

[25] 李静,肖延风,杨琳,等.以岗位胜任力为导向的儿科住院医师一体化规范化培训实践[J].中国高等医学教育,2018(23):46-47.

(收稿日期:2018-11-07 修回日期:2019-02-16)

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.12.052

我国体外诊断产业现状及发展建议

李萍萍 综述,杨 阳,华玉涛 审核
(中国生物技术发展中心,北京 100039)

关键词:体外诊断; 市场分析; 技术趋势; 创新

中图法分类号:R-1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)12-1783-04

体外诊断(IVD)通过对离体标本中生物标志物的定性或定量分析,提供了 80% 以上疾病诊断、早期诊断、用药指导、预后判断、疗效监测及疾病预测预警等医疗决策所需的信息,不仅支撑了现代医疗活动的正常开展,影响着疾病治疗过程中万亿元的医疗消费,同时也是实现精准医疗、分级诊疗、支撑健康中国建设的必备手段。我国 IVD 产业不断发展,在自主产品和关键技术方面取得了一系列突破,但高端市场几乎被跨国企业垄断,相关核心元器件和基础原材料仍严重依赖进口,正处于由价值链中低端向高端迈进的创新转型期。着力提升我国自主诊断产品的创新水平,加快产业发展,对于保障我国医疗服务的有效供给,降低医疗成本,全面提高人民健康水平,发展健康产业和健康经济,具有重要战略意义。

1 IVD 产业发展现状

1.1 全球 IVD 市场发展迅速 IVD 领域是目前医疗器械中占比最大的子领域。2016 年,全球 IVD 市场规模约为 562 亿美元,占全球医疗器械市场的 13% 左右,增长率约 5%^[1]。美国、日本与欧洲为全球最主要的 IVD 市场,占全球市场的 75% 左右^[2]。跨国公司具有全球垄断地位,罗氏(20%)、雅培(11%)、丹纳赫(11%)和西门子(10%)等前 4 强占据了全球 52% 的市场份额。基因测序、液体活检、医用质谱检测等已经成为全球 IVD 市场的新增长热点^[3]。据 Kalorama Information 预测,全球液体活检市场规模在 2021 年将达 13.98 亿美元,年均复合增长率为 28.8%^[4];医用质谱的临床应用将达百亿美元以上的市场规模^[5];基因测序全球市场规模 2018 年达到约 117 亿美元,年均复合增长率约 21%^[6]。

1.2 我国 IVD 市场发展迅速,市场前景广阔 我国是全球除欧盟、美国、日本等发达经济体之外的最大单一国家市场,同时也是全球增长最快的市场。2016 年,我国 IVD 市场规模约 600 亿元人民币,占全球市场的 15% 左右,近 5 年平均复合增长率高达 16%,约为全球 IVD 市场平均增长率的 3 倍^[1]。由于人口基数大、老龄化进程快、医疗消费增速高,我国 IVD 产业未来仍有巨大的市场潜力。同时,IVD 是我国资本市场中生物医药板块的活跃领域。2017 年,我国 IVD

领域发生融资事件 81 起,融资金额 69.7 亿元人民币^[6];新增上市 IVD 企业 6 家,累计达 33 家^[7]。

2 IVD 技术呈现 5 大发展趋势

IVD 是理、工、医科前沿进展的汇集之地,其技术发展日新月异,促进了 IVD 产品临床诊断性能、使用性能和使用范畴的提升与拓展。国内外 IVD 技术均表现为以下主要发展趋势。

2.1 自动化 IVD 的自动化趋势不可逆转,且正在从单机自动化逐步过渡到全实验室自动化。在日本,大型医院、第三方临床检验中心与大型血站等大型临床检验机构,已率先实现了全实验室自动化的推广应用^[8]。目前,国内三级医院已安装各类流水线约 500 条。IVD 的自动化,不仅可以显著降低检验中心的人力需求与人工成本,显著减少人工误差与人为错误,同时还可以显著提升检测速度,在有限的空间与人力的情况下,增加单位时间内的样本检测能力。

2.2 快速化 现场快速检测(POCT)突破了 IVD 专用实验室的限制,拓展了 IVD 的应用场景,成为一个非常重要的发展方向。POCT 产品不仅可以满足医院急诊、疫情现场、口岸检疫等情景下及时及地检测的需求,还可以满足基层卫生机构对操作简便的需求,同时也适合于居家检测。POCT 的居家应用已形成了一个巨大的细分市场,如家用血糖监测仪与配套试剂等,占到了整个 IVD 行业市场的 18% 左右。目前,POCT 技术的发展主要集中于生物传感器技术与微流控技术。而随着 Apple 和 Google 等 IT 巨头进入 POCT 领域,个人可穿戴式临床检验设备已成为该领域的研究热点。2016 年 12 月,美国伊利诺伊大学厄巴纳-香槟分校的 John A. Rogers 团队研发了一种可穿戴的传感器,该传感器基于微流控系统,可以直接从皮肤表面获取汗水,并测定氯化物、葡萄糖、pH 值和乳酸,用以反映身体的电解质水平、脱水程度、血糖水平等^[9]。

2.3 超高分析灵敏度 以单分子检测为代表的超高灵敏度检测方法也是目前 IVD 技术的重要发展趋势之一,将在痕量靶标的检测中发挥作用,从而实现疾病的早期诊断。提高灵敏度的主要措施是将信号产生局限在纳升级的微小体积内,然后通过计数产生可

检测信号的微小体积个数而达到低浓度的准确定量,如数字 PCR 可实现低浓度拷贝数的精确计量,SimoA 单分子计数技术可以将免疫检测的下限提高 1 000 倍,达到飞克级的检测灵敏度^[10-11]。

2.4 高通量检测 基于大规模并行测序的方法,基因的测序得以实现,高通量测序技术开始走上历史舞台。随着技术的进步,高通量测序的成本呈现了摩尔定律般的下降,与此同时,基于高通量测序的 IVD 产品进入了蓬勃发展期。2017 年,美国食品药品监督管理局批准了多个基于高通量测序的基因检测产品上市,特别是癌症伴随诊断产品 Foundation One CDx 的获批,被业内誉为推动基因测序用于肿瘤诊断与精准医疗的重要里程碑。Foundation One CDx 是由位于美国波士顿剑桥市的 Foundation Medicine 生物公司开发的一款用于癌症临床伴随诊断的肿瘤基因检测试剂盒,用于肺癌、乳腺癌、直肠癌和卵巢癌的用药指导^[12]。此外,美国食品药品监督管理局还批准了 Illumina 基于高通量测序技术的伴随诊断 Extended RAS Panel,该检测可对 KRAS 基因和 NRAS 基因中的 56 个变异进行分析,以确定患者能否受益于 Amgen 公司的抗癌药物 Vectibix^[13]。

2.5 无创和微创化检测 无创和微创化检测是近年来得到较大发展的 IVD 方向。无创检测可以减少检测对象的采样痛苦、风险以及提高其参与检测的意愿,适用于 POCT,特别是家庭内的 POCT,而且皮肤渗出汗液、泪腺分泌物等最有可能作为可穿戴式设备的检测标本。除了真正的无创采样外,能显著降低标本采集风险或降低采集难度的微创检测方法也在快速发展中,如在液体活检中大量应用的循环肿瘤细胞、循环肿瘤 DNA、外泌体的检测。基于第二代高通量测序技术的染色体非整倍体(T21、T18、T13)无创产前筛查已在临床实现广泛应用^[14]。

3 我国 IVD 技术发展取得长足进步

近年来,在国家相关科技计划的大力支持下,我国自主 IVD 产品取得了一系列重要突破,已具备了较好的创新产品研发基础,已然成为继美国、日本之外的最大 IVD 研发生产国家。

3.1 整机设备研制能力逐步提升 以深圳迈瑞为代表的国内 IVD 设备厂商成长较快,已具备了较强的整机设计和系统集成能力,常用的临床检验设备均已实现国产化。其中,全自动生化分析仪和三分类血球仪的性能已达到国际先进水平,全自动化学发光免疫分析系统、五分类血液分析系统、流式细胞仪和质谱仪等的性能已接近进口产品水平。

3.2 试剂从头研发能力取得一定进展 IVD 试剂生物活性原料已具有一定的研发能力,试剂创新与研制的链条已基本形成。传染病、肿瘤、心脑血管疾病、优生优育、代谢性疾病、内分泌性疾病等系列国产诊断试剂已在临床广泛应用,部分试剂已达到或接近国际同等水平。同时,戊肝诊断试剂成为国际“金标准”,

艾滋病的诊断试剂获得 WHO 生产预认证^[16],HSP90 α 在我国率先进入临床使用,首个 microRNA-25 检测试剂获得Ⅲ类医疗器械注册证书^[15-18]。

3.3 前沿技术储备不断增强 在部分前沿技术领域,如生物传感器、纳米微流控技术、纳米材料与生物靶标等,国内科研院所与临床单位均开展了大量的研究工作,在 SCI 论文与专利方面形成一定的优势,部分科研成果已进入产业化阶段。2017 年 10 月,在第 78 届中国国际医疗器械(秋季)博览会上,深圳华迈兴微医疗科技有限公司正式发布了“极光 M2”化学发光免疫分析系统,集合了“微流控技术+磁微粒分离+化学发光”3 大技术,实现了化学发光免疫分析的 POCT 化。

4 我国 IVD 产业发展面临的主要问题

目前,我国 IVD 产业仍然存在着研发投入不足、创新能力差、关键核心技术薄弱、核心原材料不能自主生产等制约性因素,产业的整体竞争力有待进一步提高。

4.1 研发投入严重不足,创新环境尚未建立 国际巨头常通过高强度的研发投入和丰富的产品布局形成技术壁垒,保持行业龙头地位。2017 年,罗氏在 IVD 方向的研发投入为 15.88 亿瑞士法郎^[19],丹纳赫为 4.71 亿美元^[20]。与跨国大公司相比,我国 IVD 领域投入的研发费用严重不足。2017 年我国 IVD 上市企业中研发投入超过亿元的企业仅有 5 家^[21-25];“十二五”规划期间,国家在 IVD 领域投入科研经费约为 3.4 亿元人民币,对国内科研机构的创新研究支持严重不足。

4.2 原始创新能力不足,技术产品全面跟仿 IVD 技术涵盖生化诊断、免疫诊断、分子生物学诊断等,涉及生物学、信息学、材料学等多个学科交叉融合,单项诊断技术的突破有可能带动整个产品线的全面更新换代。而我国 IVD 技术的原始创新严重能力不足,主要体现在缺乏原创性的新型诊断靶标,直接导致难以形成基于新原理、新方法的原发性技术和产品。此外,我国 IVD 可检测项目与发达国家比较仍存在不小差距,目前,发达国家临床应用的 IVD 检测项目为 4 000~5 000 项,但国内可开展的检测项目只有 2 000 多项^[6]。

4.3 关键技术与核心元器件依赖进口 我国目前在 IVD 的关键核心技术基础薄弱,科技攻关能力不足。在关键技术方面,由于自动化、智能化、快速精准技术的相对落后,在基层医疗等新兴应用领域的拓展缺乏相应的技术支撑,例如在全自动诊断仪器试剂一体化技术方面,进口产品对我国形成高度垄断,导致相关检测成本和费用居高不下。在核心元器件方面,如高精度步进电机、微量注射泵、光电倍增管、低吸附移液钢针与高磁通量永磁体等,仍主要依赖于进口。其中表现最为突出的是光电倍增管,属于高质量化学发光仪的核心部件,全部依赖于从日本滨松进口,一旦遭

到禁运,将影响国内免疫化学发光领域近 40 亿元的产值,造成重大打击,并直接影响到肿瘤、传染病等疾病的诊断与治疗^[7-8]。

4.4 国产基础原材料不能满足高性能试剂的研制要求 IVD 试剂中,抗原、抗体和生化酶等生物活性原料发挥着靶标特异性识别的功能,对诊断试剂的灵敏度和特异度起到至关重要的作用。近年来,我国在基础原材料的研制生产方面虽然已有了长足的进步,但由于表位靶向单抗制备技术、重组蛋白功能改造技术、生物大分子提取纯化等技术储备不足,仍有 50% 的核心原料依赖进口。其中抗原、抗体主要依靠芬兰 Hytest、瑞士罗氏等国际供应商,生化酶主要依靠丹麦 Dako、日本和光公司等国际供应商。2017 年,我国从上述两家公司进口的生化酶原材料占整个生化酶市场的 80%,影响到 50% 的国产诊断试剂的生产与供应^[25]。此外,IVD 试剂中的通用原材料,如高质量的核酸检测酶、辣根过氧化物酶、硝酸纤维素膜等,大部分依赖进口,直接影响着分子诊断产品、酶联免疫产品、免疫即时检验产品等上百亿的市场供应,以及我国医疗服务的供给能力和医疗卫生安全。

4.5 本土企业规模小,高端产品和市场几乎被跨国企业垄断 国内 IVD 领域从业企业近万家,但生产研发型企业不足 10%,其中年销售规模超过亿元的不足 50 家。国内企业规模普遍较小,且主要集中在市场的中低端,在国内市场所占份额总和不超过 40%,而仅罗氏、丹纳赫、雅培、希森美康、西门子等 5 家跨国公司就占据了国内市场的 36.8%^[5]。与此同时,在肿瘤标志物、新型激素指标等高附加值的诊断产品上,进口产品的国内市场占有率超过了 90%;在三级甲等医院等高端医疗市场中,进口产品占有率也达到了 90%。即使是同一检测试剂,国产产品的市场价格往往只占进口的 20%~50%^[9-10]。以上均决定了国内 IVD 企业的盈利能力显著低于进口企业,使得国内企业在研发投入上心有余而力不足。

5 我国 IVD 产业发展的建议

2017 年全国卫生总费用超过 5 万亿元人民币^[25],而 IVD 产品提供了 80% 的临床决策信息,直接影响着临床诊疗的效果和卫生费用的使用效率。只有不断提升我国 IVD 产品的研发和产业化能力,才能有效支撑精准医疗、分级诊疗的实施,让患者的医疗费用花得准、花得对。

5.1 加强 IVD 全链条科技创新投入 围绕国家需求和产业需求,加强和完善 IVD 科技创新全链条设计,加强政府和金融资本对 IVD 领域应用基础研究和关键核心技术的资助力度,充分调动院所、高校、企业的创新积极性,实现从靶标发现、关键原辅料研发、核心关键部件开发、标准品/标准物质研制、重大关键技术突破、重点产品开发和品质提升的全面突破,引导国内 IVD 企业向重视产品研发和技术积累转型。

5.2 创新体制机制,突破关键核心技术壁垒 建立

协同创新体系,形成医、研、企紧密结合的医学创新联合体,促进科研机构和合作企业的合作,引导科研人员围绕临床需求开展联合攻关;充分发挥多部门协同作用,从政策、税收、资金、技术支持等各方面为研发机构开展核心元器件和原辅料的攻关提供激励政策,突破制约我国 IVD 研发的核心技术,促进创新链和产业链的精准对接。

5.3 加强 IVD 人才培养,促进原创性成果产出 加强对优势研发团队和研发平台的长期稳定支持,注重复合型人才培养和创新人才引进,完善人才评价体系和激励政策,迸发人才创新活力,促进原创性成果产出;鼓励科研人员开展对 IVD 试剂和设备的相关基础研究,促进基于新原理、新方法的创新研究,全面提升我国 IVD 产品的原创水平。

参考文献

- [1] 全国卫生产业企业管理协会医学检验产业分会,中国医疗器械行业协会体外诊断分会. 2017 年中国体外诊断行业年度报告[J/CD]. 中华临床实验室管理电子杂志, 2018,6(3):168-181.
- [2] 袁银池,赵晓勤,陈大明,等. 体外诊断试剂研发及市场发展概况[J],生物产业技术,2017(4):16-24.
- [3] 中国生物技术信息网. 精准医疗开辟 IVD 市场蓝海,带动基因测序、液体活检发展新趋势[EB/OL]. (2018-03-30) [2019-12-15]. <http://www.biotech.org.cn/information/154353>.
- [4] Kalorama Information. The Worldwide Market for Liquid Biopsy[R/OL]. (2017-01-01) [2019-12-15]. <https://www.reportbuyer.com/product/5048420/the-worldwide-market-for-liquid-biopsy.html>.
- [5] 邓和平,廖晓磊. 全球基因测序领域专利分析[J],中国发明与专利,2017,14(3):39-44.
- [6] 许静波. 资本助推 IVD 企业倍增发展[EB/OL]. (2018-03-30) [2018-06-22]. http://www.sohu.com/a/237228185_100169754.
- [7] 孙金钹,任浪. 体外诊断(IVD)行业系列五:流水线,体外诊断皇冠上的明珠[EB/OL]. (2018-03-31) [2018-06-26]. http://data.eastmoney.com/report/20180626/cl_APPIQbrGhhEvReport.html.
- [8] KOH A, KANG D, XUE Y, et al. A soft, wearable microfluidic device for the capture, storage, and colorimetric sensing of sweat[J]. Sci Transl Med, 2016, 8(366): 366ra165.
- [9] KUYPERS J, JEROME K R. Applications of Digital PCR for Clinical Microbiology[J]. J Clin Microbiol, 2017, 55(6):1621-1628.
- [10] RISSIN D M, KAN C W, CAMPBELL T G, et al. Single-Molecule enzyme-linked immunosorbent assay detects serum proteins at subfemtomolar concentrations[J]. Nat Biotechnol, 2010, 28(6):595-599.
- [11] U. S. Food & Drug Administration. FDA grants marketing approval to Foundation One CDx in vitro diagnostic[EB/OL]. (2017-12-07) [2019-12-15]. <https://www.fda.gov/Drugs>.

- [12] U. S. Food & Drug Administration. FDA granted marketing approval to the Praxis Extended RAS Panel [EB/OL]. (2017-06-29)[2019-12-15]. <https://www.fda.gov/Drugs>
- [13] LIU S, HUANG S, CHEN F, et al. Genomic Analyses from Non-invasive Prenatal Testing Reveal Genetic Associations, Patterns of Viral Infections, and Chinese Population History[J]. *Cell*, 2018, 175(2): 347-359.
- [14] KMUSH B L, LABRIQUE A B, DALTON H R, et al. Two Generations of “Gold Standards”: The Impact of a Decade in Hepatitis E Virus Testing Innovation on Population Seroprevalence[J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2015, 93(4): 714-717.
- [15] World Health Organization. WHO list of prequalified in vitro diagnostic products [EB/OL]. (2017-06-29)[2019-12-15]. https://www.who.int/diagnostics_laboratory/evaluations.
- [16] FU Y, XU X, HUANG D, et al. Plasma Heat Shock Protein 90alpha as a Biomarker for the Diagnosis of Liver Cancer: An Official, Large-scale, and Multicenter Clinical Trial[J]. *E Bio Medicine*, 2017, 24: 56-63.
- [17] DENG T, YUAN Y, ZHANG C, et al. Identification of Circulating MiR-25 as a Potential Biomarker for Pancreatic Cancer Diagnosis[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 39(5): 1716-1722.
- [18] HOFFMANN F. Roche Finance Report 2017 [EB/OL]. (2017-07-07)[2019-12-15]. <http://www.financialbuzz.com>.
- [19] Danaher Corporation. Danaher Corporation 2017 Annual Report [EB/OL]. (2017-12-12)[2019-12-15]. <http://investors.danaher.com/2017-Annual-Report>.
- [20] 深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司. 深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司首次公开发行股票并在创业板上市招股意向书 [EB/OL]. [2018-09-14][2019-12-15]. <http://data.eastmoney.com>.
- [21] 郑州安图生物工程股份有限公司. 郑州安图生物工程股份有限公司 2017 年年度报告 [EB/OL]. (2018-03-28)[2019-12-15]. <http://data.eastmoney.com>.
- [22] 迈克生物股份有限公司. 迈克生物股份有限公司 2017 年年度报告 [EB/OL]. (2018-04-20)[2019-12-15]. <http://data.eastmoney.com>.
- [23] 广州万孚生物技术股份有限公司. 广州万孚生物技术股份有限公司 2017 年年度报告 [EB/OL]. (2018-04-28)[2019-12-15]. <http://data.eastmoney.com>.
- [24] 迪瑞医疗科技股份有限公司. 迪瑞医疗科技股份有限公司 2017 年年度报告 [EB/OL]. (2018-04-21)[2019-12-15]. <http://data.eastmoney.com>.
- [25] 国家卫生健康委员会规划发展与信息化司. 2017 年我国卫生健康事业发展统计公报 [EB/OL]. (2018-06-12)[2019-12-15]. <http://www.nhpc.gov.cn>.

(收稿日期: 2018-10-20 修回日期: 2019-03-02)

(上接第 1779 页)

综上所述, EXE 在治疗绝经后乳腺癌肝转移时与 TOR 相比肝脏毒性相对较小, 其余临床疗效、不良反应及生存率相似, 均是较好的治疗绝经后乳腺癌肝转移的药物。

参考文献

- [1] MEIRSON T, GIL-HENN H. Targeting invadopodia for blocking breast cancer metastasis[J]. *Drug Resist Updat*, 2018, 39(5): 1-17.
- [2] CHLEBOWSKI R T, PAN K. Adjuvant endocrine therapy for premenopausal breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(17): 1683-1684.
- [3] GOSS P E, INGLE J N, ALES-MARTINEZ J E, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(25): 2381-2391.
- [4] VOGEL C L, JOHNSTON M A, CAPERS C A. Toremifene for breast cancer: a review of 20 years of data[J]. *Clin Breast Cancer*, 2014, 14(1): 1-9.
- [5] SCULLY O J, BAY B H, YIP G, et al. Breast cancer metastasis[J]. *Cancer Genomics Proteomics*, 2012, 9(5): 311-320.
- [6] ZIEMYS A, YOKOI K, KAI M, et al. Progression-dependent transport heterogeneity of breast cancer liver metastases as a factor in therapeutic resistance[J]. *J Control Release*, 2018, 291(14): 99-105.
- [7] PEART O. Breast intervention and breast cancer treatment options[J]. *Radiol Technol*, 2015, 86(5): 535M-558M.
- [8] CAZZANIGA M E, DIONISIO M R, RIVA F. Metronomic chemotherapy for advanced breast cancer patients[J]. *Cancer Lett*, 2017, 400(12): 252-258.
- [9] BIANCHINI G, BALKO J M, MAYER I A, et al. Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13(11): 674-690.
- [10] ISHIZUNA K, NINOMIYA J, OGAWA T, et al. Efficacy of high-dose toremifene therapy in postmenopausal patients with metastatic breast cancer resistant to aromatase inhibitors: a retrospective, single-institution study[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2014, 41(8): 965-970.
- [11] NOGUCHI S, MASUDA NORIKAZU, IWATA H, et al. Efficacy of everolimus with exemestane versus exemestane alone in Asian patients with HER2-negative, hormone-receptor-positive breast cancer in BOLERO-2[J]. *Breast Cancer*, 2014, 21(6): 703-714.

(收稿日期: 2018-11-09 修回日期: 2019-02-21)