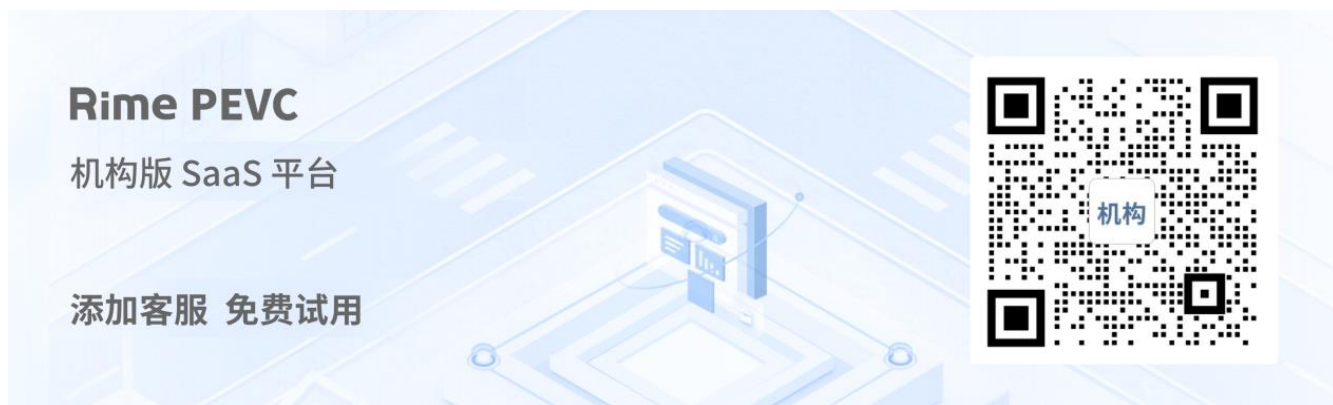


液体活检新风口：外泌体诊断

原创 来觅研究院 RimeData 来觅数据

作者 张梓英 2024-03-25



综述

癌症是我国主要的公共卫生问题，近年来，由于饮食、环境、人口的老龄化等因素，我国癌症发病率不断增长，癌症作为主要死因的情况日益突出。据国家癌症中心最新的肿瘤登记及随访检测数据显示，中国已经成为了名副其实的癌症大国，2022 年我国癌症新发人数和死亡人数都位居全球第一，2022 年我国癌症新发病例达到 487.47 万例，较 2016 年的 406.4 万例增长 81.07 万例。2022 年我国癌症总死亡人数达到 257.42 万例，较 2016 年的 241.4 万例增长了 16.02 万例。发病数的增长一是归因于人口老龄化，二是随着公众肿瘤预防意识的提升和更便捷的医疗条件，越来越多的居民主动参加肿瘤体检及国家筛查早诊早治项目，更多的肿瘤病例被及时检出，整体来说是中国持续推进肿瘤综合防治工作的成果，但也代表着目前国内老龄化加剧的背景下癌症的影响面逐步扩散的现实，更好的发展癌症早筛并精准的治疗对于维护国内居民身心健康有着重大的意义。

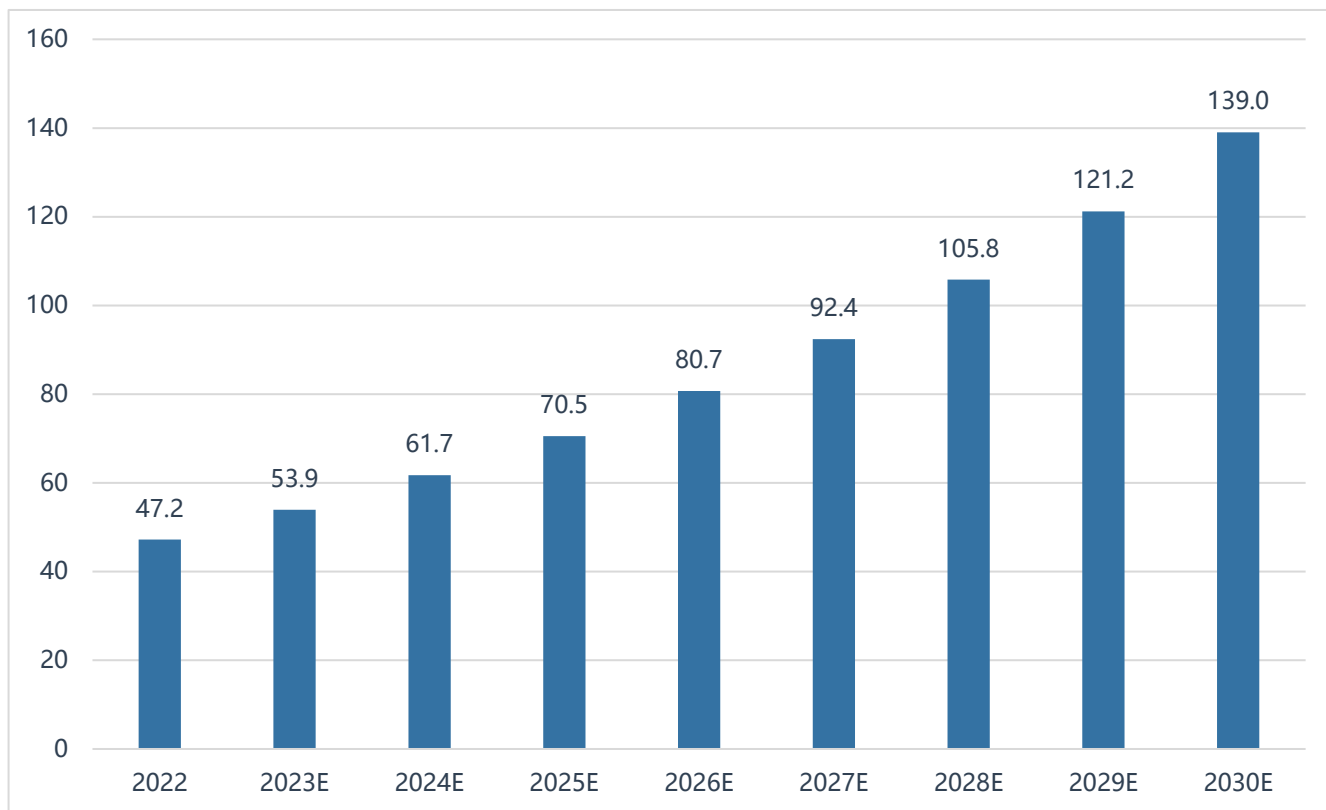
对于癌症检测来说，传统的检测技术（如计算机断层扫描、先进成像和组织活检等）存在许多挑战，例如高成本、侵入性手术操作、低灵敏度和高假阳性率等。液体活检（Liquid Biopsy）是指通过检验血液或者其他体液对癌症等疾病做出分析诊断，作为 MIT Technology Review 杂志公布的 2015 年度十大突破技术之一，具有快速、侵入性小和患者依从性良好等优点，目前已经成为广大厂商与资本竞逐的领域之一。据 Precedence Research 统计的数据显示，2022 年全球液体活检市场规模达到 47.2 亿美元，预计至 2030 年

并购家 免费行业报告网

IPOIPO.CN 每日更新 不用注册会员 无广告 永久免费

全球液体活检市场规模将达到 139 亿美元，年化增长率达 14.45%。

图表 1：2022-2030E 全球液体活检市场规模（亿美元）



资料来源：Precedence Research，来觅数据整理

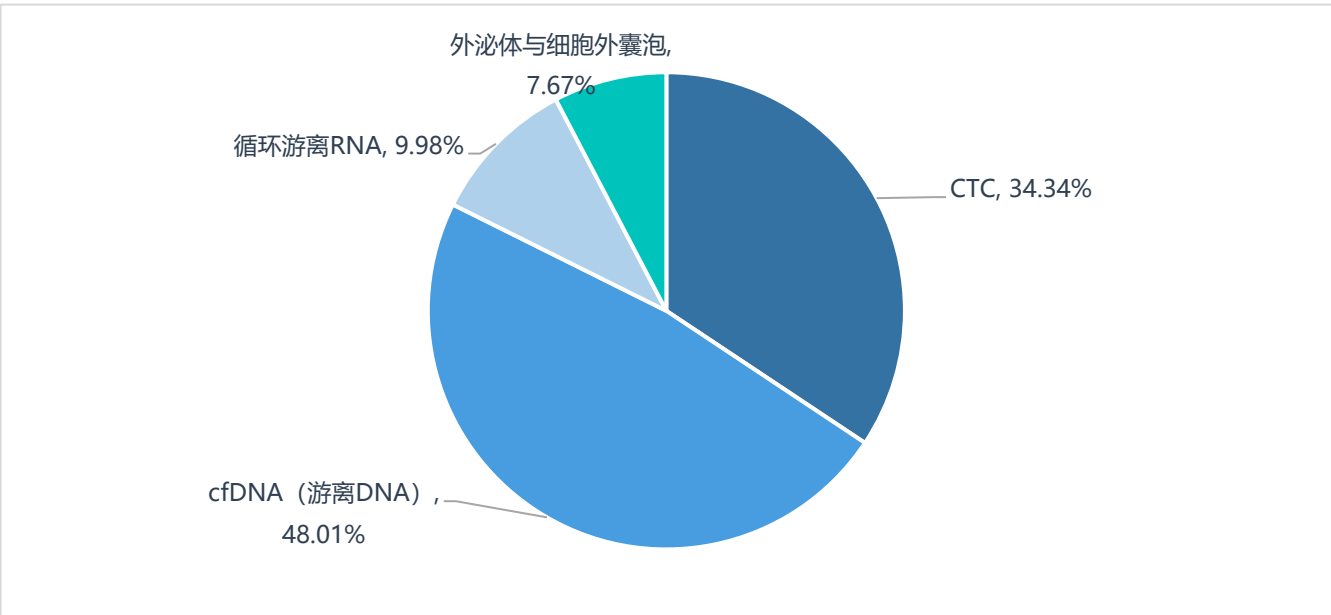
液体肿瘤活检检测样本主要来自于循环肿瘤细胞（CTCs）以及循环肿瘤核酸（ctDNA），二者均存在检出率低、特异性低以及个体差异大等缺陷。相比于 ctDNA，外泌体由活细胞分泌，含有来自亲本细胞的生物信息，比从坏死或凋亡过程中分泌的 ctDNA 更具代表性；与获取较为困难的循环肿瘤细胞（CTC）相比，外泌体的获取方式更为容易，几乎可以从任何体液中获取，而 CTC 数量少，目前仅用于计数，外泌体相比于 CTC 的临床应用性更佳。据 Precedence Research 数据显示，2022 年全球布局于液体活检领域的 IVD 企业中，聚焦在外泌体与细胞外囊泡检测的企业占比在 7.67%，目前液体活检的主流检测对象集中在 cfDNA（各种细胞释放的游离 DNA）和 CTCs 上，外泌体携带的分子标志物逐渐成为肿瘤液体活检的发展方向之一。

图表 2：液体活检不同靶标检测技术对比

	循环肿瘤 DNA (ctDNA)	细胞 (CTC 和外周免疫细胞)	颗粒体 (外泌体和核小体)
目标分析物	肿瘤细胞分裂或凋亡进入外周血液的 DNA 片段	从肿瘤脱落到血液中的循环肿瘤细胞，也包括外周免疫细胞来测定癌症的免疫应答；包含单细胞成分的丰富信息 (RNA、蛋白质、细胞机构)	包含外泌体和核小体的颗粒物；外泌体使细胞间传递信息的囊泡；核小体使包装染色体 DNA 时形成的复合物
分离方法	为提取 cfDNA 而优化的核酸提取试剂盒	物理分离；免疫亲和；可视化成像	物理分离；免疫亲和；聚合物沉淀
分析方法	分子检测技术如 NGS、qPCR	分子检测技术；蛋白质组；组织学/成像	分子检测技术；蛋白质组
优点	数量较多（与肿瘤大小相关）；分离手段较成熟；提供遗传信息异质性；可以采用 NGS 技术	提供最多种类的分析物；可能难以反映遗传信息的异质化	数量较多；分离手段已通过验证；能够捕捉到 RNA
缺点	DNA 碎片限制了某些分析（如整个基因组、DNA 宏观结构）	较为罕见而难以捕捉到足够数量的细胞用于集合分析；目前业界对于分离方法尚未达成共识	核酸碎片限制了某些应用；难点在于如何分离出肿瘤特异的外泌体

资料来源：LEK consulting，东北证券，来觅数据整理

图表 3：2022 年全球不同液体活检靶标市场份额



资料来源：Precedence Research，来觅数据整理

外泌体诊断

外泌体是由细胞分泌的，大小约 40-100nm 的盘状囊泡，由内体途径生成，含有多来自原始细胞的复杂内容物，包括核酸、蛋白质、脂质等重要生物物质。外泌体广泛参与细胞间物质运输与信息传递，调控细胞生理活动，在维持细胞内稳态及维持细胞间物质和信息交流中起重要作用。外泌体广泛存在于体液中，由细胞主动分泌并可将源自亲本细胞的大量生物分子运载至其他细胞，它们可以从多种生物体液中（如血液、尿液、唾液等）分离出来，可反映细胞水平的异常。外泌体源于内吞途径，是活细胞经过“内吞-融合-外排”等过程形成的具有磷脂双分子层结构的膜性囊泡，其形成过程中细胞溶质蛋白、核酸和脂质等会被选择性地包裹在外泌体中，故外泌体能够从亲本细胞中继承许多特定的生物分子，这是其异质性的原因之一。

外泌体与受体细胞的信息交流可能通过：①外泌体表面膜蛋白被目的细胞表面受体识别，激活靶细胞；②外泌体在蛋白酶作用下产生的表面膜蛋白碎片作为目的细胞表面受体的配体；③外泌体脂膜与目的细胞膜融合，将蛋白质和 RNA 等内容物释放进去；④目的细胞通过胞吞的形式摄入外泌体等方式进行。外泌体将其携带的生物信息运输到靶细胞或经体液运输而被远端组织细胞摄取，进而影响目的细胞的基本功能和基因表达，这些外泌体参与了一系列生理和病理过程，如繁殖和发育、抗原呈递、免疫调节、组织愈合、感染、代谢和心血管疾病、神经退行性疾病、癌症发生发展等。

外泌体与肿瘤的发病机制密切相关，对癌症的发展有广泛的影响，如通过调节肿瘤微环境（TME）以及诱导内皮细胞重新编程、促进血管生成来能促进癌细胞的迁移和侵袭，增加肿瘤病灶转移的风险；在化疗中外肿瘤细胞可以通过将化疗药物包裹到外泌体中将它们运出细胞来达到肿瘤细胞对化疗的耐药等等。已知癌细胞来源的外泌体具有其独特的、可测量的特征，适用于早期癌症诊断，有助于精确和个性化的癌症治疗。

外泌体内包含多种亲本细胞特异的蛋白分子，可以实现来源特异性外泌体的分离并预测器官特异性转移，可作为肿瘤诊断的分子标志物，特定蛋白如 CD63、ALIX、TS101 和 HSP70 可作为有效区分外泌体与其他囊泡的标记物，其特定的杯状特征使它们可以通过电子显微镜进行识别。外泌体中富集的核酸成分包括 gDNA、mtDNA、mRNA、miRNA，其中外泌体 microRNA 是目前研究最为广泛的小分子，相对于其他的核酸成分，外泌体 miRNA 最稳定，可以调节多个靶基因表达，而且 miRNA 也已经被证实可作为诊断多种疾病的标志物。

从外泌体核酸的角度来看，外泌体的脂质膜结构可以防止内部 miRNA 的降解，其包含的 miRNAs 比细胞内

miRNAs 呈现出更高的浓度，因此外泌体 miRNAs 在肿瘤诊断方面具有很大的优势。从外泌体蛋白的角度来看，外泌体内包含有多种反映其亲本细胞特征的蛋白分子，可作为肿瘤诊断的分子标志物，有相关研究发现相比正常人，胰腺癌患者血清中磷脂酰肌醇蛋白聚糖 1 (glypican-I, GPC1) 阳性的外泌体占比显著增高，且 GPC1 阳性外泌体在早期胰腺癌患者的血清中丰度显著高于正常人群，能够以 100%的准确性和敏感性诊断早期和晚期胰腺癌，这一发现可能会给胰腺癌患者的命运带来颠覆性的改变。

图表 4：外泌体内容物作为肿瘤的潜在诊断标志物

生物分子	癌症类型	生物标记物	体液来源	外泌体提取
蛋白标记物	胃癌	TRIM3	血清	沉淀
	非小细胞肺癌	MUC1	血浆	超速离心
	前列腺癌	Survivin	血浆	超速离心
	结直肠癌	Epcam-CD63	血浆	超速离心
	胰腺癌	Glypican-1	血清	超速离心
miRNA	胃癌	miR-15b-3p	血清	超速离心
	非小细胞肺癌	miR-520c-3p	血清	超速离心、沉淀
	前列腺癌	miR-196a-5p	尿液	超速离心
	结直肠癌	miR-92b	血浆	超速离心
	胰腺癌	miR-17-5p	血清	超速离心
脂质	胰腺癌	PC (P -14:0 / 22:2)	血清	沉淀

资料来源：Frontiers in Oncology，来觅数据整理

从外泌体诊断领域厂商整体的竞争格局来看，外泌体诊断领域的产业化研究国外已经拥有一些突破性成果和技术相对成熟的企业，国内市场整体处于起步阶段，海外厂商如 Exosome Diagnostics 专注于研发基于生物流体的诊断技术，可利用血液、尿液、脑脊液等外泌体回收 RNA、DNA，对疾病的特定基因特征进行分析。公司已有多款产品获批上市，其中如 ExoDx Lung(ALK)肺癌诊断试剂盒和 ExoDx Prostate(IntelliScore)(前列腺癌)血液/尿液检测试剂盒可根据患者提供的血液或尿液样本中获取的外泌体中分析内含 RNA、蛋白质等成分，从而对癌症进行精准诊断。

从国内外泌体诊断产品的上市情况来看，目前国内有一款外泌体诊断产品于 2024 年 1 月获批上市，为上海思路迪生物医学科技有限公司研发的外泌体卵巢癌检测试剂盒（商品名：泌思优），据介绍其为全球第一款基于外泌体技术的卵巢癌体外诊断产品。据介绍，“泌思优”通过体外测定人血清外泌体中的 CA125、HE4 和 C5a 浓度，经计算后得到受试者罹患上皮性卵巢恶性肿瘤的评估分值，适用于临床上发现有盆腔肿块的妇女患者，能够为肿块的良、恶性鉴别提供辅助诊断信息。总体灵敏度超过 95%，有望大幅提高卵巢癌的早期检出率，惠及女性健康。

从国内外泌体诊断领域一级市场的活动来看，伴随着近年来精准诊疗概念的兴起，外泌体诊断作为一种新兴的生物学技术，具有巨大的发展潜力和广阔的前景，而该发展潜力也逐步体现在国内关于外泌体诊断领域的投融资活动上，整体来说外泌体诊断领域正逐步走入投资方的视野。据来觅 PEVC 数据统计，2023 年全年国内外泌体诊断领域共发生 3 起融资案例，所涉融资阶段多处于早期（A 轮及以前），所涉融资金额皆在亿元以下，行业整体处于起步发展阶段。

图表 5：2023 年国内外泌体诊断领域融资情况

融资方	融资时间	融资轮次	融资金额	投资方
中科易微	2023-11-09	近 1000 万人民币	天使轮	中科院创投
青莲百奥	2023-03-30	数千万人民币	A 轮	德联资本
汇芯生物	2023-01-19	数千万人民币	Pre-A+ 轮	中南创投

资料来源：来觅数据

版权声明： 未经来觅数据许可或授权，任何单位或人士不得转载、引用、刊登、发表、修改或翻译本报告内容。许可或授权下的引用、转载时须注明出处为来觅数据。否则，来觅数据将保留追究其相关法律责任的权利。

免责声明： 本文基于来觅数据认为可信的公开资料或实地调研资料，我们力求上述内容的客观、公正，但对本文中所载的信息、观点及数据的准确性、可靠性、时效性及完整性不作任何明确或隐含的保证，亦不负相关法律责任。本文全部内容仅供参考之用，不构成对任何人的投资、商业决策、法律等操作建议。在任何情况下，对由于参考本报告造成的任何，来觅数据不承担任何责任。

关于我们： Rime PEVC 产品是专注于金融创投市场的 SaaS 服务平台，致力于打造一个开放性的全球私募投资生态平台。Rime PEVC 涵盖了创投市场项目企业、投资机构、私募股权基金、基金管理人、GP、LP 行业赛道等丰富的一级市场数据和资讯，支持批量对项目企业和投资机构进行筛选比较、行业深入研究分析、项目企业风险预警、创投市场投融资动向的实时监控等。

Rime PEVC

机构版 SaaS 平台

添加客服 免费试用

