

2016 年 04 月 09 日

液体活检：精准医疗新蓝海

相关研究

基因测序：被低估的生物巨人——海外映射看新兴行业系列报告之一
2014 年 5 月 13 日

证券分析师

王胜 A0230511060001
wangsheng@swsresearch.com
谢伟玉 A0230512070007
xiweiyu@swsresearch.com
杜舟 A0230514080008
duzhou@swsresearch.com
罗佳荣 A0230513070006
luojr@swsresearch.com

联系人

王洋阳
(8621)23297818×7386
wangyy2@swsresearch.com

非常感谢实习生李晟和黄俊杰的大力支持！

本期投资提示：

- 作为体外诊断的一个分支，液体活检是指一种非侵入式的血液测试，能监测肿瘤或转移灶释放到血液的循环肿瘤细胞(CTC)和循环肿瘤 DNA (ctDNA) 碎片，是检测肿瘤和癌症、辅助治疗的突破性技术，目前已逐步进入临床，国内最新进展是药监局批复格诺生物的肺癌 CTC 试剂盒，带动行业进入应用。
- 液体活检的优势在于能解决精准医疗的痛点，通过非侵入性取样降低活检危害，而且有效延长患者生存期，具有高性价比。
- 液体活检技术主要包括 CTC 和 ctDNA。CTC 是由实体瘤或转移灶释放的，进入外周血循环的肿瘤细胞，侧重于细胞病理，适用于化疗；而 ctDNA 是肿瘤细胞释放到血液循环系统中的 DNA，侧重基因层面，获取突变信息，适用于靶向用药。应用上，CTC 偏前端，包括疑似肺癌时的辅助诊断、早期肺癌复发监测，以及晚期肺癌的化疗；ctDNA 偏后端，如晚期肺癌的靶向治疗、抗癌药物的耐药分析。
- 液体活检应用广泛，前景广阔。它目前应用于唐氏综合症等先天性疾病、性别和亲子鉴定、器官排异、以及糖尿病、肿瘤和癌症的预测和治疗。预计 2020 年全球液体活检市场达到 230 亿美元。中国 2015 年液体活检市场规模约 50 亿元，未来五年有望增长 4 倍至 200 亿元，空间巨大。
- 我们调研中国液体活检先行者——格诺生物，已积累上千例临床，在全国乃至全球第一个拿到肺癌 CTC 试剂盒 III 级医疗器械证。主要产品包括肺癌 CTC 产品 CytoploRare®、肺癌 ctDNA 产品 GenoploRare®，前者用于早期筛查/辅助诊断、伴随诊断、病情监测等情景；后者仍处于临床试验阶段，应用于早期筛查、伴随诊断等。数据变现也是未来重要发展模式。
- 从投资角度，建议重点关注掌握液体活检技术的上游龙头，A 股首推丽珠集团（参股美国液体活检公司 Cynvenio 并成立合资公司在国内推广，“生物制药+基因测序”协同发展，预计未来 3 年净利润增速保持 20% 以上）和乐普医疗（构建心血管生态系统，内生+外延高速发展，预计未来 3 年净利润增速保持 30% 以上，基于乐普基因切入液体活检），关注北陆药业，拟上市标的的首推华大基因，关注艾德生物；新三板推荐益善生物(430620.OC)。
- 核心风险提示：（1）技术研发风险。（2）行业政策风险。（3）研发成果向临床应用的转化风险。



申万宏源研究微信服务号

请务必仔细阅读正文之后的各项信息披露与声明

目 录

1. 液体活检：癌症检测的突破技术.....	5
1.1 液体活检能解决精准医疗的痛点.....	5
1.2 CTC 技术：技术逐渐成熟，龙头开始崛起.....	6
1.3 ctDNA 技术：基因层面的液体活检.....	8
1.4 CTC 技术与 ctDNA 技术应用综述	9
2. 液体活检具有广阔市场前景.....	11
3. 格诺生物：肺癌 CTC 的先行者.....	13
3.1 肺癌 CTC 产品 CytoploRare	14
3.2 格诺生物主要产品：肺癌 ctDNA 试剂盒 GenoploRare®.....	15
3.3 格诺生物不断拓展业务领域和商业模式	16
4. 液体活检国内龙头：首推丽珠集团和华大基因	18
4.1 A 股：首推丽珠集团和乐普医疗，关注北陆药业.....	19
4.1.1 丽珠集团：引进液体活检的开拓者.....	19
4.1.2 乐普医疗：心血管全产业链龙头，布局个性化用药.....	21
4.1.3 北陆药业：通过子公司布局液体活检.....	24
4.2 拟上市公司：首推华大基因	25
4.2.1 华大基因：王者归来！	25
4.2.1 艾德生物：肿瘤个体化分子诊断的龙头.....	28
4.3 新三板：推荐益善生物	29
5. 格诺生物 Q&A.....	31

图表目录

图

图 1: 临床医生对液体活检的评价	6
图 2: CTC 发展历史	6
图 3: CTC 分离检测技术的比较	6
图 4: ctDNA 技术的比较	8
图 5: 2020 年, 液体活检市场规模有望达到约 230 亿美元	11
图 6: 肺癌 CTC 应用的潜在可及市场	12
图 7: 中国肺癌 CTC 和 ctDNA 检测细分用途市场规模和构成	12
图 8: 肺癌 CTC 产品 CytoploRare	14
图 9: 应用场景一: 肺癌早期筛查/辅助诊断, 利用 CTC 降低漏检率	15
图 10: 应用场景二: 伴随诊断, 利用 CTC 提供培美曲塞治疗	15
图 11: 应用场景三: 病情监测, 可用于评价肺外病灶患者	15
图 12: 格诺生物肺癌 ctDNA 产品 GenoploRare	15
图 13: 格诺生物产业线拓展路径	17
图 14: 公司在研产品进度	17
图 15: 液体活检产业链	18
图 16: “LiquidBiopsy” 平台工作流程	19
图 17: Clear ID 乳腺癌检测产品	20
图 18: 丽珠集团营业收入变化	20
图 19: 丽珠集团归母净利润变化	20
图 20: 乐普“心”生态系统 (一张图看懂乐普四大生态圈/业务板块布局) ..	21
图 21: 乐普基因主要业务	22
图 22: Simoa 技术主要原理	23
图 23: 乐普医疗 2015 年主要业务收入占比	23
图 24: 乐普医疗未来的业务结构和增长趋势预测	23
图 25: 世和基因产品: 世和 1 号	24
图 26: 世和基因合作伙伴	24
图 27: 华大基因集团的构成	245

图 28: 华大基因提供的基因测序服务.....	245
图 29: 华大基因过去三年营业收入.....	28
图 30: 华大基因过去三年归母净利润图.....	249
图 31: 艾德生物过去三年营业收入.....	30
图 32: 艾德生物过去三年归母净利润.....	32
图 33: 益善生物自主研发的 CanPatrol CTC	33
图 34: 益善生物 6 项试剂盒获得注册证.....	33
图 35: 益善生物营业收入 (2011-2015 年)	34
图 36: 益善生物净利润 (2011-2015 年)	35

表

表 1: CTC 技术的竞争格局.....	7
表 2: ctDNA 技术的竞争格局.....	8
表 3: CTC 与 ctDNA 的技术比较.....	10
表 4: 循环肿瘤检测四大细分市场的应用场景以及特点.....	12
表 5: 丽珠。集团财务数据及市场一致盈利预测.....	21
表 6: 乐普医疗财务数据及盈利预测.....	24
表 7: 北陆药业财务数据及市场一致盈利预测.....	25
表 8: ADx-ARMS 技术与其他技术对比.....	28

1. 液体活检：癌症检测的突破技术

1.1 液体活检能解决精准医疗的痛点

作为体外诊断的一个分支，液体活检是指一种非侵入式的血液测试，能监测肿瘤或转移灶释放到血液的循环肿瘤细胞(CTC)和循环肿瘤 DNA (ctDNA) 碎片，是检测肿瘤和癌症、辅助治疗的突破性技术。它主要**对于非固体生物样本的取样和分析，主要指血液**。相比唾液、尿液等体液，血液携带的信息量最大，原因在于肿瘤是与血液中的免疫系统高度接触的，具有不可替代性。

国外《MIT 技术评论》杂志将液体活检技术列为 2015 年十大突破技术之一，截止 2015 年底仅 CTC 领域的研究论文就超过 1,7000 篇。而且，液体活检技术已进入临床应用，国内最新进展是：2016 年 1 月 11 日，国家药监局批准了格诺生物科技（中国）有限公司（以下简称“格诺生物”）自主研发的应用于肺癌 CTC 的叶酸受体细胞检测试剂盒（免疫磁珠负向筛选+靶向荧光定量 PCR 法），带动液体活检行业在肺癌领域进入应用。我们重点调研了中国液体活检的先行者——格诺生物，并通过专家访谈等方式撰写了此报告。¹

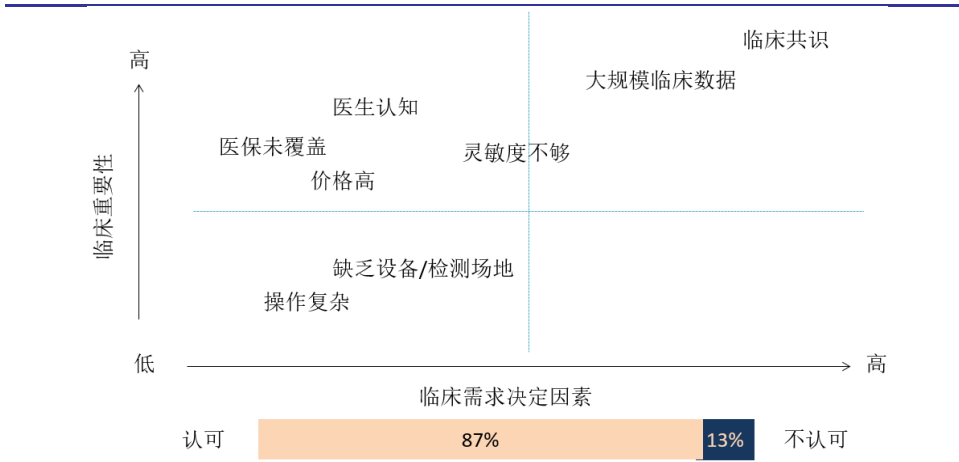
相对于传统医疗，精准医疗可以有效延长患者生存期，具有高性价比。以癌症为例，传统诊疗中，患者确诊后一般经过一线治疗、二线治疗、三四线治疗及综合治疗阶段，生存期中位值小于 6 个月；而使用精准医疗中的再次肿瘤活检 (RTB) 技术，一例患者共进行了四次 RTB (分别为克唑替尼、色瑞替尼、orlatinib、克唑替尼) 后，通过活检能够频繁换药，最终生存期高达 48 个月，相当于延长三年半寿命。对于肿瘤这种易变化的病种来说，需要时刻掌握其所处状态，才能精准用药。如果能最大限度地进行活检，将有效提升生存期。

目前的活检技术需要进行对患者进行穿刺，存在较大的风险与危害。穿刺对人体具有较大的危害，甚至可能产生无法预料的怪异现象，如气胸等。因此，**目前的主流趋势是向非侵入性方式取样转变**，主要包括最早的组织学或影像学方法，通过病理分期分型决定治疗方案，以及治疗亚型的多次组织活检、下一代治疗亚型的液体活检，取样更加方便。

液体活检作为非侵入性取样方法，伤害小，已获得国内外临床医学界认可。行业调研得出，已经有 87% 临床医生认可液体活检，但仍有 13% 临床医生并不认可，主要因为缺乏大规模临床数据支撑液态活检的优越性，因此缺乏临床共识；除此之外，还有技术水平较低导致的灵敏度不够、价格过高、医保未覆盖等问题，但这些问题的解决相对容易，**我们认为新兴技术的价格下降、技术水平提升是必然的大趋势**，如类似的基因测序技术，一代时期价格极其昂贵，到目前已经非常便宜，而且未来还有缩减成本的空间。

¹感谢格诺生物科技（中国）有限公司创始人何伟博士和董秘崔诗楠对本文的巨大贡献，本文主要基于调研内容整理。

图 1：临床医生对液体活检的评价



资料来源：13 届肺癌高峰论坛专家调查问卷，格诺生物，申万宏源研究

液体活检的来源包括 CTC（循环肿瘤细胞）、ctDNA（循环肿瘤 DNA）、microRNA（循环 microRNA）、Exosome（外泌体囊泡小体）等四种，前面两种目前在业界相对热门。microRNA 稳定性不好，因此可靠性不强；Exosome 本质上与 ctDNA 是同源的。

1.2 CTC 技术：技术逐渐成熟，龙头开始崛起

循环肿瘤细胞（Circulating Tumor Cells, CTCs）即实体瘤或转移灶释放的，进入外周血循环的肿瘤细胞。从目前的调研数据来看，仅 49% 的中国临床医生认可 CTC 的临床价值，这一比例在美国则高达 90%。

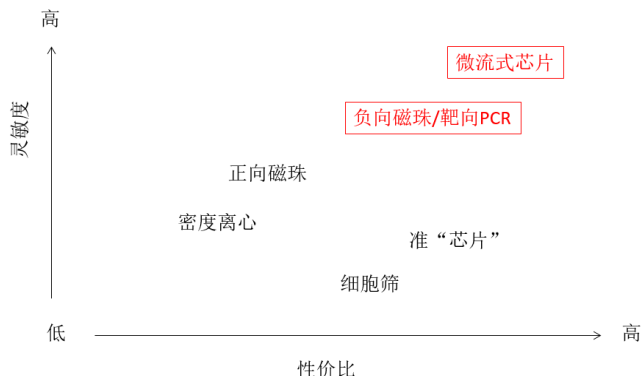
从临床历史上看，CTC 于 1869 年首次被发现，30 年后“种子与土壤”假说提出；1998 年第一次发现 CTC 和病理分期强相关，即 CTC 具有反映患者病情严重程度的可能性；2010 年发现早期肿瘤中也有 CTC 的存在；到 2013 年，CTC 分型已经可以精准地指导乳腺癌用药。

图 2：CTC 发展历史



资料来源：格诺生物，申万宏源研究

图 3：CTC 分离检测技术的比较



资料来源：格诺生物，申万宏源研究

技术发展史上，CTC 分离技术分为三代：第一代粗分离技术，通过细胞筛、密度梯度离心将 CTC 出来，理论依据在于认为侵蚀性细胞的大小、密度与其他细胞不同，

通过这一特性可以将 CTC 分离出来，但荷兰科学家发现，存在大量侵蚀性的细胞是小细胞，而非传统认知中的大细胞；第二代免疫磁珠技术通过正向、负向筛出 CTC 细胞，强生已经将这块技术产业化；第三代芯片技术，包括准芯片、微流式技术，前者将大小、密度、正负向集成到芯片上去，以筛出 CTC。

细胞筛、密度离心技术价格低廉，性价比高，但临床检测效果很差；正向磁珠直接捕获 CTC，相对于前面两种技术来说，灵敏度大幅提升，能够提出更纯的细胞，但磁珠价格较贵；负向磁珠捕获非 CTC 细胞留下 CTC 细胞，性价比、灵敏度均优于正向磁珠；准芯片的性价比也非常高，但是没有从根本上解决灵敏度问题；微流式技术能够解决灵敏度问题。

分离 CTC 后接着是检测步骤，CTC 检测技术主要为三类：细胞免疫荧光技术，最为普遍；普通 PCR；靶向 PCR 技术，灵敏度非常高，更适合 CTC 检测在临床的开展。

表 1：CTC 技术的竞争格局

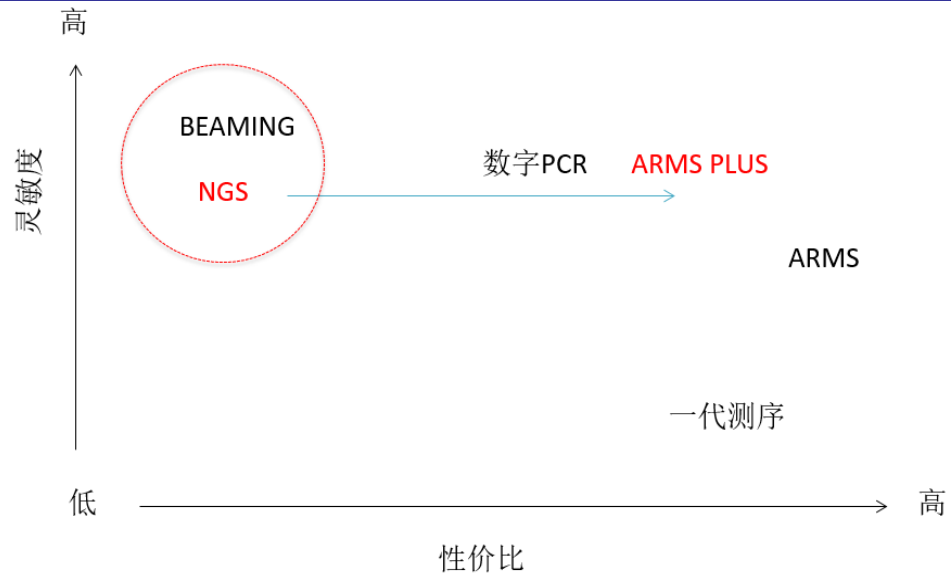
	格诺生物	强生	丽珠诊断	宁波美晶	武汉友芝友	莱尔生物	明策生物
产 品	CytoploRare	CellSearch	Cynvienio	CellScan	CTC-Biopsy	Cyttle	ClearCell
线	(肺癌)	(转移乳腺癌)	产品			(晚期肺癌)	FX
特 异	88%	80%	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
性			(还未做临床)	(还未做临床)	(还未做临床)	(临床)	(还未做临床)
灵 敏	80%	30-50%	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
度			(还未做临床)	(还未做临床)	(还未做临床)	(临床试验)	(还未做临床)
检 测	负向富集	正向富集		正向富集		负向富集	正向富集
方 法	免疫磁珠技术	免疫磁珠技术	电性富集	芯片技术	正向富集	FISH 技术	微流体芯片技术
	PCR 技术						
	仪器：50 万	仪器：390 万	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
价 格	检测费用：	检测费用：	(还未上市)	(还未上市)	(还未上市)	(还未上市)	(还未上市)
体 系	2500-3000/人	3000-4000 /					
	次	人次					
上 市		已上市销售	未获批，已有	2017-28 上	2018-19 上市	2018-19 上	2018-19 上
进 度			少量销售	市		市	市
综 合	A	C	C	C	C	B	C
评 价							

资料来源：格诺生物，申万宏源研究

1.3 ctDNA 技术：基因层面的液体活检

循环肿瘤 DNA (Circulating Tumor DNA, ctDNA) 是进入血液的肿瘤细胞死亡、破损后释放的 DNA。与 CTC 不同，ctDNA 在中国有 95% 的临床医生认可其临床价值，原因主要在于 ctDNA 的发现早于 CTC，因此教育市场的时间也相对较早。

图 4：ctDNA 技术的比较



资料来源：格诺生物，申万宏源研究

ctDNA 技术包括：第一代 Sanger 测序，灵敏度高达 10%，改进后出现焦磷酸测序技术；第二代为 ARMS，灵敏度降低到 1%，国际上最早为 Qiagen 公司收购，国内主要是厦门艾德、雅康博涉及该技术；后面出现 digital PCR 技术、ARMS PLUS 技术、融合了荧光 qPCR 和流式细胞仪的 BEAMING 技术以及目前非常热门的 NGS 技术，但目前由于价格过高，尚处于临床试验阶段。

目前血浆测序要求灵敏度小于 0.1%，因此 Sanger 测序（10%）、ARMS（1%）达不到要求，只有 ARMS PLUS、ddPCR、BEAMING、NGS 可以实现。但是，BEAMING 和 NGS 的性价比非常低，BEAMING 技术的设备较贵，一台 200 万美元的设备只能做 BEAMING，每次测序的单价也较高；NGS 有同样的成本问题，高灵敏度 NGS 单基因测序 5000 美元以上，多基因 10000 美元以上，同时测试完成后需要很长时间（如 2 周）才能出结果，及时性不足。因此，目前应用潜力较大的是 ARMS PLUS 和 ARMS PCR 技术。

表 2：ctDNA 技术的竞争格局

	格诺生物	QIAGEN	贝瑞和康	华大医学	燃石科技	CAPP Medical	Admera	南京世和	3D Med
产品名称	GenoploRare (基于 PCR) OncoploRare (基于 NGS)	QIAamp ctDNA Kit	昂科益 (Oconi)	Oseq-ctDNA	燃石郎清	CAPP-Seq	OcoGxOne		

技术路线	PCR、NGS	PCR	NGS	NGS	NGS	NGS	NGS	NGS	NGS
市场阶段	一基于 PCR 的产品已有少量销售,市场反响良好 一基于 NGS 的产品已完成技术路线 基于二代测序的 ctDNA 技术还不成熟,商业化和大规模推广要等到 2017-2018 年 一用于指导用药的产品已有少量销售,但成本高,且仍存在一定的技术问题 一用于早期筛查的产品处于研发阶段,首要解决灵敏度低的问题								
用途	用药指导 耐药分析	用药指导 耐药分析	用药指导 耐药分析	用药指导 耐药分析	用药指导 耐药分析	辅助诊断	用药指导 耐药分析	用药指导 耐药分析	用药指导 耐药分析
病种	非小细胞肺癌	非小细胞肺癌	非小细胞肺癌	多种癌	非小细胞肺癌	非小细胞肺癌	非小细胞肺癌	多种癌	多种癌
技术指标	PCR: >1000 例临床数据,灵敏度 85%、特异性 99% NGS: 可检测融合基因、拷贝数变化,且耗时短,定量检测 目前,在辅助诊断的应用上,I 期病人灵敏度 50%,III 期 60%,IV 期 70%,低于 CTC 检测; 部分厂家基于芯片杂交法,耗时长,难定量,且难以检测融合基因及拷贝数变化								
价格	市面对低价	N/A	单基因¥5000,多基因均高于¥1 万元						
综合评价	B	C	C						

资料来源:格诺生物,申万宏源研究

1.4 CTC 技术与 ctDNA 技术应用综述

从应用领域来看,液体活检广泛应用于唐氏综合症等先天性疾病、性别和亲子鉴定、器官排异、以及糖尿病、肿瘤和癌症的预测和治疗。

CTC 技术和 ctDNA 技术应用有所不同,CTC 细胞携带除基因外更多的信息,但在血液中分布稀少,仅限于数量检测。单细胞扩增技术,将会进一步推动 CTC 的发展。血液中 ctDNA 含量多,携带的 DNA 信息量远大于 CTC,分子检测也更加容易。

用途上,CTC 主要用于前端,包括疑似癌症时的辅助诊断、早期癌症的复发监测,以及晚期癌症的化疗;ctDNA 主要用于晚期癌症的靶向治疗(伴随诊断),若应用在早期,将有更大的市场空间。技术上,CTC 侧重于细胞病理,ctDNA 则采用

获取分子层面突变信息的技术手段。就目前可实现的技术而言,突破单纯的数量检测,CTC 实现辅助诊断、ctDNA 实现靶向用药指导,是大规模商业化的主要方向。

表 3: CTC 与 ctDNA 的技术比较

	CTC (循环肿瘤细胞)	ctDNA (循环肿瘤 DNA)
简介	由实体瘤或转移灶释放的,进入外周血循环的肿瘤细胞	由肿瘤细胞释放到血液循环系统中的 DNA,来自于坏死或凋亡的肿瘤细胞以及肿瘤细胞分泌的外排体
提取方式	在病人的血液中,利用免疫磁珠的方法抓取肿瘤细胞	从血浆中提取 DNA,已有成熟的试剂盒
用途	辅助诊断、伴随诊断、病情监测、预后复发	早期筛查、伴随诊断(靶向用药和耐药预测)、预后复发、病情监测
技术手段	通过免疫磁珠的方式进行 CTC 抓取与计数 通过微流控细胞芯片进行细胞分离 细胞病理学检测 单细胞测序(早期阶段)	利用 PCR 手段检测药敏突变位点拷贝数 利用二代测序获得全面的突变信息
优点	可替代侵入式的活检进行细胞病理学检测 能够提供器官来源信息 可做细胞培养,用于耐药和药敏细胞实验	基于 PCR 技术的 ctDNA 检测成本低,靶向用药指导意义强 基于 NGS 的 ctDNA 检测能够提供更加全面的分子层面的基因突变信息
缺点	CTC 技术方法受肿瘤细胞脱落速度的影响,本底波动率对检测结果有影响 不同的癌种的 CTC 需要利用不同的抗体抓取,对于尚未找到特异性抗体的肿瘤细胞难以通过免疫的方法获取 目前单细胞测序尚处于科研阶段,成本很高,距离临床应用还有距离	基于二代测序的 ctDNA 技术还不成熟,商业化和大规模推广要等到 17、18 年 目前在辅助诊断的应用上,I 期、II 期病人灵敏度 50%,III 期 60%,IV 期 70%,低于 CTC 检测 无法检出新发基因及拷贝数变化
格诺思博的布局	格诺生物拥有国产首家被认证的具有明确临床指导意义的 CTC 检测产品,且敏感度高于行业平均水平 3 倍(80% vs. 30%) 公司正在进行其他癌种的研发和临床工作(肾癌、直肠癌) 公司还在研发准确度和应用范围更广的二代产品微流控芯片	PCR 检测:已有产品,灵敏度和特异性数据良好(灵敏度 85%,特异性 99%),定量可以指示耐药,反响良好 二代测序:已完成技术路线,可检测融合基因、拷贝数变化,耗时短,定量检测

资料来源:格诺生物,申万宏源研究

2. 液体活检具有广阔市场前景

我们认为，液体活检市场主要具有三个特征：

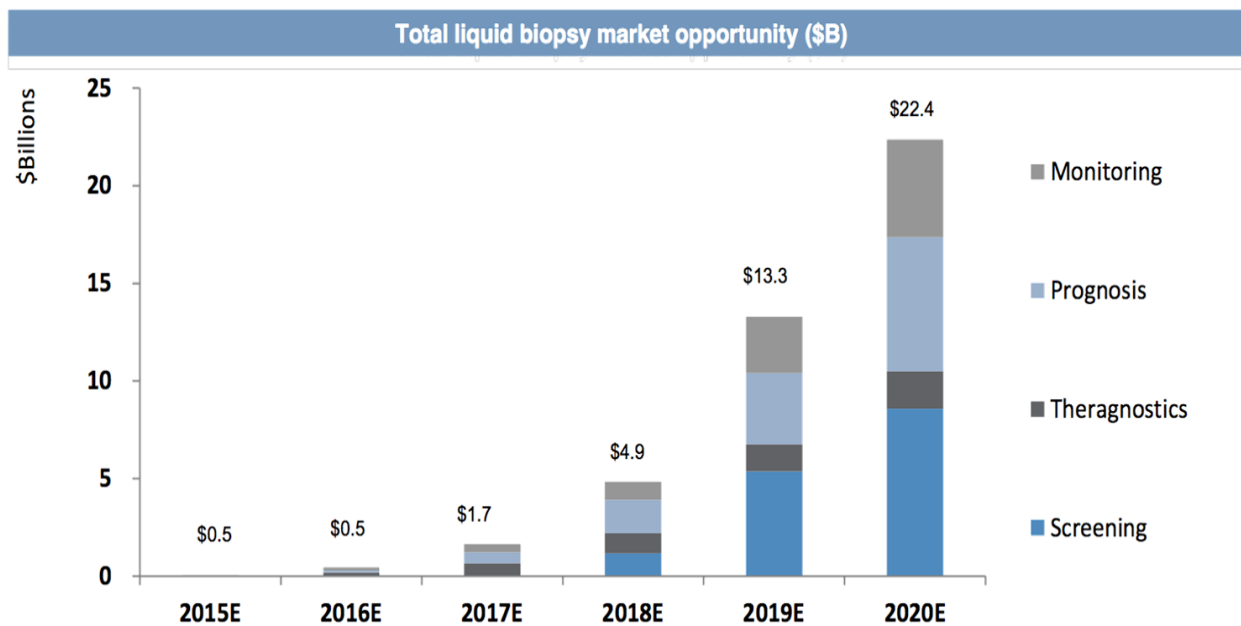
(1) 伴随诊断将是最早进行临床应用的细分市场，因此将会最快进入商业化发展阶段；

(2) 组织活检将越来越少，未来将逐渐被液体活检所取代；

(3) 早期筛查市场的瓶颈在于成本，快速发展的前提在于降低成本。

根据摩根大通预测，2020 年，全球液体活检市场将达到约 230 亿。细分市场中，伴随诊断、病情监测、预后复发、早期筛查分别将达到 20 亿、50 亿、70 亿、90 亿空间。根据国内相关研究，对于 742 万的癌症患者人口，将目标患者覆盖率设定为 72%，假定 50% 的患者在 2025 年会使用液体活检技术，每年检测 4 次，每次价格为 2000 元的话，中国市场容量在 2020 年前将至少将达到 200 亿，其中病情监测将达到 110 亿，早期筛查将达到 50 亿市场空间。

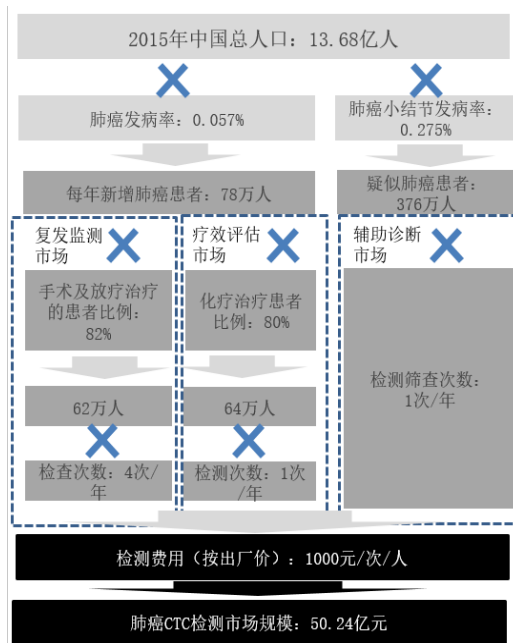
图 5：2020 年，液体活检市场规模有望达到约 230 亿美元



资料来源：JP Morgan，格诺生物，申万宏源研究

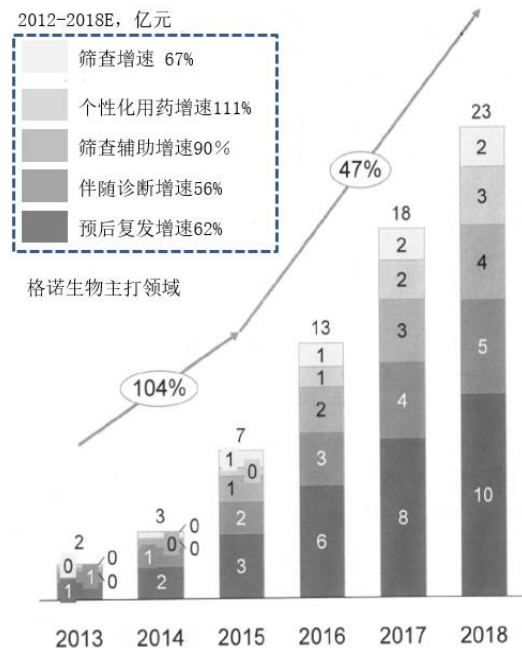
对于细分的肺癌 CTC 应用市场，我们根据总人口×肺癌发病率×（手术及化疗患者比例×检查次数×费用+化疗患者比例×检测次数×检测费用）+总人口×肺癌小结节发病率×检测次数×费用的逻辑，基于以上假设，肺癌 CTC 检测的市场规模在 2015 年高达 50.24 亿元。

图 6：肺癌 CTC 应用的潜在可及市场



资料来源：BCG，格诺生物，申万宏源研究

图 7：中国肺癌 CTC 和 ctDNA 检测细分用途市场规模和构成



资料来源：BCG，格诺生物，申万宏源研究

根据主流临床医生的分析和认知，中国的肺癌 CTC 和 ctDNA 检测领域在 2018 年将形成 23 亿元规模的市场。其中筛查细分领域增速将缓慢，原因在于社保的杠杆率过高（约 1:40），因此对于成本降低的要求非常高，必须要检测价格低于目前检测方法的市场价格，才具备进入医保的可能性。这在短期内限制了 CTC 和 ctDNA 技术在早期筛查领域的发展，但早期筛查后进行辅助诊断（即针对疑似病变的患者进行筛查）、伴随诊断、预后复发的市场规模将相对比较大，增速较快。

CTC 检测在早期筛查、辅助诊断、用药指导、复发监控四个应用场景下都具有突出的优势。单肺癌而言，在四个应用场景下的市场规模将分别达到 3.2 亿、6.6 亿、1.5 亿和 2.7 亿。CTC 检测领域只有格诺、强生获得许可证；ctDNA 检测领域只有艾德获证，格诺、贝瑞和康在进行临床试验。

表 4：循环肿瘤检测四大细分市场的应用场景以及特点

	早期筛查	辅助诊断	用药指导	复发监控
肺癌市场规模	3.2 亿	6.6 亿	1.5 亿	2.7 亿
科室	体检中心	呼吸科	胸外科、肿瘤科	肿瘤科、呼吸科
针对人群	健康人群	疑似患者	治疗中患者	愈后患者
应用场景	作为高端体检项目，针对健康人群（尤其是高风险人群）进行定期检查	对 X 光筛查肺部有阴影的患者进行进一步诊断	根据基因突变和肿瘤细胞中蛋白表达的情况，选择化疗、放疗和靶向药物等不同的治疗方案	经过手术及放化疗治疗后肿瘤负荷清除且状况稳定的治、愈后患者，需要定期检测以及时发现复发

传统方法

影像学(X光):射线
对人体有伤害
肿瘤标志物检测:
检出率低

活体切片:创伤大,
恢复期长,体质很
弱的老年人无法采
用

目前没有好的方法,只
能随机尝试,给病人造
成一定的身心和经济
负担,且容易耽误最佳
的治疗时机

肿瘤标志物:检出率低
PETCT/CT:辐射对人体
伤害较大,并可能因此
诱发肿瘤转移

CTC/ctDNA 优势

检出率高:格诺生
物 CTC 检测试剂盒
对于早期患者(I 期
+II 期)的检出率
为 70%,显著高
采血检测,无创安
全

检出率高:III 期患
者检出率 80%,IV
患者检出率 90%,已
接近活检的水平
采血检测,无创安
全

通过 CTC 可以检测叶酸
受体表达量,选择是否
采用化疗药物培美曲
塞;而通过 ctDNA 检测
基因突变,用于指导靶
向用药。把握最佳治疗
时机,选择最适合的治
疗方式,一定程度上实
现精准治疗

检出率高且能够及时发
现转移中的肿瘤细胞:
能够在转移灶形成前及
时发现转移迹象,尽早
控制病情
采血检测,无创安全,
可作为长期检测手段

资料来源:格诺生物,申万宏源研究

3. 格诺生物:肺癌 CTC 的先行者

我们以格诺生物为例,来探究国内液体活检企业的现状。

格诺生物是一家生物技术研发创新型企业,致力于肿瘤“个体化治疗”检测产品的研发、生产、销售和技术支持,于 2010 年 11 月成立于上海张江药谷。

格诺生物是中国循环肿瘤细胞(CTC)领域的先行者,目前已和国内外数家顶级研究机构和科研教学医院开展科研和临床研究,包括上海肿瘤医院、中国医学科学院肿瘤医院、上海肺科医院、上海胸科医院、美国 Mayo Clinic 癌症研究中心和美国加州大学洛杉矶分校医学院等,并在研究基础上开发了一系列的 CTC 检测产品,包括分离富集产品 CTCSep™,细胞检测产品 CytoploRare®,筛查检测产品 OncoploRare®及基因突变检测产品 GenoploRare®等。

格诺生物目前包括四个主要业务板块:诊断试剂研发和销售中心,主要涉及各个肿瘤的临床诊断、伴随诊断、体检筛查等(临床诊断指疾病的确诊,伴随诊断指确诊后针对疾病情况的用药等)检测试剂的研发、市场推广和销售;临床检测中心,主要提供临床分子病理的检测及医院检测外包业务;检测仪器制造中心,主要研发和生产诊断所需的设备和检测耗材;诊断试剂生产基地,主要负责制造符合中国质量体系 GMP 和欧盟(ISO3485)标准的临床诊断试剂;及大数据模型中心,将搜集到的 CTC、ctDNA 医疗诊断数据系统化结构化从而建立完备的数据库,包括每一个患者的最初诊断、生命状态、用药到最后结果的详细数据,其完整度在国内名列前茅。

格诺生物研发中心占地约 2000 平方米,预计 2016 年底前还会继续扩充其他中心;南通基地约 3000 平方米,主要是生产最早的化学试剂;郑州临检中心约 1500 平方米,主要是做临床检测业务以及下一代设备的研发和生产。

3.1 肺癌 CTC 产品 CytoploRare

公司产品肺癌 CTC 产品 CytoploRare®,采用高敏感度靶向 PCR CTC 检测技术。检测费约 3000-3600 元/例(进入医保后将大幅降价),适用于肺癌患者的早期筛查/辅助诊断、伴随诊断(化疗用药指导)、病情复发监测等。从临床数据来看,CytoploRare®的灵敏度为 80.2%,特异性为 88.0%,I 期患者检出率为 67.2%。

图 8: 肺癌 CTC 产品 CytoploRare



资料来源:格诺生物,申万宏源研究

CytoploRare®可应用于三种场景。

应用场景一:肺癌早期筛查/辅助诊断

传统诊疗中,对于胸片/肿瘤标志物检测疑似患者,有 93%漏检,且即使在剩下 7%进行胸部 CT 的人群中,也有 74%最终漏检,仅 26%最终接受治疗。相当于每年 80 万新发小结节患者中有 68 万未得到及时诊治。

加入 CTC 进行诊疗后,仅 20%漏检,而对于剩下 80%进行胸部 CT 的人群中,也仅有 10%漏检,相当于 80 万名患者中最终有 58 万名患者获得治疗从而大幅延长生存期。

应用场景二:伴随诊断

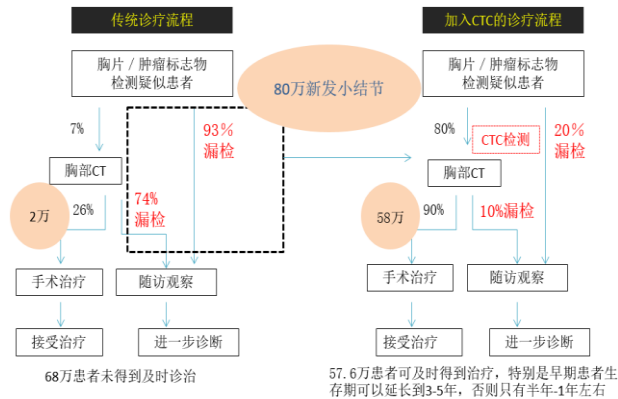
传统诊疗中,60%的确诊的晚期患者为 EGFR 阴性,采用一线化疗,生存期为 3 到 6 个月;剩下 40%的阳性患者,50%采用费用高昂的靶向治疗,生存期为 8 到 10 个月,50%因无法支付而采用一线化疗手段,生存期为 3 到 6 个月。

加入 CTC 进行诊疗后,采用一线化疗的患者均可进行 CTC 检测,其中约 68%的患者可受益于培美曲塞的治疗,使生存期延长到 12 到 18 个月。对于国内 76 万的晚期患者群来说,将有 41 万名患者从中受益。

应用场景三：病情监测

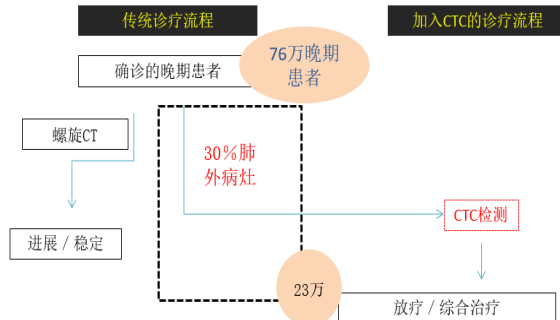
70%的确诊晚期患者没有肺外病灶，因此可以使用螺旋CT进行评价；30%通过CTC检测能够发现肺外病灶，从而接受更优治疗。同时，即使在螺旋CT可以评价病灶的人群里，CTC可以提前2个月发现病情进展，对患者生存期提高也大有帮助。

图 9：应用场景一：肺癌早期筛查/辅助诊断，利用 CTC 降低漏检率



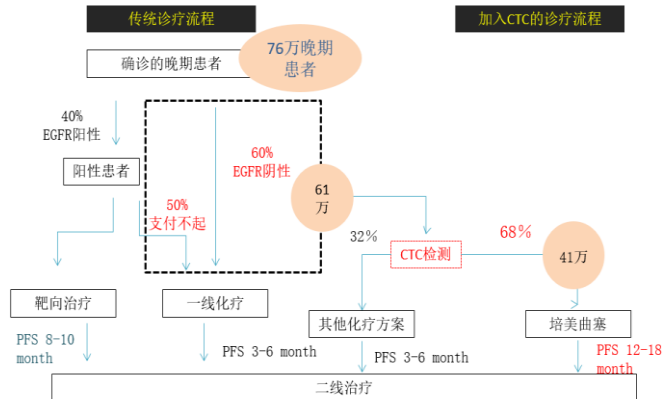
资料来源：格诺生物，申万宏源研究

图 11：应用场景三：病情监测，可用于评价肺外病灶患者



资料来源：格诺生物，申万宏源研究

图 10：应用场景二：伴随诊断，利用 CTC 提供培美曲塞治疗



资料来源：格诺生物，申万宏源研究

3.2 格诺生物主要产品：肺癌 ctDNA 试剂盒

GenoploRare®

公司同时拥有肺癌 ctDNA 产品 GenoploRare®，采用高敏感度的 ARMS PLUS（基于 PCR）检测技术。检测费用约 2000-3000 元/例，适用于非小细胞肺癌、直肠癌患者，可用于靶向药物用药指导及耐药分析，已有少量销售，市场反响良好。

图 12：格诺生物肺癌 ctDNA 产品 GenoploRare



资料来源：格诺生物，申万宏源研究

基于 PCR 的产品共有 300 例临床试验，数据结果表明，产品灵敏度为 85%，特异性 100%，总体符合率 93%，优于现有方法。基于 NGS 的产品已完成技术路线，包括融合基因、拷贝数变化，且耗时短，可定量检测。市场上基于 NGS 的产品技术还未成熟，大规模推广仍需等待，短期内 ARMS PLUS 是主要方向。

目前产品仍在进行临床验证，预计将于 2017 年中拿到注册证。

3.3 格诺生物不断拓展业务领域和商业模式

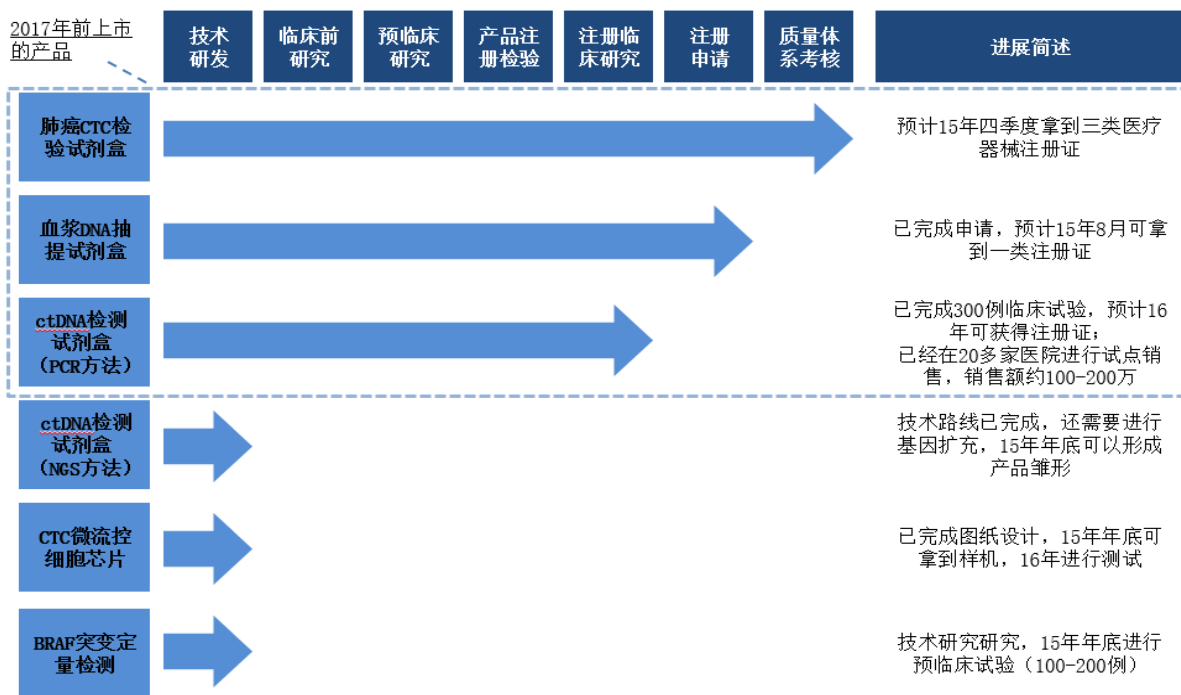
公司将从做深现有领域和进入新领域两个方向，全面拓展产品线。公司将立足肺癌相关技术，逐步拓展到肾癌、食道癌、乳腺癌和前列腺癌等不同癌种，做深 CTC 和 ctDNA 技术；同时，公司将持续研发 CTC 微流控细胞芯片、ctDNA PCR、ctDNA NGS 等技术，对于不同用途的诊断提供针对性的技术。

图 13：格诺生物产业线拓展路径



资料来源：格诺生物，申万宏源研究

图 14：公司在研产品进度



资料来源：格诺生物，申万宏源研究

国内每家进入液体活检产业的公司，都要面临实验室检测、行业共识达成、获得CFDA认证、纳入医保等几个过程。发展最快的CTC检测已有一些公司的产品获得

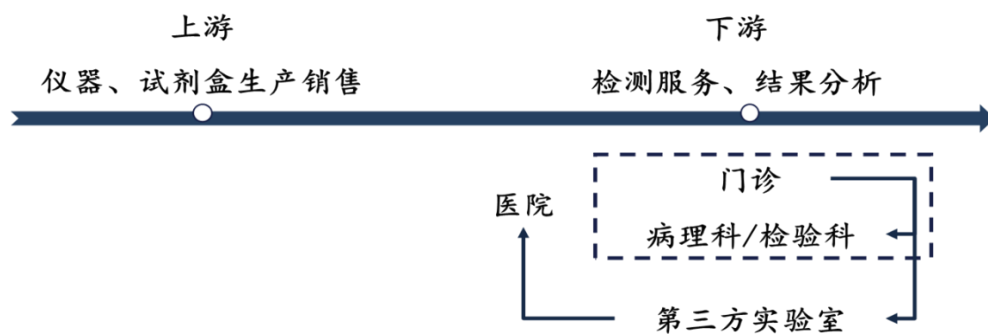
了 CFDA 认证，包括格诺和强生。ctDNA 伴随诊断产品，目前只有艾德获证，格诺、贝瑞和康在进行临床试验，在一两年之内可能获得 CFDA 认证。

随着技术不断成熟，CTC 和 ctDNA 能够共存，且优势互补。若未来纳入医保，检查费用降低，治疗效率提高，技术推进进入良性循环，也将打开更广阔的下游市场。

癌症液体活检的临床应用市场还在起步当中，下游存在医院自行检测和合作实验室两种模式。医院自主检测能力很强，癌症病人聚集，是主要的检测场所未来随着检测技术的复杂化，第三方实验室的合作模式也会发展起来。

从商业模式来看，产品销售是目前这条产业链上主要的盈利模式。对于格诺来说，自身技术的优势（产品认证），配合优秀的营销管理，是占领市场的关键。未来随着多方参与液体活检市场，积累大量检测数据，数据变现将成为格诺未来另一个重要的盈利点和发展方向。

图 15：液体活检产业链



资料来源：格诺生物，申万宏源研究

4. 液体活检国内龙头：首推丽珠集团和华大基因

从投资角度，我们建议投资者重点关注液体活检技术上游龙头，目前国内相关标的，A 股首推丽珠集团（000513.SZ）和乐普医疗（300003.SZ），关注北陆药业（300016.SZ），拟上市标的推荐华大基因、艾德生物，新三板推荐益善生物（430620.OC）。

4.1 A 股：首推丽珠集团和乐普医疗，关注北陆药业

4.1.1 丽珠集团：引进液体活检的开拓者

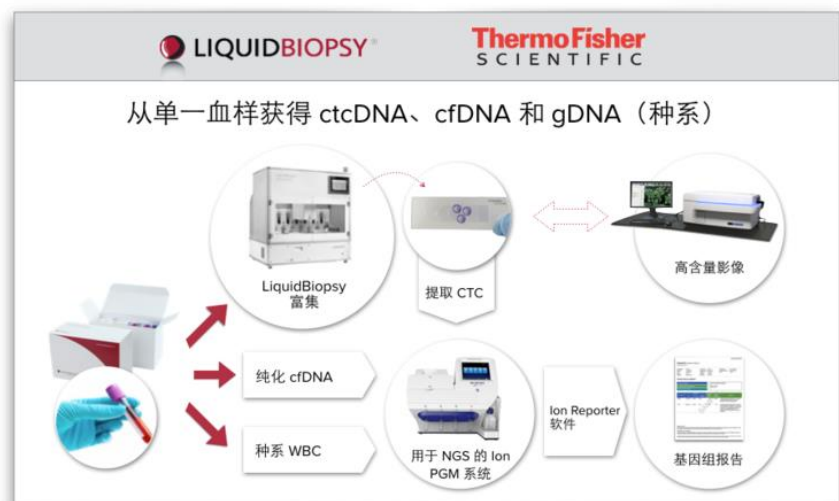
丽珠集团是医药研发、生产、销售一体化企业，囊括肿瘤辅助用药、消化道用药、心脑血管用药、抗感染用药等多个大领域。2015 年 5 月，丽珠集团通过参与 B 轮融资投资 1000 万美元认购 Cynvenio 公司优先股开始进入精准医疗领域。2016 年 2 月控股子公司丽珠试剂股份有限公司与 Cynvenio 设立合资公司，股权比例分别为 60% 和 40%。

Cynvenio 是美国技术领先的液体活检公司，CTC 与 ctDNA 技术齐头并进，是第一个提供整套分离和分子分析的公司。其“LiquidBiopsy”平台是可以同时完成 CTC、ctDNA 富集和分析的多功能平台，能在七天周转时间内从患者到分子分析产出。平台采用自主知识产权的微流控技术和高通量 NGS 测序分析技术，适用于乳腺癌、肺癌及结直肠癌等，已通过 CLIA 认证。公司另一项基于此技术的产品，Clear ID 乳腺癌检测服务已经于 2014 年 9 月被纳入美国众多保险公司的医疗保险计划。Clear ID 服务为患者提供全面、可操作的肿瘤基因检测报告并积累肿瘤数据库。

Cynvenio 公司技术创始人为诺贝尔奖得主，公司拥有多项核心专利技术，邀请 16 位美国肿瘤届的权威担任临床顾问委员会顾问，人才和技术优势明显。自 2008 年创立后，一直有销售收入，2014 年末资产总额为 193.11 万美元，2014 年度实现营业收入 117.39 万美元，净利润-471.59 万美元。

Cynvenio 的产品已在美国开始商业化，到目前有 7000 多例临床数据，假阳性率几乎为零（0.0014%）。因此，国内引进将会较为顺利，“LiquidBiopsy”有望于年内取得 CFDA 认证。凭借覆盖全国的营销网络以及数千家医院的稳定良好业务关系，公司与协和、华西等 20 家国内顶级医院已达成科研性质的入院协议，医院认可度高。

图 16: “LiquidBiopsy”平台工作流程



资料来源: www.liquidbiopsy.com, 申万宏源研究

图 17: Clear ID 乳腺癌检测产品



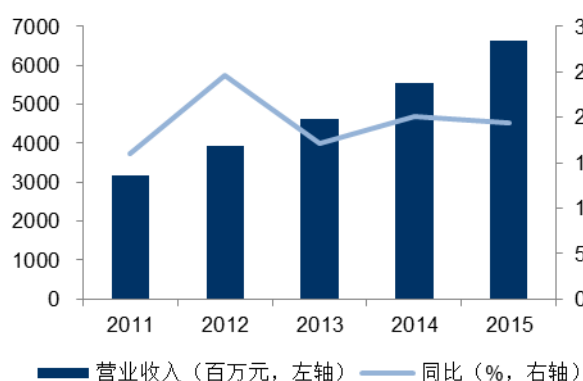
资料来源: www.cynvenio.com, 申万宏源研究

2016 年 1 月, 丽珠集团控股子公司丽珠单抗生物技术有限公司投资 300 万美元认购 AbCyte Therapeutics Inc. 公司 A 轮优先股, 占全部发行股份的 40%。资金将用于多种肿瘤适应症的单功能或多功能抗体和细胞治疗产品的开发。对 AbCyte 公司开发的前三个抗体项目, 丽珠单抗可行使优先权获取国际市场开发权利。近年, 多个单抗外国专利到期, 单抗的生物类似物的开发将有效降低国内药企的开发难度和成本, 国产单抗市场将进入爆发期。丽珠目前研发的产品共有 7 个, 包括治疗自身免疫病、肿瘤、骨质疏松等, 进展最快的 AT132 已进入临床 Ib/IIa 试验阶段。

丽珠集团在现有领域的基础上, 不断丰富产品品种, 如抗肿瘤、精神类等。2015 年, 公司 2015 年收入 66.2 亿元, 同比增长 19.4%, 归母净利润 6.2 亿元, 同比增长 20.7%。

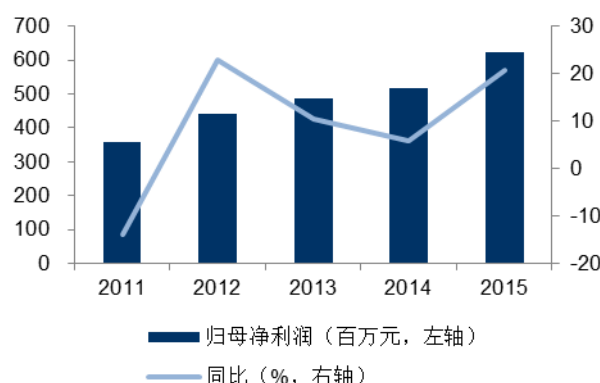
参芪扶正收入 15.37 亿元, 增长 17.2%, 营销管理效率提升, 未来增速有望保持在 10% 左右。促性激素系列整体收入 9.21 亿元, 其中尿促卵泡素和亮丙瑞林分别实现销售收入 4.32 亿元和 2.95 亿元, 同比增长 16% 和 46.8%。艾普拉唑肠溶片和鼠神经生长因子分别增长 75.2% 和 66.4%。

图 18: 丽珠集团营业收入变化



资料来源: Wind, 申万宏源研究

图 19: 丽珠集团归母净利润变化



资料来源: Wind, 申万宏源研究

丽珠集团未来增长重心从中药制剂转向化学药物和生物制药。公司开拓精准医疗业务，实现“生物制药+基因测序”的协同发展，**预计未来 3 年净利润增速保持在 20%左右**。液体活检和单抗是其未来发展亮点，特别是液体活检产品技术国际领先，优势明显，具有广阔的想象空间。市场一致预期 2016-2018 年 EPS 为 1.91 元、2.36 元、2.76 元，对应市盈率 24 倍、19 倍、16 倍。

表 5：丽珠集团财务数据及市场一致预测

	2014	2015	2016E	2017E	2018E
营业收入（百万元）	5,544.23	6,620.52	7,802.94	9,222.14	10,845.68
同比增长率（%）	20.04	19.41	17.86	18.19	17.6
净利润（百万元）	515.98	622.64	759.47	937.83	1,097.18
同比增长率（%）	5.84	20.67	21.98	23.48	16.99
摊薄 EPS（元/股）	1.74	1.57	1.91	2.36	2.76
摊薄 ROE（%）	13.96	14.33	15.22	16.26	16.06
市盈率	26.18	29.12	23.87	19.33	16.52

注：“市盈率”是指目前股价除以各年业绩；“净资产收益率”是指摊薄后归属于母公司所有者的 ROE

资料来源：wind，申万宏源研究

4.1.2 乐普医疗：心血管全产业链龙头，布局个性化用药

乐普医疗创立于 1999 年，是从事冠状动脉药物支架、先心封堵器、心脏瓣膜、造影机等心血管疾病植入诊疗器械设备及心血管药品研发、生产与销售的中外合资高新技术企业。2016 年起，乐普医疗进入崭新的高速发展新时期，公司不仅仅是一家医疗器械的龙头企业！公司要成为一个生态系统，即：乐普“心”生态！公司朝着打造“中国心血管全产业链生态系统”的目标疾奔，四大生态圈（器械+药品+医疗服务+互联网医疗/乐普金融）组成一个完整的心血管生态系统，内生+外延高速发展，我们看到中国医疗器械领域终于孕育出了自己的平台型、生态型巨头公司。2016-2025 年，乐普医疗将迎来自己发展的黄金十年，2016 对乐普来说，意义非凡，新格局、新起点、心生态！

我们的医药行业分析师分析了乐普“心”生态的产业布局，包括了四大生态圈，也是乐普四大业务板块：

(1) 医疗器械生态圈：包括心血管器械、诊断试剂 IVD、外科手术器械、智能医疗器械等。

(2) 药品生态圈：包括抗血栓药物、抗心衰药物、降血脂药物、降血糖药物；以及未来预期通过收购等方式介入的降血压药物。

(3) 医疗服务生态圈：包括心脏中心科室共建、心血管专科医院群、基层医院共建、心脑血管网络医院、以及**精准医疗服务**。

(4) 工具类业务：主要包括小股权投资、乐普金融、互联网医疗三大部分。

图 20：乐普“心”生态系统（一张图看懂乐普四大生态圈/业务板块布局）

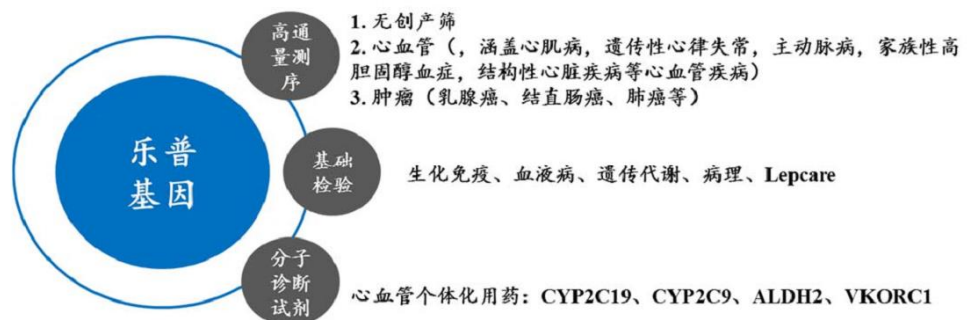


资料来源：申万宏源研究

乐普基因以高通量基因测序和心血管分子诊断为核心平台，已于新三板上市。乐普基因有全资控股子公司北京爱普益医学检验中心，及控股公司美国 Prism Genomic 两家公司：爱普益以第三方检验服务为主，PrisMed 主要提供高通量测序和心血管分子诊断研发支持。

乐普基因拥有三大技术平台：高通量测序服务平台应用范围包括无创产前筛查与诊断、遗传病诊断、肿瘤诊断与治疗、植入前胚胎遗传学诊断；第三方基础检验服务平台包括技术相对成熟的生化免疫、血液病、遗传代谢和细胞组织病理等项目；分子诊断试剂业务方面与乐普医疗科技基于荧光定量 PCR 方法联合开发 CYP2C19、CYP2C9、VKORC1、ALDH2 四种心血管个体化用药分子诊断试剂。

图 21：乐普基因主要业务



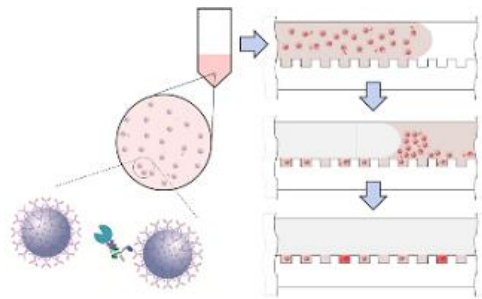
资料来源：公司公告，申万宏源研究

乐普基因子公司——爱普益在北京有 200 多家合作医院，如儿童医院，空军总医院、积水潭医院等。爱普益行业内资质最全的第三方检测机构，通过 CNAS 认证，持证机构的市场认可度更高。肿瘤相关检测以 BRAC1 2 为主，114 个肿瘤相关基因，乳腺癌的基因检测在研发当中。2015 年度，第三方检测及体检业务共计实现收入 7194.15 万元，同比增长 1090.38%，主要由于上述业务于 2014 年第四季度始纳入合并范围所致，其全年业务同比增长 31.90%。

乐普医疗自有资金 1100 万美元参与美国 Quanterix 公司 D 轮融资获得 5.53% 股权。Quanterix 公司成立于 2007 年，具备先进的蛋白检测技术，在肿瘤、神经系统、心血管、病毒的液体活检领域具备深厚的技术积累。

Quanterix 公司研发了一款具有超高灵敏度的蛋白质诊断平台，其检测限可以做到最好的免疫测定法灵敏度的千分之一。单分子阵列技术(Simoa)是整个平台的技术核心。运用该技术可以检测并定量那些传统方法无法测定的生物学标记分子，能够商业化地应用到要求更高的科学研究、体外诊断和血液筛查等。

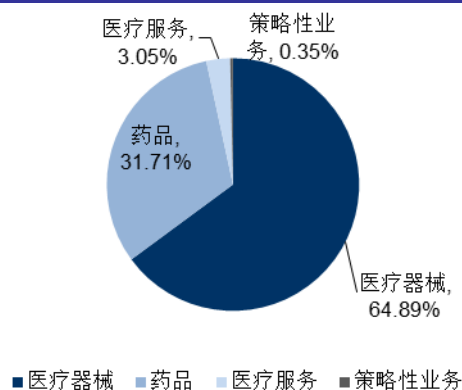
图 22: Simoa 技术主要原理



资料来源：公开资料，申万宏源研究

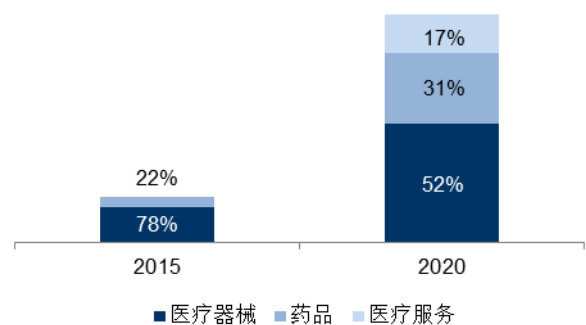
乐普医疗 2015 年实现营业收入 276871.75 万元，同比增长 65.93%，归属于上市公司股东的净利润 52089.06 万元，同比增长 23.09%。公司展开多元化业务布局，未来器械业务占比将下降。公司计划到 2020 年医疗器械利润占比下降到 50% 左右（心血管相关器械占 40%，诊断试剂占 10%），药品板块比例提升到 30%，医疗服务利润占比约 15%，策略型业务占比 5%

图 23: 乐普医疗 2015 年主要业务收入占比



资料来源：公司 2015 年报，申万宏源研究

图 24: 乐普医疗未来的业务结构和增长趋势预测



资料来源：公司公告，申万宏源研究

乐普医疗已布局液体活检领域，预计未来 2-3 年实现突破，液体活检相关产品逐步引入，成为支撑公司未来 3-5 年持续快速发展的动力之一。公司四大业务板块齐发力，心血管领域全产业链相互协同，内生+外延高速发展，是 A 股为数不多的业绩高速增长，业务模式领先创新的生态型、平台型龙头企业，我们预计 2016-2018 年 EPS 为 0.79 元、1.04 元、1.38 元，同比增长 32%、32%、33%，对应市盈率 47 倍、36 倍、27 倍，特此推荐。

表 6：乐普医疗财务数据及盈利预测

	2014	2015	2016E	2017E	2018E
营业收入（百万元）	1669	2769	3595	4832	6538
同比增长率（%）	28.03	65.93	29.84	34.41	35.31
净利润（百万元）	423	521	685	903	1203
同比增长率（%）	17.02	23.09	31.51	31.82	33.22
每股收益（元/股）	0.46	0.60	0.79	1.04	1.38
毛利率（%）	63.6	55.3	53.9	53.4	53.0
ROE（%）	27.2	10.8	12.5	14.1	15.8
市盈率	82	63	47	36	27

注：“市盈率”是指目前股价除以各年业绩；“净资产收益率”是指摊薄后归属于母公司所有者的 ROE

资料来源：wind，申万宏源研究

4.1.3 北陆药业：通过子公司布局液体活检

北陆药业是造影剂行业龙头，拥有齐全的造影剂产品线，是国内唯一同时生产磁共振造影剂和非离子型碘造影剂产品的企业。公司的新产品碘帕醇作为国内首仿获得注册批件，市场规模约为 5-6 亿元，将保证公司造影剂业务收入稳定增长。

2014 年，北陆药业收购中美康士生物科技有限公司 51% 的股权，细胞免疫治疗领域。中美康士是国内最早研究免疫细胞治疗的公司之一，产品主要包括 CIK、DC 瘤苗、CTL 细胞，并研发 CAR-T 疗法，技术国内领先。中美康士承诺 2015-2016 年净利润分别不低于 2600 万和 3800 万。

北陆药业于 2014 年向南京世和基因生物技术有限公司增资 3000 万元，认购其增资后 20% 的股权，切入基因检测领域。世和基因是国内肿瘤基因测序新技术储备最为丰富的企业之一，由一批在生物医药领域有突出贡献的北美华人科学家于 2008 年创建。世和北美总部位于加拿大多伦多，中国总部落户于南京，在美国斯坦福设有科研分部。

世和基因拥有 ctDNA 检测产品世和 1 号，利用高通量测序技术（NGS）对已经确诊的癌症病人进行致癌基因测序来确认基因突变。世和 1 号检测 382 个最为常见的癌症相关基因，应用在靶向药物治疗。世和基因与 60 余家医院合作，公布超过 1000 例的 ctDNA 检测数据，拥有超过 3000 例基于 NGS 检测技术的大规模中国人肿瘤基因突变图谱数据，覆盖肺癌、消化道肿瘤、肿瘤遗传突变等。

图 25：世和基因产品：世和 1 号

图 26：世和基因合作伙伴



416个基因的选择

精心挑选：包含所有已知癌症用药相关基因



世和基因已与多家世界一流癌症科院校、研究机构、基因检测公司达成合作协议

STANFORD
UNIVERSITY



UNIVERSITY OF
TORONTO



资料来源：世和基因官网，申万宏源研究

资料来源：世和基因官网，申万宏源研究

北陆药业巩固主业同时，布局液体活检和免疫治疗相得益彰，未来将成盈利新动力。2016、2017 年市场一致预期 EPS 为 0.44 元、0.6 元，对应市盈率 83 倍、54 倍、41 倍，建议关注。

表 7：北陆药业财务数据及市场一致盈利预测

	2014	2015	2016E	2017E
营业收入（百万元）	439.98	495.28	756.62	976.41
同比增长率（%）	32.68	12.57	52.77	29.05
净利润（百万元）	86.77	87.71	147.04	197.27
同比增长率（%）	31.52	1.08	67.66	34.16
摊薄 EPS（元/股）	0.28	0.29	0.44	0.6
摊薄 ROE（%）	13.92	12.88	18.14	20.65
市盈率	86.8	83.45	54.39	40.54

注：“市盈率”是指目前股价除以各年业绩；“净资产收益率”是指摊薄后归属于母公司所有者的

ROE

资料来源：wind，申万宏源研究

4.2 拟上市公司：首推华大基因

4.2.1 华大基因：王者归来！

华大基因是基因研究领域龙头企业，通过基因检测等手段，为医疗机构、科研机构、企事业单位等提供基因组学类的诊断和研究服务。

图 27：华大基因集团的构成



资料来源：申万宏源研究

华大基因主营业务包括：

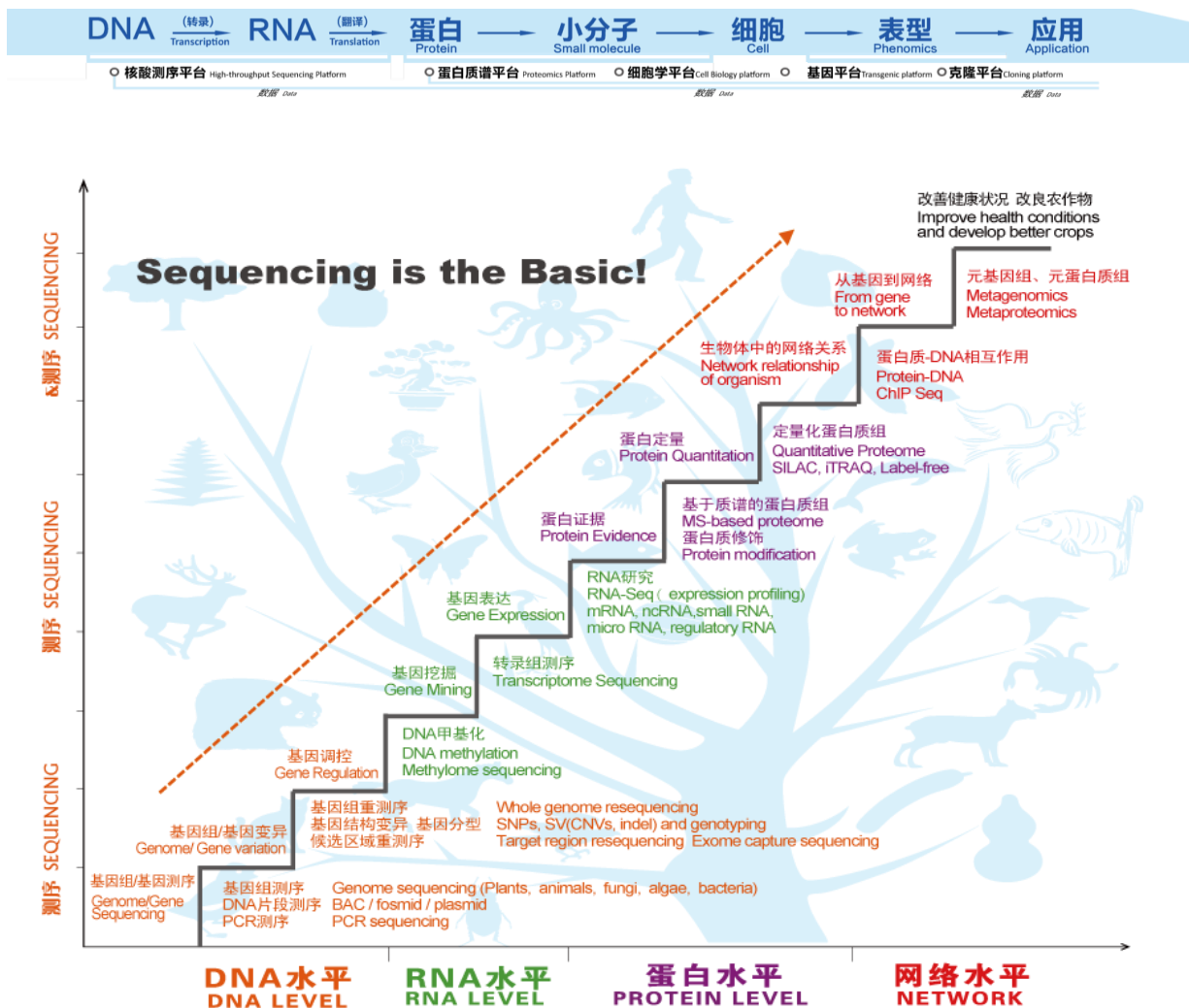
(1) 生育健康基础研究和临床应用，如 NIFTY（无创产前基因检测胎儿染色体非整倍体）、PDS/PGD（胚胎植入前遗传学筛查与诊断）等。华大作为最早开展无创产业筛查的机构，是该领域的龙头企业，2014 年收入 3.65 亿，保持了较快的增速。

(2) 基础科学研究服务，包括基因组测序，生物信息分析，其他多组学解决方案等。这是华大科技的核心业务，2014 年收入 4.5 亿，收入规模基本稳定，但由于公司整体业务规模体量提升，基础科学研究服务的收入占比有所下降。

(3) 复杂疾病基础研究和临床应用，是面向肿瘤患者的精准医疗应用，包括复杂疾病基因检测、遗传性肿瘤基因检测、肿瘤常规个体化用药基因检测、**肿瘤个体化用药指导基因检测（包括肿瘤基因 ctDNA 检测）**等，2014 年收入 2.8 亿。

(4) 药物研究和临床服务：公司开发了致病机理发现、生物标记开发、药物靶位确认和药物风险管控等全套的药物基因组学研究业务，有效帮助制药企业客户缩短药物的研究与开发周期，提高药物的临床批准率，减少药物研究与开发风险，2014 年收入 4433 万，保持了平稳的发展趋势。

图 28：华大基因提供的基因测序服务



资料来源：华大基因，申万宏源研究

华大基因 Oseq™-ctDNA 技术采用新一代目标区域捕获结合高通量测序技术（NGS），检测与癌症发生和药物靶点相关基因的外显子和部分内含子区域。这项液体活检技术能够一次性检测 **28508 个肿瘤相关基因、解读 88 种肿瘤药物**，可针对肺癌、乳腺癌、结直肠癌、胃癌等多种实体瘤患者，详细了解肿瘤患者特有基因变异情况。这弥补了传统检测针对单一基因、单一位点检测导致药物疗效预测不全面的缺陷。

华大基因在 ctDNA 检测领域的优势包括：

(1) 技术优势：华大基因是全球最大的测序中心，拥有上百台 Illumina 生产的 HiSeq 系列测序仪。**2014 年华大旗下 BGISEQ 基因测序仪为第一个获 CFDA 注册的基因检测设备**，进口替代空间打开，供应商依赖度降低。

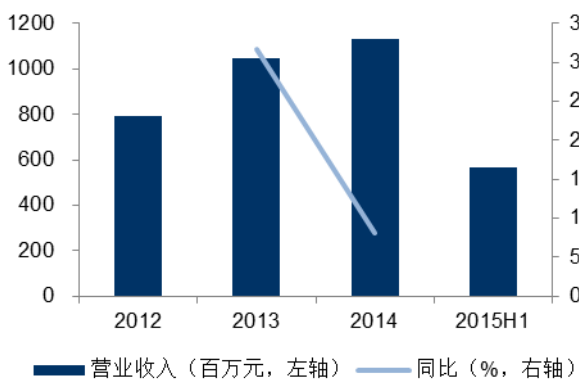
(2) 数据优势: 2015 年上半年公司已经完成累计百万样本数据的检测, 覆盖 4000 多种疾病和上万阳性病例。同时公司依托全球最大的亚洲人肿瘤基因数据库, 可以形成依赖于数据库的测序结果分析, 由经验丰富遗传学专家提供专业的报告解读, 为患者提供个性化诊疗建议。

(3) 资金优势: 公司已募集资金 17 亿主要应用于精准医学服务平台升级项目、基因组学研究中心建设项目等核心项目。ctDNA 检测分析在精准医学服务平台进行, 有效提高服务效率, 推进医院项目合作, 提升服务质量, 催生更多的医学业务需求, 提升公司盈利能力。

华大基因过去三年营业收入持续稳定增长, 2014 年由于受国家政策影响, 生殖健康业务增长放缓, 导致整体营收增长放缓。2015 年将恢复增长势头, 利润增速远超 2014 年。未来几年, 公司自主研发的测序仪将大大降低业务成本。此外, 新产品投入市场, 对复杂疾病基因检测和液体活检领域的重点布局, 均促使公司有望实现高速增长。不过, 缺点在于人员团队不稳定、流失后抢占市场份额, 收购的基因测序平台整合不及预期。

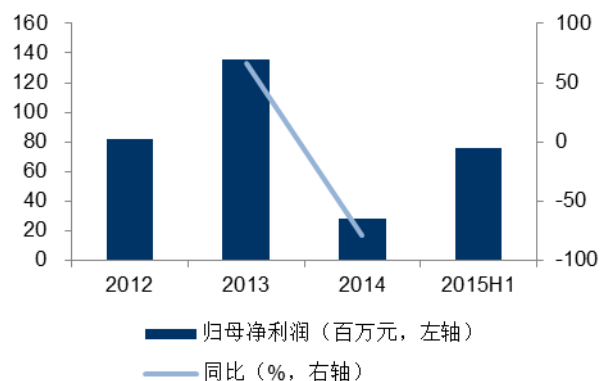
总体来看, 作为基因王者, 华大基因上市, 对精准医疗和液体活检主题将有明显的带动作用。

图 279: 华大基因过去三年营业收入



资料来源: 华大基因招股说明书, 申万宏源研究

图 30: 华大基因过去三年归母净利润



资料来源: 华大基因招股说明书, 申万宏源研究

4.2.1 艾德生物: 肿瘤个体化分子诊断的龙头

厦门艾德生物医药科技有限公司是专业化的肿瘤个体化分子诊断产品研发企业, 具有完全自主知识产权的 ADx-ARMS 技术, 利用特异引物对突变靶序列进行高精度 PCR 扩增放大, 并利用一种新型探针在实时荧光定量 PCR 平台上实现对样品 DNA 中突变的检测。用于 ctDNA 检测, 具有极高的特异性和敏感度, 可检测出含量低至 1% 的突变 DNA。艾德生物还建立了荧光原位杂交技术 (FISH)、免疫组化技术 (IHC)、二代高通量测序技术 (NGS) 等多个主流技术平台, 专注于 ctDNA 检测技术的研发。

表 8: ADx-ARMS 技术与其他技术对比

检测方法/检测灵敏度	100%	50%	5%	1%	0.01%	耗时
------------	------	-----	----	----	-------	----

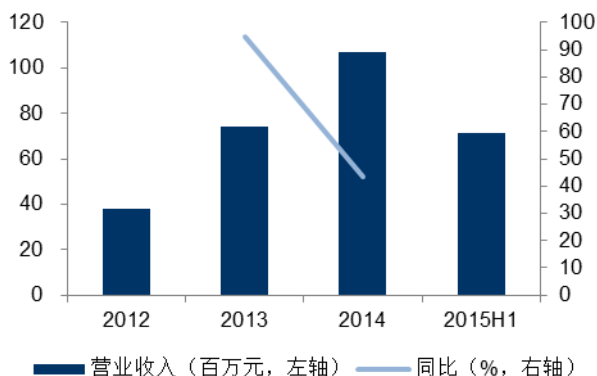
直接测序法	+++	++	-	-	-	>6h
ADx-ARMS®	+++	+++	+++	+++	-	1.5h
scorpion ARMS (DxS)	+++	+++	+++	+	-	<3h
焦磷酸测序法	+++	++	+	-	-	>6h
Taqman 实时荧光定量 PCR 技术	+++	+++	+/-	-	-	<2h

资料来源：公司官网，申万宏源研究

公司已研发出 20 余种肿瘤个体化分子诊断产品，是国内外同行业中产品种类最丰富、齐全的企业之一，其中目前在肿瘤个体化分子诊断领域最重要的 EGFR、KRAS、BRAF、EML4-ALK、PIK3CA 五种基因变异检测试剂产品已获认证。公司正在研发高通量测序平台配套检测试剂。

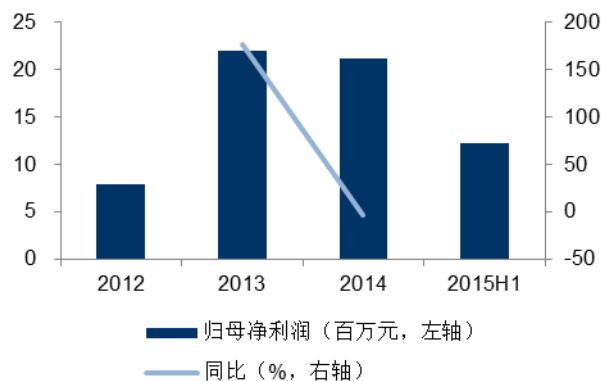
艾德生物研发投入占营业收入近 20%，积极参与国家重大科技专项，为公司市场竞争力提供强大技术储备。过去三年营业收入高速增长，实现稳定盈利，未来随着 ctDNA 检测技术的成熟，产品通过认证，大规模商业化将打开公司成长空间，建议关注。

图 31：艾德生物过去三年营业收入



资料来源：招股说明书，申万宏源研究

图 32：艾德生物过去三年归母净利润



资料来源：招股说明书，申万宏源研究

4.3 新三板：推荐益善生物

益善生物成立于 2006 年，是国内第一家从事个体化诊疗，具备生产、经营和医学检验资质的公司。公司早年涉及 ctDNA 的研发，近年将重心放在 CTC 产品 CanPatrol CTC 和肿瘤基因检测服务 OncoPano 安谱上。公司拟定向增发募集 1.7 亿元用于 CTC 产品的研发及市场推广。

益善生物自主研发的 CanPatrol CTC 采用二代负向富集技术，同步实现分离、分型与分析，监测肿瘤动态，筛选最适药物，对患者进行预后评估。Canpatrol CTC 检测适用于所有实体瘤患者，如肺癌、结直肠癌、乳腺癌、胃癌、肝癌、食管癌、宫

颈癌、肾癌、胃肠道间质瘤、黑色素瘤等。OncoPano 安谱肿瘤基因检测二代测序服务，全面分析肿瘤患者的外显子组，提供肿瘤治疗的所有基因信息。

图 33：益善生物自主研发的 CanPatrol CTC

Canpatrol™ CTC二代技术

精准医疗 精细分型

全球唯一具备循环肿瘤细胞（CTC）分离、分型与分析的卓越技术



图 34：益善生物 6 项试剂盒获得注册证

资料来源：公司官网，申万宏源研究

资料来源：公司官网，申万宏源研究

截止 2015 年底，益善生物自主研发的试剂盒已获得 6 项 CFDA 注册证，包括：ALK、EGFR 基因重排检测试剂盒（荧光原位杂交法）两项；“人类 K-ras 基因突变检测试剂盒（流式荧光杂交法）”；“人类 PIK3CA 基因突变检测试剂盒（流式荧光杂交法）”；“人类 B-raf 基因 V600E”突变检测试剂盒（流式荧光杂交法）；“人类 EGFR 基因突变检测试剂盒”。

表 9：益善生物基因检测试剂盒

surevision™ FISH基因检测系列试剂盒			
产品名称	产品编号	对应药物	主要适用癌种
ALK基因重排检测试剂盒	SU-KVA10	克唑替尼、色瑞替尼	肺癌等
EGFR基因扩增检测试剂盒	SU-KVE10	吉非替尼、厄洛替尼、西妥昔单抗	肺癌、结直肠癌等
HER2基因扩增检测试剂盒	SU-KVT10	曲妥珠单抗、拉帕替尼、帕妥珠单抗、T-DM1	乳腺癌、胃癌等
TOP2A基因扩增检测试剂盒	SU-KVH10	依托泊苷、蒽环类药物	乳腺癌等

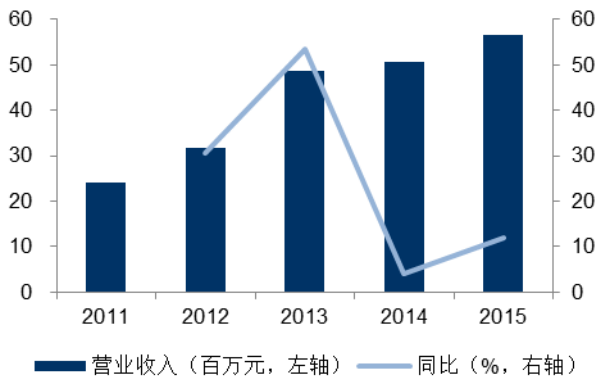
资料来源：产品说明书，申万宏源研究

益善生物目前共有北京、上海、广州、成都四个具备医疗机构执业许可证资质的检验所。患者可通过检验所接受检测服务，为医生治疗提供参考，单次费用 3800 元左右。公司已与 50 多家医院展开检测服务等合作，医院会推荐一定数量的病例由益善检测，结果反馈回医院。另外，公司在全国范围内拥有 200 个合作科研项目。

益善生物近两年收入增长速度有所放缓，净利润较低，在 CTC 产品获得注册证之后，公司业绩有望恢复高速增长，予以推荐。

图 35：益善生物营业收入（2011-2015 年）

图 36：益善生物净利润（2011-2015 年）



资料来源: Wind, 申万宏源研究



资料来源: Wind, 申万宏源研究

5. 格诺生物 Q&A

调研方: 单细胞测序目前是否具有较好的应用价值? 价格上怎么样? 建立单细胞测序的信息库是有具有一定用处?

格诺生物: 单细胞测序目前较贵, 且临床效果不好。原因在于, 单细胞测序更多的是一个统计学结果, 临床上无法根据一种肿瘤细胞进行判断, 而要看最主要的种群。建立单细胞测序的信息库用处不大, 原因在于肿瘤不是静态化的, 一个病人一个肿瘤就有 1 万个左右的亚克隆细胞, 即使建立了单细胞的信息, 也不知道每个病人是拿几百个克隆的组合。

调研方: 能否简单介绍一下 ctDNA 中 ARMS PLUS 的技术改进之处?

格诺生物: ARMS PLUS 与荧光定量 PCR 原理一样, 通过绝对定量的标准品做校准曲线, 利用 CT 曲线进行定量。可以看出, 液体活检从量的变化里可以动态跟踪, 给医生、患者提供更多信息。改进主要有两点:

一、ctDNA 在 cfDNA 中的含量很低, 提高了富集技术。传统 genome DNA 很黏, 需要用超声打破, 而 ctDNA 是完全片段化的, 约 100-200bp, 因此通过分离技术, 使 ARMS PLUS 的灵敏度达到万分之一;

二、传统 ARMS 只靠前引物 (只能与 mut 结合, 仅 1% 概率与 wt 结合), 我们加入和 wt 结合的野生型 block 探针, 抑制前引物和 wt 的结合, 并改进前引物, 使分辨效率相对于传统 ARMS 提高 10 倍。两边各 10 倍, 因此灵敏度从 1% 提高到万分之一。

调研方: ctDNA NGS 计划如何发展, 通过捕获还是扩增的方式?

格诺生物: 我们将通过不同于捕获、扩增的完全独立的 IP 方法进行研发。捕获时间过长, 需要 2 周, 已经拖延了临床医生的决策时间。

调研方: 公司的股权结构目前是怎样的? 后续有融资计划吗?

格诺生物：团队股权占 48%，10%为员工激励股权，剩下 42%为投资人的股权，云峰目前还没有确定，大约为 20%。接下来可能还有一轮融资，也有可能进行并购，目前尚不清楚。

调研方：肺癌 CTC 技术目前在临床有哪些应用？

格诺生物：临床应用分为四类：第一是肿瘤表达谱（肺癌、食管癌、乳腺癌、肝癌），看肺癌的特异性；第二是做静态研究，作为肿瘤标志物观察灵敏度、特异性、假阳性、假阴性；第三是看做手术前后、治疗前后，标志物是否有变化；第四是做含铂类化疗，培美曲塞是其中之一。

信息披露

证券分析师承诺

本报告署名分析师具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格并注册为证券分析师，以勤勉的职业态度、专业审慎的研究方法，使用合法合规的信息，独立、客观地出具本报告，并对本报告的内容和观点负责。本人不曾因，不因，也将不会因本报告中的具体推荐意见或观点而直接或间接收到任何形式的补偿。

与公司有关的信息披露

本公司隶属于申万宏源证券有限公司。本公司经中国证券监督管理委员会核准，取得证券投资咨询业务许可，资格证书编号为：ZX0065。本公司关联机构在法律许可情况下可能持有或交易本报告提到的投资标的，还可能为或争取为这些标的提供投资银行服务。本公司在知晓范围内依法合规地履行披露义务。客户可通过 compliance@swsresearch.com 索取有关披露资料或登录 www.swsresearch.com 信息披露栏目查询从业人员资质情况、静默期安排及其他有关的信息披露。

机构销售团队联系人

上海	陈陶	021-23297221	18930809221	chentao@swsresearch.com
北京	李丹	010-66500610	18930809610	lidan@swsresearch.com
深圳	胡洁云	021-23297247	13916685683	hujy@swsresearch.com
海外	张思然	021-23297213	13636343555	zhangsr@swsresearch.com
综合	朱芳	021-23297233	18930809233	zhufang@swsresearch.com

法律声明

本报告仅供上海申银万国证券研究所有限公司（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。客户应当认识到有关本报告的短信提示、电话推荐等只是研究观点的简要沟通，需以本公司 <http://www.swsresearch.com> 网站刊载的完整报告为准，本公司并接受客户的后续问询。本报告首页列示的联系人，除非另有说明，仅作为本公司就本报告与客户的联络人，承担联络工作，不从事任何证券投资咨询服务业务。

本报告是基于已公开信息撰写，但本公司不保证该等信息的准确性或完整性。本报告所载的资料、工具、意见及推测只提供给客户作参考之用，并非作为或被视为出售或购买证券或其他投资标的的邀请或向人作出邀请。本报告所载的资料、意见及推测仅反映本公司于发布本报告当日的判断，本报告所指的证券或投资标的的价格、价值及投资收入可能会波动。在不同时期，本公司可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告。

客户应当考虑到本公司可能存在可能影响本报告客观性的利益冲突，不应视本报告为作出投资决策的惟一因素。客户应自主作出投资决策并自行承担投资风险。本公司特别提示，本公司不会与任何客户以任何形式分享证券投资收益或分担证券投资损失，任何形式的分享证券投资收益或者分担证券投资损失的书面或口头承诺均为无效。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。本公司未确保本报告充分考虑到个别客户特殊的投资目标、财务状况或需要。本公司建议客户应考虑本报告的任何意见或建议是否符合其特定状况，以及（若有必要）咨询独立投资顾问。在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见并不构成对任何人的投资建议。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。市场有风险，投资需谨慎。若本报告的接收人非本公司的客户，应在基于本报告作出任何投资决定或就本报告要求任何解释前咨询独立投资顾问。

本报告的版权归本公司所有，属于非公开资料。本公司对本报告保留一切权利。除非另有书面显示，否则本报告中的所有材料的版权均属本公司。未经本公司事先书面授权，本报告的任何部分均不得以任何方式制作任何形式的拷贝、复印件或复制品，或再次分发给任何其他人，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。所有本报告中使用的商标、服务标记及标记均为本公司的商标、服务标记及标记。