

DOI: 10.3724/cbls.2026041

CSTR: 32203.14.cbls.2026041

文章编号: 1004-0374(2026)02-0294-14



李祯祺, 硕士, 中国科学院上海营养与健康研究所(中国科学院上海生命科学信息中心) 副研究馆员, 产业情报与区域发展研究中心副主任。主要从事生命科学与生物技术领域的情报研究工作。作为课题/子课题负责人或项目骨干/高级研究人员参与国家重点研发计划等项目20余项; 撰写中英文科技论文近40篇, 参编国家部委和重要智库机构的专著30余册。先后获得华东科技情报成果奖6项、上海科技情报成果奖8项, 以及华东科技情报优秀工作者、上海科技情报优秀工作者称号等荣誉。

RNA疗法技术创新与治疗应用年度发展态势

杨若南, 施慧琳, 王 琼, 张永娟, 孙迟临, 李祯祺*

(中国科学院上海生命科学信息中心, 中国科学院上海营养与健康研究所, 上海 200031)

摘要: 随着化学修饰技术、递送技术的协同创新突破, 以小核酸药物与mRNA药物为代表的RNA疗法领域正快速迈向临床转化与应用拓展的新阶段, 并迅速崛起为全球生物医药创新的核心前沿。本文系统梳理分析了2025年RNA疗法在技术、基础和临床研究及产业化方面的研究进展, 研判未来发展趋势, 并提出未来重点方向。研究发现, 序列设计、化学修饰技术与递送系统不断优化演进, 向精细化、智能化与多器官递送发展, 人工智能赋能显著提升研发效率与精准度。同时, 对RNA疗法作用机制、治疗策略及新兴技术潜力的不断深化与探索, 共同推动RNA疗法在临床应用上从遗传病、传染病等向癌症、心血管疾病等慢性病延伸, 产业规模进一步扩大, 而中国正成为关键技术发源地。

关键词: RNA疗法; 小核酸药物; mRNA疫苗/药物; 递送技术

中图分类号: Q-33; Q52; R9 文献标识码: A

Annual development trends in technological innovations and therapeutic applications of RNA therapy

YANG Ruo-Nan, SHI Hui-Lin, WANG Qiong, ZHANG Yong-Juan, SUN Chi-Lin, LI Zhen-Qi*

(Shanghai Information Center for Life Sciences, Shanghai Institute of Nutrition and Health, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

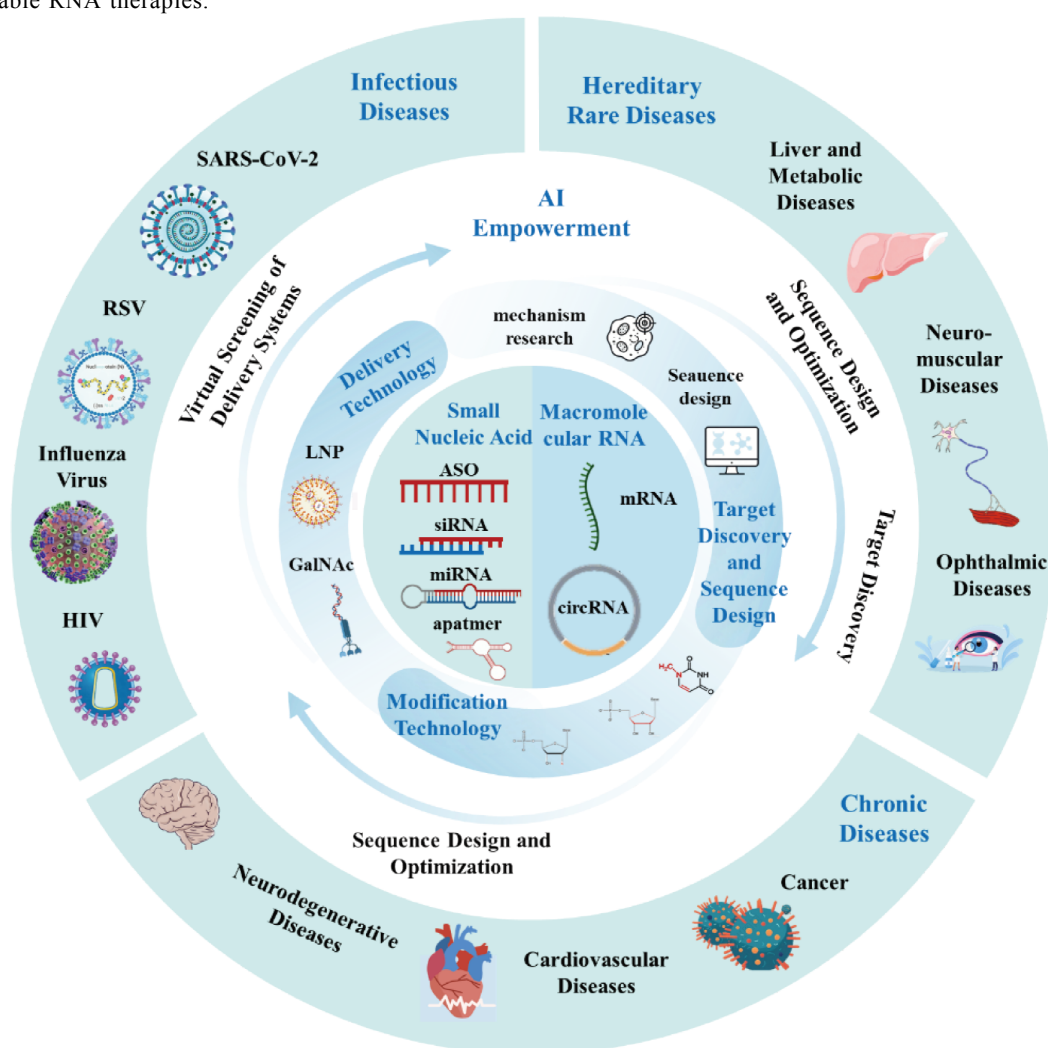
Abstract: Driven by synergistic breakthroughs in chemical modifications, delivery technologies, and mechanistic understanding, RNA therapeutics—spearheaded by oligonucleotide therapeutics and mRNA technologies—has rapidly evolved from fundamental discoveries into a phase of extensive clinical translation. It now stands as a pivotal frontier in global biomedical innovation. This review systematically analyzes the progress in 2025 across foundational platforms, disease-targeting research, clinical development, and industrialization, while assessing future trends and offering strategic recommendations. At the technology level, sequence and structural design have become more refined, evolving from an empirical and rule-dependent approach to a new stage of AI-driven rational design. Advances in chemical modification technologies targeting the backbone, ribose, and nucleobases continue to enhance RNA stability and effectively reduce immunogenicity, while achieving precise and intelligent modulation has emerged

收稿日期: 2026-01-09; 修回日期: 2026-02-06

基金项目: 国家实验室专项项目(GZNL2024A01026)

*通信作者: E-mail: lizhenqi@sinh.ac.cn

as a focal point in the field. Although current delivery systems remain dominated by liver-targeting approaches using lipid nanoparticles (LNPs) and GalNAc conjugates, next-generation technologies are diversifying toward overcoming hepatic clearance and achieving tissue-specific targeting. Meanwhile, the application of artificial intelligence tools is significantly accelerating the processes of sequence design and delivery vehicle screening. In the field of basic and clinical research, the application of oligonucleotide therapeutics is rapidly expanding from genetic disorders to chronic diseases such as cardiovascular and neurodegenerative conditions. mRNA technology has also advanced beyond infectious diseases into oncology and metabolic disorders, with particularly deepening progress in cancer immunotherapy, where personalized neoantigen vaccines have achieved milestone developments. Capitalizing on its inherent stability, circular RNA (circRNA) has emerged as a highly promising platform for novel vaccines and therapeutic drugs. As these technologies mature, the industry is transitioning from the proof-of-concept phase to commercial-scale production. Supported by innovative platform technologies and global collaborations, China is rising as a pivotal force in global biomedical innovation. Looking ahead, critical challenges remain in achieving extrahepatic tissue-specific delivery, realizing precise and tunable regulation, and understanding long-term biological effects. Overcoming these hurdles is essential for developing the next generation of accurate, safe, and broadly applicable RNA therapies.



Key words: RNA therapeutics; oligonucleotide drug; mRNA vaccine/ mRNA therapeutic; delivery technology

RNA疗法主要是指以RNA为活性成分,通过调控基因表达或补充功能性蛋白等发挥治疗作用的方法,其理论突破催生了RNA药物的诞生。依据分子大小的不同,RNA药物目前主要可分为小核酸药物和大分子RNA药物,小核酸药物通常由15~30个核

苷酸组成,包括单链或双链结构。从作用机制来看,小核酸药物可细分为作用于基因调控层面的反义寡核苷酸(antisense oligonucleotides, ASO)、小干扰RNA (small interfering RNA, siRNA)、微小RNA (microRNA, miRNA)、小激活RNA (small activating

RNA, saRNA)等,以及直接靶向蛋白质的适配体(apptamer)。小核酸药物通过碱基互补配对结合靶标RNA或DNA,通过不同机制精准调控基因表达。与小分子、抗体等传统药物相比,此类药物具有高度特异性,可通过序列设计靶向传统药物难以触及的致病基因,在mRNA层面实现精准调控,目前已广泛应用于遗传病、肿瘤、病毒感染及代谢性疾病等领域。大分子RNA药物目前主要包括信使RNA(messenger RNA, mRNA)和环状RNA(circular RNA, circRNA)。mRNA通过在细胞内被核糖体翻译,直接指导合成治疗性蛋白或抗原,在疫苗开发中具有快速设计与生产、灵活快速应对病毒变异等优势。新兴的环状RNA因其独特的闭合环状结构,稳定性与持续表达潜力较线性RNA更优。经工程改造的circRNA不仅可实现蛋白质翻译,还可作为miRNA海绵、蛋白质支架或免疫传感器配体,参与基因调控、信号转导和免疫激活,展现出作为疫苗与治疗药物的多重应用前景(图1)。

早期RNA分子因体内稳定性差、递送效率低和天然免疫原性较强等核心挑战而发展缓慢。近年来,随着基础研究的不断深入、关键技术的不断突破、临床转化与产业化进程的持续加速,该领域步入产业化爆发阶段。截至2025年,全球已有23款小核酸药物获批,其中ASO药物13款、siRNA药物8款、RNA适配体药物2款。此外,还有多款用于新冠病毒及呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus,

RSV)感染的mRNA疫苗获批上市。其中,2025年全球获批上市的siRNA药物2款,ASO药物1款。

1 RNA疗法的技术创新进展

RNA药物在开发过程中面临一系列固有挑战:其在体内容易被核酸酶快速降解,因分子本身携带负电荷而难以跨越细胞膜屏障,且易引发不必要的先天免疫反应。为系统克服这些困难,需对RNA序列与结构进行理性设计,从源头优化其功能特性;进一步,进行核苷酸的骨架、核糖或碱基的化学修饰,以显著增强其稳定性、降低免疫原性并改善其药代动力学行为;最后构建高效低毒的递送系统,以保护RNA分子、协助其进入靶细胞,并实现组织特异性递送。

1.1 序列结构设计精细化, AI驱动理性设计突破

序列结构设计是RNA药物发挥疗效的关键,针对不同类型RNA药物的作用机制,其设计策略也存在显著差异。小核酸药物的序列设计是其靶向作用的基础,核心在于通过精确的碱基配对实现对目标RNA的高特异性和高亲和力识别,从而决定治疗活性与脱靶风险。而mRNA药物的序列设计主要通过优化编码区和非翻译区来调控蛋白质表达水平、分子半衰期及免疫原性。例如,针对疫苗应用,可保留适度免疫刺激性以增强免疫应答;用于蛋白质替代治疗时,则需实现高效、持久且安全的蛋白质表达,已有研究证实优化mRNA非翻译区元件能显著提升蛋白产量^[1]。同时,由于序列较长的mRNA通常免

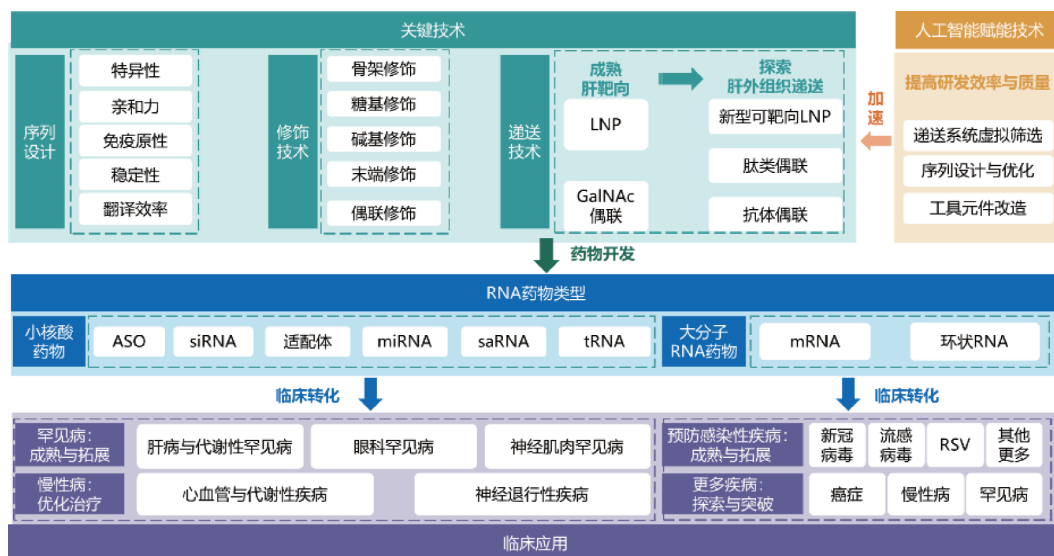


图1 RNA疗法研发体系图

Figure 1 Schematic diagram of the RNA therapy development system

疫原性较高,需最大限度降低免疫激活。在此基础上,新兴的环状mRNA凭借闭合环状结构展现出优于线性mRNA的稳定性和更低的免疫原性。然而,传统环状mRNA缺乏5'端帽子结构,主要依赖内部核糖体进入位点(IRES)启动翻译,效率受限。针对这一瓶颈,日本名古屋大学的研究人员通过共价或非共价两种方式引入m7G帽结构,使环状mRNA的翻译效率较使用IRES序列提升了200倍,且该技术与化学修饰兼容,进一步降低了免疫刺激效应^[2]。

随着对核酸结构与功能关系认知的深入,序列设计已从早期的经验依赖和规则驱动进入人工智能(AI)驱动的理性设计阶段,有望解决传统设计过程繁琐、效率低下的问题,生成式模型在mRNA优化与ASO靶点筛选中成效初显。北京衡昱生物与美国麻省理工学院联合开发的生成式AI驱动平台GEMORNA,可进行mRNA序列的定向设计与优化,有效兼顾其翻译效率与稳定性^[3]。原中国科学院上海免疫与感染研究所(现上海药物研究所)也推出了AI辅助设计平台mRNAdesigner,降低了设计门槛^[4]。针对小核酸药物,eSkipFinder^[5]和ASOptimizer^[6]分别解决了外显子跳跃ASO设计和高效靶点筛选的需求。然而,现有AI工具在跨靶点泛化能力、协同优化方面仍显不足,且对非编码区调控元件的系统性设计规则尚未建立。未来构建可解释、可迁移的智能设计平台,是技术突破的重点方向。

1.2 化学修饰技术持续优化,从稳定性提升到智能化调控

化学修饰对优化ASO、siRNA、mRNA和适配体的稳定性、特异性、安全性和疗效至关重要。目前的修饰类型主要包括:①磷酸骨架:硫代磷酸酯(PS)和磷酸二氨基吗啉代寡核苷酸(PMO)等;②核糖:2'-O-甲基(2'-OMe)、2'-氟(2'-F)、2'-甲氧基乙基(2'-MOE)等;③碱基:假尿苷(Ψ)、N1-甲基假尿苷($m^1\Psi$)及5-甲基胞嘧啶等;④末端:5'端加帽和3'端修饰;⑤偶联化合物:N-乙酰半乳糖胺(GalNAc)、抗体、脂质、肽等。不同RNA药物需依据作用机制和序列组成进行独特修饰。

目前的小核酸药物的化学修饰主要集中在2'-OMe、2'-MOE、2'-F等2'-糖环修饰和硫代磷酸骨架,以及对特定分子的共价共轭。此外,具有独特构象调控作用的修饰,如锁核酸与解锁核酸为药物设计

提供了更精细的调控手段。近年来,通过化学修饰技术实现小核酸药物的靶向智能化与响应动态化成为新的方向之一。利用pH、酶或光等环境敏感连接器构建前药型寡核苷酸,可实现病理微环境选择性激活,显著降低了脱靶效应,提高了药物的可控性和安全性。例如,德国明斯特大学等机构开发了一种基于光控的磷二胺吗啉寡核苷酸嵌合体,在活体斑马鱼胚胎中实现了对目标蛋白表达的精确光诱导^[7]。北京大学开发了一种酶响应型环状ASO,仅在肿瘤细胞高表达的NQO1酶激活下释放线性ASO,促进靶标RNA降解^[8]。然而,这种微环境响应型动态调控仍面临体内复杂微环境中响应元件的激活精准度不足,以及前药释放动力学与治疗窗的匹配难题等核心挑战。

mRNA、circRNA等可翻译RNA的化学修饰旨在精准平衡稳定性、翻译效率与免疫原性。目前,碱基修饰是提升其成药性的主流策略,尤以 Ψ 及其衍生物 $m^1\Psi$ 最为关键,它们已成功应用于上市mRNA疫苗。这些修饰能有效逃避天然免疫识别并大幅提升翻译效率。近期研究进一步揭示了其免疫逃逸机制,如有研究揭示 Ψ 修饰能改变RNA构象使其免于被溶酶体核酸酶切割,且避免被TLR7/8免疫受体识别,从而实现免疫规避^[9];另有研究发现E3泛素连接酶TRIM25可通过质子感知,特异性地识别并清除通过内存途径进入细胞的外源RNA,并证明了常用的 $m^1\Psi$ 修饰通过降低mRNA与TRIM25的结合,助其逃逸细胞质层的免疫监视^[10]。此外, m^5C 等修饰亦能通过调节密码子-反密码子相互作用和核糖体动力学提高蛋白产量。除碱基修饰外,核糖2'位修饰虽在小核酸药物中广泛应用于增强核酸酶稳定性,但受限于体外转录(IVT)工艺,长链mRNA难以实现该类位点特异性修饰。近期,日本京都大学等机构通过完全化学合成方法,成功在mRNA开放阅读框密码子首位引入位点特异性2'-F修饰,在显著增强稳定性的同时维持了翻译效率,为解决这一难题提供了新路径^[11]。但该技术路径面临合成成本高、对蛋白质折叠及长期安全性影响不明等挑战。

1.3 递送技术多元化发展,肝外靶向持续突破

高效、靶向的递送技术是RNA药物发展的核心。目前最为成熟的递送技术主要为脂质纳米粒(lipid nanoparticle, LNP)和GalNAc偶联技术。其中,LNP由可电离脂质、辅助磷脂、胆固醇及聚乙二

醇修饰的脂质组成,凭借其高效封装能力、核酸酶防护及内体逃逸机制,已成为mRNA疫苗的主流载体,早期曾获批应用于siRNA药物。GalNAc则通过共价连接三价配体,靶向肝细胞高表达的去唾液酸糖蛋白受体,实现寡核苷酸的高效肝富集,推动了多款siRNA药物的成功上市。

然而,现有技术仍存在显著局限。LNP系统面临递送效率与生物安全性难以兼顾、易引发固有免疫反应等核心挑战。更为重要的是,由于LNP的天然肝趋向性和GalNAc技术的肝组织特异性,向中枢神经系统、实体肿瘤、肺部等复杂肝外器官实现系统性精准递送仍是领域内的根本性挑战,极大地限制了RNA药物的临床应用范围。因此,RNA药物递送技术目前主要聚焦于肝靶向LNP载体性能的深度优化与肝外组织的主动靶向突破。

为提升LNP的整体性能,研究人员正从理论、组分及筛选手段等多维度对其进行迭代升级。近期研究发现,LNP不仅能递送药物,还能辅助抗原递呈并调节细胞定位,与mRNA药物共同作用优化T细胞免疫应答^[12]。在组分优化方面,威斯津生物利用多氮可电离脂质替代传统单氮脂质,有效解决了内体逃逸效率与脂质毒性难以平衡的难题,基于该LNP的多款mRNA药物已进入临床阶段;中国科学技术大学则通过系统调控N/P比与组分配比,成功构建了低免疫原性LNP递送平台,显著降低了由载体引起的非特异性炎症反应^[13]。美国麻省理工学院研发的新型纳米颗粒AMG1541采用具有环状结构与酯键尾部的可电离脂质,通过显著提升内体释放效率,实现剂量降低至原来的1/100,有效平衡了高递送效率与生物可降解性^[14]。在筛选手段上,AI技术的应用极大解决了多组分系统的组合优化难题。剂泰科技的AI纳米递送平台NanoForge可通过高效搜索与虚拟筛选,将LNP研发周期从数月缩短至数天。美国麻省理工学院开发的深度学习模型COMET,能建模LNP组分的复杂相互作用并精准预测递送效率,成功筛选出高性能新配方^[15]。

为实现多组织器官的特异性靶向,研究人员正积极开拓更为多元化、具备主动靶向能力的新型递送工具箱。一种策略是改造LNP。美国西奈山伊坎医学院在改造LNP实现大脑与肺等器官靶向方面取得系列重要进展:如通过将可跨越血脑屏障的小分子结构整合入LNP核心脂质,开发了MK16 BLNP

系统,可将mRNA高效递送至大脑神经元与星形胶质细胞^[16];利用血清素配体SR-57227衍生的可电离脂质,并结合细胞穿透肽Tat进行表面修饰开发了OS4T LNP,可实现胶质母细胞瘤的特异性靶向,白介素-12 mRNA的递送与表达效率提升50倍以上^[17];将编码特定抗菌肽的mRNA以具备抗炎功能的三硫键脂质纳米颗粒包裹,有效递送至肺部,克服了传统抗菌肽递送难和半衰期短的问题^[18]。除对LNP改造外,GalNAc技术在肝靶向上的成功为配体/抗体介导的主动靶向等肝外递送策略提供了重要的范式参考,但肝外递送需根据不同组织的受体和微环境,重新设计与筛选适配的配体体系。抗体-寡核苷酸偶联物(antibody-oligonucleotide conjugate, AOC)技术可通过抗体靶向特定受体实现向肌肉、心肌及中枢神经系统等肝外组织的主动靶向。美国耶鲁大学利用单抗TMAB3将治疗性RNA递送至高表达转运蛋白ENT2的癌细胞中,递送效率较正常细胞提高1 500倍,有效抑制了肿瘤生长^[19]。诺华旗下的美国Avidity Biosciences(以下简称Avidity)和Dyne Therapeutics等公司在AOC领域处于领先地位,采用靶向转铁蛋白受体1(transferrin receptor 1, TfR1)的单抗或抗原结合片段实现siRNA向肌肉组织的靶向递送,其中Avidity公司开发的Del-desiran作为首个基于TfR1的肌肉递送siRNA产品已进入Ⅲ期临床。美国Alnylam公司开发的2'-O-十六烷基(C16)共轭技术可实现对中枢神经系统、眼部和肺部等非肝脏组织的靶向递送。基于该技术开发用于阿尔茨海默病的siRNA药物ALN-APP,目前已取得初步的临床验证。尽管AOC、C16共轭等技术为肝外递送开辟了新路径,但其疗效仍受限于靶向配体的体内稳定性与非肝组织的内体逃逸效率这两大瓶颈。未来需要在提升靶向穿透能力的同时,全面评估新型递送系统的长期安全性。

2 RNA疗法的基础与临床研究进展

2025年, RNA疗法领域迎来了丰收之年,多款产品的获批以及多项关键临床试验结果的公布,验证了各项技术平台尤其是小核酸药物和mRNA技术的可行性与潜力。而对其作用机制的深入理解、治疗策略与应用创新探索将进一步推动药物和疫苗的临床转化进程。环状RNA疗法作为新兴技术目

前已快速步入临床概念验证阶段。

2.1 小核酸药物

目前全球已获批的小核酸药物主要集中于罕见遗传性疾病(表1),以ASO和siRNA药物为主。从作用机制来看,siRNA药物和部分ASO药物通过诱导靶mRNA降解实现基因沉默,而另一部分ASO药物则通过纠正RNA剪接来恢复基因功能。

随着基础研究的深入,小核酸药物的应用边界正快速扩展。有研究利用患者来源类器官构建疾病模型以精准筛选候选药物^[20],或通过产前ASO干预将脊髓性肌萎缩症治疗窗口前移^[21],或尝试通过调控PD-L1等免疫检查点重塑肿瘤微环境^[22]。这

些探索为小核酸药物拓展至更广泛疾病奠定基础。值得注意的是,长效降脂siRNA药物克司兰钠(Inclisiran)的全球获批标志小核酸药物进入重大慢性病领域。此后,针对高血压、代谢性脂肪肝、乙肝、阿尔茨海默病乃至肥胖等高发慢病的小核酸药物研发开始加速推进,其适应证正逐渐实现从遗传病/罕见病向常见慢性病的跨越。

2.1.1 小核酸药物在遗传性罕见病治疗中的临床进展

小核酸药物研发在机制复杂的罕见病领域不断深入和延伸,并形成了从临床早期探索到获批上市再到迭代优化的完整布局,其治疗策略主要围绕基

表1 全球已获批的小核酸药物
Table 1 Globally approved small nucleic acid therapeutics

名称	研发机构	适应证	批准时间/机构	给药方式	类型
Fomivirsen	美国Ionis公司、瑞士诺华公司	CMV视网膜炎	1998年FDA	玻璃体	ASO
Macugen	美国辉瑞公司、Eyetechn	新生血管性年龄相关性黄斑变性	2004年FDA	玻璃体	适配体
Mipomersen	美国Ionis公司、法国赛诺菲	纯合子型家族性高胆固醇血症	2013年FDA	皮下	ASO
Eteplirsen	美国Sarepta公司	51外显子跳跃杜氏肌营养不良症	2016年FDA	静脉	ASO
Nusinersen	美国Ionis公司、美国渤健制药公司	脊髓性肌萎缩症	2016年FDA	鞘内	ASO
Inotersen	美国Ionis公司	遗传性转甲状腺素介导的淀粉样变性多发性神经病	2018年FDA	静脉	ASO
Patisiran	美国Alnylam公司	遗传性转甲状腺素介导的淀粉样变性多发性神经病	2018年FDA	静脉	siRNA
Volanesorsen	美国Ionis公司	家族性乳糜微粒血症综合征	2019年EMA	皮下	ASO
Givosiran	美国Alnylam公司	成人急性肝卟啉症	2019年FDA	皮下	siRNA
Golodirsen	美国Sarepta公司	53外显子跳跃杜氏肌营养不良症	2019年FDA	静脉	ASO
Viltolarsen	日本新药株式会社(Nippon Shinyaku)	53外显子跳跃杜氏肌营养不良症	2020年FDA	静脉	ASO
Lumasiran	美国Alnylam公司	1型原发性高草酸尿症	2020年EMA	皮下	siRNA
Inclisiran	美国Alnylam公司、瑞士诺华公司	纯合子家族性高胆固醇血症	2020年EMA 2021年FDA	皮下	siRNA
Casimersen	美国Sarepta公司	45外显子跳跃杜氏肌营养不良症	2021年FDA	静脉	ASO
Vutrisiran	美国Alnylam公司	遗传性转甲状腺素蛋白介导(hATTR)淀粉样变性	2022年FDA、EMA	皮下	siRNA
Tofersen	美国Biogen公司、美国Ionis公司	超氧化物歧化酶1(SOD1)突变所致肌萎缩侧索硬化	2023年FDA	鞘内	ASO
Nedosiran	美国Dicerna Pharmaceuticals(诺和诺德收购)	1型原发性高草酸尿症	2023年FDA	皮下	siRNA
Izervay	美国Iveric Bio(阿斯泰来收购)	干性黄斑变性继发的地图样萎缩(GA)	2023年FDA	玻璃体	适配体
Eplontersen	美国Ionis公司	遗传性转甲状腺素介导的淀粉样变性多发性神经病(ATTRv-PN)	2023年FDA	皮下	ASO
Olezarsen	美国Ionis公司	家族性乳糜微粒血症综合征	2024年FDA	皮下	ASO
Fitusiran	法国赛诺菲、美国Alnylam公司	血友病A/B	2025年FDA	皮下	siRNA
Donidalorsen	美国Ionis公司	遗传性血管性水肿	2025年FDA	皮下	ASO
Plozasiran	法国赛诺菲、美国Arrowhead公司	家族性乳糜微粒血症综合征	2025年FDA	皮下	siRNA

注:表格中FDA为美国食品药品监督管理局,EMA为欧洲药品管理局。

因沉默与RNA剪接修正两大核心机制展开。

基于基因沉默策略,小核酸药物研发在突破新适应证的同时,也在不断实现迭代升级。2025年获批的用于遗传性血管性水肿的Donidalorsen和用于血友病的Fitusiran填补了相关领域的小核酸药物空白。在临床在研药物中,多款针对罕见神经系统及肌肉疾病的药物已进入临床Ⅲ期(表2)。其中美国Ionis公司开发的ION582和Ultragenyx公司的Apazunersen,于2025年先后获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)用于治疗天使综合症的突破性疗法认定。Avidity公司的AOC药物Delpacibart etedesiran有望成为1型强直性肌营养不良首个获批的突破性疗法。美国Ionis公司的Zilganersen在针对亚历山大病的关键研究中取得积极顶线结果,成为首个证明具有临床意义和疾病改善作用的研究药物,已获美国FDA突破性疗法、孤儿药等多项认定。此外,另有多款处于临床I期的在研药物也展现出良好潜力。瑞士罗氏公司针对天使综合症的Rugonersen在I期临床试验中呈现出良

好的安全性及症状改善效果^[23]。德国慕尼黑大学等机构利用ASO药物Elsunersen对早发型SCN2A发育性癫痫性脑病患儿的治疗尝试,初步表明其安全性良好并能减少癫痫发作^[24]。

对于已有药物获批的疾病,新一代疗法借助技术优化,在给药频率、安全性以及患者依从性方面实现了显著提升。以家族性高乳糜微粒血症为例,此前已有两款ASO药物获批上市,分别为美国Ionis公司于2019年获批的Volanesorsen和2024年获批的Olezarsen;2025年获批的普乐司兰钠(Plozasiran)是首个用于该疾病的siRNA药物。这三款药物均以载脂蛋白C-III (apolipoprotein C-III, APOC3)为靶点,但给药频率从每周一次降至每月一次再到现在的每三个月一次,患者依从性显著提高。同样地,在转甲状腺素蛋白淀粉样变性治疗领域,新一代在研药物Nucresiran可实现每半年或一年给药一次,相较于此前获批的Patisiran、Vutrisiran、Eplontersen,给药频率也进一步降低。

基于RNA剪接修正机制直接修复基因功能的

表2 罕见遗传性疾病领域Ⅲ期临床及计划申请上市阶段的小核酸药物

Table 2 Small nucleic acid therapeutics in phase III clinical trials and candidates planned for market approval in rare inherited diseases

药物类型	药品名称	研发机构	靶点	适应证	递送技术
ASO	Apazunersen	美国Ultragenyx Pharmaceutical公司	UBE3A-ATS	天使综合症	-
	Ion582	美国Ionis公司	UBE3A-ATS	天使综合症	-
	Elsunersen	美国Ionis公司	Nav1.2	发育性癫痫性脑病	-
	Salanersen	美国渤健公司、美国Ionis公司	SMN	脊髓性肌萎缩症	-
	Sepofarsen	法国Théa公司、荷兰ProQR公司	CEP290	先天性黑蒙症、Leber遗传性视神经病变	-
	Ulefnersen	日本大冢制药、美国Ionis公司	FUS	肌萎缩侧索硬化症	-
	Zilganersen	美国Ionis公司	GFAP	亚历山大病	-
	Zorevunersen	美国渤健公司、美国Stoke Therapeutics公司	Nav1.1	癫痫发作、Dravet综合征	-
	Ultevursen	法国Théa公司、荷兰ProQR公司	usherin	视网膜色素变性、II A型乌谢尔综合征	-
	siRNA	ADX-324	美国Adarx公司	KLKB1	遗传性血管性水肿
Cemdisiran		美国Alnylam公司、美国再生元公司	C5	重症肌无力	GalNac
Fazirsiran		日本武田、美国Arrowhead公司	A1AT	α1-抗胰蛋白酶缺乏症	GalNac
Nucresiran		美国Alnylam公司	TTR	转甲状腺素蛋白淀粉样变/转甲状腺素蛋白淀粉样变性心肌病、转甲状腺素蛋白家族性淀粉样多发性神经病	GalNac
Zodasiran		美国Arrowhead公司	ANGPTL3	纯合子型家族性高胆固醇血症	GalNac
Delpacibart etedesiran		美国Avidity Biosciences公司(瑞士诺华旗下)	DMPK	强直性肌营养不良	AOC
Delpacibart braxlosiran		美国Avidity Biosciences公司(瑞士诺华旗下)	DUX4	面肩肱型肌营养不良症	AOC
Delpacibart Zotadirsen		美国Avidity Biosciences公司(瑞士诺华旗下)	DMD基因外显子44	杜氏肌营养不良症	AOC

ASO药物,主要用于脊髓性肌肉萎缩症、杜氏肌营养不良症(Duchenne muscular dystrophy, DMD)等遗传病的治疗。如诺西那生钠(Nusinersen)通过靶向结合SMN2基因前体mRNA的特定区域,促进第7号外显子的保留,从而有效增加全长功能性SMN蛋白的表达水平。而在DMD领域,Eteplirsen、Golodirsen、Viltolarsen和Casimersen等药物则通过诱导特定致病外显子跳跃,恢复抗肌萎缩蛋白编码序列的阅读框,产生虽截短但具有部分功能的重组蛋白。2025年,该领域持续取得突破性进展,尤其是针对外显子44跳跃的DMD。其中,Avidity公司的抗体偶联药物Delpacibart zotadirsen(del-zota)最新临床数据显示,持续接受治疗一年的患者在多项运动功能指标上呈现出显著改善,逆转了疾病进展的自然轨迹,该药物已获得美国FDA授予的突破性疗法认定。与此同时,另一款ASO药物Brogidirsen在其I/II期临床研究中也显示出可显著恢复患者肌肉中的抗肌萎缩蛋白水平^[25]。

2.1.2 小核酸药物的慢病治疗临床进展

除罕见疾病外,基于基因沉默这一核心机制,小核酸药物正从罕见病延伸至心血管代谢疾病、感染性疾病、神经退行性疾病及肥胖症等主流慢性病领域,彰显出变革未来慢性疾病管理模式的巨大潜能。

心血管代谢疾病是当前小核酸药物最活跃的研发方向之一。继靶向PCSK9的已上市siRNA药物Inclisiran验证了半年一次给药的长效降脂可行性后,针对其他关键血脂靶点的研究快速推进。例如针对新兴风险标志物脂蛋白a[Lp(a)],安进的Olpasiran^[26]、礼来的Lepodisiran^[27]以及诺华的Pelacarsen等多款药物已进入临床后期阶段。同时,针对甘油三酯代谢,礼来的Solbinsiran^[28]通过靶向肝脏ANGPTL3 mRNA,为混合型血脂异常患者提供了新的治疗选择,目前正处于II期临床。这些作用于不同通路的药物为血脂异常的个性化综合管理提供了更多可能。在高血压治疗方面,以靶向血管紧张素原(angiotensinogen, AGT)的siRNA为代表的新一代疗法正取得突破。例如,美国Alnylam与罗氏开发的Zilebesiran在II期临床试验中显示,单次皮下注射可长效降低血清AGT水平与收缩压达数月之久^[29],并已基于积极数据推进至关键III期研究,有望将高血压治疗从每日服药革新为数月一次干预。

此外,针对代谢功能障碍相关脂肪性肝炎,靶向二酰基甘油酰基转移酶2(diacylglycerol acyltransferase 2, DGAT2)的ASO药物ION224在II期临床试验中显示可显著改善患者肝脏组织学特征^[30]。

在慢性感染性疾病方面,乙肝领域的小核酸药物研发进展迅速。美国Ionis公司与葛兰素史克(GSK)开发的ASO药物Deprovision的III期临床试验正稳步推进,计划于2026年提交上市申请。我国浩博医药的ASO药物AHB-137也已进入III期临床,近期公布的II a期临床试验数据显示,其24周单药治疗实现了30%的临床治愈率。

小核酸药物也为阿尔茨海默病等神经退行性疾病带来治疗新希望。目前临床在研药物采取了差异化的靶点策略。如美国Alnylam公司的Mivelsiran(ALN-APP)与美国Ionis公司的ION269靶向淀粉样前体蛋白(APP)基因,而美国Arrowhead公司的ARO-MAPT及美国Ionis公司的BIIB080则靶向微管相关蛋白tau基因。

针对减重这一热门新兴领域,国内外多家公司正积极布局siRNA药物,靶点上主要围绕INHBE和脂肪细胞的ALK7。美国Wave公司的WVE-007和美国Arrowhead公司的ARO-INHBE、ARO-ALK7,均在早期临床试验中已率先显示出积极的减脂潜力,单次治疗或与GLP-1类药物联用可使内脏脂肪、肝脏脂肪等多个关键指标显著下降。其中,得益于美国Arrowhead公司的肝外递送技术的突破,ARO-ALK7成为全球首款靶向脂肪细胞ALK7并取得初步临床验证的siRNA药物。

2.2 mRNA疫苗/药物

以新冠mRNA疫苗的成功为起点,mRNA技术已从应对突发公共卫生事件的应急工具,快速演变为一个高度可编程、模块化的体内蛋白质合成平台。通过序列设计即可编码任意蛋白,实现抗原、酶、抗体及细胞因子等的按需生产,从而在传染病预防、肿瘤免疫治疗和罕见病/慢性病蛋白替代三大方向同步突破。

依托这一高度可编程的平台优势,mRNA技术的应用边界正迅速拓宽,研发重心已从单一病毒防护向构建全面的医疗应用延伸。在传染病预防领域,mRNA平台已拓展至结核菌等难防病原体,例如美国哈佛大学通过挖掘CD4 T细胞抗原库开发了效果超越卡介苗的新型结核病三价mRNA疫苗^[31]。

在复杂疾病治疗方面,mRNA作为临时体内工厂展现出独特优势。美国博德研究所等机构利用mRNA技术使老年小鼠肝细胞表达关键免疫信号DLL1、FLT3L和IL-7,从而促进新生免疫细胞产生,提升衰老个体的免疫应答和抗肿瘤能力^[32]。面向更广泛的慢病管理需求,日本大阪大学等机构开发了一种由三个mRNA组成的新型智能响应型mRNA系统,能响应体内多种疾病标志物,自主动态调节蛋白表达^[33],表明mRNA药物正迈向动态精准治疗的新阶段。

2.2.1 预防性mRNA疫苗的传染病预防临床进展

在预防性疫苗方面,随着疫情形势变化,相关企业正积极将mRNA平台拓展至流感、RSV、带状疱疹等其他传染病领域,并从单一疫苗向联合疫苗迈进。2025年,该领域取得多项重要进展。美国辉瑞公司的四价流感mRNA疫苗在Ⅲ期临床试验中证实其效果优于传统灭活疫苗^[34]。美国Moderna公司开发的COVID-19与流感联合疫苗mRNA-1083,在Ⅲ期试验中显示对四种病毒株的免疫应答提升20%~40%^[35]。针对带状疱疹,深信生物、艾博生物等多家国内企业开发的mRNA疫苗已进入临床Ⅱ期,部分采用冻干工艺提升了储运便利性。在攻克艾滋病(HIV)的难题上,美国斯克里普斯研究所通过Ⅰ期临床试验验证,利用分阶段mRNA疫苗策略可有效引导人体产生广谱中和抗体,为开发有效的预防疫苗开辟了新路径^[36]。

2.2.2 mRNA肿瘤疫苗的抗肿瘤治疗临床进展

随着技术平台趋于成熟,mRNA肿瘤疫苗已成为后疫情时代极具前景的应用方向,主要分为个体化与通用型两类(表3)。

个体化mRNA疫苗旨在激发持久且特异性的抗肿瘤免疫。由美国Moderna公司与默沙东联合开发的mRNA-4157进展最为显著,已进入Ⅲ期临床。其Ⅱ期数据显示,与帕博利珠单抗联用可使高危黑色素瘤术后患者的2.5年总生存率达到96%,该疫苗的临床适应证也已拓展至肾细胞癌、尿路上皮癌等多个癌种。德国BioNTech公司开发的个体化疫苗Cevumeran(BNT122)在一项临床研究中显示,与化疗及阿替利珠单抗联用后,能产生疫苗诱导T细胞反应的胰腺癌患者,其长期无复发生存期显著优于无反应者^[37]。

在通用型疫苗的研发中,进度最快的候选药物也

已推进至临床后期,例如德国BioNTech公司靶向HPV E6/E7的疫苗BNT113,目前正处于Ⅱ/Ⅲ期临床阶段。

2.2.3 mRNA药物的罕见病和慢病治疗临床进展

mRNA药物通过在体内编码生成相应的酶、抗体、调节因子等蛋白质,正逐步在罕见病、肿瘤以及其他慢性病领域展现潜在优势。

在罕见遗传代谢病领域,mRNA作为一种体内酶替代疗法策略得到深入验证,解决了传统蛋白药物难以高效入胞的难题,多条管线已进入临床Ⅱ期(表4)。该领域的先驱美国Moderna公司布局了多款核心药物,其中用于治疗甲基丙二酸血症的mRNA-3705和用于丙酸血症的mRNA-3927均已进入Ⅰ/Ⅱ期临床,并初步验证了其安全有效性。

在肿瘤治疗领域,与mRNA肿瘤疫苗通过表达抗原激活抗肿瘤免疫反应不同,mRNA药物主要通过表达治疗性的双特异性抗体或免疫调节细胞因子,实现灵活可控的免疫治疗。如德国BioNTech公司的BNT142编码靶向CLDN6/CD3的双抗,以及美国Moderna公司的mRNA-2808编码靶向BCMA/CD3或GPCR5D/CD3的双抗,均在Ⅰ/Ⅱ期临床试验中探索用于实体瘤或多发性骨髓瘤的治疗。这种模块化设计便于快速迭代靶点,且mRNA的短暂表达特性有助于控制免疫毒性风险。同时,通过表达免疫刺激细胞因子来激活肿瘤微环境的策略也备受关注,如艾博生物的ABO2011与嘉晨西海的JCXH-211等药物,旨在重塑免疫应答。

在慢性病领域,局部递送型mRNA药物取得了突破性进展。进展最快的为瑞宏迪医药开发的RGL-2102,已进展至Ⅱ/Ⅲ期临床,这是全球首个获批临床的外用型mRNA药物,通过在伤口局部递送编码人肝细胞生长因子的mRNA,刺激血管新生和肉芽组织形成,加速愈合,为严重肢体缺血和糖尿病足等患者带来全新治疗思路。

2.3 环状RNA

环状RNA作为新兴技术的潜力正在被加速发掘,其功能涵盖了蛋白质编码与非编码功能调控,基于多重功能机制的疫苗/药物潜力不断挖掘,为临床应用奠定了坚实基础。在蛋白质编码表达功能方面,环状RNA与mRNA相似,均可作为预防性疫苗、治疗性疫苗及治疗性药物发挥作用。有研究发现通过关节内局部递送编码RNA结合蛋白Musashi2的环状RNA,能够有效逆转骨关节炎的病理状态^[38]。与

表3 进入临床阶段的mRNA肿瘤疫苗研发情况
Table 3 Development status of mRNA tumour vaccines in clinical trials

药品名称	研发机构	抗原类型/靶点	疾病	全球最高研发阶段
Intismeran autogene(mRNA-4157)	美国默沙东、美国Moderna公司	个体化抗原	非小细胞肺癌、黑色素瘤、肾细胞癌、尿路上皮癌、皮肤鳞状细胞癌、非肌层浸润性膀胱癌	Ⅲ期临床
Cevumeran(BNT122)	德国BioNTech公司	个体化抗原	黑色素瘤、结直肠癌、胰导管腺癌	Ⅱ期临床
GRANITE-001	美国Gritstone公司	个体化抗原	非小细胞肺癌、尿路上皮癌、结直肠癌、胃食管癌	Ⅱ/Ⅲ期临床
奥基司米瑞	瑞士罗氏、德国BioNTech公司	个体化抗原	非小细胞肺癌、三阴性乳腺癌、胰腺癌、头颈癌、黑色素瘤、肾癌、膀胱癌、尿路上皮癌、结直肠癌	Ⅱ期临床
LK101	立康生命科技	个体化抗原	非小细胞肺癌、小细胞肺癌、肝细胞癌	Ⅱ期临床
iNeo-Vac-R01	纽安津	个体化抗原	肝内胆管癌、消化道癌	Ⅰ/Ⅱ期临床
CVGBM	CureVac(德国BioNTech公司旗下)	个体化抗原	胶质母细胞瘤、星形细胞瘤	Ⅰ/Ⅱ期临床
BNT113	德国BioNTech公司	通用型肿瘤相关抗原(HPV E6、HPV E7)	HPV-16阳性头颈癌	Ⅱ/Ⅲ期临床
BNT111	德国BioNTech公司	通用型肿瘤相关抗原(NY-ESO-1、MAGE-A3、酪氨酸酶、TPTE)	黑色素瘤	Ⅱ期临床
CV9202	CureVac(德国BioNTech公司旗下)、德国勃林格殷格翰	通用型肿瘤相关抗原(NY-ESO-1、MAGEC2、survivin、Muc1、5T4、MAGEC1)	非小细胞肺癌	Ⅱ期临床
BNT116	美国再生元、德国BioNTech公司	通用型肿瘤相关抗原(MAGEA3、MAGEA4、CLDN6、PRAME、KKLC1、MAGEC1)	非小细胞肺癌	Ⅱ期临床
Gindameran	德国BioNTech公司	通用型肿瘤相关抗原(NY-ESO-1、MAGEA3、TYR、TPTE)	黑色素瘤	Ⅱ期临床
mRNA-4359	美国Moderna公司	通用型免疫调节疫苗(PDL1、IDO)	实体瘤(黑色素瘤、非小细胞肺癌、非肌层浸润性膀胱癌、头颈部鳞状细胞癌、微卫星稳定结直肠癌、基底细胞癌、三阴性乳腺癌)	Ⅰ/Ⅱ期临床
AFN0328	安科生物、阿法纳生物	通用型肿瘤相关抗原	宫颈癌、肛门癌、宫颈上皮内瘤变、外阴癌、阴道癌、阴茎癌	Ⅰ/Ⅱ期临床
RG002	仁景生物	通用型肿瘤相关抗原	宫颈上皮内瘤变、HPV相关癌、HPV引起癌前病变	Ⅰ/Ⅱ期临床
EI-201	比利时TheRNA immunotherapies公司	通用型肿瘤相关抗原(HPV E6、HPV E7)	HPV相关癌症(宫颈癌、肛门癌、外阴癌、阴道癌、口咽癌、阴茎癌)	Ⅰ/Ⅱ期临床
EVM14	云顶新耀	通用型肿瘤相关抗原	头颈部鳞状细胞癌、鳞状非小细胞肺癌	Ⅰ/Ⅱ期临床

传统mRNA及普通环状RNA疫苗相比,基于小环状RNA开发的新型癌症疫苗可有效避免蛋白激酶R激活,实现了低毒、10倍强效且长效的抗原特异性T细胞反应^[39]。值得关注的是,中国科学院分子细胞科学卓越创新中心基于环状RNA的蛋白质支架特性,开发出一种环形RNA适配体,通过抑制蛋白激酶R

异常激活来治疗阿尔茨海默病^[40]。

随着技术平台的成熟,环状RNA药物已初步进入临床验证阶段。目前,国内企业在临床推进进度上处于国际前列(表5)。当前临床阶段的环状RNA主要基于蛋白质编码机制,应用方向覆盖了预防性疫苗、治疗性疫苗和治疗性药物,其中治疗性药物的

表4 临床阶段的mRNA药物研发情况
Table 4 Status of mRNA drug development in clinical trials

药品名称	研发机构	靶点	疾病	全球最高研发阶段
ARCT-810	美国Arcturus公司、CureVac(德国BioNTech公司旗下)	OTC	鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症	II期临床
ARCT-032	美国Arcturus公司	CFTR	囊性纤维化	II期临床
RCT-2100	美国ReCode Therapeutics公司	CFTR	囊性纤维化	I/II期临床
VX-522	美国福泰制药、美国Moderna公司	CFTR	囊性纤维化	I/II期临床
RCT-1100	美国ReCode Therapeutics公司	DNAI1	原发性纤毛运动障碍	I/II期临床
mRNA-3705	美国Moderna公司	MUT	甲基丙二酸血症	I/II期临床
mRNA-3927	美国Moderna公司	PCCA、PCCB	丙酸血症	I/II期临床
mRNA-3283	美国Moderna公司	PH4H	苯丙酮尿症	I/II期临床
RTT-1	日本Grann Pharmaceuticals公司	MECP2	雷特综合征	I期临床
SPOT-mRNA03	思珀诺因	dystrophin	假肥大性肌营养不良	I期临床
DSL101	星核迪赛	ATP7B	威尔逊病	I期临床
mRNA-2808	美国Moderna公司	BCMA、CD3、GPCR5D、FCRL5	多发性骨髓瘤	I/II期临床
ABO2011	艾博生物	IL-12	实体瘤	II期临床
BNT142	德国BioNTech公司	CD3、CLDN6	实体瘤	I/II期临床
STX-001	美国Strand Therapeutics公司	IL-12	实体瘤	I/II期临床
MTS105	剂泰医药	CD3、GPC3	肝细胞癌	I期临床
JCXH-211	嘉晨西海	IL-12	实体瘤	I期临床
PMC2129G12	远泰生物	CD3、EpCAM	EpCAM阳性的晚期恶性实体瘤(肝癌、结直肠癌、乳腺癌等)	I期临床
mRNA-4203	美国Moderna公司、荷兰Immatics公司	PRAME	黑色素瘤、滑膜肉瘤	I期临床
RGL-2102	瑞宏迪医药	HGF	糖尿病足	II/III期临床
ETH47	德国Ethis公司	IFN λ	病毒感染、哮喘	II期临床
VMB-100	瑞士Versameb公司	IGF-1	压力性尿失禁、混合性尿失禁	II期临床

开发最为活跃。转录本生物体的RXRG001是全球首个获美国FDA许可进入临床试验的环状RNA药物,用于治疗放射性口干症,目前已完成I/II期临床试验的首例患者给药。环码生物围绕心血管疾病布局了多款产品,HM2002通过编码血管内皮生长因子促进心肌血管新生,用于治疗缺血性心脏病/缺血性心力衰竭,另一款HM2003用于慢性肢体威胁性缺血的治疗,已获FDA孤儿药资格认定。圆因生物的TI0093通过表达HPV E6/E7抗原激活免疫系统治疗肿瘤,是全球首个在肿瘤治疗领域开展临床研究的

环状RNA药物。

3 RNA疗法的产业化进展

随着核心技术突破与临床价值确证,小核酸药物产业正从技术验证迈向规模化商业拓展,多款产品持续彰显其在罕见病与慢性病领域的临床价值和商业潜力,全球市场高速增长。如治疗脊髓性肌萎缩症的首款药物诺西那生钠自2016年上市后销售额迅速增长,长期位居小核酸药物销售首位。降脂药英克司兰钠凭借“一年两针”的长效优势,销售额从

表5 临床阶段的环状RNA药物研发情况
Table 5 Status of circular RNA drug development in clinical stage

类型	药品名称	研发机构	靶点	疾病	全球最高研发阶段
治疗性药物	RXRG001	转录本	AQP1	放射引起的口腔干燥	I/II期临床
治疗性药物	HM2002	环码生物	VEGF	冠心病、缺血性心力衰竭	I期临床
治疗性药物	HM2003	环码生物	-	肢体缺血性疾病	I期临床
治疗性疫苗	TI-0093	圆因生物	HPV E6/ HPV E7	实体瘤、宫颈癌、头颈部鳞状细胞癌、HPV相关肿瘤	I期临床
预防性疫苗	TI-0010	圆因生物	SARS-CoV-2	新型冠状病毒感染	I期临床

2021年的1 200万美元激增至2024年的7.54亿美元,正迅速跻身“重磅炸弹”药物行列。

重磅的战略合作与并购也推动着产业格局重塑。2025年,RNA疗法领域的交易热度空前,各大跨国巨头(如诺华、礼来、罗氏及GSK等)纷纷通过授权或收购的方式获得各平台技术以及潜在的临床管线权益等(图2)。研发竞争核心聚焦递送技术与适应证拓展。在平台技术方面,肝外组织递送技术是当前合作的热门焦点。如圣因生物的组织选择性递送技术LEAD(ligand and enhancer assisted delivery, 新型配体与增效基团协同递送)平台、美国Avidity公司的AOC平台、美国Manifold Bio公司合作开发的AI驱动的脑部递送技术,以及韩国ABL Bio公司用于神经退行性疾病研究的血脑屏障穿梭平台等。在研发管线方面,合作大多集中于siRNA药物与ASO药物,适应证以降脂降压等心血管代谢疾病和中枢神经系统疾病为主。

值得一提的是,中国的创新力量在其中正成为关键技术发源地。舶望制药、圣因生物、迈威生物等

已成为国际巨头(如诺华、礼来、罗氏等)的合作伙伴,且交易金额已达到国际水平,最高的潜在总金额高达52亿美元。从交易内容看,主要以siRNA药物研发管线为主,覆盖心血管、代谢、神经系统等多个疾病领域。圣因生物的LEAD肝外递送平台因其在解决肝外组织靶向递送这一行业核心难题上的巨大潜力,成为吸引高额交易的关键技术资产。

4 展望

作为引领生物医药范式变革的战略前沿,RNA疗法凭借其精准靶向与灵活设计的优势,初步展现了在遗传病、传染病及肿瘤防治领域的突破性潜力。但递送效率、组织选择性及长期安全性仍是核心瓶颈。未来,该领域将通过关键技术突破、基础研究深化、临床应用拓展以及与AI的深度融合,实现从“可及治疗”向“精准长效治疗”的范式跨越。

一是关键技术突破聚焦肝外递送与智能修饰。针对脑、肺、肿瘤等难治部位的靶向递送系统将成为研发核心,通过配体修饰LNP或开发新型载体,显著

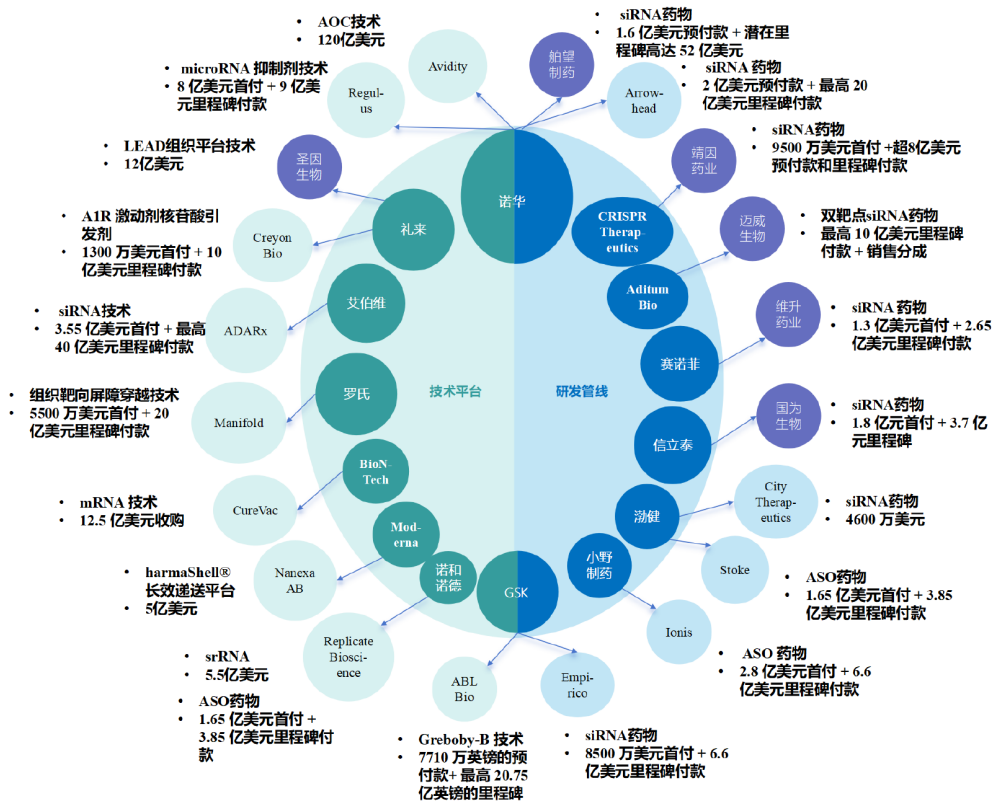


图2 2025年RNA疗法领域重要技术平台/研发管线的交易/合作

Figure 2 Number of deals and collaborations in key technology platforms and R&D pipelines within the RNA therapeutics field by 2025

提升RNA在特定组织的富集。同时, RNA化学修饰技术正从基础优化迈向智能精准调控, 实现对病灶的时空特异性激活与按需释放, 并发掘具有新功能的修饰分子。

二是基础科学的深化将解锁全新的药物机制与应用范畴。系统解析疾病在RNA层面的致病机制, 利用多组学技术发掘可干预RNA序列, 以拓展疗法适应证。同时, 深入揭示非编码RNA功能、RNA修饰调控规律及分子结构与稳定性之间的内在关联, 为设计下一代高效、低免疫原性的RNA治疗分子提供根本指导。

三是临床应用生态将呈现多元化与长效化发展。随着技术成熟, 更多遗传性罕见病患者将实现从无到有、从有到优的治疗; 长效RNA疗法有望从根本上改善心血管代谢等慢性病患者的生活质量, 减轻医疗体系负担; mRNA肿瘤疫苗将与CAR-T疗法、免疫检查点抑制剂等联合, 成为构建肿瘤领域多维度免疫治疗体系的关键支柱。

四是人工智能深度赋能研发全链条。AI技术将贯穿从序列设计、载体筛选到药效预测的全过程, 提升开发效率与成功率, 缩短研发周期。

最终, 随着前沿科学、颠覆技术、敏捷监管与可持续市场协同形成良性生态, RNA技术的巨大科学潜力将被激发, 引领医学进入可编程、精准化、一体化及技术普惠的新时代。

参考文献

- [1] Krawczyk PS, Mazur M, Orzel W, et al. Re-adenylation by TENT5A enhances efficacy of SARS-CoV-2 mRNA vaccines. *Nature*, 2025, 641: 984–92.
- [2] Fukuchi K, Nakashima Y, Abe N, et al. Internal cap-initiated translation for efficient protein production from circular mRNA. *Nat Biotechnol*, 2026, 44: 120–32.
- [3] Zhang H, Liu H, Xu Y, et al. Deep generative models design mRNA sequences with enhanced translational capacity and stability. *Science*, 2025, 390: eadr8470.
- [4] Mo O, Zhang Z, Cheng X, et al. mRNA designer: an integrated web server for optimizing mRNA design and protein translation in eukaryotes. *Nucleic Acids Res*, 2025, 53: W415–26.
- [5] Chiba S, Lim KRQ, Sheri N, et al. eSkip-Finder: a machine learning-based web application and database to identify the optimal sequences of antisense oligonucleotides for exon skipping. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49: W193–98.
- [6] Hwang G, Kwon M, Seo D, et al. ASOptimizer: Optimizing antisense oligonucleotides through deep learning for IDO1 gene regulation. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2024, 35: 102186.
- [7] Tarbashevich K, Ghosh A, Das A, et al. Optochemical control over mRNA translation by photocaged phosphorodiamidate morpholino oligonucleotides *in vivo*. *Nat Commun*, 2025, 16: 3614.
- [8] Zhao X, Xu J, Liang X, et al. NQO1-activatable circular antisense oligonucleotides for tumor-cell-specific survivin gene silencing and antitumor therapy. *J Med Chem*, 2025, 68: 4466–76.
- [9] Bérouti M, Wagner M, Greulich W, et al. Pseudouridine RNA avoids immune detection through impaired endolysosomal processing and TLR engagement. *Cell*, 2025, 188: 4880–95.e15.
- [10] Kim M, Pyo Y, Hyun SI, et al. Exogenous RNA surveillance by proton-sensing TRIM25. *Science*, 2025, 388: eads4539.
- [11] Iwai H, Kimura Y, Honma M, et al. Position-specific ORF nucleoside-ribose modifications enabled by complete chemical synthesis enhance mRNA stability and translation. *Nat Commun*, 2025, 16: 9995.
- [12] Castaño D, Bettini E, Kumar B, et al. Distinct components of mRNA vaccines cooperate to instruct efficient germinal center responses. *Cell*, 2025, 188: 7461–80.e23.
- [13] Liu Y, Liu Q, Zhang B, et al. Generation of tolerogenic antigen-presenting cells *in vivo* via the delivery of mRNA encoding PDL1 within lipid nanoparticles. *Nat Biomed Eng*, 2025, 9: 1320–34.
- [14] Rudra A, Gupta A, Reed K, et al. Degradable cyclic amino alcohol ionizable lipids as vectors for potent influenza mRNA vaccines. *Nat Nanotechnol*, 2025, 20: 1831–42.
- [15] Chan A, Kirtane AR, Qu QR, et al. Designing lipid nanoparticles using a transformer-based neural network. *Nat Nanotechnol*, 2025, 20: 1491–501.
- [16] Wang C, Xue Y, Markovic T, et al. Blood-brain-barrier-crossing lipid nanoparticles for mRNA delivery to the central nervous system. *Nat Mater*, 2025, 24: 1653–63.
- [17] Cao D, Hou X, Wang C, et al. Lipid nanoparticles for mRNA delivery in brain via systemic administration. *Sci Adv*, 2025, 11: eadw0730.
- [18] Xue Y, Hou X, Wang S, et al. Antimicrobial peptide delivery to lung as peptibody mRNA in anti-

- inflammatory lipids treats multidrug-resistant bacterial pneumonia. *Nat Biotechnol*, 2025;10.1038/s41587-025-02928-x.
- [19] Quijano E, Martinez-Saucedo D, Ianniello Z, et al. Systemic administration of an RNA binding and cell-penetrating antibody targets therapeutic RNA to multiple mouse models of cancer. *Sci Transl Med*, 2025, 17: eadk1868.
- [20] Means JC, Martinez-Bengochea AL, Louiselle DA, et al. Rapid and scalable personalized ASO screening in patient-derived organoids. *Nature*, 2025, 638: 237–43.
- [21] Borges B, Brown SM, Chen WJ, et al. Intra-amniotic antisense oligonucleotide treatment improves phenotypes in preclinical models of spinal muscular atrophy. *Sci Transl Med*, 2025, 17: eadv4656.
- [22] Tao Y, Tian C, Qi S, et al. Targeting both death and paracaspase domains of MALT1 with antisense oligonucleotides overcomes resistance to immune-checkpoint inhibitors. *Nat Cancer*, 2025, 6: 702–17.
- [23] Hipp JF, Bacino CA, Bird LM, et al. The UBE3A-ATS antisense oligonucleotide rugonersen in children with Angelman syndrome: a phase 1 trial. *Nat Med*, 2025, 31: 2936–45.
- [24] Wagner M, Berecki G, Fazeli W, et al. Antisense oligonucleotide treatment in a preterm infant with early-onset SCN2A developmental and epileptic encephalopathy. *Nat Med*, 2025, 31: 2174–78.
- [25] Komaki H, Takeshita E, Kunitake K, et al. Phase 1/2 trial of brogidirsen: Dual-targeting antisense oligonucleotides for exon 44 skipping in Duchenne muscular dystrophy. *Cell Rep Med*, 2025, 6: 101901.
- [26] Rosenson RS, López JAG, Gaudet D, et al. Olpasiran, oxidized phospholipids, and systemic inflammatory biomarkers: Results from the OCEAN(a)-DOSE trial. *JAMA Cardiol*, 2025, 10: 482–86.
- [27] Nissen SE, Ni W, Shen X, et al. Lepodisiran—a long-duration small interfering RNA targeting lipoprotein(a). *N Engl J Med*, 2025, 393: 411.
- [28] Ray KK, Oru E, Rosenson RS, et al. Durability and efficacy of solbinsiran, a GalNAc-conjugated siRNA targeting ANGPTL3, in adults with mixed dyslipidaemia (PROLONG-ANG3): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*, 2025, 28: 405: 1594-607.
- [29] Desai AS, Karns AD, Badariene J, et al. Add-on treatment with zilebesiran for inadequately controlled hypertension: The KARDIA-2 randomized clinical trial. *JAMA*, 2025, 334: 46–55.
- [30] Loomba R, Morgan E, Yousefi K, et al. Antisense oligonucleotide DGAT-2 inhibitor, ION224, for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (ION224-CS2): results of a 51-week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*, 2025, 406: 821–31.
- [31] Vidal SJ, Lasrado N, Tostanoski LH, et al. Mining the CD4 antigen repertoire for next-generation tuberculosis vaccines. *Cell*, 2025, 188: 6791-03.e13.
- [32] Friedrich MJ, Pham J, Tian J, et al. Transient hepatic reconstitution of trophic factors enhances aged immunity. *Nature*, 2026, 650: 481–89.
- [33] Nakanishi H, Itaka K. Extracellular ligand-responsive translational regulation of synthetic mRNAs using engineered receptors. *NPG Asia Mater*, 2025, doi: 10.1038/s41427-025-00607-6.
- [34] Fitz-Patrick D, McVinnie DS, Jackson LA, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of modified mRNA influenza vaccine. *N Engl J Med*, 2025, 393: 2001–11.
- [35] Rudman Spergel AK, Wu I, Deng W, et al. Immunogenicity and safety of influenza and COVID-19 multicomponent vaccine in adults ≥ 50 years: A randomized clinical trial. *JAMA*, 2025, 333: 1977–87.
- [36] Willis JR, Prabhakaran M, Muthui M, et al. Vaccination with mRNA-encoded nanoparticles drives early maturation of HIV bnAb precursors in humans. *Science*, 2025, 389: eadr8382.
- [37] Sethna Z, Guasp P, Reiche C, et al. RNA neoantigen vaccines prime long-lived CD8⁺ T cells in pancreatic cancer. *Nature*, 2025, 639: 1042–51.
- [38] Suo J, Li L, Tan W, et al. Circular RNA-based protein replacement therapy mitigates osteoarthritis in male mice. *Nat Commun*, 2025, 16: 8480.
- [39] Zhang Y, Liu X, Shen T, et al. Small circular RNAs as vaccines for cancer immunotherapy. *Nat Biomed Eng*, 2025, 9: 249–67.
- [40] Feng X, Jiang BW, Zhai SN, et al. Circular RNA aptamers targeting neuroinflammation ameliorate Alzheimer disease phenotypes in mouse models. *Nat Biotechnol*, 2025, doi: 10.1038/s41587-025-02624-w.