



医药健康行业研究

买入（维持评级）

行业专题研究报告

证券研究报告

医药组

分析师：甘坛煥（执业 S1130525060003） 联系人：刘创

gantanhuan@gjzq.com.cn

liuchuang@gjzq.com.cn

前瞻布局小核酸黄金赛道，把握“技术突破+商业兑现”双主线

投资逻辑

技术成熟与产业拐点共振，小核酸赛道将迎黄金发展期。1) 突破微创新、掀起第三波制药新浪潮。小核酸药物凭借其能从基因层面源头干预疾病的独特机制、以及更长的用药周期，突破了传统小分子和抗体药物在靶点选择上的局限性等不足。随着海外小核酸领军药企的部分化学修饰、递送系统等相关核心专利陆续到期，全球小核酸领域追赶者正加速推进药物创新研发、该赛道有望进入快速发展通道。2) 研发与商业化提速。全球小核酸药物上市节奏显著加快，2016 年后上市产品数量占比超 80%。另外近些年，涉及小核酸的 BD 合作日益活跃，跨国药企（MNC 如诺华、赛诺菲等）纷纷重金布局，标志着赛道技术价值和商业价值获得全球顶级药企背书，极大提升了整个赛道的关注度和成熟度、小核酸产业有望迎来全面爆发。3) 适应症拓展打开赛道市场天花板：小核酸药物的开发适应症正从罕见病成功迈向慢性病、中枢神经系统疾病（CNS）等广阔市场，如 Leqvio（降血脂）、AMVUTTRA（ATTR-CM）、Olezarsen（sHTG）等重磅产品的成功开发与商业化，证明了小核酸在患者基数巨大的慢病领域、CNS 领域的治疗潜力和商业价值。随着适应症开拓带来的市场扩容，据顶级跨国药企诺华预测，小核酸赛道市场空间未来有望达到 300 亿美金左右。

海外小核酸巨头商业化持续提速，平台迭代有望实现多组织靶向。1) Alnylam 作为 RNAi 疗法全球领军者，目前拥有 6 款获批产品及 18 款在研管线，覆盖罕见病、心血管及神经系统疾病等领域。商业化上，2025 年中报，公司上调全年收入指引，由原先的 20.50-22.50 亿美元上调至 26.50-28.00 亿美元，同比增速由 26%-39%上调至 59%-68%，其中 AMVUTTRA 因 ATTR-CM 适应症获批成为增长核心。研发上，Alnylam 目标 2030 年解决所有主要组织递送挑战。2) Ionis 目前有 22 款在研管线聚焦神经、心脏等领域。商业化上，其核心管线 Olezarsen 针对严重高甘油三酯血症（sHTG）的 III 期数据优异，计划 2025 年底提交上市申请，该药有望覆盖的 300 万美国 sHTG 患者将，助力 Ionis 商业化收入提速。另外，Ionis 未来三年还有 Bepirovirsen（HBV）、Pelacarsen（CVD）等大适应症产品将陆续上市。3) Arrowhead 计划通过“20in25”战略推进 20 款药物进入临床或上市，覆盖心脏代谢、肺、肝脏等多领域。研发上，其专有 TRIM™ 递送平台，可通过优化靶向配体、连接器等组件，实现肝脏、肺、肌肉等多组织精准靶向。

国内小核酸药企锋芒初露，紧跟全球浪潮蓄势待发。1) 研发热情高涨，临床进展加速。国内药企在小核酸领域布局活跃，2025 年中国新进入临床的小核酸药物数量已超过美国。研发管线覆盖乙肝、心血管代谢、肿瘤、罕见病等多个领域，显示出强大的创新活力。2) 技术平台逐步构建，BD 交易取得突破。国内企业如瑞博生物（RiboGalSTAR）、船望制药（RADS 平台）、圣诺医药（PNP/GaINAc 平台）等已建立起自主知识产权的技术平台。2025 年以来迈威生物、船望制药、靖因药业等公司与 Kalexo Bio、诺华、CRISPR Therapeutics 等海外药企达成高额 BD，标志国内小核酸研发实力和创新价值获得全球顶级 MNC 的认可，打开国际空间。3) 上市药企积极布局，未来可期。石药集团、君实生物、信达生物、前沿生物、信立泰、圣诺医药、腾盛博药、悦康药业等上市公司通过自研或合作，推进其小核酸管线陆续进入临床阶段。国内产业生态已初步形成，为未来国内小核酸药物的商业化落地、以及加速产业化奠定了基础。

投资建议

国内小核酸药物领域在 2025 年迎来爆发式发展，不仅在临床进展上成果丰硕，更在对外授权（BD）合作上取得历史性突破，标志着中国小核酸企业的技术实力和管线价值获得全球顶级 MNC 的认可。我们建议从以下两个维度布局国内小核酸赛道的投资机会：1) 重点关注拥有自主核心技术平台、具备全球竞争力，且是在非罕见病或非肝病适应症有管线布局的稀缺标的；2) 关注小核酸管线国际化前景明确的创新药企，挖掘相应管线的潜在国际合作机会。

风险提示

专利侵权风险，新药研发失败的风险，竞争格局恶化的风险，行业政策变动风险。



内容目录

技术趋势：小核酸将从上游解决病因，有望掀起第三波制药新浪潮.....	5
突破：降低给药频次、拓宽成药靶点空间，小核酸有望掀起第三波制药新浪潮.....	5
机制：ASO 及 siRNA 技术路线相对更成熟，2016 年起 NADs 药物上市进度显著提速.....	7
壁垒：化学修饰与递送系统为关键技术，专利问题成为市场关注焦点.....	11
产业趋势：商业爆发前夕，小核酸药物上市加速、市场空间广阔.....	16
小核酸技术成熟度显著提升，临床开发进度加速.....	18
罕见病诞生大单品，适应症拓宽有望进一步打开市场空间.....	20
多家跨国药企逐鹿小核酸赛道，MNC 背书、赛道价值凸显.....	22
小核酸产业链中游企业数量多，虽大部分为未上市企业、但需关注国内 BD 机会.....	25
未上市标的小核酸布局繁荣，有望带动国内整体小核酸开发水平提升.....	26
海外：小核酸巨头商业化持续提速，平台迭代有望实现多组织靶向.....	27
Alnylam: RNAi 疗法全球先驱，目标在 2030 年解决所有主要组织递送挑战.....	27
Ionis: ASO 疗法全球先驱，已与 AZ、Roche 等多家 MNC 达成合作.....	31
Arrowhead: TRIM™平台驱动多组织靶向，合作构建管线生态.....	34
国内：小核酸布局锋芒初露，紧跟全球浪潮蓄势待发.....	36
前沿生物：siRNA 分子蓄势待发，25 年末有望陆续进入临床.....	39
腾盛博药：多管齐下解决乙肝，Elebsiran 近期迎来多项读数里程碑.....	39
悦康药业：国内首个 ASO 药物完成 IIa 期临床，平台高筑核酸药物开发护城河.....	40
圣诺医药：RNAi 技术抗肿瘤领先药企，STP705 即将进入 IIb/III 期关键性试验.....	41
其他药企：石药集团小核酸产品陆续进入临床，君实生物、信达生物通过合作加紧布局.....	42
风险提示.....	42

图表目录

图表 1：继小分子及抗体药物之后，小核酸有望掀起第三波制药技术浪潮.....	5
图表 2：相较于小分子及抗体药物，小核酸的核心优势在于较低的给药频次.....	5
图表 3：新药研发过程中，药企的靶点选择呈现内卷趋势.....	6
图表 4：过去十年间，当年进入研发的新靶点数量不断下滑.....	6
图表 5：突破微创新，基于 RNA 疗法开发的核酸药物一般具有更广阔的靶点选择.....	7
图表 6：核酸药物按机制可以分为三类，各类作用机制各有差异.....	7
图表 7：不同的核酸药物类别靶向不同细胞分子.....	8
图表 8：不同核酸药物类别的结构及长度存在差异.....	8
图表 9：ASO 与 mRNA 结合并募集 RNaseH 来切割 mRNA.....	8



图表 10:	ASO 通过空间位阻调节转录并影响前体 mRNA 特异性剪接.....	8
图表 11:	siRNA 可通过阻断 mRNA 翻译来诱导基因沉默.....	9
图表 12:	miRNA 可同时识别和调节多个靶标 mRNA 的表达.....	9
图表 13:	saRNA 通过激活机制为基因调控提供了新视角.....	9
图表 14:	适配体依靠其独特的三维构象, 特异性识别和结合靶分子.....	10
图表 15:	自 1998 年第一款 NADs 上市以来, 后续上市的 NADs 多数为 ASO 及 siRNA 药物.....	10
图表 16:	小核酸药物开发面临众多技术壁垒, 其中修饰与递送是关键.....	11
图表 17:	与未修饰的核酸药物相比, 修饰的变体表现出增强的酶降解耐药性和对靶分子的亲和力增强.....	12
图表 18:	小核酸化学修饰经历四代, 每次迭代均伴随着疗效和安全性的显著改善.....	12
图表 19:	小核酸化学修饰技术部分已经专利到期或面临专利即将到期.....	13
图表 20:	小核酸递送系统不止 LNP 和 GalNAc, 差异化递送系统正蓬勃发展.....	13
图表 21:	LNP 递送体系由脂质双层构成的纳米级囊泡.....	14
图表 22:	LNP 递送系统在小核酸药物递送扮演重要角色.....	14
图表 23:	Arbutus 的 LNP 核心专利即将到期.....	14
图表 24:	GalNAc 递送系统核心是对小核酸药物的偶联后递送.....	15
图表 25:	小核酸递送平台不止 GalNAc 系统.....	15
图表 26:	偶联是 AOC 技术核心, 但目前 AOC 已可通过多种技术途径实现抗体与小核酸偶联.....	16
图表 27:	药明合联在 1H25 完成 XDC 分子的早期研究中, AOC 占比约 20%.....	16
图表 28:	相较于其他制药技术, 小核酸正逐步进入快速发展阶段、赛道有望迎重大突破.....	17
图表 29:	小核酸药物上市进度加速.....	18
图表 30:	全球当年新进入临床小核酸数量节节攀升.....	19
图表 31:	中国 2025 当年新进入临床小核酸数量超过美国.....	19
图表 32:	全球小核酸创新药企投融资事件数高峰期在 2020-2021 年.....	19
图表 33:	中国小核酸创新药企投融资事件数高峰期在 2020-2022 年.....	19
图表 34:	19-20 年投融资高峰助力近些年全球小核酸临床增加.....	20
图表 35:	19-20 年投融资高峰助力近些年中国小核酸临床增加.....	20
图表 36:	2023 年起小核酸赛道 BD 逐渐活跃.....	20
图表 37:	全球小核酸 BD 交易多为境外交易, 目前中国药企小核酸 BD 数量水平不高.....	20
图表 38:	Nusinersen 销售峰值超 20 亿美金.....	21
图表 39:	AMVUTTRA 销售节节攀升, 接近 10 亿美金.....	21
图表 40:	Inclisiran 作为首款突破慢病的小核酸药物, 销售规模增长迅速.....	21
图表 41:	小核酸药物布局适应症向慢病及肿瘤扩展, 伴随患者基数增加、后续市场空间有望打开.....	22
图表 42:	Novartis 通过外部合作 (BD+并购)、及自研, 构建心血管、神经科学、肝病等领域的丰富小核酸药物管线.....	22
图表 43:	Novartis 的 xRNA 关系以 CRM 为核心, 重点布局神经领域.....	23



图表 44:	Novartis 广泛布局小核酸管线, 对应的全球潜在市场规模约为 300 亿美金.....	23
图表 45:	Sanofi 双管齐下, 通过自身及健赞生物制药布局小核酸.....	24
图表 46:	众多 MNC 逐鹿小核酸赛道, 跨国药企背书、小核酸赛道价值凸显.....	25
图表 47:	小核酸产业链中游的药品研发环节累积数量丰富的创新药企.....	25
图表 48:	瑞博生物以 RiboGalSTAR 肝靶向为基础, 广泛布局慢病领域.....	26
图表 49:	船望制药在乙肝、心血管疾病领域布局的 siRNA 进度领先.....	27
图表 50:	Alnylam 管线丰富, 已有 6 款商业化产品及 18 款不同阶段的在研产品.....	27
图表 51:	Alnylam 的 Q2 罕见病板块同比增长 24%.....	28
图表 52:	Alnylam 的 Q2 TTR 板块同比增长 77%.....	28
图表 53:	ATTR-CM 已经成为 AMVUTTRA 药物增长的核心动力, 大单品潜力出现.....	29
图表 54:	HELIOS-B 临床显示 AMVUTTRA 的良好疗效.....	29
图表 55:	Alnylam 的脂质纳米颗粒 (LNP) 递送系统.....	30
图表 56:	Alnylam 的 GalNAc 递送系统.....	30
图表 57:	Alnylam 的 C-16 递送系统打开 RNAi 肝外靶向治疗新空间.....	30
图表 58:	Alnylam 于 25H2 仍有多项临床进展及数据读出的里程碑.....	31
图表 59:	Ionis 通过自研与 BD 合作加速小核酸管线开发.....	32
图表 60:	Olezarsen 在针对严重 sHTG 患者的关键研究中显著降低甘油三酯和急性胰腺炎.....	33
图表 61:	Ionis 未来三年将迎来多款小核酸产品上市.....	33
图表 62:	Ionis 储备多种偶联递送策略, 可通过不同配体实现对不同器官的递送.....	34
图表 63:	25H1-26E, Ionis 有望达成多项临床及监管里程碑, 进一步催化行业高关注.....	34
图表 64:	Arrowhead 围绕心脏代谢、肝脏、肺、神经肌肉等组织实现广泛的靶向与布局.....	35
图表 65:	TRiM™ 能将 RNAi 特异性地递送到不同组织中, 实现治疗不同类型疾病的目的.....	36
图表 66:	TRiM™ 平台已显示出应用于多个组织的潜力.....	36
图表 67:	2025 年年初至今国内小核酸药物临床进展成功丰富.....	37
图表 68:	部分上市药企的小核酸管线布局阶段.....	37
图表 69:	部分上市药企密集布局心血管疾病等慢病.....	37
图表 70:	国内上市药企加紧布局小核酸赛道, 相关管线锋芒初露.....	38
图表 71:	前沿生物的 siRNA 分子聚焦慢性病治疗领域.....	39
图表 72:	采用联合疗法, 腾盛博药以多管齐下的方式解决复杂疾病的异质性.....	40
图表 73:	腾盛博药的 Elebsiran 多项乙肝治疗 2b 期研究将确定注册申报的最佳治疗方案.....	40
图表 74:	圣诺医药是全球首家在抗肿瘤领域取得 II 期积极临床数据的 RNA 疗法头部药企.....	41
图表 75:	STP705 对治疗 NMSC 的多种分子、细胞和组织机制可产生异质性影响.....	42

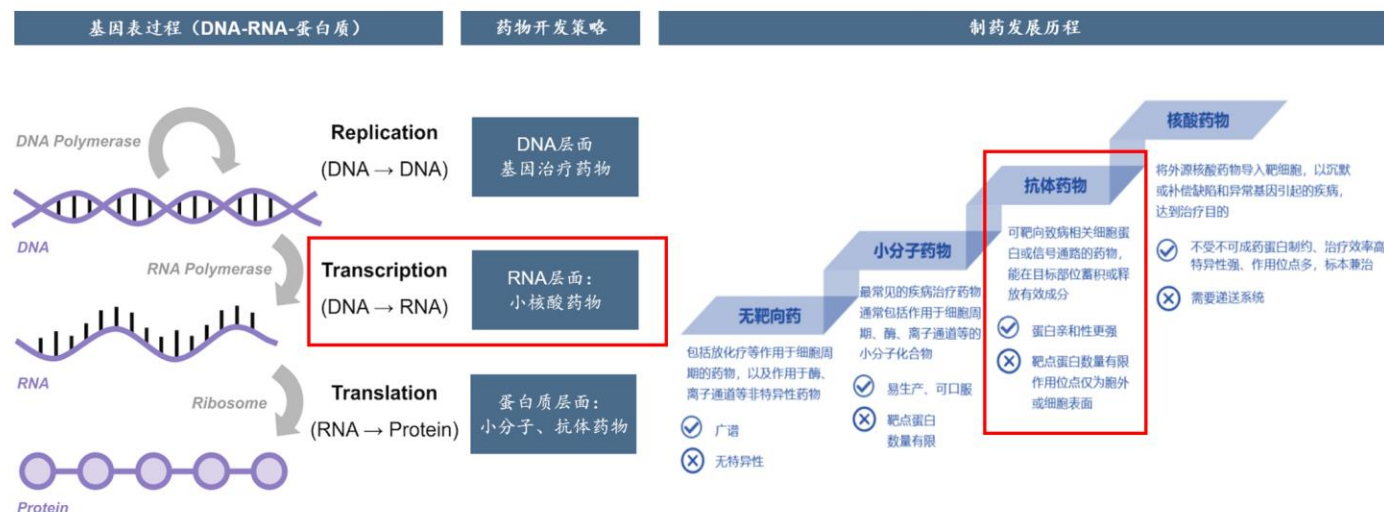


技术趋势：小核酸将从上游解决病因，有望掀起第三波制药新浪潮

突破：降低给药频次、拓宽成药靶点空间，小核酸有望掀起第三波制药新浪潮

从疾病源头干预，核酸药物兼具“治标治本”功能。核酸药物是一种从基因转录后、蛋白质翻译前阶段进行调控的治疗方法。不同于传统的小分子或者单抗药物，核酸药物(NADs)成分由特定序列的核苷酸构成，可利用核酸分子的翻译或调控功能从疾病源头进行干预，与传统药物相比兼具“治标治本”功能，即可克服传统的小分子及抗体药物只能调节蛋白质的功能、但不能从上游解决蛋白质的产生的难题。

图表1：继小分子及抗体药物之后，小核酸有望掀起第三波制药技术浪潮



来源：Biological Modeling, 丁香通, 医药魔方, 沙利文, 国金证券研究所

- 核酸药物(NADs)相较于传统小分子及抗体药物优势明显。与传统的小分子化学药和重组蛋白类药物相比,核酸药物(尤其是寡核苷酸药物)具有治疗效率高、特异性强、药物毒性小和应用领域广等诸多优点。且由于核酸药物的靶点是致病基因,因此也能够为目前无法治愈的严重遗传性疾病提供开创性的治疗思路。

图表2：相较于小分子及抗体药物，小核酸的核心优势在于较低的给药频次

特性	小分子	抗体	寡核苷酸治疗	
			ASO	siRNA
分子质量	大约200-500 Da	大约150000 Da	6000-10000 Da	12000-13300 Da
制造方式	化学合成	基于哺乳动物细胞生物加工	化学合成	化学合成
理化性质	清晰明确	复杂/异质性	清晰明确	清晰明确
作用部位	细胞内外	细胞外	细胞内外	细胞内外
选择效力	通常选择性较低但有效	选择性高且有效	高选择性且有效	高选择性且有效
细胞内递送	一般较好	不常见	通过内吞且效果优异	有限且需要封装或偶联
给药途径	主要是口服	主要是静脉、皮下和肌肉注射(i.m.); 无法口服	一般静脉(i.v.)、皮下(s.c.)、鞘内(IT)、玻璃体内注射(IVT), 无法口服	一般静脉、皮下、玻璃体内注射, 无法口服
给药频次	每日	低频, 周度至月度	低频, 周度至月度	低频, 周度至季度甚至半年度
生物利用度(BA)	一般较好	适合静脉、肌肉注射: 50-100%	适合皮下注射: 50-100%	/
Tmax (静脉/皮下注射)	/	1-8天	0.25-5h	/
分布量(V _d)	一般较高, 分布于器官与组织	较低, 通常仅限于血浆或细胞外液	高; 广泛分布于肾脏和肝脏	广泛分布于肾脏和肝脏
代谢情况	主要通过细胞色素(P450)(CYP)和II相酶	分解代谢为肽或氨基酸	通过核酸酶生成更短的寡核苷酸(ONs)	通过核酸酶生成更短的寡核苷酸(ONs)
排泄	主要通过胆汁和尿液排出	有限	主要通过尿液排除	主要通过尿液排除
清除率(CL)	按线性清除	较慢	由于分布到组织, 血浆CL快速; 从组织中缓慢清除	相较于ASO更快的清除
半衰期(T _{1/2})	时间短, 通常几个小时到一天	时间长, 几天到一周	时间长, 两周到半年	比ASO短, 最多几天
免疫原性	无	有免疫原性, PK和PD的风险很高	有免疫原性, PK和PD的风险很低	长
药效学(PD)	一般很短	长	长	长
药物间相互作用(DDI)	高	不常见	通过与CYP、转运蛋白和PPB相互作用, 风险非常低	低
脱靶毒性	高	不常见	低	低

来源：Clinical and Translational Science, 国金证券研究所

注：Tmax: time to reach the maximum plasma concentration, 达到最大血浆浓度时间。

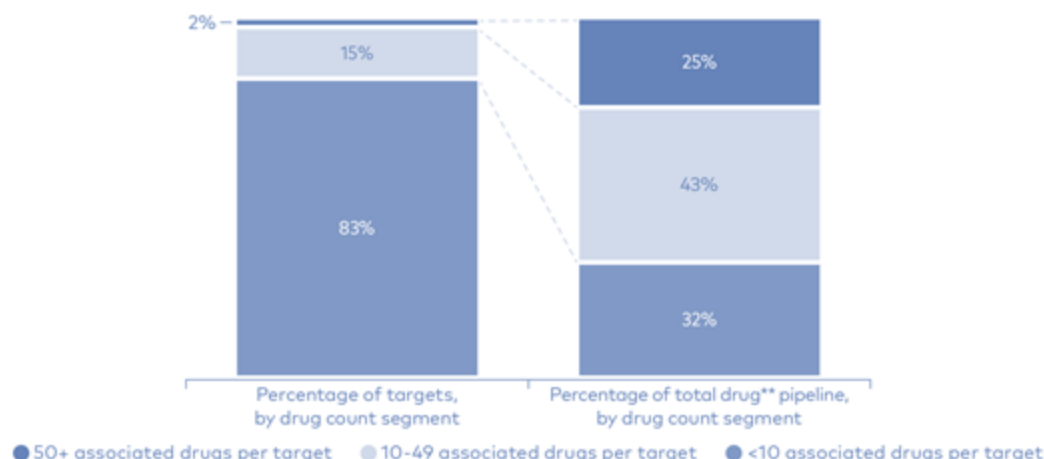
核酸药物(NADs)将有效弥补小分子和抗体药物“难成药”的痛点。目前,大多数获批临床开发的疗法是小分子药物或蛋白质/抗体生物制剂,但以上两类药物在开发时会存在较大



痛点：1) 小分子药物的靶向性增强是在开发过程中亟需攻克的难点；2) 许多疾病被认为使用生物大分子抗体是“无法成药”的。因此，目前在生物制药行业中，药企在临床靶点选择上正变得越来越谨慎，即过度聚焦于少数特征明确的靶点、造成创新“内卷”。然而，以上的挑战一定程度上可以使用核酸疗法来解决。

- 靶点内卷，生物作用机制同质化问题凸显。在所有活跃的研发靶点中，约 2%（共 38 个靶点）对应着 50 种及以上的药物。尽管这 38 个高度开发的靶点在总靶点数量中占比极小，但它们却占据了整个临床前和临床研发管线的约四分之一，这一现象凸显出少数生物作用机制领域存在严重的研发扎堆问题。

图表3：新药研发过程中，药企的靶点选择呈现内卷趋势



来源：L.E.K. Consulting, Citeline Pharamaprojects, PitchBook Data Inc., 国金证券研究所

- 每年进入研发管线的新靶点数量大幅下降。从十年前的约 100 个降至 2024 年的仅 30 个，但早期创新的下滑并非因为在研新药数量不足或早期风险投资减少：1) 事实上，整体研发管线规模几乎翻了一倍，2015 年约有 1.1 万个活跃的药物项目，但到 2024 年底已增至约 2.1 万个（这一数据已考虑了产品上市、项目暂停和终止的情况）；2) 与此同时，早期生命科学公司的 A 轮融资稳步增长，过去 10 年平均年增长率约为 18%，且获得投资的公司数量虽有所减少，但单个公司的平均投资额却在增加。因此，靶点“内卷化”的核心因素之一是“目前仅有一小部分人类的基因组被成功药物化”。

图表4：过去十年间，当年进入研发的新靶点数量不断下滑

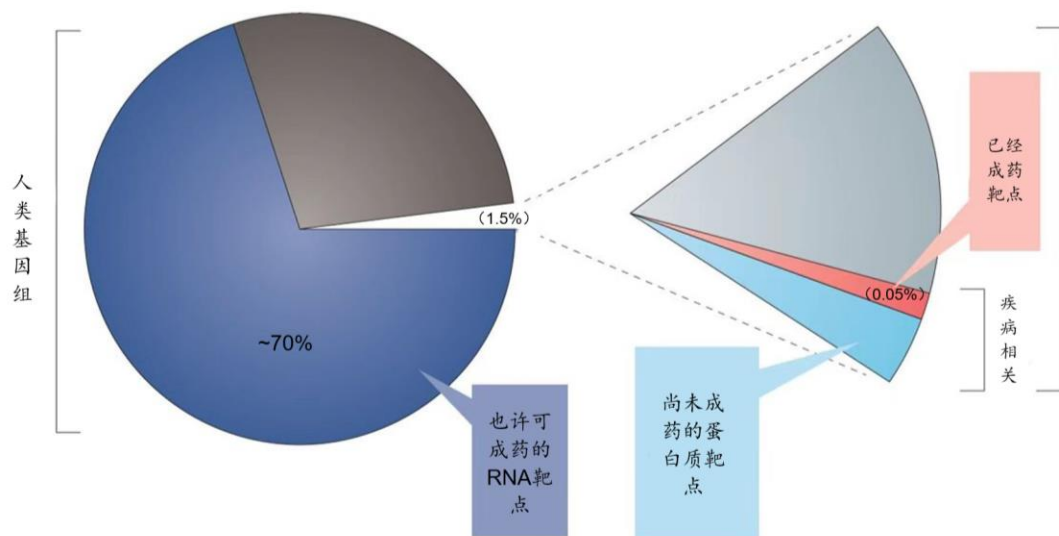


来源：L.E.K. Consulting, Citeline Pharamaprojects, PitchBook Data Inc., 国金证券研究所

- 突破微创新，核酸药物(NADs)大有可为。人类基因中仅有 1.5%的基因为编码基因组、且能够被翻译成蛋白质（合约 20000 种），但仅 0.2%可翻译为蛋白质的基因组（2000-3000 种蛋白质）与疾病相关，同时 0.05%的基因组实现靶点成药。因此，目前小分子及抗体药物仅能针对极有限蛋白靶点实现药物开发，在此背景下，大部分的基因组则无法实现成药。但用于转录的 RNA（蛋白质形成的上游）比能够翻译出来的蛋白质更多，包括能编码 RNA 及非编码 RNA 也都可以成为药物作用的靶点，最终，基于 RNA 疗法开发的核酸药物会有更广阔的靶点选择。



图表5: 突破微创新, 基于 RNA 疗法开发的核酸药物一般具有更广阔的靶点选择



来源: Nature Reviews Drug Discovery, 国金证券研究所

机制: ASO 及 siRNA 技术路线相对更成熟, 2016 年起 NADs 药物上市进度显著提速

核酸药物 (NADs) 根据其作用机制大致可分为三类。1) 包括靶向核酸的 NADs, 通过促进或抑制翻译来调节蛋白质表达, 主要涉及反义寡核苷酸 (ASO)、小干扰 RNA (siRNA)、微小 (miRNA)、小激活 RNA (saRNA) 和 CRISPR/Cas 系统组成, 该系统能够对基因组 DNA 进行精确的基因编辑。2) 包括靶向蛋白质的 NADs, 以适配体 (Aptamer) 为主。与第一类 NADs 不同, 适配体可以直接、特异性地与靶蛋白结合, 通过提供靶向机制, 其功能与抗体类似。3) 表达蛋白质的 NADs, 如体外转录的 mRNA, 它可以在体内产生特定的蛋白质来发挥生物活性。

- mRNA 技术在 COVID-19 流行期间大放异彩。在 2020 年全球公共卫生事件期间, mRNA 疫苗获得了快速的发展, 其中辉瑞的 BNT162b2 疫苗获得了 FDA 的紧急授权, 成为第一个获准用于人体的 mRNA 药物; 一周后 Moderna 疫苗 mRNA-1273 也被授权在美国使用, 两款 mRNA 疫苗的成功商业化掀起全球范围内针对 mRNA 药物的开发热潮。mRNA 疫苗除了在感染性疾病中的具有较好应用, 目前也在抗肿瘤领域具有较大探索前景。

图表6: 核酸药物按机制可以分为三类, 各类作用机制各有差异

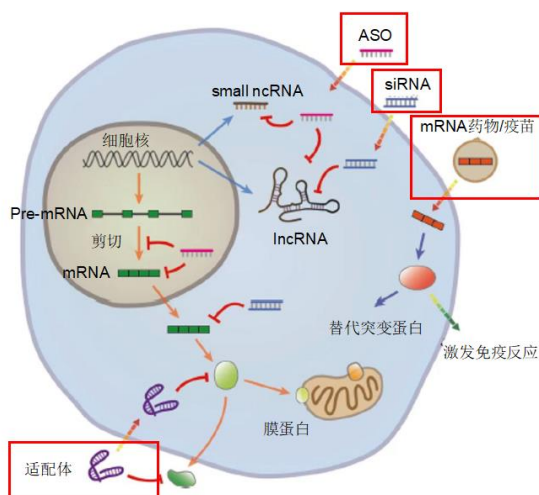
	ASO	siRNA	miRNA	saRNA	RNA适配体	mRNA
作用机制	抑制致病性RNA活性			激活基因活性	调控蛋白质活性	编码治疗性蛋白或抗原
靶点	mRNA			DNA	蛋白质	视应用场景而定
关键技术	基因治疗	序列设计/结构修饰/优化		核酸合成	纯化	生产
	稳定性增强技术			递送技术		

来源: 中国生物工程杂志, 国金证券研究所

除了 mRNA 之外的 NADs 结构长度都相对较短, 因此可统称为小核酸 (或寡核苷酸, 一般包含十几到几十个碱基对的寡核苷酸序列), 其中 ASO 及 siRNA 已经成为小核酸领域发展最快和相对成熟的技术。



图表7：不同的核酸药物类别靶向不同细胞分子



来源：Nature，国金证券研究所

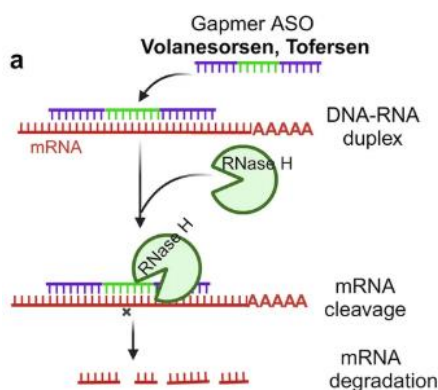
图表8：不同核酸药物类别的结构及长度存在差异

机制	类别	结构	长度 (nt)	领先企业
抑制	ASO	ssDNA	13-30	Ionis, Nippon Shinyaku
	siRNA	dsRNA	20-30	Alnylam, Dicerna, Quark
激活	saRNA	dsRNA	20-30	MIENA
	miRNA mimic	dsRNA	20-30	Mirna, miReven
替代	mRNA	ssRNA	hundreds to thousands	BioNTech, Moderna

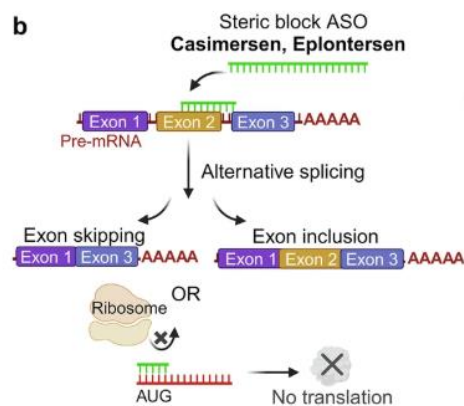
来源：Cancers，国金证券研究所 注：ssDNA，单链 DNA； dsRNA，双链 RNA，ssRNA，单链 RNA。

- 反义寡核苷酸 (ASO) 是人工合成的单链寡核苷酸链。ASOs 的作用机制主要包括：核糖核酸酶 H (RNase H) 介导的降解(或称沉默)和空间位阻机制。1) 沉默：RNase H 依赖性 ASO 与互补的 mRNA 结合，募集 RNaseH 来切割 mRNA，从而阻断靶基因的翻译。这导致靶蛋白合成的抑制或减少。2) 位阻：通过空间位阻实现调节转录，影响前体 mRNA 的特异性剪接并选择性地改变特定蛋白质的表达。即 ASO 剪接开关寡核苷酸，通过跳过或包含外显子来调节功能性靶基因表达，即 ASO 可以通过靶向和掩盖靶 mRNA 的 AUG 起始密码子来破坏翻译启动。ASO 针对一个靶点，通常只需要设计一条最优序列即可，虽然 ASO 需要化学修饰增强稳定性，但技术路线相对成熟和直接。

图表9：ASO 与 mRNA 结合并募集 RNaseH 来切割 mRNA



图表10：ASO 通过空间位阻调节转录并影响前体 mRNA 特异性剪接



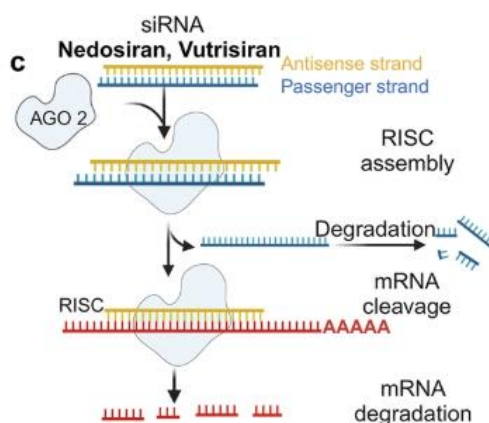
来源：Nature，国金证券研究所

来源：Nature，国金证券研究所

- 小干扰核苷酸 (siRNA) 天然存在于各种生物体中或由人工合成。siRNA 可通过阻断 mRNA 翻译来诱导基因沉默，但与 ASO 不同，siRNA 介导的基因沉默是通过 RNA 诱导的沉默复合物 (RISC) 而不是 RNaseH。即一旦成熟的 siRNA 进入细胞，它就会与 Argonaute-2 (AGO2) 蛋白形成复合物，它引导 RISC 切割目标序列，从而通过下调特定蛋白质的翻译来达到治疗效果。然而，在早期的 siRNA 的开发经常遇到稳定性、特异性等问题。后来随着新型化学修饰和靶向递送系统的不断发展，siRNA 药物发展更加成熟、进入市场的节奏显著提速。



图表11: siRNA 可通过阻断 mRNA 翻译来诱导基因沉默

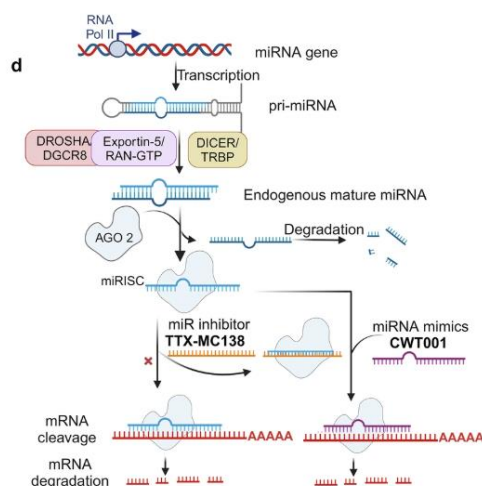


来源: Nature, 国金证券研究所

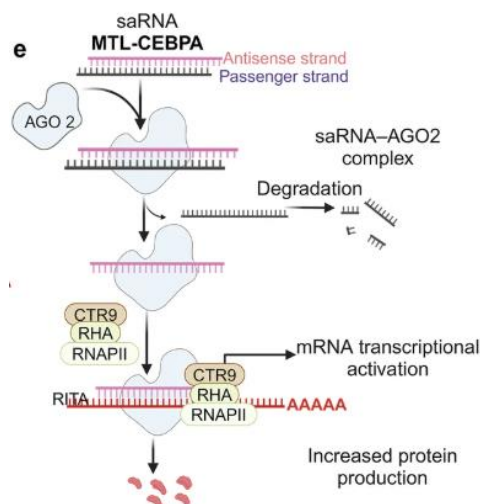
- miRNA 技术相关药物开发进展相对较慢。在 Drosha/DGCR、Exportin-5/RAN-GTP 和 Dicer/TRBP 等复合物的帮助下，从 miRNA 基因的非编码区转录的初级 miRNA (pri-miRNA) 被加工成成熟的 miRNA。miRNA 与 Argonaute 蛋白结合形成 miRNA 诱导沉默复合物 (miRISC)，与 siRNA 介导的基因沉默不同，miRNA 由于互补性低，可以同时识别和调节多个靶标 mRNA 的表达。miRNA 的反义链可以通过完全互补和不完全互补与靶 mRNA 结合，导致靶 mRNA 的切割和靶基因表达的抑制。miRNA 药物的持续开发方向主要包括两类：miRNA 模拟物和 miRNA 抑制剂。
- saRNA 通过激活机制为基因调控提供了新的视角。RNA 激活是由 saRNA 介导的基因调控现象，它靶向基因启动子序列以增强靶基因的转录。通过内吞作用进入细胞后，saRNA 与 AGO2 结合，随后 AGO2 招募 RNA 聚合酶相关蛋白 CTR9 同系物（聚合酶相关因子 1 复合物的一部分）和 RNA 解旋酶 II (RHA) 形成 RNA 诱导的转录激活 (RITA) 复合物。该复合物与 RNA 聚合酶 II (RNAPII) 相互作用并刺激转录的启动和延伸。

图表12: miRNA 可同时识别和调节多个靶标 mRNA 的表达

图表13: saRNA 通过激活机制为基因调控提供了新视角



来源: Nature, 国金证券研究所

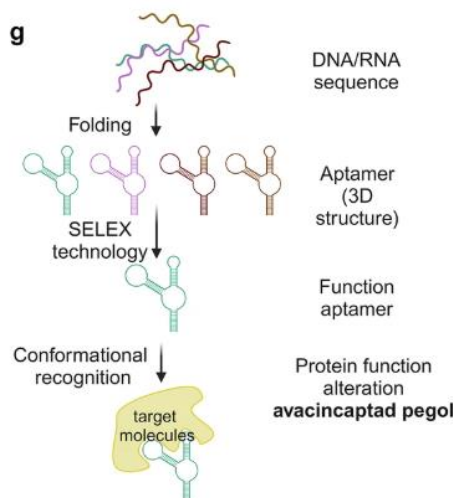


来源: Nature, 国金证券研究所

- 适配体是单链寡核苷酸分子、具有特定的识别功能。与其他基于核酸的药物不同，适配体依靠其独特的三维构象，特异性识别和结合靶分子（如肽、蛋白质、病毒、细菌和细胞）。这类似于“介导抗体-抗原相互作用和复合物形成的构象识别”。然而，与抗体相比，适配体具有几个优点，包括高热稳定性和生理稳定性、低免疫原性以及更广泛的靶点特异性。目前高亲和力和适配体的选择和开发呈现多样化，因此适配体在治疗癌症、眼科和心血管疾病 (CVD) 方面显示出有前景的应用。



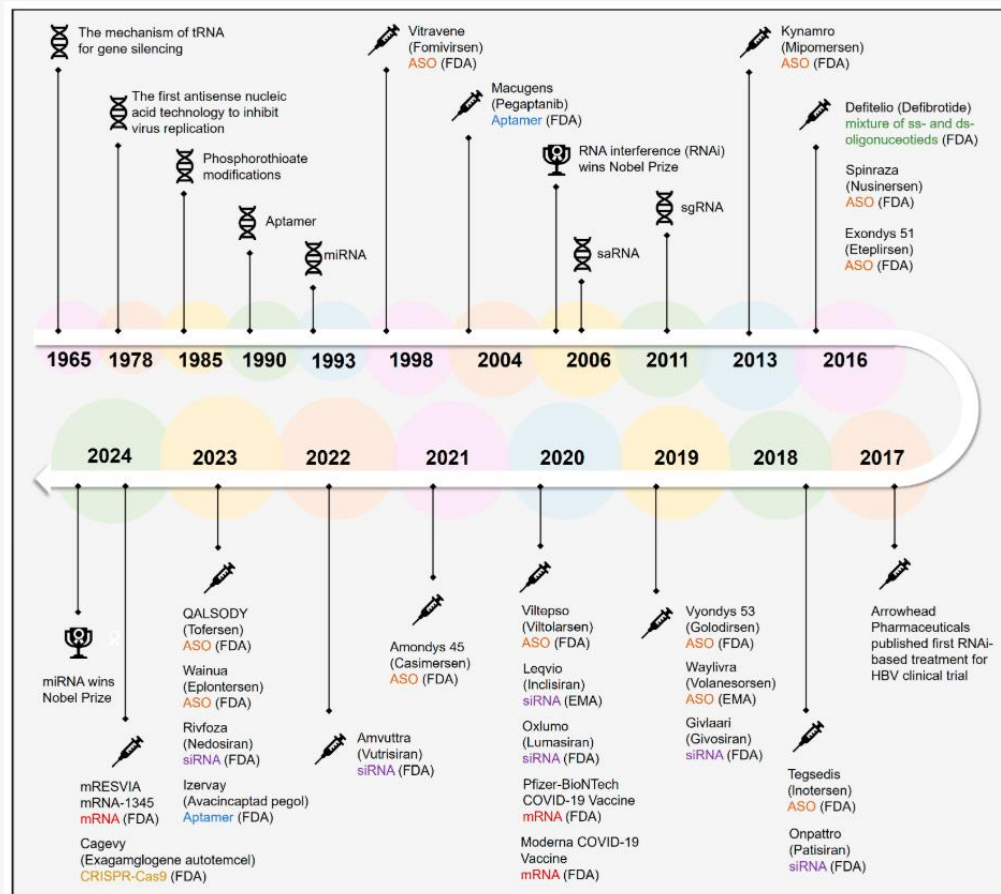
图表14: 适配体依靠其独特的三维构象, 特异性识别和结合靶分子



来源: Nature, 国金证券研究所

2016年后NADs药物新药上市进度加速, 多数为ASO和siRNA技术路线。1998年, 美国食品药品监督管理局(FDA)批准了第一种ASO药物formivisen, 用于治疗巨细胞病毒诱导的视网膜炎。截至目前, 全球约有26种NADs(包含小核酸和mRNA)药物已获得FDA或欧洲药品管理局(EMA)的批准, 其中多为ASO及siRNA技术路线的药物。如下图, 且从历史时间维度看, 自2016年起NADs药物研发进度加速, 约23款NADs药物(包含小核酸和mRNA)便是在近十年内研发上市, 其中2025年新上市了两款小核酸药物。

图表15: 自1998年第一款NADs上市以来, 后续上市的NADs多数为ASO及siRNA药物



来源: Biomolecules, 国金证券研究所 注:上述数据截至2024年末, 2025年上市两款小核酸补充在下面文字部分

- 2025年3月28日, 由Sanofi和Alnylam合作开发的Fitusiran获得FDA批准上市,



这是第一款针对血友病的 siRNA 药物，通过皮下注射给药，用于预防血友病 A 和 B 患者的出血。作用机制是通过靶向抗凝血酶（AT）基因，降低抗凝血酶水平，从而促进凝血酶生成和止血。

- 2025 年 8 月 21 日，由 Ionis 和 Otsuka 合作开发的 Donidalorsen 获得 FDA 批准上市，该分子作为 ASO 药物，它提供更便捷的给药方案，避免传统治疗的频繁注射。用于预防遗传性血管性水肿（HAE）发作。HAE 是一种罕见遗传病，以反复严重的炎症性肿胀为特征；该药物靶向 KLKB1 基因，从源头阻断激肽释放酶通路。

壁垒：化学修饰与递送系统为关键技术，专利问题成为市场关注焦点

核酸药物的研发历经 40 多年历史、期间有过两次技术危机，但目前现已进入快速发展期。按照研发流程的顺序，小核酸药物核心技术分为序列设计、化学修饰、递送、合成及制剂技术。其中最关键的核心技术是：小核酸药物修饰及递送技术，而药物递送在保护 RNA 结构、增加靶向能力，降低给药剂量和降低毒副作用等方面起重要作用。随着 2016 年起关键的递送系统的技术突破，小核酸药物产业迎来新一轮蓬勃的发展。核心在于，递送技术的发展呈现出平台化的特点，在递送技术相对成熟后，基于相同技术平台开发类似药物的速度会明显加快。

- **技术难点：**小核酸药物由于不稳定、分子结构相对较大、且带有负电荷，因此容易被血浆和组织中的内源性核酸酶降解；同时进入细胞的少量小核酸也通常会被内体捕获，随后被溶酶体降解，从而大大限制了小核酸药物的应用。也因为上述原因，小核酸药物曾在 2009 至 2016 年因为安全问题和递送系统问题陷入低谷期。
- **临床挫折：**2009 年，在使用未经修饰的 siRNA 进行临床的过程中，出现了严重的安全性事件，后随着化学修饰技术的发展得以继续。核酸药物行业的第二次挑战出现在 2016 年前后，核酸药物在临床中出现了新的安全事件，患者死亡率偏高；这一次，新的递送系统的出现再次推动行业向前发展，包括在 2014 年，Alnylam 发表了 GalNAc 相关技术的文献，这也成为小核酸药物开发中最重要的递送技术之一。
- **升级迭代：**目前存在两种主要策略来应对小核酸药物前期的应用挑战：1）由于未经修饰的裸露核酸静脉注射入目标组织后会迅速被核糖核酸酶降解并从血液中清除，因此化学修饰对于生成有效的核酸药物至关重要。化学修饰的关键目标包括增强小核酸与目标序列的结合、提高核酸酶稳定性、优化药代动力学特性以及减少副作用；2）通过 GalNAc 偶联等配体修饰提升小核酸药物的靶向性，甚至部分药物可借助鞘内注射等局部给药绕开系统递送难题。因此，NADs 的修饰以及递送系统的开发已成为 NADs 研发的核心技术要点。

图表16：小核酸药物开发面临众多技术壁垒，其中修饰与递送是关键

	定义	核心技术挑战	目的
序列设计	基于目标疾病基因，设计并筛选出相应的 RNA 分子序列	准确获取致病基因功能信息，进行主动的、明确的、有针对性的小核酸药物序列设计	提高有效性 提高特异性
修饰	利用化学修饰小核酸药物结构，改变和优化其体内特性的技术	磷酸骨架修饰、核糖修饰、核糖五元环改造、碱基修饰、末端改造	提升血清稳定性及胞内稳定性 降低特异或非特异药物毒性
递送	利用载体提高核酸药物生物学活性，改善体内分布，提高靶组织药物浓度和生物利用度	脂质类纳米递送系统、聚合物递送系统、核酸偶联递送系统、外泌体递送系统等 通过优化合成设计以解决递送系统自身毒性及易聚集和泄露等问题	提高细胞或组织靶向性 提高递送效率 降低递送系统介导的药物毒性
合成	将核苷酸逐个加到合成的寡核苷酸链上，获得寡核苷酸	针对未来大品种商业化生产的液相合成技术研究新的小核酸单体合成技术 小核酸发酵技术	保证符合质量要求的核苷单体的及时供应 实现小核酸药物产品开发和商业化
制剂	在制剂水平对小核酸药物进行优化，开发单个或复合药物的技术	同时沉默多个信号通路的多靶点小核酸复合药物的开发	实现多靶点作用调控 提升小核酸药物作用效果

来源：沙利文，国金证券研究所

化学修饰是改善核酸治疗递送的重要方法。与未修饰的核酸药物相比，修饰的变体表现出增强的酶降解耐药性和对靶分子的亲和力增强。这种化学修饰有助于提高核酸药物治疗一系列疾病的疗效。目前，流行的修饰策略包括磷酸盐主链的改变、核糖的修饰、碱基修饰和各种其他特定修饰。



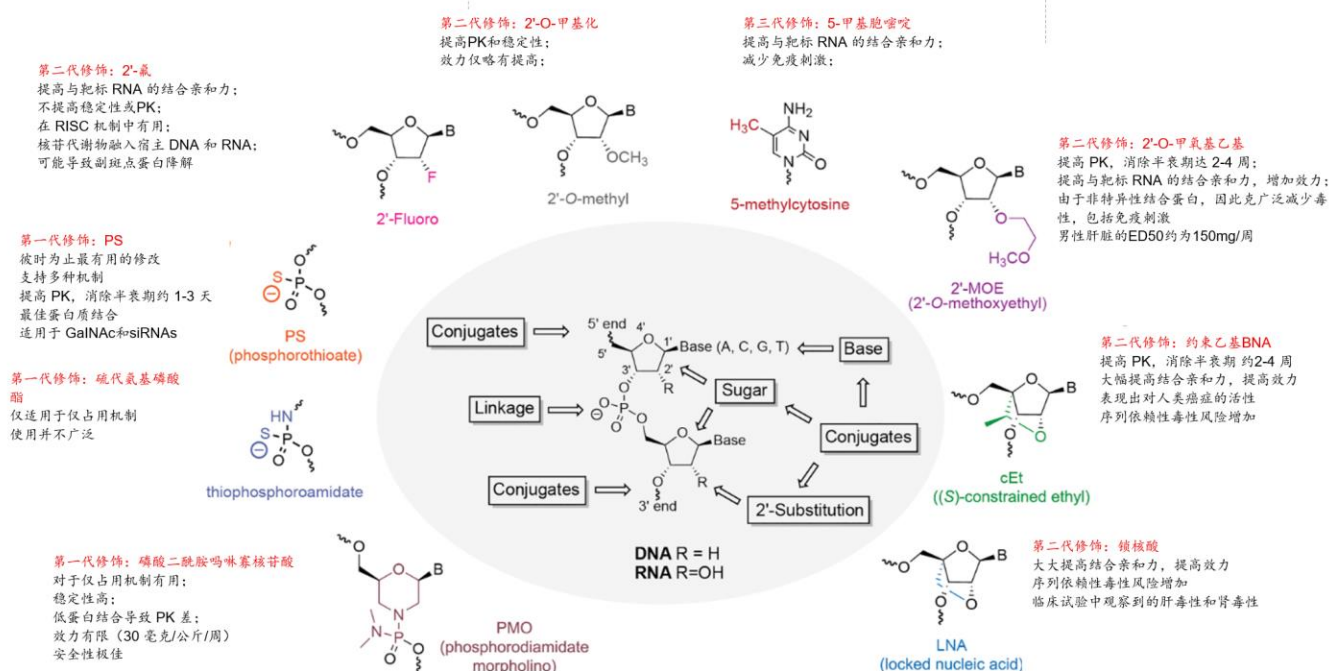
图表17：与未修饰的核酸药物相比，修饰的变体表现出增强的酶降解耐药性和对靶分子的亲和力增强

修饰类型	主要方式	迭代改善	存在痛点
主干修饰	PS修饰	通过改善药物与血浆蛋白的结合，提高核酸对核酸酶的耐药性，增强血液稳定性，降低肾脏清除率，延长药物在体内的循环时间	PS修饰可以诱导炎症反应并产生肝毒性作用。23如PS改构的代表性药物福米韦生因治疗效果有限、炎症反应有限而被撤回
	核酸类似物	PNA比天然核酸具有更高的亲和力和更好的稳定性，即PNA对核酸酶和蛋白酶消化表现出更好的抗性； PMO中性核酸类似物，与血浆蛋白的结合较弱，因此很容易被肾脏清除	在实践中，需要高剂量来维持治疗效果，这可能导致相应的毒性和副作用
核糖修饰	2'位基团修饰； 协同修饰	显著提高了核酸酶耐受性并延长了核酸的半衰期，同时有效避免了PS修饰引发的炎症反应，显示出更高的安全性和活性； PS和2'-MOE的协同修饰显著改善了理化性质并减少了NADs的副作用；	
核碱基修饰		核碱基是核酸的重要组成部分，其结构的变化会影响核酸的稳定性、生物活性和免疫原性。修饰会降低树突状细胞中细胞因子和生物标志物的活性，帮助逃避免疫系统，同时碱基修饰可以显著降低gapmer ASO的肝毒性	

来源：Nature，国金证券研究所

- 骨干改造，第一代小核酸修饰采用磷酸盐主链修饰。即使用其他类型的基团来替代磷酸盐主链中的非桥接氧原子，如硫代磷酸酯（PS）、磷酸甲酯和硼磷酸盐。其中最常用的主链改性方法是PS改性，即氧原子被硫取代。另外后期出现了核酸类似物的技术，该技术显著提高了NAD在体外和体内的稳定性并降低了免疫原性。即用其他基团替代磷酸骨架可提高靶标亲和力、核酸酶耐药性和核酸的药代动力学特性。1）对于肽核酸（PNA），糖磷酸骨架被肽骨架取代，肽骨架保留了与DNA/RNA的特异性结合能力。2）磷酸二酰胺吗啉寡核苷酸（PMO）是另一类具有巨大潜力的核酸类似物，其特征是六元吗啉环链。
- 核糖修饰，第二代小核酸修饰采用核糖修饰。2'位基团的变化会影响核酸的稳定性和亲和力，因此针对常见的核糖修饰包括2'-氟（2'-F）、2'-O-甲氧基乙基（2'-MOE）和2'-O-甲基（2'-OMe）、锁定核酸（LNA）、约束乙基（cEt）等。
- 核碱基修饰，第三代NADs修饰采用核碱基修饰。核碱基是核酸的重要组成部分，其结构的变化会影响核酸的稳定性、生物活性和免疫原性。通过修饰核碱基上的特定位点，可以大大提高核酸的稳定性和亲和力。由核碱基修饰形成的经典核苷类似物包括5-甲基胞苷（m5C）、5-氟尿嘧啶（5-FU）、N7-甲基鸟苷（m7G）、假尿苷（Ψ）、N6-甲基腺苷（m6A）和2'-脱氧-2'-氟尿苷（2'-FU）。修饰目的：1）m5C和Ψ等修饰会降低树突状细胞中细胞因子和生物标志物的活性，帮助mRNA逃避免疫系统。2）、碱基修饰可以显著降低gapmer ASO的肝毒性。3）5'核碱基影响AGO与siRNA的结合活性，在该特定位置进行化学修饰可以提高siRNA结合亲和力。

图表18：小核酸化学修饰经历四代，每次迭代均伴随着疗效和安全性的显著改善



来源：Cell Metabolism，国金证券研究所



修饰技术的专利是目前药企开发小核酸药物的核心关切之一。ASO 及 siRNA 药物都需要化学修饰增强药物稳定性，而目前小核酸药物的化学修饰专利壁垒、将不再成为制约其他药企布局小核酸药物开发因素：1) 如下图所示，一般专利期限为 20 年，因此前三代修饰技术部分已经专利到期或面临专利即将到期情况；2) 在小核酸开发实践中，骨干修饰以及核糖修饰是基础修饰，而碱基修饰是重要的辅助修饰，虽然部分碱基修饰专利并未到期，并不会对小核酸药物的开发产生根本性障碍；3) 第一、二代化学修饰技术专利高度集中在行业龙头 Ionis 及 Alnylam 手中，但从第三代化学修饰技术开始，专利主导者已开始呈现主体多样性趋势。

图表19：小核酸化学修饰技术部分已经专利到期或面临专利即将到期

修饰策略	修饰技术	技术简称	专利主导者	核心专利编号	申请时间
骨干修饰	磷酸骨架	PS	Ionis	US5618704	1994
	肽核酸	PNA	Peter E. Nielsen 等人	US5539082A	1993
	磷二酰胺吗啉代寡核苷酸	PMO	Sarepta	US5698685	1995
核糖修饰	2'-甲氧基乙基	2'-MOE	Ionis	US6531584	1999
	2'-O-甲基	2'-Ome	Alnylam	US9493776B2	2012
	2'-氟	2'-F	Alnylam		
	锁核酸	LNA	Ionis	EP1222309	2000
	约束乙基	cEt	Ionis	US7399845B2	2007
核碱基修饰	假尿苷、N1-甲基假尿苷、5-甲基胞苷	Ψ、m1Ψ、m5C	Katalin Karikó、Drew Weissman 个人	US8278036	2006

来源：google 专利，U. S. Patent，EUROPEAN PATENT SPECIFICATION，国金证券研究所

递送系统是小核酸药物研发的又一核心壁垒。除了可通过化学修饰加强对小核酸药物的保护，在开发策略中同样也可以采用递送载体达到类似目的：1) 保护小核酸免受降解，小核酸在血液中易被核酸酶降解，递送系统可包裹或修饰小核酸，延长其半衰期，确保药物在体内稳定存在。2) 靶向递送至目标组织，从而降低给药剂量从而实现减少脱靶效应和毒副作用。3) 促进细胞摄取与内涵体逃逸，递送系统帮助小核酸克服细胞膜屏障，进入细胞后，小核酸药物还需从内涵体逃逸至细胞质发挥作用，如 GalNAc 偶联物利用 ASGPR 介导的内吞作用进入细胞。

- 目前递送系统可以分为：裸露 RNA 修饰递送系统、脂质体纳米递送系统、共轭连接递送系统（小分子配体、抗体及其它分子）和其它递送系统（无机纳米颗粒、外泌体、聚合物基质、病毒转染等）。其中主流的较为成熟递送系统包括：LNP 和 GalNAc 的递送技术。

图表20：小核酸递送系统不止 LNP 和 GalNAc，差异化递送系统正蓬勃发展

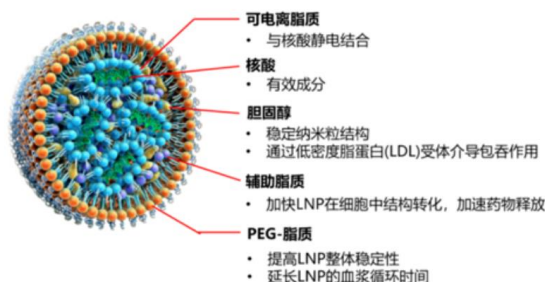
递送系统	机制特性	靶向组织	研发状态
裸RNA	通过化学修饰保持小核酸结构稳定。借助局部眼、肾脏、肺部、肌肉、肝脏、注射非特异性吸收和肾脏过滤到达靶组织。	胰腺、血液、中枢神经系统等	已上市ASO药物均采用此方法；多数siRNA药物临床试验由于有效性及安全性因素处于临床试验暂停状态
脂质体纳米颗粒	PEG降低非特异性蛋白吸附、EPR被动靶向、受体介导的主动靶向和内吞作用、pH介导的核内体逃逸。	肝脏、肿瘤、血液等	脂质体纳米颗粒运用于肝部靶向的递送技术已逐步被GalNAc共轭偶联技术取代；可降解、低毒性的新型脂质体纳米颗粒是未来的研究方向
小分子配体偶联	将GalNAc等小分子偶联至RNA，可经皮下或静脉注射系统给药，靶向能力强，可借助固有的受体介导内吞入胞。	肝脏、血管、肺部、肿瘤等	在肝部靶向递送技术中处于领先和主导地位；全球头部小核酸企业递送技术研发核心
抗体及抗体片段偶联	通过抗体连接实现主动靶向，更高效的核内体逃逸。	肿瘤、肺部等	药物目前主要处于临床前研究阶段
聚合物基质或水凝胶	借助聚合物基质或偶联保护RNA结构，可以实现实体瘤内药物递送，核内体逃逸效率高。	肿瘤、骨骼等	多数药物处于小鼠模型动物实验阶段
外泌体	利用细胞组分的装载体系递送小核酸药物。借助CD47的表达实现更长的血液循环时间和半衰期。受体介导的内吞入胞。	中枢神经系统、肿瘤等	外泌体制备生产挑战较大
其他	利用无机纳米颗粒，病毒转染。	肿瘤、皮肤、肌肉等	占据递送系统少数部分，大多处于研发早期阶段

来源：沙利文，国金证券研究所

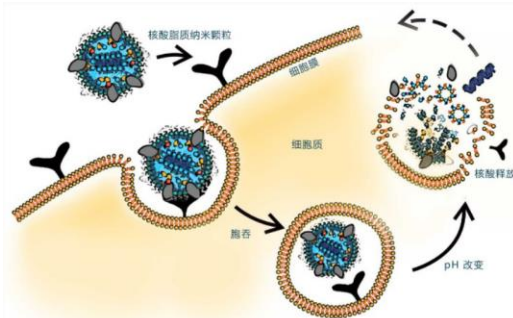
- LNP 递送体系是非病毒核酸递送载体平台，其是一种由脂质双层构成的纳米级囊泡，并能够保护小核酸免受体内核酸酶的降解，同时提高其在体内的稳定性和细胞摄取效率。通过精确调控 LNP 的组成和结构，可以实现对小核酸药物的高效包裹和特定细胞类型的靶向递送。LNP 的另一个优势是其可通过多种给药途径，包括局部和全身给药，以适应不同的治疗需求。



图表21: LNP 递送体系由脂质双层构成的纳米级囊泡



图表22: LNP 递送系统在小核酸药物递送扮演重要角色



来源: precision nanosystems, 国金证券研究所

来源: 丁香通, 国金证券研究所

- Arbutus 拥有涵盖 LNP 组成、结构和制备方法的“底层专利”或“基础专利”。这些专利不针对特定的 mRNA 药物，而是覆盖了用于递送任何核酸（包括 mRNA）的 LNP 平台技术本身。目前 Arbutus 的最初的 LNP 递送系统专利于 2009 年首次申请，预计到 2029 年到期，虽然 Arbutus 的基础专利覆盖了其特定的脂质结构和广泛的脂质类型（如 MC3），但最有效的规避方法是设计并合成一种全新的、具有完全不同化学结构的可离子化脂质。只要新脂质的分子结构不在现有专利的权利要求范围内，就可以形成自由操作（FTO）的新专利：1）Moderna 和 BioNTech 在后期的研发中都致力于开发自己专属的新型可离子化脂质（如 Moderna 的 Lipid 5 和 BioNTech 的专有脂质）；2）启辰生物（中国）通过自主研发阳离子脂质 C2 分子（含三个氨基和羟基烯炔尾巴，专利编号：CN115403474B），构建全新 LNP 配方。

图表23: Arbutus 的 LNP 核心专利即将到期

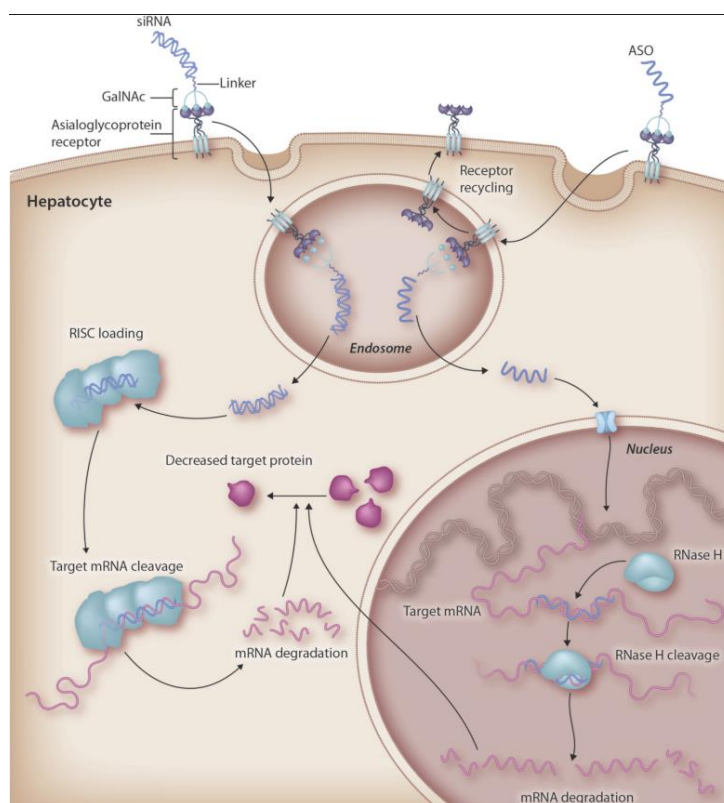
专利编号	申请日期	主要内容
US8058069B2	2009	最基础的专利之一，涵盖了具有特定粒径和特性的LNP的基本结构和制备方法
US8492359B2	2011	此专利是069专利的延续，进一步保护了包含特定脂质比例的LNP组合物
US9364435B2	2014	另一个关键专利，涵盖了更广泛的LNP配方和用途
US11141378B2	2021	保护了Arbutus研发的特定脂质分子结构，迭代后的新型脂质在稳定性和有效性上更有优势

来源: google 专利, U.S. Patent, EUROPEAN PATENT SPECIFICATION, 国金证券研究所

- GalNAc (N-乙酰半乳糖胺) 递送系统核心是对小核酸药物的偶联后递送，一般采用 GalNAc 递送系统的分子包括三个主体部分：“特异性配体(通常是三个 GalNAc 糖分子)+连接臂(Linker, 三价分支连接器)+治疗性寡核苷酸”。采用 GalNAc 递送系统的小核酸药物依赖与肝细胞表达的去唾液酸糖蛋白受体 (ASGPR) 结合、并实现特异性靶向。ASGPR 在肝细胞的膜表面上高度特异性地表达、而在其他细胞中几乎不表达，使得 GalNAc 成为小核酸药物治疗肝脏疾病的重要方式。与复杂的 LNP 制剂不同，GalNAc 小核酸偶联物是一种更简单、更小的递送技术，但 GalNAc 作为肝脏递送方法，在一定程度上限制了肝外疾病的治疗。



图表24: GaINAc 递送系统核心是对小核酸药物的偶联后递送



来源: Molecular Therapy, 国金证券研究所

- 小核酸递送平台不止 GaINAc 系统。虽然 GaINAc 递送系统的专利主导权由 Alnylam 掌控、且该专利目前还未到期（美国对称型 GaINAc 核心专利编号: US8106022B2, 该专利申请时间为 2008 年 12 月, 该专利预计到 2028 年底到期）。且目前业界纷纷对递送平台进行更新和尝试, 既包括在规避专利风险的基础上针对 LNP、GaINAc 等递送系统进行成分和结构的更新, 也包括采用新的共轭连接系统等对新递送系统的开发, 旨在进一步降低递送载体的副作用、实现器官和组织特异性靶向、提高递送效率, 最终解决未满足的疾病治疗需求。

图表25: 小核酸递送平台不止 GaINAc 系统

企业	递送平台	特点
基于 GaINAc 递送系统的迭代		
Dicerna	GalXC™	四环结构增强偶联物的稳定性
Arrowhead	TRiM™	采用配体介导递送, 形成结构简单的组织特异性靶向系统
圣诺医药	GalAhead™	依靠肽结合物和独特的 RNA 结构, 能够同时靶向一个或多个基因
	PDov-GaINAc	
悦康药业	新型 GaINAc 化合物	液相合成法制备吡喃环连接的 GaINAc 缀合物, 实现硫代寡核苷酸的定点偶联
基于 LNP 递送系统的迭代		
圣诺制药	PNP	人工设计和合成的赖氨酸多肽共聚物(HKP)构成
	tsLNP	组织特异性 LNP 目前已实现将药物精确递送至肌肉、胰腺、肺、脾和肝等组织器官
星锐医药	csLNP	配体(抗体、蛋白)偶联到 LNP 上, 生成细胞选择性的 LNP、从而靶向特定的亚细胞类型
基于抗体偶联递送的迭代(AOC)		
Avidity	AOC 平台	寡核苷酸(siRNA、PMO、ASO等)与抗体偶联, 实现小核酸在肝细胞以外的肌肉、神经等广泛组织中的精准靶向递送

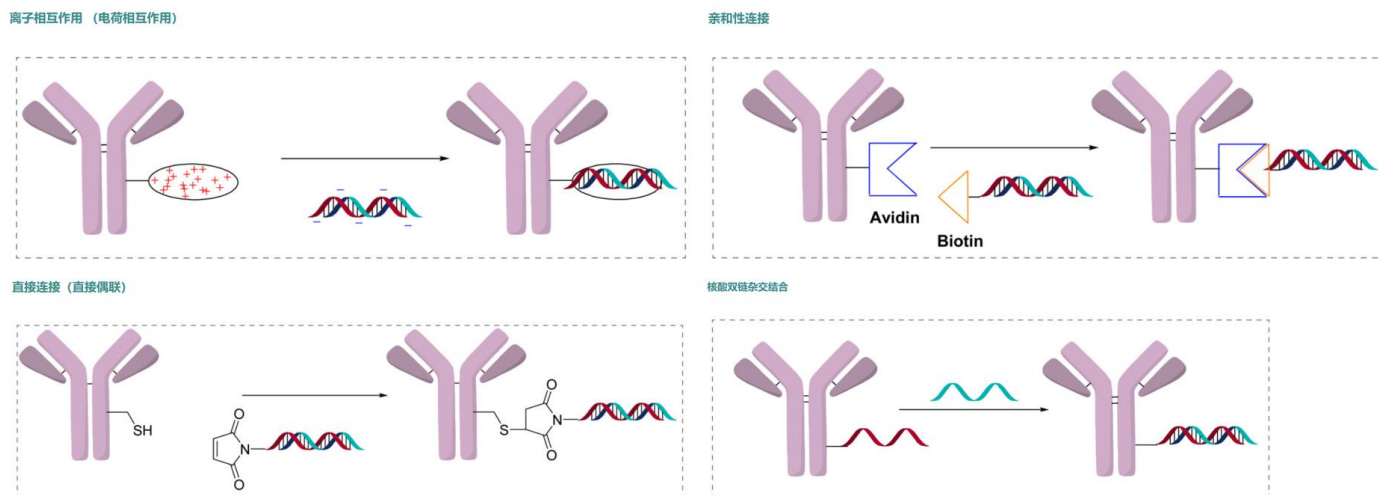
来源: 医药魔方, 各公司官网, 国金证券研究所

- AOC 另辟小核酸递送系统蹊径, 有望迭代 LNP、GaINAc 并弥补不足。其中, 小核酸抗体偶联药物(Antibody-oligonucleotide conjugates, AOC)的结构与 ADC 相似, 主要由三部分构成: 发挥组织靶向作用的载体、连接子(linker)、作为 payload 的小核酸。AOC 将利用抗体将治疗性寡核苷酸递送至特定细胞或组织, 将抗体的组织特异性优势, 与小核酸的靶点特异性优势相结合, 可一定程度上用于解决目前小核酸药物仅



能通过 LNP、GalNAc 递送系统靶向肝脏的问题。

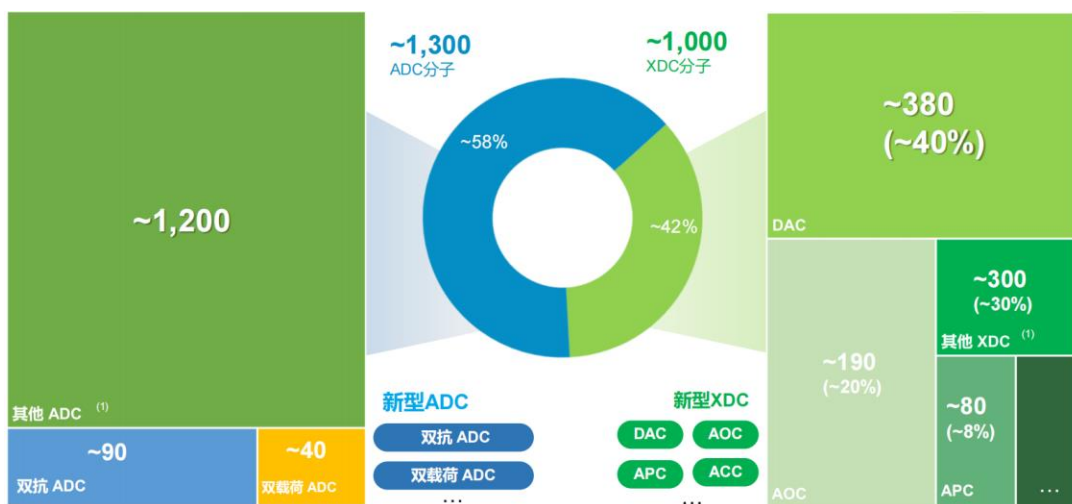
图表26：偶联是 AOC 技术核心，但目前 AOC 已可通过多种技术途径实现抗体与小核酸偶联



来源：MEDICILON 官网，国金证券研究所

- Avidity 为 AOC 技术先驱，相关产品顺利开发推动 AOC 技术热潮。Avidity 针对三种不同的罕见肌肉疾病有三个临床开发项目。AOC1001 正推进针对成人 I 型强直性肌营养不良（DM1）的 III 期全球 HARBOR™ 试验；AOC1020 旨在治疗面肩肱型肌营养不良症（FSHD），目前正处于 I / II 期开发阶段；AOC1044 专为患有适合外显子 44 跳跃的杜氏肌营养不良症（DMD）突变的 II 期开发阶段。相关药物的顺利开发正推动 AOC 领域的开发热度的迅速升温，如下图所示，据国内偶联药物 CRDMO 龙头药明合联的中报数据披露，1H25 公司完成超过 2300 个 XDC 分子的早研，其中约 42% 分子为非 ADC 分子、其中 20%（合计约 190 个）为 AOC 分子，因此针对 AOC 分子开发热度迅速升温。

图表27：药明合联在 1H25 完成 XDC 分子的早期研究中，AOC 占比约 20%



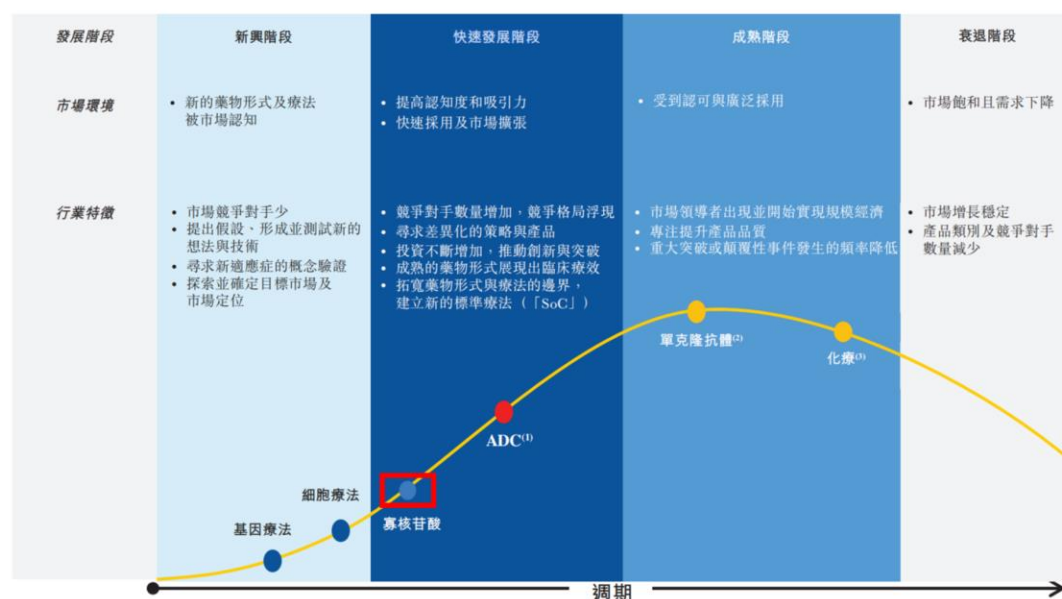
来源：药明合联官网，国金证券研究所

产业趋势：商业爆发前夕，小核酸药物上市加速、市场空间广阔

目前小核酸药物处于产品生命周期的快速发展阶段，相关产品上市与产业化落地有望加速。伴随着小核酸：1）技术成熟度显著提升；2）重磅单品潜力凸显；3）适应症逐渐从罕见病向慢性病领域拓展、进一步市场空间被打开，小核酸药物逐渐从“产品周期的新兴阶段向快速发展阶段转化”。其核心特征为：全球小核酸药物从概念到临床的加速转化，同时伴随重磅品种商业化成果逐步兑现。因此，小核酸行业有望迎来重大投资机会。



图表28：相较于其他制药技术，小核酸正逐步进入快速发展阶段、赛道有望迎重大突破



来源：映恩生物招股说明书，国金证券研究所

小核酸药物创新成果兑现节奏逐步加快。截至目前，全球已上市 23 款小核酸药物，其中 14 个为 ASO 药物、7 个 siRNA 药物以及 2 个 Aptamer 类药物，这与上文研究所得结论一致，即 ASO 及 siRNA 已经成为小核酸最成熟的技术路线。虽然早期有三款小核酸药物上市之后因为安全性问题又遭遇退市（Fomiversen, 1998; Kynamro, 2013; Pegaptanib, 2004），但后续在小核酸药物的修饰及递送技术成熟度显著提升的背景下，如下图所示，小核酸药物创新成果兑现节奏逐步加快：

- **视角一：近些年小核酸药物密集上市，创新成果产业化落地不断加速。**在已经上市的小核酸药物中，合计 19 款（占比 83%）是在 2018 年之后获批上市，其中 siRNA 类药物均在 2018 年之后获批上市；合计 13 款（57%）是在 2020 年之后获批上市，而在 25 年以来就已上市 2 款 ASO 或 siRNA 药物。因此，目前小核酸药物有研发向商业化落地的节奏正逐步加快。
- **视角二：布局企业集中度高，但逐渐有 MNC 切入该赛道。**目前已经上市的小核酸药物集中由 Ionis、Sarepta、Alnylam 三家，其中已上市的 ASO 药物主要由 Ionis（8 款 ASO 药物）和 Sarepta（3 款 ASO 药物）开发，而已上市的 siRNA 药物主要由 Alnylam（6 款 siRNA）开发。目前已上市药物布局企业集中度较高的核心原因在于：Ionis、Sarepta 及 Alnylam 在小核酸布局中具备先发优势，同时在小核酸药物修饰及递送系统中有完整的布局，并进一步打通小核酸药物成药难点；与此同时，完整的专利布局进一步为该赛道的追赶者树立较高的壁垒。另一方面，部分大型跨国药企 MNC 亦开始切入并布局小核酸赛道，包括 Biogen、AstraZeneca、Novartis、J&J、Novo Nordisk 等 MNC 均在 23 年左右开始切入 ASO 及 siRNA 赛道。我们认为，随着技术的成熟以及赛道的逐渐火热，吸引着 MNC 争相布局，同时也意味着 MNC 对小核酸技术的认可。
- **视角三：小核酸药物初始主要针对罕见病，目前已呈现罕见病到慢病的拓展趋势。**前期小核酸药物主要集中在罕见病领域，虽然治疗的竞争格局优，但受限患者基数小、商业化销售的市场空间有限。而 Alnylam/Novartis 共同开发的 Leqvio 是首款用于降低低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）的 siRNA 药物，相继于 2021 年和 2023 年在美国和中国上市，突破了小核酸药物应用于罕见病的局限，首次成功进军慢性病领域，具有里程碑意义，在一定程度上打开了小核酸药物的销售天花板。
- **视角四：已经上市的小核酸药物用药频率降低，便利性优势凸显。**理论上小核酸药物要比小分子及抗体类药物的用药频率更低，如图表二所示，小分子的给药频次一般为每日、抗体类药物的给药频次一般为周度至月度，而 ASO 给药频率一般为周度到月度、siRNA 给药频率甚至可以延长到周度至季度，用药便利性凸显。随着修饰及递送技术的完善，后续上市的小核酸药物的用药频率实现显著降低、患者用药便利性提高。



图表29：小核酸药物上市进度加速

作用机制	研发公司	商品名	药物名	FDA 批准日期	EMA 批准日期	疾病适应症	基因靶点	核酸修饰 / 递送	给药途径 / 靶向器官	用法用量	规格	23年销售 百万美元	24年销售 百万美元
ASO	Ionis	Vitravene	Fomiversen	Aug-98	Jul-99	CMV 视网膜炎	IE - 2	PS - DNA	眼内注射	-	-	-	-
ASO	Ionis	Kynamro	Mipomersen	Jan-13	-	纯合子家族性高胆固醇血症	ApoB - 100	2'O-MOE, 2'T	皮下注射 (肝脏)	200mg Q1W	200 mg/mL	-	-
ASO	Sarepta	Exondys 51	Eteplirsen	Sep-16	-	杜氏肌营养不良	抗肌萎缩蛋白 (外显子 51))	PMO	静脉注射 (肌肉)	30mg Q1W	100 mg/2 mL	541	-
ASO	Ionis	Spinraza	Nusinersen	Dec-16	May-17	脊髓性肌萎缩症	SMN2	PS - DNA,, 2'O - MOE,, 5'-methyl-L-cytosine	鞘内注射 (CNS)	12 mg Q4M	12 mg/5 mL	1741.2	1573.2
ASO	Ionis	Tegsedis	Inotersen	Oct-18	Jul-18	遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性多发性神经病	TTR	PS, 2'OH, 2'Me,, 5'-methyl-L-cytosine	皮下注射 (肝脏)	284mg Q1W	284 mg/ 1.5 MI	64.28	51.47
ASO	Ionis, Akcea	Waylivra	Volanesorsen	-	May-19	家族性乳糜微粒血症综合征	ApoC - III	2'MOE,, partially modified	皮下注射 (肝脏)	-	-	55.35	60.4
ASO	Sarepta	Vyondys - 53	Golodirsen	Dec-19	-	杜氏肌营养不良	抗肌萎缩蛋白 (外显子 53))	PMO	静脉注射 (肌肉)	30 mg/kg Q1W	100mg/2 mL	130	-
ASO	Nippon Shinyaku Pharma	Viltespo	Viltolarsen	Aug-20	Jun-20	杜氏肌营养不良	抗肌萎缩蛋白 (外显子 53)	PMO	静脉注射 (肌肉)	80 mg/kg Q1W	250 mg/5 mL	-	-
ASO	Sarepta	Amondys 45	Casimersen	Feb-21	-	杜氏肌营养不良	抗肌萎缩蛋白 (外显子 45)	PMO	静脉注射 (肌肉)	30 mg/kg Q1W	100 mg/2 mL	274	-
ASO	Ionis, Biogen	Qalsody	Tofersen	Apr-23	Dec-22	肌萎缩侧索硬化	SOD1	PS/PO, 2'-MOE	鞘内注射 (CNS)	100 mg Q1M	100 mg/15 mL	5.9	32.4
ASO	Ionis AstraZeneca	Wainua	Eplontersen	Dec-23	-	TTR 介导的多发性神经病 / 心脏病	TTR	3 × GalNAc	皮下注射	45mg Q1M	45 mg/0.8 mL	-	85
ASO	Novartis	olezarsen	Tryngolza	May-24	-	高脂血症	APOC3	GalNAc	皮下注射 (肝脏)	80 mg Q1M	80 mg/0.8 mL	-	-
ASO	J&J	Imetelstat	Rytelo	Jun-24	Mar-25	骨髓增生异常综合征	Telomerase	NPS	静脉注射	7.1mg/kg Q4W	188mg	-	76.5
ASO	Ionis	Otsuka	Donidalorsen	Aug-25	-	遗传性血管性水肿	KLKB1	GalNAc	皮下注射	80mg Q4/8W	80mg/0.8mL	-	-
siRNA	Alnylam	Onpattro	Patisiran	Aug-18	Aug-18	遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性多发性神经病	TTR	2'OH, 2'Me,, 2'T, LNP formulated	静脉注射 (肝脏)	0.3 mg/kg Q3W	10 mg/5 mL	355	252.86
siRNA	Alnylam	Givlaari	Givosiran	Nov-19	Mar-20	急性肝性卟啉病	ALAS1	PS,, 2'Ome, 2'F GalNAc	皮下注射 (肝脏)	2.5 mg/kg Q1M	189 mg/mL	219	255.87
siRNA	Alnylam	Oxlumo	Lumasiran	Nov-20	Nov-20	原发性高草酸尿症1型	HAO-1	PS, 2'Ome, 2'F GalNAc	皮下注射 (肝脏)	3 mg/kg Q3M	94.5 mg/0.5 mL	110	167.05
siRNA	Alnylam Novartis	Leqvio	Inclisiran	Dec-21 Jul-23	Dec-20	杂合子家族性高胆固醇血症; 原发性高脂血症	PCSK9	PS, 2'Ome, 2'F, GalNAc	皮下注射 (肝脏)	284mg Q6M	284 mg/1.5 mL	355	754
siRNA	Alnylam	Amvuttra	Vutrisiran	Jun-22	Sep-22	遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性多发性神经病	TTR	PS, 2'Ome, 2'F, GalNAc	皮下注射 (肝脏)	25mg Q3M	25 mg/0.5mL	558	970.45
siRNA	Dicerna Novo Nordisk	Rivfloza	Nedosiran	Oct-23	Jun-20	原发性高草酸尿症	乳酸脱氢酶	2'Ome, 2'F, PS/PO 4 × GalNAc	皮下注射	160 Q1M	160mg/mL	-	-
siRNA	Alnylam	Fitusiran	Qfitlia	Jan-25	-	B/ A型血友病	SERPINC1	GalNAc	皮下注射	50mg Q2M	50 mg/0.5 mL	-	-
Aptamer	Pfizer, Eyetech	Macugen	Pegaptanib	Dec-04	Jan-06	年龄相关性黄斑变性	血管内皮生长因子	5'PEG linker, 2'Ome,, 2'T, 2'H	眼内注射	0.3 mg Q6W	0.3 mg/90 µL	-	-
Aptamer	Iveric Bio Astellas	Izervay	Avacincaptad pegol	Sep-23	Aug-23	年龄相关性黄斑变性的地理萎缩	补体C5	PEG linker,, 2'Ome, 2'F, 2'OH	眼内注射	2 mg Q1M	20 mg/mL	82.72	400.99

来源：Nucleic Acid Therapeutics, insight, 各药品 FDA 说明书, 国金证券研究所

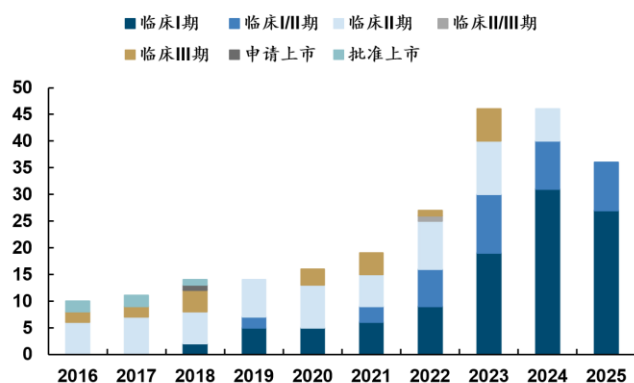
小核酸技术成熟度显著提升，临床开发进度加速

全球小核酸药物研发热情高涨，中国管线布局加速。据 insight 数据库统计显示，自 2023 年开始，全球当年新进入临床的小核酸药物（siRNA、ASO、miRNA、Aptamer）管线数量快速攀升，其中 2023/2024 当年新进入临床的分子分别为 46/46 个，截至 2025 年 9 月 17 日，全球当年新进入临床的小核酸分子达到 36 个，因此预计 2025 年全年新进入临床的小核酸分子有望再创新高。

- 另外，从地域维度拆分，当年新进入临床的小核酸分子数量最多的国家分别为美中，尤其是截至 2025 年 9 月 17 日，中国当年新进入临床的小核酸分子数量已经超过美国。全球小核酸研发加速的底层逻辑在于技术的逐步成熟、以及商业化的成功带动创新药企研发投入热情提升；而中国也有望继 ADC 及双抗赛道之后，在小核酸药物开发领域实现快速追赶。

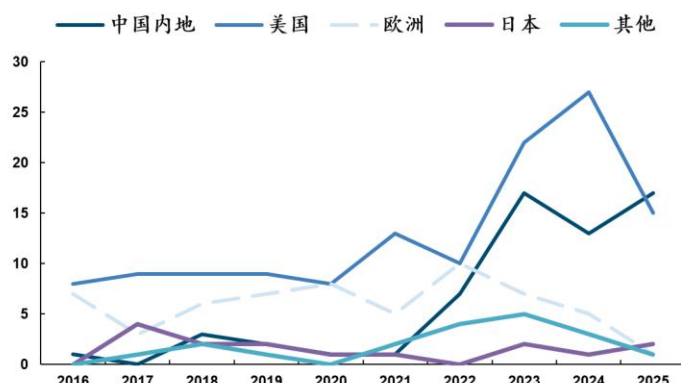


图表30：全球当年新进入临床小核酸数量节节攀升



来源：insight，国金证券研究所 注：统计 siRNA、ASO、miRNA、Aptamer 情况；
上图显示当年新增临床，进展到当前研发阶段的管线分布情况；数据截至 2025
年 9 月 17 日；单位：件

图表31：中国 2025 当年新进入临床小核酸数量超过美国



来源：insight，国金证券研究所 注：统计 siRNA、ASO、miRNA、Aptamer 情况；
数据截至 2025 年 9 月 17 日；单位：件

- 早期布局小核酸技术的多为 Biotech（中小型创新药企），因此投融资是推动该技术发展的重要动力。2019-2021 年是小核酸药企投融资的高峰期，一方面，小核酸技术的成熟使得该赛道的风险收益比吸引着更多投资者加入；另一方面，也与当时全球生物技术相关的投资火热密切相关。投融资给管线开发带来的影响具有滞后性，因此 2019-2021 年的投融资客观上却推动了后续年份的小核酸技术发展，包括上文所述的全球相关管线临床进度加快。
- 国内小核酸药企多通过一级市场进行融资补充。从中国和全球的小核酸投融资结构拆分，全球的小核酸投融资结构中，基本上 IPO 前与 IPO 时及之后的事件数保持均衡，这与小核酸技术在海外早先起步相关。而我国的小核酸投融资结构中，明显呈现出 IPO 前要远高于 IPO 时及之后事件数的态势，因此目前国内小核酸药企多通过一级市场进行融资。

图表32：全球小核酸创新药企投融资事件数高峰期在 2020-2021 年



来源：insight，国金证券研究所 注：数据截至 2025 年 9 月 17 日；单位：件

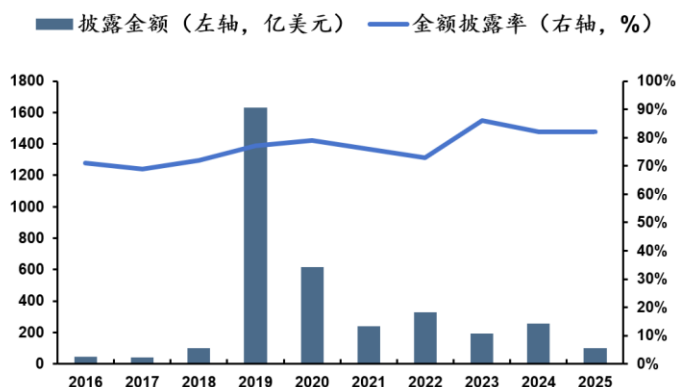
图表33：中国小核酸创新药企投融资事件数高峰期在 2020-2022 年



来源：insight，国金证券研究所 注：数据截至 2025 年 9 月 17 日；单位：件

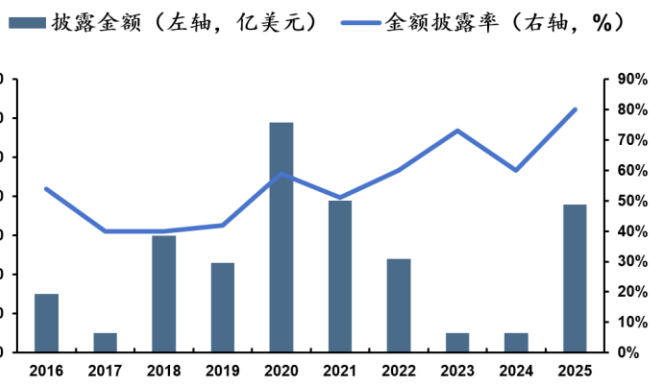


图表34：19-20 年投融资高峰助力近些年全球小核酸临床增加



来源：insight，国金证券研究所 注：数据截至 2025 年 9 月 17 日

图表35：19-20 年投融资高峰助力近些年中国小核酸临床增加

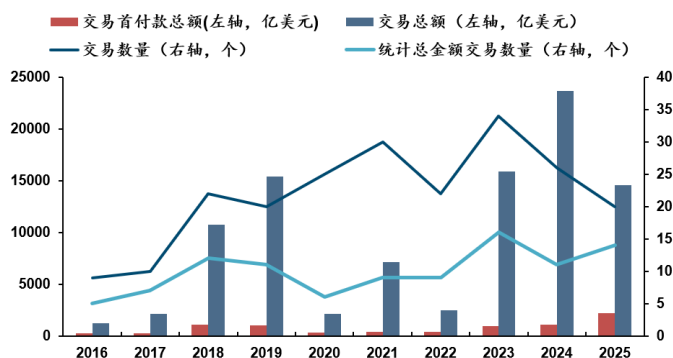


来源：insight，国金证券研究所 注：数据截至 2025 年 9 月 17 日

- BD 接棒投融资成为小核酸创新药企重要融资渠道，侧面反映赛道逐渐走向成熟。虽然 2023 年起至今全球小核酸赛道的一级投融资水平有所下滑，但是近些年的 BD 水平迅速攀升。我们认为，BD 已经接替投融资成为小核酸创新药企补充管线开发资金的重要渠道，且伴随着 BD 水平提升，也意味着赛道逐渐走向成熟，管线的开发获得更多全球同行药企的认可与背书。
- 小核酸 BD 交易多为境外药企间交易，中国创新药企间的 BD 交易占比不高。从 BD 交易的地域维度拆分，目前接近 83% 的交易均为海外创新药企之间的 BD 交易，中国创新药企 license-in 及境内交易合计占比仅为 15%。后续需要关注国内较多创新药企（尤其是已上市的创新药企）对于小核酸产品及技术平台的 BD 布局情况，关注其中国内创新药企弯道超车机会。

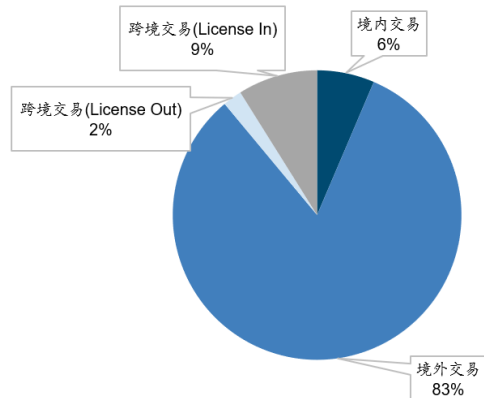
图表36：2023 年起小核酸赛道 BD 逐渐活跃

图表37：全球小核酸 BD 交易多为境外交易，目前中国药企小核酸 BD 数量水平不高



来源：insight，国金证券研究所

注：数据截至 2025 年 9 月 17 日



来源：insight，国金证券研究所 注：按交易事件数统计；数据截至 2025 年 9 月 17 日

罕见病诞生大单品，适应症拓宽有望进一步打开市场空间

小核酸药物前期布局罕见病，但依旧有大单品诞生。梳理目前已经上市的 ASO 及 siRNA 药物，虽然以上药物覆盖的患者数量有限，但是依旧逐渐产生大单品，如 ASO 技术路线的 Nusinersen 以及 siRNA 技术路线的 AMVUTTRA，以上两款药物能在已经上市药物中销售脱颖而出，除了能够做到首次治疗这些罕见病之外，重要的原因还在于这两款药物真正做到了较长给药周期，其中 Nusinersen 每四个月给药、AMVUTTRA 每三个月给药（参考图 29）。

- Nusinersen (ASO, Ionis) 布局的适应为：脊髓性肌萎缩症 (SMA)，这是一种由体内运动神经元存活基因 1 (SMN1) 突变或缺失导致的罕见、严重的常染色体隐性遗传性神经肌肉疾病，被公认为 2 岁以下婴幼儿的头号遗传病致死原因。SMA 的发病率通常被认为是大约每 100000 名活产婴儿中就有 10 名，即美国患者基数约为 8500-10000 人左右。虽然患者基数有限，但是 Nusinersen 却在海外市场以较高定价水平 (12.5

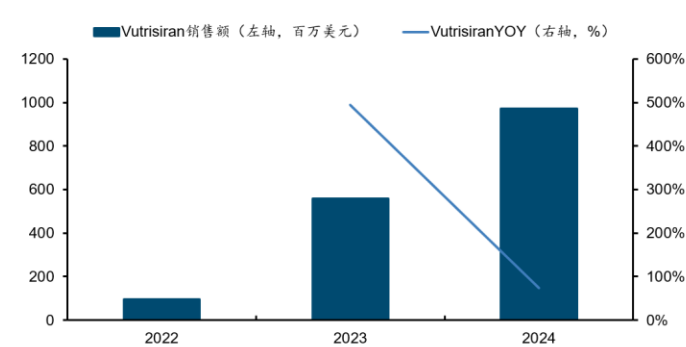
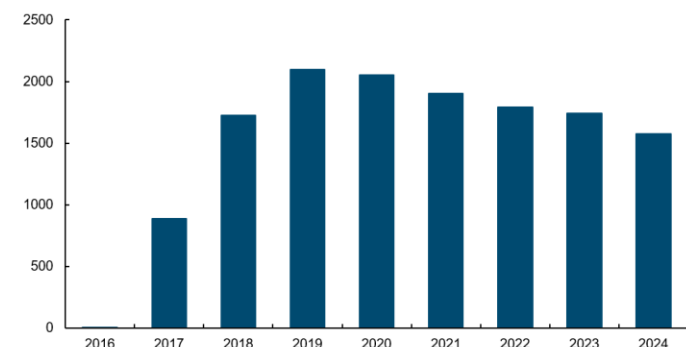


万美元/剂，首年4剂，后续每年3剂）创造了超20亿美金的销售峰值。经过我们简单的测算，峰值20亿美元计算、患者年治疗费用约50万美金，每年接受治疗的患者数量约为0.4万人，因此峰值市占率也才约为一半。

- **AMVUTTRA (siRNA, Alynx)** 布局的适应症为：遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性多发性神经病（hATTR），这是一种罕见的遗传性疾病，其特征是器官和组织中淀粉样蛋白的异常积累。转甲状腺素蛋白（TTR）基因的突变使转甲状腺素蛋白不稳定，从而聚集成淀粉样原纤维。这些原纤维沉积在身体周围的器官中，并最终导致形成多种疾病，如心肌病、周围神经病变，美国约有6400名hATTR患者。AMVUTTRA能够靶向并沉默特定的信使RNA，在野生型和突变型转甲状腺素（TTR）蛋白制造出来之前进行阻断，而AMVUTTRA在ATTR多发性神经病适应症上的年费用为46.35万美元。

图表38: Nusinersen 销售峰值超20亿美金

图表39: AMVUTTRA 销售节节攀升，接近10亿美金



来源: insight, 国金证券研究所

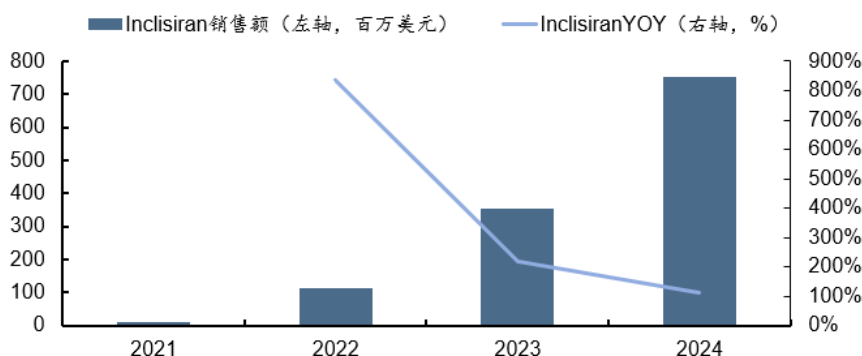
注: 单位, 百万美元

来源: insight, 国金证券研究所

向慢病及肿瘤领域拓展，市场空间有望快速打开。据第三方数据 Precedence Research 显示，2024 年全球小核酸治疗市场规模约为 57.7 亿美元，且未来 5 年小核酸市场规模仍将快速增长，预计从 2025 年的 64.4 亿美元增长到 2030 年 111.6 亿美元（CAGR 约为 12%）。未来小核酸市场快速扩容的驱动力，除了小核酸药物在罕见病的市占率的提升，更重要的是小核酸药物布局的适应症逐渐从罕见病向慢病、肿瘤等更多患者的疾病领域拓展。

- **Inclisiran (siRNA, Alynx)** 布局的适应症为：杂合子家族性高胆固醇血症（heFH）、原发性高脂血症，其中前者是一种常染色体显性遗传病，这类患者动脉硬化性心血管疾病风险明显增高。Inclisiran 的上市突破了小核酸药物应用于罕见病的局限，首次成功进军慢性病领域。全球每 300 个人中约有 1 个杂合子家族性高胆固醇血症疾病患者，因此，heFH 是一个患者基数庞大的疾病。

图表40: Inclisiran 作为首款突破慢病的小核酸药物，销售规模增长迅速



来源: insight, 国金证券研究所

- 近些年随着小核酸的修饰及递送技术的不断发展，小核酸药物开发逐渐向慢病及肿瘤领域进行扩展。慢病领域的高脂血症、代谢功能障碍相关脂肪性肝病、心血管系统疾病、阿尔兹海默均是目目前小核酸药物开发布局的重点领域。拆分肿瘤和慢病开发管线进度，其中多数管线处于II期或I期临床，甚至不少管线还处于临床前，因此，我们分为这一阶段的小核酸资产需要重点关注临床数据以及药物开发设计上的投资价值。



图表41：小核酸药物布局适应症向慢病及肿瘤扩展，伴随患者基数增加、后续市场空间有望打开

适应症分布-按全球进度	总项目数	批准上市	申请上市	临床III期	临床II/III期	临床II期	临床I/II期	临床I期	批准临床	申请临床	临床前
肿瘤	133	0	0	0	0	0	1	4	1	0	127
肌营养不良症	82	4	1	2	1	11	11	1	0	0	50
高脂血症	76	4	1	3	0	13	1	19	1	0	34
代谢功能障碍相关脂肪性肝病	72	0	0	0	0	6	0	10	0	0	56
肌萎缩侧索硬化症	64	1	0	1	0	0	5	7	0	0	50
乙型肝炎	63	0	0	2	0	13	1	8	0	1	38
实体瘤	59	0	0	0	0	1	4	26	0	0	28
心血管系统疾病	59	0	0	1	0	0	2	1	0	1	54
阿尔兹海默病	54	0	0	0	0	1	0	4	0	1	48
肝癌	46	0	0	0	0	2	6	6	0	1	31
肥胖	45	0	0	0	0	1	2	6	0	1	35
胰腺癌	41	0	0	1	1	6	3	3	0	1	26
乳腺癌	37	0	0	0	0	4	2	2	0	0	29
帕金森病	34	0	0	0	0	0	0	3	0	0	31
结直肠癌	34	0	0	0	0	4	3	9	0	0	18
亨廷顿舞蹈病	33	0	0	1	0	2	4	3	0	0	23
中枢神经系统疾病	29	0	0	0	0	0	0	0	0	0	29
年龄相关性黄斑变性	29	2	0	3	0	9	1	1	0	0	13
高血压	29	0	0	0	0	5	0	8	1	0	15
非小细胞肺癌	28	0	0	2	1	5	2	3	0	1	14

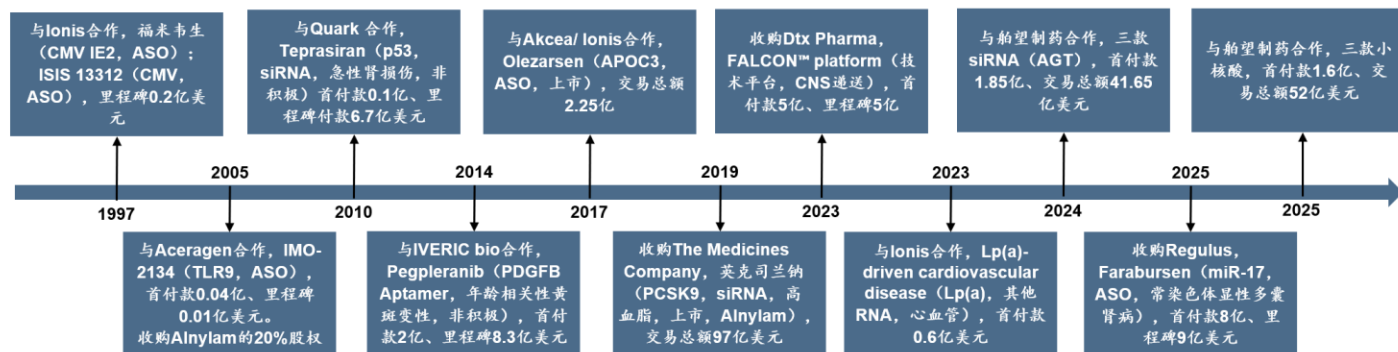
来源：insight，国金证券研究所

注：数据截至 2025 年 9 月 17 日；上图仅统计开发管线 TOP20 的药物

多家跨国药企逐鹿小核酸赛道，MNC 背书、赛道价值凸显

Novartis：小核酸为重点布局三大前沿技术之一，诺华预计相应空间高达 300 亿美金。诺华的小核酸布局以心血管领域为核心，通过并购（如 Medicines、Dtx、Regulus）和技术合作（如 Alnylam、Ionis）快速构建管线，同时通过递送技术创新（GalNac、FALCON）突破应用瓶颈。其战略逻辑：以成熟产品（Leqvio，高胆固醇血症）夯实市场地位，以新兴技术（神经科学、肝病）拓展长期增长空间。这一布局不仅为诺华提供了应对专利悬崖的“弹药”，使 Novartis 成为小核酸领域从罕见病向慢病拓展的引领者。

图表42：Novartis 通过外部合作（BD+并购）、及自研，构建心血管、神经科学、肝病等领域的丰富小核酸药物管线

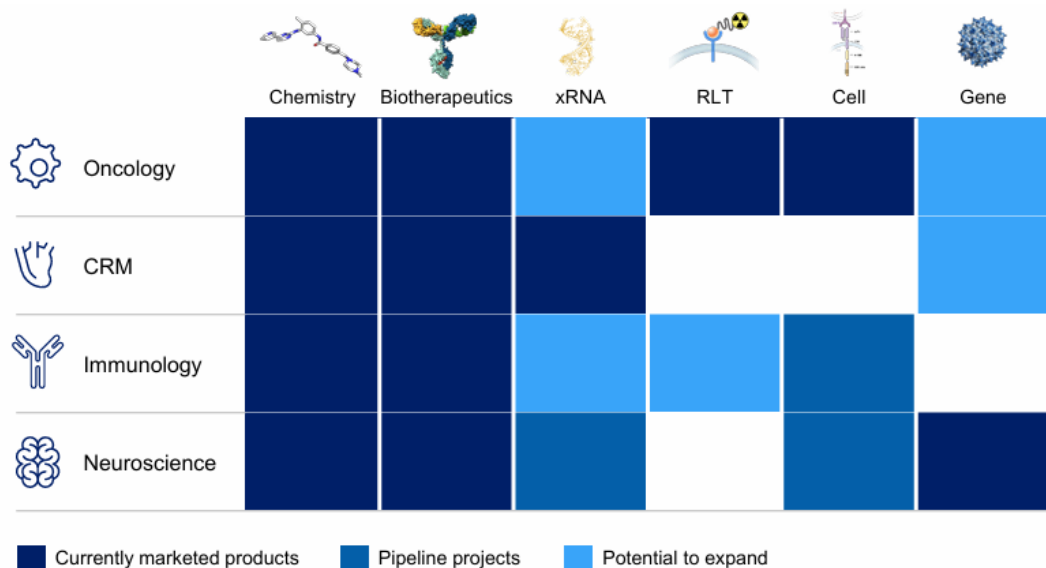


来源：insight，国金证券研究所

- 从 2025 年初 JPM 大会上展示管线布局，Novartis 的 xRNA 技术以心脏、肾脏和代谢 (CRM) 为核心，一定程度上填补了包括核药在内的前沿技术在该领域的空白。



图表43: Novartis 的 xRNA 关系以 CRM 为核心，重点布局神经领域



来源: Novartis 官网, 国金证券研究所

注: 数据截至 2025 年初的 JPM 大会

- 目前诺华已经密集推进 7 项小核酸临床资产，而后续临床前资产高达 19 项，并实现了 1 项资产的上市 (Leqvio)，密集的管线布局体现 Novartis 对小核酸技术路线及潜在市场空间的充分认可。2025 年 JPM 大会上，Novartis 认为小核酸潜在庞大的市场规模有望达到 300 亿美金，我们认为这是驱动 Novartis 加紧布局该赛道的核心因素之一。

图表44: Novartis 广泛布局小核酸管线，对应的全球潜在市场规模约为 300 亿美金

	Research & Development		Manufacturing	Commercial	Market
	Select clinical programs	Preclinical ¹	Novartis sites	In-market assets	Platform potential
xRNA	Leqvio	CVRR, primary prevention; CVRR, secondary prevention	Kundl (AT)	LEQVIO®	~30bn ²
	7 Pelacarsen	CVRR-Lp(a)	2 Schweizerhalle (CH)		
	NIO752	Progressive supranuclear palsy; Alzheimer's disease			
	QCZ484	rHTN			
RLT	Pluvicto	pre-taxane mCRPC; mHSPC; oligometastatic PC	Milburn (US)	LUTATHERA® PLUVICTO®	~29bn ³
	17 Lutathera	1L GEP-NET; Pediatrics + PPGL; GBM; ES-SCLC	Indianapolis (US)		
	AAA614	Solid tumors, including NSCLC, PDAC	6 Ivrea & Saluggia (IT)		
	Ac-PSMA-617	Prostate cancer	Zaragoza (ES)		
Cell & Gene	Ac-PSMA-R2	Prostate cancer	Baarle-Nassau (NL)	KYMIRIAH® zolgensma®	~55bn ²
	Lu-NeoB	Solid tumors, breast cancer, Glioblastoma multiforme	4 expected new sites (US, CN, JP)		
	11 OAV101 IT	SMA IT	Stein (CH)		
	YTB323	srSLE/LN, HRLBCL, Adult ALL, RMS, PPMS, IIM, SSC, gMG, AAV	3 Durham (US)		
	DFT383	Cystinosis	Morris Plains (US)		

来源: Novartis 官网, 国金证券研究所

注: 数据截至 2025 年初的 JPM 大会

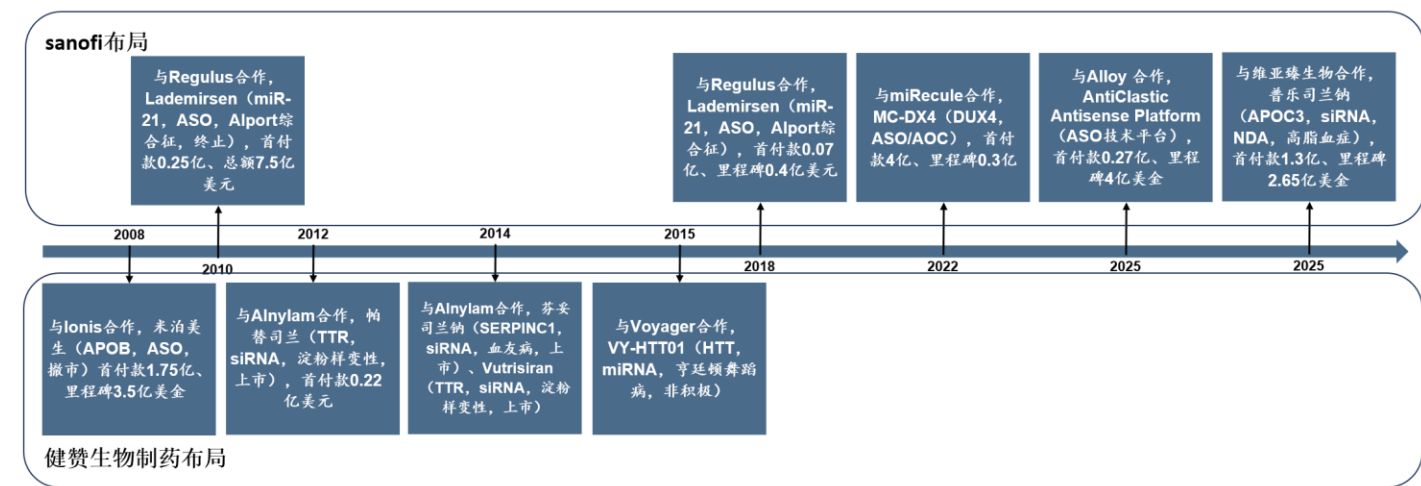
- 据 FT 在 2025 年 8 月 6 日报告, Novartis 向美国生物技术公司 Avidity Biosciences 提出收购要约, 目标直指其核心资产——抗体寡核苷酸偶联物 (AOC) 技术平台。在消息之下, Avidity 股价迅速飙升了 26%, 市值飙升至 58 亿美金。Avidity 的 58 亿美金市值主要由三款药物支撑起, 而这三款管线聚焦罕见肌肉疾病的三个小核酸临床管线, 均基于肌肉靶向的 AOC 技术构建。因此, Novartis 在小核酸领域继续加紧布局。

Sanofi 双管齐下, 通过自身及健赞生物制药布局小核酸管线。Sanofi 的小核酸布局分为两个阶段, 2015 年之前通过并购公司健赞生物制药布局小核酸赛道, 但由于健赞生物制药本身定位罕见病领域, 所以这一时期 Sanofi 布局的小核酸管线也都聚焦罕见病领域;



2018 年之后，Sanofi 则亲自布局小核酸管线，分别从产品和技术平台两个维度入手：通过 fitusiran 和普乐司兰钠夯实罕见病和心血管代谢领域的地位，同时以 AntiClastic 平台和 iCD-Lx/iD-LNP 开拓 CNS 和肿瘤免疫新战场。

图表45: Sanofi 双管齐下，通过自身及健赞生物制药布局小核酸



来源: insight, 国金证券研究所

- 心血管代谢领域的关键突破。2025 年，赛诺菲以 3.95 亿美元从 Arrowhead 子公司维亚臻获得普乐司兰钠 (Plozasiran) 在大中华区的权益。该 siRNA 药物靶向 APOC3，用于治疗家族性乳糜微粒血症综合征 (FCS) 和严重高甘油三酯血症 (SHTG)，III 期数据显示甘油三酯降幅达 89%，且中国 NDA 已获受理，其潜在适应症还可扩展至动脉粥样硬化性心血管疾病 (ASCVD)，与诺华 Leqvio 形成差异化竞争。
- CNS 递送技术的创新。2025 年 1 月，赛诺菲与 Alloy Therapeutics 达成超 4 亿美元合作，利用其 AntiClastic 反义平台开发 CNS 药物。该平台通过优化 ASO 序列和空间构象，增强血脑屏障穿透能力，可靶向 CNS、肌肉、眼球等组织，首批项目聚焦神经退行性疾病。
- 肌肉靶向的抗体-RNA 偶联技术。赛诺菲与 miRecule 合作开发抗体-RNA 偶联药物 (ARC)，利用纳米抗体靶向肌肉组织，结合 DREAMiR 平台抑制 FSHD (面肩肱型肌营养不良症) 的 DUX4 基因表达。该技术融合了抗体的靶向性和 RNAi 的基因沉默能力，有望成为肌肉疾病治疗的范式突破。

由大型跨国药企背书，小核酸赛道开发价值日益凸显。除了 Sanofi、Novartis 这两家大型跨国药企的前瞻布局，目前辉瑞 (Pfizer)、礼来 (Lilly)、默沙东 (MSD)、诺和诺德 (Novo)、武田 (Takeda) 等 MNC 近些年也都通过外部合作的方式加码小核酸赛道。



图表46：众多MNC逐鹿小核酸赛道，跨国药企背书、小核酸赛道价值凸显

交易时间	布局方	转让方	交易类型	关联新药项目	靶点	项目类型	成分/技术类别	交易金额
2023-07-13	Pfizer	上海环码生物医药有限公司	合作	环状RNA技术平台	-	技术/平台	circRNA	-
2022-06-30	Pfizer	Sirana Pharma	合作	microRNA approach	-	技术/平台	药物发现, miRNA	-
2008-01-07	Pfizer	Tacere Therapeutics	合作	TT-033	-	药品	shRNA	交易总额：145百万美元
2006-09-26	Pfizer	Quark Pharmaceuticals	授权/许可	PF-4523655	DDIT4	药品	siRNA	-
2002-12-17	Pfizer	Eyetechn Pharmaceuticals	合作, 投资, 授权/许可	培加尼布	VEGFA	药品	适配体	首付款：75百万美元, 里程碑付款：645.5百万美元, 其他交易额：25百万美元
2025-04-29	Lilly	Creyon Bio	授权/许可, 合作	AI-designed oligos(Creyon)	-	药品	其他RNA, AI技术	首付款：13百万美元, 里程碑付款：1000百万美元
2025-02-10	Lilly	OliX Pharmaceuticals	授权/许可	OLX702A	MARC1	药品	siRNA	-
2024-10-09	Lilly	insitro	合作	MASLD1(insitro), MASLD2(insitro), Metabolic disease(insitro)	-	药品	siRNA, AI技术	-
2024-09-04	Lilly	HAYA Therapeutics	合作	obesity and related metabolic conditions(HAYA)	-	技术/平台	ASO	交易总额：1000百万美元
2024-06-03	Lilly	QurAlis	授权/许可, 合作, 投资	QRL-204	UNC13A	药品, 技术/平台	ASO, 药物发现	首付款：45百万美元, 里程碑付款：577百万美元
2022-02-22	Lilly	RosVivo Therapeutics	授权/许可	RSVI-301	miR-10b	药品	miRNA	-
2018-10-29	Lilly	Dicerna Pharmaceuticals	授权/许可, 合作, 投资	Solbinsiran, Lepodisiran, LY3849891, DCR-CM3, DCR-LLY10, DCR-LLY11, DCR-LLY12, LY3885125, APOC3 siRNA	SCAP, APOC3, Tau, PNPLA3, APOA, ANGPTL3	药品	siRNA	首付款：100百万美元, 里程碑付款：350百万美元, 其他交易额：100百万美元
2001-08-23	Lilly	Ionis Pharmaceuticals	投资, 授权/许可	阿普卡生	PRKCA	药品	ASO	首付款：25百万美元, 其他交易额：75百万美元
2022-08-16	MSD	Orna Therapeutics	合作, 投资	oRNA-LNP technology platform	-	技术/平台	药物发现, circRNA	首付款：150百万美元, 里程碑付款：3500百万美元
2017-09-06	MSD	Rigontec	转让/收购	MK-4621	DDX58	企业, 药品	Aptamer	首付款：136.92百万美元, 其他交易额：415.52百万美元
2024-03-25	Novo	Cardior Pharmaceuticals	转让/收购	CDR132L	miR-132	药品, 企业	ASO	交易总额：1118.43百万美元
2019-11-18	Novo	Dicerna Pharmaceuticals	合作, 期权, 投资	GalXC™ RNAi platform technology	-	技术/平台	药物发现, 其他RNAi	首付款：175百万美元, 里程碑付款：432.5百万美元, 其他交易额：50百万美元
2023-09-25	Takeda	AcuraStem	授权/许可	AS-202	PIKFYVE	药品	ASO	交易总额：580百万美元
2021-10-18	Takeda	WAVE Life Sciences	合作, 期权, 授权/许可	WVE-003, WVE004	C9orf72, HTT	药品	ASO	交易总额：22.5百万美元
2020-10-08	Takeda	Arrowhead Pharmaceuticals	授权/许可	Fazirsiran	SERPINA1	药品	siRNA	交易总额：1040百万美元, 首付款：300百万美元, 里程碑付款：740百万美元
2020-01-07	Takeda	Silence Therapeutics	授权/许可	platform	-	技术/平台	siRNA	-

来源：insight, 国金证券研究所

小核酸产业链中游企业数量多，虽大部分为未上市企业、但需关注国内BD机会

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，以及下游商业化服务的全部环节。进一步，纵观小核酸药品产业链各环节，中游专注小核酸药物开发的企业数量最庞大，虽然相关标的多为未上市创新药企，但：1) 国内未上市创新药企在小核酸赛道的深厚技术优势、助力国内创新力量在该赛道的整体进步，尤其是小核酸领域的科学家在企业间的流动将提高国内的整体实力；2) 参照上文所展示的海外MNC在小核酸的布局思路，需关注已上市创新pharma的国内小核酸授权合作、包括产品及技术平台的合作。

图表47：小核酸产业链中游的药品研发环节累积数量丰富的创新药企



来源：沙利文，国金证券研究所



未上市标的小核酸布局繁荣，有望带动国内整体小核酸开发水平提升

瑞博生物专利布局完善，以肝靶向为基础广泛布局慢病领域。公司成立于 2007 年，在小核酸领域构建了全球完整的知识产权组合。截至 2025 年 4 月 18 日，公司在全球（包括中国、欧洲、美国及日本等主要司法管辖区）共有 458 项专利及专利申请，包括 229 项已授权专利和 229 项申请中专利，涉及 siRNA 序列、化学修饰、递送技术、分子结构、联合疗法和临床应用等。

- 公司管线以 siRNA 为主要技术路线，围绕心血管、代谢和肾脏疾病；肝病；及其他领域。目前公司开发了 RiboGalSTAR™（肝靶向），RiboOncoSTAR™，RiboPepSTAR™，双靶向和多靶向递送技术以及 RSC 修饰技术，并就这些技术申请了专利，其中一部分在包括中国、欧洲和美国的不同法域获得授权。
- 公司在双靶向及多靶向技术以及先进化学修饰和合成技术的研发实现突破。其中 RSC 修饰技术平台在主要市场享有专利保护，经过迭代，该平台在寡核苷酸药物应用中得到了系统性优化。

图表48：瑞博生物以 RiboGalSTAR 肝靶向为基础，广泛布局慢病领域

药品	靶点	技术平台	递送	机制	适应症	权益	亮点	优势	进展
RBD4059	FXI	RiboGalSTAR™	GalNAc	siRNA	血栓性疾病	全球	全球首款且临床开发进度最快针对 FXI 靶点的 siRNA 药物	在与现有治疗标准相比，既降低了出血风险，又保持了强大的疗效	在澳洲完成 I 期临床；2a 期临床试验申请已获得欧盟批准，已完成所有受试者入组
RBD5044	APOC3	RiboGalSTAR™	GalNAc	siRNA	高甘油三酯血症	全球	全球第二款进入临床开发的靶向 ApoC3 的 siRNA	每季度或每半年一次的给药方案实现长期的 TG 水平控制，显著提高了患者依从性	在澳洲完成 I 期临床研究，临床 2a 期试验申请已获得欧盟批准
RBD7022	PCSK9	RiboGalSTAR™	GalNAc	siRNA	高胆固醇血症	全球	大中华区的开发、生产和商业化权利授权已经许可给齐鲁制药	抑制 PCSK9 的表达，能够降低血液中 LDL-C（低密度脂蛋白胆固醇）水平	在中国的 I 期临床试验，II 期临床试验正在进行中
RBD7007	C5	RiboGalSTAR™	GalNAc	siRNA	肾病	全球		抑制肝细胞中补体成分的表达，减少补体系统的过度激活，从而实现治疗与补体相关疾病的作用	首次人体研究的临床试验申请已获得欧盟批准
RBD2080	-	RiboGalSTAR™	GalNAc	siRNA	肾病	全球			RBD2080 首次人体研究的临床试验申请已在澳洲获得批准
RBD1016	HBV-X?	RiboGalSTAR™	GalNAc	siRNA	CHD?	全球		在 II 期临床研究中，RBD1016 表现出良好的耐受性安全性，并对乙肝表面抗原（HBsAg）显示出强大的可持续至 6 个月的抑制作用。	澳洲的 Ia 期和 HK 的 Ib 期研究均已经完成。针对治疗 CHB 的国际多中心的 II 期临床研究正在瑞典和香港进行中。另一个适应症丁肝的 IIa 期临床试验申请已获得欧盟批准，已完成所有受试者入组。
RBD1007	Caspase2			siRNA	非动脉炎性前部缺血性视神经病变	全球			全球 III 期

来源：瑞博生物官网，国金证券研究所

船望制药 siRNA 管线丰富，已和 Novartis 达成两次 BD 交易。公司成立于 2021 年，基于 siRNA 平台技术 RADS（以 GalNAc 递送以及分子化学修饰为核心），药物在某些适应症上可以实现临床上一年的给药一次的预期效果。公司目前布局领域包括心血管疾病、罕见病、病毒感染、代谢疾病、中枢神经系统、心脏、肌肉、脂肪等广泛适应症布局分子管线。除了下图进入临床的管线之外，公司还有近二十项的临床前资产，管线丰富。

- 2024 年 1 月 7 日，船望制药与 Novartis 达成多个 RNAi 项目（BW-00163、BW-05、BW-02，主要针对心血管疾病）许可及战略合作，为此公司将收取包括 1.85 亿美元首付款在内的 41.65 亿美元的交易总额。
- 2025 年 9 月 3 日，船望制药宣布，与 Novartis 达成一项新战略合作协议，双方共同开发多项心血管产品。船望制药授予 Novartis 两款处于早期阶段分子的中国以外权益的选择权，用于治疗重度高甘油三酯血症（sHTG）和混合型血脂异常，以及就 BW-00112（ANGPTL3）产品的优先谈判权。该产品目前在美国和中国处于 II 期临床试验阶段，后续将由船望制药主导开展联合用药的临床试验。针对另一款处于临床前研究阶段的 siRNA 候选药物，船望制药授予诺华独家中国地区以外许可，并包含在美国和中国分享损益（P&L）的互惠选择权，该产品预计 2026 年将启动 I 期临床试验。为此，船望制药将获得 1.6 亿美元的预付款，总潜在里程碑价值高达 52 亿美元。此外，诺华公司已初步意向参与船望制药的下轮股权融资，通过深度股权合作与船望制药绑定合作。



图表49：船望制药在乙肝、心血管疾病领域布局的 siRNA 进度领先

药品成分	靶点	适应症全球最高状态	机制
BW-20507	ASGPR HBsAg	临床II期: 乙型病毒性肝炎	siRNA
BW-00163	AGT	临床II期: 高血压	siRNA
BW-20805	KLKB1	临床II期: 遗传性血管性水肿	siRNA
BW-00112	ANGPTL3 APOC3	临床II期: 高甘油三酯血症, 混合型高脂血症 临床I期: 高脂血症	siRNA
BW-40202	CFB	临床I/II期: IgA肾病 临床前: 重症肌无力, 阵发性睡眠性血红蛋白尿症	siRNA
BW-05	-	临床I/II期: 心血管系统疾病	siRNA
BW-02	-	临床I/II期: 心血管系统疾病	siRNA

来源: insight, 船望制药官网, 国金证券研究所

海外：小核酸巨头商业化持续提速，平台迭代有望实现多组织靶向

本章将选取全球范围内最具代表性的三家领军小核酸药企，将从“当下的商业成果、未来的开发策略以及近期的催化事件”三个维度进行分析，试图探究：1) 目前小核酸行业推进商业化的进程；2) 未来小核酸行业发展方向；3) 全球领军小核酸药企近期里程碑频出，预计将进一步催化并提高子赛道的关注度。

Alnylam: RNAi 疗法全球先驱，目标在 2030 年解决所有主要组织递送挑战

Alnylam 在 2002 年创立、并于 2018 年实现第一个 RNAi 药物的商业化，同时该分子亦是世界上第一个获得批准的 RNAi 疗法，之后公司又有五种 siRNA 药物获得批准。如下图，除了 6 款获批产品之外、公司管线中还有 18 款在研小核酸产品，布局的适应症中：1) TTR（转甲状腺素蛋白淀粉样变性疾病）和其他罕见病最为成熟；2) 心血管疾病和代谢疾病是公司下一代布局重点；3) 公司还在神经系统疾病中进行拓展研究。

图表50：Alnylam 管线丰富，已有 6 款商业化产品及 18 款不同阶段的在研产品

药物	适应症	I 期	II 期	III 期	商业化
TTR 相关疾病					
ONPATTRO	伴有多发性神经病的 hATTR 淀粉样变性				1
AMVUTTRA	伴有心肌病和多发性神经病的 ATTR 淀粉样变性；伴有多发性神经病的 hATTR 淀粉样变性				1
Nucresiran	伴有心肌病的 ATTR 淀粉样变性				
罕见病					
GIVLAARI	急性肝叶淋病 (AHP)				1
OXLUMO	1 型原发性高草酸尿症 (PH1)				1
Qufilia	A 型或 B 型血友病				1
Cemdisiran	重症肌无力；阵发性睡眠性血红蛋白尿症				
ALN - 6400	出血性疾病				
AG - 236	真性红细胞增多症				
心血管疾病					
Leqvio	高胆固醇血症				1
Zilebesiran	高血压				
Zilebesiran + REVERSIR	高血压				
代谢疾病					
Rapirosiran	代谢功能障碍相关脂肪性肝炎 (MASH)				
ALN - 4324	2 型糖尿病				
ALN - PNP	非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD)				
ALN - APOC3	血脂异常				
ALN - CIDEB	代谢功能障碍相关脂肪性肝炎 (MASH)				
神经系统疾病					
Mivelsiran	脑淀粉样血管病 (CAA)				
Mivelsiran	阿尔茨海默病				
ALN - HTT02	亨廷顿病				
ALN - SOD	SOD1 相关肌萎缩侧索硬化症 (ALS)				
其他					
Cemdisiran	地图样萎缩				
Elebsiran	丁型肝炎病毒感染				
ALN - BCAT	肝细胞癌				

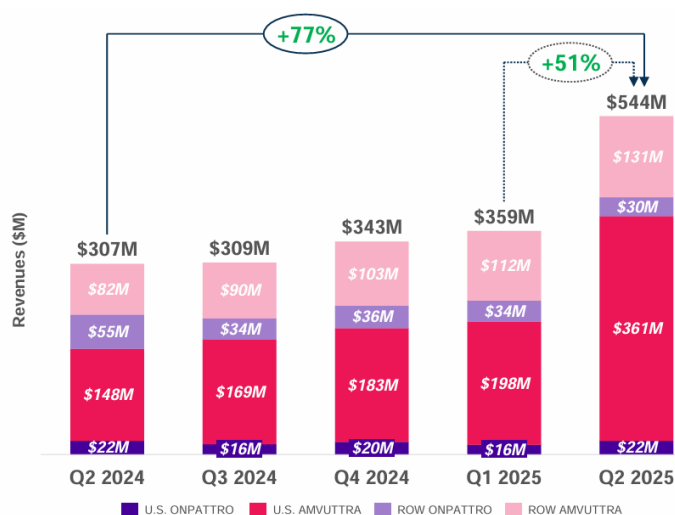
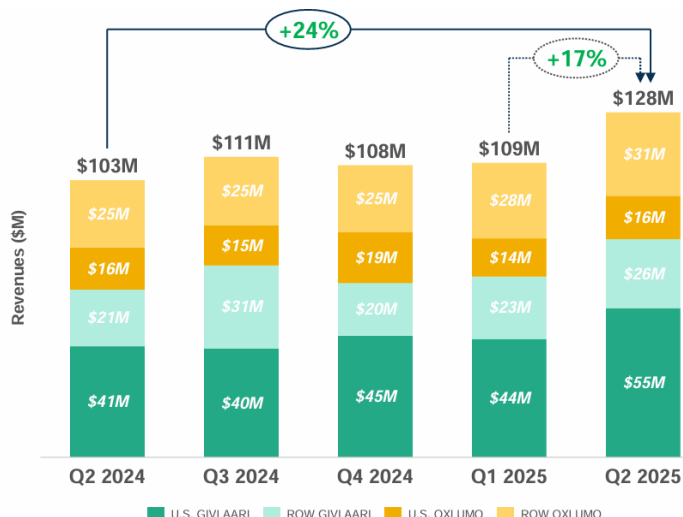
来源: Alnylam 官网, 国金证券研究所



商业化：大幅上调全年收入指引，Alnylam 产品商业化增长强劲。Alnylam 小核酸产品在 2025 年上半年销售增长强劲，为此，公司在半年报的电话会上调 2025 年全年销售指引，收入指引由原先的 20.50-22.50 亿美元上调至 26.50-28.00 亿美元，同比增速由 26%-39% 上调至 59%-68%（以 2024 年恒定汇率计）。在此背景下，公司两大板块预计均录得强劲增长：1) TTR 板块，2025 年销售指引由 16.00-17.25 亿美元上调至 21.75-22.75 亿美元；2) 罕见病板块，2025 年销售指引由 4.50-5.25 亿上调至 4.75-5.25 亿美元。

图表51: Alnylam 的 Q2 罕见病板块同比增长 24%

图表52: Alnylam 的 Q2 TTR 板块同比增长 77%



来源：Alnylam 官网，国金证券研究所

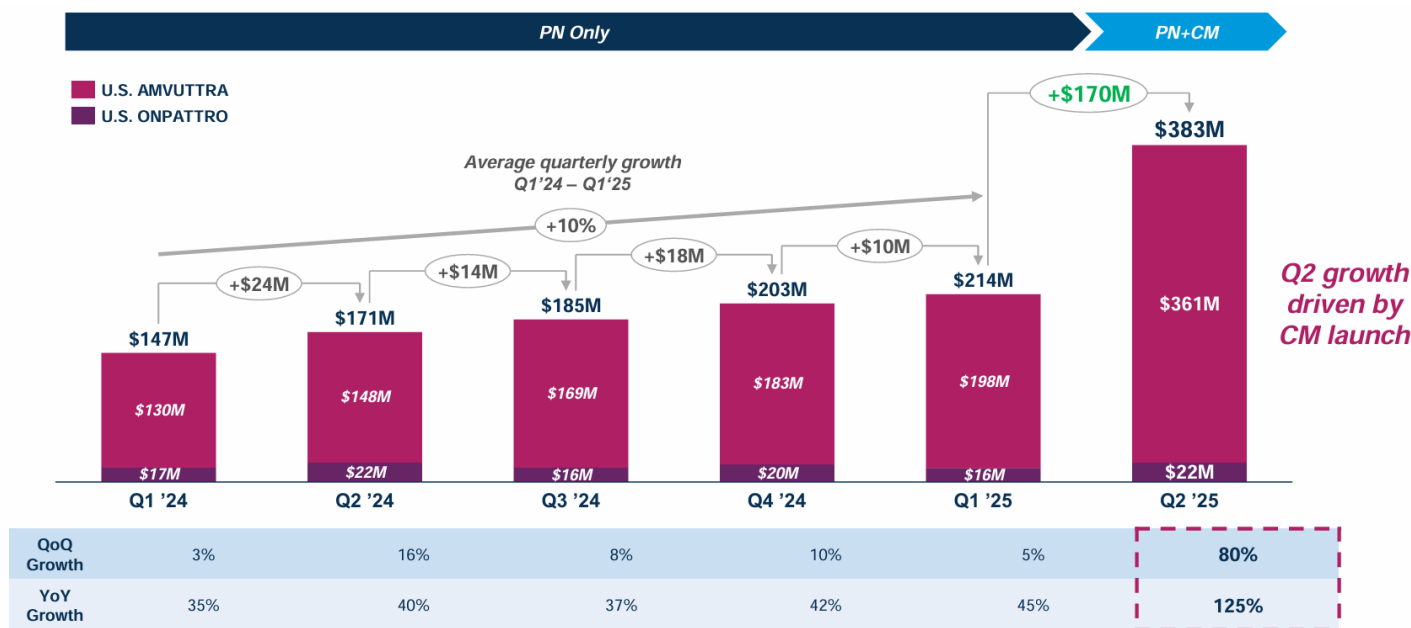
来源：Alnylam 官网，国金证券研究所

2025 年 3 月 20 日，Alnylam 公司宣布，美国 FDA 已批准其 RNAi 治疗药物 Vutrisiran（商品名 AMVUTTRA）的补充新药申请（sNDA），用于治疗转甲状腺素蛋白淀粉样变性心脏病（ATTR-CM）。此前该药于 2022 年 6 月获批用于治疗由遗传性转甲状腺素蛋白介导的淀粉样变性（hATTR-PN）引起的多发性神经病。由于患者基数多、市场空间大，目前 ATTR-CM 已经成为 AMVUTTRA 分子销售增长的核心动力。

- **TTR 的发病机制？** 转甲状腺素蛋白淀粉样变性（Transthyretin Amyloidosis, ATTR）是一种罕见的系统性疾病，由错误折叠的转甲状腺素蛋白（TTR）的淀粉样沉积引起。TTR 是一种由 127 个氨基酸组成的 55 kDa 蛋白，主要存在于血浆和脑脊液（CSF）中，负责运输甲状腺素（T4）和视黄醇结合蛋白 4（RBP4）。TTR 的错误折叠导致其在组织中沉积，形成淀粉样纤维，进而引发多种器官功能障碍。TTR 主要分为两种类型：转甲状腺素蛋白淀粉样变性多发性神经病（hATTR-PN）和转甲状腺素蛋白淀粉样变性心脏病（ATTR-CM）。
- **TTR 的临床表征？** 1) hATTR-PN，突变的 TTR 蛋白解聚、错误折叠并形成淀粉样纤维，沉积于周围神经、心脏、胃肠道、肾脏等器官，引发多系统损害。患者常出现感觉运动神经病、自主神经功能障碍（如腹泻、体位性低血压）、心脏受累（限制型心肌病）等症状。2) ATTR-CM，淀粉样纤维沉积于心肌，导致心肌僵硬、心力衰竭和心律失常。
- **TTR 的患者基数？** hATTR-PN 的全球患病率估计约为 1 万至 4 万例，而 ATTR-CM 达 30 万-50 万例。
- **ATTR-CM 的治疗格局？** ATTR-CM 无法治愈，错误折叠的转甲状腺素蛋白（TTR）原纤维的沉积会随着时间的推移造成不可逆的损害，从而导致过早死亡。如今，大多数患者仍未得到诊断和治疗，而接受常用疗法治疗的患者中，很大一部分病情会恶化。目前获批治疗该适应症的药物包括：Pfizer 的 Tafamidis（2019 年 5 月上市）、和 BridgeBio 的 Attruby（2024 年 11 月上市）以及 Alnylam 的 AMVUTTRA。Tafamidis 于 2024 年销售额已达到 54 亿美元，而 Attruby 上市三个月已经获得 1028 张处方。而如下图，AMVUTTRA 因该适应症上市，2025 年单二季度在美国的销售环比增长 80%。



图表53: ATTR-CM 已经成为 AMVUTTRA 药物增长的核心动力，大单品潜力出现



来源: Alnylam 官网, 国金证券研究所

- **竞争优势:** Attruby 和 tafamidis 都是转甲状腺素稳定剂(稳定转甲状腺素蛋白(TTR)四聚体,防止其解聚为单体、从而抑制淀粉样纤维的形成),而 AMVUTTRA 是一种 RNAi 疗法,它可充分发挥小核酸药物的优势、并从上游快速抑制 TTR,即从源头上治疗疾病,即 AMVUTTRA 通过敲除野生型和突变型转甲状腺素 RNA,进而降低 TTR 蛋白的表达。与此同时,AMVUTTRA 每年只需四次方便的皮下注射即可,患者便利性极大提升。
- Tafamidis 与安慰剂相比,试验组的全因死亡率(ACM)或首次心血管(CV)相关住院频率分别相对降低了 30%和 32%;30 个月的治疗期间,相比于安慰剂组,Attruby 试验组的全因死亡率和心血管相关住院,两者整体风险降低了 42%;如下图,而 HELIOS-B 关键 III 期临床显示,AMVUTTRA 单药治疗组中全因死亡率(ACM)或首次心血管(CV)事件的复合终点风险降低 42% ($p<0.001$)。

图表54: HELIOS-B 临床显示 AMVUTTRA 的良好疗效

终点	总人群 (安慰剂+AMVUTTRA) (n=654)	AMVUTTRA单药 (n=395)
因死亡率或首次心血管 (CV) 事件复合终点	相对风险降低: 37% $p<0.001$	相对风险降低: 42% $p<0.001$
全因死亡率和复发心血管事件复合终点	相对风险降低: 34% $p<0.001$	相对风险降低: 40% $p<0.001$
全因死亡率	相对风险降低: 37% $p<0.01$	相对风险降低: 39% $p<0.01$
堪萨斯城心肌病问卷总体总结 (KCCQ - OS)	最小二乘 (LS) 均值差异: 8.95 分 $p<0.01$	最小二乘 (LS) 均值差异: 11.40 分 $p<0.01$
纽约心脏协会 (NYHA) 心功能分级	病情稳定 / 改善患者的校正百分比差异: 10.3% $p<0.01$	病情稳定 / 改善患者的校正百分比差异: 13.7% $p<0.01$
N 末端 B 型利钠肽原 (NT - proBNP, 心脏生物标志物)	比值: 0.69 $p<0.01$	比值: 0.56 $p<0.01$
肌钙蛋白 I (Troponin I, 心脏生物标志物)	比值: 0.71 $p<0.01$	比值: 0.49 $p<0.01$

来源: Alnylam 官网, 国金证券研究所

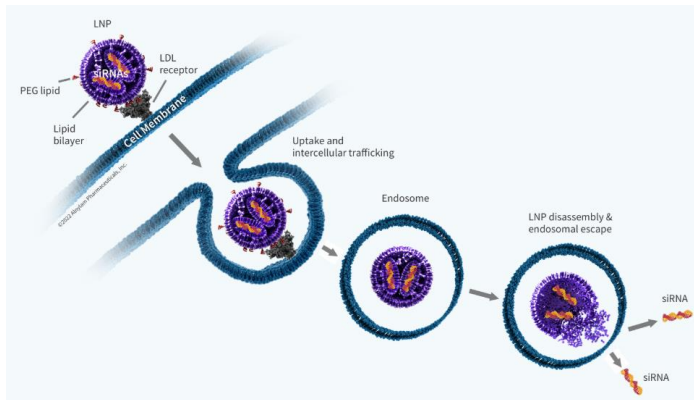
研发: 目标到 2030 年,Alnylam 将布局所有主要人体组织的治疗。Alnylam 主要开发 siRNA 药物,而正文上文第一章所述:1) siRNA 是带负电荷的大分子,难以穿过细胞膜,但递送系统(如脂质纳米颗粒、聚合物载体等)可帮助 siRNA 克服细胞膜的电荷排斥,实现细胞内递送。2) 生理环境中存在核酸酶,会迅速降解裸 siRNA。递送系统可包裹 siRNA,保护其免受核酸酶攻击,延长其在体内的半衰期。3) siRNA 本身缺乏组织特异性,递送系统可通过表面修饰(如连接靶向配体),实现对特定器官(如肝脏、肿瘤细胞)的精准递送,



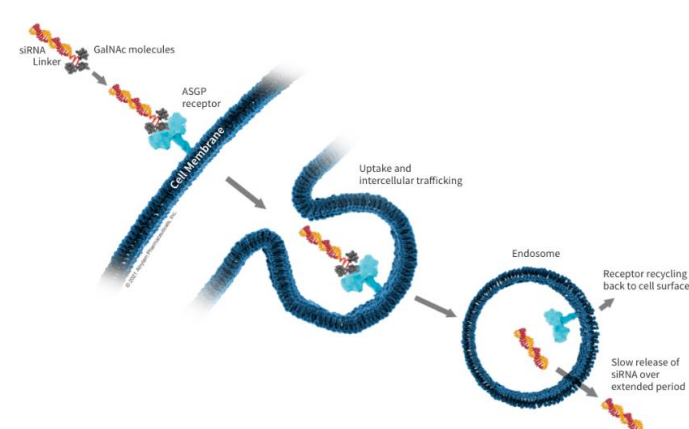
减少脱靶效应。4) siRNA 进入细胞后通常会被包裹在内体中，递送系统可通过酸敏感设计或特定成分，帮助 siRNA 从内体逃逸到细胞质，从而发挥基因沉默作用。5) 裸 siRNA 可能激活免疫系统，引发炎症反应。但递送系统可减少 siRNA 与免疫细胞的接触，降低免疫原性，提高治疗安全性。因此，Alnylam 在递送系统中进行了更多研发投入。如：Alnylam 第一个批准的 RNAi 疗法 ONPATRO® (patisiran) 利用基于 LNP 的递送；Alnylam 的药物 GIVLAARI、OXLUMO、AMVUTTRA 和 Leqvio 均利用 GalNAc 偶联物递送。

- 虽然 LNP 及 GalNAc 递送技术成熟，但主要都靶向肝脏，对其他人体器官疾病治疗潜力有限。但 Alnylam 在 2025 年的 R&D Day 上宣布将在 2030 年前，其将布局所有主要人体组织的治疗。该目标核心是将 RANi 由罕见病拓展至慢病、神经系统疾病等，而关键则在于递送系统的创新迭代。

图表55: Alnylam 的脂质纳米颗粒 (LNP) 递送系统



图表56: Alnylam 的 GalNAc 递送系统

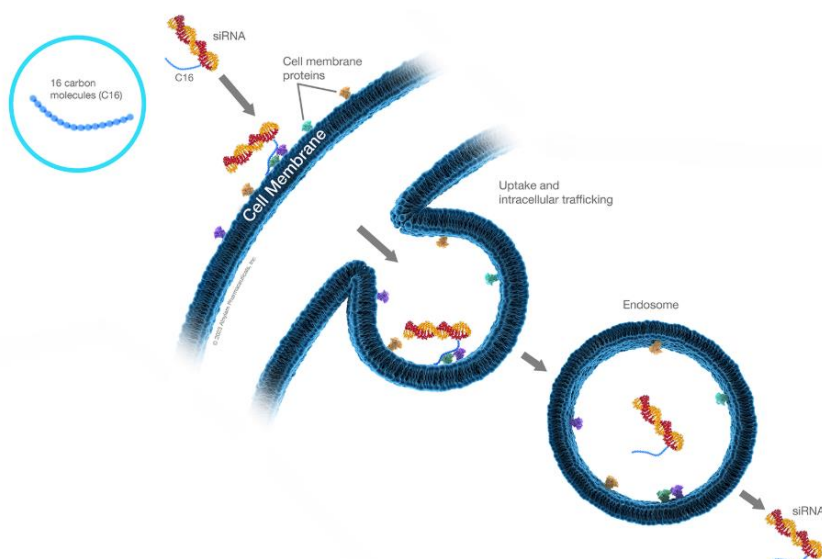


来源：Alnylam 官网，国金证券研究所

来源：Alnylam 官网，国金证券研究所

- C16 偶联物 - 2'-O-十六烷基 (C16) 是附着在 siRNA 上的短脂质链，提供亲脂性，可与细胞膜或膜蛋白相互作用，以在多种细胞类型中摄取，包括中枢神经系统 (CNS) 的细胞、肺和眼睛。ALN-APP 是 Alnylam 正在研究的靶向淀粉样蛋白前体蛋白的 RNAi 治疗药物 (与 Regeneron 合作) 处于 I 期开发阶段，用于治疗阿尔茨海默病和脑淀粉样血管病，它利用 C16 偶联物技术，实现 ALN-APP 鞘内给药 (通过注射到脊髓中)。
- 不管 GalNAc 递送还是 C-16 递送系统，其本质都是在偶联策略下采用的方式。而 Alnylam 在 2025 年的 R&D Day 上同样透露出其他的一些偶联策略，如与反义链、小分子、抗体以及多肽的偶联，这些都将打开 RNAi 肝外治疗的新空间。

图表57: Alnylam 的 C-16 递送系统打开 RNAi 肝外靶向治疗新空间



来源：Alnylam 官网，国金证券研究所



里程碑：25H2 有多项里程碑事件待实现，有望进一步催化行业发展。如下图，Nucresiran 有望在下半年读出 hATTR-PN 的 III 期数据；Zilebesiran 有望在下半年读出关于高血压的两项 III 期数据；Mivelsiran 有望在下半年开启关于阿尔兹海默（AD）的 II 期临床；ALN-6400 有望在下半年开启关于出血性疾病的 II 期临床，另外公司还将继续推动 4 个以上临床前小核酸分子进入临床试验。其中需要关注 Zilebesiran 在高血压的两项 III 期数据与潜在的突破。

图表58: AInylam 于 25H2 仍有多项临床进展及数据读出的里程碑

		Combined Net Product Revenue Guidance \$2.650M – \$2.800M	2025
VUTRISIRAN	ATTR Amyloidosis	U.S. FDA Approval	March 20, 2025 ✓
		Additional Global Approvals (Japan, EU)	Q2, Q3 ✓
NUCRESIRAN* (ALN-TTRsc04)	ATTR Amyloidosis	Initiate Phase 3 Study in ATTR-CM	H1 ✓
		Initiate Phase 3 Study in hATTR-PN	H2
ZILEBESIRAN*	Hypertension	KARDIA-3 Phase 2 Results	H2
		Initiate Phase 3 CVOT	H2
MIVELSIRAN*	Cerebral Amyloid Angiopathy and Alzheimer's Disease	Interim Phase 1 Part B Data in EOAD	H2 ✓
		Initiate Phase 2 Study in AD	H2
ALN-6400*	Bleeding Disorders	Initiate Phase 2 Study	H2
ADDITIONAL PROGRAMS		File ≥4 New INDs	2025
KEY PARTNER-LED PROGRAM MILESTONES			
FITUSIRAN (Sanofi)	Hemophilia	U.S. FDA Approval	March 28, 2025 ✓
ELEBSIRAN* (Vir)	Chronic HBV/HDV	Initiate Phase 3 study in HDV	H1 ✓
		Phase 2 HBV Functional Cure Results	Q2 ✓
CEMDISIRAN* (Regeneron)	Complement-Mediated Diseases	Phase 3 MG Results	H2

来源：AInylam 官网，国金证券研究所

Ionis: ASO 疗法全球先驱，已与 AZ、Roche 等多家 MNC 达成合作

Ionis 成立于 1989 年，目前公司多款已上市的小核酸药物均为 ASO 类型，同时围绕神经学、心脏病学和其他适应症，公司还有 22 款在研药物处于不同的开发阶段，其中多数管线都处于与 MNC 合作之中，如和 AZ 达成合作共同开发 3 款小核酸药物、和 Roche 达成合作共同开发 2 款小核酸药物、和 Biogen 达成合作共同开发 3 款小核酸药物等，借助 MNC 的全球临床和开发经验，公司加速推进小核酸管线的开发。



图表59: Ionis 通过自研与 BD 合作加速小核酸管线开发

药物 (靶点)	适应症	合作方	I 期	II 期	III 期
神经学					
Zilganersen (GFAP)	亚历山大病	Ionis 自研	✓	✓	✓
ION582 (UBE3A-ATS)	安格曼综合征	Ionis 自研	✓	✓	✓
ION269 (APP)	阿尔茨海默病	Ionis 自研	✓	✓	
ION717 (PRNP)	朊病毒病	Ionis 自研	✓	✓	
ION356 (PLP1)	佩 - 梅病	Ionis 自研	✓	✓	
ION859 (LRRK2)	帕金森病	Ionis 自研	✓	✓	
ION464 (SNCA)	多系统萎缩 & 帕金森病	Ionis 自研	✓	✓	
ION440 (MECP2)	MECP2 复制综合征	Ionis 自研	✓	✓	
Ulefnersen (FUS)	肌萎缩侧索硬化症	大家制药	✓	✓	✓
Tofersen (SOD1)	肌萎缩侧索硬化症 (症状前 SOD1 型)	渤健	✓	✓	✓
IONIS-MAPT _{ax} (TAU)	阿尔茨海默病	渤健	✓	✓	
Tominersen (HTT)	亨廷顿舞蹈症	罗氏	✓	✓	
Salanersen (SMN2)	脊髓性肌萎缩症	渤健	✓	✓	
心脏病学					
Olezarsen (ApoC-III)	重度高甘油三酯血症	Ionis 自研	✓	✓	✓
Eplonersen (TTR)	转甲状腺素蛋白介导的淀粉样心脏病	阿斯利康	✓	✓	✓
Pelacarsen (Apo(a))	心血管疾病	诺华	✓	✓	✓
Tonlamarsen (血管紧张素原)	难治性高血压	Kardigan	✓	✓	
其他药物					
Bepirovirsen (乙肝病毒)	乙型肝炎病毒感染	葛兰素史克	✓	✓	✓
Sefaxersen (补体因子 B)	IgA 肾病	罗氏	✓	✓	✓
Sapablursen (TMPRSS6)	真性红细胞增多症	小野制药	✓	✓	
ION839 (PNPLA3)	代谢功能障碍相关脂肪性肝炎	阿斯利康	✓	✓	
Opemalirsen (APOL1)	慢性肾脏病	阿斯利康	✓	✓	

来源: Ionis 官网, 国金证券研究所

商业化: 公司首次针对广泛人群推出治疗药物, Olezarsen 将带来治疗范式改变。拆解公司 2025 年上半年的财务表现: 上半年公司营收 4.52 亿美金, 其中 1.03 亿美金为产品商业化收入、另外 3.49 亿美金为研发服务所带来的营收。公司目前多款产品上市却并未反应在销售的强劲表现, 我们认为主要系已上市产品多为罕见病布局、未实现治疗人群的覆盖面的突破。但随着 Olezarsen 药物的新适应症重度高甘油三酯血症的临床达到主要终点、以及后续递交上市申请, 我们认为 Ionis 公司将迎来商业化收入增长的重要拐点。

- 2025 年 9 月 2 日, Ionis 公布了 Olezarsen 针对严重高甘油三酯血症 (sHTG) 的关键性三期临床 CORE 和 CORE2 试验 topline 数据。研究显示, Olezarsen 较安慰剂可使患者的空腹甘油三酯平均下降高达 72% ($p < 0.0001$), 同时急性胰腺炎事件减少 85% ($p = 0.0002$), 结果均具有极高统计学意义, 且安全性和耐受性良好。Ionis 表示, 将在年底前向美国 FDA 提交 sNDA (补充方案新药申请)。
- 严重高甘油三酯血症是指血液中甘油三酯水平极高 ($\geq 500 \text{ mg/dL}$), 伴随明显的急性胰腺炎及其他发病风险。急性胰腺炎属于医疗急症, 表现为剧烈腹痛, 常需住院治疗, 可能造成永久性器官损伤, 甚至危及生命。预防首次发作为关键。一旦有过发作史, 复发风险将显著上升。当前的标准治疗手段 (药物和生活方式干预如饮食、运动) 无法在所有患者中充分或持续地降低甘油三酯水平或减轻 sHTG 相关风险。在美国, 约有 300 万人患有 sHTG, 其中超过 100 万人属于高风险人群 (如空腹甘油三酯 $\geq 880 \text{ mg/dL}$, 或 $\geq 500 \text{ mg/dL}$ 合并胰腺炎史)。
- Olezarsen 是一种靶向 APOC3 mRNA 的 ASO, 旨在抑制机体产生载脂蛋白 C-III (APOC-III)。此前, Olezarsen 已在美国获准上市治疗罕见疾病家族性乳糜微粒血症综合征 (FCS)。早前 Essence 临床研究中, 该药在中度高甘油三酯患者中的表现也同样出色, 进一步丰富了其临床数据基础。



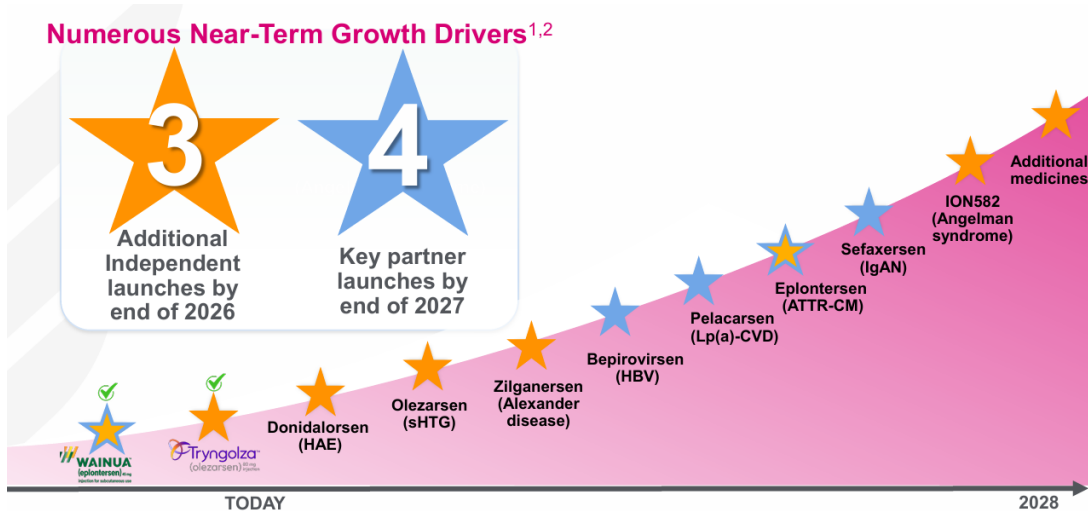
图表60: Olezarsen 在针对严重 sHTG) 患者的关键研究中显著降低甘油三酯和急性胰腺炎

	Olezarsen 80 mg	Olezarsen 80 mg	安慰剂
CORE			
自基线的降低百分比	73%	63%	0.50%
经安慰剂校正的降低百分比	72%	63%	-
P 值	p<0.0001	p<0.0001	-
CORE2			
自基线的降低百分比	68%	63%	14%
经安慰剂校正的降低百分比	55%	49%	-
P 值	p<0.0001	p<0.0001	-

来源: Ionis 官网, 国金证券研究所

据 Ionis 中报显示, 公司自 2025 年起三年将有多款小核酸产品进入上市里程碑, 其中不乏一些较大患者基数的疾病: 如 Olezarsen(sHTG)、Bepirovirsen (HBV)、Pelacarsen (Lp(a)-CVD)、Eplontersen (ATTR-CM)、Sefaxersen (IgAN), 上述分子上市, 将帮助公司极大拓展覆盖患者的边界。

图表61: Ionis 未来三年将迎来多款小核酸产品上市



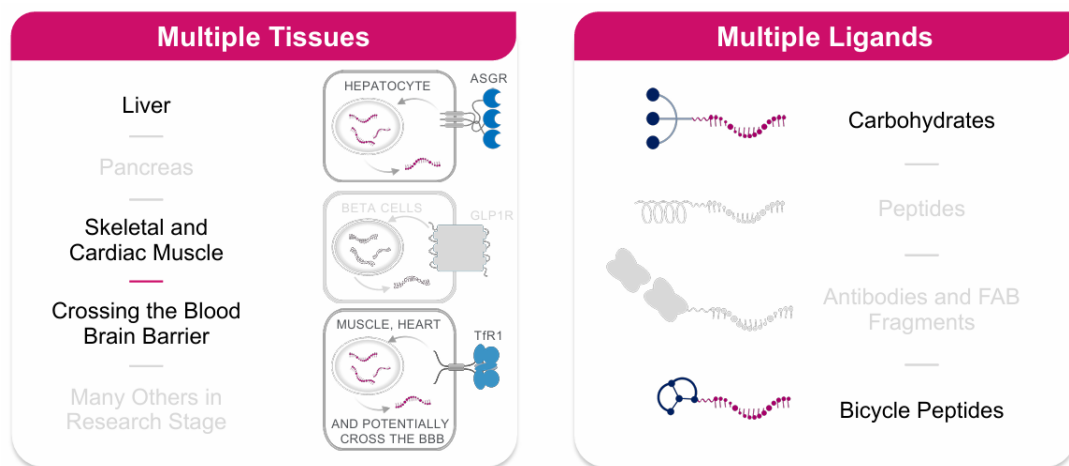
来源: Ionis 官网, 国金证券研究所 注: HAE, 预防遗传性血管性水肿; sHTG, 严重高甘油三酯血症; Alexander Disease, 亚历山大病; HBV, 乙型肝炎; CVD, 心血管疾病; ATTR-CM, 转甲状腺素蛋白淀粉样变性心肌病; IgAN, IgA 肾病; Angelman syndrome, 天使综合征。

研发: ASO 设计新分子架构, siRNA 搭配全新递送系统。针对 Ionis 公司本身擅长的 ASO 领域, 公司加紧小核酸化学修饰技术的迭代, 其底层逻辑在于: 1) 本身旧有修饰技术的有效性和副作用亟待改善; 2) 旧有修饰技术专利到期, 亟需新修饰技术专利筑起壁垒。针对 siRNA 类小核酸的开发, 公司则计划通过更多的偶联创新实现该领域的弯道超车, 系公司在 siRNA 子赛道希望通过开发多种偶联, 实现肝外递送的差异化突破。

- **Ionis 拥有自己的递送技术平台——配体共轭反义技术 (Ligand Conjugated Antisense, LICA)**, 其核心原理是将配体与细胞表面受体特异性偶联(如糖类、多肽、抗体片段), 从而将药物递送至目标细胞和组织。2023 年 Ionis 召开的投资者开发者日中, 公司重点介绍了环肽递送系统 (Bicycle Technology), Bicycle Technology 的核心是双环肽分子 (Bicycles), 这是一种由短肽通过化学支架形成的双环结构。这种结构赋予其高亲和力和特异性, 例如靶向转铁蛋白受体 1 (TfR1) 时, 能精准结合并递送至表达该受体的组织(如心肌、骨骼肌和中枢神经系统)。与传统抗体相比, 双环肽分子量更小 (1.5-2.5 kDa), 可快速穿透组织并避免免疫原性, 同时保持与靶点的高结合力。另外, TfR1 在血脑屏障 (BBB) 内皮细胞中高表达, Bicycle 分子可通过该受体介导的内吞作用穿透血脑屏障, 将 ASO 递送至中枢神经系统 (CNS)。这一特性为治疗阿尔茨海默病、帕金森病等神经退行性疾病提供了新途径, 而传统 ASO 因难以穿透 BBB 而受限。



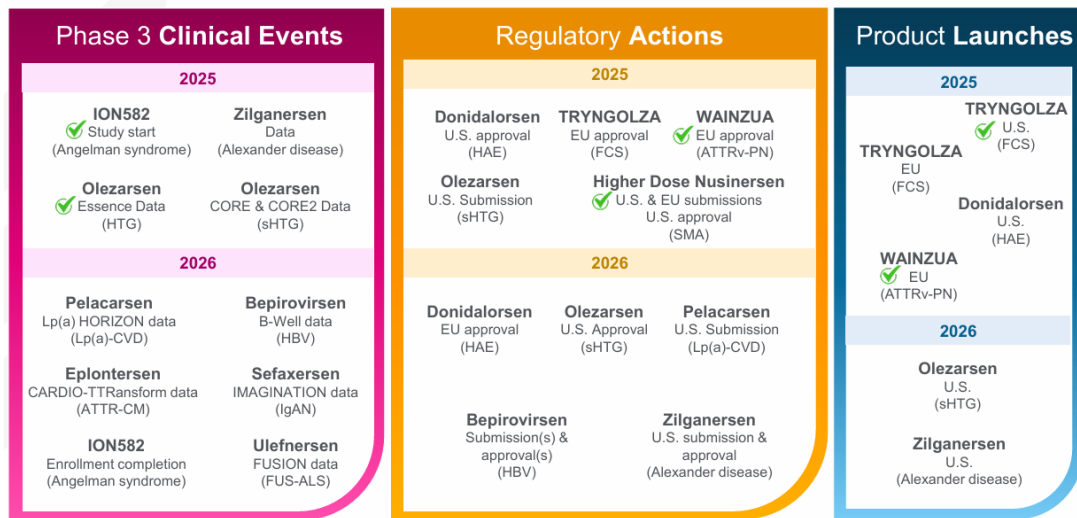
图表62: Ionis 储备多种偶联递送策略, 可通过不同配体实现对不同器官的递送



来源: Ionis 官网, 国金证券研究所

里程碑: 25H2 有望密集迎来多项里程碑, Ionis 公司拐点将至。1) 短期 (25H2): Donidalorsen 和 Olezarsen 的审批结果将决定公司能否快速兑现 RNA 药物的市场价值, 而 ION582 的 III 期启动标志着神经科学管线的重大突破。2) 中长期 (26E): Olezarsen 的上市与 ION582 的关键临床是否达到终点将推动收入结构多元化, 同时 MsPA 主链和 Bicycle 技术的临床验证为下一代药物奠定基础。

图表63: 25H1-26E, Ionis 有望达成多项临床及监管里程碑, 进一步催化行业高关注



来源: Ionis 官网, 国金证券研究所

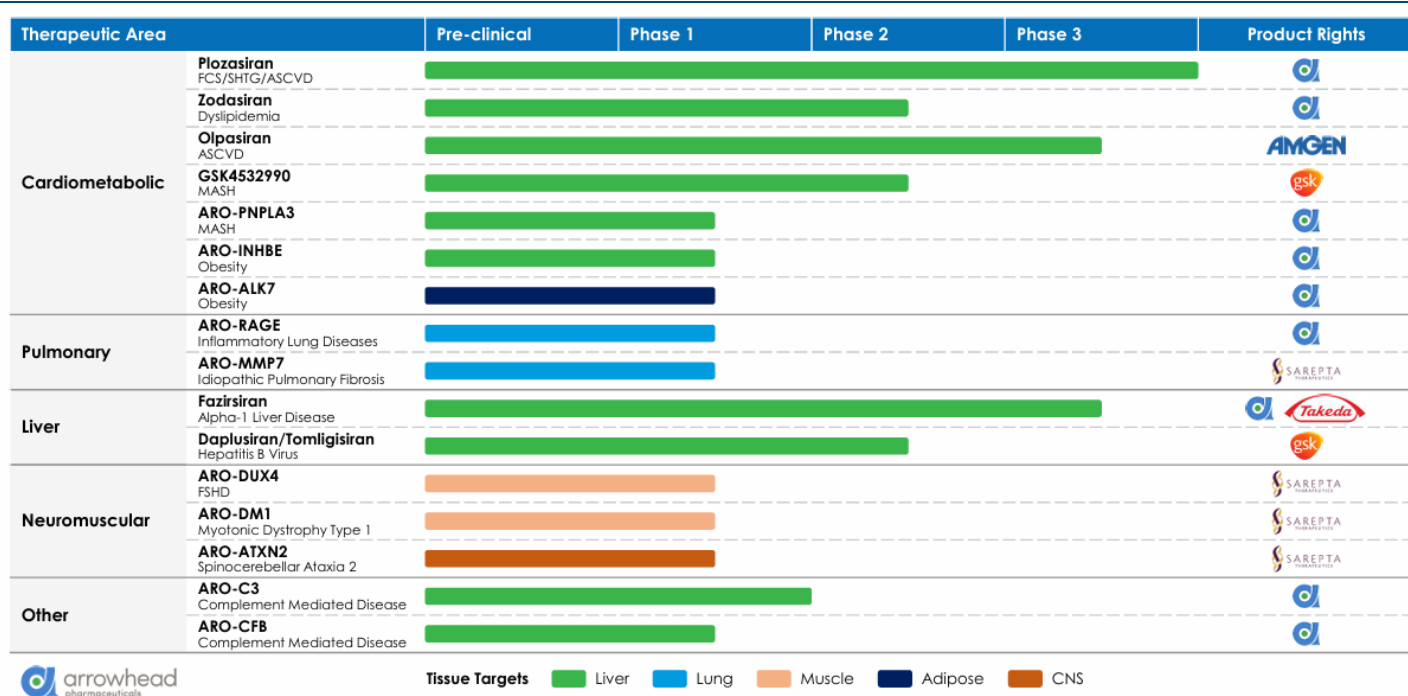
Arrowhead: TRiM™平台驱动多组织靶向, 合作构建管线生态

Arrowhead 成立于 2000 年, 通过利用 RNA 干扰 (RNAi) 机制开发“基因沉默”药物, 通过精准、持久地抑制致病基因来治疗传统手段难以应对的顽固性疾病。与其他 RNAi 公司不同, Arrowhead 对目标组织没有限制, 在多个疾病领域成功推进重要药物的研发, 包括心脏代谢、肺部、肝脏等疾病, 其研发管线也在不断扩充。如下图, 为推动公司发展, Arrowhead 提出“20in25”战略, 即到 2025 年将 20 款合作或全资拥有的 RNAi 药物推进至临床或上市。目前, 公司已公开 14 条在研管线, 其中有 3 款药物处于 III 期临床阶段。

- 在公司发展历程中, Arrowhead 通过一系列收购完善自身技术和专利许可。2011 年, Arrowhead 收购了罗氏的小核酸业务, 获得了包括关键递送技术许可以及 Alnylam 和其他公司的关键专利等资产。2015 年, 公司又收购了诺华的 RNAi 资产, 其中包括诺华与 Alnylam 合作的专利许可, 诺华也借此成为 Arrowhead 第二大股东。通过这两笔收购, Arrowhead 获得了小核酸领域开发近乎完整的技术和专利许可, 为后续研发打下坚实基础。



图表64: Arrowhead 围绕心脏代谢、肝脏、肺、神经肌肉等组织实现广泛的靶向与布局



来源: Arrowhead 官网, 国金证券研究所

- 未来五年的“三根支柱”，对公司的企业价值与行业地位有着决定性作用。1) Plozasiran 是一款靶向载脂蛋白 C3 的 siRNA 药物，用于治疗家族性乳糜微粒血症综合征和重度高甘油三酯血症。III 期 PALISADE 研究显示，单次注射后中位甘油三酯下降约八成，急性胰腺炎事件显著减少，公司已向 FDA 递交上市申请，2025 年有望获批。2) Fazirsiran 通过沉默 α -1 抗胰蛋白酶的异常基因，减少肝脏内有害蛋白聚积，针对 α -1 抗胰蛋白酶缺乏相关肝病，目前正与武田共同推进 III 期临床，目标是延缓肝纤维化并降低肝移植需求。3) Zodasiran 靶向血管生成素样蛋白 3，用于混合型高脂血症，II 期结果表明，25mg 剂量可让甘油三酯下降六成以上，non-HDL-C 和 ApoB 也同步显著降低，公司正准备启动 III 期试验，进一步验证长期疗效和安全性。
- Arrowhead 开发建立了专有的靶向递送平台 TRiM™，采用配体介导递送，形成结构简单的组织特异性靶向系统。研发人员可利用该平台根据需要为每个候选药物优化 4 个组件，包括高效的 RNA trigger、高亲和力靶向配体、连接子、稳定的候选 RNA 药物、增强药代动力学的结构。通过改变与 RNA 分子偶联的靶向配体，能够将 RNAi 疗法特异性地递送到不同的组织中，实现治疗不同类型疾病的目的。



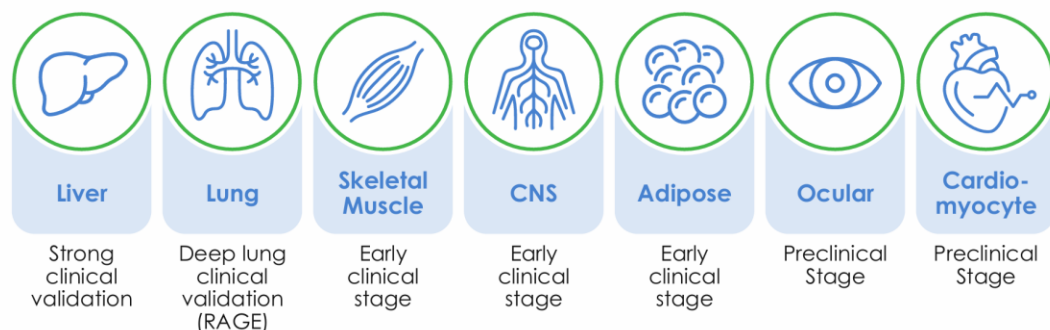
图表65: *TRiM™* 能将 RNAi 特异性地递送到不同组织中，实现治疗不同类型疾病的目的



来源：Arrowhead 官网，国金证券研究所

- 同时，Arrowhead 还将算法赋予 *TRiM™* 技术平台，优化触发序列、限制与非靶基因的交叉反应性等。目前，*TRiM™* 平台已显示出应用于多个组织的潜力，如肝脏、肺、肌肉、中枢神经系统等，其中 Arrowhead 再肝脏和肺部实现较好的靶向与递送。

图表66: *TRiM™* 平台已显示出应用于多个组织的潜力



来源：Arrowhead 官网，国金证券研究所

Arrowhead 与多家药企开展了合作。1) 2025 年 9 月 2 日，Arrowhead 与诺华就核酸药物 ARO-SNCA 项目达成全球独家许可及战略合作协议，诺华将获得该项目的全球独家许可，Arrowhead 将负责完成临床前研究，此后诺华主导后续开发、生产及商业化等事项，Arrowhead 将获得预付款以及最高 20 亿美元的里程碑付款和分层销售提成。2) 2024 年 11 月 26 日，Arrowhead 与 Sarepta Therapeutics 达成全球许可和合作协议，合作范围覆盖 4 款临床阶段和 3 款临床前管线，以及合作开发针对罕见病、遗传性肌肉疾病、CNS、肺部疾病最多 6 个靶点的 siRNA 药物。根据协议，Arrowhead 将获得可观的预付款、股权投资以及未来的里程碑付款和销售分成。3) 2022 年，Arrowhead 还和维梧资本共同在中国成立了维亚臻生物 (VisirnaTherapeutics)，授予该公司在中国市场开发和商业化 Arrowhead 公司 4 种在研 RNAi 药物治疗心脏代谢疾病的独家权利。

国内：小核酸布局锋芒初露，紧跟全球浪潮蓄势待发

国内创新药企针对小核酸药物开发热情高涨，2025 年取得亮眼成绩。国内小核酸药物相关药企不仅在临床开发上取得了实质性进展，覆盖了从常见慢病到罕见病的多种疾病领域，同时更在 BD 合作上实现了重大突破，获得了 MNC 的认可、并达成多项大额 BD 合作协议。因此，国内小核酸药物领域的研发进展正显著提速。



图表67：2025 年年初至今国内小核酸药物临床进展成功丰富

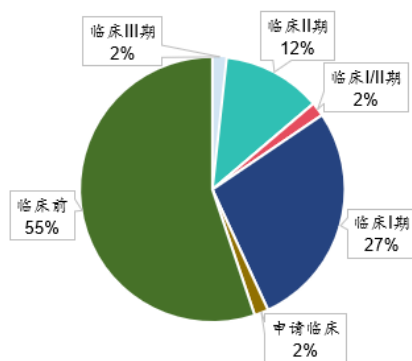
日期	临床开发进展
2025年3月	维亚臻VSA001注射液（普乐司兰钠）在中国家族性乳糜微粒血症综合征（FCS）患者的 III 期临床试验（CTR20231418/NCT05902598）获得积极顶线数据，成功达到主要疗效终点和所有关键次要终点 圣因生物的SGB-9768启动 II 期临床试验，靶向C3 siRNA 药物治疗肾脏疾病
2025年5月	瑞博生物与齐鲁制药合作开发的PCSK9靶向创新药RBD7022完成II期临床入组 施能康的siRNA 药物SNK-2726（血管紧张素原AGT为靶点，siRNA）获批临床并完成I期首例给药 圣因生物的siRNA 药物SGB-3383（补体B因子CFB）siRNA）也获批临床，用于治疗补体疾病
2025年6月	船望制药高血压治疗药物BW-00163（血管紧张素原AGT，siRNA）已进入II期临床试验阶段 丽珠医药的YJH-012（siRNA）新药获批临床，是痛风治疗领域的潜在首创小核酸药物 圣因生物的SGB-3383（CFB，siRNA）完成首例给药用于治疗补体介导的肾脏病
2025年7月	悦康药业靶向AGT基因的超长效降压药YKYY029相继获得中/美两国IND批准 悦康药业的超长效乙肝功能性治愈siRNA 药物YKYY013同步提交中美IND。
2025年8月	东阳光药自主研发的乙肝siRNA 疗法HECN30227、递交临床试验申请，该药可同时消除cccDNA和intDNA来源的HBsAg，具有泛基因型活性，采用HEC-GalNova肝靶向递送系统 成都先生物药的1类新药LDR2402注射液进入2期临床，为国内首个进入该阶段的siRNA 类降压药物，能明显降低AGT水平，单次注射效果持续6个月以上，可延长给药间隔并减少血压变异性

来源：insight，医药观澜，各公司官微，国金证券研究所

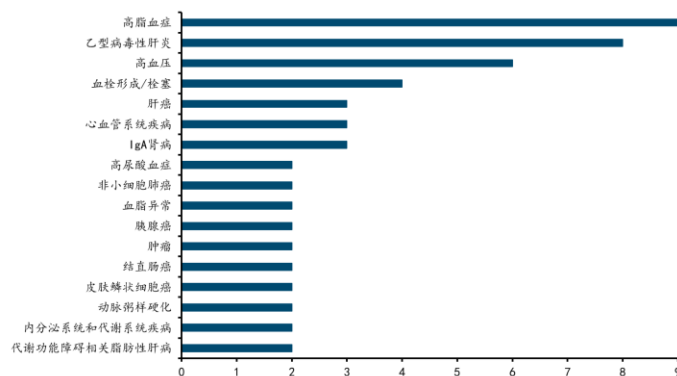
2025 年中以来，国内小核酸药企频繁与海外跨国药企达成小核酸药物的 BD 交易：

- 5 月 20 日，靖因药业与 CRISPR Therapeutics 宣布达成战略合作伙伴关系，共同推进 siRNA 疗法 SRSD107（FXI，siRNA，治疗血栓）的联合开发与商业化进程，靖因药业可获得 9500 万美元现金及现金等价物作为首付款，并有资格获得超 8 亿美元的预付款和里程碑付款。双方将以 50：50 的成本和利润分摊机制共同开发 SRSD107。
- 9 月 3 日，船望制药与 Novartis 达成一项新战略合作协议，双方共同开发多项心血管产品。为此，船望制药将获得 1.6 亿美元的预付款，总潜在里程碑价值高达 52 亿美元。此外，诺华公司已初步意向参与船望制药的下轮股权融资。
- 9 月 17 日，迈威生物与 Aditum BioFund3, L.P. 宣布成立 Kalexo Bio, Inc.，并就心血管领域双靶点 siRNA 创新药 2MW7141 达成全球独家授权协议。Aditum Bio 将为 Kalexo Bio 提供资金，Kalexo Bio 将与迈威生物共同推进 2MW7141 的开发。

图表68：部分上市药企的小核酸管线布局阶段



图表69：部分上市药企密集布局心血管疾病等慢病



来源：insight，国金证券研究所 注：数据截至 9 月 17 日

来源：insight，国金证券研究所 注：数据截至 9 月 17 日



图表70：国内上市药企加紧布局小核酸赛道，相关管线锋芒初露

药企	药品成分	全球最高阶段	时间	靶点	适应症	成分类别	技术类型-载体
福元医药	FY101	临床I期	2025-05-06	ANGPTL3	临床I期: 高脂血症	siRNA	-
	MARC1 siRNA	临床前	2023-04-28	MARC1	临床前: 内分泌系统和代谢系统疾病	siRNA	-
恒瑞医药	HRS-5635	临床II期	2024-05-22	HBV Antigen	临床II期: 乙型病毒性肝炎	siRNA	GalNac
	HRS-7249	临床II期	2025-07-31	APOC3	临床II期: 高脂血症	siRNA	-
	HRS-9563	临床I期	2024-12-03	AGT	临床I期: 高血压	siRNA	-
	HRS-5817	临床I期	2025-04-11	-	临床I期: 肥胖	siRNA	-
华东医药	SNK-2726	临床I期	2025-04-30	AGT	临床I期: 高血压	siRNA	GalNexus
	siRNA+慢性代谢性疾病	临床前	-	-	临床前: 代谢性疾病	siRNA	-
君实生物	IAMA-001	临床II期	2025-01-14	-	临床II期: 季节性过敏性鼻炎	球形核酸SNA	-
	RP910	临床I期	-	PCSK9	临床I期: 高脂血症	siRNA	GalNac
	JS401	临床I期	2023-08-29	ANGPTL3	临床I期: 高脂血症, 高甘油三酯血症	siRNA	GalNac
凯因科技	KW-040	临床I期	2025-07-30	HBeAg HBsAg	临床I期: 乙型病毒性肝炎	siRNA	-
丽珠集团	YJH-012	临床I期	2025-06-26	XDH	临床I期: 高尿酸血症	siRNA	GalNac
前沿生物	FB7011	临床前	2024-08-31	Complement system	临床前: IgA肾病, 自身炎症性疾病	siRNA	-
	MASH小核酸药物	临床前	2025-05-05	-	临床前: 代谢功能障碍相关脂肪性肝炎	其它核酸	-
	FB7022	临床前	2025-05-05	ANGPTL3	临床前: 血脂异常	其它核酸	-
	FB7021	临床前	2025-05-05	Lp(a)	临床前: 血脂异常	其它核酸	-
	FB7014	临床前	2025-05-05	Complement system	临床前: IgA肾病	其它核酸	-
	FB7013	临床前	2025-05-05	Complement system	临床前: IgA肾病	其它核酸	-
	2型糖尿病	临床前	-	-	临床前: 2型糖尿病	其它核酸	-
	FB7012	临床前	-	-	临床前: 高尿酸血症	其它核酸	-
	FB7041	临床前	-	-	临床前: 胰腺癌, 结直肠癌, 非小细胞肺癌	其它核酸	-
	FB7032	临床前	2025-04-30	-	暂无进度	其它核酸	-
	FB7031	临床前	-	-	暂无进度	其它核酸	-
科特拉克		临床II期	2020-12-17	COX-2 TGFB1	临床II期: 基底细胞癌, 鲍恩病, 增生性疣疮, 瘢痕疙瘩 临床I/II期: 皮肤鳞状细胞癌 临床I期: 肝细胞癌, 胆道癌, 额下脂肪堆积, 腰部脂肪堆积 批准临床: 肝癌 申请临床: 鳞状细胞癌 临床前: 损害性皮肤病	siRNA	多肽纳米粒载体PNP
	STP122G	临床I期	2023-05-06	FXI	临床I期: 血栓形成/栓塞	siRNA	GalNac
	STP707	临床I期	2021-08-31	COX-2 TGFB1	临床I期: 实体瘤, 肝癌, 黑色素瘤, 结直肠癌, 胰腺癌, 原发性硬化性胆管炎 申请临床: 皮肤鳞状细胞癌, 非鳞状非小细胞肺癌 临床前: 肺纤维化	siRNA	多肽纳米粒载体PNP
	STP125G	临床前	2024-07-12	APOC3	临床前: 高甘油三酯血症	siRNA	GalNac
圣诺医药	STP888	临床前	2024-06-14	CHEK1	临床前: 肿瘤	siRNA, 其他偶联药物	-
	STP247G	临床前	-	C5 CFB	临床前: 补体介导疾病	siRNA	GalNac
	SYH2053	临床II期	2024-11-18	PCSK9	临床II期: 原发性高胆固醇血症, 混合型高脂血症 临床前: 肝病	siRNA	GalNac
	SYH2068	临床I期	2025-06-05	Lp(a)	临床I期: 高脂蛋白(a)血症 临床前: 心血管系统疾病	siRNA	GalNac
石药集团	SYH2062	临床I期	2025-01-24	AGT	临床I期: 原发性高血压	siRNA	GalNac
	FXI siRNA	临床前	2024-01-26	FXI	临床前: 血栓形成/栓塞	siRNA	-
	MASP2 siRNA	临床前	2023-10-31	MASP2	临床前: 眼科领域疾病, 心血管系统疾病, 自身免疫性疾病, 肾脏病, 神经系统疾病, 肿瘤, 血液疾病	siRNA	-
	TRPV1 ASO	临床前	2023-09-14	TRPV1	临床前: 疼痛	ASO	-
	SOD1-siRNA	临床前	2023-08-29	SOD1	临床前: 肌萎缩侧索硬化症, 神经退行性疾病	siRNA	-
	HBV X/S靶向dsRNA	临床前	2023-08-10	HBX HBsAg	临床前: 乙型病毒性肝炎	其他RNAi	-
	C5靶向dsRNA	临床前	2023-05-26	C5	暂无进度	其他RNAi	-
腾盛博药	Elebsiran	临床III期	2025-03-30	HBX	临床III期: 丁型病毒性肝炎 临床II期: 乙型病毒性肝炎	siRNA	GalNac
信达生物	SGB-3908	临床I期	2024-07-15	AGT	临床I期: 原发性高血压 临床前: 高血压	siRNA	GalNac
	GW906	临床I期	2025-03-26	AGT	临床I期: 高血压 批准临床: 原发性高血压	siRNA	-
信立泰	MARC1 siRNA	临床前	2024-02-01	MARC1	临床前: 代谢功能障碍相关脂肪性肝病, 代谢功能障碍相关脂肪性肝炎	siRNA	GalNac
	SCAP siRNA	临床前	2024-01-29	SCAP	临床前: 高脂血症	siRNA	-
	MASP2 siRNA	临床前	2023-12-07	MASP2	暂无进度	siRNA	-
	CFB siRNA	临床前	2023-11-03	CFB	暂无进度	siRNA	GalNac
	FXI靶向siRNA	临床前	2023-08-04	FXI	临床前: 血栓形成/栓塞	siRNA	GalNac
	ANGPTL3 siRNA	临床前	2022-12-12	ANGPTL3	临床前: 心血管系统疾病, 内分泌系统和代谢系统疾病	siRNA	-
悦康药业	CT102	临床II期	2022-05-09	IGF1R	临床II期: 肝癌	ASO	脂质纳米粒载体LNP
	YKYY029	临床I期	2025-07-23	AGT	临床I期: 肝细胞癌	siRNA	GalNac
	YKYY015	临床I期	2024-12-19	PCSK9	临床I期: 家族性高胆固醇血症, 原发性高胆固醇血症, 混合型高脂血症, 非家族性高胆固醇血症 临床前: 高胆固醇血症	siRNA	GalNac
	YKYY013	申请临床	2025-08-23	HBV	临床前: 乙型病毒性肝炎	siRNA	GalNac
	YKYY032	临床前	2025-03-15	Lp(a)	临床前: 动脉粥样硬化	siRNA	-
正大天晴	TQA3038	临床I/II期	2024-06-04	HBV Antigen	临床I/II期: 乙型病毒性肝炎	siRNA	GalNac
	FXI siRNA(CTTQ)	临床前	2023-08-31	FXI	临床前: 血栓形成/栓塞	siRNA	-
	PD-L1 siRNA	临床前	2023-08-04	PD-L1	临床前: 乙型病毒性肝炎	siRNA	-
迈威生物	2MW7141	临床前	2025/9/17	双靶点	临床前: 血脂异常, 降低高脂血症患者的心血管风险	siRNA	-

来源: insight, 国金证券研究所



前沿生物：siRNA 分子蓄势待发，25 年末有望陆续进入临床

公司拥有先进的长效多肽、小核酸药物、高端仿制药/贴剂三大技术平台，其中在小核酸领域，公司依托在长效化药物开发领域积累的成熟经验与资源，通过内部技术迁移及外部合作协同，快速构建起完善的小核酸药物开发能力，并进行差异化管线布局。

- **技术平台：**公司依托内部成熟化学合成偶联技术，自主研发的 siRNA 递送载体 ACORDE 平台，该平台经小鼠体内研究验证，该载体可实现 siRNA 分子在肝脏不同细胞的有效递送，同时拥有肝外组织选择性精准递送能力，已提交国际发明专利申请；此外，在 ACORDE 技术体系外，公司同步独立研发其他组织特异性肝外靶向递送技术。
- **管线开发：**公司聚焦慢性病治疗领域，在研 siRNA 药物已覆盖 IgA 肾病、血脂异常、内分泌相关、痛风、肌肉、中枢神经等疾病领域，以及肿瘤治疗领域，所选靶点具备同类首创（First-in-Class）或同类最优（Best-in-Class）的潜力。

图表71：前沿生物的 siRNA 分子聚焦慢性病治疗领域

分子编号	适应症	备注
FB7013	IgA 肾病	单靶点小核酸药物，已提交发明专利申请,预计2025年底递交IND申请
FB7011	IgA 肾病、炎症相关疾病	双靶点小核酸药物，已提交发明专利申请。
FB7014	IgA 肾病	单靶点小核酸药物
FB7012	高尿酸血症及痛风	FB7012 递送至肾脏组织并有显示出良好的肾脏富集，有望解决肾靶向小核酸递送的难题
FB7041	肿瘤	靶向该类型所有基因突变，临床前研究表明，采用公司的小核酸递送技术可以将 FB7041 递送至肿瘤组织
FB7023	血脂异常	为同时作用于血脂代谢通路中不同效应因子的小核酸药物
FB7022	血脂异常	为靶向ANGPTL3的小核酸药物
其他早期小核酸新药项目	MASH 等	代谢相关脂肪性肝炎(MASH)、2型糖尿病(T2DM)等内分泌领域布局了多个临床前项目，已提交4项发明专利申请

来源：前沿生物官网，国金证券研究所

- **核心产品：**1) IgA 肾病领域，公司布局了三款靶向补体系统的小核酸药物，FB7011、FB7013 和 FB7014，3 款产品均已提交发明专利申请。截至 2025 年 6 月 30 日，FB7013 已建立放大工艺并完成 GMP 批次生产，预计 2025 年底递交 IND 申请；FB7011、FB7014，均处于临床前开发阶段。2) 血脂异常领域，针对不同脂蛋白靶点布局了多款小核酸药物。25H1，公司积极推进 FB7023 临床前药理药效研究，并计划在 2025 年年底确定临床前候选分子（PCC）；截至 2025 年 6 月 30 日，FB7022 已提交发明专利申请，处于临床前状态。3) 此外，公司在代谢相关脂肪性肝炎（MASH）、2 型糖尿病（T2DM）等内分泌领域布局了多款具有自主知识产权的小核酸药物，目前已提交 4 项发明专利申请，相关项目均处于临床前研究阶段。

腾盛博药：多管齐下解决乙肝，Elebsiran 近期迎来多项读数里程碑

腾盛博药成立于 2018 年 4 月 19 日，公司专注于感染性疾病和中枢神经系统疾病领域，推进着涵盖多种独特候选药物的产品管线。如下图，1) 在感染性疾病方面，尤其聚焦乙型肝炎病毒（HBV）感染项目，其核心 HBV 功能性治愈项目通过多项差异化产品组合的联合研究持续推进，包括靶向 HBV 的在研 siRNA 分子 elebsiran、针对 HBV 的在研广谱中和克隆抗体 tobevibart，以及基于重组蛋白的 HBV 免疫治疗候选药物 BRII-179 等，且三个临床阶段的 HBV 候选药物均被纳入突破性治疗品种。2) 此外，公司在 HIV、多重耐药/广泛耐药菌感染等其他感染性疾病领域也有布局，如拥有针对多重耐药/广泛耐药菌的新型抗生素 BRII-693、长效 HIV 药物 BRII-732 与 BRII-753 等产品。



图表72：采用联合疗法，腾盛博药以多管齐下的方式解决复杂疾病的异质性

适应症	项目名称	临床前阶段	临床试验申请阶段	临床1期	临床2期	临床3期	注册批准	商业化	权益归属	合作伙伴
乙型肝炎治疗 ⁽¹⁾	BR11-179								全球	-
	Elebsiran								大中华区 ⁽²⁾	Vir Biotechnology ⁺
	Tobevibart								大中华区 ⁽²⁾	Vir Biotechnology ⁺
人类免疫缺陷病毒感染长效疗法	BR11-732								全球	-
	BR11-753								全球	-
多重耐药/广泛耐药革兰氏阴性菌感染	Soralimix ⁽³⁾								全球除大中华区 ⁽⁴⁾	健康元 Joincare

来源：腾盛博药官网，国金证券研究所

- **核心产品：**Elebsiran 是 Alnylam Pharmaceuticals, Inc. 发现的一种靶向 HBV 的在研 siRNA，旨在降解 HBV RNA 转录本及限制乙型肝炎表面抗原的产生。现有数据表明，其可能具有针对 HBV 及 HDV 的直接抗病毒活性。Elebsiran 透过皮下注射给药，其目前处于临床开发阶段，用于治疗 HBV 及慢性丁型肝炎患者。公司于 2020 年从 Vir Biotechnology 取得在大中华区开发及商业化 elebsiran 的独家权利。目前公司围绕 Elebsiran 的乙肝适应症开展了三项临床：ENSURE（II 期，二联方案）、ENRICH（II 期，序贯方案）、ENHANCE（II 期，三联方案）。

图表73：腾盛博药的 Elebsiran 多项乙肝治疗 2b 期研究将确定注册申报的最佳治疗方案

ENSURE Elebsiran + PEG-IFNα 与 PEG-IFNα 对照	ENRICH BR11-179 → Elebsiran + PEG-IFNα	ENHANCE BR11-179/Elebsiran/PEG-IFNα 联合给药
头对头对照试验以确保清晰划分 BR11-179和Elebsiran 在功能性治愈 的角色： siRNA & PEG-IFNα 对照 PEG-IFNα - & - BR11-179 未经治 vs BR11-179 经治	一项针对BR11-179应答患者的序 贯联合疗法研究，旨在富集具有 内在获得性免疫的患者来进行治 愈性治疗。	一项三联给药的联合疗法研究， 以增强患者的HBV特异性免疫应 答，从而在易感者人群中达到可 持续的治愈效果。

来源：腾盛博药官网，国金证券研究所

- **里程碑：**近期围绕 Elebsiran，腾盛博药将达成多项里程碑：1）25H1，ENSURE 研究第 4 队列：48 周治疗结束数据已在 EASL2025 上公布；ENSURE 研究第 1-3 队列：24 周随访数据已在 EASL2025 上公布。2）ENSURE 研究第 4 队列：24 周随访数据。3）ENRICH 研究：治疗结束数据。

悦康药业：国内首个 ASO 药物完成 IIa 期临床，平台高筑核酸药物开发护城河

公司构建了多元化且纵深的创新药研发矩阵，在小核酸药物、mRNA 疫苗、多肽药物及中药创新药等关键领域齐头并进，并精准聚焦心脑血管疾病、肿瘤、传染病三大核心治疗赛道。公司全资子公司天龙药业已成功推进化学药品 1 类新药注射用 CT102 的研发——该药物为国内首个完全自主研发的反义核酸（ASO）药物，专注于原发性肝细胞癌治疗。

- **专利布局：**公司的小核酸肝靶向递送技术 GaINAc 已成功获得 5 项发明专利授权，其 PCT 专利已进入美国、欧洲等地区。专利中的 GaINAc 采用独特的设计，具有全新化学结构，属于新一代 GaINAc 技术。借助固相合成方法，该技术能够在任意位置对寡核苷酸进行 GaINAc 修饰，从而实现寡核苷酸向肝脏的高效靶向递送，精准调控基因表达。截至目前在核酸药物递送领域，包括 LNP、TLP、GaINAc 递送技术在内，公司已获得了 25 项发明专利授权，极大地拓宽了公司核酸药物开发的护城河。
- **技术平台：**公司已搭建了以核酸药物为基础的靶点发现平台、高通量筛选平台、工艺开发及规模化制备平台、完整的分析质控平台，并在 AI 靶点发现、序列优化设计、



LNP 递送、GalNAc 递送、TLP 递送、肝外靶向递送、核苷单体修饰、共加帽等核酸药物底层技术上进行了系统布局。

- **管线开发:** 在创新药研发方面,公司在研创新药 21 项,包含核酸药物 12 项、多肽药物 3 项、中药 5 项、化药 1 项,适应症包括原发性肝癌、高胆固醇血症、高血压、抗动脉粥样硬化风险、肥胖、VZV、RSV、乙型肝炎等。
- **核心管线:** 公司自主研发的首款小干扰核酸药物 YKYY015 注射液在中国、美国获批开展临床试验,国内 I 期临床试验正在进行中;YKYY029 注射液在中国、美国获批开展临床试验,国内 I 期临床试验正在进行中;RSV mRNA 疫苗 YKYY025 注射液和 VZV mRNA 疫苗 YKYY026 注射液已获得美国 FDA 临床试验批准。公司治疗原发性肝癌的国内首款反义核酸药物——注射用 CT102 正在中国人民解放军总医院第五医学中心开展的 IIa 期临床试验已完成;用于治疗乙肝的小核酸药物 YKYY013 注射液的中美 IND 已正式提交。

圣诺医药: RNAi 技术抗肿瘤领先药企, STP705 即将进入 IIb/III 期关键性试验

圣诺医药(Sirnaomics)是全球首家在抗肿瘤领域取得 II 期积极临床数据的 RNA 疗法头部药企,于美国及亚太地区深耕多年并建立重要的市场地位。公司拥有一支完整、专业的国际化团队,利用公司自主研发的多项核酸药物导入技术来探索与开发 RNAi 药物和 mRNA 疫苗及疗法。

- **专利布局:** 目前公司具备完整了专利布局,其专利及专利申请涵盖:1)向细胞递送 RNAi 触发器及 mRNA 的方法;2)公司的 RNAi 及 mRNA 递送平台中使用的物质及设备的组成;3)siRNA 或 RNAi 触发器的组成;4)制造工艺;5)使用及适应症。目前公司有:10 项于中国发布的专利;10 项于美国发布的专利;21 项于欧洲发布的专利(分别于 11 个及 8 个国家生效)。另外还有 213 项待批专利申请,包括:35 项中国专利申请;50 项美国专利申请(含 32 项美国临时专利申请);24 项专利合作条约下的专利申请;11 项欧洲专利申请;93 项向其他司法权区的专利申请。
- **技术平台:** 公司专注于开发新型 RNA 疗法递送平台,包括:1)用于 RNAi 疗法全身及局部给药的 PNP 递送平台,PNP 递送平台可以通过局部或全身给药的方式将 siRNA 和 mRNA 递送至细胞,且其可以携带一个以上的 siRNA 短段,可同时沉默多个靶基因。与此同时,PNP 递送平台可以在细胞内进行生物降解,具有更低的毒性;2)用于 RNAi 疗法全身给药到肝细胞的 GalNAcRNAi 递送平台,包含 GalAhead™和 PDoV-GalNAc,能够针对性地递送到肝脏肝细胞,具有增强的内体逃逸特性和 siRNA 双靶向设计。GalAhead™和 PDoV-GalNAc 依靠肽结合物和独特的 RNA 结构,能够同时靶向一个或多个基因。相较于传统的 GalNAc-RNAi 递送平台,公司的专利配方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;3)用于改善 siRNA 的递送和释放到肝细胞的 PDoV 平台;4)用于 mRNA 疗法及其疫苗的 PLNP 递送平台。
- **管线开发:** 在中美两国,公司至少有 19 种候选产品处于临床前阶段及 II 期临床试验。其产品适用于广泛的适应症领域,从肿瘤及纤维化疾病,到心脏代谢、病毒性疾病和肝脏疾病。

图表 74: 圣诺医药是全球首家在抗肿瘤领域取得 II 期积极临床数据的 RNA 疗法头部药企

分子代号	靶向基因	适应症	递送平台	商业权	备注
STP705	TGF-β1/COX-2	isSCC、BCC	PNP-IT	全球	一项针对鳞状细胞原位癌(isSCC)的美 II 临床试验、一项治疗基底细胞癌(BCC)已完成美 II 期临床试验以及一项用于脂肪重塑的 I 期临床试验。此外,在治疗其他适应症方面,STP705 已获得了治疗胆管癌(CCA)和原发性硬化性胆管炎(PSC)的孤儿药资格。
STP707	TGF-β1/COX-2	多发性实体瘤	PNP-IV	全球	处于临床研究阶段,可通过静脉输注给药。可用于治疗实体瘤、肝癌。
STP705	TGF-β1/COX-2	脂肪重塑	PNP-ID	全球	用于治疗肿瘤和纤维化适应症,与此同时用以治疗脂肪重塑适应症的 I 期研究阶段
RV-1730	SARS-CoV-2	新冠病毒疫苗	LNP 肌肉注射	全球	脂质纳米颗粒(LNP)递送技术配制 Delta 变体 SARS-CoV2 全长刺突蛋白的 mRNA 疫苗
STP122G	因子 XI	抗凝剂/血栓性疾病	GalAhead™皮下	全球	利用专有的新型 GalNAc 递送平台 GalAhead™进行配制,并包含靶向因子 XI 的 RNAi 触发器。因子 XI 是一种主要在肝脏中合成的血浆糖蛋白,可以在凝块稳定及扩张中发挥作用。该分子是一种抗凝治疗剂,可适用于抗血栓治疗,如中风患者及需要骨科手术患者。
STP125G	APOC3	高胆固醇血症	GalAhead™皮下	全球	一种靶向载脂蛋白 C3 (ApoC3) 的 RNAi 触发器,利用专有的 GalAhead™递送平台进行配制的 GalNAc-siRNA 共轭物,适用于治疗罕见的脂肪代谢障碍,例如高胆固醇血症。
STP144G	补体因子 B	补体介导相关疾病	GalAhead™皮下	全球	是一种以补体因子 B 为靶点的 siRNA,并利用我们专有的 GalAhead™平台,用以治疗补体介导相关的疾病。

来源: 圣诺医药官网, 国金证券研究所

注: isSCC= 鳞状细胞原位癌; BCC= 基底细胞癌; PNP= 多肽纳米颗粒(PNP) RNAi 递送平台; PNP-IT= 用于瘤内给药而



配制的 PNP 平台；PNP-IV= 用于静脉内给药而配制的 PNP 平台；PNP-ID= 用于皮内给药而配制的 PNP 平台；GalaHead™= 将 GalNAc 基团与 RNAi 触发器偶联的 GalNAc RNAi 递送平台；LNP= 用于递送 mRNA 的脂质纳米粒(LNP)制剂；转化生长因子 beta-1 (TGF-β 1) 及环氧合酶-2 (COX-2)

- **核心产品：**全球抗肿瘤疗法竞争日趋激烈，大分子、小分子以及 ADC 疗法的可差异化靶点不断减少，因此 RNAi 疗法成为下一代抗肿瘤的重要疗法，但目前全球 RNAi 疗法在抗肿瘤领域的开发较少成功。公司 STP705 整围绕着 sSCC 及 BCC 已取得较好的疗效和安全性信号：其中 BCC 的 IIa 期临床研究的最终数据表明疗效良好，没有全身药物相关不良事件(AE)或严重不良事件(SAE)。基于该等良好的临床结果及有利的监管考虑，公司正从战略上优先推进 isSCC 适应症进入 IIb/III 期关键性试验，同时保留所有适应症的未来开发路径，以充分实现 STP705 的治疗价值。

图表 75：STP705 对治疗 NMSC 的多种分子、细胞和组织机制可产生异质性影响



来源：圣诺医药官网，国金证券研究所

其他药企：石药集团小核酸产品陆续进入临床，君实生物、信达生物通过合作加紧布局

石药集团：小核酸药物的研发位列国内名列第一梯队，PCSK9、AGT 等产品已陆续进入临床；mRNA 疫苗的开发则从预防性疫苗扩展到治疗性疫苗，VZV、HPV 等多个疫苗产品正在积极推进临床。

君实生物：公司开发的小核酸鼻用喷雾剂 (JT002)，JT002 是君实生物和吉盛澳玛联合开发的一款创新型免疫调节小核酸鼻用喷雾剂，主要用于治疗过敏性鼻炎。中国 I 期临床试验结果显示了其良好的安全性、耐受性和靶标介导的生物活性，JT002 已于 2025 年上半年完成首个 II 期临床研究。

信达生物：IBI-3016 是与圣因生物合作的靶向 AGT 的 siRNA 候选药物，公司已启动该分子的 I 期临床研究，以评估 IBI3016 在轻度高血压的安全性及疗效。

信立泰：公司聚焦慢病领域，以心肾代谢综合征 (CKM) 为重心，陆续搭建小核酸研发平台、口服环肽研发技术平台与多功能多肽研发平台、AOC 平台等。

风险提示

- **专利侵权风险。**小核酸药物的开发高度依赖核心技术与平台，其专利布局错综复杂，侵权风险是行业参与者必须审慎评估的关键问题。该风险主要集中在化学修饰与递送系统两大核心技术领域。
- **新药研发失败的风险。**创新药研发具有较大的不确定性，早期小样本量的积极数据不一定能在大型的 III 期实验中被重复，可能会导致新品无法顺利获批或是上市后因疗效不佳而退市。
- **竞争格局恶化的风险。**双抗是近年来创新药研发的热门领域之一，部分靶点在研产



品众多，未来可能面临比较严重的同质化竞争。其次，若未来其他类型的药物范式如三抗/多款等新一代的药物技术平台在肿瘤领域取得重大突破，可能会改变目前竞争格局。

- 行业政策变动风险。创新药的审批、价格、院内市场的推广都可能会受到行业政策变动的影响，进而可能导致销售收入不及预期。

行业投资评级的说明：

买入：预期未来 3—6 个月内该行业上涨幅度超过大盘在 15%以上；

增持：预期未来 3—6 个月内该行业上涨幅度超过大盘在 5%—15%；

中性：预期未来 3—6 个月内该行业变动幅度相对大盘在 -5%—5%；

减持：预期未来 3—6 个月内该行业下跌幅度超过大盘在 5%以上。



特别声明：

国金证券股份有限公司经中国证券监督管理委员会批准，已具备证券投资咨询业务资格。

形式的复制、转发、转载、引用、修改、仿制、刊发，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。经过书面授权的引用、刊发，需注明出处为“国金证券股份有限公司”，且不得对本报告进行任何有悖原意的删节和修改。

本报告的产生基于国金证券及其研究人员认为可信的公开资料或实地调研资料，但国金证券及其研究人员对这些信息的准确性和完整性不作任何保证。本报告反映撰写研究人员的不同设想、见解及分析方法，故本报告所载观点可能与其他类似研究报告的观点及市场实际情况不一致，国金证券不对使用本报告所包含的材料产生的任何直接或间接损失或与此有关的其他任何损失承担任何责任。且本报告中的资料、意见、预测均反映报告初次公开发布时的判断，在不作事先通知的情况下，可能会随时调整，亦可因使用不同假设和标准、采用不同观点和分析方法而与国金证券其它业务部门、单位或附属机构在制作类似的其他材料时所给出的意见不同或者相反。

本报告仅为参考之用，在任何地区均不应被视为买卖任何证券、金融工具的要约或要约邀请。本报告提及的任何证券或金融工具均可能含有重大的风险，可能不易变卖以及不适合所有投资者。本报告所提及的证券或金融工具的价格、价值及收益可能会受汇率影响而波动。过往的业绩并不能代表未来的表现。

客户应当考虑到国金证券存在可能影响本报告客观性的利益冲突，而不应视本报告为作出投资决策的唯一因素。证券研究报告是用于服务具备专业知识的投资者和投资顾问的专业产品，使用时必须经专业人士进行解读。国金证券建议获取报告人员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。报告本身、报告中的信息或所表达意见也不构成投资、法律、会计或税务的最终操作建议，国金证券不就报告中的内容对最终操作建议做出任何担保，在任何时候均不构成对任何人的个人推荐。

在法律允许的情况下，国金证券的关联机构可能会持有报告中涉及的公司所发行的证券并进行交易，并可能为这些公司正在提供或争取提供多种金融服务。

本报告并非意图发送、发布给在当地法律或监管规则下不允许向其发送、发布该研究报告的人员。国金证券并不因收件人收到本报告而视其为国金证券的客户。本报告对于收件人而言属高度机密，只有符合条件的收件人才能使用。根据《证券期货投资者适当性管理办法》，本报告仅供国金证券股份有限公司客户中风险评级高于 C3 级（含 C3 级）的投资者使用；本报告所包含的观点及建议并未考虑个别客户的特殊状况、目标或需要，不应被视为对特定客户关于特定证券或金融工具的建议或策略。对于本报告中提及的任何证券或金融工具，本报告的收件人须保持自身的独立判断。使用国金证券研究报告进行投资，遭受任何损失，国金证券不承担相关法律责任。

若国金证券以外的任何机构或个人发送本报告，则由该机构或个人为此发送行为承担全部责任。本报告不构成国金证券向发送本报告机构或个人的收件人提供投资建议，国金证券不为此承担任何责任。

此报告仅限于中国境内使用。国金证券版权所有，保留一切权利。

上海
电话：021-80234211
邮箱：researchsh@gjzq.com.cn
邮编：201204
地址：上海浦东新区芳甸路 1088 号
紫竹国际大厦 5 楼

北京
电话：010-85950438
邮箱：researchbj@gjzq.com.cn
邮编：100005
地址：北京市东城区建国内大街 26 号
新闻大厦 8 层南侧

深圳
电话：0755-86695353
邮箱：researchsz@gjzq.com.cn
邮编：518000
地址：深圳市福田区金田路 2028 号皇岗商务中心
18 楼 1806



【小程序】
国金证券研究服务



【公众号】
国金证券研究