来检测粪便潜血，主要应用针对珠蛋白成分的抗体来检测。相较 gFOBT，FIT 方法主要有几个优点：（1）不受饮食干扰。由于 FIT 可特异性地检测人血红蛋白中的珠蛋白，因而不受饮食限制，此外也不受药物限制。（2）FIT 更能特异性地检测出下消化道的初血。（3）所需样本数少，增加患者依从性。gFOBT 检测需要 3 个样品，FIT 仅需 1-2 个样品。另外，Van Rossum 等人研究发现，60% 的受检者能坚持 FIT 检测，但仅 47% 受测者能坚持 FOBT 检测；（4）检测敏感性高于 FOBT。有研究显示 FIT 对结直肠癌的检出率可提高 2 倍，对晚期腺瘤检出率可提高 4 倍。不过 FIT 也存在部分问题：（1）敏感性仍有提高空间。FIT 对结直肠癌敏感性区间大，最低仅 73%，对于癌前病变如息肉等检测敏感性更低。（2）价格高于 gFOBT。gFOBT 常用产品 Hemocult HSENSA（Beckman Coulter）价格为每盒\$127.03/100 条，而 FIT 常用产品 Second Generation FIT（Pinnacle BioLabs）售价为每盒\$24.99/两支，价格略高于 gFOBT 方法。

图表 8 gFOBT 与 FIT 检测方法特点对比

检测方法	检测对象	检测试剂	样品数	检测出血部位	肠道准备	敏感性	特异性
gFOBT	血红素	愈创木脂等化学试剂	3	胃至肠道	有	62%-79%	87%-96%
FIT	红细胞珠蛋白	针对珠蛋白的特异性抗体	1-2	下消化道	无	73%-92%	91%-97%

资料来源：《中国结直肠癌筛查的研究历史 现状与展望》、公开资料、广证恒生

2.3 肠癌早筛技术创新：基于 DNA 的肠癌早筛技术诞生

基于粪便 DNA 的肠癌筛查技术在 90 年代开始研发，各阶段敏感性远高于 FIT。20 世纪 90 年代，Exact Sciences 公司率先专注于粪便 DNA 肠癌筛查技术的研发。该技术基本原理是：检测肠粘膜脱落进入粪便的发生癌前病变的细胞中的异常 DNA。在粪便样品收集并运输到检测中心后，检测人员通过采用 DNA 提取和分离技术提取所需 DNA，通过 DNA 检测技术筛查出早期肠癌。与 FIT/gFOBT 技术对比，基于粪便 DNA 的筛查技术有两个显著优点：（1）粪便 DNA 技术有更高的筛查依从性。gFOBT 和 FIT 检测需要每年进行一次检测，这导致了较差的年度依从性(31%-53%)，其中超过三年的年度依从性仅为 31%，而根据 Exact Sciences 发表在 USMD 上的研究，基于 sDNA 的 Cologuard 产品一年依从性为 88.3%。（2）粪便 DNA 技术



在肠癌筛查各阶段都较 FIT 有更高的敏感性，而且 FIT 遗漏了 95% 的更易导致肠癌的无柄锯齿状腺瘤。尽管 sDNA 技术优势明显，但也存在短板：（1）特异性较低。sDNA 相比于 FIT 特异性略低。（2）价格相对较高。以 Cologuard 为例，加入医保后价格为 \$97 一次，相对 FIT 技术 \$24.99 两次的价格更为昂贵。

基于血液 Septin9 基因甲基化检测的技术也可提供更舒适的检测体验，但上市产品敏感性低于粪便 DNA 技术。基于血液 DNA 检测主要原理是癌细胞中抑癌基因被甲基化，释放到外周血中，通过检测游离 DNA 中甲基化基因即可做到早期肠癌筛查。以博尔诚的思博定为例，基于血液 Septin9 基因甲基化检测只需抽取 10ml 静脉血，通过预约进行静脉采血，中心检验所通过对血样进行检测分析出具报告。基于血液的 DNA 检测筛查，相较粪便检测方法有以下优点：（1）在取样舒适性和便捷程度上有明显优势，并且因此带来更好的依从性。（2）对肠癌检测的敏感性高于 FIT/FOBT 技术。然而该技术仍存在部分问题：（1）敏感性低于粪便 DNA 技术。获国家药监局批准的“思博定”敏感性为 76.6%，低于 Cologuard 对肠癌的敏感性 92%。（2）对前期病变检出率低。有研究发现血液 Septin9 基因甲基化在结直肠腺瘤、息肉检测中检出率低，使单独使用该法筛查肠癌癌前病变临床意义受限。基于血液 DNA 的筛查手段仍需技术突破。

图表 9 多种肠癌筛查技术敏感性与特异性的对比

检测类型	敏感性	特异性
血液 Septin9 甲基化检测（思博定）	76.6%	95.9%
粪便 DNA 检测（Cologuard）	92%	87%
FIT	74%	94%
结肠镜	95%	90%

资料来源：公司官网、《Cologuard White Paper》、Colorectal cancer development and advances in screening、广证恒生

基于 DNA 的肠癌筛查技术虽仍需和结肠镜配合使用，但是能更好推进人群进行肠癌早筛，所以渐渐成为行业发展趋势。虽然新肠癌筛查筛查技术提升了舒适度，且具备较高的敏感性，但这些技术均只能作为前期筛查手段，不能作为诊断依据。若检测结果为阳性，患者还需进一步做结肠镜检查来确诊是否患有结直肠癌或其他肠道病变。但综合来看，在世界各国越来越认识到肠癌早筛的重要性的前提下，具有高敏感性、较为方便的 DNA 检测技术能更好地在人群中推广肠癌早筛，逐渐成为行业发展趋势。

3. 国外肠癌早筛新技术正处快速发展期，Exact Sciences 为行业龙头

3.1 欧美重视肠癌早筛的普及，DNA 筛查技术正在快速发展期

欧美从上世纪末就开始发布肠癌早筛指南，促进人们逐步养成肠癌筛查意识，2016 年美国肠癌筛查率达 67.3%。自 1996 年医学界验证了肠癌早筛的有效性后，美国和欧洲癌症协会等相关组织开始在人群中推广肠癌早筛。（1）美国通过 ACS（美国癌症协会）等权威机构不断完善肠癌早筛推荐指南，指导 50-75 岁人群选择合适的方式开始肠癌筛查。在推行了近 20 年的肠癌早筛后，美国人群已具有较强的筛查意识。根据 CDC 数据，2016 年美国目标人群的筛查覆盖率超过 67.3%，意味着美国肠癌早筛市场已具有一定规模。

（2）欧洲的典型代表英国则通过 BCSP（大肠癌筛查项目）向全国目标人群免费提供每两年一次的家庭用体外筛查试剂，根据 NHS（英国国家医疗服务体系）数据，2012-2015 年英国目标人群中肠癌筛查覆盖率超 50%。

图表 10 ACS 2018 版结直肠癌筛查指南

建议筛查人群	筛查方法	检查频率	首次加入指南时间
45-75 岁的男/女性	gFOBT	每年 1 次	1998
	FIT	每年 1 次	2006
	sDNA	每 3 年 1 次	2008
	结肠镜检查	每 10 年 1 次	1998
	CT 结肠镜检查	每 5 年 1 次	2008
	柔性乙状结肠镜检查	每 5 年 1 次	1998

资料来源：ACS、广证恒生

基于 DNA 检测技术获批上市并纳入医保，美国市场已进入 DNA 检测的新阶段。除了检测技术走在前列，美国肠癌早筛市场的发展也更为超前。Exact Sciences 的粪便 DNA 技术 Cologuard 与 Epigenomics AG 的血液 Septin9 技术 Epi ProColon 在 2014、2016 年相继上市。除了上文提到粪便 DNA 技术被纳入多个筛查指南，CMS 在 2014 年末将粪便 DNA 技术 Cologuard 纳入医保。2015 年，Cologuard 销量呈现爆发式增长，公司营业收入 3943.7 万美元，同比增长 2093%，并在之后保持 70% 以上的增速，2018 年营业收入达 4.54 亿美元。血液 Septin9 甲基化检测产品 Epi ProColon 上市稍晚，在产品上市第一年公司北美的产品销售收入达 153.6 万欧元。整体来看美国 DNA 肠癌早筛技术市场正在快速发展。

欧洲市场需求端态度略为保守，但领先企业已布局新肠癌早筛技术。相较美国对新技术的积极推进，欧洲医疗机构对新技术加入指南的态度略显保守，目前欧盟和英国的结直肠癌筛查指南还未加入 DNA 检测技术。以英国为例，由于 DNA 筛查技术费用高，英国政府会更关注新技术的长期综合效益。在欧洲布局 FIT 产品的企业相对更多，也有部分企业如德国 Epigenomics AG 较早布局了基于血液 DNA 检测的新技术。

3.2 竞争格局：多家企业布局基于 DNA 的肠癌早筛技术

国外肠癌早筛行业发展较快，基于血液和粪便 DNA 的肠癌早筛技术各有一款获得 FDA 批准上市。国外肠癌早筛龙头企业在肠癌早筛领域已探索多年，研发经验丰富。（1）基于粪便 DNA 肠癌早筛技术的龙头企业：Exact Sciences 自上世纪 90 年代成立起即专注基于 sDNA 肠癌早筛技术的研发，并与梅奥诊所合作研发出首款 FDA 批准的多靶点粪便 FIT-DNA 产品：Cologuard。（2）基于血液 DNA 肠癌早筛技术的龙头企业：Epigenomics AG 则专注于血液 Septin9 甲基化检测技术进行癌症早期筛查的研究，产品 EpiProcolon 是目前唯一通过 FDA 批准的基于血液 DNA 检测的肠癌筛查技术。

多家基因检测企业布局肠癌早筛新技术行业。（1）EDP Biotech 公司专注于研发操作更为简便同时提高精确度的基于血液的蛋白质检测技术，核心产品 Colomarker 产品已通过 CE 批准上市，操作更简便、结果更精确的新产品 Coloplex 计划于 2019 年获得 CE 批准。（2）Volition RX 公司致力于基于血液中核小体肠癌早筛技术研究，切入点新颖。（3）DiaCarta 公司将专利技术 QClamp（XNA 嵌合技术）运用到核心产品 ColoScape 中，该产品在早期结直肠癌的检测中敏感度高于 Cologuard。（5）Genomictree 基于粪便 SDC2-DNA 的肠癌早筛技术 EalyTech 已通过韩国 FDA 批准。

图表 11 国外布局肠癌早筛的企业及其产品情况

企业名	代表技术	产品	项目优势
Exact Sciences	基于粪便 FIT-DNA 肠癌筛查技术	Cologuard	FDA 唯一批准的基于 sDNA 的肠癌筛查技术，已纳入 CMS 医保，多个肠癌筛查指南
Epigenomics AG	基于血液 Septin9 甲基化基因检测筛查技术	Epioprocolon	唯一 FDA 批准基于血液 DNA 检测的肠癌筛查技术
EDP Biotech	基于血液检测，利用 mutiplex 平台机器学习，检测单个患者样本中大量蛋白质	Coloplex	比前一代操作更简便，检测更灵敏
	基于血液蛋白质 CA11-19 的肠癌筛查技术	Colomarker	价格低廉、操作简便、敏感性高于 FIT
Volition RX	基于血液核小体肠癌筛查技术	NuQ	新技术，可能带来更快的速度和更高的精度
DiaCarta	基于血液 ctDNA 肠癌筛查技术	ColoScape	应用全球专利 QClamp (XNA 嵌合技术)
Genomictree	基于粪便 SDC2-DNA 肠癌筛查技术	EarlyTect	韩国首款获韩国药监局批准上市的粪便 DNA 肠癌筛查技术

资料来源：各公司官网、广证恒生

3.3 行业龙头：Exact Sciences 重视技术研发和销售推广

3.3.1 多年钻研实现技术突破，Cologuard 的高敏感性是其核心竞争力

Exact Sciences 凭借多年研究经验成功研发获得 FDA 批准的粪便 DNA 早筛技术：Cologuard。Exact Sciences 公司自 20 世纪 90 年代成立起就专注于开发基于粪便 DNA 检测的肠癌早筛技术。经过多年研究经验的积累，2014 年 8 月 11 日，美国食品和药物管理局(FDA)正式批准 Cologuard 上市，使其成为第一个也是唯一一个获批的基于粪便 DNA 的结直肠癌筛查技术。

创新技术的运用使得产品具有更高的敏感性。Cologuard 利用专有的粪便 DNA 提取和检测技术量化和分析 11 种不同的生物标志物，识别肠癌和癌前病变。除了检测改变的 DNA 生物标志物外，Cologuard 通过嵌入式 FIT 试验提高整体检测能力，并同时检测粪便样本中血液中的血红蛋白。它通过定量等位基因特异性实时定位和信号放大(QuARTS™)分析方法和酶联免疫吸附试验(ELISA)血红蛋白分析方法，能得出每个粪便样本中 DNA 和血液生物标志物改变后的联合分析测试结果。另外，DNA 稳定技术、血红蛋白生物标志物检测和稳定技术使得粪便 DNA 在运输过程中能得到更好的保护。与传统肠癌筛查技术：FIT 相比，Cologuard 在各个阶段的敏感性高出许多，在敏感性上具有很强的竞争力。

图表 12 Cologuard 与 FIT 的敏感性比较

	肠癌 I-IV 期	肠癌 I-II 期	HGD	SSP	AA
Cologuard	92%	94%	69%	42%	42%
FIT	74%	70%	46%	5%	24%

注：肠癌：结直肠癌，HGD：高度异型增生，SSP：无柄锯齿状息肉，AA：晚期腺瘤

资料来源：《New England Journal of Medicine》、广证恒生

3.3.2 Cologuard 成功纳入多个推荐指南和医保，企业重视对销售推广的布局

Cologuard 成功纳入多个肠癌筛查推荐指南和医保。(1) 由于医生在提出筛查建议时需要根据结直肠癌筛查指南和质量措施，Exact Sciences 努力推动 Cologuard 加入到结直肠癌筛查指南以支持医生开立相应处方。例如，2008 年，美国癌症协会（ACS）认可的结直肠癌联合筛查指南将 sDNA 筛查技术作为检测结直肠癌平均风险、50 岁及以上无症状个体的筛查选择。(2) Exact Sciences 积极开展临床研究以助力其纳入医保，极大促进了 Cologuard 的销售。Exact Sciences 在 2012 年 11 月 15 日注册了 Deep-C 临床研究，并于 2014 年在重要刊物上发表研究成果。从临床结果可以看出 Cologuard 在敏感性和特异性都表现较好。2014 年 Cologuard 被纳入美国医疗保险体系，已投保的患者无需自费进行筛查，此次临床研究为其被成功纳入医保助力巨大。(3) 此外，Exact Sciences 与 CMS 进行密切沟通和推广，提高他们对 Cologuard 的认知程度，加快对技术的审核速度。

图表 13 Cologuard 陆续进入各医疗组织的结直肠癌筛查指南和质量措施

时间	内容
2014 年 10 月	美国癌症协会（ACS）更新其结直肠癌筛查指南，特别将 Cologuard 纳入推荐筛查试验
2016 年 6 月	美国国立综合癌症网络（NCCN）更新了其大肠癌筛查指南，将 sDNA 筛查添加到其推荐筛查试验清单中
2016 年 6 月	美国预防服务工作组(USPSTF)发布了一份关于大肠癌筛查的最新建议声明，并对 50 岁至 75 岁之间的大肠癌筛查给出了“A”级评分。该声明包括 Cologuard。
2016 年 10 月	全国质量保证委员会(NCQA)在 2017 年医疗效果数据和信息集(HEDIS)措施中建议潜在患者应每三年使用 Cologuard 进行一次结直肠癌检测
2017 年 4 月	美国医疗保险和医疗补助服务中心(CMS)在医疗保险优势星级评级中加入 Cologuard

资料来源：公司年报、广证恒生

Exact Sciences 在 2018 年与辉瑞建立销售关系，助力未来几年产品销售快速发展。Exact Sciences 积极布局销售推广，在 2018 年与辉瑞达成至 2021 年的合作协议，共同推进 Cologuard 的销售。协议内容包括：(1) 在公司方面，Exact Sciences 的 Cologuard 技术将与辉瑞公司医疗保健关系深度结合以加速 Cologuard 的销售。(2) 在健康系统方面，双方采取行动提高大型医疗系统对 Cologuard 的认知程度。(3) 在营销方面，双方共同通过有效广告和营销来加深人们对 Cologuard 的印象。通过此次销售推广合作，借力辉瑞的平台、渠道及作为全美最大广告客户之一的优势，预计将推动 Cologuard 知名度的快速提升，产品将持续快速发展。

4. 国内肠癌早筛行业方兴未艾，拥有优势产品、率先获批上市且销售能力强的企业将突出重围

4.1 国内肠癌早筛行业处于起步期，多方应努力解决行业发展的制约因素

4.1.1 我国结直肠癌早筛渗透率低，各界应加大宣传提高肠癌早筛的普及

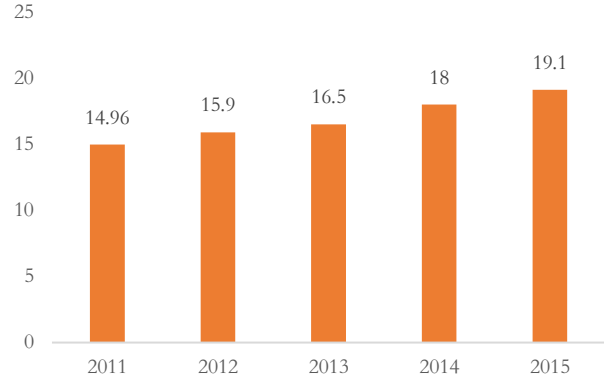
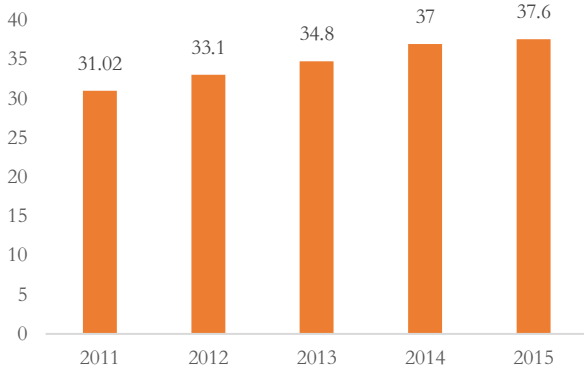
我国的结直肠癌患者日益增多，发病病例和死亡病例均高居全球结直肠癌病例的首位。根据《中国肿瘤》刊登的数据，2011 年中国结直肠癌发病病例数为 31.02 万，死亡病例数为 14.96 万，发病率和死亡率均



居全国癌症病例数第五。到了2015年，中国结直肠癌发病病例数达到37.6万，死亡病例数升至19.1万，发病率已经跃居到全国第三，死亡率仍居全国第五。另外，根据全球癌症报告，2015年全球结直肠癌的发病病例和死亡病例数分别为154.7万和83.4万，即2015年中国结直肠癌发病率数占全球结直肠癌总发病数的24.3%，死亡数占全球22.9%，均居全球首位。

图表 14 中国结直肠癌发病病例的增长情况

图表 15 中国结直肠癌死亡病例的增长情况



资料来源：《中国肿瘤》、国家癌症中心、广证恒生

资料来源：《中国肿瘤》、国家癌症中心、广证恒生

肠癌早筛未得到普及是中国结直肠癌患者持续上升的重要原因，社会各界应采取有效措施加大肠癌早筛的宣传。除了遗传因素和不良的生活、饮食习惯，符合条件的结直肠癌高危人群未及时进行肠癌早筛是结直肠癌发病甚至造成患者死亡的重要原因。在上文的分析中我们提到，结直肠癌早期的5年存活率超过90%，如果患者能及时筛查能大大提高他们患癌之后的治愈率和存活率。然而，我国的肠癌早筛并未得到充分的普及，早筛率不高，这主要有两个原因：（1）结直肠癌高危人群的预防意识薄弱，对结直肠癌的危害性认知不足；（2）我国政府对肠癌早筛的宣传力度不足。

社会各界应采取有效措施加大肠癌早筛的宣传。在肠癌早筛覆盖率较好的欧美地区，肿瘤协会等权威机构推广宣传力度较大。但我国至今的肠癌筛查项目均是在部分地区带有试验性质的试点，囊括人群范围远远不足，筛查渗透率极低，导致我国人群肠癌早筛意识普遍淡薄。所以社会各界应采取有效措施加大肠癌早筛的宣传。（1）在政府层面上，有关部门应采取有效措施在全国范围内进行宣传，如编写相关政策，设立癌症筛查宣传小组并安排人员实地对居民进行走访宣传，拍摄并播放肠癌早筛宣传广告。（2）在社会组织层面上，我国应呼吁更多胃肠道专业人士组建结直肠癌相关协会，与现有协会一道将更多有效的新肠癌筛查技术纳入推荐筛查指南。（3）在企业层面上，企业销售人员应针对医生和消费者进行差异宣传，开展学术推广活动。

图表 16 英国与中国癌症筛查的宣传对比

英国 NHS			中国卫计委		
全国性筛查项目 BCSP	宣传方式 (已验证可增加体外筛查依从性)	成果	筛查试点项目	宣传方式	《中国癌症防治三年行动计划》
全国 GP 登记人群 (1) FOBT/FIT 试剂或肠镜；(2) 免费提供 55 岁一次肠道检查；60-74 每两年一次家用体外检测	1、GP 建议信 2、电话建议 3、面对面探讨健康促进 4、创意宣传(广告、试剂、传单)	实现体外筛查技术依从性：57.61%	筛查试点人群： (1) 40 岁以上高危人群；(2) 病史症状高危因素问卷结合体外检测技术；(3) 不定期提供检测试剂	1、学校主题讲座 2、肿瘤防治宣传周 3、患者教育与义诊咨询活动	癌症防治核心知识知晓率达 60% 重点地区、重点癌症早诊率达到 50%

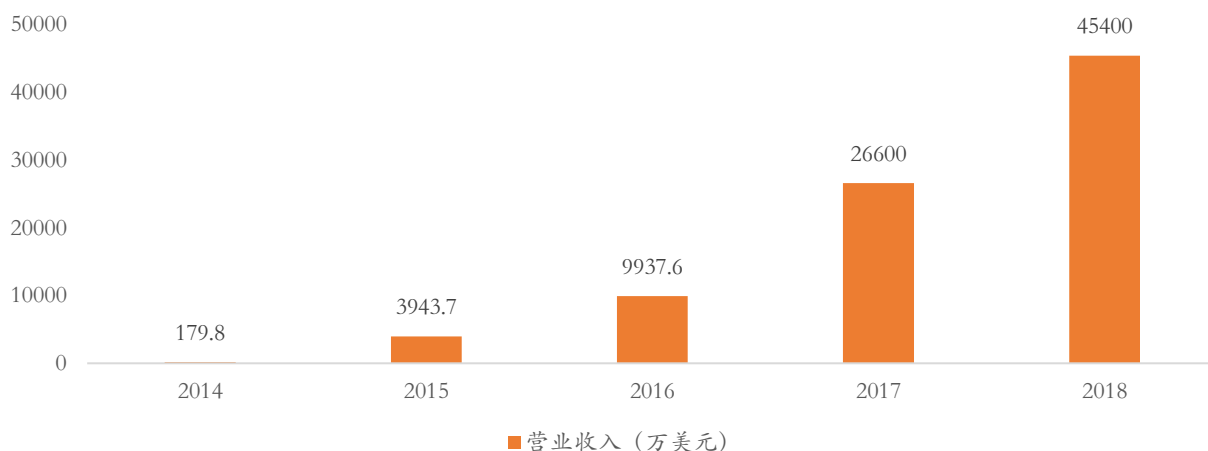
资料来源：NHS 官网、Cancer Research UK 官网、卫计委官网、公开资料整理、广证恒生

4.1.2 传统肠癌筛查技术仍是主流，应尽早将 DNA 早筛技术纳入医保推动发展

国内肠癌早筛行业仍处于起步阶段，传统筛查技术仍为常用肠癌筛查手段。(1) 对于结肠镜检查，1978 年，北京大学第三医院最先将结肠镜检查技术引进国内并在国内开展乙状结肠镜检查，距今仅有 40 年的发展历史。另外，我国部分新型结肠镜检查正在探索，如：无痛肠镜技术、CT 仿真结肠镜，胶囊结肠镜，但各有缺点，无法替代传统结肠镜。(2) 对于 FIT/FOBT，我国粪便潜血试验化学法主要有邻联甲苯胺法、愈创木脂法、匹拉米洞法等。2014 年《中国早期结直肠癌筛查及内镜诊治指南》中 FIT/FOBT 均被推荐作为初筛手段。到了 2016 年，我国食药监局才出台有关 FOBT 筛查技术的指导意见：大便隐血 (FOB) 检测试剂盒 (胶体金免疫层析法) 注册技术审查指导原则。所以总体来说，我国肠癌早筛行业处于起步期，结肠镜检查和 FIT 技术仍是主流筛查技术。但是，目前已有多家企业逐步布局基于 DNA 的肠癌筛查技术，2018 年 11 月 20 日康立明的“长安心”获得国家药监局(NMPA)的三类医疗器械注册证，成为我国首个获批上市的粪便 DNA 肠癌检测试剂盒。因此，未来基于 DNA 的肠癌筛查技术有望成为主流筛查技术。

DNA 筛查技术普遍定价较高，企业与政府应共同推动基于 DNA 的肠癌早筛技术尽早纳入医保。由于技术壁垒较高、敏感性有优势，基于 DNA 的创新筛查技术定价普遍较高，与传统肠癌早筛技术相比缺乏价格优势，在一定程度上限制了行业的发展。医保的覆盖在新技术的推广和销售中作用巨大。以 Cologuard 销售额为例，Cologuard 在 2014 进入 CMS 医保名单后，2015 年之后 Exact Sciences 的营业收入一直保持较高的增长速度。因此，(1) 企业应该针对医保的相关要求对肠癌筛查技术进行改进，进一步提高技术安全性和敏感性以争取早日纳入国家医保，(2) 政府应该主动了解基于 DNA 的肠癌早筛技术对国家肠癌筛查的重要性，加快对基于 DNA 的肠癌早筛技术的医保审核。

图表 17 2014-2018 年 Exact Sciences 营业收入



资料来源：公司年报、广证恒生

4.2 多个驱动因素作用下，预计我国 2023 年基于 DNA 的肠癌早筛技术市场空间约为 38 亿元。

4.2.1 技术创新、政策鼓励和资本支持共同驱动肠癌早筛行业迅速发展

1、技术创新是肠癌早筛行业发展的基石



DNA 生物标志物技术进步大大提高肠癌早筛的准确度。生物标志物 (Biomarker) 是指可以标记系统、器官、组织、细胞及亚细胞结构或功能的改变或可能发生的改变的生化指标, 具有非常广泛的用途。生物标志物技术可用于疾病诊断、判断疾病分期。所以, 在运用 DNA 检测技术到肠癌早筛技术时, 找到对肠癌特异、敏感并且出现频次高的标志物非常重要。在我国, 多个与生物标志物相关的研究计划已被列入国家“973 计划”并得到国家自然科学基金等的支持, 推动我国的 DNA 生物标志物技术迅速发展, 比如康立明的“长安心”是我国首个在中国人群中筛选出的粪便结直肠癌脱氧核糖核酸甲基化标志物批准用于大肠癌辅助诊断的检测产品, 公司在研发“长安心”时是根据国人的身体特征选择生物标志物的。

qPCR、NGS 的运用提高了肠癌早筛的敏感性, 两种技术各有优缺点。荧光定量 PCR 技术 (qPCR) 通过荧光染料或荧光特异性探针, 对 PCR 产物进行标记跟踪, 实时监控反应过程。每扩增一条 DNA 链, 就有荧光染料分子结合到双链 DNA 上或有荧光分子从探针上释放, 实现荧光信号的累积。通过软件对荧光累积信息进行分析 and 计算, 获得待测样品模板的初始浓度。但是, qPCR 技术只能检测已知的序列和处理低目标数量的样品。康立明生物的“长安心”和诺辉健康的“常卫清”运用了该技术。下一代高通量测序技术 (NGS) 可以一次对几十万到几百万条 DNA 分子进行序列测定。在基因组水平上, NGS 可进行从头测序而获得该物种的全长序列, 为后续研究奠定基础; 对已知参考序列的物种进行全基因组重测序可检测新的突变位点, 发现个体差异的分子基础。然而, NGS 实验操作较复杂, 数据分析难度较大, 检测周期长, 成本较高。锐翌生物科技的“常易舒”和鹏远基因的“常乐思”运用了该技术。

图表 18 qPCR 与 NGS 的详细比较

	qPCR	NGS
优点	<ul style="list-style-type: none"> • 工作流程相对简单 • 资本设备多存放在大多数实验室中 • 对低数量目标 (1-20 个) 进行排序的成本效益较高 	<ul style="list-style-type: none"> • 更强的识别新变体的能力 • 能对高数量目标进行排序, 有更高的样品通量
缺陷	<ul style="list-style-type: none"> • 只能询问一组有限的变体, 没有识别新变体能力 • 无法对高数量目标进行排序 	<ul style="list-style-type: none"> • 对低数量目标 (1-20 个目标) 进行排序的成本高 • 实验操作复杂, 检测周期长

资料来源: 公开资料、illumina 官网、广证恒生

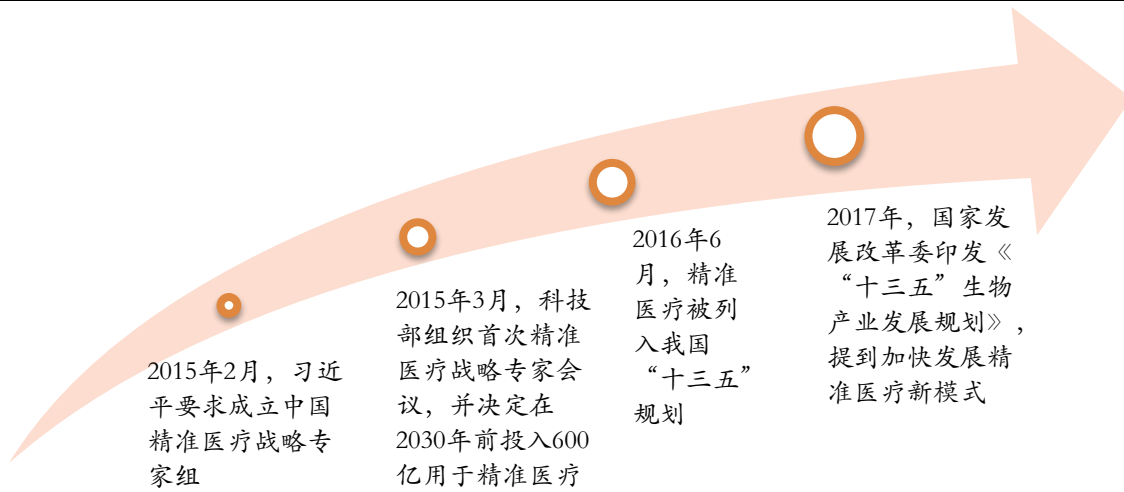
各企业自主创新的 DNA 提取技术和稳定技术确保了样品完整处理和平稳运输。(1) **DNA 提取技术:** 以康立明生物研发的粪便 DNA 肠癌筛查技术: “长安心”为例。由于粪便样本中 99.99% 的 DNA 都来源于细菌和食物, 只有 0.01% 来源于大肠上皮和肿瘤细胞, 所以要实现准确筛查, DNA 的分离和提取技术既是重点又是难点。为此, 康立明生物开发了粪便核酸磁珠捕获技术和高敏感性的 qMSP (甲基化特异性检测) 技术, 用来放大粪便样本中人类 DNA 的信号, 即通过杂交的方式, 由磁珠探针把人类 DNA 作为目标, 并将其富集和纯化出来。(2) **DNA 稳定技术:** 以诺辉健康研发的粪便 DNA 肠癌筛查技术: “常卫清”为例。为了实现在家进行肠癌检测和样品的长途运输, DNA 稳定技术至关重要。诺辉健康拥有自主创新的 DNA 稳定剂的独家专利, 可以在检测样品长时间运输后依然保持样本的活性, 因此无需冷链运输, 更加便捷。

2、政策鼓励为肠癌早筛行业发展提供有利条件

精准医疗概念的提出和相关政策的出台, 促进肠癌早筛行业发展。近几年, 精准医疗是生命科学领域的热词, 被看作医学的未来。2015 年 2 月, 习近平总书记批示科技部和国家卫生计生委, 要求成立中国精准医疗战略专家组。2016 年, 精准医疗被列入我国“十三五”规划, 习近平总书记在公开演讲中提到了“干细胞研究、肿瘤早期诊断标志物、人类基因组测序等基础科学突破”。2017 年, 国家发展改革委印发《“十三五”生物产业发展规划》, 提到加快发展精准医疗新模式, 利用基因测序、影像、大数据分析等手段,

在产前胎儿罕见病筛查、肿瘤、遗传性疾病等方面实现精准的预防、诊断和治疗。精准医疗的不断发展大力推动了肠癌早筛行业的进步，

图表 19 我国“精准医疗”的发展历程



资料来源：公开资料、广证恒生

肠癌筛查指南发布，多方人士重视肠癌早筛的发展和普及。为了规范我国结直肠癌筛查技术，2014年中国抗癌协会发布《中国早期结直肠癌筛查及内镜诊治指南》。该指南将FOBT/FIT、结肠镜检查 and 血液Septine9列为推荐肠癌早筛技术。2017年8月11日，由中山大学附属第六医院院长兰平教授领衔承担的由国家科技部组织的国家重点研发计划“中国结直肠肿瘤筛查和干预技术研究”项目正式启动。2019年2月19日，国新办举行政策例行吹风会，国家卫生健康委副主任李斌表示，将从四个方面加强癌症筛查和早诊早治的工作，包括健全肿瘤登记报告制度、加快推进癌症早期筛查和早诊早治、提升基层专业能力以及加大防癌抗癌科普宣传。2019年3月5日，国务院总理李克强在政府工作报告中指出，我国受癌症困扰的家庭以千万计，要实施癌症防治行动，推进预防筛查、早诊早治和科研攻关，着力缓解民生的痛点。

3、资本支持是肠癌早筛行业发展的重要保障

国内布局基于DNA的肠癌早筛技术的企业近年获得多轮融资。在国外肠癌早筛企业取得成功的情况下，国内多家企业借鉴了国外成功技术相继研发出多种基于DNA的肠癌早筛产品，并获得多轮融资。(1)康立明、诺辉健康和艾米森已经获得B轮融资，其中康立明获得B轮融资额高达3亿元。(2)锐翌生物、鹏远生物获得A+轮融资。

图表 20 国内获得融资的肠癌早筛企业

企业	产品	融资时间	融资轮次	融资金额	投资方
康立明	长安心	2019-04-12	B 轮	3 亿元	鼎晖投资、IDG 资本、辰德资本、金闾资本、金垣投资
		2017-07-13	A 轮	6100 万元	前海母基金、辰德资本、渤溢基金
		2016-06-24	Pre-A 轮	1500 万元	天士力资本
		2016-01-20	天使轮	2000 万元	元生创投
诺辉健康	常卫清	2017-08-09	B 轮	2000 万美元	启明创投、君联资本、软银中国资本、浙江普渡科技
		2016-05-27	A 轮	2000 万美元	君联资本、软银中国资本、天毅莱美
		2013、2014	天使轮	-	-
		2013 年 6 月	滨江 5050 计划 A 类创业扶持基金	500 万元	-
锐翌生物	常易舒	2019-04-17	A+轮	近亿元	鲁信创投、无锡金投、远毅资本
		2017-09-21	A 轮	近千万美元	远毅资本
		2016-10-16	Pre-A 轮	4000 万元	松禾创新资本、贝壳创投、北京天合永信
艾米森	艾长康	2018-01-28	B 轮	1400 万元	凯普生物
		2016-11-11	A 轮	-	光谷人才基金、东科创星
鹏远基因	常乐思	2018-03-28	A+轮	6000 万美元	松禾资本、景旭创投、先锋医疗投资、九州通医药集团、礼来亚洲基金
		2016-08-23	A 轮	2000 万美元	松禾资本、辰德资本、礼来亚洲基金
		2015-02	天使轮	5000 万元	-

资料来源：天眼查、公司官网、公开资料、广证恒生

4.2.2 DNA 筛查技术引领行业发展, 预计我国 2023 年基于 DNA 的肠癌早筛技术市场空间约为 38 亿元。

传统肠癌早筛技术存在明显缺陷, DNA 筛查技术引领行业发展潮流。结肠镜检查虽然敏感性高, 但是其侵入性和需要肠道准备的特性可能给被检查者的身心带来伤害。FIT/FOBT 检查虽然属于非侵入性检查, 但是其过低的敏感性导致该方法不能精确地检测出结直肠癌。另外这两种传统的肠癌筛查方法便利度不足, 患者无法在家里完成检查。所以, 便利、非侵入性、高敏感性的基于 DNA 的肠癌筛查技术市场需求巨大。

图表 21 传统肠癌早筛技术的缺点分析

技术	缺陷
粪便潜血检测	1、被检查者的年依从率较低 2、某些癌症病变难以被检测，敏感性较低 3、无法在家里完成检查
结肠镜检查	1、侵入性筛查对被检查者身体的伤害较大 2、需要提前服用泻药 3、有明显的操作误差

资料来源：《Cologuard White Paper》、广证恒生

在需求、技术、资本和政策三大驱动因素下，预计我国 2023 年基于 DNA 的肠癌早筛技术市场空间在中性情况下约为 38 亿元。

假设：

1、预计 2023 年我国结直肠癌推荐筛查人群为 6 亿人。根据 2018 年中华胃肠外科杂志第 10 期中的《中国结直肠肿瘤早诊筛查策略专家共识》，该共识推荐结直肠癌的筛查人群为 40-74 岁。又根据 2017 年国家统计局年鉴，我国 40-74 岁年龄段的人口约为 6 亿人，假设中国在 2022 年结直肠癌推荐筛查人群数量基本保持不变。

2、预计 2023 年全国推荐筛查人群中约 30% 接受肠癌早筛。根据卫计委发布的《中国癌症防治三年行动计划(2015-2017 年)》，结直肠癌重点地区的目标早筛率达到 50%，预估届时全国目标肠癌早筛率为 30%。

3、预计 2023 年接受肠癌早筛人群中约 2-4% 使用基于 DNA 的新技术。2018 年 Cologuard 的在接受肠癌早筛人群中的市场渗透率约为 1.6%（根据 Exact Sciences 年报、美国 CDC 等数据推算），预计 2018 年美国基于 DNA 的肠癌筛查技术整体市场渗透率为 3-5%。由于中国的肠癌早筛行业仍处于起步阶段，国民肠癌筛查意识相比美国较为淡薄，预计 2023 年中国基于 DNA 的肠癌早筛技术在接受肠癌早筛的人群中的渗透率达到 2-4%。

4、预计 2023 年基于 DNA 的肠癌早筛产品平均价格为 500-900 元。目前获批的“长安心”的价格约为 Cologuard 价格（\$600）的 1/3 到 1/2，考虑到部分产品未来被纳入医保后会有一定降价幅度，预估未来产品的平均价格为 500-900 元。

则：

针对预计的市场空间进行敏感性分析，我国 2023 年基于 DNA 的肠癌早筛技术市场空间：1) 在中性情况下，约为 38 亿元；2) 在悲观情况下，约为 18 亿元；3) 在乐观情况下，约为 65 亿元。

图表 22 预计我国基于 DNA 的肠癌早筛技术 2023 年市场空间达 18-64.8 亿元

预计中国结直肠癌推荐筛查人群	6 亿
预计目标筛查人群中接受肠癌早筛的比例	30%
预计目标基于 DNA 的肠癌早筛产品在接受早筛人群中的渗透率	2-4%
预计基于 DNA 的肠癌早筛产品平均价格	500-900 元
预计 2023 年市场空间	18-64.8 亿元

资料来源：公司年报、《中国癌症防治三年行动计划（2015-2017 年）》、《中国结直肠肿瘤早诊筛查策略专家共识》、国家统计局年鉴、广证恒生

图表 23 2023 年基于 DNA 的肠癌早筛技术市场空间的敏感性分析

价格/渗透率	2%	2.50%	3%	3.50%	4%
500	18	22.5	27	31.5	36
600	21.6	27	32.4	37.8	43.2
700	25.2	31.5	37.8	44.1	50.4
800	28.8	36	43.2	50.4	57.6
900	32.4	40.5	48.6	56.7	64.8

资料来源：广证恒生

4.3 竞争格局:多家企业争相进入基于 DNA 技术的“新蓝海”

多款基于 DNA 的肠癌筛查产品已获得国家药监局批准。(1) 康立明生物是一家专注于基于粪便 DNA 的肠癌早筛技术研发的企业。创始人邹鸿志博士是 Cologuard 的主要发明人之一。核心产品“长安心”正是参考了 Cologuard 并结合中国人结直肠癌特点研发出来的肠癌早筛产品。2018 年 11 月，“长安心”获得国家药监局上市批准，成为首个国家药监局批准的粪便 DNA 肠癌检测试剂盒。(2) 博尔诚核心产品“思博定”是基于血液 Septin9 的肠癌筛查技术，该技术主要是参考了国外 Epigenomics AG 的 EpiProcolon 并加以改进。2014 年国家药监局批准“思博定”上市，成为国内首款获得国家药监局批准的基于血液 DNA 的肠癌早筛技术。(3) 为真集团的“常久安”同为基于血液 Septin9 的肠癌筛查技术。(4) 晋百慧生物的核心产品“睿肠太”是一款创新的基于粪便 RNA 的肠癌筛查技术，在 2018 年获国家药监局上市批准。

多家企业争相进入肠癌早筛新技术行业，未来将有更多产品获得国家药监局批准。(1) 诺辉健康的核心产品“常卫清”是国内首款基于粪便多靶点 FIT-DNA 检测的肠癌筛查技术，在 2018 年 5 月进入国家创新医疗器械审评绿色通道。(2) 鹏远生物的“常乐思”是依托 NGS 的基于血液 ctDNA 的肠癌早筛技术产品。(3) 锐翌生物的“常易舒”也是依托 NGS 的基于血液 DNA 的肠癌早筛技术产品。(4) 艾米森的“艾长康”是依托 PCR 技术的基于粪便 ctDNA 的肠癌筛查产品。

图表 24 国内涉及基于 DNA 的肠癌早筛技术企业的产品情况

企业名	研究技术	产品	项目优势
康立明生物	基于粪便 SDC2-DNA 的肠癌筛查技术	长安心	我国首个获批的基于粪便 DNA 的肠癌筛查技术；创始人为 Cologuard 发明人之一
诺辉健康	基于粪便 FIT-DNA 的肠癌筛查技术	常卫清	2018 年 5 月获批进入国家创新医疗器械审评绿色通道
锐翌生物	基于粪便 FIT-DNA 的肠癌筛查技术	常易舒	运用 NGS，敏感性高
鹏远基因	基于血液 ctDNA 的肠癌筛查技术	常乐思	运用 NGS，敏感性高
艾米森	基于粪便 ctDNA 的肠癌筛查技术	艾长康	敏感性高
博尔诚	基于血液 Septin9 的肠癌筛查技术	思博定	获得 FDA 批准的基于血液检测血液 Septin9 的技术
为真集团	基于血液 Septin9 的肠癌筛查技术	常久安	获得 FDA 批准的基于血液检测血液 Septin9 的技术
晋百慧生物	基于粪便 RNA 的肠癌筛查方法	睿肠太	国内唯一获批准的基于粪便 RNA 检测的肠癌早筛技术

资料来源：各公司官网、广证恒生

4.4 拥有优势产品、率先获批上市且销售能力强的企业将突出重围

1、**基于粪便 DNA 肠癌早筛技术的企业更易脱颖而出。**虽然基于血液 DNA 筛查技术和基于粪便 DNA 筛查技术都属于新肠癌早筛技术，但是粪便 DNA 肠癌筛查技术的灵敏度明显更高，甚至在临床试验中达到了与结肠镜十分接近的灵敏度。早在 2008 年，美国癌症协会 (ACS)、美国国立综合癌症网络 (NCCN) 等认可的结直肠癌联合筛查指南将粪便 DNA 筛查技术纳入。国外龙头 Exact Sciences 的核心产品 Cologuard 正是基于粪便 DNA 的筛查技术，并在 2014 年获得 FDA 上市的批准。

2、**开发出优势产品的肠癌筛查企业更有发展前景。**注重经验积累及技术创新，开发出在多项指标方面真正优于现有传统技术或同类技术的产品，真正解决未被满足的需求是国内肠癌筛查企业成功的关键。当前我国肠癌筛查市场需求巨大，而真正各项指标优异、能帮助解决真实需求的基于 DNA 的肠癌筛查技术更有潜力。例如，由于康立明生物的“长安心”的敏感性和特异性成功经过多项临床研究证明，该技术率先成为首款国家药监局批准上市的粪便 DNA 筛查技术并成功获得先发优势。

3、**率先获批上市，并拥有较强销售推广能力的企业更有竞争力。**目前国内基因检测企业主要有第三方服务和医院合作两大商业模式，而由于医院在产业链上拥有更加强势的地位，与医院合作更有助于基因检测企业做强做大，因此率先获批上市的企业更有优势。此外，拥有较强销售推广能力的企业更容易快速打开并抢占市场。例如 Exact Sciences 在 2018 年与辉瑞达成销售合作，共享销售渠道资源。

5. 关注企业：康立明生物、诺辉健康

5.1 康立明生物：拥有首个国家药监局批准的粪便 DNA 肠癌检测试剂盒：“长安心”

康立明生物立足于肠癌早筛技术的研发，目前已经获得多轮融资。公司于 2015 年 1 月 12 日在广州成立，创始人为国家“千人计划”专家，Cologuard 的主要发明人邹鸿志博士。康立明生物专注于粪便 DNA 肠癌检测试剂盒：“长安心”等肿瘤早期诊断研发、生产和销售，并提供相应检测服务。在市场推广上，现阶段康立明生物销售的主要客户是医院，销售渠道主要是通过消化科、肛肠科等科室的医生开单使用，通过获得专业医疗人员认可来触达普通患者来进行产品推广。从 2016 年 1 月 20 日至今，康立明相继获得天使轮、Pre-A 轮、A 轮和 B 轮四轮融资，投资机构包括元生创投、辰德资本等。

图表 25 康立明生物共获得四轮融资

时间	轮次	金额	机构
2019 年 4 月 12 日	B 轮	3 亿元	鼎晖投资、IDG 资本、辰德资本、金闾资本、金垣投资
2017 年 7 月 13 日	A 轮	6100 万元	辰德资本、前海母基金、渤溢基金
2016 年 6 月 24 日	Pre-A 轮	1500 万元	天士力
2016 年 1 月 20 日	天使轮	2000 万元	元生创投

资料来源：天眼查、公开资料、广证恒生

康立明生物的核心产品“长安心”是首款国家药监局批准的粪便 DNA 肠癌检测试剂盒，与 Cologuard 相比有三大优点。“长安心”主要基于粪便核酸磁珠捕获技术、高敏感性的 qMSP 技术两种 DNA 分离提取技术和 PCR 分子检测技术，在体外定性检测人粪便样本中 SDC2 基因的甲基化情况。目前，“长安心”已于 2018 年 11 月 20 日获得国家药品监督管理局(国家药监局)的三类医疗器械注册证，成为我国首个获批上市的粪便 DNA 肠癌检测试剂盒。相比于国外龙头 Exact Sciences 的 Cologuard，“长安心”虽然在肠癌检测敏感性稍显不足，但是在其他方面有三大优点：(1)“长安心”对样品的取样盒进行了简化，用一个类似 10ml 注射器的装置取 4.5g 的粪便即可完成取样，操作简便。(2)“长安心”对肠癌检测的特异性 (97.85%)

高于 Cologuard (86.6%)。(3) “长安心” 价格仅为 Cologuard 的 1/3 到 1/2。

图表 26 “长安心” 与 Cologuard 的比较

产品	检测标志物	取样方式	价格	特异性	敏感性
长安心	SDC2	取 4.5g 粪便	约为 Cologuard 的 1/3 到 1/2	97.85%	84.22%
Cologuard	BMP3, NDRG4, KRAS, Hemoglobin	取整份粪便, 另外收集一支便潜血标本	\$600	86.6%	92.3%

资料来源: 公司官网、广证恒生

5.2 诺辉健康: 拥有基于粪便 FIT-DNA 的肠癌早筛产品

诺辉健康结合互联网和大数据算法技术进行肠癌早筛产品的研发, 开展与体检公司、保险公司、互联网医疗的多方合作, 目前已获得多轮融资。公司于 2013 年 1 月 11 日在浙江成立, 由三名联合创始人创办: 朱叶青 (CEO)、陈一友 (首席科学馆)、吕宁 (首席技术官)。诺辉健康专注于中国高发癌症居家早期筛查和检测服务, 结合基因检测和分子诊断技术, 通过互联网应用健康人群大样本数据平台和深度学习技术, 构建以早癌筛查为核心的居家健康自助管理体系。在商业模式上, 诺辉健康把重点放在与体检公司、保险公司、互联网医疗的合作上, 其中体检公司包括与爱康国宾的合作, 保险公司包括万欣和, 人保健康等, 互联网医疗包括微医网, 杏仁医生, 健康 160 等。

从 2013 年 6 月至今, 诺辉健康相继获得创业扶持基金、天使轮、A 轮和 B 轮多轮融资, 投资机构包括启明创投、君联资本等。

图表 27 诺辉健康共获得多轮融资

时间	轮次	金额	机构
2017 年 8 月 9 日	B 轮	2000 万美元	启明创投、软银中国、普渡科技、君联资本
2016 年 12 月 1 日	A 轮	2000 万美元	天毅莱美、软银中国、君联资本
2013、2014	天使轮	-	-

资料来源: 天眼查、公开资料、广证恒生

诺辉健康的核心产品“常卫清”是基于粪便 FIT-DNA 技术的肠癌早期筛查产品, 在 2018 年 5 月进入国家创新医疗器械审评绿色通道。与“长安心”相似, 常卫清也是一种无创、无痛、非侵入、并且居家操作的基因检测技术, 它通过分析粪便 FIT-DNA 可以检测出直径 1 厘米以上进展期腺瘤和肠癌病灶, 及时发现早期肠癌基因突变, 并且具有较高的检测敏感性和特异性。在此基础之上, 公司在又新推出了胃癌高风险幽门螺旋杆菌毒性因子检测技术--常卫宁, 肠胃癌高风险联合检测方法--常卫明, 针对肠道菌群的肠癌早期筛查产品--常卫友, 建立起一套完整的消化道肿瘤居家早筛系统。“常卫清”在 2018 年 5 月进入国家创新医疗器械审评绿色通道, 现在正努力获得国家药监局的上市批准。

图表 28 “常卫清”与传统筛查技术的比较

	敏感性	进展期腺瘤敏感性	特异性	无创、无痛、非侵入	在家取样
结肠镜检查	95%	95%	90%	不是	不是
FIT	40%	12%	98%	是	不是
常卫清	91.98%	46.67%	88.29%	是	是

资料来源: 公司官网、广证恒生



风险提示

- 1 医药行业政策变化的风险。
- 2 行业竞争格局加剧的风险。

数据支持：赖毅、耿青玉



新三板团队介绍：

在财富管理和创新创业的两大时代背景下，广证恒生新三板构建“研究极客+BANKER”双重属性的投研团队，以研究力为基础，为企业量身打造资本运营计划，对接资本市场，提供跨行业、跨地域、上下游延伸等一系列的金融全产业链研究服务，发挥桥梁和杠杆作用，为中小微、成长企业及金融机构提供闭环式持续金融服务。

团队成员：

袁季（广证恒生总经理兼首席研究官）：长期从事证券研究，曾获“世界金融实验室年度大奖—最具声望的100位证券分析师”称号、2015及2016年度广州市高层次金融人才、中国证券业协会课题研究奖项一等奖和广州市金融业重要研究成果奖，携研究团队获得2013年中国证券报“金牛分析师”六项大奖。2014年组建业内首个新三板研究团队，创建知名研究品牌“新三板研究极客”。

赵巧敏（新三板研究总监、副首席分析师）：英国南安普顿大学国际金融市场硕士，8年证券研究经验。具有跨行业及海外研究复合背景，曾获08及09年证券业协会课题二等奖。具有多年A股及新三板研究经验，熟悉一二级市场运作，专注机器人、无人机等领域研究，担任广州市开发区服务机器人政策咨询顾问。

温朝会（新三板副团队长）：南京大学硕士，理工科和经管类复合专业背景，七年运营商工作经验，四年市场分析经验，擅长通信、互联网、信息化等相关方面研究。

黄莞（新三板副团队长）：英国杜伦大学金融硕士，具有跨行业及海外研究复合背景，负责教育领域研究，擅长数据挖掘和案例分析。

魏也娜（新三板TMT行业高级研究员）：金融硕士，中山大学遥感与地理信息系统学士，3年软件行业从业经验，擅长云计算、信息安全等领域的研究。

刘锐（新三板医药行业高级研究员）：中国科学技术大学有机化学硕士，具有丰富的国内医疗器械龙头企业产品开发与管理经验，对医疗器械行业的现状与发展方向有深刻的认识，重点关注新三板医疗器械、医药的流通及服务行业。

胡家嘉（新三板医药行业研究员）：香港中文大学生物医学工程硕士，华中科技大学生物信息技术学士，拥有海外知名实业工作经历，对产业发展有独到理解。重点研究中药、生物药、化药等细分领域。

田鹏（新三板教育行业研究员）：新加坡国立大学应用经济学硕士，曾于国家级重点经济期刊发表多篇论文，具备海外投资机构及国内券商新财富团队丰富研究经历，目前重点关注教育领域。

于栋（新三板高端装备行业高级研究员）：华南理工大学物理学硕士，厦门大学材料学学士，具有丰富的二三级研究经验，重点关注电力设备及新能源、新材料方向。

史玲林（新三板大消费行业研究员）：暨南大学资产评估硕士、经济学学士，重点关注素质教育、早幼教、母婴、玩具等消费领域。

李嘉文（新三板主题策略研究员）：暨南大学金融学硕士，具有金融学与软件工程复合背景，目前重点关注新三板投资策略，企业资本规划两大方向。

联系我们：

邮箱：lijiawen1@gzhzhs.com.cn

电话：020-88832292



广证恒生：

地址：广州市天河区珠江西路5号广州国际金融中心4楼

电话：020-88836132，020-88836133

邮编：510623

股票评级标准：

强烈推荐：6个月内相对强于市场表现15%以上；

谨慎推荐：6个月内相对强于市场表现5%—15%；

中性：6个月内相对市场表现在-5%—5%之间波动；

回避：6个月内相对弱于市场表现5%以上。

分析师承诺：

本报告作者具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格，以勤勉的职业态度，独立、客观地出具本报告。本报告清晰、准确地反映了作者的研究观点。在作者所知情的范围内，公司与所评价或推荐的证券不存在利害关系。

重要声明及风险提示：

我公司具备证券投资咨询业务资格。本报告仅供广州广证恒生证券研究所有限公司的客户使用。本报告中的信息均来源于已公开的资料，我公司对这些信息的准确性及完整性不作任何保证，不保证该信息未经任何更新，也不保证我公司做出的任何建议不会发生任何变更。在任何情况下，报告中的信息或所表达的意见并不构成所述证券买卖的出价或询价。在任何情况下，我公司不就本报告中的任何内容对任何投资做出任何形式的担保。我公司已根据法律法规要求与控股股东（广州证券股份有限公司）各部门及分支机构之间建立合理必要的信息隔离墙制度，有效隔离内幕信息和敏感信息。在此前提下，投资者阅读本报告时，我公司及其关联机构可能已经持有报告中提到的公司所发行的证券或期权并进行证券或期权交易，或者可能正在为这些公司提供或者争取提供投资银行、财务顾问或者金融产品等相关服务。法律法规政策许可的情况下，我公司的员工可能担任本报告所提到的公司的董事。我公司的关联机构或个人可能在本报告公开前已经通过其他渠道独立使用或了解其中的信息。本报告版权归广州广证恒生证券研究所有限公司所有。未获得广州广证恒生证券研究所有限公司事先书面授权，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“广州广证恒生证券研究所有限公司”，且不得对本报告进行有悖原意的删节和修改。

市场有风险，投资需谨慎。