

研究报告

(2023 年 第 6 期 总第 30 期)

2023 年 11 月 14 日

小核酸药物行业图谱¹

科创金融研究中心

朱雅姝 胡杏

【摘要】 行业图谱研究是本中心科技成果转化研究的一项子课题，目标定位于清晰理解前沿科技成果的技术核心、科创企业的技术竞争力及科研工作者的研究进度，从而助力科技成果转化效率的提升。行业图谱研究将以系列形式展开，选取国家战略重点科技领域的商业应用场景逐一进行，时效性较强。

本报告为行业图谱的第一个系列——生物医药领域：小核酸药物。小核酸药物是指长度小于 30nt 的寡核苷酸序列，广义的小核酸包括小干扰 RNA（siRNA）、反义寡核苷酸（ASO）、微小 RNA（miRNA）、核酸适配体（Aptamer）等。与传统的小分子化学药和

¹ 感谢科创金融研究中心的实习生付君君同学对本报告的助研工作。付君君同学是北京协和医学院 2021 级博士。

抗体类药物相比，小核酸药物具有研发周期短、效果持久、研发成功率高和治疗领域广等优点，在基因治疗和基因编辑等领域具有广阔的应用前景。但总体说来，我国小核酸药物行业起步较晚，目前尚无国产小核酸药物上市，国内存在明显的生产壁垒。从小核酸药物产业链来看，行业进口替代之路任重道远，包括生产工艺、技术专利、及仪器设备，都存在极高的进口依赖。Ionis、Alnylam、Sarepta 是小核酸药物领域的三巨头，目前已上市的小核酸药物多产自这三家公司。但国内也出现了瑞博生物、圣诺医药、中美瑞康等发展迅速的小核酸行业的创新技术公司。另外，在学术领域，国内研究者的科研方向主要集中在递送系统方面。由于国内小核酸市场刚处于早期发展阶段，相关成果进入临床转化阶段的并不多。

目录

一、 引言	1
二、 小核酸药物概念	3
(一) 核酸药物的概念及分类	3
(二) 核酸药物的分类	5
(三) 小核酸药物的优势	6
(四) 小核酸药物的分类及作用机制	7
三、 小核酸药物产业化	13
(一) 小核酸药物的发展历程	13
(二) 小核酸药物的研发流程	14
(三) 小核酸药物的技术壁垒及研发难点	16
(四) 小核酸药物产业链	23
四、 小核酸药物的市场	24
(一) 小核酸药物的市场规模	24
(二) 获批上市的小核酸药物	25
(三) 小核酸代表药物	27
五、 小核酸药物产业竞争概况	31
(一) 小核酸药物行业国际巨头公司及其核心优势	31
(二) 国内重点小核酸药物公司及其核心技术优势	37
(三) 小核酸药物相关技术研发学者现状	46
六、 专业术语解析	48
参考文献	50

图表目录

图 2-1	中心法则内容图解.....	4
图 2-2	反义寡核苷酸药物的主要作用机制.....	8
图 2-3	siRNA 主要作用机制.....	10
图 2-4	miRNA 主要作用机制.....	11
图 2-5	核酸适配体作用示意图.....	12
图 3-1	小核酸药物的发展历程.....	14
图 3-2	小核酸药物的开发流程.....	14
图 3-3	LNP 结构示意图.....	21
图 3-3	GalNAc-siRNA 肝靶向递送原理.....	22
图 3-4	小核酸药物产业链.....	24
图 4-1	2016-2021 年全球小核酸药物市场规模（单位：亿美元）.....	25
图 4-2	截至 2023 年 9 月全球获批小核酸药物的适应症.....	26
图 4-3	2017-2022 年 Spinzara 全球销售额（单位：亿美元）.....	28
图 4-4	Spinzara 分子结构式.....	29
图 4-5	Leqvio 分子结构式.....	30
图 5-1	Alnylam 不同化学修饰位点及组合示意图.....	32
图 5-2	Alnylam 产品管线.....	33
图 5-3	Ionis 化学修饰和递送的核心研发平台.....	34
图 5-4	Ionis 产品管线.....	35
图 5-5	Sarepta 产品管线.....	36
图 5-6	瑞博生物技术创新平台.....	37
图 5-7	瑞博生物产品管线.....	39
图 5-8	圣诺医药产品管线.....	42
图 5-9	海昶生物生物技术创新平台.....	42
图 5-10	海昶生物产品管线.....	43
图 5-11	中美瑞康产品管线.....	44
图 5-12	百奥迈科产品管线.....	45
表 2-1:	核酸药物的分类.....	5
表 2-2:	小核酸药物对比及商业化程度.....	12
表 3-1:	核酸药物常见化学修饰方式汇总.....	18
表 3-2:	不同递送系统的比较.....	22
表 4-1:	全球获批的小核酸药物.....	26

表 4-2: 不同类型降血脂药物比较.....	30
表 5-1: Alnylam 化学修饰平台的迭代.....	32
表 5-2: Ionis 化学修饰平台的迭代	34
表 5-3: Sarepta 技术平台的迭代	35
表 5-4: 小核酸行业国际巨头公司优势总结	36
表 5-5: 瑞博生物核心技术平台优势总结	37
表 5-6: 圣诺医药核心技术平台优势总结	40
表 5-7: 中美瑞康核心技术平台优势总结	43
表 5-8: 小核酸行业国内重点企业优势总结	45
表 5-9: 小核酸行业国内学者研发定位	47

一、引言

最近几年，继小分子和抗体药物之后，小核酸药物也逐渐被人们关注。小核酸药物是由序列经过特定设计的核苷酸构成，主要作用于细胞质的 mRNA，通过碱基互补配对的方式来识别和调控靶 mRNA，从而调控蛋白表达，达到治疗疾病的目的。与传统的小分子化学药和重组蛋白类药物相比，小核酸药物具有治疗效率高、特异性强、药物毒性小和应用领域广等优点。由于小核酸药物能在基因层面进行调控，因此能够为目前无法治愈的严重遗传疾病提供开创性的治疗思路，并已经在神经病变、心血管疾病的治疗方面展现出了巨大的潜力。

近年来，随着国家卫生体制改革的深入，国家监管体制、法律法规和产业政策，都在鼓励医药行业尤其是创新药行业的发展。2015 年，国务院办公厅发布了《中国制造 2025》，将创新药前沿领域的生物医药上升到了国家战略层面，创新性生物医药被列入七大战略性新兴产业。2017 年，国家发改委发布了《“十三五”生物产业发展规划》，明确提出加速新药创制和产业化，重点发展治疗性疫苗，核糖核酸（RNA）干扰药物，适配子药物，以及干细胞、嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法（CAR-T）等生物治疗产品。2022 年，国家发改委发布了《“十四五”生物经济发展规划》，鼓励在核酸和重组疫苗等重点领域建设关键共性生物技术创新平台。一系列相关政策的出台，为核酸药物行业的发展提供了有力的保障。

除中国政府外，其他国家也积极发布相关政策。以美国为例，早在 2012 年，美国就确定了生物经济的战略目标，发布了《国家生物经济蓝图》。2020 年，美国确定了以生物制造为核心，从政策体系、技术创新、成果转化、基础设施、人才培养等方面推进生物经济战略，并发布了《美国生物经济：为灵活和竞争性的未来规划路线》。2022 年 9 月，美国确定加速生物技术创新，启动了《国家生物技术和生物制造计划》。2023 年 3 月，美国发布了《美国生物技术和生物制造的明确目标》，重点提及要发展先进的**基因编辑技术**：5 年内，提高编辑效率，进一步开发用于临床的**基因编辑系统**，以便在几乎没有副作用的情况下，治愈 10 种已知遗传原因的疾病；20 年内，加强生物制造生态系统，每年至少生产 500 万剂量的治疗性基因编辑系统。由此可见，以可进行基因编辑和基因治疗的小核酸药物为代表的先进技术已成为医学发展的热门研究方向。

近年，引发市场关注的小核酸药物是 2021 年 12 月 22 日获得 FDA 批准上市，诺华和 Alnylam 共同开发 Leqvio，用于治疗动脉粥样硬化性心血管疾病。心血管疾病是严重威胁人类，特别是中老年人健康的常见病。据世界卫生组织（WHO）估计，2019 年全球有 1790 万人死于心血管疾病，占全球所有死亡人数的 32%。动脉粥样硬化性心血管疾病是心血管系统疾病中最常见的疾病，而血脂异常尤其是低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）水平升高是导致动脉粥样硬化性心血管疾病发生发展的关键因素，研究表明降低 LDL-C 水平能够有效降低心血管疾病风险。Leqvio 是一款“半年打一针”的长效

降脂药，自其上市以来便吸引了心血管疾病患者群体、临床医生及药企研发的极大关注，也激起了国内外相关企业进行小核酸药物研发的热潮。

本图谱是基于最新的科学文献及行业报道进行的资料梳理和汇总。通过行业画像的模式，以技术流为着重点制作行业图谱，并辅以文字报告进行概述解析。本图谱主要梳理了小核酸药物的分类和作用机制，提炼了当前小核酸药物制备的行业技术壁垒，探讨了全球领先企业以及国内重点企业的研发现状，总结了国内学术领域研究者的主要科研进展和成果转化现状。

二、小核酸药物概念

（一）核酸药物的概念及分类

1957 年 Francis Crick 提出了中心法则，阐明了遗传信息在细胞内生物大分子间转移的基本法则：DNA 分子中的遗传信息转录到 RNA 分子中，再由 RNA 翻译生成体内各种蛋白质，蛋白质的主要功能是作为结构成分参与生物体的构建以及调节机体的新陈代谢活动，从而维持机体正常功能。而 DNA 突变或转录翻译出现差错会产生错误的蛋白质，是疾病发生的原因之一。

核酸是 DNA 和 RNA 的总称，其中 DNA 是储存、复制和传递遗传信息的物质基础，其功能主要依赖于一级结构（4 种碱基排列组合而成的一维序列），二级结构（双螺旋）和高级结构（超螺旋/染色体结构）维持结构稳定，是基因治疗的主要靶点。RNA 则是连接遗

传信息和功能蛋白之间的桥梁，兼具携带遗传信息和进行功能调控的特征，是核酸药物的主要靶点。蛋白质是具有生物化学功能的活性物质，其结构由一级结构（20 种氨基酸排列组合而成的一维序列）和高级结构共同决定，是小分子和抗体药物的主要靶点。

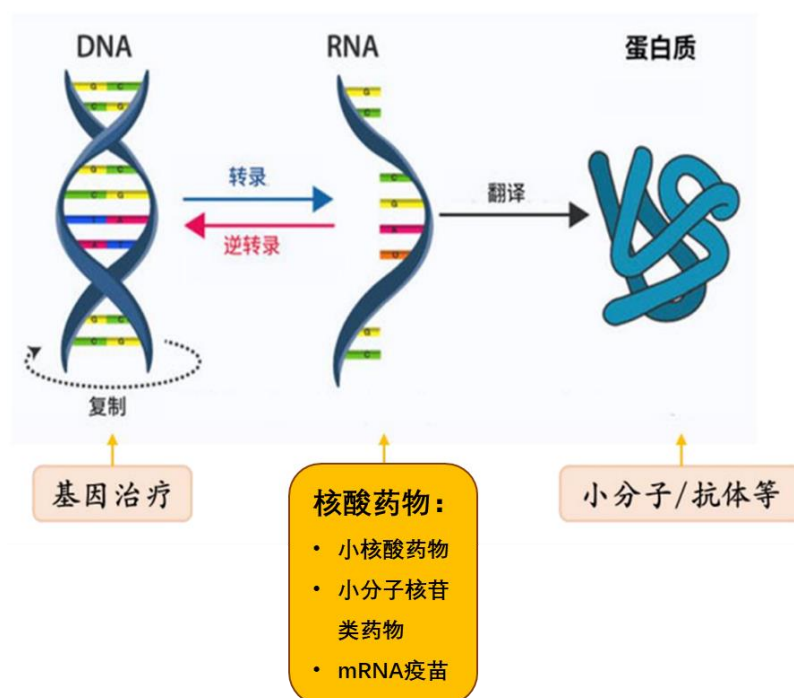


图 2-1 中心法则内容图解

核酸药物是指人工合成的具有疾病治疗功能的 DNA 或 RNA 片段，通过靶向 mRNA，作用于蛋白质合成上游。核酸药物通过改变宿主遗传信息的编辑治愈疾病，是一种“既治标又治本”的治疗方式。从理论上讲，核酸药物可以调节任何基因的表达，因此可以克服靶向蛋白质药物的成药靶点少、三维结构设计复杂、应用范围受结合位点限制、仅起到“治标”作用、可能需要反复给药等一系列的局限。

（二）核酸药物的分类

小核酸药物、小分子核苷类药物和 mRNA 疫苗都是基于核苷酸的药物或疫苗，但它们的作用机制和应用领域有所不同。

1、 小核酸药物

小核酸药物指长度小于 30nt 的寡核苷酸序列，可通过与靶分子的 RNA 结合，通过调控翻译，从而达到治疗疾病的效果。小核酸药物具有高度的靶向性和特异性，可以精准地调控基因表达，因此在基因治疗和基因编辑等领域具有广阔的应用前景。

2、 小分子核苷类药物

小分子核苷类药物是指一类分子量较小的核苷酸和核苷类似物，这些药物通过与病毒或癌细胞的 DNA 或 RNA 结合，抑制其复制和转录，从而达到治疗病毒感染和癌症等疾病的目的。

3、 mRNA 疫苗

mRNA 疫苗²是一种新型的疫苗，通过注射体内产生的 mRNA 编码病原体的抗原蛋白，从而激发机体免疫反应。

表 2-1： 核酸药物的分类

类别	定义	作用机制	应用领域	药品举例
小核酸药物	长度小于 30nt 的寡核苷酸序列	与靶分子的 RNA 结合，抑制其翻译或调控	基因治疗和基因编辑等	如：Spinraza（该药品后文有详细介绍）

² 关于 mRNA 疫苗的详细介绍，可见本中心 2021 年第九期的研究报告《mRNA 疫苗行业图谱》

小分子 核苷类似 药物	分子量较小的 核苷酸和核苷 类似物	与病毒或癌细 胞的 DNA 或 RNA 结合，抑 制其复制和转 录	病毒感染和 癌症等	如：利巴韦林（核 苷类广谱抗病毒药 物）
mRNA 疫 苗	通过注射体内 产生的 mRNA 编码病原体的 抗原蛋白的疫 苗	诱导细胞产生 所需的蛋白质 或抗原，激发 机体免疫反应	新冠肺炎等 传染性疾病的 预防	如：辉瑞与 BioNTech 联合研 发的新冠 mRNA 疫苗

（三）小核酸药物的优势

小核酸药物是目前发展最为成熟的基因疗法之一。目前已有小核酸药品获批上市，并且治疗潜力得到了验证。且相比抗体和小分子药物，小核酸药物具有先天优势：

- **研发周期短，药物靶点筛选快：**小分子和抗体药物需要识别蛋白质复杂的空间构象，因此需要大规模的药物筛选。而小核酸药物只需要锁定致病基因序列，并针对该基因序列进行设计及相应 RNA 片段的合成，因此其早期研发速度远远快于其他种类药物；
- **治疗领域更广：**小核酸药物不受限于蛋白质的可成药性，理论上可以设计用于靶向任何感兴趣的基因，仅需要目标 mRNA 的序列信息，有望攻克尚无药物治疗的遗传疾病和其他难治疾病；
- **效果持久：**通常来说，小分子药物的体内半衰期以小时计算，抗体药物的体内半衰期以天/周计算，而小核酸药物在体内的半衰期可以按照月来计算，因此能降低给药频次，对很多疾病尤其是慢病的治疗具有巨大的临床价值；

- **研发成功率较高：**由于小核酸药物作用机制明确，通过与 mRNA 完成碱基配对来实现其功能，无需契合蛋白质复杂结构，因此研发成功率相对较高。

（四）小核酸药物的分类及作用机制

小核酸药物是指长度小于 30nt 的寡核苷酸序列，广义的小核酸包括小干扰 RNA（siRNA）、反义寡核苷酸（ASO）、微小 RNA（miRNA）、核酸适配体（Aptamer）等。根据 Frost & Sullivan 统计，目前全球进入临床的小核酸药物近 108 个，包括 ASO、siRNA、Aptamer、miRNA 等。其中 ASO 仍是当前研发热点，占比 38%，siRNA 发展快速，占比已达到 32%，其余小核酸药物研发相对还处在早期阶段，整体数量较少。

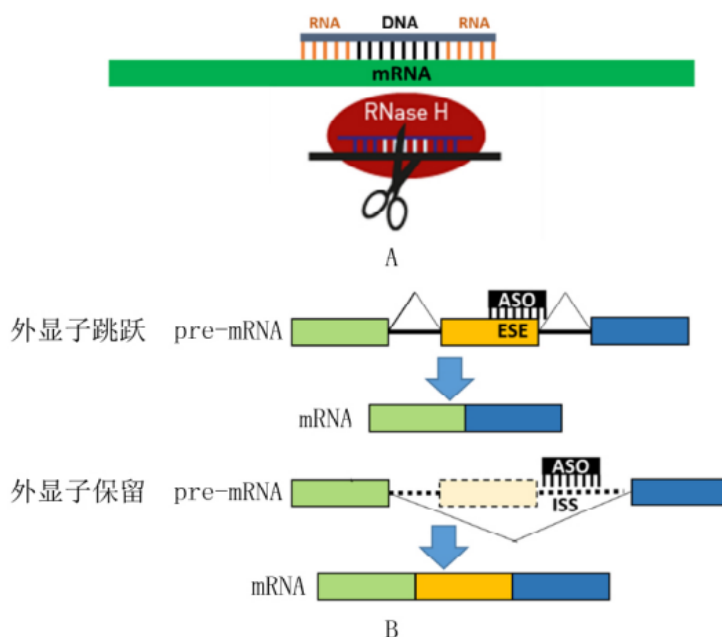
1、反义寡核苷酸（ASO）

ASO 是一类化学合成的单链的核苷酸分子，通常为 18~30 个核酸序列的短片段（故称为“寡核苷酸”），这一核酸序列为靶序列的互补链（故称为“反义”），可通过碱基配对的方式与特定的 RNA 序列高度特异性结合，从而达到基因靶向治疗的目的。

与目标基因结合后的 ASO 通过四种不同的作用机制来调节靶 mRNA 的功能：

- **直接抑制靶 mRNA 翻译：**ASO 可与靶 mRNA 的翻译起始位点或其他序列结合，阻止或阻断 mRNA 的翻译，下调蛋白表达；

- **降解靶 mRNA：**ASO 与靶 mRNA 结合后，可招募内源性核糖核酸内切酶 RNaseH，切断互补配对区域 mRNA 序列以沉默目的基因，下调蛋白表达；
- **剪接调控：**DNA 转录生成的 pre-mRNA，需由剪接体将其中的内含子剪除，再将外显子有序连接，从而加工为成熟 mRNA。而剪接体识别并结合 pre-mRNA 需要借助于内含子上的特定 RNA 序列，ASO 可与此特定序列结合，改变剪接行为，干扰基因表达；
- **上调蛋白质翻译：**上游开放阅读框（uORF）可通过多种机制抑制 mRNA 翻译，ASO 能与 uORF 部分结合，从而上调蛋白质翻译。

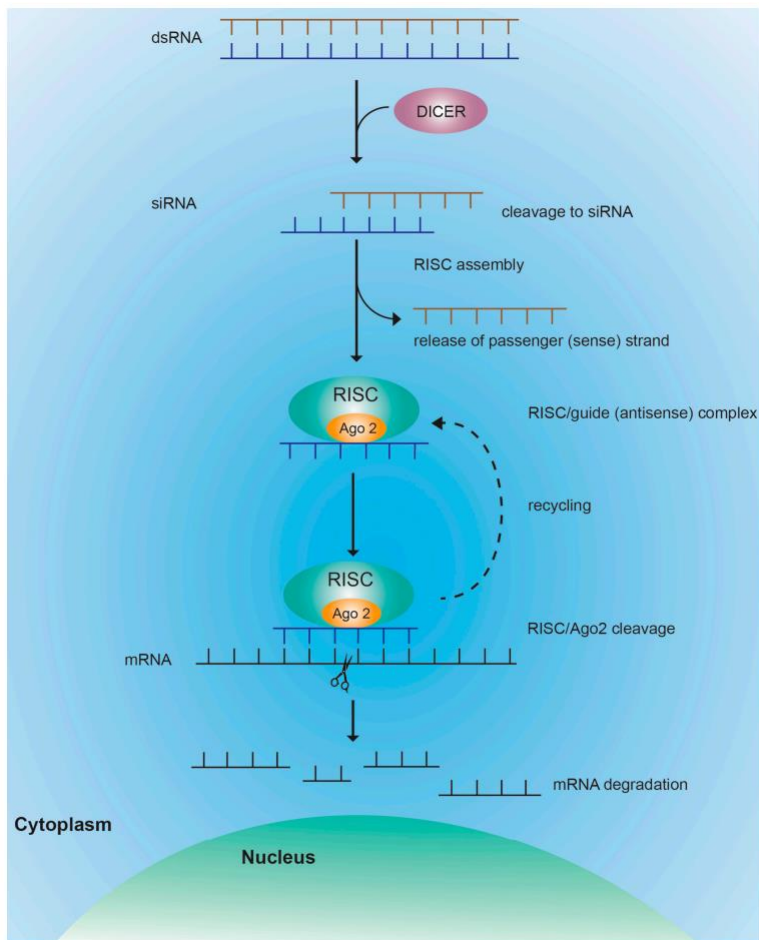


（图片来源：DOI: 10.13362/j.jpmed.202004001.）

图 2-2 反义寡核苷酸药物的主要作用机制

2、 小干扰 RNA (siRNA)

小干扰 RNA (Small interfering RNA, siRNA) 通常是含有 19-23 个碱基对的双链 RNA 片段, 可通过与载体共价耦联, 特异性地靶向发病组织发挥基因沉默作用。siRNA 就是通过 RNAi 机制发挥的作用: 将双链 RNA (dsRNA) 导入体内后, 会被特定的核糖核酸酶 (Dicer) 切割成长度为 21~23 个碱基对的小片段, 这些小片段称为小干扰 RNA (siRNA)。siRNA 进入细胞后, 细胞质内的 Ago2 酶会将 siRNA 的正义链裂解, 反义链则会被装载到 RNA 诱导的沉默复合体中 (RISC), 与靶 mRNA 特异性结合使其降解, 从而抑制蛋白的表达。



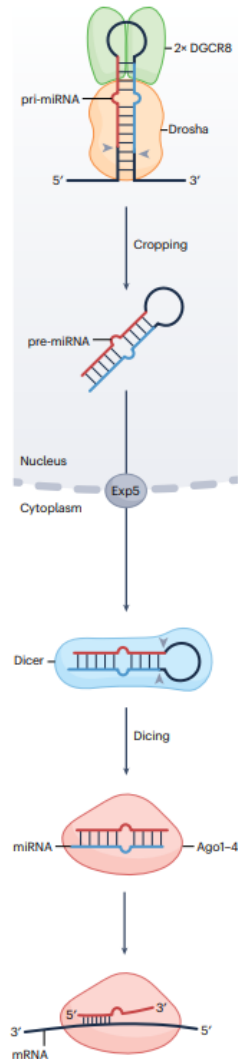
(图片来源: DOI: 10.3390/molecules201017944)

图 2-3 siRNA 主要作用机制

3、 微小 RNA (miRNA)

微小 RNA (microRNA, miRNA) 是长度约 22 个核苷酸片段的非编码小分子 RNA, 主要通过抑制/裂解 mRNA 两种方式来调控基因的表达。具体说来, miRNA 首先在细胞核内转录出较长的初级 miRNA (pri-miRNA), 然后在细胞核内由 Drosha 加工成前体 miRNA (pre-miRNA), 而后被转运出细胞核, 在细胞质中由 Dicer

剪切成为成熟的 miRNA，随即被整合进 RNA 沉默复合物（RISC）中，基于与 mRNA 完全或不完全配对来调节基因表达。



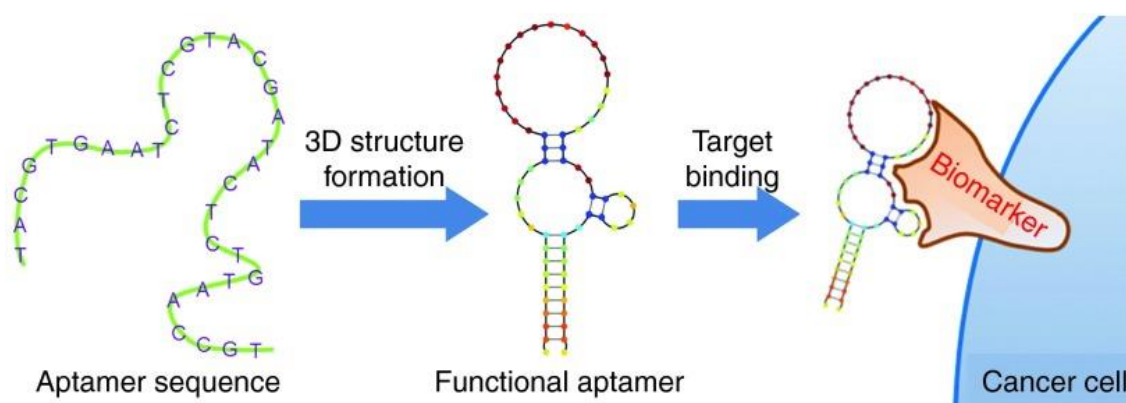
(图片来源: DOI: 10.1038/s41576-023-00611-y)

图 2-4 miRNA 主要作用机制

4、 核酸适配体 (Aptamer)

核酸适配体是一类有“核酸抗体”之称的人工合成的长度为 20-100 个核苷酸的单链 DNA 或 RNA 分子，可以形成特定的三维结构，

从而高选择性和特异性结合作用靶点。相比抗体药物，核酸适配体具有分子量小、免疫原性低、组织穿透力强、易于合成与修饰、生产成本低等优点，在疾病诊断、治疗和预防中有着广泛的药物应用潜力。核酸适配体药物通过三种路径发挥作用：1) 作为抑制剂抑制疾病相关靶标；2) 作为激动剂激活目标受体；3) 作为靶向分子载体递送其它药物。



(图片来源: DOI:10.1038/mtna.2014.32)

图 2-5 核酸适配体作用示意图

表 2-2: 小核酸药物对比及商业化程度

类别	ASO	siRNA	miRNA	Aptamer
长度组成	18~30 个核苷酸，单链	19~23 个碱基对，双链	约 22 个核苷酸，单链	20~100 个核苷酸，单链
作用机制	抑制/降解靶 mRNA、剪接调控、上调蛋白质翻译	切割 mRNA	抑制/裂解 mRNA	功能抑制
优势	✓ 高特异性 ✓ 合成方便 ✓ 功能多样 ✓ 递送容易	✓ 高特异性 ✓ 高活性 ✓ 低免疫原性 ✓ 合成方便	✓ 与人体 miRNA 功能类似，将其导入病理细胞，	✓ 高特异性 ✓ 高亲和力 ✓ 低免疫原性 ✓ 成产成本低

			可恢复其正常生理功能	
局限性	✓ 脱靶效应 ✓ 药效一般比 siRNA 弱	✓ 脱靶效应	✓ 由于低互补性，miRNA 常常与靶基因不完全配对，可同时调控多个靶基因的表达	✓ 相比抗体药物，疗效不占优势
商业化	获批药物数量最多，是核酸药物的重要领域	5 款 siRNA 药物上市，是核酸药物的研究热点	尚未有药物获批，但已有药物研发进入临床试验	仅有 1 款获批，但已退市，商业化不成功

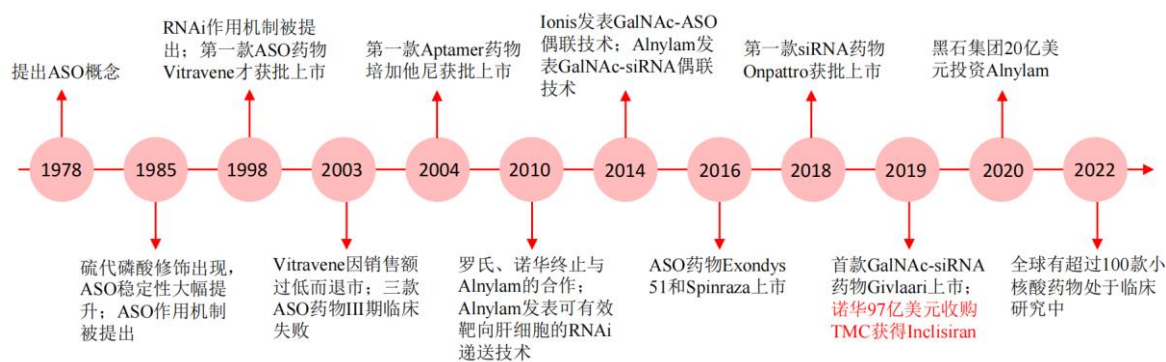
三、小核酸药物产业化

（一）小核酸药物的发展历程

自 1978 年 Zamecnik 等人首次提出反义核酸概念并且用反义核苷酸技术成功抑制了 Rous 肉瘤病毒的复制，到如今全球有超过 100 款小核酸药物处于临床研究中，小核酸药物的发展历程并非一帆风顺。纵观小核酸药物的发展历史，大致可分为三个阶段：前期探索期（1978-2006）、震荡发展期（2006-2016）、快速发展期（2016-至今）。

- 前期探索期：ASO 技术和 RNAi 技术先后于二十世纪 70 年代和 90 年代出现，大量科研力量聚焦于新领域，同时获得了制药工业界广泛的关注，小核酸药物领域由此进入了早期的研发探索时期，这一阶段直至 2006 年，RNAi 技术获得诺贝尔奖。

- 震荡发展期：2005 年到 2016 年的约十年间，由于小核酸领域的技术瓶颈迟迟没有获得突破，药物本身的特性以及商业化进程中的种种问题导致该领域进入了一段震荡发展的时期。
- 快速发展期：从2016年至今，由于小核酸领域药物递送技术等等关键难题的突破以及重磅药物的接连获批，加之资本信心的重建，小核酸领域迈入新的稳健快速发展时期。

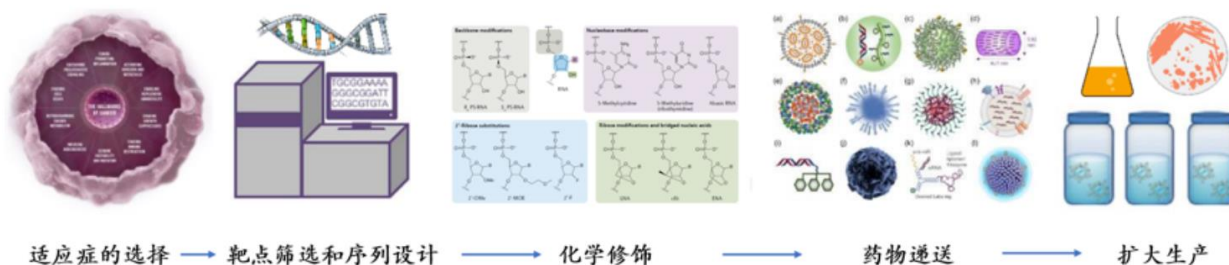


(图片来源：中信建投)

图 3-1 小核酸药物的发展历程

(二) 小核酸药物的研发流程

小核酸药物的研发要经过适应症的选择、靶点筛选、序列设计、化学修饰、药物递送、工艺放大等过程。



(图片来源：高特佳投资研究院)

图 3-2 小核酸药物的开发流程

1、 适应症的选择

小核酸药物的适应症涵盖范围较广，包括肿瘤、遗传罕见病、代谢疾病、自免疫疾病以及感染等。从临床管线适应症来看，目前肿瘤已成为小核酸药物临床管线占比最多的适应症，达 24%，其余还有遗传病（22%）、感觉器官疾病（13%）、心血管系统疾病（12%）等。

国内在研小核酸药物主要集中在慢病领域。国内小核酸药物起步较晚，研发适应症布局与国外也有所不同。据 Insight 数据库统计，目前所有在研项目中占比最多的是心血管系统疾病，占有所有项目的 39.0%。其次是包括乙型肝炎在内的肝病，占比 29.3%，遗传疾病在国内项目中仅占 19.5%。

2、 靶点的筛选和序列设计

药物靶点对药物开发具有极其重要的作用，需要多种下游生物学功能实验对候选的系列靶点进行验证，以确认靶点是否产生对应的调节作用和生物活性，从而确定最优结合位点。

序列设计方面，是指基于目标疾病基因，设计并筛选出相应的 RNA 药物。序列设计一般遵循相应的原则，比如与非目的基因连续匹配的碱基数目；序列 GC 含量范围为 35%-55%时，基因沉默效果较好；反向重复序列易形成发夹结构会使药物无法有效结合；连续 A 或 T 序列会终止整个转录而不适合做靶标序列等。

3、 序列的化学修饰

原始的小核酸结构，很容易被体内核酸酶降解，因此药代动力学性质较差。小核酸药物想要在体内发挥持久的疗效，抗核酸酶消化的能力至关重要。研究证实，化学修饰可以提高小核酸药物的亲和力、稳定性、代谢性质等。

4、 药物递送

小核酸药物进入体内发挥效果，需要先克服诸如核酸酶降解、血液循环中的免疫识别、靶组织中的积累、跨膜转运以及从内涵体和溶酶体逃逸等一系列挑战，这个过程需要递送系统的帮助，以提升小核酸药物治疗的有效性和安全性。

5、 工艺放大

小核酸药物的工艺生产较为复杂，在生产过程中会产生大量的副产物和杂质，因此合成反应完成后，还需要通过工业化的液相色谱系统对产品进行分离纯化。鉴于复杂的合成纯化过程，小核酸药物生产工艺放大较为困难，实现1吨以下的产量相对容易，但2吨以上的商业化产量难度较大。但目前，国内的 **CDMO** 企业，如锐博生物、凯莱英、药明康德等已经布局寡核苷酸的工艺生产，将助力于加快国内的小核酸药物研发进程。

（三） 小核酸药物的技术壁垒及研发难点

目标靶点的序列设计优化、化学修饰、小核酸药物的合成（原料和设备）、递送载体是小核酸生产的核心技术点和技术壁垒，也

决定了小核酸企业在业内竞争中的地位。下文将对这几个关键环节做详细的介绍。

1、 靶点筛选与序列设计

小核酸药物是基于目标疾病的致病基因，设计并筛选出相对应的 RNA 序列。该过程对企业生物学研发能力有较高的要求，尤其是生物信息学、生物大数据的积累与深耕。具体壁垒在于准确获取致病基因功能信息，进行有针对性的小核酸药物序列设计，存在**先发者优势**的特点，如针对某个目标疾病的 mRNA，先发者会设计几百条裸序列进行专利保护，后进入者想要突破专利保护找到有功能性的序列很困难。

2、 小核酸的合成（原料、设备）

➤ 小核酸单体生产的行业壁垒

从生产小核酸药物的产业链上来看，小核酸单体（核苷亚磷酰胺）是小核酸药物研发上游的重要原材料之一。目前，小核酸单体生产的市场尚处于早期，国内存在明显的生产壁垒。小核酸单体合成涉及多个技术环节，其工艺复杂、投入成本较高，此外生产运输技术的标准要求严格。国际上老牌供应商巨头有 Danaher（美国）、Merck（德国）、Thermo Fisher（美国）、GE Healthcare（美国）。国内寡核苷酸生产企业代表有是广州锐博、合全药业、上海兆维等。

➤ 生产设备——合成与分离纯化设备

小核酸药物的传统生产设备为核酸固相合成仪。合成反应完成后，需要通过反相 HPLC 液相色谱系统对产物进行分离纯化。目前

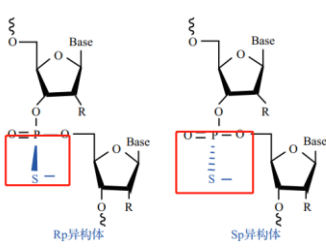
国内的企业如纳微科技、博格隆、蓝晓科技等可以自行生产分离色谱柱和填料，打破了进口垄断，大大降低了生产成本。

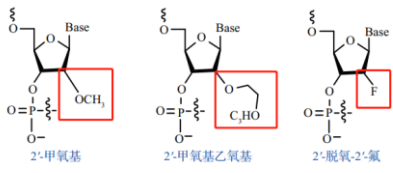
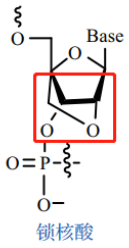
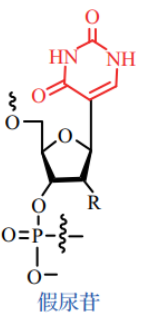
高效、快速的合成生产小核苷酸对仪器设备要求非常高。小核苷酸合成设备和分离纯化设备，如固相合成仪和 HPLC 分离仪器等国内外厂家较多，但是可以满足工业级 GMP 要求的比较稀缺，处于国外公司垄断中，主要供应商就是 Cytiva（美国）。

3、 化学修饰

为了使小核酸药物更加稳定，增强其抵抗内源性内切酶和外切酶降解能力，提高在体内的递送效率，往往需要对核酸药物进行化学修饰。这些化学修饰可置于磷酸骨架，核糖部分或碱基上。

表 3-1： 核酸药物常见化学修饰方式汇总

化学修饰方式	修饰位点	改造后的核酸结构	优势	相关发明/专利情况
磷酸骨架修饰	磷酸骨架的改造位点常常是非桥连氧原子，用硫原子取代磷酸基团的一个非桥连氧原子得到硫代磷酸（PS）	 Rp 异构体 Sp 异构体	有利于提高核酸的抗酶解能力、与血浆蛋白的结合能力，从而延长其在体内的循环时间	早期 Ionis 获得的专利已经涉及包含至少一个硫代或氨基取代的磷酸骨架修饰和至少一个 2'-O-甲基修饰的寡核苷酸

核糖修饰	在核糖 2'位引入不同大小和极性的基团，常见的有 2'-甲氧基（2'-OMe）、2'-甲氧基乙氧基（2'-MOE）和 2'-脱氧-2'-氟（2'-F）	 2'-甲氧基 2'-甲氧基乙氧基 2'-脱氧-2'-氟	可以增强药物与靶 mRNA 的结合性、抑制核酸酶的水解、减弱体内免疫原性	早期的专利修饰技术由 Ionis 掌握，涉及寡核苷酸的多种 2'-核糖修饰，但相关专利 2010 年已到期
	另一种方式是核糖的构象限制性修饰，常见的有锁核酸锁核酸（LNA）修饰	 锁核酸	LNA 可以提高对于互补 RNA 的亲力和抗酶解能力	LNA 修饰核心技术来自于南丹麦大学的 Jesper Wengel，他拥有一系列与 LNA 相关的专利
碱基修饰	对碱基的修饰主要为碱基的取代修饰或碱基的替换，嘧啶的 5-位和嘌呤的 8-位是常用的取代位点。其中用假尿苷代替尿嘧啶是常见的碱基修饰之一	 假尿苷	可以增加碱基对的稳定性和核酸药物对于靶标序列的亲合性，及提高核酸结构的化学活性，增强某些核酸药物的功能	假尿苷替换 mRNA 中的尿苷，成为了 mRNA 分子修饰的核心专利，专利的源头为发明者 Katalin、Drew 以及美国宾夕法尼亚大学

（表中所示的为公开资料查询到的部分专利情况）

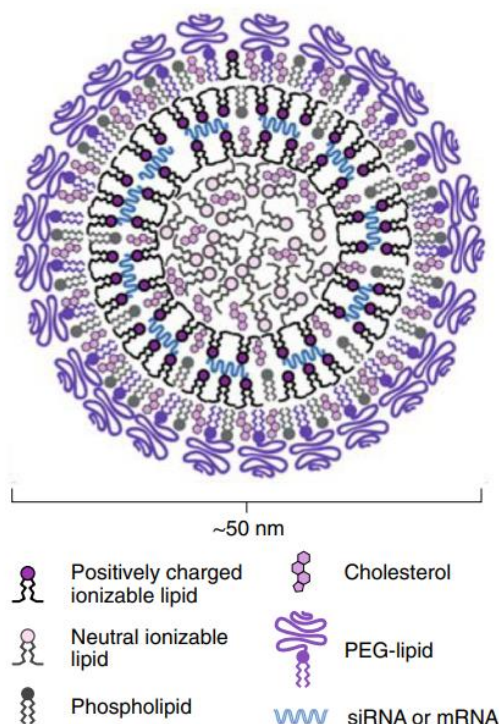
4、 递送技术

递送系统是小核酸药物研发企业的核心壁垒之一。其中目前已上市的小核酸药物递送系统有：脂质纳米颗粒（Lipid Nanoparticle, LNP）递送系统和 N-乙酰化的半乳糖胺(GalNac)缀合递送系统。但 LNP 和 GalNac 技术都已被专利保护，突破专利具有较大的壁垒，而开发新的递送系统有很高的技术门槛，导致很多核酸药物厂商倾向于去取得已有递送系统的专利授权。

➤ LNP 脂质纳米粒递送系统

LNP 是一种带正电的纳米脂质体，能与带负电的 RNA 结合，将 RNA 包裹在脂质囊泡内。由于细胞膜主要由脂质组成，利用脂质囊泡包封 RNA 可通过细胞膜将 RNA 释放到细胞质中。LNP 脂质纳米递送系统是目前纳米药物输送系统中研究最广泛的纳米载体之一，其他递送材料相比，其包封效果、体内外表达效果、体内安全性等多方面都更具优势。

目前，LNP 脂质纳米粒递送系统已被 FDA 批准用于静脉注射肝靶向的治疗性 siRNA，以及肌肉给药用于递送 mRNA 疫苗。Alnylam 的 Patisiran 是第一个上市的用 LNP 递送的 siRNA 药物。LNP 技术专利最开始为 Arbutus（加拿大）所掌握，后授权给了 Moderna（美国）、CureVac（德国）、BioNtech（德国）和 Alnylam（美国），同时也产生了复杂的专利纠纷。目前，也只有 Moderna 及 BioNtech 等少数几家国外公司拥有阳离子脂质体 mRNA 递送的核心技术专利。同时，我国国内一些公司正在自主开发 LNP 递送技术，如艾博生物、深信生物、嘉晨西海等。

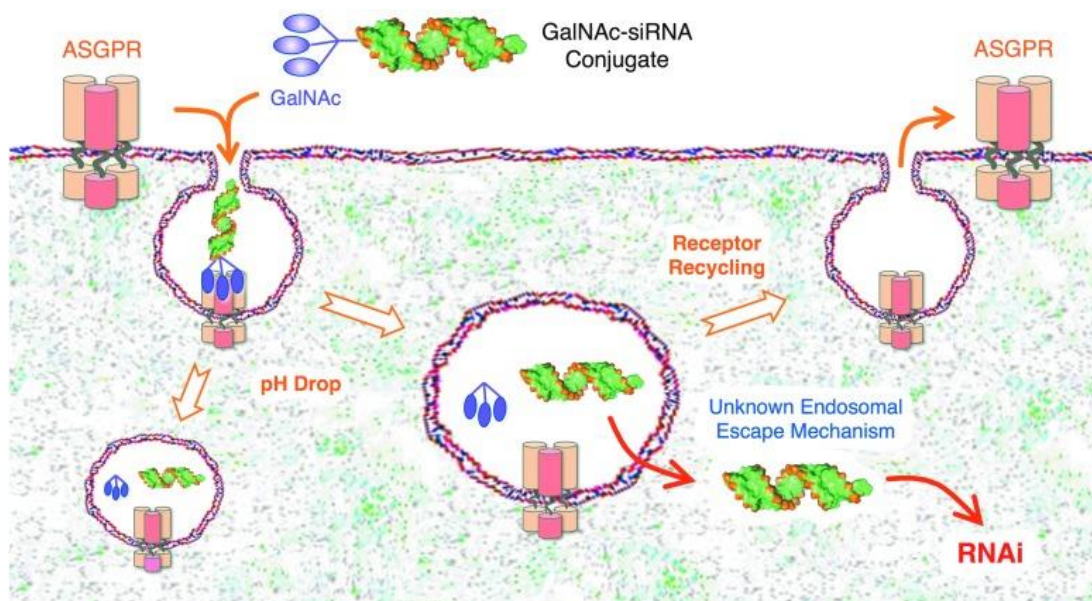


(图片来源: DOI: 10.1038/s41565-021-00898-0)

图 3-3 LNP 结构示意图

➤ GalNac 缀合递送系统

GalNac 偶联修饰是当前最常用的小核酸药物递送系统。Alnylam 公司拥有 GalNac 技术的专利权，该公司已经上市了三款利用 GalNac 递送的 siRNA 药物，Givosiran (2019 年)、Inclisiran (2020 年)、Lumasiran (2020 年)。该递送系统的工作原理是，GalNac 能以三价态的方式共价偶联至核酸 3' 末端，能以高亲和力与肝脏细胞表面的唾液酸糖蛋白受体 (ASGPR) 结合，随后受体在网格蛋白介导的内吞作用下将 GalNac 及核酸摄取进入细胞。



(图片来源: DOI: 10.1089/nat.2018.0736)

图 3-3 GalNAc-siRNA 肝靶向递送原理

GalNAc 缀合递送系统的优势在于偶联的核酸分子量较小, 可以通过皮下注射的方式达到较好的药物分布效果, 并且作用时效长达数月。此外由于高效靶向肝脏, 所需药物剂量小, 副作用小。但 GalNAc 缀合递送系统的局限性在于仅能用于靶向肝脏细胞。

表 3-2: 不同递送系统的比较

递送系统	原理	靶向组织	适用范围	相关专利情况
裸 RNA	无需递送系统, 通过局部注射非特异性吸收和肾脏吸收达到靶组织	眼、肾脏、肺部、肌肉、胰腺、中枢神经系统等	ASO 药物的主要递送系统, 但直接递送 siRNA 有效性和安全性不佳	无需递送系统, 不涉及专利

LNP	细胞膜主要由脂质组成，利用脂质囊泡包封 RNA 可通过细胞膜并将 RNA 释放到细胞质中	肝脏、肿瘤、眼部	已在 mRNA 疫苗中得到广泛应用；最早上市的是 siRNA 药物采用的是 LNP 递送系统，但后逐渐被 GalNac 取代	LNP 技术专利最开始为 Arbutus（加拿大）所掌握，后授权给了 Moderna（美国）、CureVac（德国）、BioNtech（德国）和 Alnylam（美国），同时也产生了复杂的专利纠纷
GalNac	对肝脏细胞表面的唾液酸糖蛋白受体（ASGPR）有高亲和力	肝脏	成熟度高，目前上市的 5 款 siRNA 产品，4 款采用了 GalNac 递送	Alnylam 公司拥有 GalNac 技术的专利权

（四）小核酸药物产业链

小核酸药物产业链涵盖了上游核酸单体和试剂生产，中游新药研发及药品生产和下游产品商业化服务患者的全部环节。从小核酸药物产业链来看，行业进口替代之路任重道远，包括生产工艺、技术专利及设备仪器，都存在极高的进口依赖性。

锐博生物、凯莱英和药明康德均为小核酸药物 CDMO 公司，提供研发外包服务，有助于国内小核酸药物行业的快速发展。



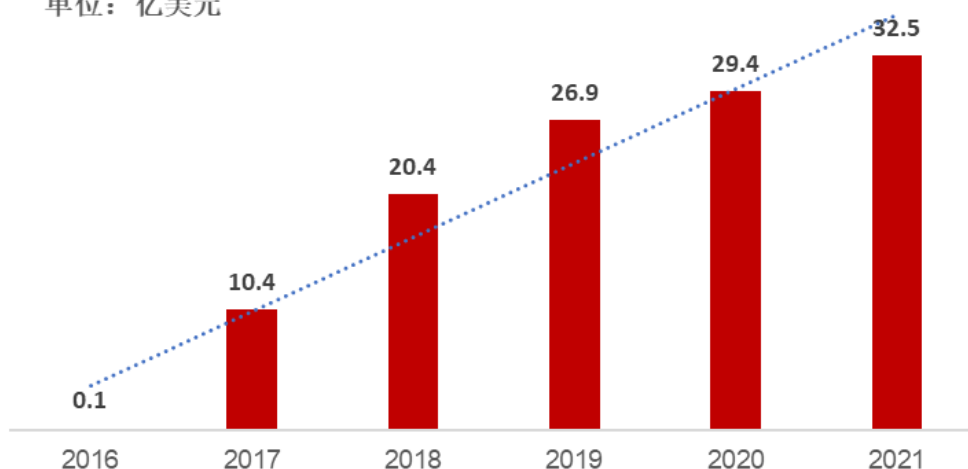
图 3-4 小核酸药物产业链

四、小核酸药物的市场

(一) 小核酸药物的市场规模

从市场规模来看，随着 2016 年两款 ASO 药物的上市，打破了多年药物市场的沉寂。据沙利文统计，小核酸药物全球市场规模从 2016 年 0.1 亿美元已增长至 2021 年 32.5 亿美元，年复合增长率高达 **217.8%**。未来随着临床阶段小核酸药物的不断上市，尤其是针对患者群体较大的适应症药物，如乙型肝炎的潜在治愈性药物，将进一步驱动市场快速发展。预计 **2025 年** 全球小核酸药物销售额将突破 **100 亿美元**。

单位：亿美元



(数据来源：众诚智库)

图 4-1 2016-2021 年全球小核酸药物市场规模 (单位：亿美元)

相比之下，我国小核酸药物市场仍处于发展的早期阶段。但国内患者人群基数大，未满足的临床需求较多，因此，随着国内核酸药物技术的不断开发和企业的不成熟，我国的小核酸药物行业也将迎来快速发展期。预计到 2030 年我国小核酸药物市场也将达到 100 亿元。

(二) 获批上市的小核酸药物

小核酸药物领域自 2016 年进入收获期，截止 23 年 9 月，已获批的 15 款小核酸药物中，遗传罕见病是目前获批最多的适应症类别，共有 11 款针对遗传罕见病，2 款针对眼科疾病，1 款针对心血管疾病，1 款针对代谢性疾病。

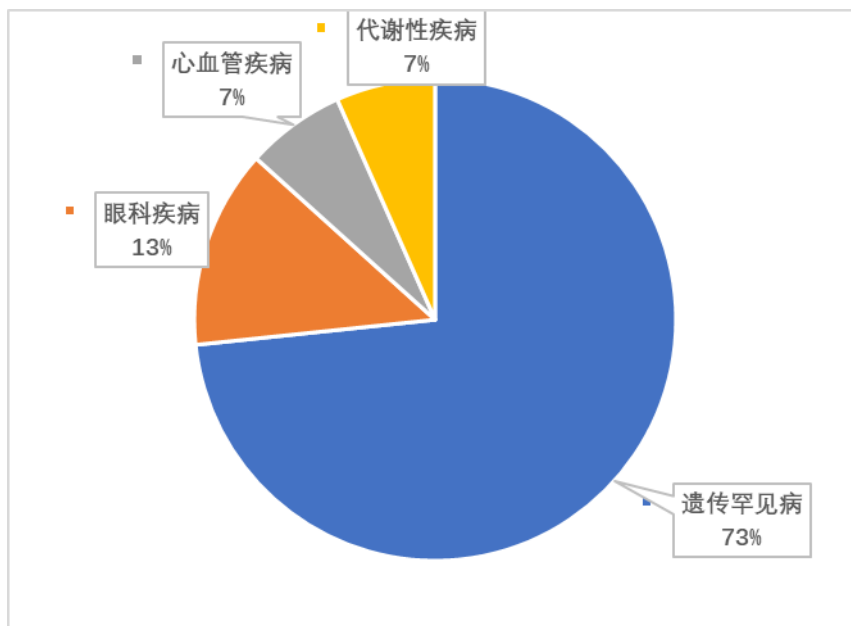


图 4-2 截至 2023 年 9 月全球获批小核酸药物的适应症

目前获批适应症主要集中于遗传性罕见病可能与这些罕见病致病靶点明确方便小核酸设计、缺少对应疗法可以加速进行临床以及罕见病对药物安全性耐受度较高等原因有关。

表 4-1： 全球获批的小核酸药物

类型	产品名称	公司	靶点	适应症	获批时间	递送系统
ASO	Vitravene	Novartis/Ionis	CMV UL123	巨细胞病毒性视网膜炎	1998 (已撤市)	Naked
	Kynamro	Kastle/Ionis	ApoB-100	纯合子型家族性高胆固醇血症	2013 (已撤市)	Naked
	Exondys	Sarepta	DMD exon 51	杜氏肌营养不良	2016	Naked

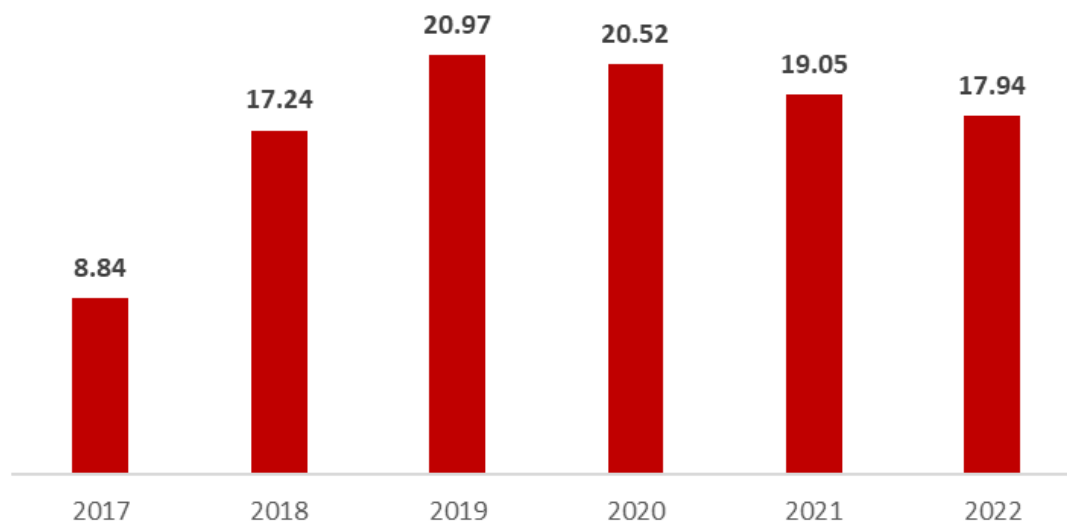
	Spinraze	Ionis/Biogen	SMN2 exon 7	脊髓性肌萎缩症	2016	Naked
	Tegsedi	Ionis	TTR	遗传性转甲状腺素淀粉样变性多发性神经病变	2018	Naked
	Waylivra	Ionis	APOC3	家族性乳糜微粒血症综合征	2019	Naked
	Vyondys 53	Sarepta	DMD exon 53	杜氏肌营养不良	2019	Naked
	Viltepso	Nippon Shinyaku	DMD exon 53	杜氏肌营养不良	2020	Naked
	Amondys 45	Sarepta	DMD exon 45	杜氏肌营养不良	2021	Naked
siRNA	Onpattro	Alnylam	TTR	遗传性转甲状腺素淀粉样变性多发性神经病变	2018	LNP
	Givlaari	Alnylam	ALAS1	急性肝卟啉症	2019	GalNac
	Oxlumo	Alnylam	HAO1	1 型原发性高草酸尿症	2020	GalNac
	Leqvio	Alnylam/Novartis	PCSK9	高胆固醇血症及混合性血脂异常	2021	GalNac
	AMVUT TRA	Alnylam	TTR	遗传性转甲状腺素淀粉样变性多发性神经病变	2022	GalNac
aptamer	Macugen	Valeant	VEGF-165	湿性年龄相关性黄斑病变	2004 (已撤市)	PEG

(三) 小核酸代表药物

1、 Spinzara

Spinzara 是由 Ionis/Biogen 共同研发的，全球首个用于治疗脊髓性肌萎缩（SMA）的 ASO 类药物，长度为 18 个核苷酸。脊髓性肌萎缩症是一种致命的遗传性罕见病，是由运动神经元变性导致肌无力、肌萎缩的疾病。自 2016 年上市，Spinzara 已成为“重磅炸弹”级产品，是截止目前销售额最大的小核酸药物，仅 2022 年全球销售额 17.94 亿美元。

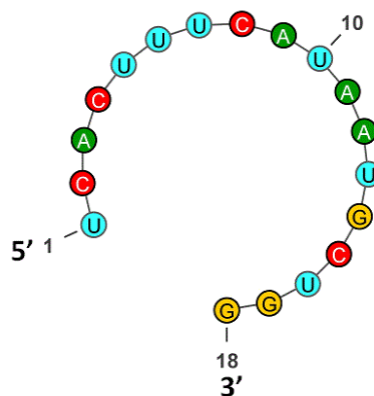
单位：亿美元



（数据来源：公司年报）

图 4-3 2017-2022 年 Spinzara 全球销售额（单位：亿美元）

在设计上，Spinzara 用到了两种化学修饰：每个核苷酸都采用了 2'-OME 修饰以及 PS 取代，这些修饰使得 ASO 不易被降解，提高了体内的稳定性。而在递送方面，Spinzara 是裸 RNA，没有借助额外的递送系统。



(图片来源: <https://www.guidetoimmunopharmacology.org>)

图 4-4 Spinzara 分子结构式

由于 Spinzara 分子量较大, 不易透过血脑屏障, 因此仅能通过鞘内注射给药。鞘内注射是指通过腰穿将药物直接注入蛛网膜下腔, 从而使药物弥散在脑脊液中, 并很快达到有效的血药浓度。这种给药方式非常复杂, 操作繁琐, 给患者带来很大的痛苦, 同时反复穿刺易造成再次感染的机会。而患者在第一次接受 Spinzara 注射后, 还需在 2 周、4 周和第 9 周后接受注射, 之后每 4 个月注射一次。所以 Spinzara 在美国的定价为首年 75 万美元, 后续每年 37.5 万美元, 价格十分高昂。

2019 年, Spinzara 在中国获批上市后, 最初的定价是 70 万/针, 后降价至 55 万/针, 但此价格还是远远超出了患儿家庭的承受能力。在 2021 年度的医保谈判中, Spinzara 大幅度降价至 3.3 万/针, 缓解了许多中国患儿家庭的经济负担。

2、 Leqvio

2021 年 12 月 22 日, 诺华和 Alnylam 共同开发的 siRNA 药物 Leqvio 获得 FDA 批准, 用于治疗动脉粥样硬化性心血管疾病 (ASCVD)。Leqvio 是首个覆盖慢性病的小核酸药物, 通过靶向

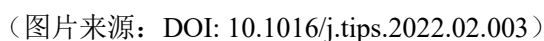


图 4-5 Leqvio 分子结构式

Leqvio 的长效性有望提高患者依从性。他汀类药物服药频率为每日一次，单抗类药物每两周一次皮下注射。相比之下 Leqvio 每半年一次皮下注射即可达到良好的降低 LDL-C 效果，大幅降低了患者的用药频率，有望提高患者依从性，达到更好的治疗效果。

表 4-2: 不同类型降血脂药物比较

30

Evolocumab (单抗)	安进	47~63%	皮下注射，两周一次	2-8℃	5718
Leqvio (siRNA)	诺华/Alnylam	40~51%	皮下注射，在第0、3个月各给药一次后，维持期每6个月给药一次，一年2次	20-25℃	第一年 9750， 之后每年 6500

五、小核酸药物产业竞争概况

(一) 小核酸药物行业国际巨头公司及其核心优势

1、Alnylam

Alnylam 是 siRNA 领域的龙头企业。Alnylam 公司成立于 2002 年，是一家基于 RNAi 技术的生物制药公司，已有 5 款 siRNA 新药成功获批上市。公司一直深耕 RNAi 治疗领域，相继开发了多个递送平台，包括第二代脂质纳米粒子递送平台 (DLin-MC3-DMA) 和 GalNac 递送平台，均是 RNAi 药物递送领域的突破性技术。为了进一步提高递送效率和安全性，公司也在持续更新迭代 GalNac 平台，从 STC (Standard Template Chemistry) 到 ESC (Enhanced Stability Chemistry) 再到 ESC Plus (ESC+)，通过不断迭代化学修饰提升 siRNA 药物的药效。Alnylam 是目前在 siRNA 领域提交最多专利申请的公司，也是拥有最多 siRNA 在研产品的公司。



(图片来源: DOI: 10.1038/s41392-020-0207-x)

图 5-1 Alnylam 不同化学修饰位点及组合示意图

表 5-1: Alnylam 化学修饰平台的迭代

平台	修饰方式	优势
STC	将 2'-OH 全部替换为 2'-F 或 2'-OMe, 反义链 3'末端 2 个磷酸二酯键替换为 PS	显著降低免疫反应、增加稳定性和半衰期
ESC	在 STC 的基础上提高了 2'-OMe 的比例, 在正义和反义链的 5'端各增加 2 个 PS	显著增强了药效, 并进一步降低副反应
Advanced ESC	维持与 ESC 相同的 PS 修饰, 进一步降低 2'-F 的比例	GalNac-siRNA 偶联物在肝脏中的暴露量显著提高
ESC+	进一步降低 2'-F 的比例, 并在反义链添加了一个无法与任何碱基对配对的乙二醇核酸 (GNA)	降低脱靶概率, 进一步提高了 RNAi 疗法的特异性和安全性

Alnylam 产品聚焦于遗传性疾病、心脏代谢疾病、传染病、中枢神经系统(CNS) 及眼部疾病领域。

		Genetic Medicines		Cardio-Metabolic Diseases	Infectious Diseases	CNS/Ocular Diseases	
		EARLY/MID STAGE (IND or CTA Filed-Phase 2)		LATE STAGE (Phase 2-Phase 3)	REGISTRATION/ COMMERCIAL ² (OLE/Phase 4/IS/registries)	COMMERCIAL RIGHTS	
ONPATTRO® (patisiran) ³	hATTR Amyloidosis-PN				●	Global	
AMVUTTRA® (vutrisiran) ⁴	hATTR Amyloidosis-PN				●	Global	
GIVLAARI® (givosiran) ⁵	Acute Hepatic Porphyria				●	Global	
OXLUMO® (lumasiran) ⁶	Primary Hyperoxaluria Type 1				●	Global	
Leqvio® (inclisiran) ⁷	Hypercholesterolemia				●	Milestones & up to 20% Royalties ⁹	
Patisiran	ATTR Amyloidosis-CM Label Expansion				●	Global	
Vutrisiran	ATTR Amyloidosis-CM			●		Global	
Fitusiran	Hemophilia			●		15-30% Royalties	
Cemdisiran (+/- Pozelimab) ⁹	Complement-Mediated Diseases			●		Global Milestone/Royalty	
ALN-TTRsc04	ATTR Amyloidosis	●				Global	
Belcesiran ¹⁰	Alpha-1 Liver Disease	●				Ex-U.S. option post-Phase 3	
ALN-HBV02 (VIR-2218) ¹¹	Hepatitis B Virus Infection		●			50-50 option post-Phase 2	
Zilebesiran (ALN-AGT)	Hypertension		●			U.S. 50-50; Ex-U.S. Royalties	
ALN-HSD ¹²	NASH		●			Royalty	
ALN-APP	Alzheimer's Disease; Cerebral Amyloid Angiopathy		●			50-50	
ALN-PNP	NASH		●			50-50	
ALN-KHK	Type 2 Diabetes		●			Global	

（图片来源：公司官网）

图 5-2 Alnylam 产品管线

2、 Ionis

Ionis 公司创立于 1989 年，是 ASO 药物研究和开发的领头羊。公司的核心技术平台为配体共轭反义技术（Ligand Conjugated Antisense, LICA），其原理是将配体与细胞表面受体特异性偶联，从而将药物递送至目标细胞和组织。除了 LICA 技术外，公司还有

2 个核心修饰技术（第 2 代化学修饰、第 2.5 代化学修饰），共同推动新一代 ASO 药物开发。



（图片来源：公司官网）

图 5-3 Ionis 化学修饰和递送的核心研发平台

表 5-2: Ionis 化学修饰平台的迭代

平台	修饰方式	优势
第 2 代修饰	采用了骨架 PS 修饰以及其核糖的 2' - MOE 取代修饰	提高了效能，增加了稳定性，减少了脱靶毒性
第 2.5 代修饰	一种核苷酸桥接修饰，通过使用 cEt 糖基取代，使核苷酸的第 2 和第 4 个碳原子之间桥连，从而形成双环核苷结构	进一步增强稳定性，且相比于第 2 代修饰其效能提高了约 10 倍

Ionis 公司基于自身的技术平台和阿斯利康、GSK、诺华等诸多大药企达成一系列合作，共同推进覆盖包括心血管、神经、呼吸系统、肿瘤、抗感染等在内的诸多领域的临床管线。

MEDICINES	INDICATION	PARTNER	PHASE 1	PHASE 2	PHASE 3
NEUROLOGICAL					
Eplontersen*	ATTRv-PN	Ionis/ AstraZeneca			*NDA Submitted
ION363	FUS-ALS	Ionis			
Tofersen**	SOD1-ALS	Biogen			**Under Regulatory Review
Zilganersen (GFAP)	Alexander disease	Ionis			
IONIS-MAPT _{Bz}	Alzheimer's disease	Biogen			
ION859 (LRRK2)	Parkinson's disease	Biogen			
ION464 (SNCA)	MSA & Parkinson's disease	Biogen			
ION541 (ATXN2)	ALS	Biogen			
ION582 (UBE3A)	Angelman syndrome	Biogen			
Tominersen	Huntington's Disease	Roche			
CARDIOVASCULAR					
Eplontersen	ATTR-CM	Ionis/ AstraZeneca			
Olezarsen	FCS	Ionis			
Olezarsen	SHTG	Ionis			
Pelacarsen	Lp(a) CVD	Novartis			
Fesomersen (FXI)	Clotting disorders	Ionis			
IONIS-AGT-L _{Bz}	Treatment-resistant hypertension	Ionis			
IONIS-AGT-L _{Bz}	Heart Failure	Ionis			
ION904 (AGT)	Treatment-resistant hypertension	Ionis			
SPECIALTY RARE					
Donidolorsen	HAE	Ionis			
Sapabursen	Polycythemia vera	Ionis			
OTHER MEDICINES					
Bepirovirsen	HBV	GSK			
IONIS-FB-L _{Bz}	IgA Nephropathy	Roche			
IONIS-FB-L _{Bz}	GA/AMD	Roche			
Cimdelirsen (GHR)	Acromegaly	Ionis			
ION224 (DGAT2)	NASH	Ionis			

(图片来源：公司官网)

图 5-4 Ionis 产品管线

3、 Sarepta

Sarepta 成立于 1980 年，专注于罕见病的 RNA 疗法和基因治疗，是杜氏肌营养不良症（DMD）领域领导者，目前有三款针对 DMD 的药物上市。Sarepta 的核心平台为基于 PMOs（磷酸二胺酸吗啉寡聚物）修饰的外显子跳跃技术，原理是让 pre-mRNA 在翻译时跳过发生突变的外显子，从而产生能够缓解 DMD 症状的抗肌萎缩蛋白。此外，Serapta 正在开发第二代 PPMOs 平台。

表 5-3： Sarepta 技术平台的迭代

平台	修饰方式	优势
PMOs 平台	使用吗啉代替 RNA 中的核糖	保持 PMO 与特定 RNA 序列正常结合的同时，也保持了高度抗降解性
第二代 PPMOs 平台	在 PMOs 基础上增加具有靶向功能的多肽	增强药物的组织渗透性

Program Name	Discovery/Preclinical	Clinical
RNA Targeted Therapies PPMO¹		
SRP-5051 (vesileteplirsen)	Duchenne	
Other Exon Targets ²	Duchenne	
Gene Therapy		
GALGT2 - Nationwide Children's	Duchenne	
GNT 0004 - Genethon	Duchenne	
SRP-9003 (bidridistrogene xeboparvovec)	LGMD2E/R4 β -sarcoglycan	
SRP-9004 (patidistrogene bexoparvovec)	LGMD2D/R3 α -sarcoglycan	
SRP-6004	LGMD2B/R2 Dysferlin	
Other LGMD Targets ³	LGMD	
Other Targets	Multiple	
Gene Editing		
CRISPR/CAS9 - Duke University	Duchenne	
CRISPR/CAS9 - Harvard University	Duchenne	

(图片来源: 公司官网)

图 5-5 Sarepta 产品管线

表 5-4: 小核酸行业国际巨头公司优势总结

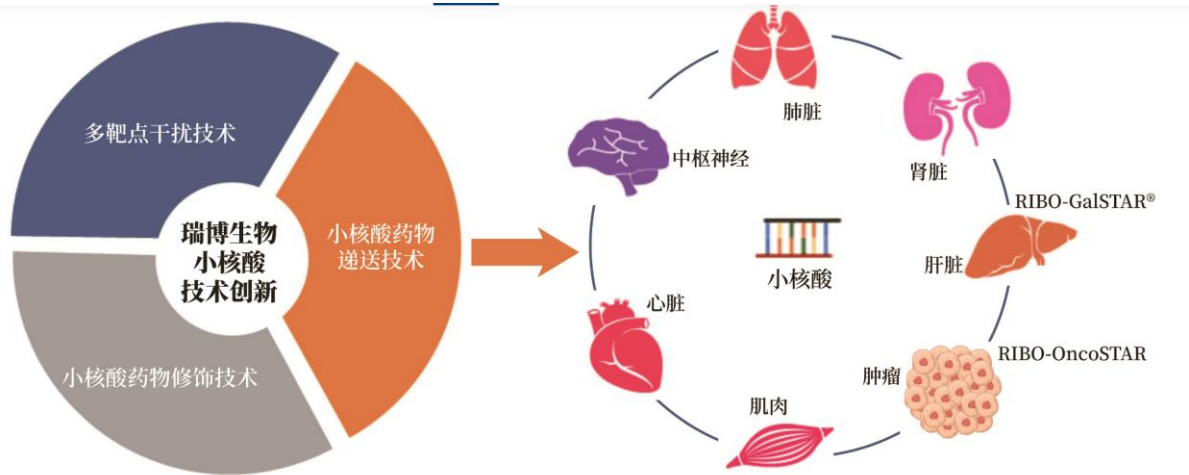
公司名称	成立时间	核心优势
Alnylam (美国)	2002 年	✓ 在递送技术上拥有 GalNac 和 LNP 两大技术平台 ✓ 在化学修饰方面, 发展了 ESC 和 ESC+化学修饰技术
Ionis (美国)	1989 年	✓ 拥有 LICA 技术平台, 而无需另外的递送系统, 有望突破肝靶向的局限性 ✓ 化学修饰技术已从第 2 代升级到了第 2.5 代
Sarepta	1980 年	✓ 在罕见病——杜氏肌营养不良症 (DMD) 领域发力

(美国)		✓ 拥有 PMO 技术平台，且第二代 PPMO 修饰技术正在快速推进
------	--	------------------------------------

(二) 国内重点小核酸药物公司及其核心技术优势

1、 瑞博生物

瑞博生物于 2007 年在苏州成立，专注于小核酸药物研究和开发。2013 年，瑞博生物从 Life Technologies Corporation（美国）引进小核酸递送技术，并在此基础上优化升级基于 GalNAc 的 RIBO-GalSTAR 肝靶向递送平台，目前公司已经获得中美等重要法域专利局对该技术的专利授权，并已有四款靶向肝脏的核酸药物进入临床阶段。此外，瑞博生物还自主研发了小核酸肿瘤靶向递送平台技术 RIBO-OncoSTAR，以及 RSC2.0 核酸修饰平台。



(图片来源：公司官网)

图 5-6 瑞博生物技术创新平台

表 5-5： 瑞博生物核心技术平台优势总结

核心平台	应用	优势
------	----	----

RIBO-GalSTAR	肝靶向递送	具有国际竞争水平的高度特异肝靶向和高效、长效特征
RIBO-OncoSTAR	肿瘤靶向递送	可用于多种肿瘤相关的靶向药物递送
RSC2.0	核酸修饰	该技术在保持小核酸活性的同时，可显著增强小核酸药物的稳定性，同时有效削弱或消除 siRNA 脱靶效应和/或免疫刺激性，提高靶向特异性

2012 年，瑞博生物从 Quark 公司（美国）引进了 RBD1007/QPI-1007。2017 年与 Ionis 公司开展合作，引进三款用于治疗代谢疾病和癌症的 ASO 药物管线。通过自主创新和国际合作打造了丰富的小核酸药物研发品种管线，覆盖了心血管和代谢、肝病、眼科疾病、罕见病和其他适应症等多个疾病治疗领域。

治疗领域	适应症	靶点	化合物	技术平台	权益	临床前	IND Enabling	IND	临床I期	临床II期	临床III期
 心血管和代谢性疾病	2型糖尿病	GCGR	RBD4988	ASO	大中华区						
	高脂血症	PCSK9	RBD7022	RIBO-GalSTAR®	全球						
	高脂血症	APOC3	RBD5044	RIBO-GalSTAR®	全球						
	血栓性疾病	FXI	RBD4059	RIBO-GalSTAR®	全球						
	高脂血症	ANGPTL3	RBD3045	RIBO-GalSTAR®	全球						
	高血压	AGT	RBD9079	RIBO-GalSTAR®	全球						
	糖尿病	未披露	RBD8070	RIBO-GalSTAR®	全球						
	脂代谢	未披露	RBD3075	RIBO-GalSTAR®	全球						
	高脂血症	未披露	RBD4094	RIBO-GalSTAR®	全球						
	痛风	未披露	RBD0066	RIBO-GalSTAR®	全球						
	乙肝	HBV-X	RBD1016	RIBO-GalSTAR®	全球						
 肝病	丁肝	HDV	RBD5089	RIBO-GalSTAR®	全球						
	NASH	HSO17B13	RBD1073	RIBO-GalSTAR®	全球						
	NASH	未披露	RBD5083	RIBO-GalSTAR®	全球						
	补体相关疾病	CC5	RBD7007	RIBO-GalSTAR®	全球						
 罕见病	补体相关疾病	CC3	RBD7143	RIBO-GalSTAR®	全球						
	脑胶质瘤	未披露	RBD8088	RIBO-OncoSTAR™	全球						
	HAE	未披露	RBD8076	RIBO-GalSTAR®	全球						
	血栓性疾病	未披露	RBD6096	RIBO-GalSTAR®	全球						
	炎症性疾病	未披露	RBD4086	RIBO-GalSTAR®	全球						
	炎症性疾病	未披露	RBD1087	RIBO-GalSTAR®	全球						
	遗传性疾病	未披露	RBD4084	RIBO-GalSTAR®	全球						
	NAION	Caspase 2	RBD1007	siRNA	大部分亚洲地区						
 眼科疾病	青光眼	Caspase 2	RBD1007	siRNA	大部分亚洲地区						

*NAION: 非动脉炎性前部缺血性视神经病变; *NASH: 非酒精性脂肪性肝炎; *HAE: 遗传性血管性水肿

(图片来源: 公司官网)
图 5-7 瑞博生物产品管线

2、 圣诺医药

圣诺医药于 2007 年成立于美国，目前在中美均设有总部。公司的核心优势在于开发了 PNP（多肽纳米颗粒）递送平台、GalNAc-RNAi 递送平台、PDoV-GalNAc 递送平台。

表 5-6： 圣诺医药核心技术平台优势总结

核心平台	应用	优势
PNP 递送平台	用于全身及局部给药	PNP 平台可以在同一纳米制剂中同时装入两个甚至多个针对不同靶基因的 siRNA，可以同时实现多靶点的治疗
GalAhead™ 递送平台	用于肝靶向递送	相比传统 GalNAc 平台除了具有更强的内涵体逃逸性，还具有双 siRNA 结合位点
PDoV-GalNAc 递送平台	用于改善 siRNA 的递送和释放到肝细胞	提高了细胞的吸收率，实现了多基因靶向，并提供了更高的效率

在研管线方面，目前圣诺医药自主开发多款小核酸药物，治疗领域广泛覆盖肿瘤、纤维化、医学美容、代谢和心血管疾病等。公司目前的核心候选产品 STP705/707 是由 PNP 递送的 TGF- β 1/COX2 siRNA 药物组合，该双靶点的产品已经覆盖肿瘤以及医学美容治疗领域。

肿瘤学											^
候选药物	靶向基因	适应症	递送平台	临床前	IND 准备	IND	I期	II期	III期	商业权	
STP705	TGF-β1/COX-2	isSCC	PNP-IT	美国						全球	
		BCC	PNP-IT	美国						全球	
STP707	TGF-β1/COX-2	多发性实体瘤	PNP-IV	美国						全球	

医学美容											^
候选药物	靶向基因	适应症	递送平台	临床前	IND 准备	IND	I期	II期	III期	商业权	
STP705	TGF-β1/COX-2	脂肪重塑	PNP-ID	美国						全球	

抗病毒物质											^
候选药物	靶向基因	适应症	递送平台	临床前	IND 准备	IND	I期	II期	III期	商业权	
RV-1730	SARS-CoV-2	新冠病毒疫苗	LNP 肌肉注射	美国						全球	

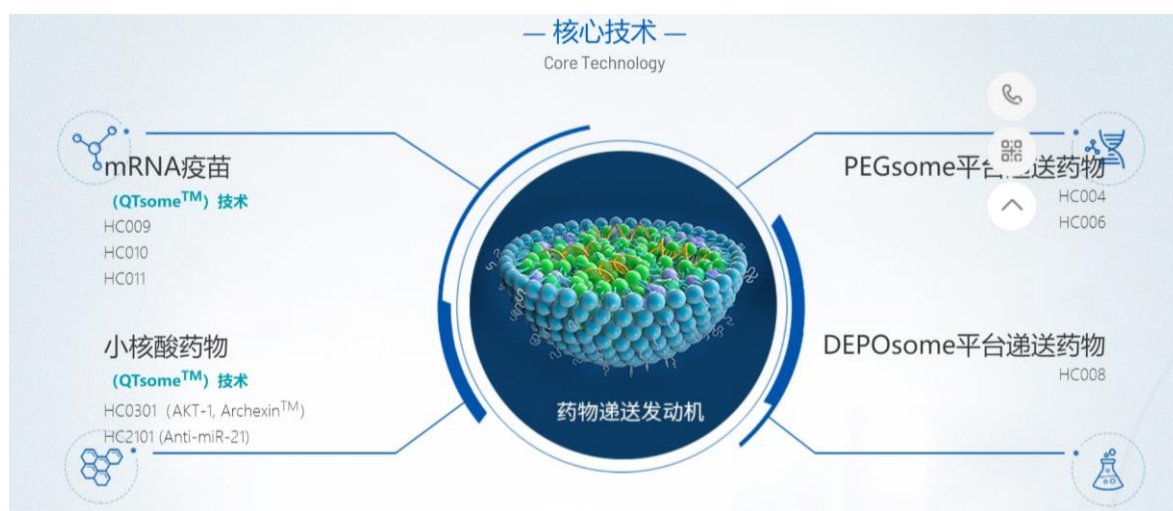
GalAhead™											^
候选药物	靶向基因	适应症	递送平台	临床前	IND 准备	IND	I期	II期	III期	商业权	
STP122G	因子XI	抗凝剂/血栓性疾病	GalAhead™ 皮下	美国						全球	
STP125G	APOC3	高胆固醇血症	GalAhead™ 皮下	美国						全球	
STP144G	补体因子B	补体介导相关疾病	GalAhead™ 皮下	美国						全球	
STP145G	补体C5	补体介导相关疾病	GalAhead™ 皮下	美国						全球	
STP146G	补体C3	补体介导相关疾病	GalAhead™ 皮下	美国						全球	
STP247G	补体CFB/C5	补体介导相关疾病	GalAhead™ 皮下	美国						全球	
STP251G	APOC3/TMPRSS6	血色素沉着症及高胆固醇血症	GalAhead™ 皮下	美国						全球	
STP152G	TTR (运甲状腺素蛋白)	ATTR 类淀粉沉积症	GalAhead™ 皮下	美国						全球	
STP136G	AGT	高血压	GalAhead™ 皮下	美国						全球	
STP237G	AGT/APOC3	高血压及高胆固醇血症	GalAhead™ 皮下	美国						全球	

(图片来源: 公司官网)

图 5-8 圣诺医药产品管线

3、 海昶生物

海昶生物于 2013 年在杭州成立，是一家专注于从事 mRNA 疫苗、小核酸药物递送、脂质体等纳米技术的开发的国家高新技术企业。海昶生物拥有自主知识产权的核酸药物递送系统 QTsome™ 的核心技术优势，在此基础上延伸和扩大平台，打造出国内一流的 mRNA 递送系统技术平台。



(图片来源：公司官网)

图 5-9 海昶生物生物技术创新平台

产品管线覆盖传染病预防、肿瘤免疫治疗、抗肿瘤、镇痛等领域。目前，公司拥有 6 个核酸相关药物在研，进展最快的是针对原发性肾癌的 HCO201。

核酸创新药管线						
项目代码	靶点	适应症	临床前研究	IND申报	临床I期	临床II期
HC0201	AKT-1	原发性肝癌				
HC0301	AKT-1	原发性肝癌				
HC2101	Anti-miR-21	非小细胞癌				
HC009	加强针	新冠疫苗				
HC010	变异株	新冠多价疫苗				
HC011	肿瘤新生抗原	抗肿瘤				

(图片来源: 公司官网)

4、中美瑞康

中美瑞康成立于 2017 年，专注于研发上调疾病细胞中治疗性基因表达的相关药物，主要是利用小激活 RNA (saRNA) 靶向并“启动”内源性基因的转录，恢复内源性蛋白质的天然功能。递送平台方面，公司拥有 SCAD（智能化学辅助递送）和具有自主知识产权的 GOLD 肝脏靶向递送技术。

表 5-7: 中美瑞康核心技术平台优势总结

核心平台	应用	优势
SCAD（智能化学辅助递送）	用于双链 RNA 的肝外（如中枢神经系统、心脏、肌肉、肺、眼部等）递送	可实现高效和持久小核酸药物肝外递送，能够实现广泛的组织分布、高效的细胞摄取和内吞体逃逸能力

GOLD 递送平台	用于肝靶向递送	可将一个或多个靶向分子与寡核苷酸偶联，可与 GaINAc 缀合技术相媲美
------------------	---------	--------------------------------------

中美瑞康的研发管线聚焦于目前尚无靶向治疗药物的疾病，包括单基因遗传病。目前已经布局了多样化的管线项目，涵盖中枢神经系统、肝脏、眼科和肿瘤等疾病治疗领域。



(图片来源：公司官网)

图 5-11 中美瑞康产品管线

5、 百奥迈科

瑞博生物	2007 年	完成 5 轮融资： A 轮、B 轮、C 轮、C+ 轮、E 轮	✓ 外部引进和自主创新相结合，快速打造了丰富的产品线 ✓ 基于 GalNAc 递送方法开发了独有的 RIBO-GalSTAR® 技术平台，在肝脏以外的递送系统研究取得了一定进展
圣诺医药	2007 年	完成 7 轮融资： A 轮、B 轮、C 轮、C+ 轮、D 轮、E 轮、IPO	✓ 独有的多肽纳米颗粒（PNP）递送平台及 GalNAc 技术平台 ✓ 基于 PNP 递送的 TGF-β/COX-2 双靶点 siRNA 药物的开发
海昶生物	2013 年	完成 5 轮融资： A 轮、B 轮、C 轮、C+ 轮、D 轮	✓ 拥有自主知识产权的核酸药物递送系统 QTsome™
中美瑞康	2017 年	完成 2 轮融资： A 轮、A+ 轮	✓ 全球领先的小激活 RNA（saRNA）技术 ✓ 拥有 SCAD（智能化学辅助递送）和具有自主知识产权的 GOLD 肝脏靶向递送技术
百奥迈科	2006 年		✓ 拥有完整的小核酸药物开发技术链以及多项专利
昂拓生物	2022 年	完成 1 轮融资： 种子轮	✓ 独特高效 siRNA 技术平台和双向调控蛋白表达的 ASO 技术平台

（资料来源：公开数据，具体可见企查查，空白部分无公开信息披露，截止日期 2023 年 9 月）

（三）小核酸药物相关技术研发学者现状

近年来，关于小核酸药物的靶点创新、化学修饰以及递送系统的研究层出不穷。基于中国国内院校学者的调研及文献报道，我们

发现国内学者研究的重点是发掘新型的递送系统。同时，由于我国小核酸行业刚处于起步阶段，相关学者的研究成果进入临床转化阶段的并不多。

表 5-9： 小核酸行业国内学者研发定位

单位及姓名	技术优势	应用范围	技术转化情况
北京大学，汤新景	开发了维生素 E 修饰的聚乙烯亚胺衍生物及其合成方法和应用，可用于核酸基因药物的包载和递送材料	递送载体	取得专利
	靶向双甘油酯酰基转移酶的 siRNA 及其应用	靶点/序列创新	取得专利
	靶向人类 $LT\beta R$ 基因的反义核酸及其应用	靶点/序列创新	取得专利
北京大学，杨振军	使用新型核苷脂材联合阳离子脂材包载核酸药物进行体内递送	递送载体	取得专利
	一种 G-四链核酸适配体的综合化学修饰方法	化学修饰	取得专利
北京大学，鲁凤民	采用基因编辑和 RNA 干扰技术高效抑制 HBV 复制		

国家纳米科学中心，丁宝全	DNA 纳米载体对小核酸（siRNA、ASO 及 mRNA）及小分子化药的靶向药物递送	递送载体	创立了杭州迪纳元昇生物科技有限公司
上海科技大学，李剑峰	开发全新 mRNA 递送平台——五元纳米粒（FNP）递送平台	递送载体	
清华大学，俞立	开发了适用于小核酸（siRNA、miRNA）递送的平台——工程化迁移体平台（E-migrasome）	递送载体	创办迈格松生物（已经历了两轮融资：天使轮、天使+轮）
中国医学科学院，杨先达	开发了靶向 OFA/iLRP 的核酸适配体	靶点/序列创新	取得专利
南方科技大学，李斌	自主研发了新型双组份脂样纳米自组装体（LLNs）可用于 RNA 的递送	递送载体	
复旦，魏刚	构建了一种类似章鱼结构的柔性多价 Penetratin（MVP）作为递送基因的载体	递送载体	
浙江大学，彭丽华	循环拉伸-阳离子脂质体系统显著提高核酸药物递送效率	递送载体	

（资料来源：各公司网站及公开资料整理，空白部分无公开信息，截止日期 2023 年 9 月）

六、专业术语解析

基因编辑

就是对目标基因及其转录产物进行编辑（定向改造），实现特定 DNA 片段的插入、删除，特定 DNA 碱基的缺失、替换等，以改变目的基因或调控元件的序列、表达量或功能。

外显子和内含子

基因中编码的序列称为外显子(exon)，外显子是基因中对应于信使 RNA 序列的区域；不编码的间隔序列称为内含子(intron)，内含子是在信使 RNA 被转录后的剪接加工中去除的区域。

启动子

是基因转录起始所必须的一段 DNA 序列，是基因表达调控的上游顺式作用元件之一。

开放阅读框（open reading frame, ORF）

是结构基因的正常核苷酸序列，从起始密码子到终止密码子的阅读框可编码完整的蛋白质，其间不存在使翻译中断的终止密码子。

核酸内切酶

是一类在中间切割核酸的水解酶，其作用可能产生两个或多个核酸片段。

核酸外切酶

是一种在其末端切割核酸链的水解酶。

参考文献

1. Zhang, M. and Y. Huang, siRNA modification and delivery for drug development. *Trends Mol Med*, 2022. 28(10): p. 892-893.
2. Migliorati, J.M., J. Jin, and X.B. Zhong, siRNA drug Leqvio (inclisiran) to lower cholesterol. *Trends Pharmacol Sci*, 2022. 43(5): p. 455-456.
3. Kulkarni, J.A., et al., The current landscape of nucleic acid therapeutics. *Nat Nanotechnol*, 2021. 16(6): p. 630-643.
4. 周海燕.反义寡核苷酸药物在精准治疗中的应用进展及其作用机制[J].精准医学杂志,2020,35(04):283-286+291.
5. Niemietz, C., G. Chandhok, and H. Schmidt, Therapeutic Oligonucleotides Targeting Liver Disease: TTR Amyloidosis. *Molecules*, 2015. 20(10): p. 17944-75.
6. Saliminejad, K., et al., An overview of microRNAs: Biology, functions, therapeutics, and analysis methods. *J Cell Physiol*, 2019. 234(5): p. 5451-5465.
7. Shang, R., et al., microRNAs in action: biogenesis, function and regulation. *Nat Rev Genet*, 2023.
8. Sun, H., et al., Oligonucleotide aptamers: new tools for targeted cancer therapy. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2014. 3(8): p. e182.
9. 王峻峰,谭曼曼,王颖等.核酸类药物的修饰和递送研究进展[J].浙江大学学报(医学版),2023,52(04):417-428.
10. Zhou, J. and J. Rossi, Aptamers as targeted therapeutics: current potential and challenges. *Nat Rev Drug Discov*, 2017. 16(3): p. 181-202.

11. Springer, A.D. and S.F. Dowdy, GalNAc-siRNA Conjugates: Leading the Way for Delivery of RNAi Therapeutics. *Nucleic Acid Ther*, 2018. 28(3): p. 109-118.
12. Neil, E.E. and E.K. Bisaccia, Nusinersen: A Novel Antisense Oligonucleotide for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2019. 24(3): p. 194-203.
13. Salmaninejad, A., et al., Common therapeutic advances for Duchenne muscular dystrophy (DMD). *Int J Neurosci*, 2021. 131(4): p. 370-389.
14. Hu, B., et al., Therapeutic siRNA: state of the art. *Signal Transduct Target Ther*, 2020. 5(1): p. 101.
15. Crooke, S.T., et al., Antisense technology: an overview and prospectus. *Nat Rev Drug Discov*, 2021. 20(6): p. 427-453.

行业图谱研究项目

一、项目目标和定位

行业图谱是科创金融研究中心基于科技成果转化研究的一项子课题，聚焦于科技成果这一核心要素，从技术链视角切入展开的研究项目。科技成果的转化需要对科技成果有清晰、准确、深刻的认识和理解，能够解析科技成果所包含的学术价值、社会价值、经济价值和人文价值等，从而探索科技成果的未来应用场景，以跨越从 0 到 1 的商业性转化，通过不断理解优化实现社会产业化，并最终成为科技推动社会发展的历史进程。

然而，由于科技天然具有强大的认知壁垒，其先进性、创新性的特点，使得科技成果面临非专业人士看不懂、不敢判断的知识窘境。在成果转化的操作路径中，执行者可分类为三方：成果供给方、成果接收方及连接双方的中介服务机构。除了成果供给方之外，成果接收方和中介服务机构都面临着知识窘境。成果供给方是科技成果的发明人、创造者，对科技成果的学术价值拥有深度认知，但缺乏商业经验和分析社会需求的能力，很难独立实现成果的成功转化；成果接收方是进行成果商业化、产业化的企业，对社会需求敏感，善于进行商业价值的探索，但由于不具备深厚的科研基础，不能对科技成果进行技术层面的准确分析和判断，影响执行效率；中介服务机构虽然具备政策分析、法律服务等领域的专业能力，但同样面临看不懂技术的知识窘境，导致出现无效推介、不合理的专利布局、未来的专利纠纷等潜在危机。这一需求的断层也间接性地影响经济学称之为成果转化“死亡之谷”时期的存在。因此，如何准确认识科技成果，正确判断科技成果的技术领先度，理解科技成果所处的行业地位和产业链发展格局，对于提高科技成果转化具有极其重要的价值。

本研究以国家十四五规划为导向，重点关注与国家战略需求发展相关的重大创新领域。集中在人工智能、量子信息、集成电路、生命科学、生物育种、空天科技、深地深海、现代能源等前沿领域。对基础科研方向进行应用场景的细分，将相关可转化

/转化中的科技成果进行技术链条的梳理，通过专业性的技术解构和解析，形成高逻辑性、易理解性的技术图谱；并在此基础上，对科技成果产业化应用现状进行行业研究和分析，以全球视野定位领先梯队中的科创企业和学术团队的技术实力。通过行业图谱的研究，不仅可以清晰定位高新科技企业的技术竞争力，而且能够对我国相关行业现状和未来方向有更准确的认识。既为科技成果转化提供了专业性知识体系支撑，也有助于指导城镇产业化发展布局、推动产业链融通创新、引导创业投资基金对“硬科技”的积极性及鼓励金融支持创新体系的建设。

二、研究方法

方法学上，行业图谱研究将进行学科领域分级细化，再对技术在应用场景方向上进行详细分级和解构：

（一）一级分类：从应用产业所属学科的角度，以国家十四五规划为导向，重点关注影响国家安全和全局的基础核心领域，包括人工智能、量子信息、集成电路、生命科学、生物育种、空天科技、深地深海、现代能源等。

（二）二级分类：对技术对象进行分类。比如生命科学中包括疫苗、新生物材料、细胞治疗、人工智能、基因技术等技术对象，择一进行技术应用方向分析和流程解析。

1、应用方向的技术流程全景

即对某一技术对象在一个应用方向上的技术流程全景图，从研发到生产、上市的全流程。如新药的研发生产及上市的整体概况图。

2、应用方向的技术产品细分类

对技术对象在此应用方向上所形成的产品种类进行细分，并提炼属性/功能的特点。比如机器学习和深度学习算法在多肽合成、虚拟筛选、毒性预测、药物监测和释放、药效团建模、定量构效关系、药物重定位、多药理和生理活性等药物发现过程。

3、应用方向上某一细分产品的技术开发流程

从上一级分类产品中选定一个细分产品，一般是现阶段技术发展最先进的产品，针对其所应用的场景相关技术开发/生产全流程进行解析和描述。比如：新药研发中蛋白质折叠和蛋白质相互作用的人工智能预测技术，其生产流程及其中核心技术环节。

4、领先级国际科创企业及学者团队定位

将国际国内最领先的科创企业进行技术平台和产品性能的比较分析，并将其所具备的技术优势定位于上述图谱中。将国内外学者团队的领先性研究成果/转化状态进行分析，并定位于上述图谱中。比如：国际先进的自动驾驶企业如 Waymo、Cruise、Mobileye、Luminar 的优势技术平台。

三、研究报告形式

行业图谱以结构化脑图为基础形式，辅以文字报告进行解释说明。文字报告的内容框架包括：

概览：概述图谱传递的信息内容、解答的技术问题和目的。

科学背景简述：描述图谱行业背景、技术流程、关键技术平台和竞争点的细节、技术应用的例证及国内外行业发展现状，对图谱做详细内容的补充说明。

专业术语解析：针对重点专业术语进行概念解释。

参考文献。

免责声明

本报告由清华大学五道口金融学院科创金融研究中心（以下统称“研究中心”）编写。本报告仅供研究使用，并非为提供咨询意见而编写。本报告中的信息均来源于本研究中心认为可靠的已公开资料，但研究中心及其关联机构对信息的准确性及完整性不做任何保证。本报告的版权仅为研究中心所有，如需转载，请注明本文为本研究中心的著作。