

小核酸行业系列报告（一）：小核酸成药之路

—— *Listening to the Sound of Silence: The Road to RNA Therapeutics*

证券分析师：周豫

分析师登记编号：S1190523060002

证券分析师：戎晓婕

分析师登记编号：S1190525070001

摘要

核心观点

- 小核酸药物通过RNA层面调控打开传统药物难以触达的靶点空间，已完成从技术验证到商业兑现的跨越。2025年主要ASO、siRNA上市药物销售额分别约31亿美元、42亿美元。
- 机制差异塑造了两条发展路径。ASO为单链结构，可通过鞘内给药/Gymnosis机制实现裸ASO进入目标组织细胞，率先突破CNS、肌肉等领域，疗效提升依赖于化学修饰对分子稳定性与亲和力的优化；siRNA为双链形式，结构相对稳定但分子量较大且带强负电荷，需要依托载体实现有效递送；RISC介导的催化切割赋予更强沉默效率，GalNAc技术成熟后，siRNA在肝靶向实现弯道超越。
- 化学修饰历经四代迭代，与递送平台（Naked ASO/LNP/偶联）协同演进，持续提高稳定性、靶向性、安全性与给药便利性，推动小核酸药物应用从罕见病延伸至心血管代谢等慢病治疗场景。Gapmer ASO毒性管控、siRNA ESC+种子区脱靶改善、REVERSIR解毒剂等创新，进一步夯实长期用药基础。
- 当前肝靶向技术趋于完善，CNS、肌肉、脂肪、肺部、心脏、肾脏等肝外组织/器官递送是下一阶段行业技术分水岭，未来小核酸企业价值判断将围绕平台能力、慢病拓展与肝外扩张。

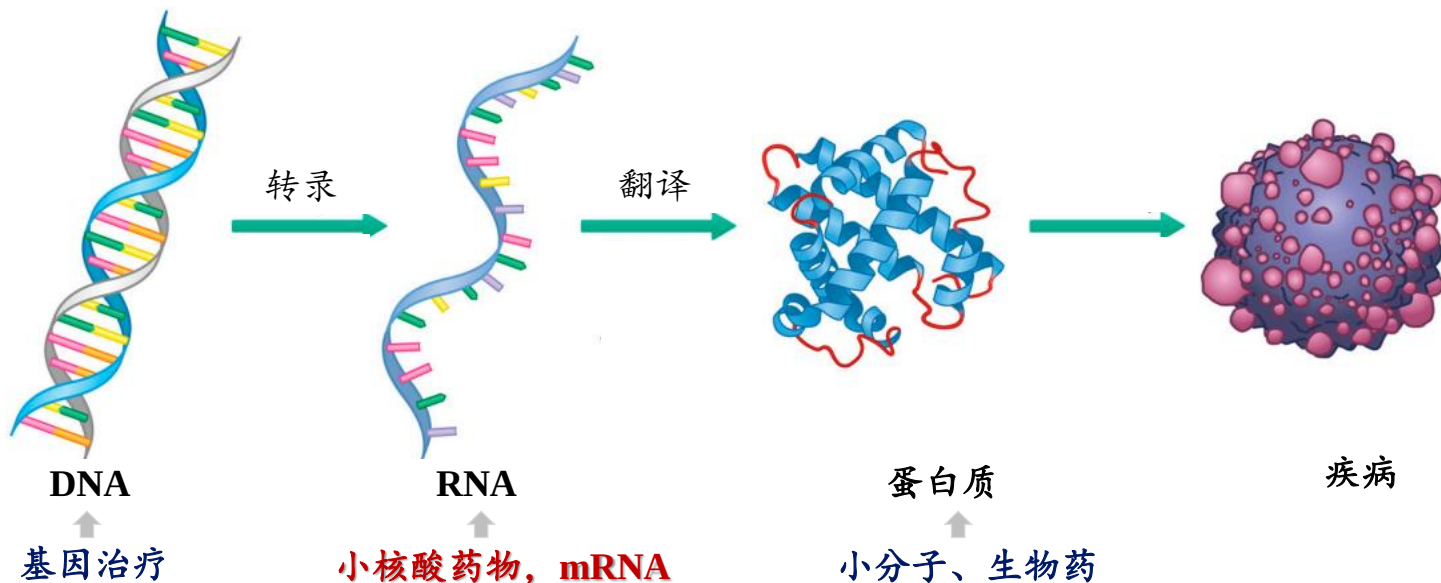
目录

- 小核酸解锁基因表达调控，打破不可成药靶点桎梏
- 小核酸成药之路：
 - 机制博弈，ASO与siRNA差异化技术路径
 - 化学修饰，稳定性与特异性的代际演进
 - 递送突破，跨越组织与细胞的双重屏障
 - 安全性优化，支撑长期用药与慢病布局
- 商业化兑现与边界扩张，从肝靶向成熟到肝外拓展
- 风险提示

小核酸实现治疗范式的迁移，将干预节点由蛋白水平转向基因层面

- 在传统药物研发范式中，治疗的核心是干预蛋白功能。无论是小分子抑制剂，还是单抗药物，靶点都位于蛋白层面。然而，大量疾病的根源并非蛋白功能异常，而是基因表达本身的失调。
- 核酸药物能够从源头进行干预，抑制疾病相关基因表达为病理性蛋白，或引入能够表达正常蛋白的基因弥补功能蛋白的不足，主要分为小核酸药物和mRNA两大类。
- 小核酸药物，即寡核苷酸药物，是由十几个到几十个核苷酸串联组成的短链核酸，主要作用于pre-mRNA或mRNA，通过碱基配对机制干预基因表达，实现疾病治疗目的。

图表1：小核酸药物作用于基因转录后、蛋白质翻译前阶段

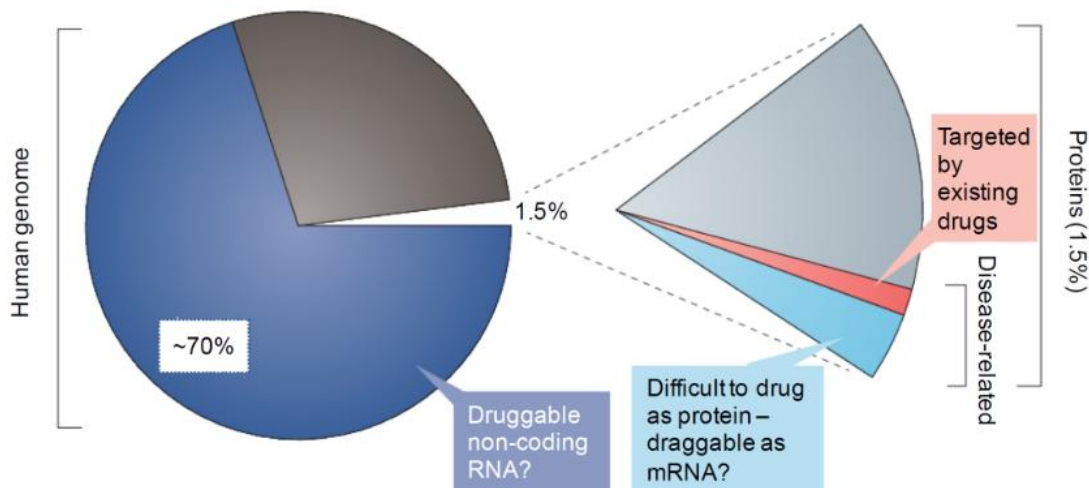


资料来源：PubMed，太平洋证券整理

小核酸重构不可成药靶点边界

- 与小分子药物或抗体药物相比，小核酸药物具有候选靶点丰富、适应症分布广泛、研发周期短和临床疗效持久等优点。
 - 小核酸药物作用于蛋白质合成上游，这意味着理论上可应用于任何治疗靶点，能够克服靶向蛋白质药物的成药靶点少的问题（人类基因组中只有1.5%可编码蛋白质，其中80%为传统药物不可成药的靶点）。一旦开发出针对特定细胞类型或组织的递送方式，该细胞/组织中所有致病基因都极有可能成为靶点。
 - 知道靶基因的碱基序列，设计与之结合的核酸药物相对容易，一旦化学修饰和递送方式得到优化，针对新靶点设计和生产先导化合物就相对简单。这意味着，从靶点识别到动物模型中的临床前概念验证，再到先导化合物准备就绪并进入临床试验，整个过程可显著缩短。
 - 低频给药，并且化学修饰技术的发展进一步提升疗效的持久性，有助于减轻医疗负担，提升患者依从性。

图表2：人类基因组中只有1.5%可编码蛋白质，其中80%为传统药物不可成药的靶点

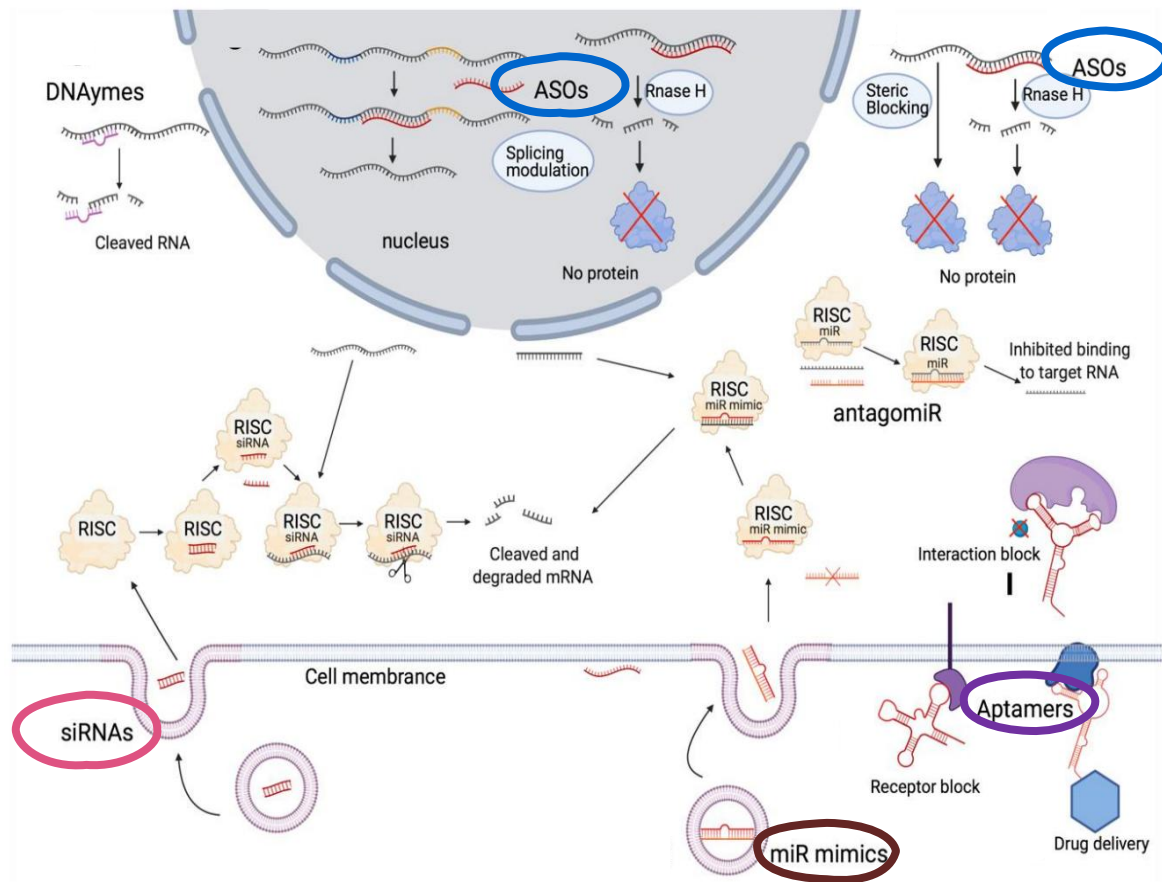


资料来源：PubMed，太平洋证券整理

小核酸发展由ASO与siRNA双路径主导

图表3：主要小核酸疗法作用机制

- ASO（反义寡核苷酸，antisense oligonucleotides）通过RNase H1依赖性RNA降解、或RNA剪接机制来抑制蛋白质表达。
- siRNA（小干扰RNA，small interfering RNAs）通过RISC机制降解目标mRNA。
- miRNA（微小RNA，microRNAs）是长度约22个核苷酸片段的非编码单链RNA，基于与mRNA完全或不完全配对来调节基因表达。由于低互补性，miRNA常与靶基因不完全配对，可同时调控多个靶基因的表达。
- 适配体（Aptamers）是长度为20-100个核苷酸的单链DNA或RNA，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。作用机制包括阻断细胞受体、阻断蛋白质间的相互作用或作为药物递送载体。

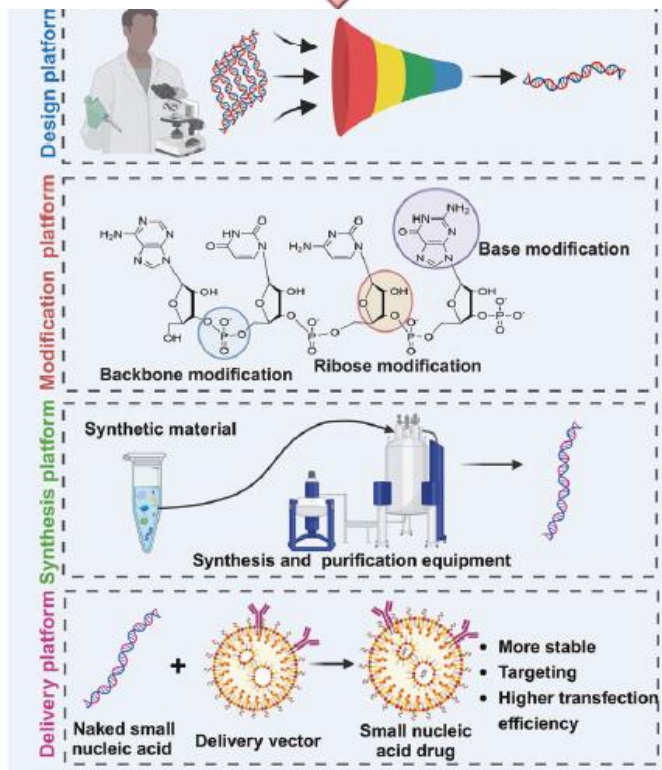


资料来源：PubMed，太平洋证券整理

小核酸开发挑战在于序列优化、化学修饰及递送载体

理解疾病的发病机制

疾病特定的靶序列识别



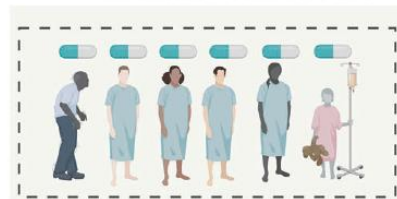
资料来源: Nature, 太平洋证券整理

图表4: 小核酸药物开发思路

- 在对疾病机理进行充分了解后, 研发人员进行核酸序列的设计及优化, 以确定最有效的候选分子。
- 一旦筛选出最佳序列, 经过化学修饰提高稳定性并降低毒性, 常见的修饰可分为三类: 骨架修饰、核糖修饰、碱基修饰。
- 化学修饰后的核酸药物通过递送载体抵达靶组织/器官, 已获批准的小核酸疗法依赖于三种递送技术: 化学修饰naked ASO、脂质纳米颗粒 (LNP)、GalNAc-siRNA。
- 研究人员进行大量临床前体外和体内评价, 以检测药物的疗效、安全性及药效学, 旨在在临床试验之前进一步优化药物候选。
- 候选药物进入临床试验阶段。

Clinical research

Drug candidate



目录

- 小核酸解锁基因表达调控，打破不可成药靶点桎梏
- 小核酸成药之路：
 - 机制博弈，ASO与siRNA差异化技术路径
 - 化学修饰，稳定性与特异性的代际演进
 - 递送突破，跨越组织与细胞的双重屏障
 - 安全性优化，支撑长期用药与慢病布局
- 商业化兑现与边界扩张，从肝靶向成熟到肝外拓展
- 风险提示

ASO通过酶促RNA降解、RNA剪接调控实现基因表达干预

- 反义寡核苷酸（ASO）是一类长度为13-30个核苷酸组成的单链DNA/RNA，通过碱基配对原则与靶标序列形成双链结构，影响靶基因的表达。

■ ASO两种常用的作用模式为：

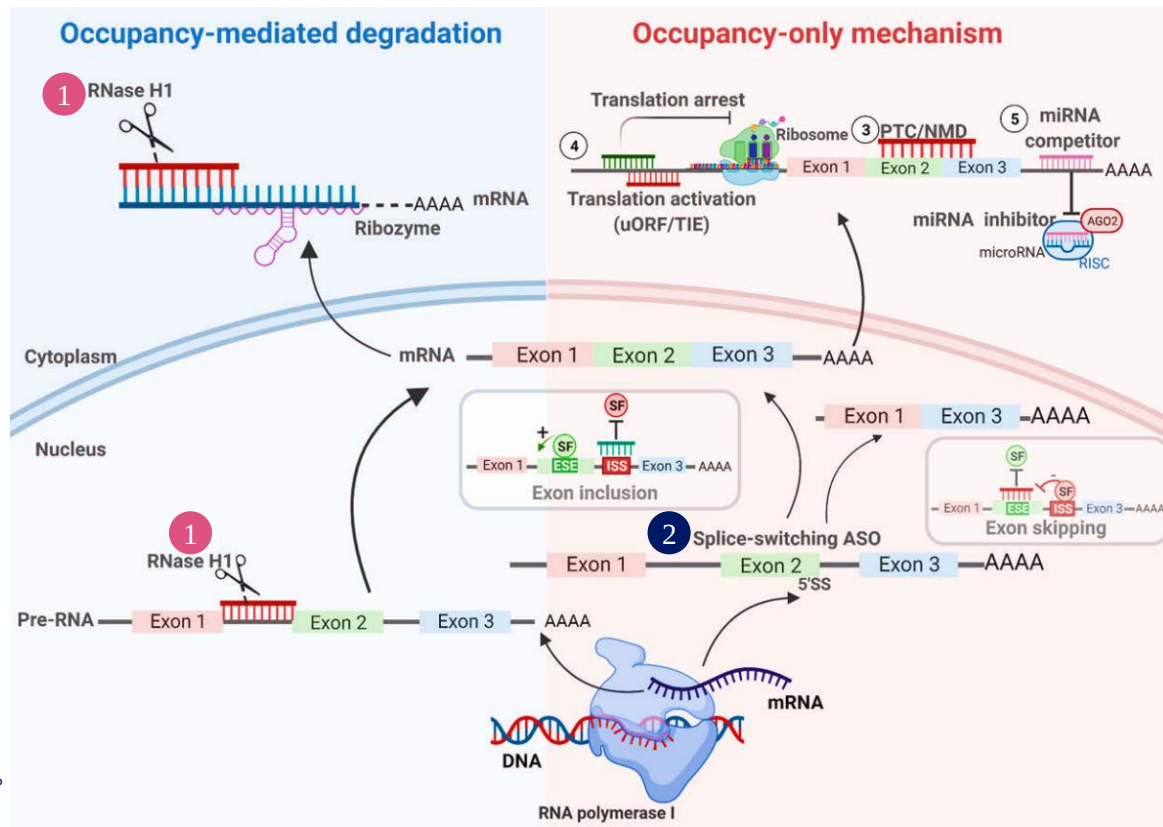
①RNase H1介导的靶mRNA降解。RNase H1是一种高选择性的核酸内切酶，能够裂解异源RNA-DNA双链。ASO与靶mRNA结合后，该双链会被RNase H1识别并进行切割。这类酶促RNA降解发生细胞质和细胞核内。

②剪接调控。ASO可以通过靶向剪接调控顺式元件来改变剪接模式。剪接调控主要发生在细胞核中，是ASO独有的，使其成为治疗各种遗传性疾病的重要手段。

- ASO与剪接增强子序列互补配对时，会阻断激活因子与该增强子结合位点的相互作用，导致对应外显子无法被剪接体识别，发生外显子跳跃（exon skipping）。
- ASO与剪接沉默子序列互补配对时，会阻断抑制因子的结合与募集，解除对剪接位点的抑制，使对应外显子被剪接体识别并保留，发生外显子纳入（exon inclusion）。

资料来源：PubMed，太平洋证券整理

图表5：ASO主要作用机制



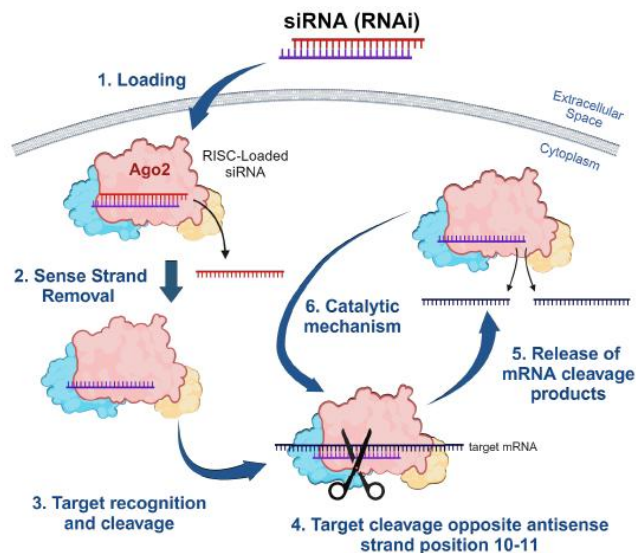
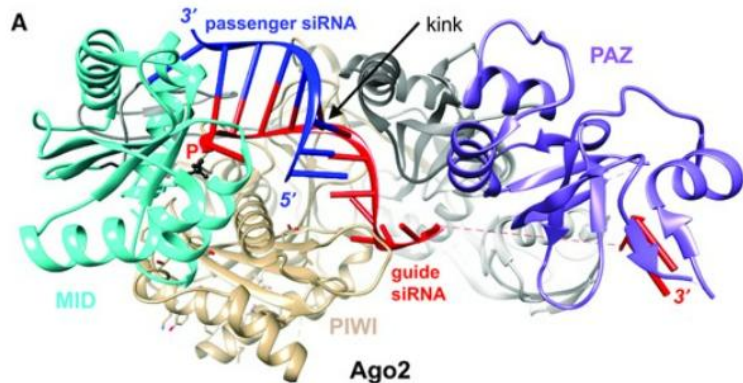
siRNA通过RISC途径介导靶mRNA沉默

■ siRNA是一类长度为20-25个核苷酸的双链RNA，可形成RNA诱导的沉默复合物（RISC），与靶mRNA结合后，RISC中的核心蛋白Ago2会切割靶mRNA，导致其降解，沉默基因表达。

- siRNA有两条链，一条是引导链（guide strand，也称反义链antisense strand），可引导核酸酶切割靶基因；另一条是乘客链（passenger strand，也称正义链sense strand），主要维持双链结构的构象稳定，并协助引导链高效装配至沉默复合物（RISC），并在后续激活过程中被解离。
- 核糖核酸酶Dicer将外源的长dsRNA切割成20-23nt左右的双链RNA（即siRNA），siRNA与Ago2等形成RISC后，乘客链从RISC中移除；引导链结合靶序列，Ago2介导在配对序列5'端约第10与第11个核苷酸之间切割目标mRNA。靶mRNA被切割后，RISC本身没有被消耗，可循环复用，因此siRNA药物具有剂量低，给药频率少的优势。

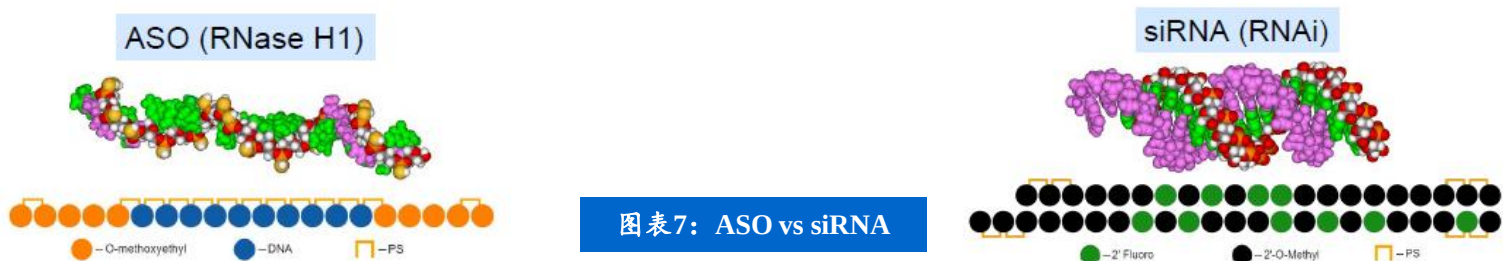
图表6：siRNA主要作用机制

人源Ago2与引导链（红色）-乘客链（蓝色）siRNA
双链复合物的晶体结构



资料来源：PubMed，太平洋证券整理

机制差异：ASO 非催化消耗，siRNA可循环复用



图表7：ASO vs siRNA

ASO	项目	siRNA
RNase H1	作用机制	RISC
mRNA或pre-mRNA	作用靶点	mRNA
细胞核、细胞质	作用位置	细胞质
非催化性（1:1结合消耗）	作用方式性质	催化性降解（循环复用）
~7,000 Da	分子量	~13,000 Da
存在可与蛋白质相互作用的疏水表面，易发生蛋白相互作用（芳香碱基（绿色）暴露在外，非特异性蛋白结合水平高）	疏水/亲水	暴露的疏水表面极少，几乎无蛋白相互作用（芳香碱基（绿色）配对并埋藏在双链中，蛋白结合水平低）
单链结构需全骨架硫代磷酸酯（PS）修饰以提升稳定性；设计需保留中央DNA区以支持RNase H1结合，仅翼区允许糖修饰	修饰需求	双链结构本身增强代谢稳定性，仅末端需PS修饰；所有位点均可化学修饰以进一步增强稳定性并降低PS含量
2'-甲氧基乙基（MOE）、受限乙基（cEt）	典型修饰	2'-甲氧基（OMe）、2'-氟（F）

资料来源：Alnylam官网，太平洋证券整理

殊途同归：ASO与siRNA应对成药挑战的差异化策略

- 尽管机制路径不同，ASO与siRNA在成药过程中面临高度相似的挑战：如何在体内稳定存在、如何避免免疫激活、如何实现高特异性结合、以及如何进入目标细胞发挥作用。
 - ASO单链与靶序列结合，其疗效高度依赖化学修饰对稳定性、亲和力与免疫刺激的优化。
 - siRNA双链结构通过RISC机制，由核心蛋白Ago2介导序列特异性切割，具有更强的沉默效率，对递送载体的要求程度更高。

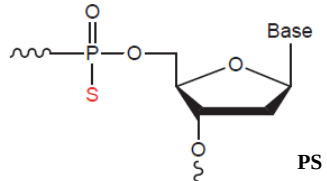
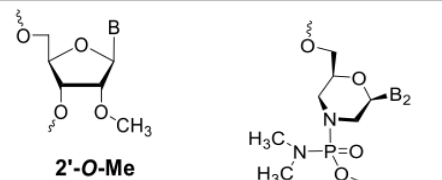
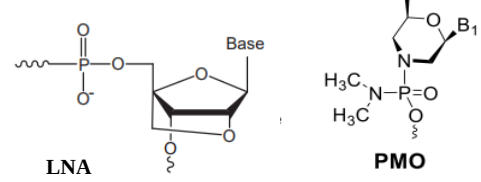
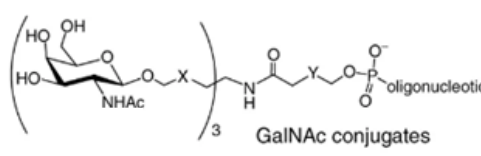
图表8：ASO 和 siRNA使用不同的方法来克服相似的挑战

目标	ASO	siRNA
特异性	序列选择	序列选择
		化学修饰
稳定性	化学修饰	双链结构
		蛋白质结合
免疫刺激	化学修饰	化学修饰
		化学修饰
结合亲和力	化学修饰	Argonaute介导的种子序列结构预组织
细胞摄取	化学修饰	递送载体
	递送载体	给药路径
	给药路径	

资料来源：PubMed，太平洋证券整理

ASO化学修饰四代演进，从稳定性提升到安全长效

图表9：化学修饰能够显著提高ASO药物稳定性、结合亲和力和药效学特性

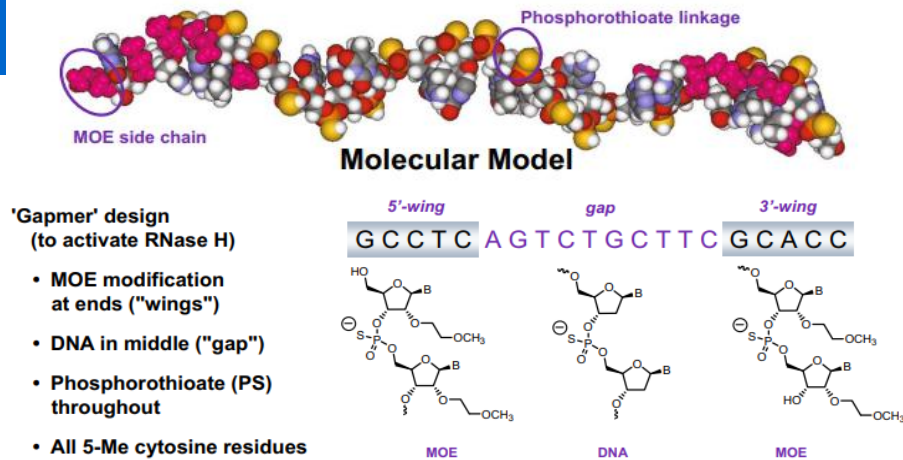
NO.	核心策略	代表性技术	特点	结构	给药频率	代表药物
第一代	修饰磷酸骨架，引入硫代磷酸酯（PS），用硫原子替换非桥接氧原子。 PS修饰奠定了ASO成药的重要基础。	硫代磷酸酯（PS）	1. 抵抗核酸酶降解，大幅提升体内稳定性。 2. 增加与血浆蛋白结合，延长半衰期。		每日/每周三次	Fomivirsen (CMV UL123)
第二代	修饰糖环（2'位），在PS骨架基础上，在核糖的2'位引入烷氧基取代基。	2'-甲氧乙基（2'-MOE） 2'-O-甲基（2'-OMe）	1. 提升与靶标的结合亲和力。 2. 进一步增加稳定性，并降低免疫原性。		每周一次/每周两次	Mipomersen (Apo-B)
第三代	修饰糖环结构/骨架，修饰方式更为多元化。	- 锁核酸（LNA）：桥联固定糖环构象。 - 磷酸二胺吗啉寡聚体（PMO）：吗啉环+非带电骨架。	1. LNA实现更好的结合亲和力和特异性。 2. PMO实现电中性，避免非特异性蛋白结合，提升安全性。		每周一次/每周两次/月度	Eteplirsen (EXON 51)
第四代（配体偶联）	配体偶联，将ASO与靶向配体进行偶联，实现精准递送。	GalNAc配体偶联	1. 实现细胞/组织特异性靶向递送（尤其是肝细胞）， 提高疗效窗口，降低全身暴露和毒性。		周度/月度/季度	Eplontersen (TTR)

资料来源：PubMed，Ionis，肽研社，太平洋证券整理

ASO化学修饰方式与作用机制高度相关

- 如果发挥剪接调控作用，ASO化学修饰主要为：1) 2'-OMe + PS骨架；2) 吗啉代寡核苷酸（PMO）。
- 如果发挥RNase H降解mRNA机制，则它们被称为 Gapmer（间隙体），其中心部分仅由PS修饰的DNA组成，两侧的“翼”则包含PS和2'位点的修饰，通常使用2'-OMe/2'-MOE。
 - 大多数第二代和第三代化学修饰会显著降低甚至完全阻碍 RNase H对靶RNA的切割，通过间隙体（Gapmer）设计可以恢复RNase H活性。
 - **Gapmer设计：**PS-DNA窗口促进RNase H的切割，而2'-O-修饰的侧翼则赋予其稳定性。整个ASO链长均采用硫代磷酸酯骨架以提供核酸酶抗性，而2'-糖修饰仅用于前5个和后5个核苷酸，中间10个核苷酸的2'-糖位点未进行修饰。这提高了ASO外侧部分与靶RNA的结合亲和力，同时仍允许RNase H在ASO的中心区域进行切割。

图表10：Gapmer-ASO 药物
Mipomersen (APOB) 结构

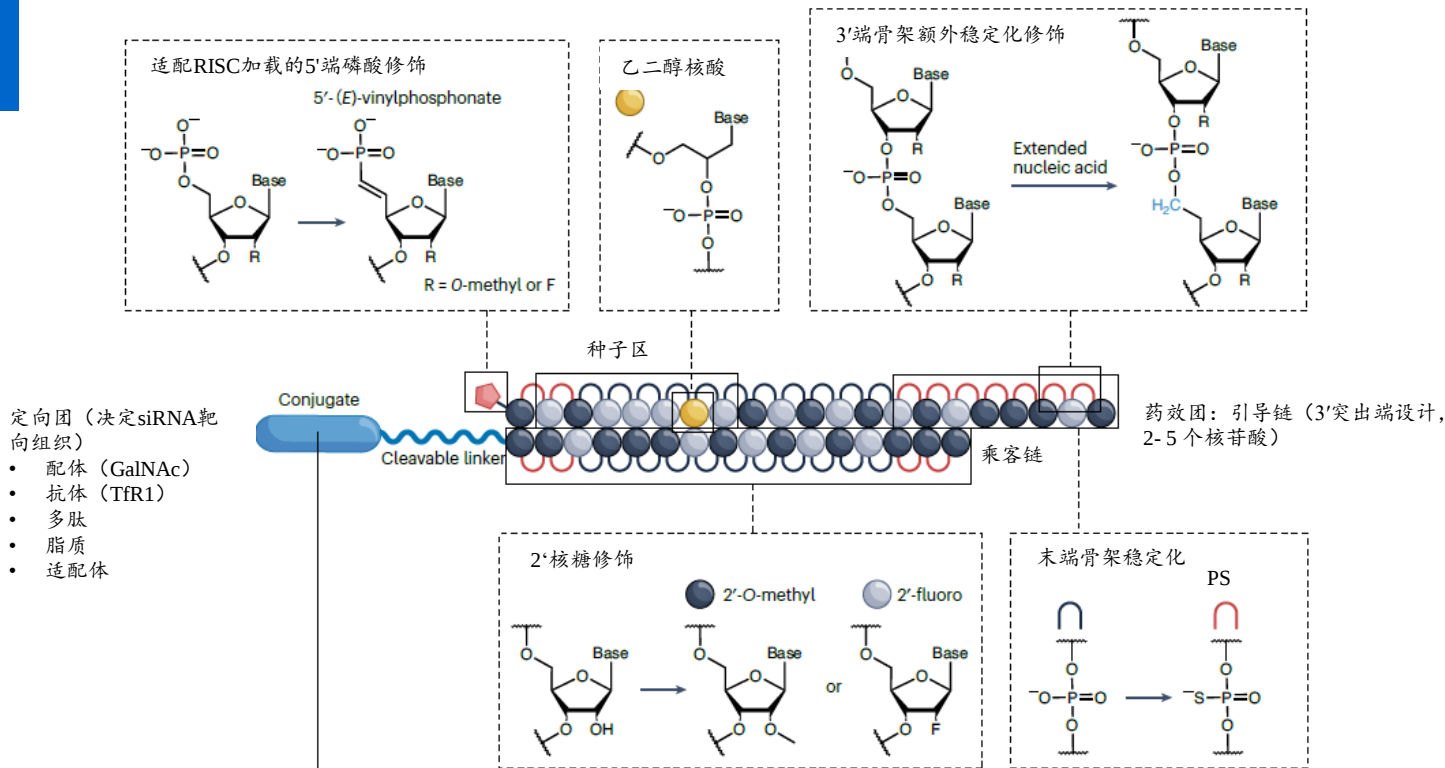


资料来源：PubMed，太平洋证券整理

siRNA化学修饰策略借鉴ASO技术路径

■ 未经修饰的siRNA易被核酸酶降解、药代动力学较差、易产生脱靶效应等，借鉴ASO药物成熟的化学修饰经验，siRNA可通过磷酸骨架、核糖、碱基的联合修饰，显著提升成药性与安全性。

图表11: siRNA核苷酸构型、化学修饰示意图



资料来源: RNAi-based drug design: considerations and future directions, 太平洋证券整理

siRNA化学修饰技术经历四次迭代

图表12: siRNA化学修饰演进

- 早期siRNA使用2'-OMe、2'-F或PS进行部分或轻微修饰，诸如Patisiran（TTR）。
- 标准模板化学（STC）是Alnylam建立的通用修饰模式，可增强siRNA稳定性和亲和力，但是基于STC修饰的revusiran（TTR）在临床中出现了治疗组和安慰剂组的死亡率不平衡，研究被终止。尽管调查报告表明，revusiran治疗患者的死亡与该试验药物无关。
- 增强稳定化学（ESC）：在反义链的5'端和正义链的3'端包括另外四个PS连接，并减少2'-F取代，能够以更低的剂量、更低的给药频率，实现所需疗效，诸如Inclisiran（PCSK9）Patisiran（TTR）
- 增强稳定化学+（ESC+）：为了解决种子区介导的脱靶效应问题，在siRNA反义链第7位添加GNA，削弱反义链与任何依赖于种子区碱基配对的无关mRNA之间的结合，减轻脱靶效应并降低肝毒性，诸如Zilebesiran（AGT）。

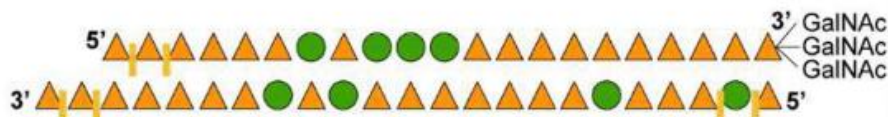
Onpatro: minimal chemical modifications



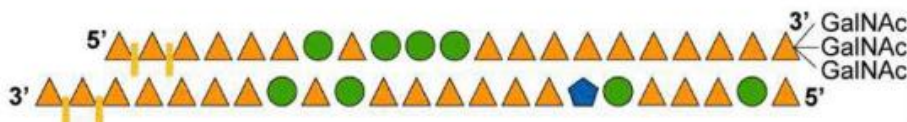
Standard template chemistry



Enhanced stability chemistry



Enhanced stability chemistry +



资料来源：Metabolic Stability and Targeted Delivery of Oligonucleotides: Advancing RNA Therapeutics Beyond The Liver，太平洋证券整理

组织和细胞屏障：小核酸递送的核心瓶颈

- **递送难题始终是小核酸药物的关键挑战**，需要克服几十亿年来进化形成的防御机制。约40亿年前，地球生命起源于原始RNA与大分子复合物，这些物质被脂质双层包裹形成原始细胞结构，使胞内化学反应得以在不受外界干扰的环境中进行。在此基础之上，进一步进化出多重防御体系，包括核糖核酸酶（RNase）、先天免疫模式识别受体Toll样受体（TLR）等。此外，裸露的带电RNA分子会被肾脏及肝细胞表面的清道夫受体快速从血液循环中清除。
- **小核酸药物难以穿过细胞膜脂质双层障碍**。多数小分子药物具有分子量低（1–3kDa）、电荷中性或弱极性、亲脂性的特征，可经被动扩散穿越细胞膜。相比之下，小核酸药物为分子量较大（4–14kDa）和/或带高电荷的大分子，难以穿过脂质双层膜。
- **小核酸药物内体逃逸效率低下**，RNA药物是经由内吞作用进入细胞中的生物大分子，被包裹于内体囊泡后，需跨越内体脂质双层膜才能释放至细胞质/细胞核中。研究显示，siRNA的内体逃逸效率不足1%。

图表13：小核酸药物面临的递送挑战

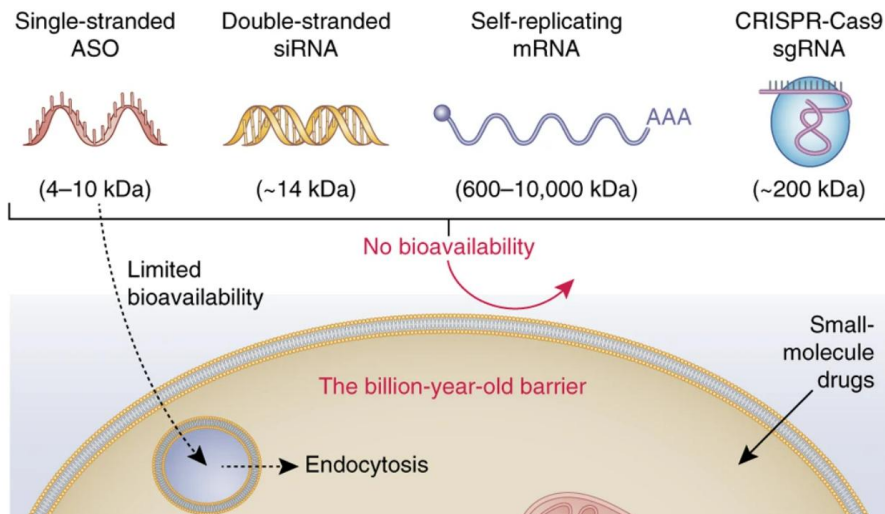
特征	递送的挑战
小核酸药物的大小和电荷	体积过大或带电荷过强，难以穿过脂质双层膜。
核糖核酸酶敏感性	血液和组织核糖核酸酶可快速降解。
网状内皮系统	通过肾脏和肝脏的清除受体迅速从血液中清除。
免疫原性	小核酸药物激活细胞外和细胞内固有免疫反应。
内吞作用	小核酸药物被吸收，但被困在内体中。

资料来源：Nature，太平洋证券整理

ASO生物利用度有限，siRNA高度依赖递送载体

- ASO具有有限的生物利用度，可以在没有递送载体的情况下进入细胞中。由于硫代磷酸酯骨架修饰增加的疏水性，**naked (unconjugated) ASO**可通过一种称为Gymnosis的机制缓慢穿过脂质双层进入细胞中。此外，尽管ASO无法穿过血脑屏障，但通过鞘内给药方式将ASO注入脑脊液，可使药物广泛分布于脑实质内，被神经元及其他细胞类型摄取，经内体逃逸进入细胞体中。
- 若无递送载体，**siRNA药物基本无效**。siRNA是分子量约为14 kDa的大分子，生物利用度低，无法穿过脂质双层进入细胞。裸siRNA在血液中容易被核酸酶快速降解、因尺寸和电荷特性会经肾小球滤过被快速清除、易被肝脏非实质细胞通过清道夫受体介导的内吞作用摄取。此外，部分siRNA序列或结构可能通过模式识别受体激活先天免疫反应。

图表14：ASO和siRNA面临细胞摄取和内吞逃逸难题

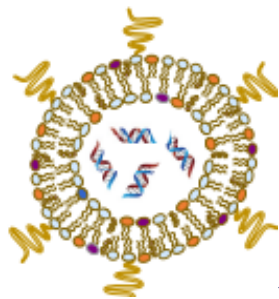


资料来源：Nature，太平洋证券整理

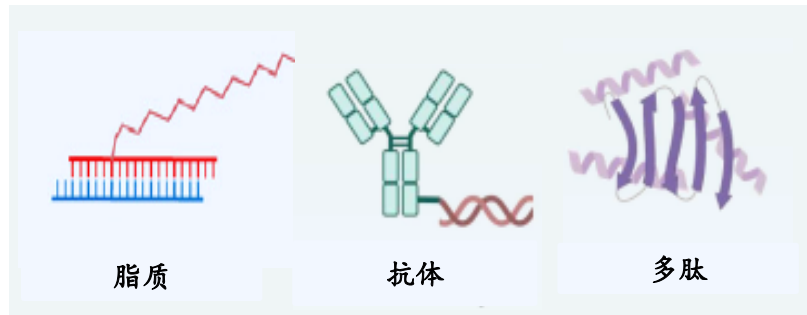
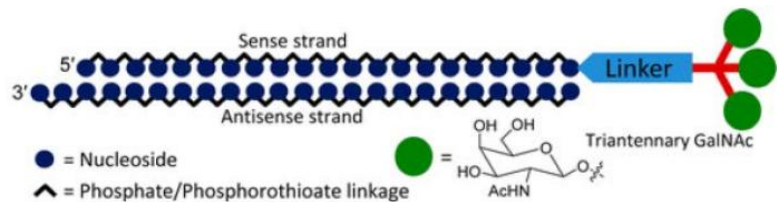
三类主流递送载体：naked ASO、LNP、偶联

- 常见的六类非病毒递送载体包括化学修饰naked ASO、脂质基纳米颗粒（LNPs）、偶联（诸如GalNAc、抗体、多肽、脂质等）、无机纳米颗粒、外泌体以及聚合物。
- 目前已获批准的小核酸疗法依赖于三种递送技术：化学修饰naked ASO、LNP以及GalNAc。脂质偶联、多肽偶联以及抗体偶联等处于临床验证阶段。

图表15：三类主流递送载体：naked ASO、LNP、偶联



偶联



资料来源：Nature，太平洋证券整理

naked ASO率先成药，适应症集中罕见病领域，应用场景受限

- naked ASO通过鞘内注射绕过BBB递送至CNS，或基于gymnosis机制进入肌肉和肝脏组织细胞，无需递送载体，这些优势使得ASO可以率先成药。但是，naked ASO适应症集中在罕见病领域，适用人群规模有限，且主要依赖静脉注射、鞘内注射等给药方式，患者用药依从性较差，限制了其临床应用潜力。

图表16：主要上市及在研naked ASO

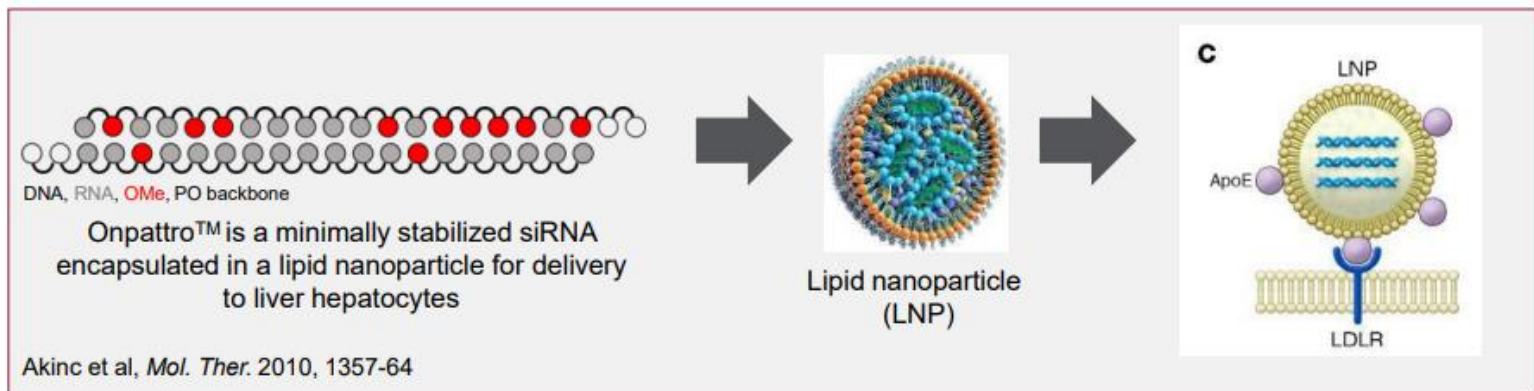
药物名	公司	合作方	靶点	靶组织	给药方式	适应症	临床阶段
Viltolarsen	NIPPON		DMD exon 53	肌肉	IV	杜氏肌营养不良症（DMD）	上市
Fomivirsen	IONIS	诺华	CMV UL123	眼睛	眼内注射	巨细胞病毒（CMV）性视网膜炎	上市（已退市）
Mipomersen	IONIS	赛诺菲	APOB	肝脏	SC	家族性高胆固醇血症（HoFH）	上市（已退市）
Nusinersen	IONIS	Biogen	SMN2 exon 7	CNS	鞘内注射	脊髓性肌萎缩症（SMA）	上市
Inotersen	IONIS		TTR	肝脏	SC	遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性	上市
Volanesorsen	IONIS		APOC3	肝脏	SC	家族性乳糜微粒血症综合征（FCS）	欧洲上市，FDA因安全性拒批
Zilganersen	IONIS		GFAP	CNS	鞘内注射	Alexander Disease亚历山大病	Ph3
ION582	IONIS		UBE3A-ATS	CNS	鞘内注射	Angelman Syndrome安格尔曼综合征	Ph3
ION464	IONIS		SNCA	CNS	鞘内注射	多系统萎缩	Ph2
ION717	IONIS		PRNP	CNS	鞘内注射	朊病毒病	Ph2
ION356	IONIS		PLP1	CNS	鞘内注射	Pelizaeus-Merzbacher疾病	Ph2
ION440	IONIS		MECP2	CNS	鞘内注射	MECP2 重复综合征	Ph2
Ulefnersen	IONIS	Otsuka	FUS	CNS	鞘内注射	肌萎缩侧索硬化症ALS	Ph3
Tofersen	IONIS	Biogen	SOD1	CNS	鞘内注射	1型肌萎缩侧索硬化	上市
Tofersen	IONIS	Biogen	SOD1	CNS	鞘内注射	肌萎缩侧索硬化症（症状前SOD1型）	Ph3
Salanersen	IONIS	Biogen	SMN2	CNS	鞘内注射	脊髓性肌萎缩症	Ph2
IONIS-MAPTRx	IONIS	Biogen	TAU	CNS	鞘内注射	阿尔兹海默症	Ph2
Tominersen	IONIS	Roche	HTT	CNS	鞘内注射	亨廷顿舞蹈症	Ph2
RG6496	IONIS	Roche	HTT SNP	CNS	鞘内注射	亨廷顿舞蹈症	Ph1
Eteplirsen	SAREPTA		DMD exon 51	肌肉	IV	杜氏肌营养不良症（DMD）	上市
Golodirsen	SAREPTA		DMD exon 53	肌肉	IV	杜氏肌营养不良症（DMD）	上市
Casimersen	SAREPTA		DMD exon 45	肌肉	IV	杜氏肌营养不良症（DMD）	上市

资料来源：各公司官网，太平洋证券整理

LNP在siRNA中得到验证，但存在局限性

- 脂质纳米颗粒（LNPs）最初被开发用于DNA类药物的递送，由于其能够保护内部包载的 siRNA 免受核酸酶降解、降低肾脏清除率，并介导药物向肝脏的高效靶向传递，被广泛应用于 siRNA 治疗药物的递送。
- 全球首款上市的siRNA药物Patisiran（TTR）采用LNP作为递送载体，该技术由Arbutus授权给Alnylam。Patisiran静脉给药后，在血浆载脂蛋白APOE的帮助下转运到肝脏。
- LNP递送技术具有局限性，存在免疫原性、药代动力学不佳、成本较高等特征。此外，LNP虽然包封效率高，但会带来体内毒性和体积较大等问题。因此LNP显然并不是siRNA最佳递送载体。

图表17： LNP-siRNA 药物Patisiran



资料来源：PubMed，太平洋证券整理

请务必阅读正文之后的免责声明

更多免费行业报告

并购买

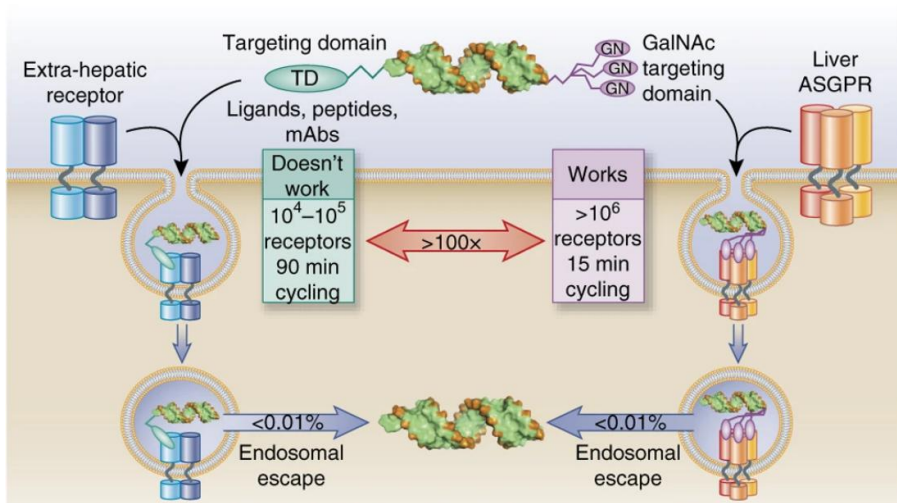
www.ipoipo.cn

守正 出奇 宁静 致远

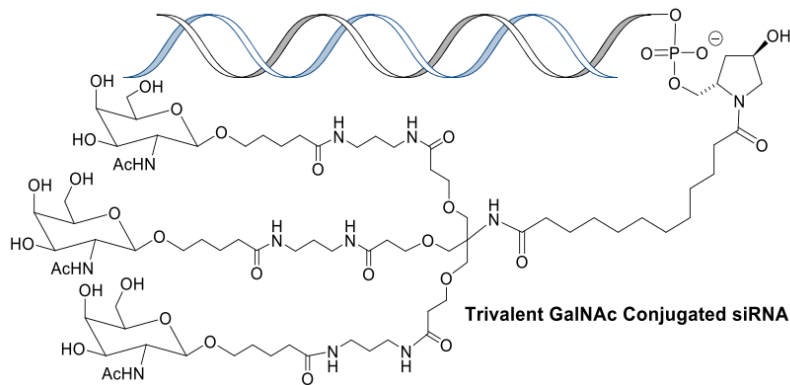
GalNAc偶联是小核酸发展历程中的重大突破

- 唾液酸糖蛋白受体（ASGPR）是一种内吞性受体，在肝细胞膜表面上高度特异性地表达，N-乙酰半乳糖胺（GalNAc）是ASGPR的配体。Alnylam科学家巧妙地将三糖-N-乙酰半乳糖胺（Tris-GalNAc）偶联到siRNA上。Tris-GalNAc与肝脏ASGPR结合（50万-100万/肝细胞）可诱导内吞作用，每10-15分钟循环一次。相比之下，靶向非肝脏细胞表面受体（1万-10万/细胞）难度极大，因为这些受体的内吞速率要慢得多，每90分钟循环一次。
- GalNAc-siRNA/ASO显示出优异的药学特性，允许皮下给药，更强的疗效和组织靶向特异性、安全性更好，当与增强稳定化修饰化学（例如ESC+）结合时，显示出极长的持续时间，支持季度或者半年给药。
- 截至目前，8种已获批准的siRNA疗法中，7种采用GalNAc偶联技术。

图表18: GalNAc-siRNA的作用机制



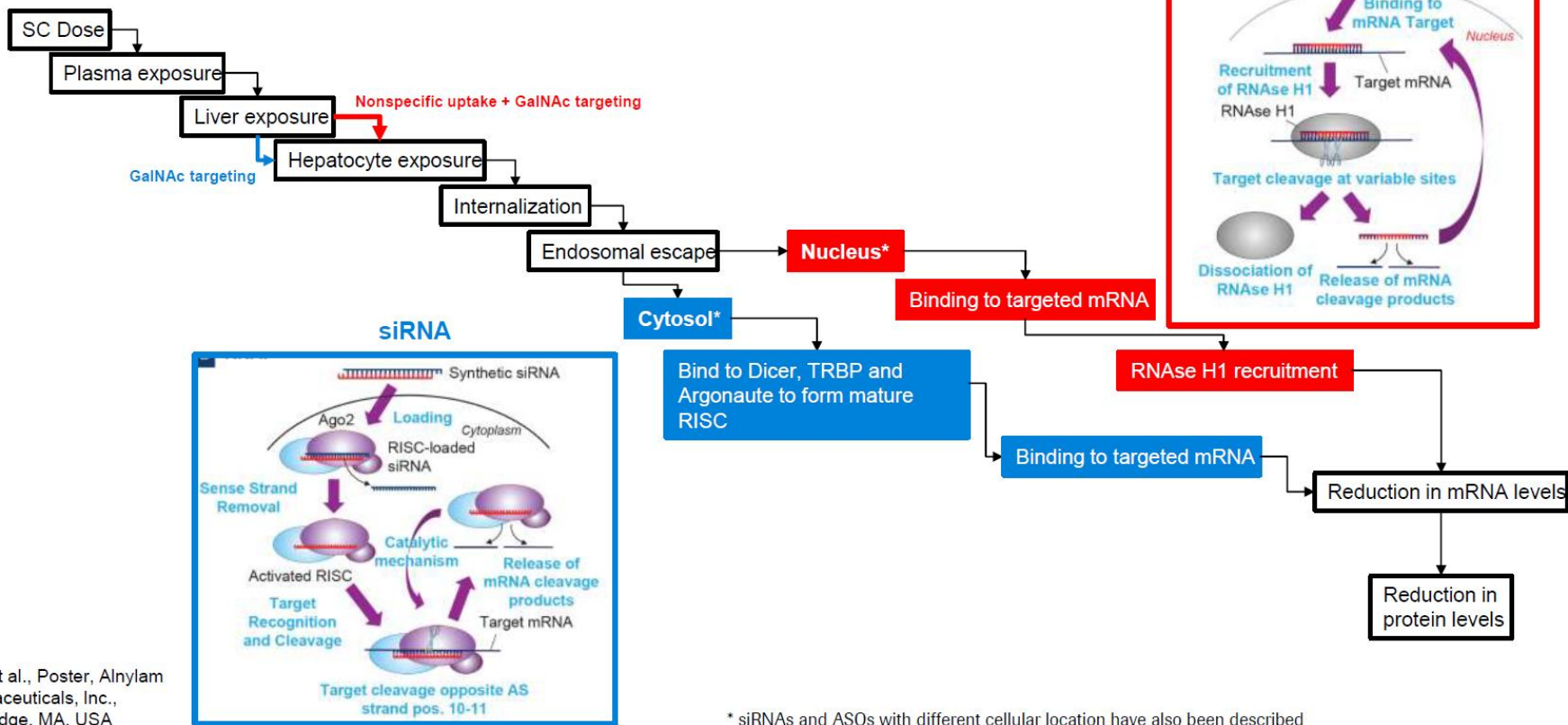
图表19: Tris-GalNAc-siRNA结构



资料来源: PubMed, 太平洋证券整理

siRNA与ASO均可依托 GalNAc实现肝脏高效递送

图表20: GalNAc-ASO和GalNAc-siRNA的PK/PD过程



Chan et al., Poster, Alnylam Pharmaceuticals, Inc., Cambridge, MA, USA

资料来源: 罗氏, Alnylam官网, 太平洋证券整理

从肝靶向成熟到肝外拓展，积极探索新型偶联策略

- 小核酸药物在肝靶向领域已充分验证，正加速向肝外组织拓展。脂质偶联、多肽偶联及抗体偶联等多种策略相继进入探索阶段，力图提升在中枢神经系统（CNS）、脂肪、肌肉、肺部、心脏及眼睛等组织/器官中的递送效率。代表性企业 Alnylam 已明确提出目标：到2030年实现 siRNA 对多组织递送覆盖的战略目标。

图表21：小核酸药物递送载体布局

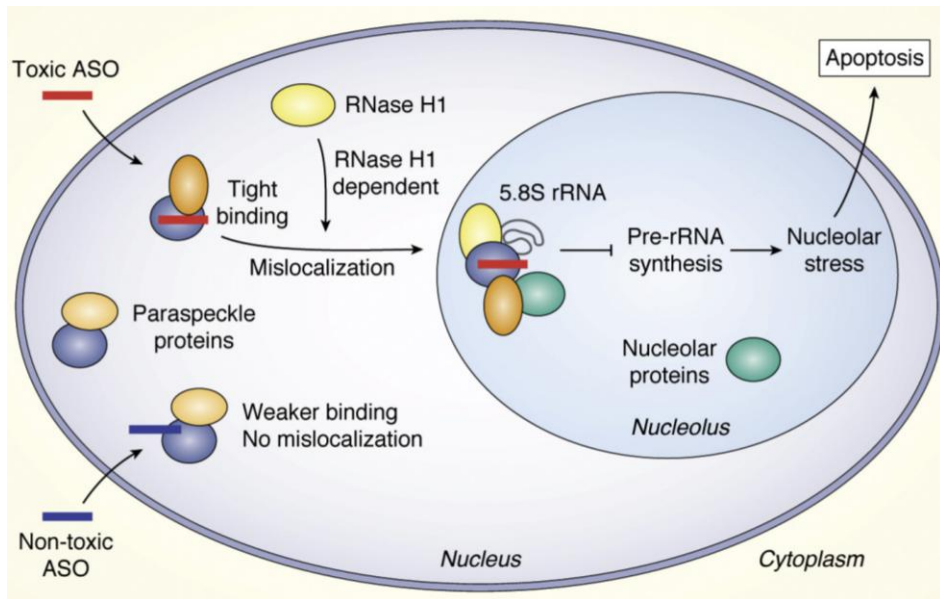
递送载体	类型		靶向组织/器官	给药方式	适应症	代表公司	临床阶段(最高)
naked ASO			CNS	鞘内给药	罕见病	Ionis, Sarepta	上市
			肌肉	静脉注射	罕见病		
			肝脏	静脉注射	罕见病、心血管代谢		
LNP			肝脏	静脉注射	罕见病	Alnylam	上市
偶联	小分子配体	GalNAc	肝脏	皮下给药	罕见病、心血管代谢、抗病毒	Alnylam, Ionis, Arrowhead, 石药集团, 恒瑞医药, 船望制药, 瑞博生物, 圣因生物, 靖英生物等	上市
		αvβ6整合素	肺部	雾化吸入	呼吸系统疾病	Arrowhead	Ph2
	脂质	C16	CNS	鞘内给药	阿尔兹海默症等	Alnylam	Ph1
		其他	脂肪	皮下给药	心血管代谢	Arrowhead, Alnylam	Ph1/2
	抗体	TfR1 完整抗体	肌肉	静脉给药	罕见病	Avidity	Ph3
		TfR1 Fab片段	肌肉	静脉给药	罕见病	Dyne	Ph1/2
		TfR1 single-chain Fab	CNS	皮下给药	阿尔兹海默症等	Arrowhead	Ph1
	多肽	avb6整合素肽配体	肌肉	静脉给药	罕见病	Arrowhead/Sarepta	Ph1
		环状细胞穿透肽（EEV肽）	肌肉	静脉给药	罕见病	Entrada	Ph1/2
		线性细胞穿透肽（CCP）	肌肉	静脉给药	罕见病	PenGen	Ph2
		双环肽	CNS	皮下给药	阿尔兹海默症等	Ionis/Bicycle	Pre
		大环肽	/	/	/	Alnylam/Peptidream	Pre
	TfR1 targeting		心脏	皮下给药	心脏病	Ionis	Ph1

资料来源：各公司官网，太平洋证券整理

Gapmer ASO伴随细胞毒性，早期产品普遍面临安全性问题

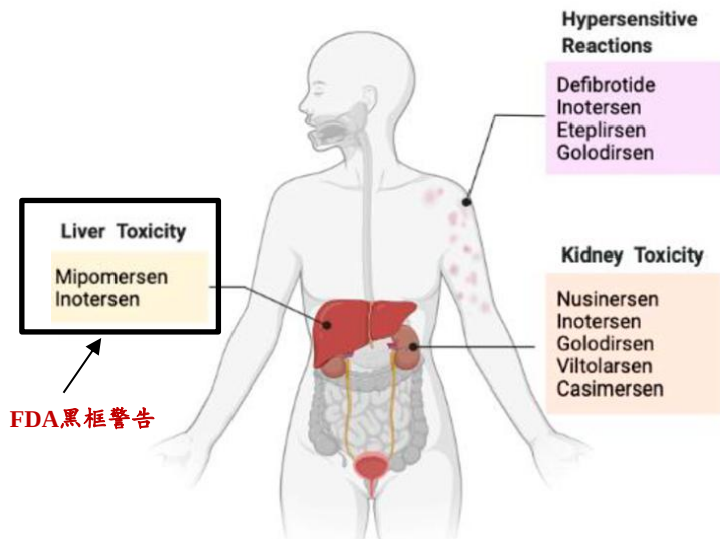
- PS骨架Gapmer ASO常伴随细胞毒性、肝毒性及肾毒性等问题，主要原因之一是PS ASO与核旁斑蛋白相互作用。PS ASO可与核旁斑蛋白（paraspeckle proteins）紧密结合，并形成由核旁斑蛋白、RNA、RNase H1和PS ASO组成的毒性复合物，该复合物会转移到核仁，抑制核仁前体rRNA的转录和加工，最终导致细胞凋亡。
- 靶向肝脏的两款Gapmer ASO药物mipomersen（APOB）和inotersen（TTR），均因安全性问题被FDA打上黑框警告。由于肝毒性，mipomersen于2019年停止上市。Inotersen由于存在血小板减少症和肾小球肾炎的风险，销售市场严重受限。

图表22: Gapmer-ASO毒性机制



资料来源: PubMed, 太平洋证券整理

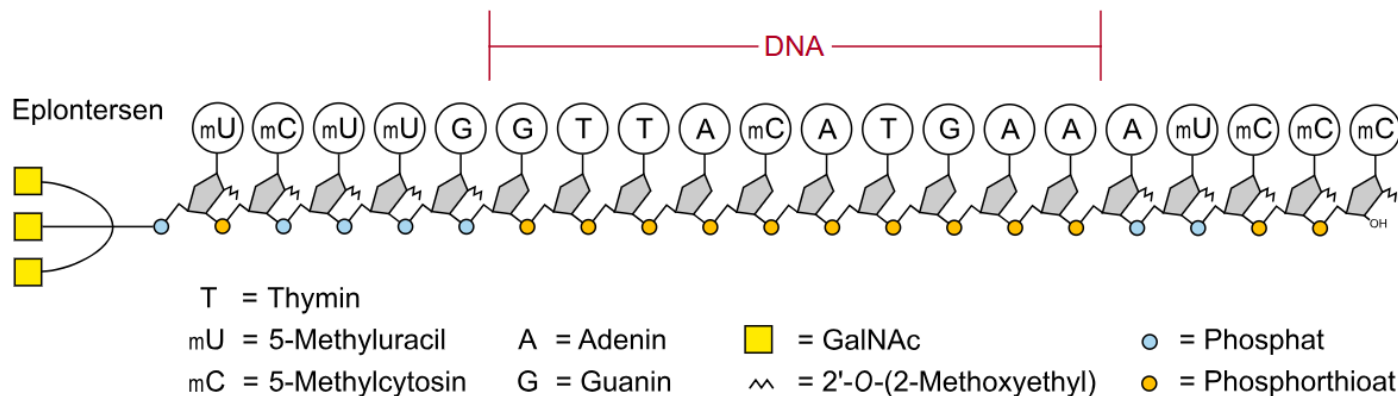
图表23: mipomersen和inotersen因肝毒性被FDA黑框警告



GalNAc偶联提升Gapmer ASO疗效窗口，延长给药间隔

- 2014年一项研究表明，未偶联ASO主要被肝脏的非实质细胞摄取，而GalNAc-ASO主要被肝脏的肝细胞摄取。因此，将GalNAc连接到ASO上可实现药物靶向递送至肝细胞，并在等效剂量下提高肝细胞中的ASO药物浓度，增强疗效。临床前研究表明，1) GalNAc偶联到反义链的5'端可使2'-OMe和2'-MOE Gapmer ASO对啮齿动物肝细胞靶点的效力提高10倍。2) 在小鼠中表明，当使用LNA和cEt Gapmer时，GalNAc偶联可使效力提高约20倍。
- 2023年12月上市的Eplontersen（TTR）为全球首款获批上市的GalNAc-ASO药物，用于治疗遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性伴多发性神经病（hATTR-PN），化学修饰为GalNAc conjugated 5-10-5 MOE Gapmer，这是Ionis配体偶联反义（LICA）技术平台下的产物。Eplontersen与前代产品Inotersen相比，安全性更佳，没有黑框警告，且给药频率从皮下注射每周一次提升到每月一次。2025年Eplontersen销售2.12亿美金，同比增长149%。

图表24：Eplontersen（TTR）结构

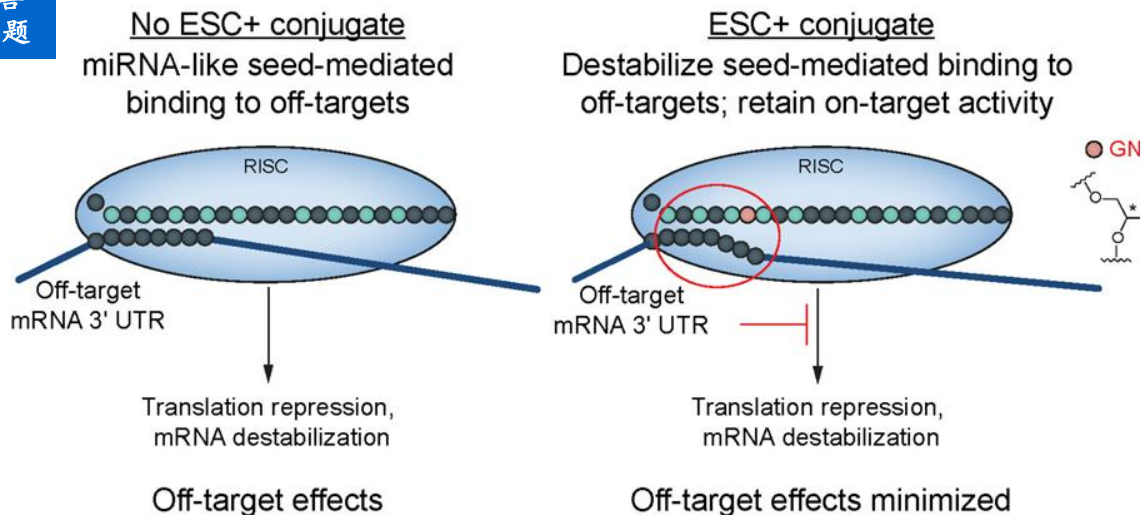


资料来源：Ionis, PubMed, 太平洋证券整理

ESC+改善siRNA种子区脱靶效应，降低肝毒性

- 对mRNA翻译的调控，siRNA通过完全或者几乎完全序列匹配，**microRNA**则通过不完全序列匹配，其主要依靠种子区（microRNA 5'端第二位到第八位的核苷酸序列）与靶mRNA的3'UTR区结合。**siRNA**引导链可能会与**mistargeted RNA**通过不完全序列匹配进行结合，从而产生**microRNA-like**识别的脱靶基因沉默，这一脱靶效应会产生肝脏毒性。
- **解决方式**：研究人员利用siRNA和microRNA与mRNA结合的不同机理，在siRNA序列中故意加入了一个无法与任何碱基配对的核苷酸。这一改进对siRNA与原有靶点的结合影响很小，但是显著减轻脱靶效应并减轻肝毒性，即**ESC+化学修饰**：不改变2'-OMe、2'-F或PS含量，在siRNA反义链的第7位放置GNA。
- **Alnylam**的潜力产品**Zilebesiran**（AGT）利用ESC+ GalNAc偶联技术，支持半年给药一次，有望实现长效安全的高血压控制，目前临床3期积极推进当中。

图表25：ESC+修饰可改善种子区介导的脱靶效应问题

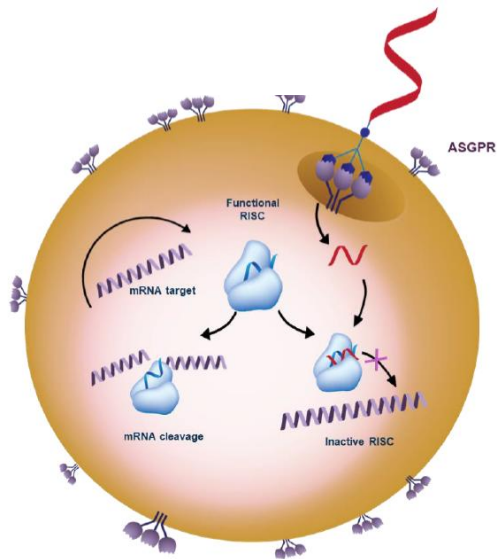


资料来源：ScienceDirect，太平洋证券整理

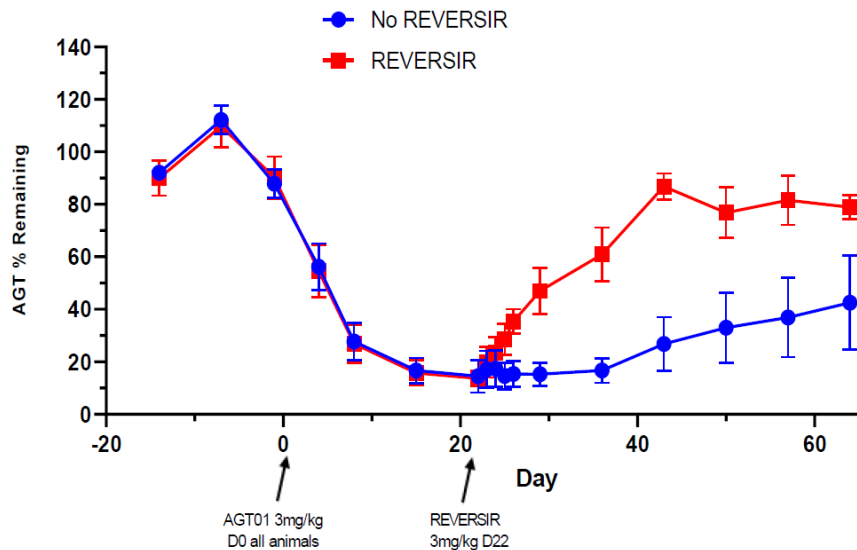
REVERSIR: siRNA安全控制升级

- 长效siRNA降低给药频率、提升依从性同时，亦会产生因药物潜在毒性带来的长期暴露风险。
- 为提高药物安全性，Alnylam科学家开发了一种名为REVERSIR的siRNA“解药”。REVERSIR是一种短链（9聚体）、LNA-PS修饰寡核苷酸，与GalNAc偶联，能够特异性识别并结合已与RISC复合物结合的siRNA引导链。从而在体内快速逆转RNAi介导的靶基因沉默活性。
- 临床前研究表明，在非人灵长类动物（NHP）中，REVERSIR可有效逆转Zilebesiran（AGT）的活性。目前，Zilebesiran + REVERSIR处于临床1期阶段。

图表26: Reversir的作用机制



图表27: 在NHP中，Reversir可有效逆转Zilebesiran（AGT）的活性



资料来源: Alnylam 2022 R&D Day, 太平洋证券整理

目录

- 小核酸解锁基因表达调控，打破不可成药靶点桎梏
- 小核酸成药之路：
 - 机制博弈，ASO与siRNA差异化技术路径
 - 化学修饰，稳定性与特异性的代际演进
 - 递送突破，跨越组织与细胞的双重屏障
 - 安全性优化，支撑长期用药与慢病布局
- 商业化兑现与边界扩张，从肝靶向成熟到肝外拓展
- 风险提示

ASO起步更早，14款产品形成多组织布局基础

图表28：14款ASO获批上市

药物名	公司	合作方	靶点	目标组织/器官	递送载体	化学修饰	给药方式	给药频率	适应症	首次上市时间
Fomivirsen	IONIS	诺华	CMV UL123	眼睛	naked	21mer PS DNA (RNase H1)	眼内注射	/	巨细胞病毒 (CMV) 性视网膜炎	1998 (已退市)
Mipomersen		赛诺菲	APOB	肝脏	naked	20mer PS + 2'-MOE (RNase H1)	SC	Q1W	家族性高胆固醇血症 (HoFH)	2013 (已退市)
Nusinersen	IONIS	Biogen	SMN2 exon 7	CNS	naked	18mer PS + 2'-MOE (RNA splicing)	鞘内注射	Q4M	脊髓性肌萎缩症 (SMA)	2016
Eteplirsen	SAREPTA		DMD exon 51	肌肉	naked	30mer PMO (RNA splicing)	IV	Q1W	杜氏肌营养不良症 (DMD)	2016
Inotersen	IONIS		TTR	肝脏	naked	20mer PS + 2'-MOE (RNase H1)	SC	Q1W	遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性 多发性神经病 (hATTR-PN)	2018
Volanesorsen	IONIS		APOC3	肝脏	naked	20mer PS + 2'-MOE (RNase H1)	SC	Q2W	家族性乳糜微粒血症综合征 (FCS)	2019
Golodirsen	SAREPTA		DMD exon 53	肌肉	naked	25mer PMO (RNA splicing)	IV	Q1W	杜氏肌营养不良症 (DMD)	2019
Viltolarsen	NIPPON SHINYAKU		DMD exon 53	肌肉	naked	21mer PMO (RNA splicing)	IV	Q1W	杜氏肌营养不良症 (DMD)	2020
Casimersen	SAREPTA		DMD exon 45	肌肉	naked	20mer PMO (RNA splicing)	IV	Q1W	杜氏肌营养不良症 (DMD)	2021
Eplontersen	IONIS	AstraZeneca	TTR	肝脏	GalNAc	20mer PS + 2'-MOE (RNase H1)	SC	Q4W	遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性 多发性神经病 (hATTR-PN)	2023
Tofersen	IONIS	Biogen	SOD1	CNS	naked	20mer PS + 2'-MOE (RNase H1)	鞘内注射	Q1M	1型肌萎缩侧索硬化 (ALS)	2023
Olezarsen	IONIS		APOC3	肝脏	GalNAc	20mer PS + 2'-MOE (RNase H1)	SC	Q2M	家族性乳糜微粒血症	2024
Imetelstat	Geron	强生	端粒酶	造血组织	/	/	IV	Q4W	骨髓增生异常综合征 (MDS)	2024
Donidalorsen	IONIS	大冢制药	PKK	肝脏	GalNAc	PS + 2'-MOE (RNase H1)	SC	Q4/8W	遗传性血管性水肿 (HAE)	2025

资料来源：各公司官网，太平洋证券整理

递送技术成熟驱动siRNA加速发展，8款产品聚焦肝脏

图表29：8款siRNA产品获批上市

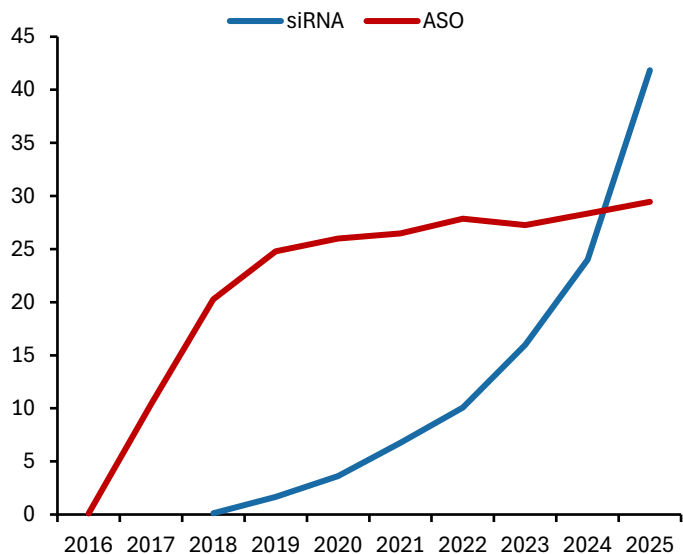
药物名	公司	合作方	靶点	目标组织、器官	递送载体	化学修饰	给药方式	给药频率	适应症	首次上市时间
Nedosiran	Dicerna	诺和诺德（收购）	LDHA	肝脏	GalNAc	21/23mer PS + 2'-OMe + 2'-F	SC	Q1M	原发性高草酸尿症1型（PH1）	2023
Patisiran	Alnylam		TTR	肝脏	LNP	PS+2'-O-Me+ 2'-F	IV	Q3W	遗传性TTR淀粉样变性多发性神经病（ATTR-PN）	2018
Givosiran	Alnylam		ALAS1	肝脏	GalNAc	21/23mer PS + 2'-OMe + 2'-F（ESC）	SC	Q1M	急性肝卟啉症（AHP）	2019
Lumasiran	Alnylam		HAO1	肝脏	GalNAc	21/23mer PS + 2'-OMe + 2'-F（ESC）	SC	Q3M	1型原发性高草酸尿症（PH1）	2020
Inclisiran	Alnylam	诺华	PCSK9	肝脏	GalNAc	21/23mer PS + 2'-OMe + 2'-F（ESC）	SC	Q6M	高胆固醇血症	2020
Vutrisiran	Alnylam		TTR	肝脏	GalNAc	21/23mer PS + 2'-OMe + 2'-F（ESC）	SC	Q3M	遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性多发性神经病（hATTR-PN）	2022
Fitusiran	Alnylam	赛诺菲/健赞	SERPINC1	肝脏	GalNAc	21/23mer PS + 2'-OMe + 2'-F（ESC）	SC	Q2M	血友病A/B（HA/HB）	2025
Plozasiran	Arrowhead	赛诺菲	APOC3	肝脏	GalNAc	PS + 2'-OMe + 2'-F	SC	Q3M	家族性乳糜微粒血症综合征（FCS）	2025

资料来源：各公司官网，太平洋证券整理

商业化轨迹演变：ASO先发，GalNAc催化siRNA弯道超车

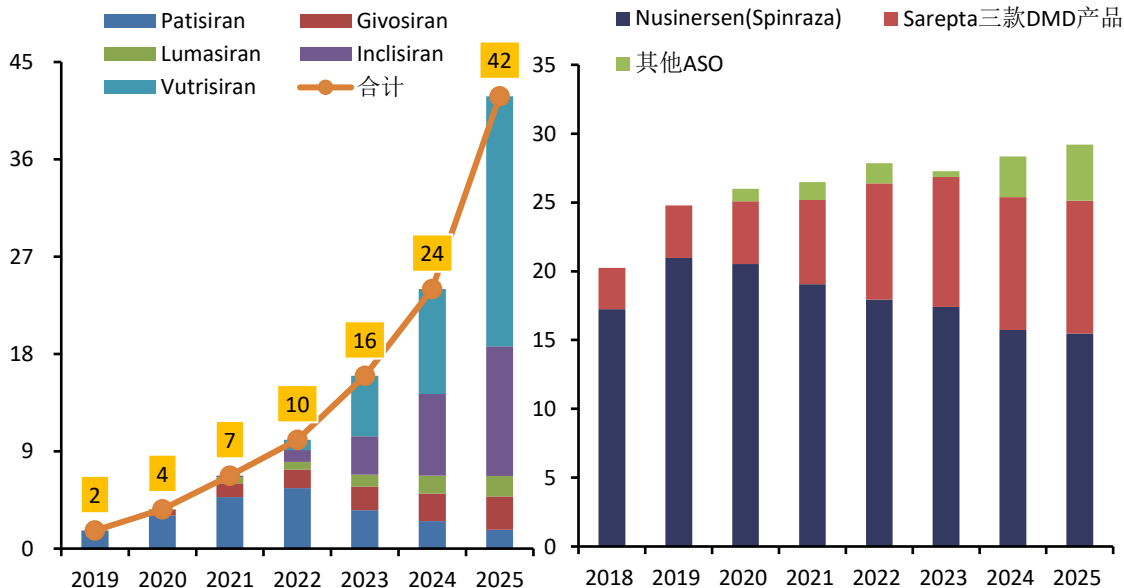
- ASO具有显著的先发优势，其标杆产品Nusinersen于2019年实现21亿美元的销售峰值；而siRNA药物在2019年开启放量后，2022年进入陡峭增长长期，主要驱动来自hATTR领域迭代单品Patisiran&Vutrisiran的合力贡献（2026年两款产品收入指引为44-47亿美金），以及重磅降脂药Inclisiran在慢病市场的强力渗透。
- GalNAc递送技术的成熟是siRNA实现反超的关键，它将适应症从罕见病拓展至心血管等广阔市场，以及给药频率优化带来的患者依从性提升。ASO目前在神经系统疾病和特定肌肉疾病中仍有壁垒，但面临基因疗法等前沿技术的竞争，其整体商业增速进入瓶颈期。

图表30：主要siRNA和ASO上市药物销售额（亿美元）



资料来源：医药魔方，各公司官网，太平洋证券整理

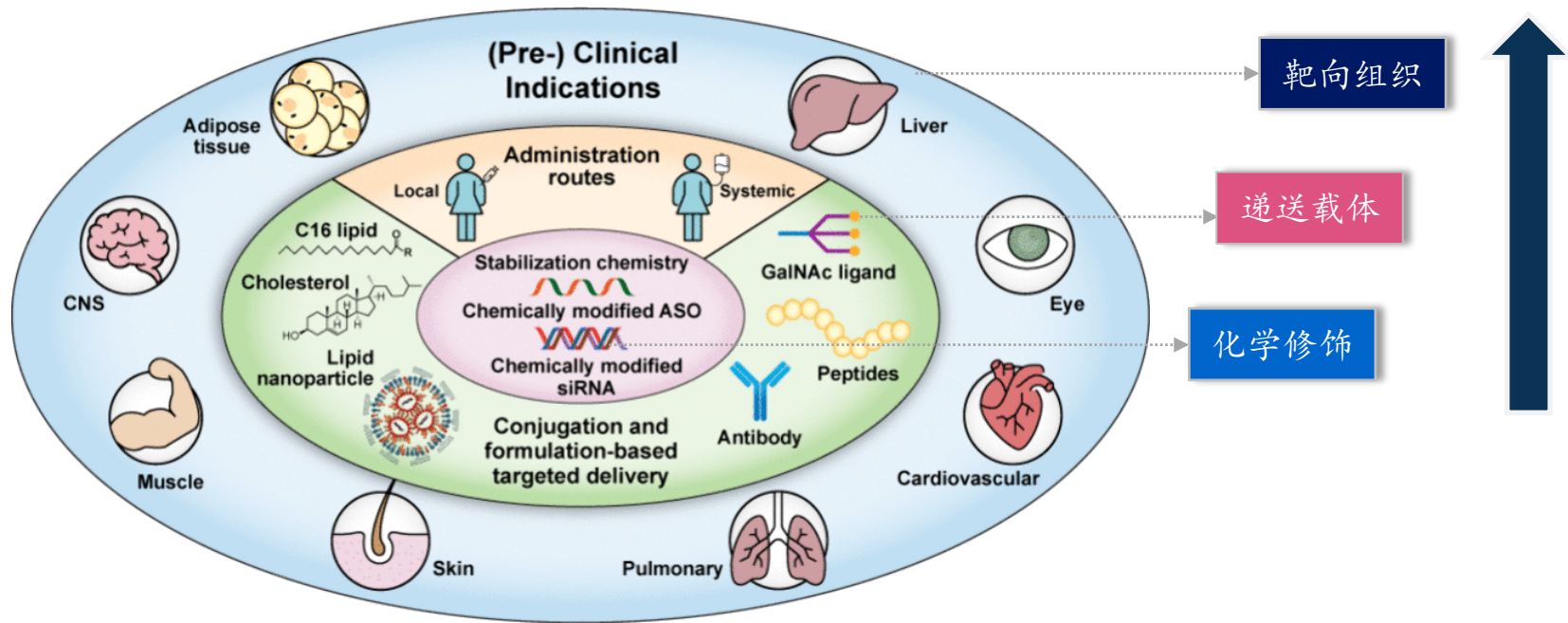
图表31：主要上市siRNA销售额（左）；主要上市ASO销售额（右）（亿美元）



化学修饰迭代×递送平台拓展，开启肝外新纪元

- 小核酸药物未来的发展将由化学修饰和递送平台的持续进步引领，结合新的给药途径、优化的剂量方案，**最终实现将靶向小核酸药物从肝脏组织扩展到肝外组织。**

图表32：小核酸药物从肝脏组织扩展到肝外组织



资料来源：PubMed，太平洋证券整理

风险提示

- **研发进展不及预期风险：**小核酸药物研发技术复杂，存在临床试验结果不及预期、研发进度延迟或无法获得监管批准的风险。同时，小核酸药物在递送效率、长期安全性及疗效等方面仍存在不确定性，相关技术平台若未能持续优化，可能对产品研发及商业化产生不利影响。
- **行业竞争与技术迭代风险：**小核酸药物领域竞争激烈，技术迭代迅速。若相关企业在技术路线选择、新型递送平台开发、靶点序列布局或专利保护策略上落后于行业领先者，可能对其长期竞争力产生不利影响。
- **政策与宏观环境风险：**医药行业受监管政策影响较大，若审评审批、医保支付或国际政治经济环境发生变化，均可能对小核酸药物的研发周期、上市路径及商业化预期带来不确定性。

投资评级说明

1、行业评级

看好：预计未来6个月内，行业整体回报高于沪深300指数5%以上；

中性：预计未来6个月内，行业整体回报介于沪深300指数-5%与5%之间；

看淡：预计未来6个月内，行业整体回报低于沪深300指数5%以下。

2、公司评级

买入：预计未来6个月内，个股相对沪深300指数涨幅在15%以上；

增持：预计未来6个月内，个股相对沪深300指数涨幅介于5%与15%之间；

持有：预计未来6个月内，个股相对沪深300指数涨幅介于-5%与5%之间；

减持：预计未来6个月内，个股相对沪深300指数涨幅介于-5%与-15%之间；

卖出：预计未来6个月内，个股相对沪深300指数涨幅低于-15%以下。

太平洋证券股份有限公司

云南省昆明市盘龙区北京路926号同德广场写字楼31楼



投诉电话：95397

投诉邮箱：kefu@tpyzq.com

免责声明

太平洋证券股份有限公司（以下简称“我公司”或“太平洋证券”）具备中国证券监督管理委员会核准的证券投资咨询业务资格。

本报告仅向与太平洋证券签署服务协议的签约客户发布，为太平洋证券签约客户的专属研究产品，若您并非太平洋证券签约客户，请取消接收、订阅或使用本报告中的任何信息；太平洋证券不会因接收人收到、阅读或关注媒体推送本报告中的内容而视其为太平洋证券的客户。在任何情况下，本报告中的信息或所表述的意见并不构成对任何机构和个人的投资建议，投资者应自主作出投资决策并自行承担投资风险，任何形式的分享证券投资收益或者分担证券投资损失的书面或口头承诺均为无效。

本报告信息均来源于公开资料，我公司对这些信息的准确性和完整性不作任何保证。负责准备本报告以及撰写本报告的所有研究分析师或工作人员在此保证，本研究报告中关于任何发行商或证券所发表的观点均如实反映研究人员的个人观点。报告中的内容和意见仅供参考，并不构成对所述证券买卖的出价或询价。我公司及其雇员对使用本报告及其内容所引发的任何直接或间接损失概不负责。我公司或关联机构可能会持有报告中所提到的公司所发行的证券头寸并进行交易，还可能为这些公司提供或争取提供投资银行业务服务。本报告版权归太平洋证券股份有限公司所有，未经书面许可任何机构和个人不得以任何形式翻版、复制、刊登。任何人使用本报告，视为同意以上声明。

附录1：主要上市siRNA及ASO药物销售收入统计

分类	药品	靶点	公司	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	核心适应症
siRNA	Patisiran	TTR	Alnylam	0.13	1.66	3.06	4.75	5.58	3.55	2.53	1.73	遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性 (hATTR)
	Givosiran	ALAS1	Alnylam	-	0.01	0.55	1.28	1.73	2.19	2.56	3.08	急性肝卟啉症 (AHP)
	Lumasiran	HAO1	Alnylam	-	-	0.02	0.6	0.7	1.1	1.67	1.91	原发性高草酸尿症1型
	Inclisiran	PCSK9	Alnylam/诺华	-	-	-	0.12	1.12	3.55	7.54	11.98	原发性高脂血症
	Vutrisiran	TTR	Alnylam	-	-	-	-	0.94	5.58	9.70	23.14	hATTR-PN & ATTR-CM
	Nedosiran	LDHA	Dicerna/诺和诺德									原发性高草酸尿症1型
	Fitusiran	SERPINC1	Alnylam/赛诺菲								0.11	血友病A/B
	合计			0.13	1.67	3.63	6.75	10.07	15.97	24.00	41.95	
ASO	Nusinersen	SMN2 exon 7	Ionis/Biogen	17.24	20.97	20.52	19.05	17.94	17.41	15.73	15.47	SMA
	Eteplirsen	DMD exon 51	Sarepta	3.01	3.81	4.22	4.54	5.12	5.41	5.28	5.38	杜氏肌营养不良症
	Golodirsen	DMD exon 53	Sarepta			0.34	0.90	1.17	1.30	1.37	1.28	杜氏肌营养不良症
	Casimersen	DMD exon 45	Sarepta				0.69	2.15	2.74	3.01	2.99	杜氏肌营养不良症
	Inotersen	TTR	Ionis			0.70	0.56	0.30	0.35	0.34		hATTR-PN
	Volanesorsen	APOC3	Ionis									家族性乳糜微粒血症综合征
	Viltolarsen	DMD exon 53	Nippon Shinyaku			0.16	0.52	0.96	1.17	1.45	1.41	杜氏肌营养不良
	Toferson	SOD1	Ionis/Biogen						0.06	0.32	0.87	1型肌萎缩侧索硬化 (ALS)
	Eplontersen	TTR	Ionis/AZ							0.85	2.12	hATTR-PN
	Olezarsen	APOC3	Ionis								1.08	家族性乳糜微粒血症综合征
	Donidalorsen	PKK	Ionis								0.08	遗传性血管性水肿 (HAE)
	合计			20.25	24.78	25.94	26.26	27.64	28.44	28.35	30.68	
合计总销售额				20.38	26.45	29.57	33.01	37.71	44.41	52.35	72.64	

资料来源：各公司官网，太平洋证券整理，Viltolarsen口径为日本财年（每年的4月1日至次年3月31日），假设日元兑美元平均汇率为1/150，2025收入为公司指引

附录2：海外重点小核酸药物管线催化剂（Alnylam、Arrowhead）

药物类型	药物名	公司	合作方	靶点	适应症	临床阶段	催化剂
siRNA	Vutrisiran	Alnylam		TTR	hATTR-PN & ATTR-CM	上市	2026年TTR业务线44-47亿美金指引
siRNA	Nucresiran	Alnylam		TTR	转甲状腺素蛋白淀粉样变性心肌病 (ATTR-CM)	Ph3	2026 3期临床推进
siRNA	Zilebesiran	Alnylam	Roche	AGT	高血压	Ph3	2026 3期临床推进
siRNA	ALN-4324	Alnylam		GRB14	2 型糖尿病	Ph1	26H1启动2期临床
siRNA	ALN-2232	Alnylam		ACVR1C (ALK7)	肥胖&体重管理	Ph1	26H2披露1期数据
siRNA	Mivelsiran	Alnylam		APP	脑淀粉样血管病 (CAA)	Ph2	26H1完成患者招募
siRNA	Mivelsiran	Alnylam		APP	早期阿尔茨海默病	Ph1	26H1启动2期临床
siRNA	ALN-HTT02	Alnylam	再生元	HTT	亨廷顿舞蹈症	Ph1	26H2披露1期数据
siRNA	ALN-6400	Alnylam		PLG	遗传性出血性毛细血管网扩张症 (HHT)	Ph2	26H2披露1期健康人群数据及2期HHT数据
siRNA	Plozasiran	Arrowhead	赛诺菲	APOC3	家族性乳糜微粒血症综合征 (FCS)	上市	2026销售放量
siRNA	Plozasiran	Arrowhead	赛诺菲	APOC3	重度高甘油三酯血症	Ph3	26Q3 3期数据读出
siRNA	ARO-DIMER-PA	Arrowhead		PCSK9 /APOC3	混合型血脂异常	Pre	26Q3 数据读出
siRNA	ARO-INHBE	Arrowhead		INHBE	肥胖	Ph1	26H2数据更新
siRNA	ARO-ALK7	Arrowhead		ALK7	肥胖	Ph1	26H2数据更新
siRNA	ARO-MAPT	Arrowhead		MAPT (Tau)	早期阿尔兹海默症	Ph1	26Q3末Q4初早期数据读出

资料来源：各公司官网，太平洋证券整理

附录3：海外重点小核酸药物管线催化剂（Ionis）

药物类型	药物名	公司	合作方	靶点	适应症	临床阶段	催化剂
ASO	Olezarsen	IONIS		APOC3	严重高甘油三酯血症	BLA	2026美国获批上市,PDUFA 2026.06.30
ASO	Eplontersen	IONIS	AstraZeneca	TTR	转甲状腺素蛋白淀粉样变性心肌病	Ph3	2026 3期数据读出并递交上市申请
ASO	Pelacarsen	IONIS	诺华	LP(a)	Lp(a)升高合并ASCVD患者	Ph3	26H2 3期HORIZON研究数据读出
ASO	Tonlamarsen	IONIS	Kardigan	AGT	急性重度高血压	Ph2	2026 2期数据读出
ASO	Zilganersen	IONIS		GFAP	Alexander Disease亚历山大病	Ph3	2026递交上市申请并获批上市
ASO	ION464	IONIS		SNCA	多系统萎缩	Ph2	2026 2期数据读出
ASO	ION717	IONIS		PRNP	朊病毒病	Ph2	2026 2期数据读出
ASO	Ulefnersen	IONIS	Otsuka	FUS	FUS基因突变引起的ALS	Ph3	2026 3期数据读出
ASO	Salanersen	IONIS	Biogen	SMN2	脊髓性肌萎缩症	Ph2	2026 3期临床启动
ASO	IONIS-MAPTRx	IONIS	Biogen	TAU	阿尔兹海默症	Ph2	2026 2期数据读出
ASO	Tominersen	IONIS	Roche	HTT	亨廷顿舞蹈症	Ph2	2026 2期数据读出
ASO	Bepirovirsen	IONIS	GSK	乙肝病毒	HBV	Ph3	2026年 3期启动
ASO	Sefaxersen	IONIS	Roche	补体Factor B	IgAN	Ph3	2026Q2向FDA递交加速批准上市申请
ASO	Sapablursen	IONIS	Ono	TMPRSS6	真性红细胞增多症PV	Ph2	26Q1启动确证性3期临床

资料来源：各公司官网，太平洋证券整理

附录4：海外重点小核酸药物管线催化剂（Sarepta、Entrada等）

药物类型	药物名	公司	合作方	靶点	适应症	临床阶段	催化剂
POC-siRNA	SRP-1001 (ARO-DUX4)	SAREPTA	Arrowhead	DUX4	1型面肩肱型肌营养不良症 (FSHD1)	Ph1/2	26Q1读出Ph1/2主要数据
POC-siRNA	SRP-1003 (ARO-DM1)	SAREPTA	Arrowhead	DMPK	1型强直性肌营养不良症 (DM1)	Ph1/2	26Q1读出Ph1/2主要数据
AOC-siRNA	Del-desian (AOC-1001)	Avidity	诺华（收购）	DMPK	1型强直性肌营养不良症（DM1）	Ph3	26H2披露3期HARBOR 研究数据读出
AOC-ASO	Del-zota (AOC-1044)	Avidity	诺华（收购）	Exon 44	杜氏肌营养不良症（DMD）	Ph3	2026H1向FDA递交上市申请
AOC-siRNA	Del-brax (AOC-1020)	Avidity	诺华（收购）	DUX4	面肩肱型肌营养不良症（FSHD）	Ph3	2026Q2读出biomarker队列数据
siRNA	WVE-007	WAVE LIFE SCIENCES		INHBE	肥胖	Ph1	26Q1 数据更新
siRNA	Divesiran	Silence		TMPRSS6	真性红细胞增多症	Ph2	26Q3 2期数据读出
siRNA	Zerlasiran	Silence		LP(a)	Lp(a)升高合并ASCVD患者	Ph2	2026数据读出
AOC-ASO	DYNE-101	Dyne		DMPK	1型强直性肌营养不良症（DM1）	Ph1/2	2026Q2向FDA递交加速批准 上市申请
AOC-ASO	DYNE-251	Dyne		EXON 51	杜氏肌营养不良症（DMD）	Ph1/2	26Q1启动确证性3期临床
POC-siRNA	VX-670	Entrada	Vertex	DMPK	1型强直性肌营养不良症（DM1）	Ph1/2	2026H1完成入组
POC-ASO	ENTR-601-44	Entrada		EXON 44	杜氏肌营养不良症（DMD）	Ph1/2	26Q2数据读出
POC--ASO	ENTR-601-45	Entrada		EXON 45	杜氏肌营养不良症（DMD）	Ph1/2	26年中数据读出
POC-ASO	ENTR-601-50	Entrada		EXON 50	杜氏肌营养不良症（DMD）	Ph1/2	26H2欧洲递交申请
AOC-siRNA	DNL628	Denali		MAPT (Tau)	早期阿尔兹海默症	Ph1	26H1启动Ph1b

资料来源：各公司官网，太平洋证券整理