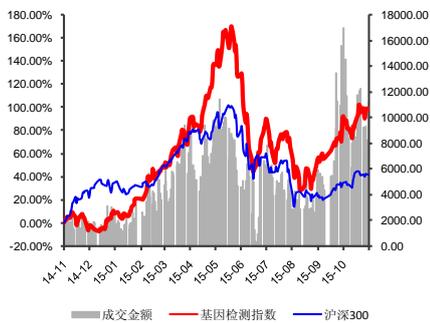


2015年11月25日

——基因测序行业研究报告

评级：推荐

主要观点：



相关研究报告：

报告作者：

分析师：刘生平

执业证书编号：S0590513090002

联系人：

方伟，樊景扬

电话：0510-82833337

Email：[fangw@glsc.com.cn](mailto:fangw@glsc.com.cn)

独立性申明：

- **成本骤降推动行业快速增长。**2014年1月，Illumina重磅推出HiSeq X Ten基因测序仪，使基因组测序成本降到1000美元。中美相继提出精准医疗计划，引爆了全球的基因测序市场。从产前无创筛查到癌症基因诊断的个性化用药，基因测序的应用范围正逐步拓宽，作为医疗诊断与治疗的革新技术，基因测序将开启诊疗行业新时代。
- **NIPT率先受益，抢跑中国市场。**无创产前检测（NIPT）是指胎儿染色体非整倍体无创基因检测，在欧美等发达国家普遍已经开展。在国内，随着监管政策的推动，华大基因、安达基因的相关产品先后完成审批，排除了NIPT发展中的主要风险因素，迎接它的是一片蓝海。目前国内市场规模在2亿美元左右，可期市场空间在25亿美元以上，预计NIPT的发展进入快车道，相关企业的营收将在2015年出现爆发式增长。
- **开发新应用，共赢大市场。**除了NIPT，基因测序在肿瘤、心脑血管个性化医疗相关领域的市场规模在150亿美元以上，目前仍处在探索阶段，也是未来基因测序医疗应用的爆发点，想象空间巨大。
- **监管政策出台，行业健康发展。**2014年以前，国内基因检测临床应

作者保证报告所采用的数据均来自合规渠道，分析逻辑基于本人的职业理解，通过合理判断并得出结论，力求客观、公正。结论不受任何第三方的授意、影响，特此申明。

国联证券股份有限公司经相关主管机关核准具备证券投资咨询业务资格。

用处于无监管状态，2014年以来，CFDA和卫计委联合发布了多项临床试点名单，具备高通量测序技术，且符合条件的医疗机构率先获得试点资格，华大基因、达安基因、贝瑞和康、迪安诊断等具备先发优势，未来监管政策还会不断完善，保障市场健康发展。

➤ **行业前景广阔，先发企业群雄逐鹿。** Illumina发布的2014年年报超预期，展示了基因检测业务在国际市场的良好发展前景。鉴于国内的技术与国际还有相当差距、政策也在不断探索当中、市场仍处于培育阶段，发展前景有不确定性：华大基因、达安基因已通过NIPT相关产品的审批，预计发展前景较好。千山药机拿到高血压监测基因芯片批文，但其二代测序业务尚未开展，发展前景有待观察。紫鑫药业与中科院合作开发测序仪，仍需经历市场检验。投资标的除了即将IPO的龙头企业华大基因外，包括达安基因、千山药机、紫鑫药业、迪安诊断、北陆药业、荣之联等，分布于产业链上下游各个领域。短期看好细分领域的抢跑企业，中长期看好具备专业实力和整合能力的平台型公司。

## 目录

1 基因测序产业链 .....	4
1.1 上游：基因测序设备和耗材 .....	5
1.2 中游：基因检测及分析服务 .....	7
1.3 下游：医院应用、科研应用、商业应用等 .....	9
2 行业发展历程 .....	10
2.1 测序技术的发展历程 .....	10

2.2 技术带动下的行业变革 .....	19
2.3 个性化诊疗时代.....	23
3 政策护航，市场健康发展 .....	26
3.1 政府监管从无到有，建立市场准入制度 .....	26
3.2 政策保驾护航，基因测序行业步入正轨 .....	27
3.3 试点名单出台，监管政策渐显灵活 .....	29
4 投资策略 .....	30
4.1 上游测序仪领域的投资机会 .....	31
4.2 医疗应用领域投资机会 .....	33
4.3 基因大数据及个性化诊疗领域的投资机会 .....	37
5 公司案例 .....	40
5.1 华大基因 .....	41
5.2 达安基因 .....	42
5.3 迪安诊断 .....	43
5.4 紫鑫药业 .....	44
5.5 千山药机 .....	45
5.6 北陆药业 .....	45
5.7 中源协和 .....	46
5.8 荣之联 .....	46
6 风险提示 .....	47

## 1 基因测序产业链

自第二代测序技术诞生以来，全球基因测序市场总量从2007年的794.1万美元增至2013年的45亿美元，预计未来几年全球市场仍将保持快速增长，2018年达到117亿美元。

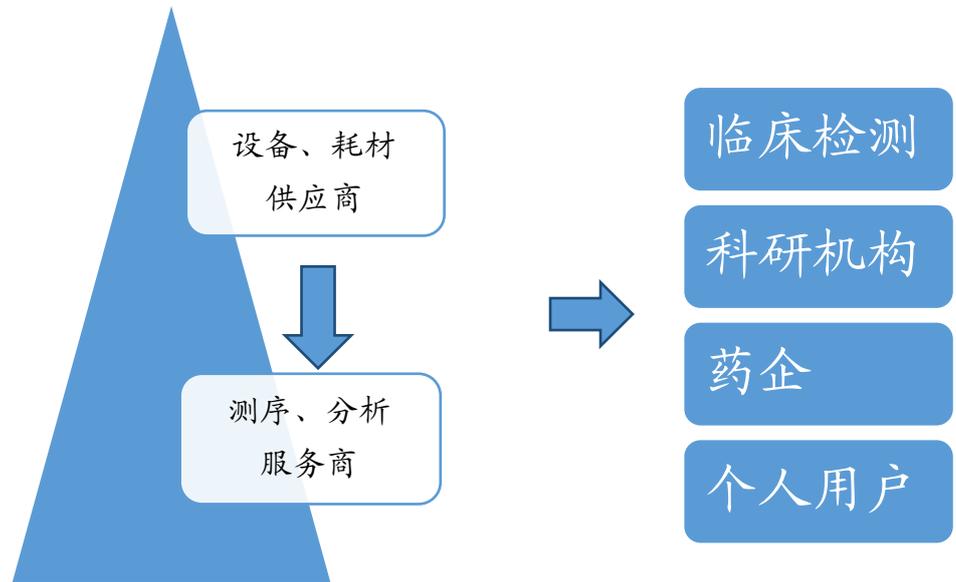
伴随技术快速发展的是产业链上相关企业的博弈，上游仪器制造市场基本形成了稳定的格局，中下游企业正在发力，不断开拓基因测序的应用市场，分工逐步明确，形成了面向消费群体：科学研究、药品研发、临床领域和个人用户的以设备和耗材供应商、测序服务供应商以及生物信息分析服务商为主体的产业链上下游。其中，前景最为广阔的临床应用领域，包含遗传病检测（无痛产前检测、新生儿单基因遗传病检测）和癌症检测（肿瘤个性化用药指导和遗传性肿瘤易感基因检测等），目前国内发展较好的是无创产前检测，市场空间巨大，成长性良好。

基因测序产业链上仪器与数据分析是核心环节，技术壁垒最高，中游的第三方测序服务机构是联通产业链不同环节的桥梁，通过使用基因测序仪器和生物信息分析软件为医院、药企和研究机构提供第三方测序服务。数据分析是目前行业发展的瓶颈环节，由于数据库是决定检测比对结果精准度的重要因素之一，因此是数据分析软件提供商主要的竞争壁垒之一。

由于仪器生产和数据分析是产业发展最核心的环节，只有具有仪器生产能力和数据分析能力的企业才能真正实现全产业链的整合，因此产业链上各龙头公司都在积极进行上下游扩展，构建基因测序全产业链服务，行业呈现出蓬勃发展的趋势：Illumina于2013年先后收购测序服务提供商Verinata和数据分析软件供应商NextBio，华大基因也研发自己的数据分析软件Hecate和

Gaea，同时收购美国测序仪制造商Complete Genomics等。

图表1：基因测序产业链模型



数据来源：国联证券研究所

### 1.1 上游：基因测序设备和耗材

基因测序仪器是基因测序的基础，目前为止已有两代成熟的技术：第一代基因测序技术，即Sanger测序技术；第二代基因检测技术（NGS），主要有illumina的Solexa、HiSeq技术、Roche的454技术和ABI公司Solid技术，该技术是目前最稳定，应用范围最广的基因测序技术。国际市场上NGS仪器被国外几个企业所垄断，主要以Illumina的HiSeq技术为主；在开发中的第三代基因检测技术，以SMRT技术和单分子测序技术为主。

图表2：市场主要第二代测序仪性能参数

制造商	测序平台	平均/最大读取长度	最大通量(碱基数/反应)	平均通量 (碱基数/小时)	用时/反应	耗材费用\$/Mb	设备费用
454/Roche	454 Life Technologies/Roche GS Titanium FLX+Kit	700	700 Mb	30 Mb	23 小时	\$7.00	\$48 万
	454 Life Technologies/Roche GS Titanium XLR70 Kit	450	450 Mb	45 Mb	10 小时	\$12.00	\$48 万
	454 Life Technologies/Roche GS Junior	400	35 Mb	3.5 Mb	10 小时	\$25.00	\$12.4 万
ABI/Life Technologies	ABI/GE-CE	700	2.8 Mb/天	120 Kb	2 小时	\$400-\$2400	\$35.00 万
	ABI 5500 Genetic Analyzer	2x60	90 Gb	625 Mb	3-10 天	\$0.05	\$25.5 万
	ABI 5500xl Genetic Analyzer	75+35	180 Gb	1.5 Gb	3-10 天	\$0.05	\$30.5 万
	ABI SOLID4	2x50	100 Gb	1 Gb	3-12 天	\$0.12	\$20.5 万
Illumina	Illumina Genome Analyzer Ix	2x150	95 Gb	125 Mb(300 Mb)	10-14 天	\$0.17	\$35 万
	Illumina HiScan SQ	2x100	150 Gb	750 Mb	8.5 天	\$0.08	\$45.5 万
	Illumina HiSeq 1000/1500	2x100/2x150	300 Gb/60 Gb	1.5 Gb	8.5 天/27 小时	\$0.04	\$61.5/71.5 万
	Illumina HiSeq 2000/2500	2x100/2x150	600 Gb/120 Gb	2.3 Gb	11 天/27 小时	\$0.04	\$74.5/84.5 万
	Illumina MiSeq	2x250	2-7 Gb	50-150 Mb	1.5 天	\$0.25-\$1	\$12.5 万
	Illumina NextSeq500	2x150	100-120Gb	130 Mb /400 Mb	12-30 小时	\$0.04	\$25 万
	Illumina HiSeq X Ten	2x150	1.6-1.8Tb	30 Gb	3 天	\$0.04	\$1000 万/10 台
Ion Torrent/Life Technologies	Life Technologies Ion PGM	200	20 Mb - 1Gb	10-500 Mb	2-4 小时	\$0.50-\$20	\$8 万
	Life Technologies Ion Proton	>200	10 Gb -100 Gb	5-25 Gb	2-4 小时	\$0.01-\$0.05	\$25 万
Pacific Biosciences	Pacific Biosciences RS	平均 1200	40 Mb	50 Mb	40 分钟	\$0.4-\$40	\$69.5 万

数据来源：公司网站、国联证券研究所

Illumina占据了全球设备市场70%以上的份额，它生产的第二代高通量测序仪HiSeq系列一直是市场上最为畅销的产品，2014年1月14推出的最新产品HiSeq X 10，宣称将测试成本降至1000美元，作为基因测序行业的颠覆者，它将引领行业潮流。赛默飞世尔(原Life Technologies)以16%的市场占有率居第二；罗氏排名第三，市场占有率为10%；而Pacific Biosciences仅占市场份额的3%。

国内企业在该领域的发展相对滞后，目前多采取与国外公司合作授权的形式进入该领域，主要有华大基因的BGISEQ1000（基于收购的Complete Genomics的测序平台）、DA8600（基于Life Technologies的Ion Proton测序平台）和贝瑞和康（与Illumina合作生产新型测序仪）等；另外紫鑫药业（与中国科学院北京基因组）自主研发的测序仪已正式发布。

## 1.2 中游：基因检测及分析服务

基因检测及分析服务是连通产业链上下游的枢纽，具有巨大的市场潜力，其中信息分析的发展将会带来从预防到治疗等领域的革命性的变化。《生物产业发展“十二五”规划》中，明确提出，“十二五”期间，我国的生物产业要完成10000种微生物、100种动植物组基因测序、发现约500个新的功能基因、转化应用5个以上有重大经济价值的基因或蛋白，国家在该领域的投入将不断加强，带动整个产业的跨越式发展，为企业打开国际市场奠定深厚的根基。

### 1.2.1 基因测序服务

根据2010年绘制的高通量测序平台分布地图，中国测序平台拥有量仅次于美国，全世界规模较大的基因组研究中心有多个在中国，其中华大基因（BGI）拥有世界上数量最多、种类最齐全的第二代测序仪，产能约占全球的10%-20%。由于测序服务技术壁垒较低，主要面向科研市场，国家缺乏准入标准和质量控制规范，众多小企业呈现疯狂生长的状态，仅提供一代测序服务的企业就有上百家。受益于科研及医疗服务需求的快速增长，中国的基因测序产业成全球发展速度最快的地区之一，2012-2017年间CAGR达到20%-25%。

图表3：全球主要的测序中心概况

公司	总部	下一代测序系统	领域
BGI 华大基因	中国	137 台 HiSeq 3 台 Miseq 27 台 Solid 37 台 Ion Proton	全方位高通量测序服务、基因诊断
Marcogene 千年基因	韩国	HiSeq X Ten 30 台 HiSeq	高通量测序及生物信息分析服务
Broad Institute in Cambridge	美国	20 台 HiSeq X Ten	人类疾病研究
Garvan Institute	澳大利亚	HiSeq X Ten	人类疾病研究
New York Genome Centre	美国	HiSeq X Ten 4 台 Ion Proton	医学研究、测序服务、生物信息分析服务
Navogene 诺和致源	中国	HiSeq X Ten 10 台 HiSeq 2 台 Miseq	科研服务、农林行业测序服务、体外诊断专家
deCode Genetics	冰岛	HiSeq X Ten	人类基因组分析和研究
Human Longevity	美国	20 台 HiSeq X Ten	基因组和细胞诊断、治疗
药明康德基因中心	中国	HiSeq X Ten 4 台 HiSeq 4 台 Miseq 1 台 PGM	科研服务、测序外包服务、药企测序服务、Affymetrix 检测芯片服务

数据来源：公司网站、国联证券研究所

图表4：全球基因测序市场增长情况



数据来源：Markets and markets、国联证券研究所

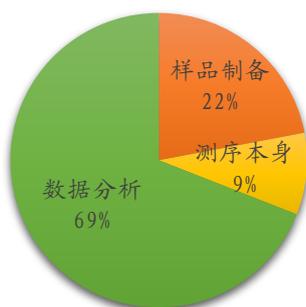
### 1.2.2.信息分析服务

基因测序生成的海量原始数据需要进行专业分析，才能解读出其中的遗传信息，因此利用计算机科学和信息技术揭示大量而复杂的生物数所蕴含的信息对于整个基因测序行业尤为重要。然而，当前的信息分析仍处于较为原始的阶段，对相关信息的解读严重不足，能够有效利用的信息极少。Ebiotrade

的调查显示，数据分析是使用基因测序技术的最大难题。目前仅有25%的受访者选择外包，大部分使用者选择第三方软件自行分析。随着未来数据量越来越庞大，选择专业化的信息分析公司进行外包将成为一种趋势。提供相关产品和服务的主要公司主要有CLC bio (丹麦), Biomatters (新西兰), Partek (美国), Genomatix (德国), Knome (美国), DNASTAR (美国), 诺和致源 (中国)。目前这一市场份额较小，但也蕴含着巨大的市场潜力。

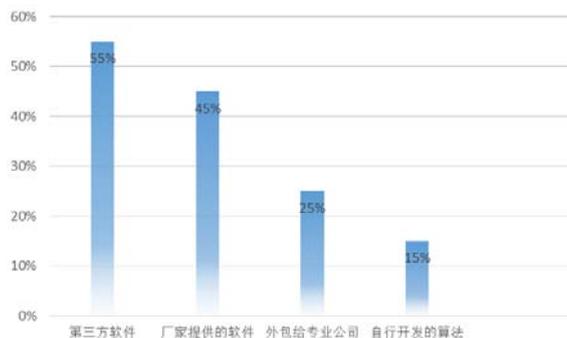
众多互联网巨头已涉足这一领域，将极大的推动该行业的快速发展。Google和DNAnexus合作打造开放式DNA数据库，双方将一起为科研人员免费提供DNA数据库信息，亚马逊数据云的公共信息平台上也有类似的数据库。另外,Google 和比尔盖茨还投资了一家提供癌症全基因组测序及分析的公司 Foundation Medicine (被罗氏收购)。互联网公司拥有较好的资金及技术优势，它们的进入必将对这一发展前景广阔的行业起到很好的推动作用。

**图表 5：数据分析是基因测序服务的最大难题**



数据来源：Ebiotrade,国联证券研究所

**图表 6：常用数据分析手段**



数据来源：Ebiotrade，国联证券研究所

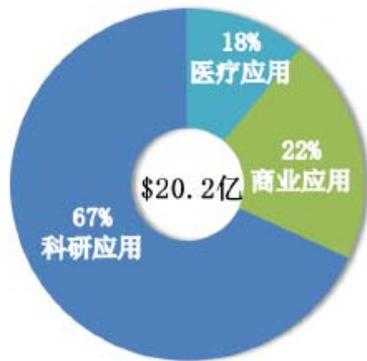
### 1.3 下游：医院应用、科研应用、商业应用等

基因测序行业的下游产业主要包括医院应用、科研应用、商业应用等，目前科研应用占比最大，其次是商业应用，医疗应用占比最小，主要有两个

方面原因：1) 技术不成熟，2) 2014年以前缺乏相关政策引导，医疗应用处于灰色地带，随着技术的发展、相关监管措施的实施，医疗应用逐渐进入正轨化、快速化的发展渠道。

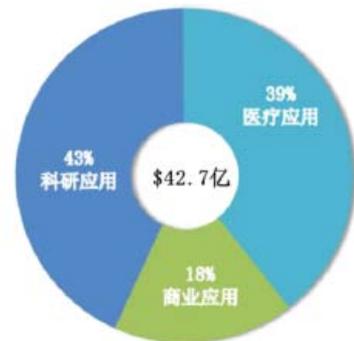
预计未来几年，该行业将继续做大，在共同分享增长红利的时候，医疗应用保持最高增长，逐步取代科研应用占据最大份额。特别是无痛产前诊断及肿瘤个性化领域，将分别成为行业的突破口和爆发点，前景很好。

图表 7：2012 年全球基因组测序细分市场



数据来源:Nature Reviews Drug Discovery,国联证券研究所

图表 8：2017 年全球基因组测序细分市场预测

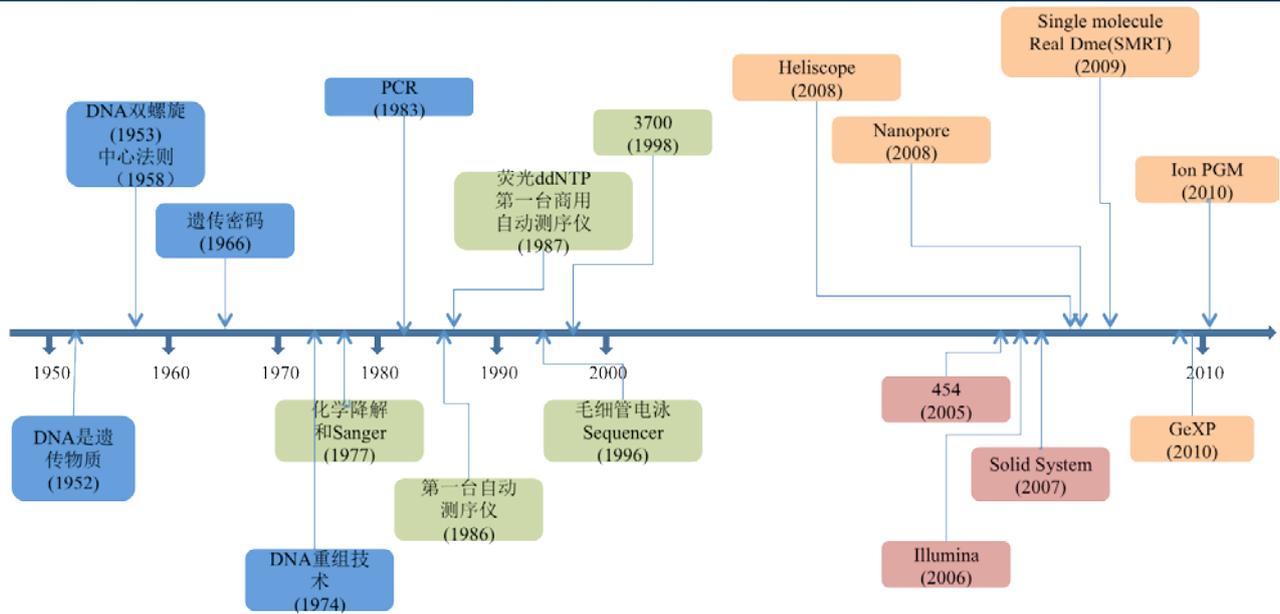


数据来源:Nature Reviews Drug Discovery,国联证券研究所

## 2 行业发展历程

### 2.1 测序技术的发展历程

图表 9：基因测序技术的发展历程



数据来源：LabToday net、国联证券研究所

1953年人类发现了DNA的双螺旋结构，1970年代中期，Maxam和Gilbert通过化学降解法测定了DNA 序列；同时Sanger也发明了双脱氧链终止法。自第一代测序技术问世以来，经过30多年的发展，基因测序技术取得重大进展，以高通量为特点的第二代测序技术已经成熟并开始大规模商业化应用，以单分子测序为特点的第三代技术也在快速发展。它的出现极大的推动了分子生物学的发展，引发了生物学、医学、药学领域的变革。

### 2.1.1 第一代测序

第一代DNA测序技术主要是1975年由桑格(Sanger)和考尔森(Coulson)提出的经典的链终止法。1977年，桑格测定了第一个基因组序列，是噬菌体X174的，全长5375个碱基，自此人类获得了窥探生命遗传差异本质的能力，并开始步入基因组学时代。

90年代中期发明了第一台基于此法的全自动 DNA测序仪，并采用荧光染料代替同位素标记，用集束化的毛细管电泳代替凝胶电泳，通过计算机进

行图象识别，由应用生物系统公司(Applied Biosystems Inc.) (后与 Invitrogen 合并为Life Technologies公司) 推上市场，它将基因测序带入自动化时代。

第一代测序技术的主要特点是测序读长可达1000bp,准确性高达99.999%，但其测序成本高，通量低等方面的缺点，严重影响了其真正大规模的应用，也是至今唯一可以进行“从头测序”的方法。人类基因组计划采用的第一代 Sanger测序技术，历时13年，耗资30亿美元。

同一时期还出现了一些其他的测序技术，如焦磷酸测序法、链接酶法，它们为二代测序技术的发展奠定基础,前者是Roche公司454测序技术的基础，后者是ABI公司SOLID技术的原理，共同点都是利用了Sanger中的可中断DNA合成反应的dNTP。

### 2.1.2 第二代测序技术

21世纪初，随着人类基因组计划的完成，人们进入功能基因组时代，传统的测序方法已经不能满足深度测序和重复测序等大规模基因组测序的需求，这促使了第二代测序技术的诞生。

第二代测序技术最显著的特征是高通量，能同时对几十万到几百万条DNA分子进行序列测序，极大的降低了测序成本、提高了测序速度，同时保持了较高的准确性，把完成一个人类基因组的测序的时间由最初的3年缩短到1周。然而第二代测序技术在测序前要通过PCR手段对待测片段进行扩增，增加了测序的错误率。而且二代测序产生的测序结果长度较短，需要对测序结果进行人工拼接，因此比较适合于对已知序列的基因组进行重新测序，而在对全新的基因组进行测序时还需要结合第一代测序技术。目前全球使用量最

大的第二代测序机器是Illumina公司的Solexa和Hiseq ,这两个系列的技术核心原理是相同的，都是边合成边测序的方法。

---

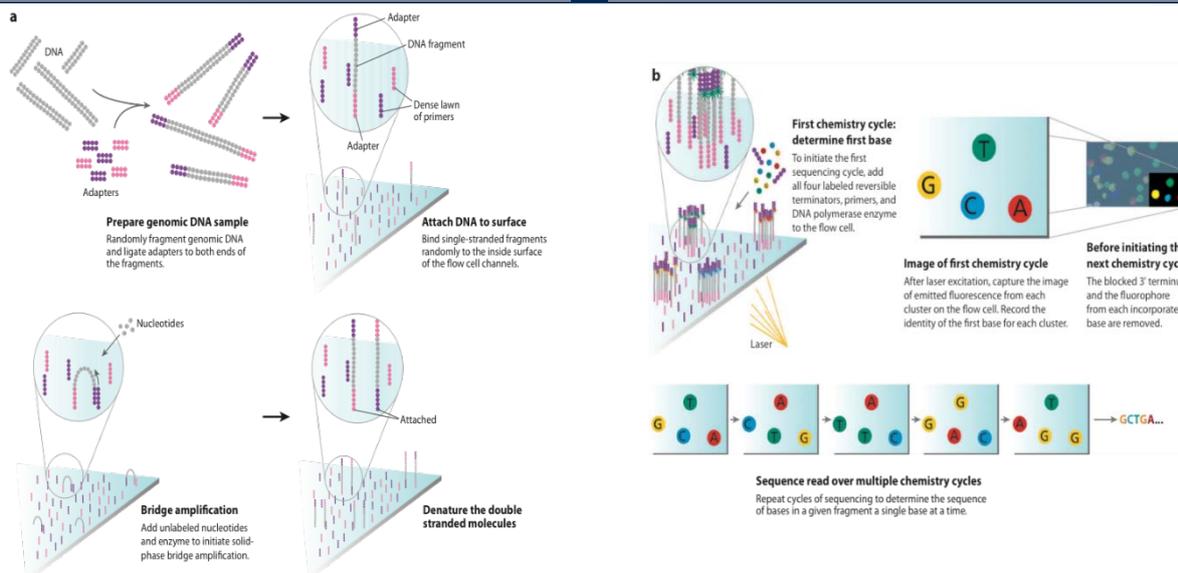
**图表10：五家公司测序产品的发展历史(1998-2014年)。**

---

	<b>ILLUMINA</b>	<b>THERMO FISHER SCIENTIFIC</b>	<b>ROCHE</b>	<b>PACIFIC BIOSCIENCES</b>	<b>OXFORD NANOPORE</b>
	Sequencing by synthesis	Ion semiconductor and sequencing by ligation	Pyrosequencing, single-molecule nanopore	Single molecule via dye labels	Electronic nanopore sensing
1998	ILLUMINA founded same year as Solexa	Applied Biosystems Inc. (ABI) dominates Sanger sequencing			
1999			454 Life Sciences founded		
2000	Mantech Predictive Medicine founded	VisiGen Biotechnologies founded			
2001					
2002					
2003			454 licenses technology from Pyrosequencing AB		
2004	Solexa buys Mantech			Founded as Nanofluidics	
2005	Solexa acquires Lynx Therapeutics	Agencourt Personal Genomics created	454 launches sequencer, enters marketing deal with Roche	Changes name	Founded as Oxford NanoLabs
2006	Solexa sequencer launched	ABI buys Agencourt			
2007	ILLUMINA acquires Solexa	ABI launches SOLiD ligation sequencing system; Ion Torrent founded	Roche acquires 454		
2008		Invitrogen acquires VisiGen; ABI and Invitrogen merge to form Life Technologies		Acquires Li-Cor's sequencing technology	Changes name
2009					
2010		Life Technologies buys Ion Torrent, launches sequencer	Roche partners with IBM, DNA Electronics	Makes initial public offering	
2011			Roche licenses nanopore technology from two universities	Launches sequencer	
2012					Debuts technology
2013			Roche begins closing 454 and ends IBM, DNA partnerships	Strikes deal to develop diagnostics with Roche	
2014	ILLUMINA claims \$1,000 human genome sequence	Thermo Fisher acquires Life Technologies	Roche acquires Genia Technologies, invests in Stratos Genomics		

数据来源：C&EN、Frost & Sullivan、国联证券研究所

图表11：ILLUMINA测序流程



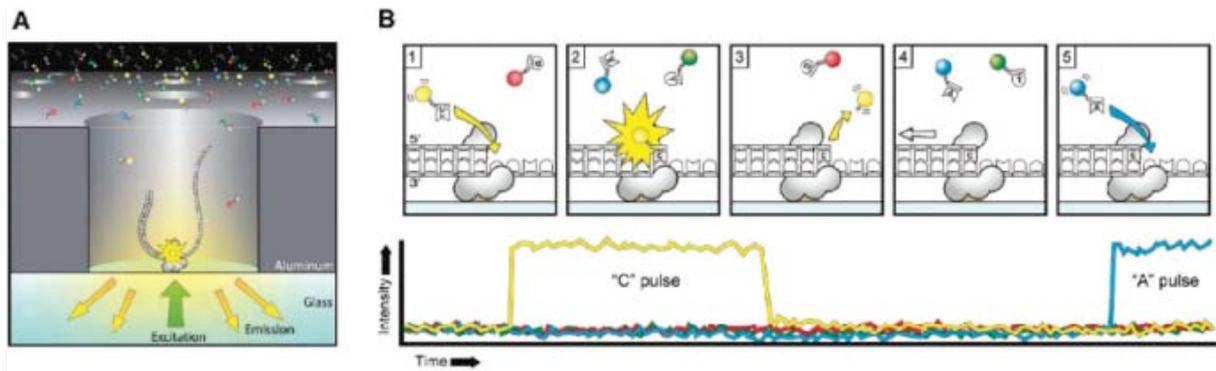
数据来源：NHGRI，国联证券研究所

### 2.1.3 第三代测序技术

在经过前两代技术的发展之后，测序技术在近些年又出现了新的里程碑，它们是以PacBio公司的SMRT和Oxford Nanopore Technologies纳米孔单分子测序技术为代表的第三代测序技术。与前两代相比，他们最大的特点就是单分子测序，测序过程无需进行PCR扩增。

其中PacBio SMRT技术其实也应用了边合成边测序的思想,并以SMRT芯片为测序载体。基本原理是：DNA聚合酶和模板结合，4色荧光标记4种碱基（即是dNTP），在碱基配对阶段，不同碱基的加入，会发出不同光，根据光的波长与峰值可判断进入的碱基类型。

图表12：PacBio SMRT测序原理

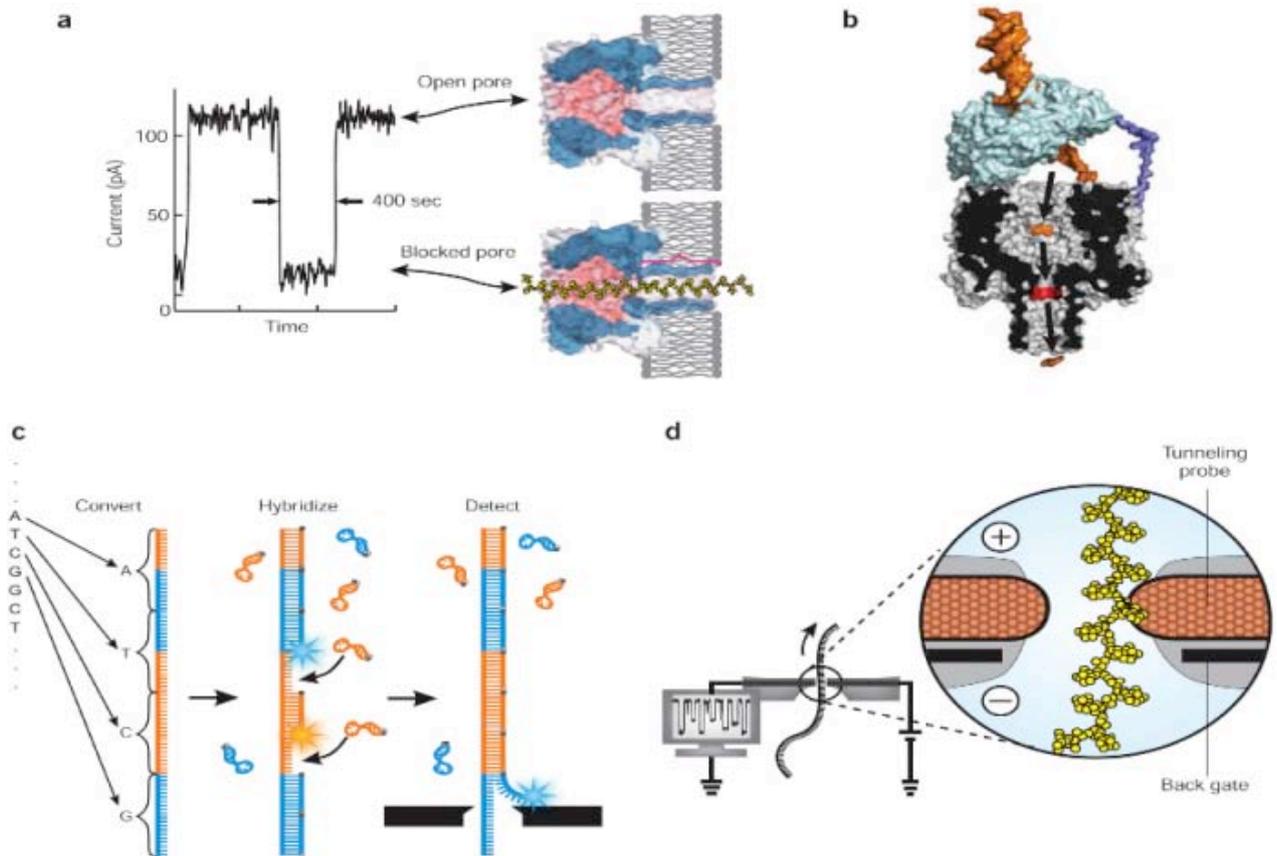


数据来源：LabToday net、国联证券研究所

Oxford Nanopore Technologies开发的纳米单分子测序技术是基于电信号而不是光信号的测序技术。该技术的关键之一是一种特殊的纳米孔，孔内共价结合有分子接头。当DNA碱基通过纳米孔时，它们使电荷发生变化，从而短暂地影响流过纳米孔的电流强度(每种碱基所影响的电流变化幅度是不同的)，灵敏的电子设备检测到这些变化从而鉴定所通过的碱基。

该公司推出的纳米孔测序仪有望解决目前测序平台的不足，纳米孔测序的主要特点是：读长很长，大约在几十kb，甚至100 kb；错误率目前介于1%至4%，，且是随机错误，而不是聚集在读取的两端；数据可实时读取；通量很高(30x人类基因组有望在一天内完成)；起始DNA在测序过程中不被破坏；以及样品制备简单又便宜。理论上，它也能直接测序RNA，它能够直接读取甲基化的胞嘧啶。

图表13: 纳米孔测序原理

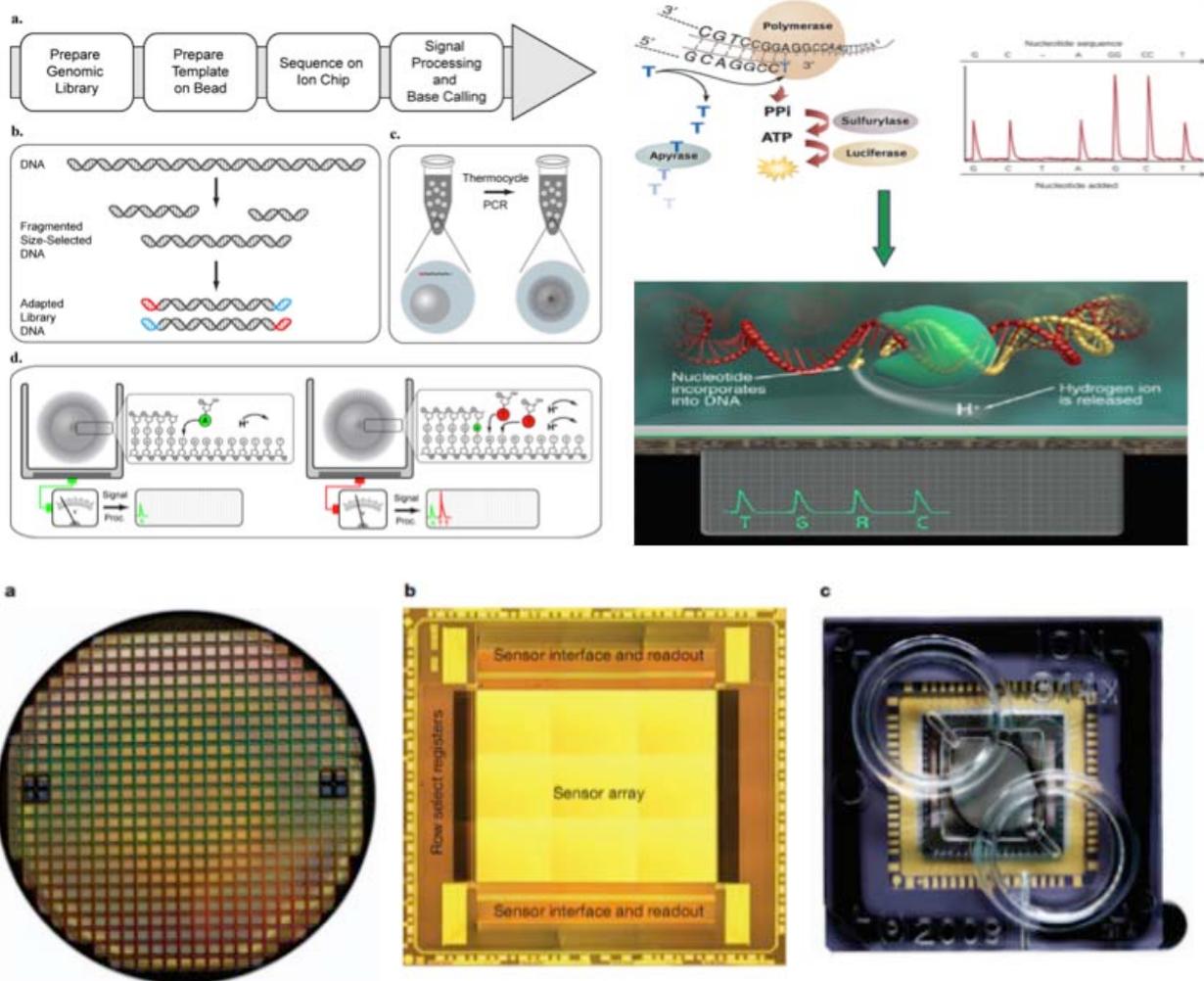


数据来源：LabToday net、国联证券研究所

另外一种技术是基于半导体芯片的新一代革命性测序技术--Ion Torrent. 该技术使用了一种布满小孔的高密度半导体芯片，一个小孔就是一个测序反应池。当DNA聚合酶把核苷酸聚合到延伸中的DNA链上时，会释放出一个氢离子，反应池中的PH发生改变，位于池下的离子感受器感受到H<sup>+</sup>离子信号，H<sup>+</sup>离子信号再直接转化为数字信号，从而读出DNA序列。

Ion Torrent相比于其他测序技术来说，不需要昂贵的物理成像等设备，因此，成本相对来说会低，体积也会比较小，同时操作也要更为简单，速度也相当快速，除了2天文库制作时间，整个上机测序可在2-3.5小时内完成，不过整个芯片的通量并不高，目前是10G左右，但非常适合小基因组和外显子验证的测序。

图表14: Ion Torrent测序原理



数据来源：LabToday net、国联证券研究所

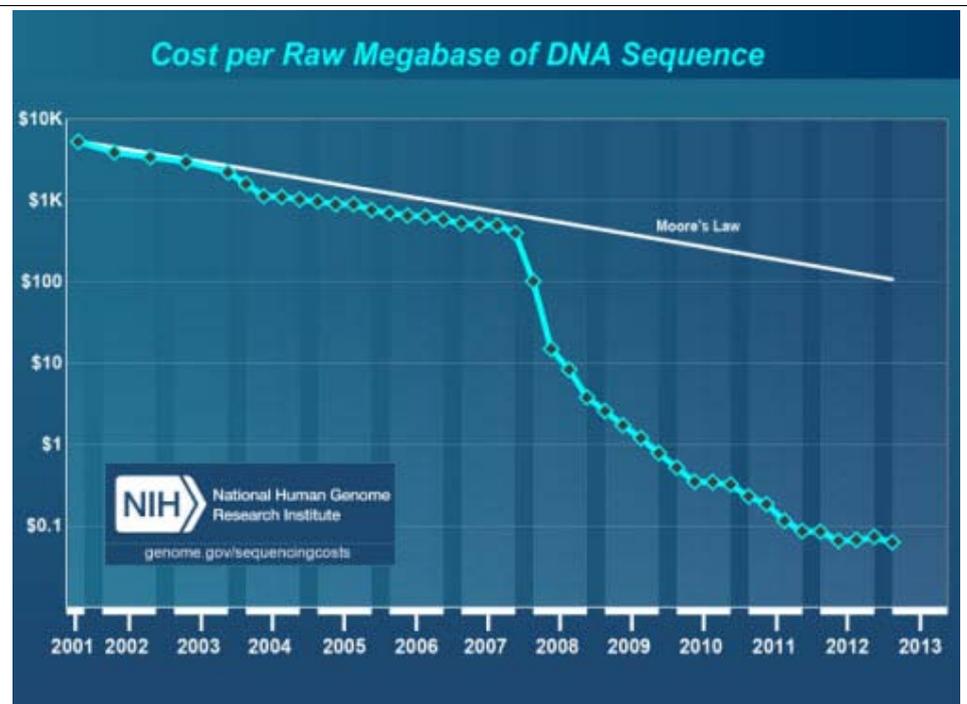
总体来看，第一代和第二代测序技术除了通量和成本上的差异之外，其测序核心原理(除Solid是边连接边测序之外)都是基于边合成边测序的思想。第二代测序技术的优点是成本较之一代大大下降，通量大大提升，但缺点是所引入PCR过程会在一定程度上增加测序的错误率，并且具有系统偏向性，同时读长也比较短。第三代测序技术是为了解决第二代所存在的缺点而开发的，它的根本特点是单分子测序，不需要任何PCR的过程，这是为了能有效避免因PCR偏向性而导致的系统错误，同时提高读长，并要保持二代技术的高通量，低成本的优点。

## 2.2 技术带动下的行业变革

### 2.2.1 测试成本骤降

伴随着技术的不断革新，测序成本不断下降，使基因测序的广泛应用出现可能。根据NHGRI的统计，自2001年起尤其是2006年新一代测序技术推出以来，DNA 测序成本以超“摩尔定律”的速度不断降低，从单个基因组1亿美元下降到 2013年的5000美元。2014年1月Illumina宣布其新产品HiSeq X Ten 可以将单基因组测序成本降到 1000 美元以下，这预示着测序成本不断降低的趋势仍会继续。这将使得生命科学领域的研究得以广泛进行，最终推动医疗行业的变革，惠及广大人民群众。

图表15: 测序成本的变化



数据来源：NHGRI、国联证券研究所

### 2.2.2 应用范围不断扩展，行业迎来高速发展期

基因测序应用前景巨大。对于重大疾病的早期预防(体检)、用药指导、

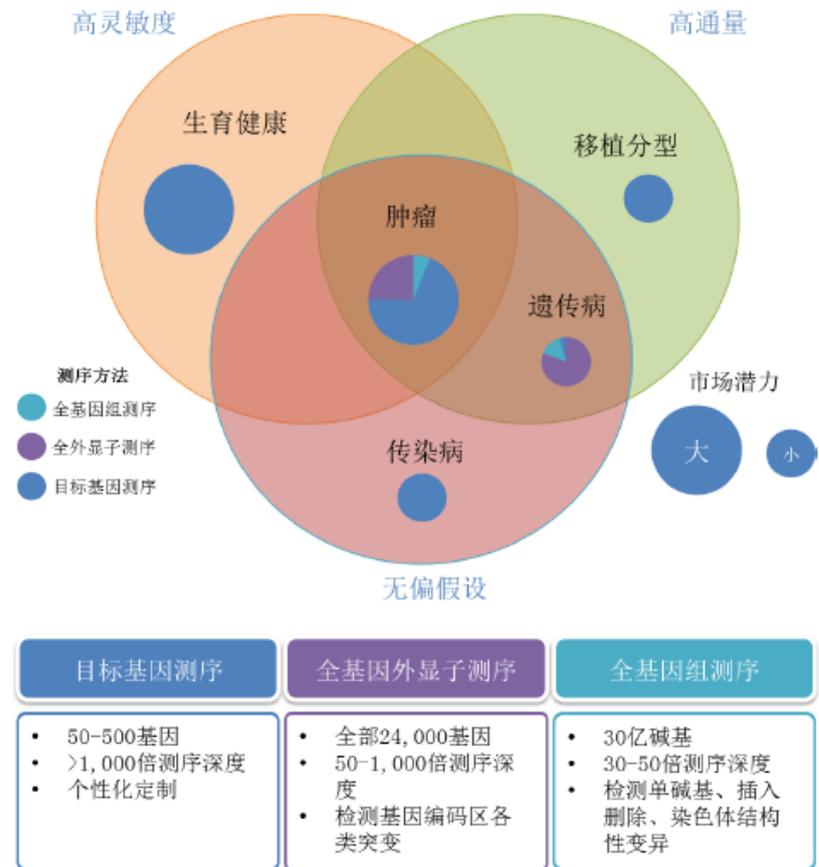
药物筛选以及其它农业、食品等非医学用途均具有重大意义。目前基因组测序成本已跌破1000美元，对基因组的解读、临床大数据的积累也已开始。行业的发展前景在于应用，上游技术革新带动下游需求增长，下游需求又拉动整个产业的发展。随着第二代基因测序仪器的普及，基因测序在科研、药品研发和临床领域的应用开始快速增长，特别是药品研发和临床领域的应用保持15%以上的增速，面向个人消费者的序幕才刚刚拉开。同时新兴领域的应用(个人基因测序、司法鉴定、移植分型)等目前较为小众的应用领域也在快速的发展着，前景广阔。

**临床应用领域**市场潜力最大，目前主要包含生育健康、肿瘤个性化诊断和治疗、遗传病、传染病、移植分型等，较为成熟的是生殖健康方面的应用，未来的发展方向在个性化诊疗方面，随着技术的不断完善，该领域将出现巨大的机遇。其中最成熟的是无创产前基因检测 NIPT。国内基因检测基本都是以医院外包给华大基因、贝瑞和康等独立基因检测服务提供商的模式。基因检测服务主要分为四大步即：采取血样、基因测序、数据分析与最终反馈。这些步骤对实验室的稳定性和操作的专业性具有较高的要求，基于技术、成本等因素的考虑，目前医院自主进行此类基因检测服务的可能性较低，预计未来几年外包模式将继续保持主流模式地位。

**科研领域**在国家不断加大生物、医学、农学发展的大背景下，保持稳定高速增长。服务于该领域的基因测序企业目前处于加速分散的阶段，随着技术的进步，基因测序仪器价格逐渐下降，测序成本和操作难度降低，现在很多的科研机构已经可以利用从 Illumina 等公司购置的基因测序仪展开基因测序工作。门槛的降低将带来行业的高速发展，但是由于信息分析依旧存在

着较高的技术壁垒，高质量的基因测序及信息分析服务依旧会集中在少数数据积累丰厚的企业中。

图表16: 基因测序在医疗领域的主要应用



数据来源：DeciBio、国联证券研究所

药物研发领域通过使用基因测序筛选药物适应的病人群体，提高药物研发的效率，它的出现对于药物研发具有里程碑的意义。目前二代基因测序技术已经开始应用于靶点识别和验证、超高通量成分筛选、生物标志物、病人分层、临床诊断等早期研发到临床实验的各个阶段。当然，二代测序技术在药物研发上的应用还属初级阶段，也面临着数据存储、解读以及标准化的问题。但随着测序成本的降低，大数据分析能力的提升，基因诊断和个性化治疗的不断发展，越来越多效率更高、副作用更小、更为特异的新药将

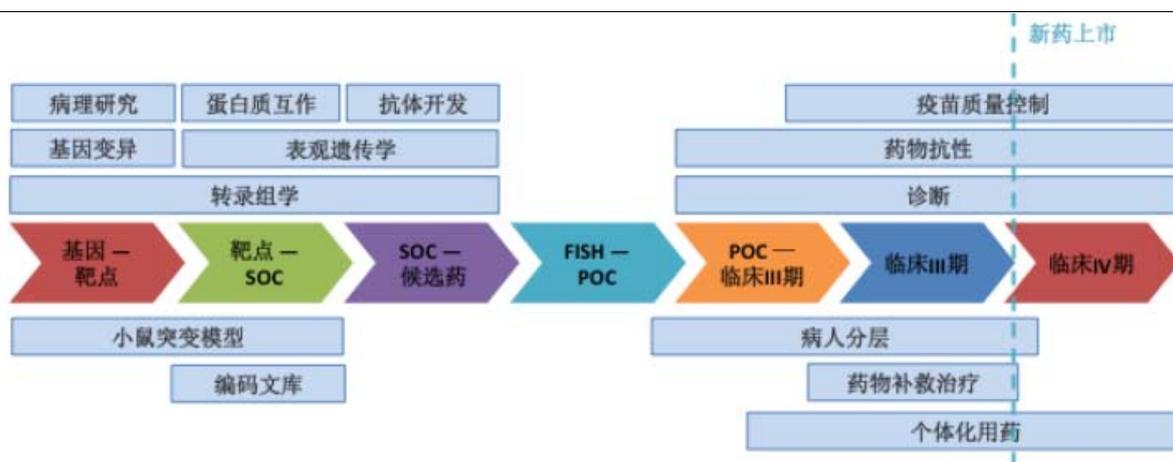
会不断涌现。

图表17：二代测序技术在药物研发中的具体应用

应用	作用
靶点识别和验证	研究病变组织与正常组织的表达差异，找到病理上的重要基因，用以选择药物干预的靶点
超高通量成分筛选	使用寡聚核苷酸标记化学成分，不同序列对应不同成分，通过测序从化学库中（8 亿种化学物质）筛选特定的化学物质。
生物标志物	一机化完成全部遗传信息的测定，包括基因组水平、转录水平、转录后修饰、甚至蛋白质表达水平（核糖体测量），同时交叉分析这些信息寻找生物标志物
病人分层	很多药物反应和基因相关，根据临床试验对象的遗传信息将其分为耐药型和非耐药型，有利于开展范围更小、花费更少的临床试验
临床诊断	根据已知药物成分的吸收、输送、代谢和排出信息，结合病人的基因类型，可以用来预测药物的不良反应

数据来源：Drug Discovery Today、国联证券研究所

图表18：新一代测序广泛应用于药物研发过程



数据来源：Drug Discovery Today、国联证券研究所

### 2.3 个性化诊疗时代

现代医学观念变化之一是从“治疗”向“预防”转变。实现这一目标的有效手段之一就是建立个人遗传健康档案以及重大疾病预警机制。要达到及早预防的目的，必须充分了解基因与人类疾病健康的关系，这要依赖临床数据库的不断积累，并通过生物信息解读展开充分发掘。这个过程可能还很漫长。另一方面，部分疾病在不同地域、种族间具有明显特征差异，很多基于欧美人种的研究成果无法直接应用于亚洲人。未来通过解读特异于中国人的遗传密码，建立了有国家和民族特色的遗传药理学理论体系，并将以此为基础开启个体化诊疗时代。虽然现阶段局限较多，但随着基因检测成本的下降，数据库的完善，基于基因检测的个性化诊疗时代必将到来。

个性化诊疗时代的一项重要服务是DNA信息咨询，它的基本模式是利用互联网和快递寄送，将检测试剂盒送至用户手中，再由其将采集样本送回公司，结合完善的数据库，对测序结果进行分析，预测结果也可直接从网上查询获取。一部分公司像Easy-DNA、DNA Spectrum，提供亲缘分析或亲子鉴定服务，另一部分公司像Genetic Testing Labs、Lumingenix，提供疾病风险评估，用户根据某些已知基因位点的检测结果，对可能存在的疾病进行预防和治疗。提供这类服务的公司包括23andme、Geneplanet、Navigenetics (Life technologies 收购)、Pathway Genomics、Medomics、Genelex、Knome等。目前这些公司绝大部分只能对已知的目标基因进行检测，靠大量的数据统计结果计算百分比。

目前该类业务暂不成熟，需要大量的数据积累，一些公司的该类业务在开展过程中已经遇到了一些问题，一方面是有效性问题，另一方面由此衍

生的伦理和隐私问题。例如FDA曾以有效性为理由叫停23andme的相关服务。由于目前数据库尚需大量的数据积累、基因与疾病的关系尚未完全理清，不同的基因检测公司所得出的结果可能会有差异，这种差异对评估个体用户的健康风险，甚至指导其健康管理时可能会造成不良后果。对于具有基因缺陷的高风险的用户是否都应提前采取干预性措施的问题，也存在争议。

图表19：基因测序应用于疾病预警



数据来源：网络资料 国联证券研究所

肿瘤个性化治疗是基因测序最有应用前景的领域：根据 NGS 仪器生产龙头企业 Illumina 预测，二代基因测序技术目前应用市场总规模为 200 亿美元，肿瘤领域占比 60%。近几年新发现的癌症基因和相关靶向药不断涌现，推动了癌症个性化治疗时代的到来。血液中循环肿瘤细胞 (CTC) 的发现有望使基于 CTC 单细胞测序技术的新型肿瘤诊断监测技术成为继无创产检之后的另一个重量级应用。

图表20：FDA 批准的基因诊断肿瘤个性化治疗方案

检测项目	外显子	检测范围与意义	肿瘤	药物	药类	标本
EGFR	18号	5%的8种药物增效突变	非小细胞肺癌	Gefitinib 吉非替尼 (Iressa 易瑞沙) Erlotinib 厄洛替尼 (Tarceva 特罗凯)	EGFR 信号通路靶点	癌组织
	19号	45% 20种缺失/插入的增效突变; <1%耐药突变: D761Y				
	20号	<1%V765A与T783A等效突变; 5%的T790M等7种耐药突变				
	21号	43%的L858R等6种药物增效突变				
KRAS	2号	12、13密码子野生型药物有效	结直肠癌, 头颈癌	Cetuximab 西妥昔单抗 (ERBITUX 爱必妥) Panitumumab 帕尼单抗 (Vectibix 维克替比)	单抗类	癌组织
BRAF	15号	V600E突变结肠癌患者对单抗药物完全不反应	结直肠癌	Cetuximab 西妥昔单抗 (ERBITUX 爱必妥) Panitumumab 帕尼单抗 (Vectibix 维克替比)	单抗类	癌组织
BRAF	15号	V600E突变结肠癌患者 BRAF 抑制剂治疗有效	黑色素瘤	Tafinlar Mekinist	抑制剂	癌组织
DPD	2, 13, 14, 18号	IVS14+1突变患者有严重5-FU毒副作用, 产生伤害性。卡培他滨禁用于DPD缺陷患者。	胃癌, 结直肠癌, 乳腺癌, 非小细胞肺癌	希罗达 (卡培他滨) 氟尿苷 替加氟 (5-FU)	药物代谢酶	外周血
UGT1A1	1号及其启动子	杂合型 (*1/*28)患者毒副作用增加; 纯合型 (*28/*28)患者毒副作用更高, FDA建议降低起始用量。	结直肠癌	伊力替康 Irinotecan	药物代谢酶	外周血
ALK	16-17号中间的内含子	耐药突变: C11156Y、L1196M和G1269A	非小细胞肺癌	Crizotinib 克里唑蒂尼	抑制剂	癌组织

数据来源: Nature、立菲达安、国联证券研究所

基因测序技术在肿瘤个体化治疗过程中主要有两个方面的应用: 致癌基因的检测和靶向用药。先利用基因检测技术对患者的基因进行测序, 发现致癌基因, 进而寻找患者适用的肿瘤靶向治疗药物或者其他适宜的治疗手段。也可以对易感人群进行检测, 尽早采取措施防患于未然, 例如著名女星安吉丽娜朱莉对自己的基因组做了全测序, 在检测到可能具有罹患乳腺癌的风险之后, 切除了乳房。但是, 基于基因测序技术的肿瘤个体化医疗要实现临床常规化应用目前尚不成熟, 还面临较多困难, 例如肿瘤种类繁多, 致病机理尚不完全明确, 缺乏标准化的临床指南等。

截至2014年, FDA批准了约20种药物的伴侣诊断试剂盒的应用, 要求在使用某些肿瘤治疗药物之前, 一定要使用配套的伴侣诊断试剂盒, 国内相关应用尚处于研究阶段。

## 3 政策护航，市场健康发展

### 3.1 政府监管从无到有，建立市场准入制度

基因测序的应用近些年渐渐扩展到科研以外的应用，发展迅猛，而政策的制定往往经历较长时间。我国的基因测序在国际上具有一定地位，政策监管也经历了从无到有的过程，总体显现出较灵活的姿态。2014年以前，国内该行业基本处于无监管状态，基因测序设备基本依赖进口，较成熟的基因检测服务主要是NIPT，由华大基因和贝瑞和康垄断。

2014年1月，CFDA明确规定基因分析仪为第三类医疗器械，《医疗器械监督管理条例》中指出进口的第三类医疗器械获得生产国家的认证是获得我国CFDA认证的前提，而现有测序仪通过FDA认证的较少，因此其他进口仪器只能通过与国内公司合作贴牌生产才可以推广，或者在卫计委批准的试点机构使用。

为了整顿国内基因测序的临床应用市场，2014年2月，国家食品药品监管总局和国家卫生计生委联合发布通知，宣布包括产前基因检测在内的所有医疗技术需要应用的检测仪器、诊断试剂和相关医用软件等产品，如用于疾病的预防、诊断、监护、治疗监测、健康状态评价和遗传性疾病的预测，需经食品药品监管部门审批注册，并经卫生计生行政部门批准技术准入方可应用。已经应用的，必须立即停止。

2014年3月，卫计委发布《关于开展高通量基因检测技术临床应用试点单位申报工作的通知》，通知要求已经开展高通量基因测序技术，且符合申报规定条件的医疗机构可以申请试点，并按照属地管理原则向所在省级卫生计生行政部门提交申报材料，同时明确申请试点的基因测序项目，如产前筛查

和产前诊断、遗传病诊断、肿瘤诊断与治疗、植入前胚胎遗传学诊断等。

这种市场准入制度的建立是对行业和规范，让基因测序行业脱离灰色地带，真正在阳光下运行，有利于促进市场的良性发展和竞争，并对市场先行者形成一定保护。

### 3.2 政策保驾护航，基因测序行业步入正轨

2014年6月，卫计委授权首批个性化医学试点单位，旨在协助卫计委对新的医学检测项目进行验证、评价及先期试行，制定行业标准，规范行业行为。

7月2日，国家食品药品监督管理总局宣布，经审查，批准了华大基因的BGISEQ-1000基因测序仪、BGISEQ-100基因测序仪和多种胎儿染色体非整倍体检测试剂盒。

2014年11月，达安基因的基因测序仪及胎儿染色体非整倍体检测试剂盒也获医疗器械注册证。15年初贝瑞和康的相关产品顺利获批，预计会有更多的企业的相关产品获得审批，基因测序技术在NIPT的应用在有望出现爆发式增长。

国际政策监管状况与国内差不多，美国、日本、在内的发达国家均批准NIPT应用的合法性，如2014年2月12日，美国纽约州正式授予Ariosa诊断公司无创产前诊断许可证，但如果未来考虑将NIPT替代目前传统筛查方法，需要临床验证证明NIPT作为一线筛查方法的可行性，并且需要对其进行卫生经济学分析。个人基因测序尚没有得到政策支持：美国FDA于2013年底叫停了23andme的个人基因测序服务，畅通时间目前仍是未知数，包括中国在内的其他地区也没有出台相应的支持政策。

同时，随着医药分离的推进，医院将更多的以服务为核心，基因测序行业在医疗服务领域也将迎来快速发展。

**图表21：国内基因测序相关政策**

时间	发布部门	相关文件	核心内容
2014.01	CFDA	《关于基因分析仪等3个产品分类界定的通知》	规定基因分析仪为第三类医疗器械
2014.02	CFDA、卫计委	《关于嘉庆临床使用基因测序相关产品和技术管理的通知》	叫停基因测序相关的临床服务
2014.03	卫计委	《关于开产高通量基因检测技术临床应用试点单位申报工作的通知》	通知各机构可以进行试点申报和仪器注册
2014.03	CFDA	《医疗器械监督管理条例》	进口的第三类医疗器械需要原产国主管部门认证
2014.06	卫计委	授权“国家卫生计生委个体化医学检测试点单位”	首批试点单位公布
2014.07	CFDA	第二代基因测序诊断产品批准上市	批准华大基因的第二代基因测序诊断产品上市
2014.11	CFDA	第二代基因测序诊断产品批准上市	批准达安基因的第二代基因测序诊断产品上市
2015.03	CFDA	第二代基因测序诊断产品批准上市	批准贝瑞和康的基因测序仪及检测试剂盒上市
2015.4	卫计委	《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》	上海市5家、浙江省2家、广东2家获得第一批肿瘤诊断与治疗项目高通量基因测序技术临床应用试点资格。

数据来源：政府网站 国联证券研究所

### 3.3 试点名单出台，监管政策渐显灵活

2015年2月，国家卫计委近日下发《关于产前诊断机构开展高通量基因测序产前筛查与诊断临床应用试点工作的通知》，2014年2月被叫停临床应用的二代基因测序，时隔一年终于再次开闸，共有100多家医疗机构入选临床试点，远超市场预期。

卫计委还组织制定了《高通量基因测序产前筛查与诊断技术规范(试行)》。《通知》明确，高通量基因测序产前筛查与诊断试点的工作内容包括：产前筛查与诊断前咨询，知情同意书签署，临床资料收集和标本采集，检测报告审核使用，检测后临床咨询，高风险孕妇的后续临床服务，追踪随访，信息统计上报等。通知还要求试点产前诊断机构可择优与承担高通量基因测序检验试点任务的医疗机构建立合作关系。未纳入试点的产前诊断机构和不具备产前诊断技术资质的医疗保健机构，不得擅自开展高通量基因测序产前筛查与诊断临床应用，或向任何机构递送样本开展高通量基因测序产前筛查与诊断临床服务。严禁任何机构采用技术手段进行非医学需要的胎儿性别鉴定。

同时发布了《关于辅助生殖机构开展高通量基因测序植入前胚胎遗传学诊断临床应用试点工作的通知》，审批通过北京大学第三医院等13家医疗机构开展高通量基因测序植入前胚胎遗传学诊断临床试点，属于第三代试管婴儿范畴。此次《通知》确保医疗机构具备条件开展测序技术临床应用，使得二代基因测序从学术、研发扩展至临床，基因测序行业将在2015年出现爆发式增长。

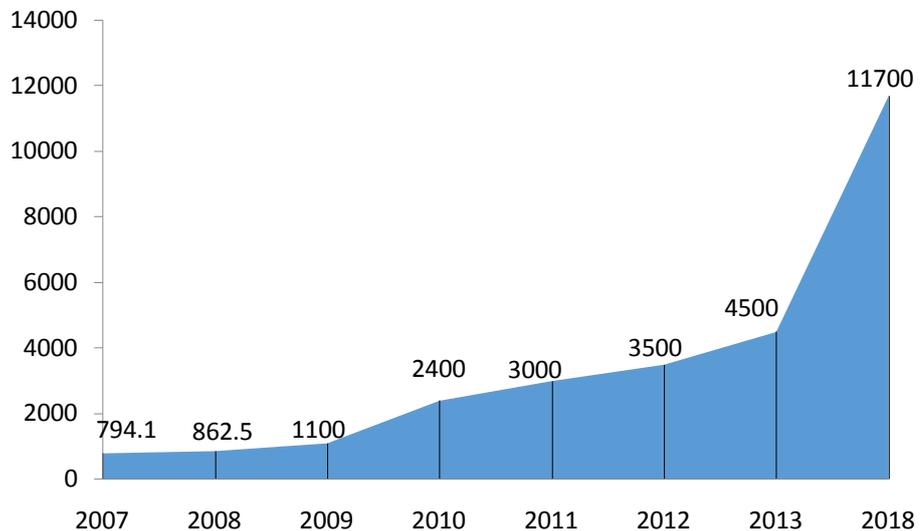
基因测序发展迅速，在国际上没有太多成熟的经验可供借鉴的情况下，不断推动相关应用在国内的试点，显示出国家在生物医疗方面的政策趋于灵

活。同时我国基因检测设备自主研发能力与发达国家相比仍然较弱，主要依赖进口与合作；基因检测服务的应用还局限于无创产业检测业务，但技术在进步、市场在成长，政策需要给基因检测行业一定支持、关注并帮助其成长。

## 4 投资策略

俯瞰全产业链，从仪器开发到产品的推广应用，美国都走在全球前列，特别是仪器及耗材的供应几乎垄断了全球市场，作为基因测序行业的追随者，我国企业目前在基因测序服务及信息分析领域处于世界领先地位，包括华大基因、贝瑞和康都在各自的领域在国际上有一定地位，随着全产业链的快速发展，我国企业积极投入基因测序相关领域，未来几年行业将迎来高速发展期，具有较多的投资机会。

图表22：全球基因测序市场规模预测（百万美元）

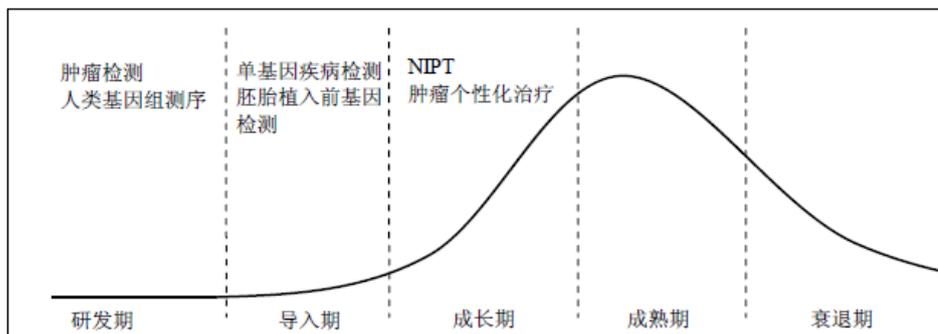


数据来源：BCC Research、国联证券研究所

根据国际市场的发展历程，结合国内基因测序的发展现状，我国从2015年起将进入NIPT的快速生长期，同时肿瘤个性化治疗也在快速推进，单基因疾病诊断、胚胎植入前检测也已进入试点检测项目，肿瘤检测、人类基因组

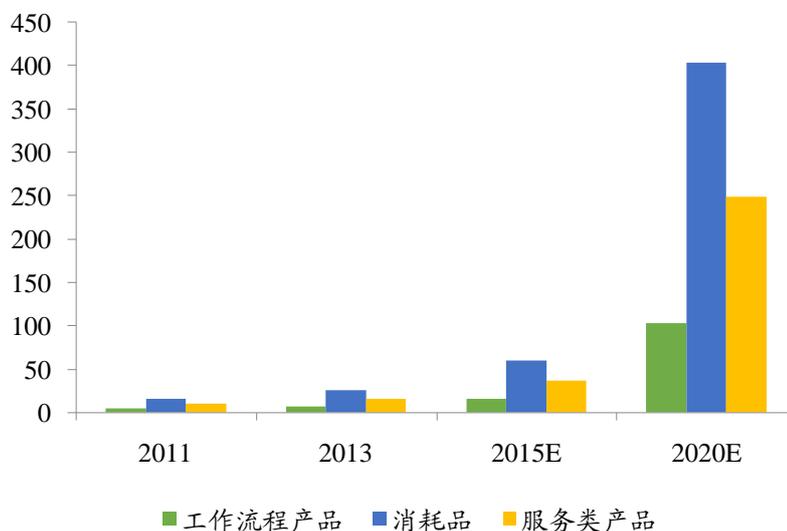
测序也在研发中。随着中国经济的发展和基因检测的普及，估计在中国基因检测的人群在5%左右，每年至少在300万人以上，并在逐年递增，市场空间极其巨大。

图表23：临床应用服务发展周期



数据来源：莫尼塔、国联证券研究所

图表24：2015-2020年全球基因测序细分应用领域市场规模预测



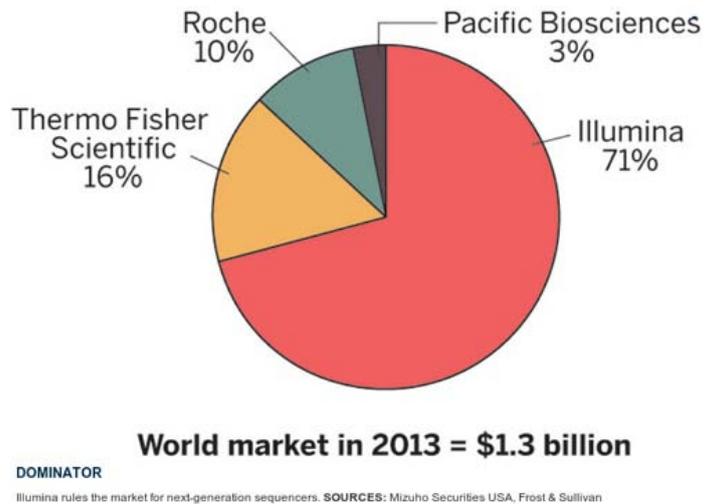
数据来源：前瞻产业研究院、国联证券

#### 4.1 上游测序仪领域的投资机会

目前国内企业在上游的布局多是通过与国外企业合作，如达安基因( Life Technologies )、贝瑞和康( Illumina )等，他们都是通过和国外仪器生产商

合作，授权或买断产品，到国内贴牌生产。这种模式的产品用的是国外的仪器及技术，申报CFDA走的是国内的仪器设备通道，申报与审批相对较快，目前华大基因、达安基因、贝瑞和康已经获得CFDA审批。国内基因测序行业龙头华大基因在2013年收购了美国测序公司Complete Genomics，并将其测序仪更名为BGISEQ-1000，同时和Life Technologies合作进行贴牌生产，目前两种仪器已通过审批。同时部分国内企业如千山药机、紫鑫药业也在进行相关产品的自主研发。其中千山药机通过控股宏灏基因进入基因测序行业，紫鑫药业通过与中科院合作自主研发基因测序仪。

图表25：2013 年全球基因测序设备市场竞争情况



数据来源：C&EN、国联证券研究所

国内企业通过自主研发或外延并购的方式，积累了一定基础，由于该领域属于产业链上游，多家企业竞争有利于行业的健康发展。随着试点范围的推广、第三方检测机构的兴起，未来几年对测序仪的需求会逐步放大，近5年将面临较好发展机遇。

图表26：主流测序机器的成本测序比较

Instrument	Purchase cost	Additional instruments <sup>a</sup>	Service contract <sup>b</sup>	Computational resources <sup>c</sup>	Data file sizes (GB) <sup>d</sup>	Primary errors	Error rate (%) <sup>e</sup>
3730xl (capillary)	\$376	-	\$19.8	Desktop	0.03	Substitution	0.1-1
454 GS Jr. Titanium	\$108	\$16	\$12.6	\$5 (desktop)	<3 images, <1 sff	Indel	1
454 FLX Titanium	\$500	\$30	\$50.0	\$5 (desktop)	20 images, 4 sff	Indel	1
454 FLX <sup>f</sup>	\$29.5	\$30	\$50.0	\$5 (desktop)	~40 images, 8 sff	Indel	1*
PacBio RS	\$695	-	\$85	\$65 cluster	20 pulsed, 2 Fastq	CG deletions	16
Ion Torrent - 314 chip	\$49.5	\$18 <sup>g</sup>	\$7.5	Desktop - \$35	0.1Fastq	Indel	~1
Ion Torrent - 316 chip	\$49.5	\$18 <sup>g</sup>	\$7.5	Desktop - \$35	0.6Fastq	Indel	~1*
Ion Torrent - 318 chip	\$49.5	\$18 <sup>g</sup>	\$7.5	Desktop - \$35	TBD	Indel	~1*
SOLiD - 4	\$475	\$54 <sup>h</sup>	\$38.4	\$35 cluster <sup>i</sup>	680 <sup>j</sup>	A-T bias	>0.06*
SOLiD - 5500	\$349	\$54 <sup>h</sup>	\$29.0	\$35 cluster <sup>i</sup>	74 <sup>k*</sup>	A-T bias	>0.01*
SOLiD - 5500xl	\$595	\$54 <sup>h</sup>	\$38.4	\$35 cluster <sup>i</sup>	148 <sup>k*</sup>	A-T bias	>0.01*
Illumina MiSeq	\$125	-	\$12.5	Desktop	1 <sup>k*</sup>	~Substitution	>0.1*
Illumina HiScanSQ	\$405	\$55 <sup>l</sup>	\$41.5	\$222 cluster <sup>m</sup>	50 <sup>k*</sup>	Substitution	≥0.1
Illumina GAllx	\$250	\$100 <sup>n</sup>	\$44.5	\$222 cluster <sup>m</sup>	600	Substitution	≥0.1
Illumina HiSeq1000	\$560 <sup>o</sup>	\$55 <sup>l</sup>	\$62.0	\$222 cluster <sup>m</sup>	≤300 <sup>k*</sup>	Substitution	≥0.1
Illumina HiSeq2000	\$690	\$55 <sup>l</sup>	\$75.9	\$222 cluster <sup>m</sup>	≤600 <sup>k*</sup>	Substitution	≥0.1

数据来源：LabToday net、国联证券研究所

目前国内进入该领域的企业不多，贴牌生产对掌握核心技术效果不大。

进行自主研发的紫鑫药业掌握的是相对落后的454技术，在某些领域具有应用推广价值，价格较低，有一定的市场空间，但长远发展有待观察。而华大基因通过并购获得国外企业先进的核心技术并进行良好的吸收转化，同时与国外企业合作，预计将获得政策及市场的认同，发展前景看好。耗材一般与测序仪配套，前者市场巨大。

#### 4.2 医疗应用领域投资机会

从全球范围来看，第二代基因技术的飞跃式发展，检测成本的大幅下降，为其商业化应用奠定了技术基础。从产前无创筛查到肿瘤的个性化用药，二代测序技术临床应用范围正逐步拓宽，并快速革新传统的治疗与健康管理方式，孕育巨大的市场空间。

监管规范化问题随着试点审批以及相关注册法规完善逐步而解决，应用相对成熟的生育健康领域将最先恢复发展，重回快速增长的轨道。在我国生

殖健康领域的NIPT已获政策许可，包括单基因疾病检测、胚胎移植前检测等多项应用也获得了临床试点机会，近期更有二胎放开的巨大利好，预测国内市场将在2016年开始发力，长期发展可期。

图表27：美国生育健康检测市场情况

	胚胎植入前遗传学诊断	无创产前诊断	新生儿基因筛查诊断
测试种类	<ul style="list-style-type: none"> <li>体外受精前检测</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>染色体多倍体诊断</li> <li>基因携带者筛查</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>少见代谢疾病筛查</li> <li>囊性纤维化</li> <li>遗传性地中海贫血</li> </ul>
医学需求	<ul style="list-style-type: none"> <li>增加受精几率</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>无创伤性检测</li> <li>合理测试费用</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>降低保健费用</li> <li>降低假阳性率</li> </ul>
2012年市场 额/年复合 增长率	<p>\$80M</p> <p>15~20%</p>	<p>\$220M</p> <p>23%</p>	<p>\$270M</p> <p>9%</p>

数据来源：达安基因、国联证券研究所

#### 4.2.1 NIPT

NIPT是一种基于大规模平行基因组测序技术的胎儿染色体非整倍体无创基因检测应用。这种检测是从少量的孕妇血液中分离出的胎儿游离DNA，通过基因测序及分析判断胎儿是否患染色体非整倍体疾病的一种诊断方法。该技术是国际人类基因组学研究成果被成功孵化的应用技术之一，简单、易行、安全、准确，孕妇早期就可进行，具有无创的特点，不会导致流产、胎儿宫内感染等不良后果

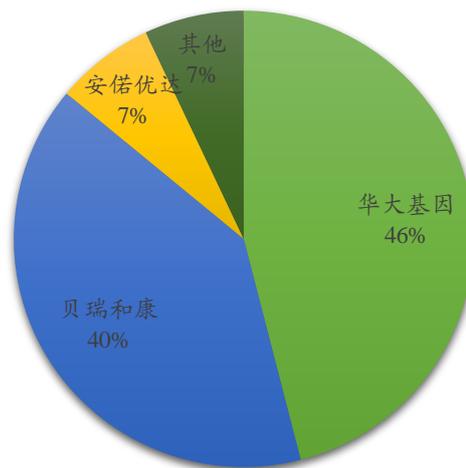
图表28：T21/18/13 非整倍体遗传病常用检测技术比较

技术手段	检出率	假阳性率	流产风险	适合孕周
血清学筛查	60%~70%	5%	无	12月20日
绒毛膜	>99%	未见	1-3%	10月13日
穿刺	>99%	未见	0.5%-1%	16-21
羊水	>99%	未见	0.5%-1%	20-28
脐静脉	>99%	未见	0.5%-1%	20-28
新一代测序法	>99%	<0.1%	无	12月24日

数据来源：贝瑞和康、国联证券研究所

中国NIPT市场规模或有望超过100亿元：目前参与NIPT检测的包括2类人群，即通过血清筛查结果显示为阳性的孕妇和部分高龄产妇。在成本降到足够低和保险制度完善的理想状况下，NIPT有希望取代血清筛查成为所有孕妇必须接受的产前普筛项目，即达到每年157亿元的市场规模。在2014年2月之前被华大基因、贝瑞和康垄断，随着华大基因、安达基因、贝瑞和康相关产品的获批，市场格局可能会随之改变。

图表29：2013年NIPT中国市场格局



数据来源：国联证券研究所

图表30：中国无创产检市场体量估计

35 岁以上	人数 (万)	320		
	市场大小 (亿元)	76.8		
35 岁以下	假设渗透率	10%	20%	35%
	渗透人数 (万)	128	256	512
	市场大小 (亿元)	30.72	61.44	92.16
	总计市场体量 (亿元)	107.52	138.24	168.96

数据来源：公开资料、国联证券研究所

NIPT检测费用较高，在美国是被医保覆盖的，我国部分地方政府对该技

术进行了补贴，使用户实际支付费用进一步下降；三甲医院、独立实验室将成为未来最重要的两种渠道。达安基因、迪安诊断等面临较好的发展机遇。

#### 4.2.2 PGD

胚胎植入前遗传学诊断（PGD）是第三代“试管婴儿”，主要用于检查胚胎是否携带具有遗传缺陷的基因，选择无异常的胚胎植入母体，从根本上提高“试管婴儿”的妊娠成功率，降低自然流产率，提高妊娠质量，提高出生后婴儿的质量。新生儿单基因遗传病检测是通过基因测序技术检测并分析新生儿是否患有单基因遗传病（由一对等位基因控制的疾病或病理性状）的一种检测。

常见的单基因病有短指症、地中海贫血症、白化病、苯丙酮尿症、色盲、血友病等。通过第二代基因检测技术，可以在早期对胎儿的脱落细胞或者绒毛膜进行检测，在产前诊断出胎儿是否患有遗传病，为遗传病携带者或者已经生育遗传儿的家庭提供明确的遗传咨询和产前检测，从而做到优生，提高人口素质。

图表31：国内生育健康基因检测开展情况

公司	胚胎植入前遗传学筛查	产前无创检测	新生儿遗传病检测
华大基因	●	●	●
贝瑞和康	●	●	
诺和致源		●	●
百世嘉		●	
爱建生物		●	
千年基因		●	●
安诺优达		●	

数据来源：公开资料 国联证券研究所

1989年英国的Handyaide最先将PGD技术应用于临床，并于1990年获得健

康婴儿。1999年中山大学附属第一医院生殖中心成功完成我国第一例PGD。目前可通过PGD技术诊断的单基因遗传病，包括常染色体遗传病、X连锁遗传病以及线粒体病等共30余种。

由于该方法避免了早期对技术人员的经验依赖度高，微小缺失或者基因突变导致不能进行检测的问题，提高了判断的精准度，故而具有良好的发展前景。该领域的应用目前较少，主要集中在临床试点，后续发展值得期待。

### 4.3 基因大数据及个性化诊疗领域的投资机会

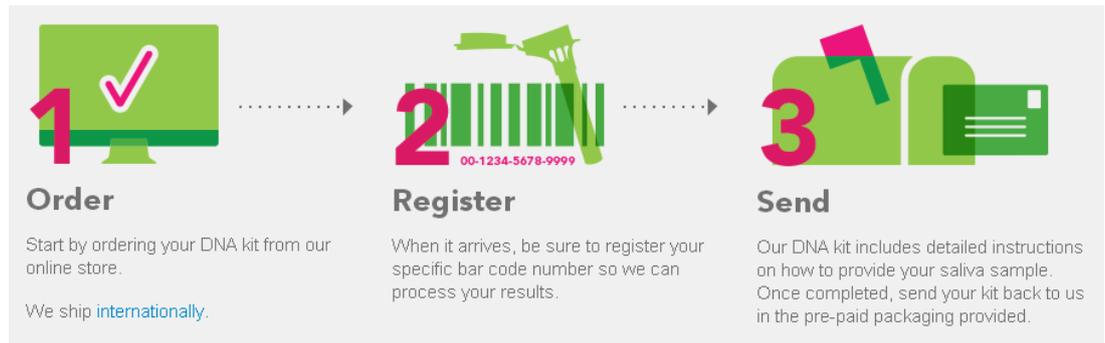
#### 4.3.1 大数据

人类健康与基因关系的研究过程相对漫长，需要依赖大数据等新技术的应用的支持，信息分析是制约第二代测序技术应用的主要瓶颈。对每一个病种或者每一个基因研究的突破都将打开一片新的市场空间，大量生物信息被解读，基因测序市场将与药物开发、疾病预防相结合，开启个性化诊疗时代。

目前国内企业涉及到个性化诊疗的企业还不是很多，但随着个性化诊疗时代的开启，毕竟有越来越多的行业进入者。国外的企业也在尝试性的开展工作，由于数据库的局限，效用较差，但完成数据积累之后的发展值得期待。

以美国的23andme为例，该公司的DNA测序订购流程非常简单，消费者只需网上下订单，几天后就可以收到公司的DNA Kit，其中包括一个专有的条形码和样本收集器，消费者准确记录自己的条形码并将唾液样本邮寄到公司，经过3-4周的测序时间，消费者即可以得到自己的健康报告。2015年，FDA重新批准了其B2C服务，为消费者提供遗传疾病基因突变的携带报告，公司也将价格由99美元提至199美元。

图表32：23andme 公司个人基因测序业务订购流程



数据来源：公司网站 国联证券研究所

截至2013年9月，23andMe 已经积累了70万人的基因数据库。2013年11月，美国食品药品监督管理局(FDA)要求23andMe暂停为新用户提供健康方面的基因检测服务。但FDA并未全面禁止其运营，仍允许23andMe为用户提供血统报告和原始基因数据。后来，FDA又批准了23andMe另外一款单一健康产品，用来预测布卢姆综合症(Bloom syndrome)。

2015年1月，23andMe利用其数据积累完成了两笔交易，是与Genentech和辉瑞的合作。对此，23andMe联合创始人兼CEO安妮·沃西基(Anne Wojcicki)在摩根大通医疗保健大会(J.P. Morgan Healthcare Conference)上表示，除了这两笔合作外，23andMe在基因数据方面还与另外12家机构达成了合作。其中Genentech为此支付了6000万美元。

在这庞大的数据库中，80%多的测试者同意参与研究。在合作初期，辉瑞将研究来23andMe的5000名狼疮患者的数据，以进一步了解狼疮基因。在与Genentech的合作中，双方将联合对3000名帕金森病患者的基因组测序数据进行分析，旨在找出治疗这种神经退行性疾病的新方案。在此次合作中，23andMe将负责收集帕金森病患者的数据，以及基因组测序工作，而Genentech

将基于这些信息来制定潜在的治疗方案。

目前国内有还没有公司有如此多的数据积累，但华大基因、达安基因、360基因等也已开展类似业务，发展潜力不容低估。

**图表33：国外个人基因检测服务公司**

23andMe	基底细胞，膀胱癌，乳腺癌，乳腺改性剂，乳腺癌/卵巢癌，结肠直肠癌，慢性淋巴细胞性白血病，食管癌，食管鳞癌，食管癌，滤泡性淋巴瘤，霍奇金淋巴瘤，胃癌，喉癌，肺癌，黑色素瘤，骨髓瘤，骨髓增生性肿瘤，鼻咽癌，神经母细胞瘤，口腔和喉，卵巢癌，胰腺癌，前列腺癌，肉瘤，鳞状细胞胃，睾丸，甲状腺	\$207
GenePlanet	乳腺癌，子宫内膜癌，胃癌，肺癌，前列腺癌	~\$525
Accu-Metrics	基底细胞，膀胱癌，乳腺癌，结肠直肠癌，肺癌，前列腺癌，甲状腺	\$989
Map My Gene	急性淋巴细胞白血病，急性髓细胞性白血病，腺癌，膀胱癌，乳腺癌，子宫颈癌，胆管细胞癌，慢性淋巴细胞性白血病，慢性髓细胞性白血病，结肠癌，子宫内膜癌，胆囊，胃，喉，支气管，肝癌，黑色素瘤，骨髓瘤，鼻咽，口腔，骨肉瘤，卵巢癌，前列腺癌，视网膜母细胞瘤，肾，直肠，小细胞肺癌，甲状腺，舌，尿路上皮	~\$2200(100种疾病)

数据来源：国联证券研究所

### 4.3.2 个性化用药领域的投资机会

肿瘤个性化用药是指依靠药物的伴侣诊断试剂盒实现分子靶向药物疗效检测、化疗药物疗效检测以及化疗药物毒性检测。该领域是基因测序最有前景的发展领域。

我国每年约有300万人死于癌症，根据Bayer Healthcare 统计，普通治疗只能对25%的人起到很好的治疗效果，而个性化治疗是针对诱发肿瘤的基因进行靶向用药，对药物的使用人群进行了初步筛选，大大提高药物治愈率。

截至目前，美国FDA已经批准了约20个药物的伴侣诊断试剂盒的应用。将基因检测用于伴侣诊断试剂盒的检测可以得到更有效的结果：与传统的伴侣诊断试剂盒检测方法相比，NGS检测信息更加全面，可以辅助医生做出正确的决策，更好的改善癌症的护理和预后。与大型药企合作是NGS应用推广的必经之路：目前的伴侣诊断试剂盒是目标药物的研发厂商或者其他大型药

企主导研发的，研发方可以决定伴侣试剂盒使用的检测技术甚至可以指定专有的检测机构。该领域前景广阔，将成为继NIPT之后基因测序行业的新蓝海。

**图表34：可以进行个性化用药的肿瘤列表**

肿瘤类型	相关基因	用药指导	肿瘤类型	相关基因	用药指导
非小细胞肺癌	EGFR 基因突变	易瑞沙、阿瓦斯汀	骨髓增殖性疾病	JAK2 基因 V617F 突变	该突变检测可用于骨髓增生性疾病诊断
	ROS1 基因重组	克唑替尼	乳腺癌	HER2	赫赛汀
	ALK-EML4	克唑替尼		EGFR	阿瓦斯汀
	C-MET 基因扩增	易瑞沙、特罗凯耐药	肾癌	VEGFR,PDGFR	贝伐单抗、索拉菲尼
	PIK3CA 基因 5 中突变	易瑞沙、特罗凯耐药	胃癌	HER-2, VEGFR, PTEN,PDGFR	曲妥珠单抗、贝伐单抗、伊马替尼、西妥昔单抗
非小细胞肺癌、结直肠癌	KRAS 基因 7 种突变	爱必妥、帕尼单抗、易瑞沙	食道癌	C-Kit, K-ras, B-raf, EGFR, VEGFR	伊马替尼、西妥昔单抗、贝伐单抗
结直肠癌、甲状腺癌、肺癌	BRAF 基因 V600E 突变	易瑞沙	肝癌	VEGFR,PDGFR	贝伐单抗、索拉菲尼
胃肠间质瘤	PDGFRA 基因 D842V 突变	格列卫	宫颈癌	VEGFR	贝伐单抗
	C-KIT 基因 D816V 突变	格列卫	胰腺癌	K-ras, B-raf	厄洛替尼
白血病	BCR-ABL 基因 T3151 突变	格列卫	卵巢癌	HER-2, VEGFR,CYP2D6*10	曲妥珠单抗、贝伐单抗、他莫西芬

数据来源：莫尼塔、国联证券研究所

## 5 公司案例

2015年1月，卫计委公布了无创产前检查(NIPT)的试点医院名单，共有109家医院入选，我们认为这将大大加速了基因检测从2015年开始的爆发，国内企业将迎来快速发展的大好时机。

基因检测指数 ( 884184.WI ) 14年和15年至今的涨幅均超过100%，除了22只成分股以外，A股中已涉足精准医疗行业的还有丽珠集团、中新药业、安科生物、双鹭药业、马应龙等。

**图表35：基因检测指数成分股表现（截至2015年11月23日）**

证券代码	证券简称	收盘价 (元)	15年涨跌 幅(%)	流通市值 (亿元)	总市值(亿 元)	市盈率 PE(TTM)	市净率 PB(LF)
000504.SZ	南华生物	27.17	294	85	85	-363	-1,475
000806.SZ	银河生物	29.40	280	323	323	264	16
600165.SH	新日恒力	15.02	259	103	103	-87	11
300314.SZ	戴维医疗	37.99	188	109	109	208	16
300109.SZ	新开源	68.55	180	117	117	254	10
300016.SZ	北陆药业	39.99	170	132	132	127	14
002030.SZ	达安基因	43.62	162	287	287	215	27
300216.SZ	千山药机	45.18	155	163	163	117	17
300238.SZ	冠昊生物	56.67	143	140	140	265	25
300244.SZ	迪安诊断	78.52	135	212	212	132	24
002581.SZ	未名医药	34.23	95	226	226	143	11
300086.SZ	康芝药业	16.13	82	73	73	135	4
300272.SZ	开能环保	22.48	78	75	75	104	13
002118.SZ	紫鑫药业	20.49	77	105	105	156	5
002642.SZ	荣之联	50.94	77	203	203	122	8
000516.SZ	国际医学	20.39	69	161	161	49	5
300254.SZ	仟源医药	33.55	66	58	58	146	7
002605.SZ	姚记扑克	29.01	60	109	108	100	11
300306.SZ	远方光电	18.67	49	45	45	66	4
600645.SH	中源协和	54.98	43	212	212	309	15
300146.SZ	汤臣倍健	34.54	34	251	251	41	6
002603.SZ	以岭药业	18.92	30	213	213	54	4

数据来源：Wind 国联证券研究所

除即将IPO的龙头企业华大基因外，目前国内真正开展基因测序业务的上市公司包括达安基因、千山药机、紫鑫药业、迪安诊断、北陆药业、荣之联等，分布于产业链上下游各个领域。

## 5.1 华大基因

华大基因曾经参与包括人类基因组图谱在内的多个基因组计划，也是目前世界上拥有最多二代基因测序仪的机构——拥有137台先进的HiSeq二代测序仪，远超位列第二的韩国“千年基因”(Maregene)。其产能也极为庞大，比如唐氏综合症基因检测产前筛查，华大占据了全球总量的一半，其中三成都

是来自海外。服务网络覆盖全球一百多个国家和地区。

主要有六大子品牌：华大基因研究院，华大科技，华大健康，华大农业，华大基因学院，华大云计算科技服务，它们分别满足了不同领域用户的需求，从各个角度全方位占领市场。而在地理方面，华大的组织架构分布在华中、华北、华南、华东、西北、美洲、亚太和日本十大片区，不仅关注国内市场，也参与到国际市场中。2012年12月，华大宣布华大科技出让42%股份，融资13.98亿元人民币，用来收购美国上市公司Complete Genomics。GG公司也是基因测试设备的开发和制造商，一直以来是Illumina公司的竞争对手。此举是华大基因主动出击，进行上游收购，华大因此获得基因测序仪的生产能力，以及大批自主知识产权，还能使华大基因检测服务的成本大幅降低。

目前，华大基因约90%的业务来自于基于组学的商业服务，海外和国内各占一半，最赚钱的业务包括与全球20大制药企业中的17家公司签订的长期合同。从公司收入来看，2009年，华大基因科技服务的年度总销售额为3.43亿元，2010年猛增至10.37亿元，2011年达12.63亿元，2012年小幅回落至11.05亿元。但是随着检测技术的提高，成本的降低，需求会提高，华大健康的检测项目还在不断增加，目前华大基因已经是世界最大的基因测序提供商，拥有最大的数据库，同时也将是我国十三五规划在生物领域最大的受益者，未来有持续增长的趋势，预计会有很大发展空间和上升潜力。

## 5.2 达安基因

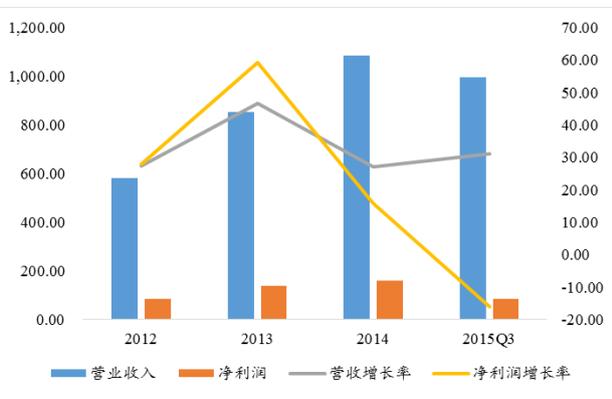
达安基因是NIPT相关基因检测产品获批的第二家公司，占得了先机，有望自2015年开始优先分享NIPT的大蛋糕，市场份额将出现爆发式增长。安基因在全国有8个临床检验中心，过去几年由于尚处于布局和投入期，2014

的临床检验中心整体上实现了扭亏为盈。自2015年开始，临床检验中心有望逐步为公司贡献利润。同时，临检中心还加快改革步伐，通过与大型医院共建实验室、下沉平台等措施，为医院提供检测标准、方法、试剂和标本等，完成对基层的覆盖，扩大临床检验的受众群体并提高其对基因检测等技术的认知度，加速提高公司的市场占有率，并为基因检测业务的爆发打下基础。

公司的传统业务集中在母公司的PCR平台上，是国内核酸诊断试剂市场的龙头企业，其核酸诊断类产品主要用于乙肝、丙肝病毒及结核杆菌的检测，在国内的市场份额超过50%。预计公司传统PCR业务的增长率在未来三年将维持在20%以上。2014年4月，达安基因与大股东中山大学共同投资设立中山大学医院投资管理集团有限公司，以充分利用中山大学旗下丰富的医疗资源（拥有8家直属三甲医院及8家非直属三甲医院和医院管理和建设上的丰富的经验）。达安基因还是中山大学下属的唯一一家上市平台，拥有资本运作的优势。

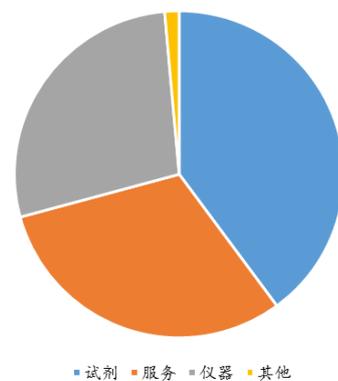
达安基因在基因测序行业具有先发优势，大股东旗下医疗资源众多，在后续发展中占尽先机，预计未来几年将出较快增长，看好公司的平台价值。

图表36: 达安基因近三年营收及净利润情况(百万元, %)



资料来源: Wind, 国联证券研究所

图表37: 达安基因15年HI营收构成



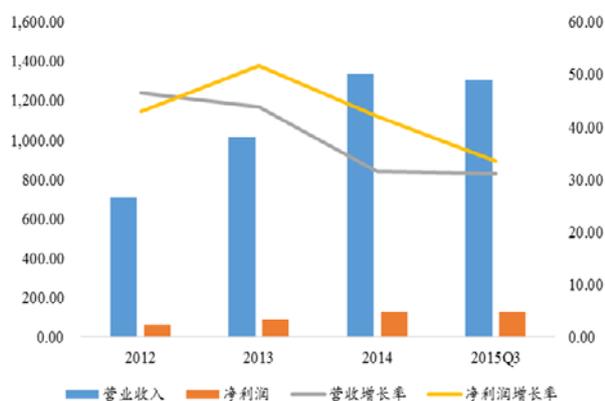
资料来源: Wind, 国联证券研究所

### 5.3 迪安诊断

公司是独立医学实验室龙头之一，依托独立实验室平台，从产业链延伸、平台业务延伸、网络布局延伸三个维度推进整合成为国内唯一一家建立在独立实验室平台上并拥有正式司法鉴定资质的司法机构，业务规模已居全国前列，同时可以借住这一平台开展基因测序服务。同时本次医改的重要内容之一是开展分级诊疗工作是深化医改，第三方诊断是分级诊疗实施最直接受益者，而作为该领域的龙头企业必将成为最大的受益方。

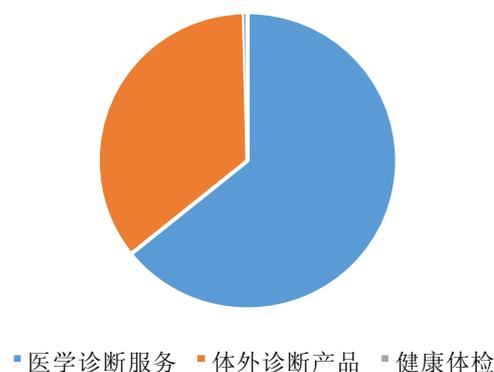
公司通过收购杭州博圣生物进入基因测序行业。博圣生物是国内遗传性检测服务龙头之一，与省级或市级妇幼保健机构共建产前筛查诊断和新生儿筛查中心，具有较强的竞争壁垒。收购博圣有利于补充公司在遗传病检测领域的技术和渠道，并有望强强联手，进入NIPT市场，未来与迪安诊断的渠道相结合，有望与华大、贝瑞和康共同竞争NIPT的市场。

图表38: 迪安诊断近三年营收及净利润情况(百万元, %)



资料来源: Wind, 国联证券研究所

图表39: 迪安诊断15年HI营收构成



资料来源: Wind, 国联证券研究所

## 5.4 紫鑫药业

公司与中国科学院北京基因组研究所合作研制第二代基因测序仪。该平台建立在焦磷酸测序的技术机理上，类似于罗氏454 测序技术，将关注基因突变、微生物、类风湿、糖尿病等疾病检测领域。

仪器也还需试用以及优化改进，其技术水平能否满足实际应用存在较大的不确定，但作为我国自行研发的二代基因测序仪，又拥有中科院背景，可能获得较大的政策扶持力度。同时公司采用的技术与罗氏454相近，在2016年罗氏退出市场之后，公司有机会获得454在全球的部分市场份额。由于不确定因素较多，需要观察公司后续发展。

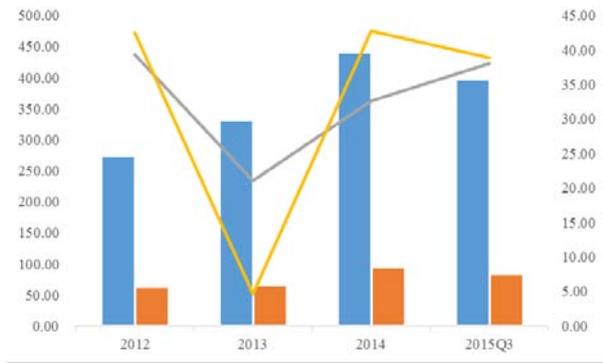
## 5.5 千山药机

公司通过控股79.73%的宏灏基因进入基因测序市场。宏灏基因是以基因芯片技术为主,致力于研发用于指导个体化药物治疗的一系列基因诊断试剂盒的高科技公司。目前已拥有高血压检测基因芯片批文，与湘雅等试点医院开展合作，但二代测序业务尚未开展。目前已经成功研发了针对高血压、恶性肿瘤、糖尿病、神经系统疾病、器官移植差异性检测共5类个体化药物治疗基因检测芯片,并正在研发消化性溃疡、高脂血症、冠心病、免疫性疾病等个体化药物治疗基因检测芯片。高血压监测基因芯片的批文，该技术利用的是第一代基因测序技术、在高血压领域有一定的开创性，后续发展有待市场检验。

## 5.6 北陆药业

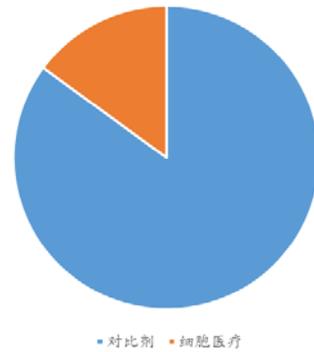
通过并购进入癌症基因检测和细胞免疫治疗等细分领域。2014年上半年收购世和基因20%股权，其癌症基因检测产品，正在申报第三方医学检验服务试点资格。癌症基因检测是目前最具市场前景的基因检测细分领域，预计中国癌症基因测序市场潜力在百亿元级别。同年9月收购中美康士51%股权，进入肿瘤细胞治疗领域，与全国40多家三甲级肿瘤医疗建立了合作关系，具有行业先发优势。转型布局得当，看好其发展潜力。

图表40: 北陆药业近三年营收及净利润情况(百万元, %)



资料来源: Wind, 国联证券研究所

图表41: 北陆药业15年H1营收构成



资料来源: Wind, 国联证券研究所

## 5.7 中源协和

2014年7月公司发布公告, 将建设并运营中源协和(天津)医学检验所, 专业开展基因检测相关技术研究与应用, 进入基因测序领域。

中源协和是以干细胞存储为平台、快速成长的新兴基因技术公司, 目前的核心优势是其经营多年的遍布全国的细胞存储库。公司的成人肿瘤高风险和免疫综合评价等基因检测项目通过生命银行卡和大集团合作等形式推广, 天津医学检验中心即将获批, 明年将开展基因测序业务, 借助公司在天津等地区妇幼系统和妇产科的良好关系, 放量有望较快。公司布局的细胞治疗、基因检测等行业, 都处于研究前沿、发展迅速。

## 5.8 荣之联

荣之联通过和华大基因合作, 建立大数据服务平台, 在生物云计算领域先发优势明显, 其已经公司在2015年进行非公开发行, 拟募集资金总额不超过10亿元, 拟用于支持分子医疗的生物云计算项目、基于车联网多维大数据的综合运营服务系统项目及补充流动资金, 目前已经通过证监会审批。其中, 支持分子医疗的生物云计算项目总投资5.14亿元, 目标是建设一个面向

医疗机构、科研院所等机构以及个人用户的基于云计算架构的生物信息数据分析和存储平台等功能的IT服务。

基因测序的核心是数据的积累和数据解读，数据解读是以大数据处理为基础，所以基因测序必须依托强大的数据处理能力。凭借与基因测序龙头华大基因多年的合作，公司掌握了生物云计算架构与建设，了解基因测序行业的数据分析需求，建立起了很强的技术与市场的壁垒，随着基因测序与精准医疗的快速发展，公司数据分析业务收入也将呈现爆发趋势。

公司是国内少有的能够提供生物数据云计算服务的厂商，卡位优势明显，有望成为基因测序数据分析行业的细分龙头。

## 6 风险提示

### (1) 遗传数据分析成为瓶颈

基因测序的数据分析是行业发展的瓶颈之一，需要大量的基础数据储备，目前处于高速发展期，但分析效果及临床应用之间还有巨大鸿沟。

### (2) 终端应用成熟慢于预期

基因测序目前成熟的引用领域不多，许多还处于发展初期，用于治疗疾病有可能是个漫长的过程。

### (3) 政策风险

部分基因检测项目涉及到伦理问题等，有一定政策风险。

**无锡**

国联证券股份有限公司研究所

江苏省无锡市滨湖区金融一街8号楼国联金融大厦9F

电话：0510-82833337

传真：0510-82833217

**上海**

国联证券股份有限公司研究所

上海市浦东新区源深路1088号葛洲坝大厦22F

电话：021-38991500

传真：021-38571373

**北京**

国联证券股份有限公司研究所

北京市海淀区首体南路9号主语国际4号楼12层

电话：010-68790997

传真：010-68790897

**深圳**

国联证券股份有限公司研究所

广东省深圳市福华一路卓越大厦16层

电话：0755-82878221

传真：0755-82878221

**国联证券投资评级：**

类别	级别	定义
----	----	----

股票 投资评级	强烈推荐	股票价格在未来 6 个月内超越大盘 20% 以上
	推荐	股票价格在未来 6 个月内超越大盘 10% 以上
	谨慎推荐	股票价格在未来 6 个月内超越大盘 5% 以上
	观望	股票价格在未来 6 个月内相对大盘变动幅度为 - 10% ~ 10%
	卖出	股票价格在未来 6 个月内相对大盘下跌 10% 以上
行业 投资评级	优异	行业指数在未来 6 个月内强于大盘
	中性	行业指数在未来 6 个月内与大盘持平
	落后	行业指数在未来 6 个月内弱于大盘
	关注	不作为强烈推荐、推荐、谨慎推荐、观望和卖出的投资评级， 提示包括但不限于可能的交易性投资机会和好公司可能变成 好股票的机会

#### 免责条款：

本研究报告是基于本公司认为可靠的且目前已公开的信息撰写，本公司力求但不保证该信息的准确性和完整性，客户也不应该认为该信息是准确和完整的。报告中的内容和意见仅供参考，并不构成对所述证券买卖的出价和询价。我公司及其雇员对使用本报告及其内容所引发的任何直接或间接损失概不负责。我公司或关联机构将来可能会寻求持有报告中所提到的公司所发行的证券头寸并进行交易的机会，还可能在将来寻求为这些公司提供或争取提供投资银行业务服务的机会。本报告版权归国联证券所有，未经书面许可任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制、刊登。