

# 基因测序“叫停”“重启”为哪般？

本报记者 沈慧 实习生 孙艳

近日基因测序再度出现变数。6月30日，国家食品药品监督总局批准了华大基因的两款基因测序仪和两款检测试剂盒注册。这也是继今年2月国家卫计委、国家食药监局联合叫停所有基因测序临床应用后，官方首次正式批准注册二代基因测序诊断产品，意味着基因测序临床应用重新启动。

据悉，这次获批的产品可通过对孕周12周以上的高危孕妇外周血浆中的游离DNA片段进行基因测序，筛查出新生儿是否存在唐氏综合征等先天性基因缺陷风险。曾经遭受冷遇的基因测序为何能够“解禁”？到底何为基因测序？它又将带来怎样的影响？围绕这些疑问，记者采访了相关领域的专家。

## 叫停原因： 规范市场

对于基因测序的“叫停—重启”，华中科技大学生命科学与技术学院教授郭安源认为，这是国家规范市场的行为。

谨慎源于风险。卫计委、国家食药监局此前发布联合通知指出，基因测序相关产品和技术“涉及伦理、隐私和人类遗传资源保护、生物安全以及医疗机构开展基因诊断服务技术管理、价格、质量监管等一系列问题”。

事实的确如此。以基因测序涉及的伦理隐私问题为例，“假若检测基因时发现，两个陌生人原来是同父异母（同母异父）的关系，是否该告知？假如新生儿测出带有致病基因，家长如何处理？所以不能随便什么机构都可以开展”，中国科学院北京基因组研究所副所长于军坦陈。

不仅如此，混乱的基因检测市场也着实让人担忧。于军告诉记者，在叫停前，国内一些体检机构所谓的“全基因检测”，往往要价高至七八万甚至几十万，但实质却是基因芯片技术。“基因芯片虽然可以检测大量基因，但假阳性率高，准确性不足”，于军表示。

这一说法也得到诺禾致源生物信息科技有限公司副总经理李宗文的认可。“基因测序市场鱼龙混杂，不少体检机构推出的名目繁多的‘基因体检’往往缺乏充分的安全性、有效性和伦理性验证。”李宗文说，其使用的测序仪及相关诊断试剂和软件，很多并未经过医疗器械的注册审批。而按照规定，目前国内使用的基因检测仪器、诊断试剂等产品，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。

“叫停是为规范‘抢跑者’的不合规行为，并规范使用基因测序方法对遗传性疾病进行研究。如今，华大基因已通过国家食药总局相关医疗器械及产品注册的审查，这也意味着国内整个行业的放开。”李宗文强调。

在李宗文看来，这种先叫停再重启的现象在医疗领域较为普遍，与10年前PCR（聚合酶链式反应）技术应用于医疗检测时所面临的处境极其相似。当时PCR技术在海外应用非常成熟，国内很多公司已经开始做该技术的临床应用，但国内没有任何相关条例和规范。国家因此叫停PCR技术的临床应用，经过叫停、重启、行业试点、纳入规范等环节后开放第一批注册，再开放第二批注册，以此形成一个较为规范的市场格局。

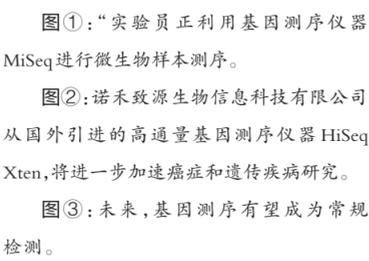
“基因测序是一个有巨大潜力的新技术，但由于国家层面缺乏相应的法规和政策，其发展存在一些亟须解决的问题。经历叫停之后的5个月，国家对市场进行规范再重启，这是意料之中的行为”。郭安源表示。



图①：“实验员正利用基因测序仪器



图②：诺禾致源生物信息科技有限公司



图③：未来，基因测序有望成为常规检测。

图①：“实验员正利用基因测序仪器 MiSeq 进行微生物样本测序。

图②：诺禾致源生物信息科技有限公司从国外引进的高通量基因测序仪器 HiSeq Xten, 将进一步加速癌症和遗传疾病研究。

图③：未来，基因测序有望成为常规检测。

## 未来目标：常规检测

尽管基因测序前景可期，但怎样抓住这一难得的机遇推动其持续快速健康发展，还面临重重困难。

如何保证基因测序涉及的隐私便是障碍之一。郭安源表示，基因测序涉及很多个人隐私，如果有关个人基因缺陷的信息被保险公司或者雇主掌握，可能会对个人产生不利影响。在李宗文看来，技术更新周期短、风险高和高成本瓶颈也一定程度上制约着基因测序产业的发展。“3个月甚至更短的技术更新周期，让企业要花较高的费用购买仪器，这阻碍了技术的快速普及。”



## 临床应用：五大领域

不可否认，目前基因测序的临床应用仍存在诸多问题。但在军事医学科学院生物工程研究所所长陈薇看来，其发展前景依旧十分乐观，“等监管手段和监控体系跟上去后，基因测序会进一步开放，不会因噎废食”。

看好基因测序这一市场的不只是陈薇。就在我国将基因测序“封冻”两个月后，世界最大的基因测序仪器制造商 Illumina 的高层就来到中国，并高调表示“十分看好中国基因测序市场”。

信心源自基因测序技术的广泛应用。基因测序，又称DNA测序，是一种破解基因密码（碱基序列）的技术。按照郭安源的解释，即“了解一个人遗传背景的技术，分析个体遗传自上辈人、又将传递给下辈人的基因信息与他人有何不同”。

“基因上的差异构成了人体生理情况的差异，基因测序通过解码生命这本天书，有助于人类生老病死规律的揭秘和人类患病基因的掌握，对人类疾病的预防和诊断起到辅助性的作用。”郭安源表示。

记者了解到，相比此前盲目“叫价”的乱象，今后基因测序价格或将维持在3500元上下。同时，随着基因测序技术的飞速发展以及测序成本的大幅降低，新一代基因测序技术将不再神秘，其临床应用领域将逐步拓展到生育健康、肿瘤个体化

诊断和治疗、遗传病、传染病、移植分型等五大领域。

比如，通过基因测序可确认肿瘤患者患病的基因，或受检者是否携带肿瘤易感基因。“这是个性化诊疗的第一步。”李宗文介绍，若被查出患上某种疾病的风险较大，可进行预防或提前干预；还可为治疗癌症提供更精准的方案，以前癌症通常是“千人一疗法，万人一种药”，其实每个人基因各异，对药物的敏感程度和耐受程度不同，通过基因检测，可以告诉医生某种药物可以用，但剂量要较常规减半或增加。

再比如，目前我国基因测序技术应用最成熟的无创产前筛查，通过对孕妇外周血浆进行检测，可判断胎儿患唐氏综合征的风险，与传统的羊水穿刺产检法相比，诊断准确度高、流产风险低。

但生育健康是目前基因测序应用较为广泛的领域。研究表明，健康人群中平均每人携带隐性基因突变2.8个，遗传病占婴儿死亡原因的20%左右。“隐性遗传病携带者基因筛查是预防缺陷宝宝出生的关键，该筛查不仅市场广阔，且社会效益巨大。”李宗文透露，除了筛查隐性遗传携带者，人类全基因组测序技术已成为发现致病基因、探究疾病发生发展机制的重要工具。

基因组测序会产生100G数据，从中解析出的有临床意义的信息，光靠人力解读是不现实的。”郭安源认为，如何发展高通量的数据分析软件、解决生物信息行业的人才稀缺问题，是应对基因测序海量数据的关键所在。

对此，于军亦有同感。他告诉记者基因测序所生成的原始数据必须通过专业人员进行分析和解读，利用计算机和信息技术揭示大量而复杂的生物数据所特有的规律，对于整个基因测序行业尤为重要。然而，现今的生物信息分析涉及的数据存储、解读及共享是整个基因测序行业面临的巨大难题。

不过可以肯定的是，基因测序正引发新一轮投资热潮。近日专业信息提供商汤森路透在其《2025年世界十大创新预测》报告中指出，届时“婴儿出生时进行DNA检测将成为常规检测”。

## 专利布局三重门：

### 保护·进攻·储备

截止到2013年10月，中国华为技术有限公司在中国、美国、欧洲等国家和地区的专利申请超过60700件，其中在无线通信领域拥有近15000件专利，在无线通信领域的国际标准中拥有2204件基本专利。华为公司凭借在LTE/EPC领域在ETSI(欧洲电信标准化协会)上声明的871件基本专利，位列全球第一，并主导着LTE标准的制定和发展。

华为在专利战略上走过三个阶段，第一个阶段实现自我保护，第二个阶段实现对外专利交叉授权的零付费，第三个阶段就是在LTE市场启动后的两到三年，华为公司通过专利许可等技术交易方式获得可观的经济收益。

从华为公司专利布局的发展阶段以及产生的可喜成就，我们来进一步了解专利布局的价值和积极意义。

首先，企业的专利布局是根据企业的专利战略而进行的有目的、有计划的专利组合的过程，具体来说就是企业综合产业、市场和法律等因素，对专利进行有机的组合，涵盖了与企业利害相关的时间、地域、技术和产品等维度，构建严密高效的专利保护网，最终形成有效的专利组合。

自2011年开始，我国的专利申请量已经连续三年位居世界第一，2013年国家知识产权局受理的包括发明、实用新型和外观设计专利在内的三种专利申请量达到237.7万件，其中发明专利的申请量达到82.5万件，这么多的专利申请，然而能为专利权人带来实际利益的有价值的专利并不多，为什么呢？

其中一个主要原因就是我们在围绕一项技术或一件产品进行专利申请时往往没有专利布局的规划，专利申请反映出盲目性和零散性，甚至是为了申请而申请，这些没有形成严密保护网的零散的专利申请，不仅没有完整地保护好自己技术，反而留下空间为竞争对手的进攻性专利布局提供了可乘之机。

而且，即使是那些零散性的专利申请，如果在专利审查过程中被驳回或者在专利授权后被无效掉，那么企业的专利保护很有可能被瓦解，那些被驳回或无效掉的专利不仅不能为企业提供法律保护，还成为社会的公用技术无偿为社会公众所用。所以，有效的专利布局在企业专利申请中具有非常重要的积极意义。

在部署专利布局之前，重要的一步应当是对企业的技术和产品进行全球范围内的专利技术的检索和分析，了解技术发展状况和竞争对手的专利情报，确定自己的技术和产品在该领域所处的客观位置，与现有技术的相近度和差异性。我们知道企业的竞争优势往往体现在其产品和技术上的一项或几项的差异化特点，我们需要紧扣企业自身的技术特点，挖掘出企业与现有技术相比较具有创新性的技术方案，围绕这些方案进行专利布局。

我们还需要综合以下两个方面的因素来制订企业的专利布局策略：一是围绕企业的发展规划确定专利布局总体方向和目标；二是了解企业的产品或技术在本地和地域市场中的详细状况、市场的竞争环境和发展方向、竞争对手的市场状况等信息，来确定各产品、技术以及不同地域的专利布局的策略和防御对象。

企业通常采用以下三种形式实现有效的专利布局：

一，保护性专利布局，就是为企业自身的产品或技术架构完整的专利保护网，包括企业围绕产品或技术的结构、原料、零部件、制造工艺、功能、应用等诸多方面进行核心专利的布局规划，企业还需要从技术改进方向、主要应用扩展以及配套支撑技术、上下游、产业链以及衔接等方面建立外围专利的保护体系。

二，进攻性专利布局，就是为了消除竞争对手在产品和技术上对企业的威胁而进行的有效专利布局策略，例如，在竞争对手的专利布局的薄弱环节上或其产品的改进方向上，进行有目的、有计划的专利布局，给竞争对手的有效商业利用设置专利障碍，围困竞争对手，以这些专利来换取与竞争对手的专利交叉许可，这就是华为公司在第二个阶段做的专利布局形式。

三，储备性专利布局，就是为了在未来的产品更新换代、技术升级、产业变革中继续保持和提升企业的市场竞争力或谋求在某些领域取得专利控制地位，甚至参与下一代行业标准的制定为导向而提前进行的专利的跑马圈地，这是华为公司在第三个阶段做的专利布局形式。

综上所述，我们可以看到，专利布局的根本目的是为企业的发展战略服务的，为了维护、巩固和提高企业的竞争力，有目的、有计划地进行的专利战略部署。

(国家知识产权局发明专利审查部高级审查员 何春晖)

本版编辑 韩 霖

# 微移植：治疗白血病的“殊途”

本报记者 沈慧 通讯员 沈基飞

白血病患者无需再苦等配型，家庭成员间即可通过捐献造血干细胞治疗白血病。近日记者从解放军307医院获悉，该院血液内科主任艾辉胜教授带领团队开展的原发性白血病“微移植”，历经12年临床和实验研究取得成功。

白血病是源自骨髓的一种恶性疾病，俗称“血癌”。目前，国内治疗白血病主要采取化疗、造血干细胞移植的传统方法，但每种治疗方法都有其局限性。

艾辉胜介绍，以急性髓性白血病为例，如果采用化疗，治愈比例不到40%，造血干细胞移植治愈率可达70%左右，但也面临着并发症发生率高、移植相关死亡率高等困境。

其中，配型难是白血病患者移植的一大障碍。“造血干细胞移植的前提是需要找到配型完全相合或半相合的供者，一般来说这类供者通常是家人，也有中华骨髓库

中自愿捐献造血干细胞的志愿者。”307医院血液科副主任郭梅告诉记者，尽管如此，白血病患者寻找到合适的供者相当困难，因此能够做造血干细胞移植的幸运者并不是很多。

而且即便有幸移植成功，也只是万里长征走完了第一步。“造血干细胞移植后引起严重感染和相关并发症的几率高达70%以上，而这正是白血病患者移植后死亡率高发的最重要原因。”郭梅表示。

能否找到一种更加安全有效的方法，既保留造血干细胞移植抗白血病作用强、造血恢复快的优点，同时又避免严重的并发症，解决配型难问题？

从2004年开始，艾辉胜原创性地开展白血病“微移植”治疗临床试验和研究。近4年研究结果显示，超过70例老年急性髓性白血病患者接受微移植治疗后，完全

缓解率达80%，早期死亡率仅为6.7%，与常规化疗比有显著优势。这个临床结果已在中国、美国、澳大利亚及西班牙等多个中心获得临床验证。

“微移植虽然是新的移植理念和突破，但实际上也是在传统造血干细胞移植基础上发展而来的高效和微毒的新治疗手段。”艾辉胜介绍，“微移植”是针对白血病的一种新的治疗途径，它采取输注的方式，在小剂量化疗后，向人体输入造血干细胞，通过引入健康的细胞杀掉病者体内的白血病细胞，清除掉受损的白血病细胞，使移植的细胞存活。

“传统造血干细胞移植，是将病人的淋巴系统和骨髓系统进行全清除，再将干细胞植入体内。”郭梅解释说，这种方法需在移植前对病人进行近致死剂量的放、化疗，以期最大限度地灭杀肿瘤细胞，但病人体内正常造血和免疫功能也同时遭受毁

灭性打击。

“微移植，既具备了传统造血干细胞移植抗白血病作用强、造血恢复快的优点，又巧妙避免了因年龄、骨髓配型、移植排斥反应等传统移植方法而面临的难题。”郭梅告诉记者，无论是家族成员还是没有血缘关系的其他人员均可作为微移植的供者，而且由于治疗环节少、服药剂量小，微移植治疗费用也节省了很多。

但需要注意的是，如果患者属于标危、高危的白血病类型，且又具备传统造血干细胞移植的条件，专家们还是推荐对方优先选择传统造血干细胞移植。

