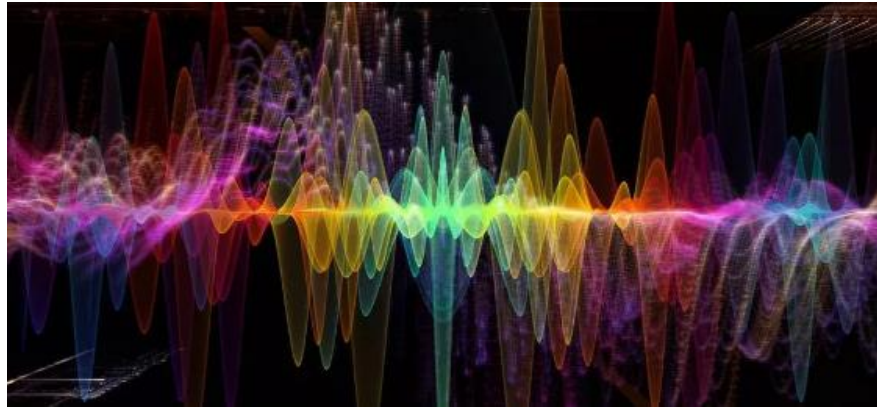


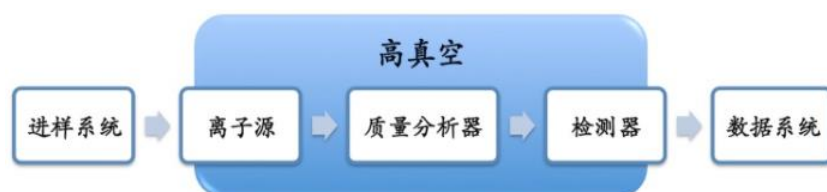
临床质谱：300 亿大蓝海，谁主沉浮？

报告日期：2019年9月16日



1. 质谱仪的原理和构造

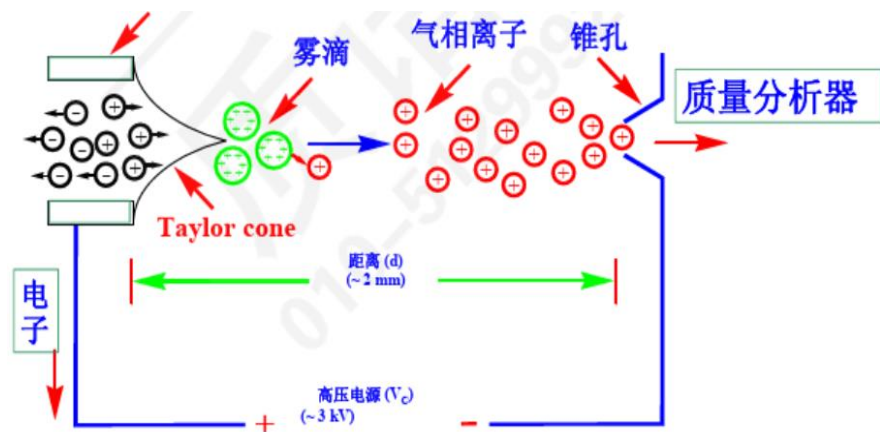
质谱分析法主要是通过对样品离子质荷比（ M/Z ）的分析而实现对样品进行定性和定量的一种方法，由进样系统、离子源、质量分析器、检测器、真空系统和数据系统组成。其中离子源、质量分析器以及检测器为质谱核心部件。



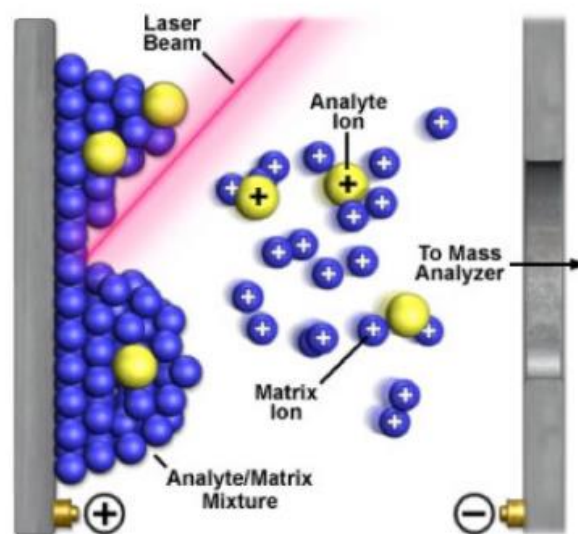
✓离子源：比较常用的离子源有与气相色谱（GC）串联的电子轰击电离源（EI）和化学电离源（CI）；与液相色谱（LC）串联质谱常用电喷雾离子化（ESI）、大气压化学电离（APCI）、大气压光电离（APPI）；以及基质辅助激光解吸离子化技术（MALDI）；

生物质谱常用的离子源为 ESI 和 MALDI

ESI 的原理：(1) 在高压电场的作用下，样品溶液由毛细管喷出，形成带电雾滴、(2) 雾滴中溶剂蒸发，雾滴变小、库仑力增大、发生分裂、(3) 过程(2) 多次重复直至雾滴中离子转变为气相离子

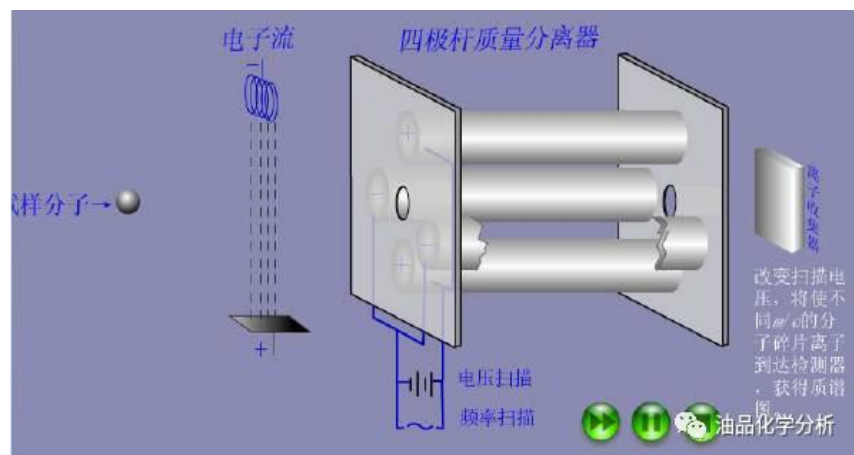


MALDI 的原理：用激光照射样品与基质形成的共结晶薄膜，基质从激光中吸收能量传递给生物分子，将质子转移到生物分子或从生物分子得到质子，而使生物分子电离。

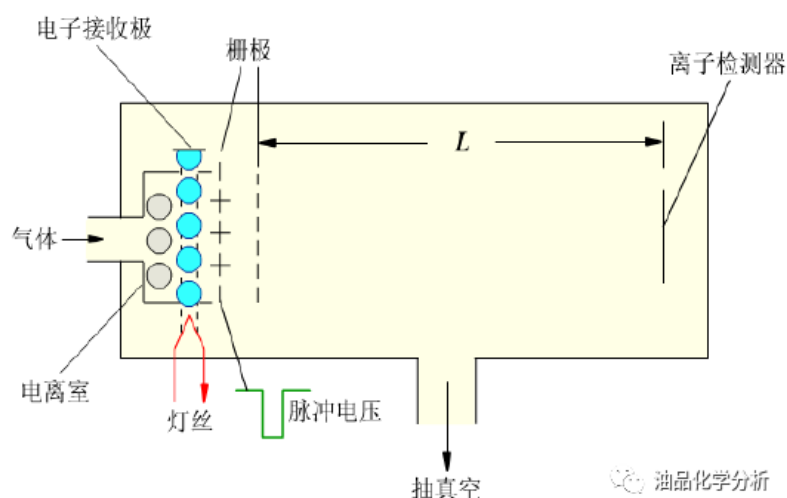


✓**质量分析器**：常用的主要包括四级杆质量分析器（Q）、飞行时间质量分析器（TOF）、离子阱质量分析器（IT）、傅里叶变换离子回旋共振质量分析器（FTICR），其中 Q 常和 ESI 联用，TOF 常和 MALDI 联用。

四级杆（Q）原理：由 4 根平行的圆柱形电极组成，电极分为两组，分别加上一个直流电压和一个射频交流电压，当离子由电极间轴线方向进入电场后，会在极性相反的电极间产生振荡。只有质荷比在一定范围的离子，才可以围绕电极间轴线作有限振幅的稳定震荡运动，并到达接收器。



时间飞行（TOF）原理：样品在离子源中离子化后被电场加速，飞行距离一定时，离子的飞行时间取决于离子的质荷比，质荷较小的离子具有较高的速率，先到达检测器产生信号。



✓**检测器**：常用的有电子倍增管、光电倍增管、微通道板检测器等。

2. 质谱仪在医学检验中发展历程

✓质谱进入医学检测领域，最早始于 20 世纪 80 年代，用 GC-MS 检测美国海军飞行员尿液中大麻的含量；

✓1988 年，美国联邦药品检验局发布强制性指南，要求治疗药物检测必须使用质谱法确认，奠定了质谱技术在治疗药物检测中的重要地位；

✓20 世纪 80 年代中期，电喷雾技术和辅助激光解析等“软电离”技术的发展，使蛋白质、酶、核酸等生物大分子的检测成为可能，大大拓展了质谱技术在医学检测领域的应用范围；

✓20 世纪 90 年代，串联质谱（LC-MS）开始应用于新生儿筛查；

✓21 世纪初，质谱技术（MALDI-TOF）开始尝试应用于感

染性疾病的检测，如血源性感染性疾病的分子诊断；

✓2013 年，FDA 首次认可使用 MALDI-TOF 对微生物进行鉴定。

3. 临床质谱的主要类型

目前临床诊断领域常用的质谱技术包括液相质谱（LC-MS/MS）、气相质谱（GC-MS）、电感耦合等离子体质谱（ICP-MS）和基质辅助激光解析-飞行时间质谱（MALDI-TOF）。

✓ LC-MS 应用领域：新生儿遗传代谢病筛查、药物浓度监测、维生素类检测、激素检测、肿瘤标志物检测

✓ GC-MS 应用领域：尿液中代谢产物检测、毒物筛查

✓ ICP-MS 应用领域：微量元素

✓ MALDI-TOF MS 应用领域：微生物检测、核酸分析



LC-MS/MS
液相色谱串联质谱

小分子定量分析



MALDI-TOF MS
基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱

多肽、蛋白、寡核苷酸检测
微生物鉴定
SNP 基因检测



QTOF MS / Orbit trap
飞行时间 / 轨道离子阱分析器

多肽、蛋白、未知物鉴定



GC-MS
气相色谱-串联质谱

挥发性化合物检测
尿液有机酸分析



ICP-MS
电感耦合等离子体质谱

元素分析

4. 临床应用市场测算

美国质谱检测占医学检测市场约 15%，国内按照 10% 的占比测算，2017 年国内医学检验市场规模已达 2760 亿元，那么国内临床质谱检测的市场空间为 276 亿元。目前国内质谱检测在医学检测中的占比约为 1-2%，市场潜力巨大，且主要来自新生儿遗传代谢病筛查、维生素 D 检测和微生物检测等领域。

✓ **新生儿遗传代谢病筛查**：检测项目包括氨基酸代谢异常、有机酸代谢异常、脂肪酸代谢异常。欧美等国已广泛采用 LC-MS/MS 进行新筛。相对于传统的检测方法，串联质谱技术具有显著优势：**特异性强（明显降低假阳性）、敏感性高（明显降低假阴性）、高通量（一次可以检测 30-50 种疾病）**。2018 年国内出生人口 1523 万，假设未来每年出生人口平均为 1500 万，单次收费按 200 元计算（2017 年上海市最高收费标准不超过 250 元/次），筛查覆盖率 100%（2016 年中国新筛覆盖率高达 96.1%），质谱渗透率 90%，那么质谱在新生儿筛查领域的市场空间为 27 亿元。

$$\text{新生儿筛查市场空间} = 1500 \text{ 万} * 200 \text{ 元/次} * 100\% * 90\% \\ = \underline{27 \text{ 亿元}}$$

✓ **维生素 D 检测**：维生素 D 主要维持人体内钙的代谢平衡以及骨骼形成。此外维生素 D 缺乏与人体免疫功能异常、心血管疾病、代谢性疾病、自身免疫性疾病、肿瘤等密切相关。质谱法

是维生素 D 检测的金标准。在实际操作中，维生素 D 的检测以围产期妇女、新生儿、中老年人为主。传统维生素 D 检测依据不同等级医院与方法学，费用在 100-200 元。假设维生素 D 检测费用 150 元/人次，围产妇女、新生儿、60 岁以上老人渗透率分别为 40%、40%、5%，则维生素 D 的质谱检测至少 76 亿人民币以上市场。

人群	病种	人数 (百万人)	费用 (元/次)	年检次数	渗透率 假设	市场空间 (百万元)
围产妇女	婴幼儿佝偻病	20	150	4	40%	4800
新生儿	婴幼儿佝偻病	18	150	1	40%	1080
60岁以上老年人	原发性骨质疏松	231	150	1	5%	1732.5
						7612.5

资料来源：今日维生素 D 网站，国家统计局，中金公司研究部整理。

✓ **微生物检测和鉴定**：相较于传统的微生物检测方法而言，质谱技术具有操作简便、自动化、快速和高通量等优点，随着细菌数据库及标准菌株图谱的完善，质谱将在微生物检测和鉴定等方面发挥更大作用。2017 年国内微生物检测的市场规模达到 14 亿美金，约合 100 亿人民币，假设质谱的渗透率达到 30%，那么质谱微生物检测的市场空间预计为 30 亿元左右。



5. 国外主要的质谱企业

✓ **安捷伦**：安捷伦是分析实验室技术领域的全球领导者，在质谱领域积累了 40 多年的专业经验，产品主要有气质联用 (GC/MS) 系统和液质联用 (LC/MS) 系统。

✓ **赛默飞**：质谱产品线非常丰富，如 LC-MS、GC-MS、ICP-MS 等，另外，其拥有专利 Orbitrap 质量分析器（俄罗斯科学家 Makarov 发明，后被赛默飞收购），特别适合生物大分子（多肽、蛋白、未知物）的测定。

✓ **梅里埃**：梅里埃开发的 VITEK MS 全自动微生物质谱检测系统，利用 MALDI-TOF 技术可以在几分钟内实现对细菌准确到种水平的鉴定，包含 15,000 株菌株的数据库和高级图谱分类算法为临床提供准确的诊断级报告。MALDI-TOF MS 市场一直被

生物梅里埃和布鲁克两家所占据，二者的出货量近似 1:1。2016

年，其自动微生物质谱检测系统 VITEK MS 获得 CFDA 批准。

✓ **AB Sciex (爱博才思)**: SCIEX 潜心尖端仪器、工作流程解决方案和支持创新 40 年，在串联质谱领域处于领导地位。其液相色谱串联质谱检测系统已获 CFDA 批准。

✓ **岛津**: 岛津是著名的测试仪器、医疗器械及工业设备的制造厂商，近年来不断加大质谱市场投入，连续推出四级杆飞行时间质谱 LCMS-9030、高灵敏度三重四极杆型 GCMS-TQ8050、电感耦合等离子质谱 ICPMS-2030 等多款 UFMS 系列质谱新品。2018 年，其高效液相色谱串联质谱检测系统获得 CFDA 批准。

✓ **沃特世**: 沃特世液相色谱和质谱产品备受全球科学家青睐，进驻行业 50 余年，目前已成为分析仪器行业规模最大的公司之一。其 3 款超高效液相色谱串联质谱系统均获 CFDA 批准。

✓ **Agena Bioscience**: 总部位于美国加利福尼亚州圣地亚哥，主要专注于 MassARRAY® DNA 质谱遗传分析系统及配套试剂的开发和生产。2014 年 6 月，MassARRAY 系统的初始型号 (IMPACT Dx™) 通过了美国 FDA 510K 认证，成为世界上首台获批用于临床检测的 DNA 质谱平台。核酸质谱是 SNP 检测的金标准，2014 年 4 月 FDA 认可用质谱进行 NGS 验证。MassARRAY® 系统是一个基于质谱分析的平台，高度灵敏且经济高效，被广泛应用于全球各地的不同领域中，例如实体瘤和液体活组织标本的癌症分析、遗传病检测、药物遗传学、农业基因组学和临床研究。

✓ **布鲁克**: 布鲁克作为全球领先的分析仪器公司之一，

1992 年推出第一台商用 MALDI-TOF 质谱仪。布鲁克公司最新推出的 MALDI-TOF and TOF/TOF MS 质谱仪，是作为蛋白质深度分析的方法而建立的一款强大的串联质谱，以其超高性能、稳定性和创新设计而享誉业界。2018 年，其全自动生物质谱检测系统 IVD MALDI Biotyper System 获得 CFDA 批准。

6. 国内主要的临床质谱企业

✓ 迪安诊断：全球优质质谱资源整合者

迪安凯莱谱-Metabolon 联合实验室：2017 年 2 月 6 日，公司与 Metabolon 达成中国代谢组学实验室许可协议，授权公司制定平台（后共建的迪安凯莱谱-Metabolon 联合实验室）为亚洲独家 Metabolon 授权合作实验室，全面共享数据库、试验体系与专家团队。Metabolon 专注于代谢组学在生命科学研究和精准医疗中的应用，是全球质谱技术领先的生物科技公司。

与 Agena 合资设立迪普：2018 年 7 月，迪安与全球唯一获得 FDA 认可的核酸质谱技术开发及生产厂商 Agena 共同组建迪谱诊断。目前迪谱已与 Agena 共同设计完成 MassARRAY 核酸质谱遗传分析系统在我国的一款型号——迪谱诊断核酸质谱仪 DP-TOF384，可实现高通量全自动解决方案，简易工作简易，成本优势显著。

与 SCIEX 共同成立浙江迪赛思：2018 年迪安与全球仪器巨头丹纳赫旗下 SCIEX 中国子公司共同成立浙江迪赛思，投资金

额 2550 万元，公司持股 51%，专注于研发生产液相色谱串联质谱（LC-MS/MS）相关体外诊断产品。

✓ **金城医学**：金城 2008 年后逐步布局质谱的临床检测，目前约半数实验室可提供新生儿筛查、维生素 D、药物浓度监测等方面的质谱检测，是国内较早介入质谱检测的 ICL 服务商。2019 年 8 月 30 日，其关联基金金闾资本战略投资融智生物，进一步完善质谱领域布局。

✓ **安图生物**：2018 年 5 月 2 日，安图的微生物检测质谱仪 Autof ms1000 获河南省食品药品监督管理局注册批准，具有快速、准确、高通量等特点，拥有超过 2000 菌种数据的中国本土化微生物数据库（国内还有布鲁克、日本岛津、毅新博创获 CFDA 批准）。

✓ **毅新博创**：2014 年，推出的 Clin-TOF I 飞行时间质谱通过国家食品药品监督管理总局认证，成为国内第一个获得注册证书的临床质谱产品。Clin-TOF II 于 2016 年也获得注册证书。该质谱已在 50 家医院和机构应用，完成超过 1.5 万株临床菌株的检测，建立超过 3500 种临床菌种。

✓ **复星长征**：CFDA 查询资料显示，复星长征有三个质谱试剂盒获批，涉及新生儿遗传代谢病和维生素 D 检测。2018 年 4 月 CMEF，复星医药推出 MicroIDSys 微生物质谱鉴定系统，数据库涵盖 2600 多种微生物。

✓ **华大基因**：华大基因质谱平台开展项目包括新生儿遗传

代谢病筛查、代谢营养检测、耳聋基因筛查等。218 年年底成立了海外质谱中心——美国圣何塞质谱中心，结合蛋白组学技术为生物制药提供了更为全面的服务。国内获批氨基酸和肉碱检测试剂盒（液相色谱-串联质谱法）。

✓ **博晖创新**：Expression CMS 系列小型台式质谱仪可实现有机化合物的快速检测，与 TLC 薄层色谱进样技术联用；SOLUTION ICP-MS 可以高灵敏的完成各种基质中痕量金属元素的检测。

✓ **融智生物**：推出新一代宽谱定量飞行时间质谱 QuanTOF。QuanTOF 致力于解决上一代基质辅助激光解吸飞行时间质谱（MALDI-TOF MS）开拓更多应用的瓶颈是其定量重现性差（RSD $\geq 30\%$ ）、无法在宽质量数范围保持较高的灵敏度等问题，从而实现世界领先的定量能力和宽质量数范围较高灵敏度。

✓ **珠海美华**：2019 年 4 月，珠海美华的 MALDI-TOF MS——M-Discover 100 微生物快速鉴定系统，获得 CFDA 批准上市。

✓ **英盛生物**：产品线包括自主创新开发的新生儿 45 项遗传代谢病筛查试剂、维生素 14 项测定试剂、质谱全自动智能处理平台、超高效液相色谱串联质谱检测系统等。2019 年 6 月，英盛生物与瑞典 Biotage AB 公司签署战略合作协议，共同开发的全自动多功能样本前处理分析系统。2019 年 8 月，英盛生物与赛默飞正式签署战略合作，将 LC-MS、ICP-MS 等高端质谱仪国产化。

✓ **广州丰华**：另一家同赛默飞达成合作协议的企业，前者将其串联质谱产品 OEM 给后者，丰华生物已经通过此合作方式率先在国内生产并注册了串联质谱系统 FH-6000MD(注册证号：粤械注准 20182220784)。并有 2 个新生儿遗传代谢性疾病的试剂盒完成报证。

✓ **浙江佰辰**：基于沃特世的质谱仪，提供质谱检测试剂和服务，应用领域包括营养元素检测、新生儿遗传代谢疾病筛查、体内激素类似物检测、治疗药物/控制药物浓度监测、肿瘤等疾病生物标记物检测。

✓ **珠海迪尔**：2018 年 4 月，珠海迪尔推出自家第一款 MALDI-TOF MS——DL SMART MS 微生物快速鉴定质谱仪，该产品目前已经获得 CE 认证。

✓ **意诚默迪**：液体芯片飞行时间质谱系统 QUANPLEX 平台，用于微生物鉴定

✓ **赛迪尔**：液体芯片飞行时间质谱系统，2015 年获得 CFDA 批准，临床用于尿液中 $\beta 2$ 微球蛋白的定性检测。

✓ **禾信质谱**：基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱仪 CMI 1600，用于微生物鉴定。

✓ **天瑞仪器**：基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱仪 microTyper MS，用于微生物鉴定

✓ **东西分析**：基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱仪 Ebio Reader™ 3700，用于微生物鉴定

✓ **广州达瑞**：2018 年 9 月 30 日，达瑞生物申报的飞行时间质谱检测系统获得广东省食品药品监督管理局批准，是国内首台获批可直接检测核酸的飞行时间质谱系统，技术来源自美国 Agena Bioscience。

7. 结语

质谱的产业链包括上游的核心零部件、中游的仪器和实际以及下游的基于质谱的检测服务。

✓ 上游核心零部件和仪器技术壁垒较高，仍依赖进口，但国内已有多家企业在微生物质谱仪（MALDI-TOF）完成布局，有望反超进口品牌；

✓ 试剂领域，新生儿遗传代谢性疾病、维生素 D 检测等领域虽然市场空间不错，但进口品牌和国内渠道资源较强的 ICL 两面夹击，初创企业的机会有限，初创企业的机会主要在于开发市场需求较大的、新的临床应用项目，从而占据先发优势；

✓ 下游检测服务主要应用场景包括 ICL、区域临检中心、三级医院、样本量较大的二级医院和体检机构，渠道强的企业具有后发优势；

参考文献

2006-2016 年中国新生儿疾病筛查覆盖率分析，《中国妇幼保健》，2018 年 16 期

临床质谱检测：诊断领域中的另一个“基因测序”，中泰证券，20171212

质谱：临床检测的下一个百亿蓝海，中金公司

免责声明

本报告仅供智银资本（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。

本报告是基于本公司认为可靠的已公开信息，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。

客户应当认识到有关本报告的相关推荐等只是研究观点的简要沟通，需以本公司 <http://www.sz-zhiyin.com/> 网站刊载的完整报告为准。

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。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。

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。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。