下载日志已记录，仅供内部参考

证券研究报告|行业专题
医药生物
行业评级 强于大市（维持评级）
2026年7月10日

华福证券 HUAFU SECURITIES CO.,LTD.

小核酸肝外靶向系列报告（一）

CNS与肾脏靶向递送破局，新战场呼之欲出

证券分析师：
贺鑫（S0210526040003）
杨风雨（S0210526070001）

下载日志已记录，仅供内部参考

投资要点

- ✓ **全球小核酸市场高速扩张，肝外递送将成为增长点：** 2025年全球siRNA市场规模约35亿美元，预计2030年突破124亿美元，CAGR约19%。当前已获批产品高度集中于肝脏靶向，肝外靶向代表小核酸下一阶段最具战略价值的扩张方向，递送技术突破是核心催化剂。
- ✓ **CNS小核酸：递送壁垒铸就平台稀缺性，神经退行性疾病管线加速进入临床验证期。** Alnylam的 Mivelsiran（C16修饰siRNA）是目前小核酸在神经退行性疾病领域进展最快的管线，鞘内注射每6个月给药一次可将CSF中APP蛋白水平降低73.3%，作为首发品种初步验证了小核酸进军神经主战场的巨大潜力。在递送优化方向上，必贝特POC-Neuron平台采用双肽并联构型，递送效率已超越C16修饰，BEBT-758在NHP中展现一年一针潜力。**Arrowhead TRiM BBB平台皮下给药的ARO-MAPT初步数据预计于2026年下半年公布。2026下半年小核酸在CNS领域的modality可行性与递送有效性均有望获得更多人体数据验证，领域确定性将迎来实质性跃升。**
- ✓ **CNS小核酸BD交易阶段整体前置**，买方高度集中于MNC，交易金额中位数约8亿美元；优质平台资产更易催生超大额交易，Arrowhead与Sarepta的多项目合作总额逾百亿美元即为典型案例。**随着AD、ALS、PD等适应症的PoC数据密集披露，平台卡位窗口正在临近，率先完成递送技术建设及管线布局的Biotech将享有显著议价优势。**
- ✓ **肾靶向小核酸：原位治疗赛道格局宽松，Megalin受体路径成主流。**肝脏靶向抑制补体趋于拥挤，C3/CFB靶点国内外管线高度集中；肾脏直接靶向仍处早期，Alnylam/Arrowhead/Ionis等主流玩家尚未建立专属平台，先发优势窗口显著。Judo Bio STRIKE平台首次报道Megalin受体介导的肾递送，在NHP单次注射靶基因敲低约70%，效果持续2个月；国内必贝特和瑞博生物均布局肾脏靶向平台，以多肽偶联实现超高的肾肝比，在NHP中实现70-80%的精准敲低。**诺华2025年以17亿美元收购Regulus，从侧面印证肾靶向小核酸平台的战略价值；目前国内布局企业仍少，赛道尚未拥挤，平台稀缺性凸显。**
- ✓ **建议关注： 瑞博生物、必贝特、Alnylam、 Arrowhead**
- ✓ 风险提示： CNS适应症临床终点复杂，试验周期长；肾靶向平台跨物种验证数据尚不充分；相关标的BD进展不及预期；竞争格局快速变化风险。

下载日志已记录，仅供内部参考

目录

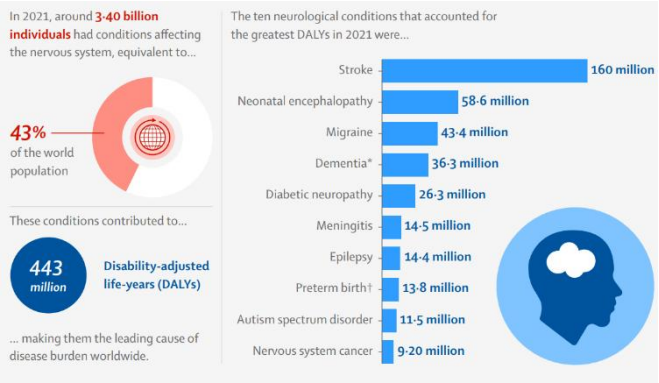
- 中枢神经系统疾病：广阔市场与精准调控的核心未满足需求
- 小核酸在CNS疾病中的优势与递送挑战
  - 鞘内注射：增强脑内分布与长效滞留
  - 全身给药：靶向增强与安全改善
- CNS小核酸迈入神经退行性疾病主战场，BD浪潮蓄势待发
- 肾靶向小核酸平台稀缺，战略布局窗口期已至
- Megalin受体介导开辟肾靶向新方向，格局宽松先发优势显著
- 投资建议
- 风险提示

下载日志已记录，仅供内部参考

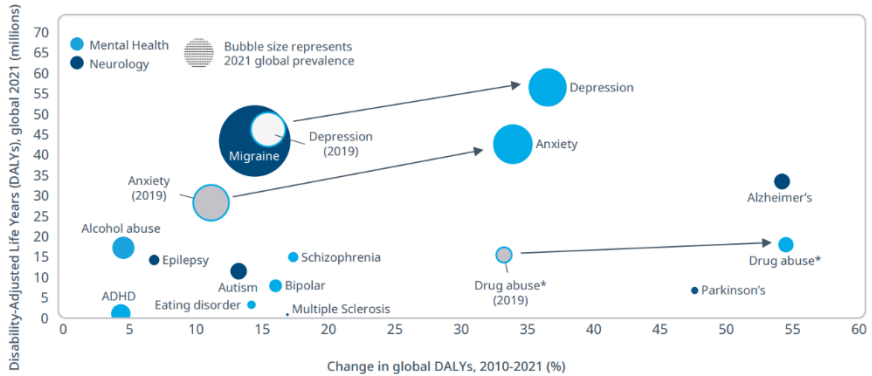
中枢神经疾病市场空间广阔，精准调控是核心未满足需求

- 中枢神经系统疾病涵盖神经退行性疾病、神经免疫疾病、脑血管病及神经发育障碍等。Global Burden of Disease (GBD) 系统分析显示，2021年全球约有34亿人（占全球43%）受到神经系统疾病影响，造成4.43亿伤残调整生命年（DALYs）。**神经系统疾病已成为全球疾病负担主导因素。**
- **阿尔茨海默病仍是全球疾病负担的主要驱动因素，其 DALYs 在 2010-2021 年间增长 54%。**在各类神经系统疾病中，神经退行性疾病因其慢性进行性特点和对老年人群的集中影响，疾病负担更为严重。随着全球人口老龄化加速，这类疾病的患病率和疾病负担持续上升，成为药物研发和投资热点。神经退行性疾病典型代表性疾病包括：**阿尔茨海默病（AD），帕金森病（PD），亨廷顿病（HD），肌萎缩侧索硬化症（ALS），多发性硬化症（MS）**

神经疾病的全球负担



2010-2021年间神经疾病负担增长变化



资料来源：柳叶刀，IQVIA，WHO, Global Health Observatory; The Lancet, Global Burden of Disease Study 2021; IQVIA EMEA Thought Leadership analysis，华福证券研究所

下载日志已记录，仅供内部参考

中枢神经疾病市场空间广阔，精准调控是核心未满足需求

- 目前神经退行性疾病的药物主要为症状改善，而无法有效阻止疾病进展。小分子药物难以有效针对致病蛋白（如α-突触核蛋白、β-淀粉样蛋白或tau蛋白）进行特异性调控。所以开发特异性调控致病蛋白并延缓疾病进展的新型靶向疗法成为迫切临床需求。

主要神经退行性疾病规模及现有主要治疗药物

疾病类型	2030全球市场规模（预估）	疾病特征	主要治疗药物
阿尔茨海默病（AD）	~$151.9亿	最常见痴呆类型，病理特征为β-淀粉样蛋白斑块和tau蛋白缠结。	胆碱酯酶抑制剂（多奈哌齐、卡巴拉汀、加兰他敏） 兴奋性氨基酸受体拮抗剂（美金刚） Aβ单抗（Aducanumab，Lecanemab 和 Donanemab）
帕金森病（PD）	~$75.8亿	以黑质多巴胺能神经元丢失和α-突触核蛋白聚集为特征，主要表现为静止性震颤、肌强直、运动迟缓	卡比多巴-左旋多巴 多巴胺激动剂等
亨廷顿病（HD）	~$18.71亿	HTT基因突变，导致HTT蛋白异常聚集，影响纹状体其他脑区，表现为舞蹈症、认知障碍等	无特定药物 以对症治疗控制症状为主 （丁苯那嗪，喹硫平，奥氮平等）
肌萎缩侧索硬化症（ALS）	~$9.87亿	运动神经元进行性退化，TDP-43或SOD1等蛋白病理常见。表现为肌肉萎缩、无力、吞咽及呼吸困难	利鲁唑 依达拉奉注射液 苯丁酸钠联合牛磺熊去氧胆酸

资料来源：Grand View Research，阿尔茨海默病药物治疗指南，中华神经科杂志，华福证券研究所

下载日志已记录，仅供内部参考

目录

- 中枢神经系统疾病：广阔市场与精准调控的核心未满足需求
- 小核酸在CNS疾病中的优势与递送挑战
  - 鞘内注射：增强脑内分布与长效滞留
  - 全身给药：靶向增强与安全改善
- CNS小核酸迈入神经退行性疾病主战场，BD浪潮蓄势待发
- 肾靶向小核酸平台稀缺，战略布局窗口期已至
- Megalin受体介导开辟肾靶向新方向，格局宽松先发优势显著
- 投资建议
- 风险提示

下载日志已记录，仅供内部参考

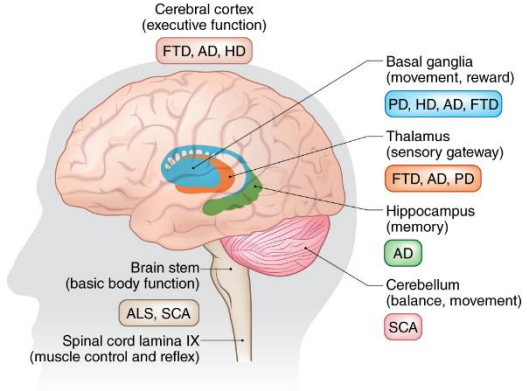
小核酸在中枢神经系统疾病中的优势与挑战

- 小核酸疗法通过序列特异性沉默调控致病基因表达，在CNS疾病中优势主要体现在：
  - **高特异性和可及“不可成药”靶点：**可针对特定mRNA降解或修饰翻译，从而减少致病蛋白的积累，适用于难药物化靶点。
  - **长效性：**小核酸能够在细胞内持续发挥催化性效应，作用持续时间长；神经元不再分裂，细胞稀释效应极低。药物得以长期蓄积并维持效应，给药间隔可延长至数月，显著改善患者用药依从性。这一优势在伴有认知障碍的患者群体中尤为突出，为长期慢病管理提供了重要支撑。

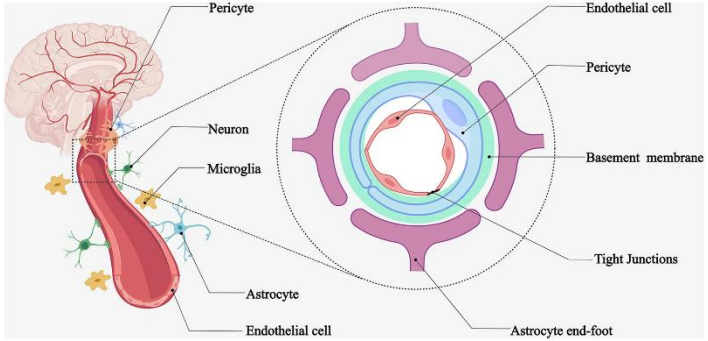
- **在CNS领域，小核酸递送面临的核心挑战**
  - **血脑屏障（BBB）的严格限制。**血脑屏障由内皮细胞、周细胞、星形胶质细胞等细胞组成，通过紧密连接和转运机制调控物质进出大脑，以维护中枢神经系统的稳定。这使得大多数小核酸难以穿越进入大脑，导致脑部积累不足，从而显著降低治疗脑疾病的效能
  - **给药方式的局限性：**由于BBB的存在，目前临床多依赖鞘内注射或脑室注射等侵入性给药方式。而鞘内注射也存在脑脊液分布梯度与深部脑区穿透不足的问题。
  - **脑区靶向与安全性要求高：**脑部神经元不可再生，脑区本身的高度敏感性要求递送系统避免任何潜在的神经毒性。不同疾病的病灶位于不同脑区，对于药物的脑区的空间分布可控性要求高。

- **小核酸CNS赛道的核心竞争壁垒在于递送系统。在安全性可控的前提下，如何高效突破BBB，进一步实现对病变脑区的精准靶向，同时兼顾依从性，预计将是决定各管线临床价值与商业潜力分化的关键变量。**

神经退行性疾病影响的不同脑区



血脑屏障结构



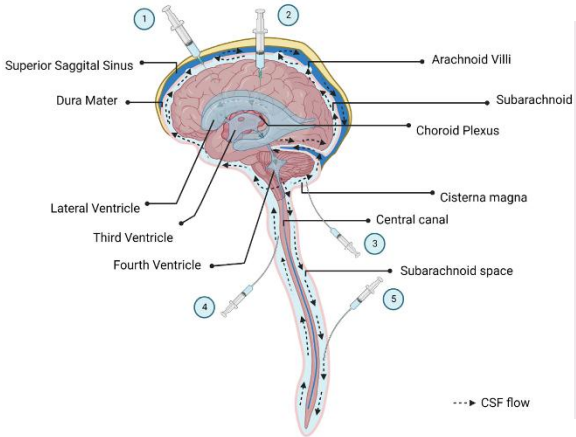
资料来源：Gan, L. et al. Nat Neurosci , 2018, 21, 1300–1309， Xue S. et al. Front Neurol. 2023, 28;14:1248970. 华福证券研究所

下载日志已记录，仅供内部参考

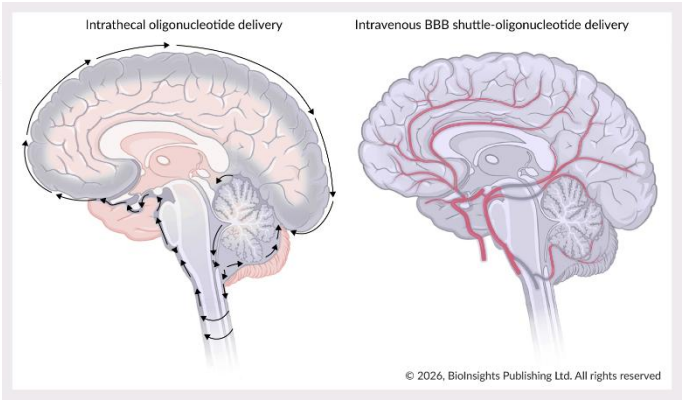
跨越BBB两大路径：鞘内注射/皮下给药受体转运

- 目前小核酸主流穿越BBB路径分为两大方向：直接中枢神经给药，主要为**鞘内注射（Intrathecal, IT）**实现物理突破和**皮下/静脉注射（SC/IV）**依赖药物主动转运突破BBB。
  - ✓ IT注射通过腰椎穿刺将药物直接注入蛛网膜下腔脑脊液（CSF），物理绕过BBB，实现CNS直接暴露。优势在于剂量低、全身暴露少；局限在于分布梯度明显（腰段浓度高、脑深部渗透差）、需重复侵入性操作、潜在神经毒性。
  - ✓ **皮下注射/系统给药依赖受体介导的转胞吞（RMT）等主动转运机制**，利用BBB内皮细胞上的受体**（如TfR1、LRP1，IGF1R、CD98hc）**将药物-载体偶联物“穿梭”进入脑实质。优势：非侵入性给药，提升依从性、脑均匀分布（优于IT）；挑战：载体设计需平衡亲和力（低亲和力利于释放）、脱靶效应和免疫原性。

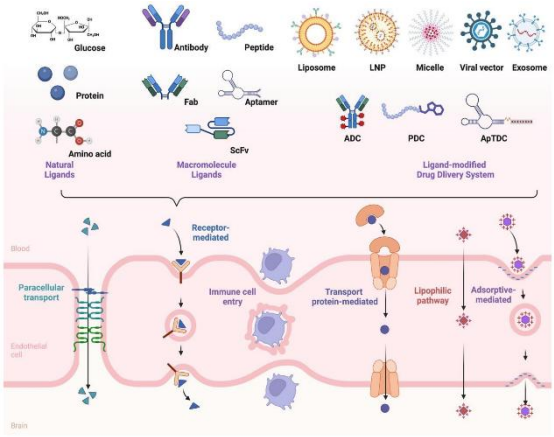
直接中枢神经系统给药途径



鞘内给药与系统给药的药物循环路径



受体介导的BBB穿越



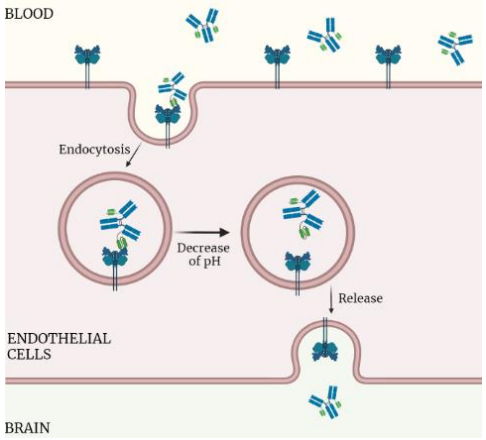
资料来源：Limia C. et al. J. Pers. Med. 2022, 12(12), 1979，Stefano Zanotti, Nucleic Acid Insights, 2026, 3(1), 23–35， Li Y. et al. Pharmaceutics 2025, 17(1), 109. 华福证券研究所

下载日志已记录，仅供内部参考

受体介导BBB转运的主要靶点

- **目前介导BBB转运的受体主要有TfR1， LDLR， LRP1， IGF1R， SLC3A2/CD98hc。**
  - ✓ TfR1（转铁蛋白受体1）：目前是CNS递送研究最为广泛的靶点。
  - ✓ LDLR（低密度脂蛋白受体）：介导胆固醇摄取的经典受体。
  - ✓ LRP1（低密度脂蛋白受体相关蛋白1）：可介导多种配体的受体介导转胞吞以促进药物穿透血脑屏障，并参与脑内Aβ蛋白向外周血液的双向清除。
  - ✓ IGF1R（胰岛素样生长因子1受体）： IGF1R在人脑中表达量约占总表达量的三分之一，相比于TfR1，具有更少的脱靶毒性。
  - ✓ CD98hc：新兴运体靶点，与TfR1联合递送时展现协同效应。TfR1提供快速摄取，CD98hc赋予更持久脑暴露，有望成为下一代差异化突破方向。

受体介导的BBB转运



介导的BBB转运的主要受体

受体名称	人/鼠胞外结构域序列相似性%	血脑屏障丰度	血脑屏障特异性	特点
TfR1	86	丰富（前30%）	低	内化效率非常高
LDLR	86	丰富（前40%）	低	非降解途径转运
LRP1	98	丰富（前30%）	中	同时介导Aβ清除
IGF1R	97	适中（前50%）	中低	更少的脱靶毒性
CD98hc	81	高丰度（前10%）	中	更持久的转运动力学

资料来源：biorender， Haqqani AS. et al. Front Drug Deliv. 2024 Mar 12;4:1360302，Zhang D. et al. Nature. 2025, 638(8051):787-795，医药魔方，Sagare AP. et al. Pharmacol Ther. 2012, 136(1):94-105，Molino Y. et al. FASEB J. 2017, 31(5):1807-1827， Chew, K.S. et al.. Nat Commun. 2023, 14, 5053，华福证券研究所

全球小核酸CNS递送平台梳理

下载日志已记录，仅供内部参考

华福证券 HUAFU SECURITIES CO.,LTD.

公司	平台	靶向方式	给药途径	小核酸类型	代表分子	神经平台相关交易
Alnylam	C16-siRNA	C16修饰	IT	siRNA	Mivelsiran（AD, II）	2019年，Alnylam和再生元宣布共同开发眼科和CNS RNAi疗法，Alnylam获得8亿美元首付和股权投资
Arrowhead	TRiM BBB Platform	TfR配体介导	SC	siRNA	ARO-MAPT-SC-1001（AD,I/II）	2025.9 平台ARO-SNCA 授权诺华，2亿美元首付+20亿美元里程碑付款
BioArctic	BrainTransporter	TfR配体介导	/	siRNA	/	✓ 2024年12月，平台PyroGlu-Aβ抗体分子授权BMS 1亿美元首付+12.5亿美元里程碑付款 ✓ 2025年8月，与诺华达成平台合作 3000万美元首付+7.72亿美元里程碑付款
Bicycle	Bicycle（双环肽）	TfR配体介导	/	ASO / siRNA	临床前	2021年7月，与Ionis达成平台合作 4500万美元的首付+1100万美元股权投资+里程碑付款
Dyne	FORCE	TfR配体介导	IV	ASO / siRNA	临床前	/
Denali	TransportVehicle	TfR配体介导	IV	ASO / siRNA	DNL628（AD, Ib）	曾与武田，渤健，赛诺菲达成项目合作，均中止
瑞博生物	RiboCygnus	TfR配体介导	IT	siRNA	SR128（AD，临床前）	/
舶望制药	RADS siRNA平台	/	SC/IV/IT	siRNA	多款分子临床前	/
必贝特	POC-Neuron平台	LRP1介导	IT	siRNA	BEBT-758 (PD, 临床前)	/
中美瑞康	SCAD平台	辅助寡核苷酸链接	IT	siRNA/saRNA	RAG-17 (ALS, II)	/
大睿生物	APOLLO平台	小分子偶联受体介导摄取	IT	siRNA	RN276 (AD, 临床前)	/
赫吉亚	NSDP平台	/	/	/	HJY-02 (AD, IND-enabling)	2026年1月，中国生物制药12亿人民币收购赫吉亚

资料来源： 各公司官网，Brown, K.M. et al. Nat Biotechnol, 2022, 40, 1500–1508，瑞博专利WO2023185946，舶望专利WO2025077806，医药魔方，华福证券研究所

下载日志已记录，仅供内部参考

目录

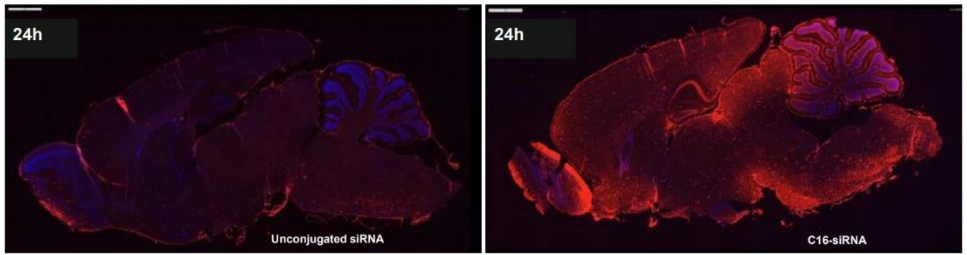
- 中枢神经系统疾病：广阔市场与精准调控的核心未满足需求
- 小核酸在CNS疾病中的优势与递送挑战
  - 鞘内注射：增强脑内分布与长效滞留
  - 全身给药：靶向增强与安全改善
- CNS小核酸迈入神经退行性疾病主战场，BD浪潮蓄势待发
- 肾靶向小核酸平台稀缺，战略布局窗口期已至
- Megalin受体介导开辟肾靶向新方向，格局宽松先发优势显著
- 投资建议
- 风险提示

下载日志已记录，仅供内部参考

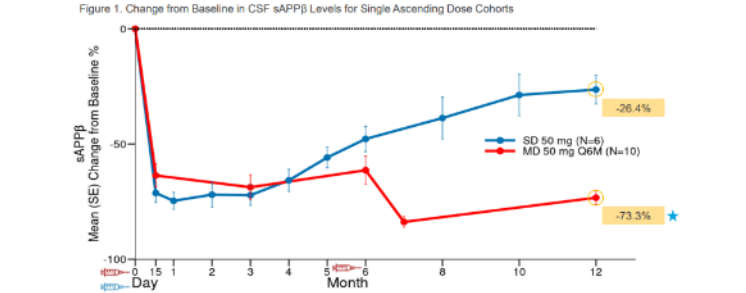
Alnylam C16修饰：增强小核酸脑内分布与滞留

- 脑脊液循环主要依赖被动流动，小核酸药物因亲水性强、膜穿透能力有限，细胞摄取效率低，导致给药后药物高度局限于注射部位及脑室周围区域，同时易随脑脊液引流快速清除。加之鞘内注射本身为侵入性操作，对神经退行性疾病患者依从性差。**因此，改善CNS内分布均一性与延长作用持续时间，是鞘内递送路径最核心的两个优化方向。**
- **鞘内注射代表性技术为Alnylam的C16修饰siRNA平台。通过在siRNA核糖主链的2’位引入十六烷基（C16）输水脂链，显著增强分子亲脂性与细胞膜亲和力。**临床前结果显示，C16-siRNAs在CNS区域具有活性，且RNA干扰活性持续至少3个月。
- 典型候选药物ALN-APP（Mivelsiran）靶向编码β淀粉样蛋白前体（APP）的mRNA，用于阿尔茨海默病治疗，目前处于I期临床。采用鞘内注射给药，**每6个月注射一次的Mivelsiran可将患者脑脊液中的APP蛋白水平平均降低73.3%**，且耐受性优异。安全性方面，主要不良事件为轻中度注射相关反应，未见剂量限制性毒性。

C16修饰siRNA相对未修饰的siRNA在脑部实现更佳分布



Mivelestran长效抑制淀粉样蛋白积累



资料来源： Alnylam官网，华福证券研究所

下载日志已记录，仅供内部参考

必贝特 POC-Neuron平台：超长效CNS递送

- 除C16脂质修饰外，**多肽偶联是实现CNS siRNA高效递送与长效改善的另一重要技术路径。**
- **必贝特自主开发的POC-Neuron平台**通过将靶向LRP1或转铁受体（TfR）的引导肽与siRNA缀合，利用受体介导的主动转运机制促进药物向脑实质渗透。目前已推进出针对阿尔茨海默病（APP/Tau双靶点）的BEBT-756和针对帕金森病（SNCA）的BEBT-758两条管线。
- 在递送构型优化上，公司采用二肽并联形式的靶向递送配体，以维持更好的siRNA活性。结果显示，二肽并联（BiAng2）比串联双肽（Ang2-Ang2）及单肽递送表现出更好的递送效果。在低剂量下，单次注射能够在小鼠中实现高效的APP mRNA降解，**且双肽的递送效率高于C16修饰的siRNA。**此外siRNA在大脑皮层，脑干，下丘脑等区域均实现高效基因沉默，**证明多肽引导的递送策略能够驱动药物从CSF广泛渗透至脑实质深层，克服了鞘内注射的分布局限性。**
- BEBT-758的NHP数据尤为亮眼：鞘内注射60 mg和10 mg剂量下，**CSF中α-突触核蛋白降低70%–90%，效应持续超过30周**，初步毒理研究未见行为异常、神经炎症或临床化学指标异常，且外周暴露极低。基于上述PK/PD和安全性数据，**BEBT-758具备年注射一次的给药潜力。**考虑到帕金森小核酸领域整体仍处于早期阶段，这一**超长效特性赋予BEBT-758较强的差异化竞争优势。**

单双肽对APP靶向效率

多肽寡聚核苷酸缀合物	APP mRNA 剩余量%（相对于给药对照组）				
	大脑皮层	脑干	下丘脑	海马体	颈脊髓
Ang2-12006a. 1-1	39. 43	16. 00	36. 32	51. 53	5. 82
Ang2(K10N_3)-12006a. 1-1	24. 59	13. 53	23. 70	21. 73	7. 70
L57-12006a. 1-1	37. 81	12. 85	16. 54	26. 24	5. 12
Ang2-Ang2-12006a. 1-1	22. 49	9. 74	20. 63	25. 34	4. 77
BiAng2-12006a. 1-1	16. 69	14. 32	20. 31	22. 94	3. 46
BiAng2-2-12006a. 1-1	54. 26	11. 97	16. 11	28. 54	3. 62

双肽递送效率高于C16修饰

多肽寡聚核苷酸缀合物	APP mRNA 剩余量%（相对于给药对照组）				
	大脑皮层	脑干	下丘脑	海马体	颈脊髓
12006. 1-1	34. 71	41. 74	52. 10	42. 23	32. 94
BiAng2(K10N_3)-12006. 1-1	9. 28	13. 28	25. 34	11. 95	8. 96
C16(6-G)-12006. 1-1	26. 37	12. 53	41. 14	19. 63	20. 68

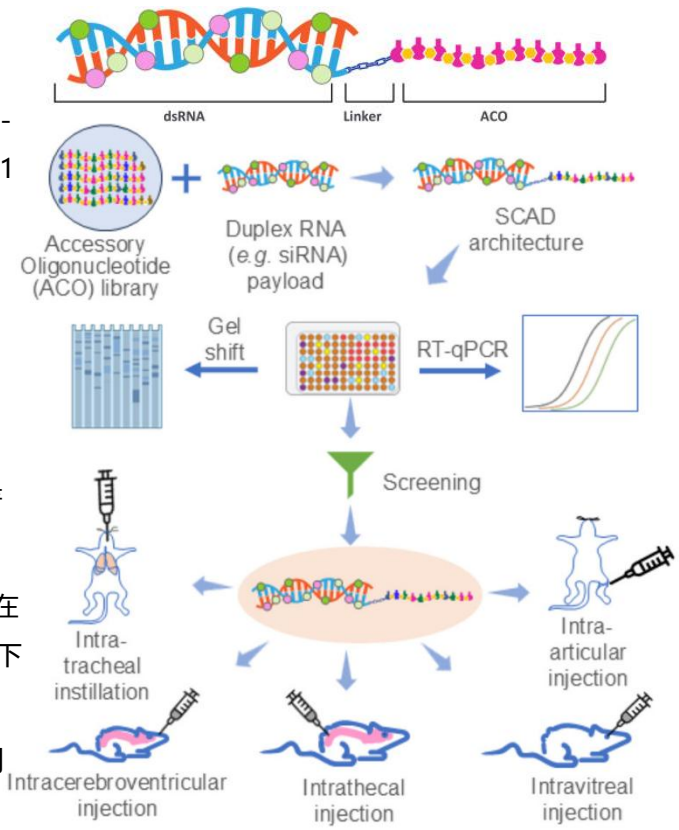
资料来源： 必贝特专利（20248002336.3），华福证券研究所

下载日志已记录，仅供内部参考

中美瑞康 SCAD™平台：模块化化学辅助递送

- **中美瑞康SCAD™平台：模块化双链RNA化学辅助递送系统。**该平台分子由递送模块辅助寡核苷酸（ACO），Linker和dsRNA组成。ACO是全磷硫酰化PS骨架+2′-MOE修饰的单链寡核苷酸，利用ASO的自递送特性以增强蛋白结合和细胞摄取，从而实现双链RNA在CNS等组织的广谱高效递送。
- 临床前结果显示， SCAD™平台分子能够实现从皮层到深脑结构的持续基因沉默，并观察到SCAD-siRNA不仅高效靶向神经元，还显著影响星形胶质细胞和小胶质细胞，为后续RAG-17（靶向SOD1）通过干预星形胶质细胞治疗ALS的管线开发奠定了重要基础。
- **临床I期 RAG-17在ALS患者中展现出优良的安全性和明确的靶向疗效信号。**
  - ✓ **良好的安全性与耐受性**：所有剂量递增队列中均表现出良好的耐受性。无3级及以上不良事件
  - ✓ **显著的靶点结合能力**：单次鞘内注射实现了致病蛋白快速且持久的下降。在150 mg剂量组中，CSF SOD1的最大降幅在第90天达到58.1%，直至第210天仍保持具有临床意义的显著降低。
  - ✓ **神经退行性生物标志物的大幅下降**：RAG-17引导了血浆神经丝轻链蛋白（NfL）进行性且显著的下降。在180 mg剂量组中，血浆NfL水平在第150天时较基线下降了81.2%。
  - ✓ **令人鼓舞的临床稳定迹象**：在180mg队列中采用肌萎缩侧索硬化症功能评分（ALSFRS-R）。在第90天，所有完成基线及给药后至少一次评估的参与者（n=3）均表现出零功能衰退（较基线下降0分）。在第150天，功能下降依然极其轻微（下降幅度仅在0至4分之间）。
- **RAG-17 II期临床试验正在顺利进行中，首例参与者已于2026年1月完成给药，目前两个剂量队列已顺利完成入组和首次给药。**

中美瑞康SCAD平台



资料来源： Kang, M. et al. Mol Ther Nucleic Acids, 2025, 36, 102757. 华福证券研究所

下载日志已记录，仅供内部参考

瑞博生物RIBO-PepSTAR™平台：显著跨物种CNS组织KD效果

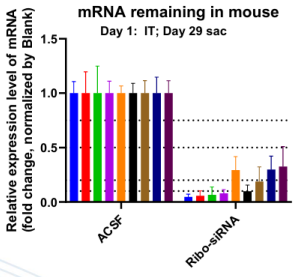
- RiboPepSTAR™是瑞博生物自主研发的递送技术平台，通过靶向分子缀合实现对多种肝外器官的靶向递送。
- 在专利（WO2023185946）中，瑞博采用靶向TfR1的多肽作为siRNA的配体，通过小鼠侧脑室注射实现大脑不同部位的SOD1基因的高效沉默。缀合了亲脂基团的缀合物2显示出更高的抑制活性，在所有区域对SOD 1 mRNA的抑制率均高于60%。特别是在皮层、海马体和小脑，抑制率均高于80%。在皮层的抑制率更是高达88.33%

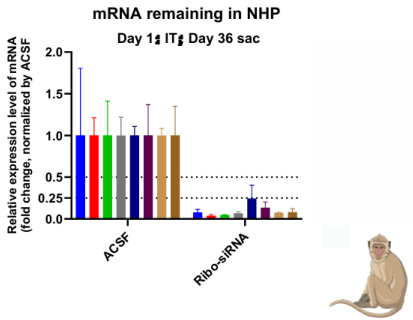
缀合物在小鼠中枢神经系统内对SOD 1基因表达抑制率

取样区域	缀合物1抑制率%	缀合物2抑制率%	缀合物5抑制率%
皮层	79.87%	88.33%	80.00%
海马体	69.94%	81.53%	75.90%
小脑	58.33%	80.37%	40.60%
延脑	47.80%	70.55%	47.20%
丘脑	56.90%	76.24%	60.60%
纹状体	51.89%	63.47%	55.30%

- 在小鼠和猴子中RIBO-PepSTARTM平台分子均能通过鞘内注射实现90% 以上KD，而且猴子效果更佳。在这高效敲低基础上RIBO-PepSTARTM平台可支持双靶点项目，以实现对脑部复杂疾病的有效干预。
- 目前瑞博生物公布了一条CNS疾病的小核酸管线SR131，处于临床前阶段。

瑞博生物RIBO-PepSTARTM平台显示跨物种CNS基因沉默





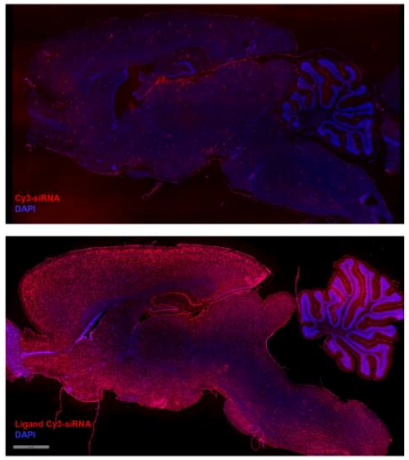
资料来源：瑞博专利（W02023185946），瑞博官网，华福证券研究所

下载日志已记录，仅供内部参考

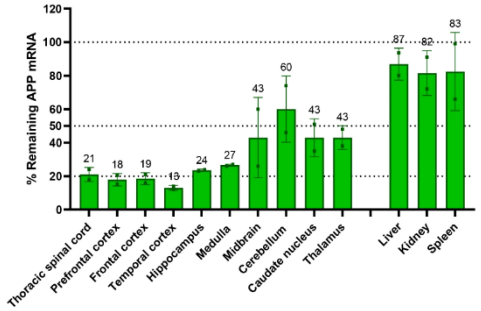
大睿生物APOLLO平台：小分子偶联，实现CNS高效的受体介导摄取

- APOLLO是大睿生物的肝外中枢神经系统递送平台，该平台采用小分子偶联siRNA，通过鞘内注射局部给药方式，实现中枢神经系统内高效的受体介导摄取，以最大限度降低全身暴露相关的副作用。有望实现每六个月给药一次或更长的给药周期，且在非人灵长类动物中已获得概念验证。
- 2024年大睿生物在OTS年会上首次公布CNS递送小核酸数据。在啮齿动物中，小分子偶联siRNA经单次IT注射后展现出高效CNS递送。在小鼠脑内，SOD1 mRNA敲低显著：脑干80%、小脑73%、海马77%、纹状体64%。**Cy3标记siRNA在脑实质广泛分布，配体偶联显著增强细胞摄取和敲低效果，与未偶联siRNA形成鲜明对比。**
- 在猴子中，APP靶向配体-siRNA单次IT注射60mg后，脑脊髓多个区域mRNA实现高效敲低，脊髓和脑区分布良好，细胞亚型（如星形胶质细胞）均有响应。而外周器官如肝、肾、脾，无明显基因敲低。整体而言，该平台在啮齿类和灵长类中均实现高效、持久、广谱CNS递送。
- 2026年4月大睿生物公布的一项专利（WO2026067655 A1），其CNS递送配体形式包括C12至C22等脂质及其类似物，以及多种细胞穿透肽（如RGD肽、α-螺旋线性肽、含二硫键的肽等）和特定受体配体（如TrkB、CB1、α4β1/7或SORT1）。**这表明大睿的平台能够兼容脂质、多种肽类和小分子等多种配体形式，配体靶点选择多样化，为实现高效、组织特异性的siRNA递送提供了坚实的技术基础。**

APOLLO平台分子在小鼠脑中的广泛分布



APOLLO平台分子在猴子脑中的高效基因敲低



资料来源：医药魔方，华福证券研究所

下载日志已记录，仅供内部参考

目录

- 中枢神经系统疾病：广阔市场与精准调控的核心未满足需求
- 小核酸在CNS疾病中的优势与递送挑战
  - 鞘内注射：增强脑内分布与长效滞留
  - 全身给药：靶向增强与安全改善
- CNS小核酸迈入神经退行性疾病主战场，BD浪潮蓄势待发
- 肾靶向小核酸平台稀缺，战略布局窗口期已至
- Megalin受体介导开辟肾靶向新方向，格局宽松先发优势显著
- 投资建议
- 风险提示

下载日志已记录，仅供内部参考

TfR1作为CNS递送靶点的挑战

- TfR1 是一种Ⅱ型跨膜糖蛋白，能与全铁转铁蛋白（holo-Tf）高亲和力结合，介导铁的细胞摄取，同时因其在脑毛细血管内皮细胞的高表达及快速循环特性（周期约15分钟），成为CNS递送的理想靶点。
- TfR1 由于靶点本身的问题，在递送上也存在一些挑战：

1. 抗体工程与靶向设计

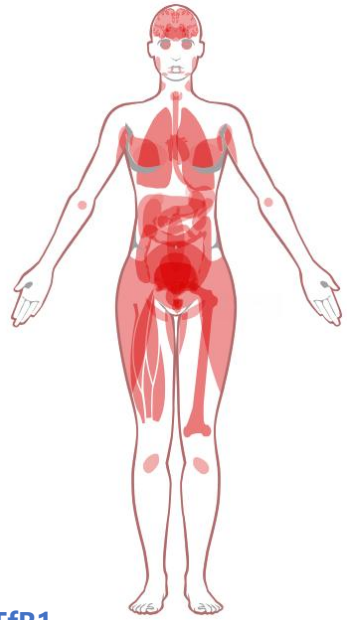
- **表达分布高度泛在导致靶向特异性差：**TfR1不仅在BBB脑毛细血管内皮细胞表达，还广泛存在于骨骼肌、心肌、肝脏及骨髓。这使得脑实质的绝对量通常远低于每克组织注射剂量的1%。这意味着基于TfR1转运的全身给药相对于鞘内给药需要更高的剂量。目前基于TfR1有神经靶向（Arrowhead TRiM™ BBB）和肌肉靶向（Avidity, AOC) 两大开发方向。需针对不同组织精细选择分子格式和表位。
- **亲和力调控以兼顾转运效率与系统暴露：**高亲和力抗体易因外周组织快速吸收而迅速清除，过低亲和力则结合效率不足。中等或较低亲和力更有利于解离并促进BBB转胞吞进入脑实质。

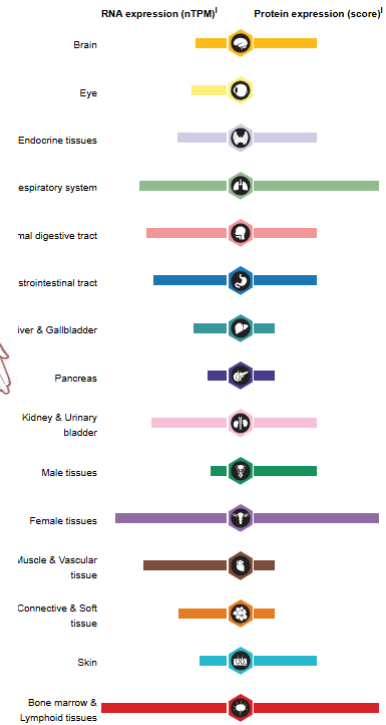
2. 机制层面的安全性隐患

- TfR1结合配体占据Tf结合表位，会竞争性损害铁稳态，尤其影响红系前体细胞。在以TfR1 为靶点的疗法的临床试验中，贫血仍然是常见的症状。

- **如何在实现高效脑部靶向的同时减少外周TfR1结合带来的脱靶和铁代谢紊乱风险，是基于TfR1全身给药路径的差异化方向。**

TfR1全身表达情况





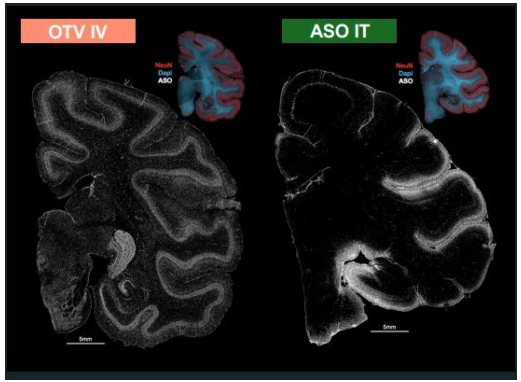
资料来源：THE HUMAN PROTEIN ATLAS，华福证券研究所

下载日志已记录，仅供内部参考

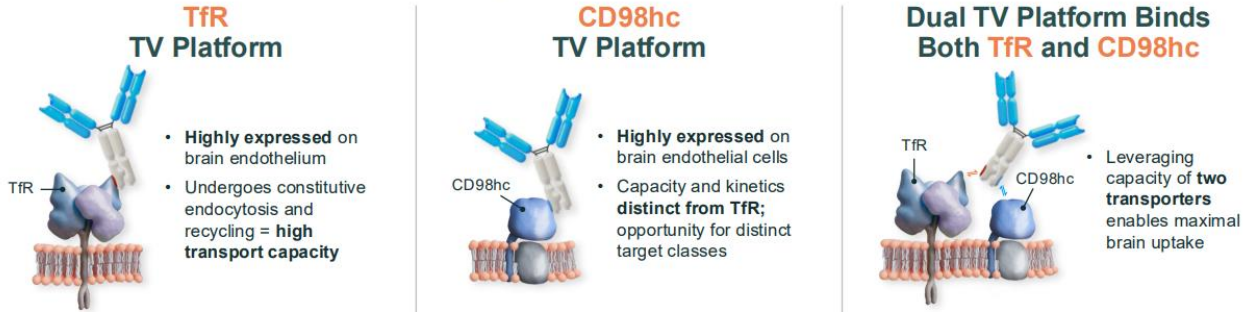
Denali TransportVehicle™（TV）平台：Fc工程化与双靶拓展

- **Denali专有TransportVehicle™（TV）平台通过工程化TfR1的Fc域偶联**，实现小核酸静脉给药下的BBB穿越与脑内递送。**通过条件性效应功能设计，可有效避免网织红细胞丢失，从而将潜在贫血风险降至最低。**
- 临床前显示，OTV在静脉注射后能够成功穿过血脑屏障，并在多个中枢神经系统区域和所有主要细胞类型（包括内皮细胞、神经元、星形胶质细胞等）中实现ASO靶基因表达的累积性和持续性抑制。在啮齿动物中给药后MAPT RNA和Tau蛋白的抑制率持续超12周。
- **OTV分子已推进临床。**DNL628（OTV:MAPT）针对阿尔茨海默病tau蛋白病理，已于2026年启动Phase 1b研究，成为公司首个进入人体的OTV项目。**预计在2027 H1有biomarker数据读出。**另一管线DNL422（OTV:SNCA）针对帕金森病α-突触核蛋白病理，目前处于IND-enabling阶段。
- **Denali的TransportVehicle™平台将从单一TfR扩展至CD98hc转运体及双靶向设计**，展现出极强的模块化能力，利用两种在脑内皮细胞上高表达且动力学互补的BBB转运体，可实现协同最大化脑摄取与更均匀的CNS分布。

OTV给药消除鞘内注射所致的CNS药物浓度梯度分布



TV平台的未来双靶拓展



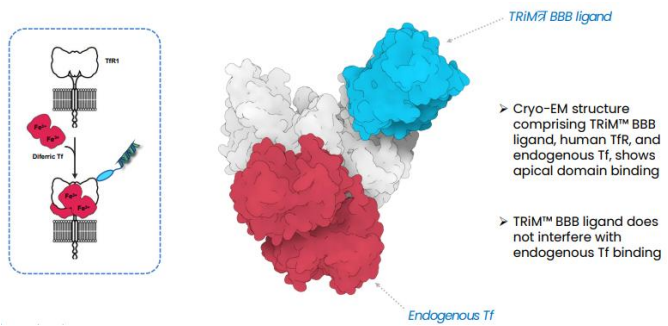
资料来源: Denali官网，华福证券研究所

下载日志已记录，仅供个人学习

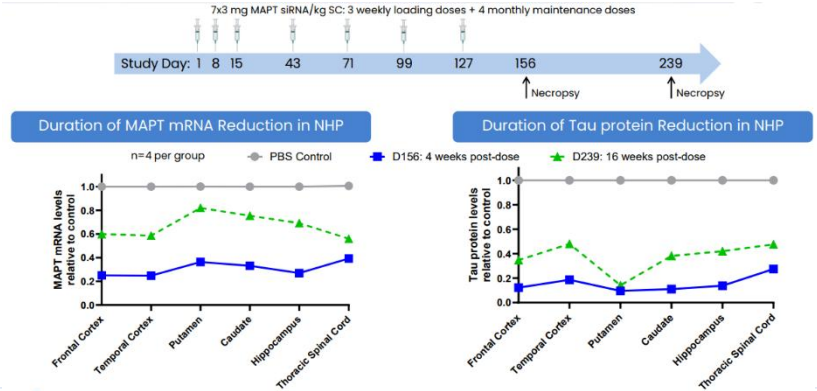
Arrowhead TRiM™ BBB平台：非竞争性TfR1靶向

- **空间位阻的规避拓宽了全身给药安全窗。**采用TfR1介导的BBB跨转是目前最主流的方式。但TfR1 本身承担着转运内源性铁离子（Diferric Tf）的核心生理功能，如果递送配体与内源性配体发生竞争，极易导致铁代谢异常的安全性风险。Arrowhead TRiM™ BBB 平台的配体-siRNA 被精准锚定在TfR1受体的特定位置，不与Tf竞争结合位点。
- **NHP模型中实现了脑实质的均一分布。**采用皮下注射（3x3mpk qw）第29天时额叶皮层、运动皮层、颞叶皮层、尾状核、壳核等各区域均实现70%-80%的MAPT mRNA敲低；深部脑结构与浅表区域的敲低水平保持一致。均一分布特性为全脑弥漫性 Tau 沉积的疾病提供疗效基础。
- **皮下重复给药展现出显著的药效持久性。**ARO-MAPT 的重复给药研究中（每周一次，三周导入 + 每月一次，维持给药4个月），停药4周后与停药16周后进行对比，靶组织的 MAPT mRNA 水平已经开始缓慢回升，但 Tau 蛋白仍保持50-60% 的抑制水平。该结果能够支撑未来每月或每季度给药方案。
- ARO-MAPT-SC-1001已正式推进至Phase 1/2a临床试验，主要终点为安全性和耐受性。**该研究已于2025年12月8日完成首例给药，初步数据将于2026年下半年公布。**

Arrowhead TRiM™平台分子设计



停药后 Tau蛋白仍保持抑制状态



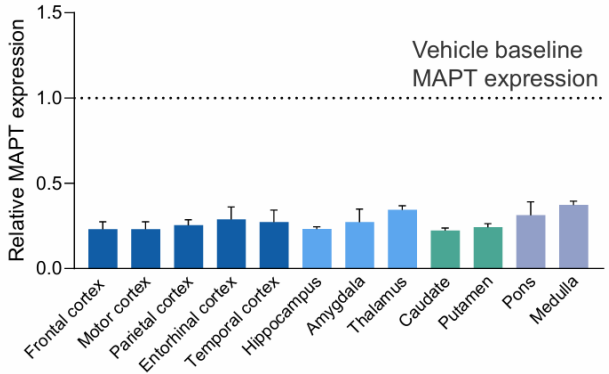
资料来源： Arrowhead官网，华福证券研究所

下载日志已记录，仅供内部参考

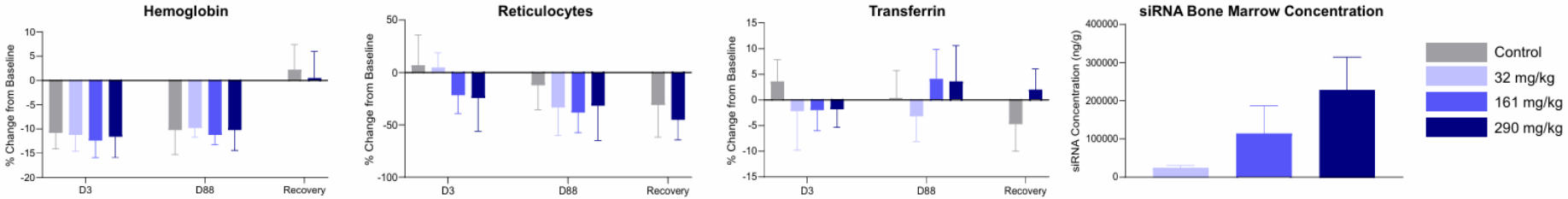
Dyne Therapeutics FORCE™平台：高剂量不扰铁稳态，安全窗口宽

- Dyne Therapeutics的FORCE™平台分子采用自主改良后的高亲和力抗TfR1 Fab片段连接小核酸，以实现小核酸的脑部递送。
- **NHP模型中实现脑实质广泛且一致的MAPT沉默：**在NHP中，通过静脉给药Conjugate 2可实现CNS广泛分布，包括深部脑区（如海马体、尾状核等）。Conjugate 2在NHP各脑区中MAPT mRNA敲低约75%，为全脑Tau病理（如阿尔茨海默症）提供坚实药效学基础。
- **NHP重复高剂量给药安全性良好，未体现无贫血风险：**在重复剂量毒理研究（Q4W给药方案，剂量最高达288mg/kg）中，骨髓暴露呈剂量依赖性增加，但未观察到骨髓毒性、血红蛋白及其他红细胞参数改变或转铁蛋白异常。网织红细胞仅在给药后出现短暂降低，随后快速恢复，整体证实平台不干扰铁稳态，支持长期高剂量重复给药的安全窗口。该安全性数据为CNS适应症的临床转化提供了关键支撑。

Conjugate 2实现脑实质广泛且一致的MAPT沉默



FORCE-siRNA不同剂量给药



资料来源：Dyne官网，华福证券研究所

下载日志已记录，仅供内部参考

目录

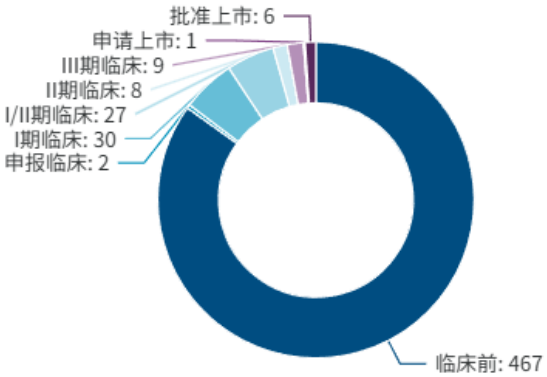
- 中枢神经系统疾病：广阔市场与精准调控的核心未满足需求
- 小核酸在CNS疾病中的优势与递送挑战
  - 鞘内注射：增强脑内分布与长效滞留
  - 全身给药：靶向增强与安全改善
- CNS小核酸迈入神经退行性疾病主战场，BD浪潮蓄势待发
- 肾靶向小核酸平台稀缺，战略布局窗口期已至
- Megalin受体介导开辟肾靶向新方向，格局宽松先发优势显著
- 投资建议
- 风险提示

下载日志已记录，仅供内部参考

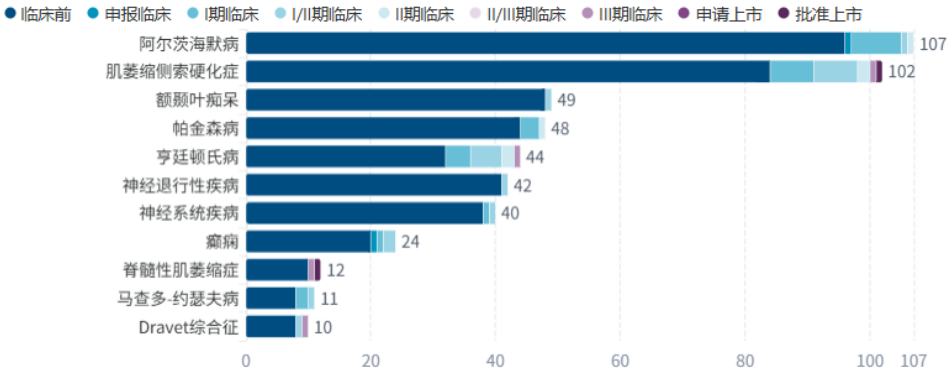
CNS小核酸研发格局：从罕见病验证走向神经退行性疾病主战场

- 目前CNS小核酸管线高度集中于临床前和早期临床阶段，该领域正处于高速成长期。
- 从已获批产品来看，小核酸药物主要集中在转甲状腺素蛋白相关家族性淀粉样多发性神经病以及肌萎缩侧索硬化等清晰致病机制的罕见病。
- **在研管线的适应症向复杂中枢神经退行性疾病扩展**，阿尔茨海默病占据主导地位，其次集中于ALS、额颞叶痴呆（FTD）及帕金森病等疾病。小核酸药物在CNS领域的研发重心正由明确靶点驱动的罕见遗传病，逐步向机制更复杂的神经退行性疾病拓展，由“验证性应用”向“核心CNS疾病”迈进。
- 靶点选择高度聚焦于各疾病的关键致病或核心病理蛋白，包括Tau、SOD1、HTT、SNCA，APP等，这些靶点对应疾病的病理发生与进展直接相关。

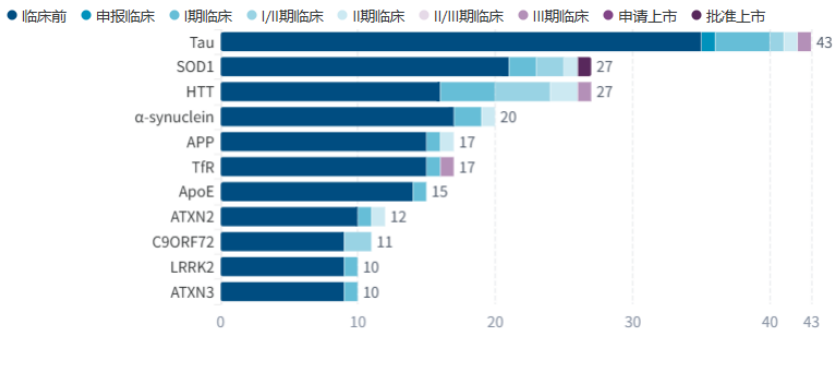
CNS领域小核酸研发阶段



CNS领域小核酸主要适应症



CNS领域小核酸主要靶点



资料来源：医药魔方，华福证券研究所

下载日志已记录，仅供内部参考

小核酸在神经退行性疾病的管线进展

适应症	药物名称	靶点	原研公司	Modality	相关适应症临床阶段
AD	mivelsiran	APP	Alnylam	siRNA	II
	NIO752	Tau	Novartis	反义疗法	I
	diranersen	Tau	Biogen / Ionis	反义疗法	I
	ARO-MAPT	Tau	Arrowhead	siRNA	I/II
ALS	ulefmersen	FUS	大冢制药 / Ionis	反义疗法	III
	BIIB105	ATXN2	Ionis	反义疗法	II
	RAG-17	SOD1	中美瑞康	siRNA疗法	II
	LTX-002	SPTLC1	Leal Therapeutics	反义疗法	I/II
	nL-TARD-001	TDP43	n-Lorem	反义疗法	I/II
PD	BIIB101	α-synuclein	Biogen / Ionis	反义疗法	II
	ALN-SNCA	α-synuclein	Alnylam	siRNA疗法	I
	LY3962681	α-synuclein	Prevail （Eli Lilly）	基因疗法；siRNA疗法	I
HD	托米那生	HTT	Roche / Ionis	反义疗法	III
	VO659	not available	Vico Therapeutics	反义疗法	I/II
	SPK-10001	HTT	Spark Tx（Roche）	基因疗法；miRNA疗法	I/II
	WVE-003	HTT	Wave	反义疗法	I/II

资料来源：医药魔方，华福证券研究所

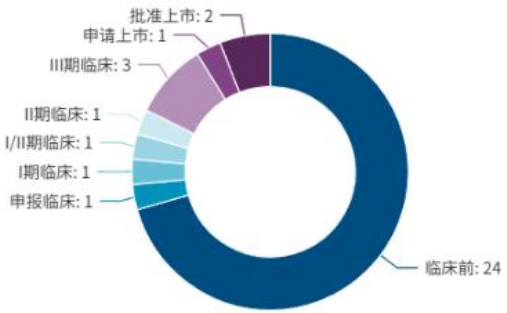
下载日志已记录，仅供内部参考

CNS小核酸交易特点：交易阶段整体前置，买方高度集中于MNC

- 从交易结构与行业演进阶段来看，小核酸在CNS领域仍处于典型的“早期平台锁定期”。小核酸获批产品在TTR以及ALS等神经疾病领域完成了小核酸这个modality的潜力验证，使得行业对小核酸在CNS方向的可行性形成一致预期。
- **CNS小核酸领域BD交易呈现两大显著特征：交易阶段整体前置，买方主体高度集中于MNC。**我们认为核心原因主要是：

1. **技术新兴，后期资产供给匮乏。** 小核酸整体仍属新兴技术领域，管线成熟度显著低于抗体、小分子等传统modality，可供交易的临床后期资产数量有限，客观上决定了交易阶段的前置分布，同时也反映出MNC对新兴技术平台的前瞻性卡位意愿。
2. **适应症扩展至复杂疾病，平台押注逻辑取代单资产逻辑。** CNS适应症正向复杂神经退行性疾病延伸，同时跨越BBB的递送技术尚未得到充分的临床验证，单一分子临床确定性较低，交易策略转向"平台能力先行、多靶点并行布局"。因此当前BD交易更多体现为对递送平台的期权式押注，而非针对单一临床后期资产的价值兑现。
3. **赛道供给稀缺，卖方市场强化早期布局紧迫性。** 全球针对神经退行性疾病的小核酸进入临床的不多，Ionis几乎垄断ASO的CNS管线，Arrowhead在RNAi CNS方向亦属凤毛麟角。稀缺的卖方格局使MNC通常选择前置锁定核心资产。

CNS领域小核酸近五年分子交易阶段



CNS领域小核酸近五年前十大交易（百万美元）

交易初始时间	转让方	受让方	
2024-11-26	Arrowhead Pharmaceuticals	Sarepta Therapeutics	11,375.0
管线汇总：多达六个新靶点; ARO-ATXN2; ARO-ATXN3; ARO-DM1; ARO-DUX4; ARO-MMP7; ARO-H...			
2023-07-28	Ionis Pharmaceuticals	AstraZeneca	3,620.0
管线汇总：依普隆特生			
2021-12-07	Ionis Pharmaceuticals	AstraZeneca	3,585.0
管线汇总：依普隆特生			
2025-04-06	ABL Bio	GSK	2,701.1
管线汇总：Grabody-B 平台技术			
2025-09-02	Arrowhead Pharmaceuticals	Novartis	2,200.0
管线汇总：ARO-SNCA; 用于额外合作目标的RNAi分子			
2025-05-27	City Therapeutics	Biogen	1,046.0
管线汇总：CNS diseases RNAi program			
2022-01-10	Stoke Therapeutics	Acadia Pharmaceuticals	967.0
管线汇总：SYNGAP1 ASO; SYNGAP1 TANGO ASO; MECP2 TANGO ASO			
2024-06-03	QurAlis	Eli Lilly	622.0
管线汇总：其他靶向UNC13A的化合物; QRL-204			
2023-09-25	AcuraStem	Takeda Pharmaceuticals	580.0
管线汇总：其他PIKFYVE项目; AS-202			
2025-02-18	Stoke Therapeutics	Biogen	550.0
管线汇总：zorevunersen; 靶向SCN1A的ASO产品			

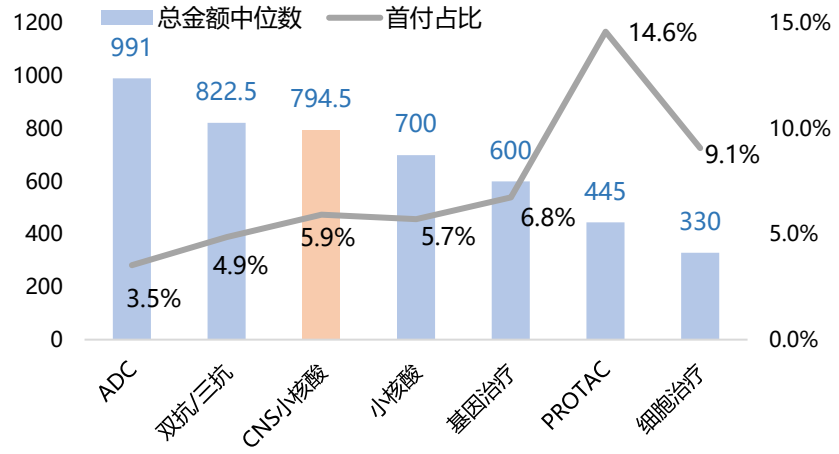
资料来源：医药魔方，华福证券研究所

下载日志已记录，仅供内部参考

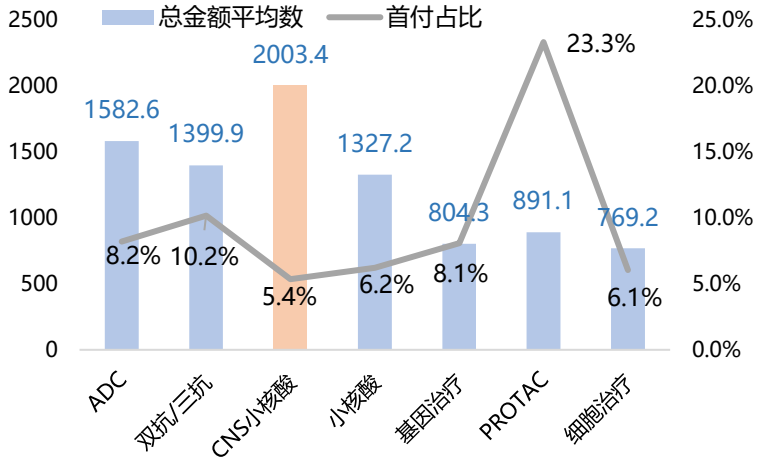
CNS小核酸交易特点：更高的风险溢价，优质资产享超额议价空间

- **CNS小核酸整体交易定价具备更高风险溢价。**与同属新兴模态的PROTAC、细胞治疗、基因治疗相比，小核酸的总交易金额具有明显优势。但其首付款占比处于中低水平，交易结构更偏向“后置付款+里程碑驱动” 反映买家对于CNS小核酸给予更高的风险溢价，对CNS小核酸的平台潜力持长期乐观态度，同时以低首付比减低早期风险。
- **CNS小核酸交易呈现典型“头部驱动型BD”特征，优质平台更易催生超大额交易。**从自身数据看，CNS小核酸交易金额中位数略高于小核酸整个行业，平均值显著高于小核酸整体与其他modality。交易高度依赖少数超大额交易拉动，而非均匀分布的中型合作，如Arrowhead与Sarepta的多项目百亿美元合作。这一特征与小核酸领域整体优质供给有限、头部平台集中度较高直接相关。**优质的小核酸平台资产更容易做出“超级大单”。**
- **CNS小核酸资产已接近成熟modality的基础定价区间。**从对极端值不敏感的中位数看，CNS小核酸仍然维持相对较高的定价水平，金额已接近第一梯队的成熟资产。在平台供给稀缺的背景下，即使非头部产品也会被抬升至接近成熟modality的BD估值。

CNS领域小核酸近五年交易金额中位数（百万美元）



CNS领域小核酸近五年交易金平均数（百万美元）



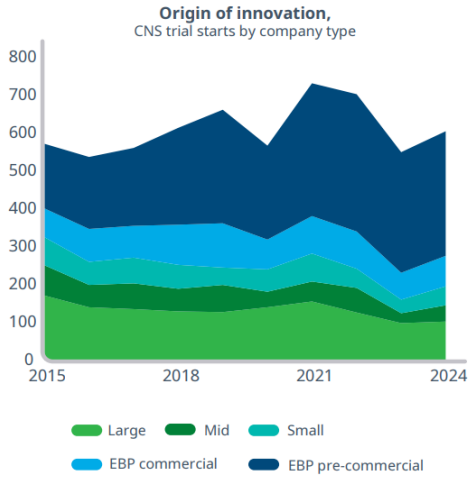
资料来源：医药魔方，华福证券研究所

下载日志已记录，仅供内部参考

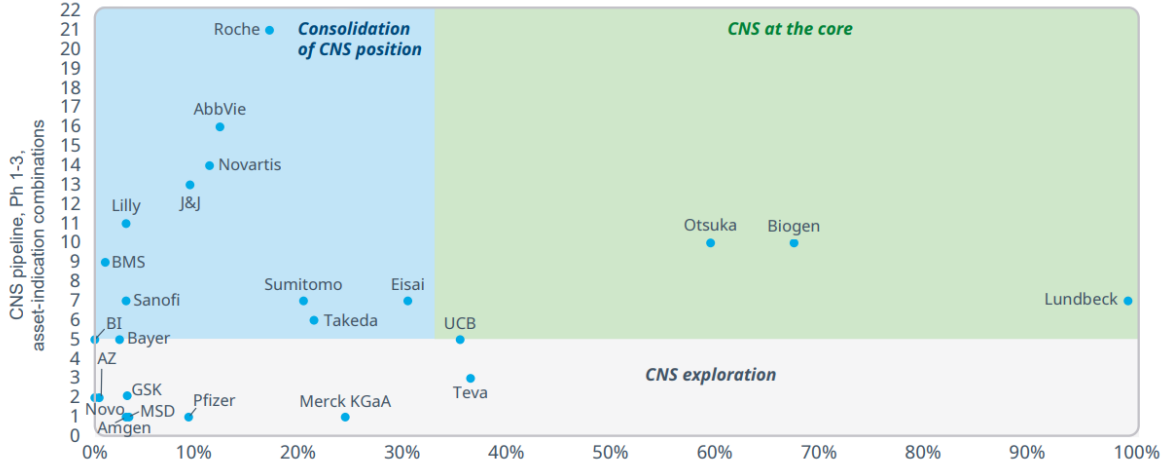
CNS小核酸需求侧潜力深厚，BD浪潮蓄势待发

- **CNS领域竞争格局呈现明显分层：**以CNS为主要研发方向的Biogen、Lundbeck、Otsuka市场份额高，而诺华，罗氏等大型MNC管线数量庞大但CNS收入占比仍低，正处于加速卡位的进攻窗口期。
- 作为CNS领域的老牌专科玩家，Biogen早在2012年就与Ionis的长期战略合作，以防守性的BD逻辑对小核酸平台的持续押注。相比之下，诺华的小核酸布局则更具进攻色彩，2025年与Arrowhead达成22亿美元合作，布局皮下递送CNS小核酸，尝试以新modality在神经领域实现弯道超车。但目前在CNS小核酸BD层面有实质性动作的大型MNC仍屈指可数，其余玩家只有初步的平台合作布局。**整体需求侧的支付意愿尚未得到充分释放。**
- **CNS小核酸BD浪潮蓄势待发：**需求端战略诉求明确而内部自研能力有限，供给端优质平台资产稀缺，随着AD、ALS、PD等适应症的siRNA/ASO资产陆续进入临床中后期、PoC数据密集披露，BD爆发窗口已在临近，率先完成平台卡位及管线进展较快的Biotech将享有显著议价优势。

Biotech贡献更多的CNS管线



CNS领域主要玩家与后来者



资料来源：IQVIA，Citeline Trialtrove; IQVIA Institute, Jan 2025; Global Trends in R&D report 2025; IQVIA PharmaDeals Jul 2025，IQVIA EMEA Thought Leadership; IQVIA Analytics Link; IQVIA MIDAS MAT Q1 2025. 华福证券研究所

下载日志已记录，仅供内部参考

目录

- 中枢神经系统疾病：广阔市场与精准调控的核心未满足需求
- 小核酸在CNS疾病中的优势与递送挑战
  - 鞘内注射：增强脑内分布与长效滞留
  - 全身给药：靶向增强与安全改善
- CNS小核酸迈入神经退行性疾病主战场，BD浪潮蓄势待发
- 肾靶向小核酸平台稀缺，战略布局窗口期已至
- Megalin受体介导开辟肾靶向新方向，格局宽松先发优势显著
- 投资建议
- 风险提示

下载日志已记录，仅供内部参考

肾脏疾病市场空间广阔，小核酸靶向药物潜力凸显

- **全球siRNA/RNAi治疗市场正处于爆发式增长的前夜。**2025年，siRNA药物市场规模已达约35亿美元，而整体RNAi治疗市场规模则接近52亿美元。在已获批药物持续放量、新适应症持续拓展的双重驱动下，该市场预计将以约19%的复合年均增长率高速扩张，至2030年突破124亿美元。
- **肾脏疾病市场规模大，未满足需求突出。**当前肾脏疾病的主要治疗方案以小分子药物为主。小分子药物全身给药容易伴随明显的脱靶效应和全身副作用，限制了治疗窗和长期疗效。
- **小核酸长效性革新慢病治疗。**肾靶向小核酸药物可实现药物在肾脏的高效富集，降低全身暴露风险，大幅改善治疗安全性。此外，小核酸的长效作用特性，**非常契合慢性肾脏疾病需要长期管理的特点，**有望为患者提供更安全、更持久的疾病治疗方案。

疾病领域	2033全球市场规模（预估）	现有标准疗法
慢性肾脏病（CKD）	~$246.2亿	ACEi/ARB SGLT2i（恩格列净/达格列净） 非甾体MRA ESAs（促红素）
糖尿病肾病	~$47.7亿	ACEi/ARB（一线） SGLT2i（达格列净/恩格列净） 非甾体MRA（finerenone/Kerendia） GLP-1 RA（semaglutide）
IgA肾病	~$36.3亿	双胍类、磺脲类、格列奈类、SGLT2抑制剂，RASi，盐皮质激素受体拮抗剂等
高尿酸血症/痛风	~$58.4亿	别嘌醇/非布司他 促尿酸排泄药（苯溴马隆/丙磺舒） 秋水仙碱/NSAIDs/糖皮质激素
多囊肾病	~$27.2亿	托伐普坦 ACEi/ARB（控制血压）

资料来源：CMI，market research future，丁香园内分泌时间，丁香园内肾脏时间，梅斯医学，糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南，原发性IgA肾病管理和治疗中国专家共识，华福证券研究所

下载日志已记录，仅供内部参考

国内肾病相关小核酸以IgA肾病为主战场，补体C3/CFB靶点高度集中

药物名称	靶点	原研公司	最高临床阶段	适应症及阶段
RG002C0106	C3	炫景生物	II期临床	II期临床：IgA肾病 I期临床：肾病；慢性 肾病 申报临床：溶血尿毒 综合症；阵发性睡眠性血红蛋白尿症
BW-40202	CFB	舶望制药	II期临床	II期临床：IgA肾病；阵发性睡眠性血红蛋白尿症 申报临床：肾病
SGB-9768	C3	圣因生物	II期临床	II期临床：IgA肾病；C3肾小球病；免疫复合物介导的 膜增生性肾小球肾炎 I期临床：免疫相关疾病 临床前：干性年龄相关性黄斑变性
VSA012	CFB	维亚臻生物 (Arrowhead)	II期临床	II期临床：狼疮性肾炎； IgA肾病；阵发性睡眠性血红蛋白尿症； C3肾小球病；免疫复合物介导的膜增生性肾小球肾炎
沃托司兰	factor XI	瑞博生物	II期临床	II期临床：稳定性 冠心病 I期临床：深静脉 血栓；终末期 肾病 申报临床：房 颤；卒中
RBD7007	C5	瑞博生物	I期临床	I期临床：IgA肾病
FB7013	MASP2	前沿生物	I期临床	I期临床：IgA肾病
SYH2061	C5	石药集团	I期临床	I期临床：肾病 申报临床：免疫相关疾病； IgA肾病
SGB-3383	CFB	圣因生物	I期临床	I期临床：肾病 申报临床：IgA肾病；阵发性睡眠性血红蛋白尿症； C3肾小球病；非典型溶血尿毒综合征
ADX-038	CFB	元羿生物	申报临床	申报临床：IgA肾病；C3肾小球病；免疫复合物介导的膜增生性肾小球肾炎

资料来源： 医药魔方，华福证券研究所

下载日志已记录，仅供内部参考

境外肾靶向核酸管线聚焦相同通路，但进度更快、靶点更多元

药物名称	靶点	原研公司	最高临床阶段	适应症及阶段
lumasiran	HAO1	Alnylam; Dicerna (Novo Nordisk)	批准上市	批准上市：高草酸尿症 II期临床：肾结石
nedosiran	LDHA	Alnylam; Dicerna (Novo Nordisk)	批准上市	批准上市：高草酸尿症 II期临床：终末期肾病
cemdisiran	C5	Alnylam; Regeneron	申请上市	申请上市：重症肌无力 III期临床：PNH；地图样萎缩 II期临床：溶血尿毒综合症；IgA肾病
teprasiran	p53	Quark (SBI Biotech); Alnylam（无权益）	III期临床	III期临床：肾移植后功能延迟恢复（Inactive）；急性肾损伤（Inactive）
赛法色生	CFB	Roche; Ionis	III期临床	III期临床：IgA肾病 II期临床：地图样萎缩
ARO-CFB	CFB	Arrowhead Pharmaceuticals	I/II期临床	I/II期临床：肾病 I期临床：IgA肾病
ARO-C3	C3	Arrowhead Pharmaceuticals	I/II期临床	I/II期临床：IgA肾病；C3肾小球病 I期临床：PNH
opemalirsen	ApoL1	AstraZeneca; Ionis（无权益）	II期临床	II期临床：肾病 I期临床：慢性肾病
lademirsen	miR-21	Genzyme (Sanofi); Regulus	II期临床	II期临床：遗传性肾炎
ALXN2030	C3	Alexion (AstraZeneca)	II期临床	II期临床：肾移植排斥；抗体介导排斥 I期临床：肾病
ADX-038	CFB	Adarx Pharmaceuticals	II期临床	II期临床：肾病；IgA肾病；C3肾小球病；地图样萎缩；IC-MPGN
fesomersen	factor XI	Ionis; Bayer（无权益）	II期临床	II期临床：血栓性疾病；终末期肾病 I期临床：VTE

资料来源： 医药魔方，华福证券研究所

下载日志已记录，仅供内部参考

小核酸在肾病领域BD尚处早期阶段，后续合作空间广阔

日期	转让方	受让方	首付款($M)	里程碑付款($M)	靶点	技术类型	适应症	药物名称
2025-12-18	CAMP4	GSK	17.5	—	未披露	反义疗法	神经退行性疾病; 肾病	RAP Platform ASO candidates
2023-05-15	Chinook	Ionis	—	—	未披露	反义疗法	慢性肾病	ASO therapy
2023-05-14	大睿生物	康诺亚	—	—	MASP2	siRNA疗法	IgA肾病; 肾炎	RNK288
2023-03-09	Alnylam	Medison Pharma	—	—	HAO1 / ALAS1 / TTR	siRNA疗法	高草酸尿症;肾结石 / 肝性卟啉症 / 转甲状腺素蛋白淀粉样变	lumasiran; givosiran; patisiran
2022-07-11	Ionis	Roche	—	—	CFB	反义疗法	地图样萎缩; 年龄相关性黄斑变性; IgA肾病	赛法色生(IONIS-FB-LRx)
2020-04-06	Dicerna	Alnylam	—	—	A1AT / LDHA	siRNA疗法	α1-抗胰蛋白酶缺乏症 / 终末期肾病;高草酸尿症	belcesiran; nedosiran
2020-04-06	Alnylam	Dicerna	—	—	A1AT / HAO1	siRNA疗法	α1-抗胰蛋白酶缺乏症 / 高草酸尿症;肾结石	ALN-AAT02; lumasiran
2018-11-06	Regulus	Genzyme(赛诺菲)	7	47	miR-21	反义疗法	遗传性肾炎(Alport综合征)	lademirsen
2018-10-10	Ionis	Roche	75	759	CFB	反义疗法	地图样萎缩; 年龄相关性黄斑变性; IgA肾病	赛法色生(IONIS-FB-LRx)
2018-02-20	Ionis	AstraZeneca	30	330	ApoL1	反义疗法	慢性肾病; 肾病	opemalirsen
2017-02-14	Ionis	Bayer	100	185	Factor XI	反义疗法	慢性肾衰竭; 终末期肾病; 血栓性疾病	fesomersen(BAY 2306001)

资料来源：医药魔方，华福证券研究所

下载日志已记录，仅供内部参考

目录

- 中枢神经系统疾病：广阔市场与精准调控的核心未满足需求
- 小核酸在CNS疾病中的优势与递送挑战
  - 鞘内注射：增强脑内分布与长效滞留
  - 全身给药：靶向增强与安全改善
- CNS小核酸迈入神经退行性疾病主战场，BD浪潮蓄势待发
- 肾靶向小核酸平台稀缺，战略布局窗口期已至
- Megalin受体介导开辟肾靶向新方向，格局宽松先发优势显著
- 投资建议
- 风险提示

下载日志已记录，仅供内部参考

全球肾靶向递送平台仍处早期阶段，稀缺性凸显平台战略价值

- 目前国内肾病管线以肝靶向抑制补体为主，肾脏直接靶向布局仍较少。
- **Megalin受体介导的近端肾小管递送是当前最主流的开发方向**，Judo Bio、必贝特等企业均围绕Megalin受体构建肾脏递送平台。
- 竞争格局层面，Regulus通过化学修饰实现肾脏天然富集，无需特异性配体，farabursen已完成Ⅰ期临床，是目前进展最快的肾靶向核酸资产。其余各公司平台及管线均处于临床前阶段，核心竞争壁垒仍在于配体-受体结合亲和力及体内递送效率的验证数据。
- 值得注意的是，目前Alnylam、Arrowhead、Ionis等全球主流核酸药物公司尚未在肾脏直接靶向递送领域建立起成熟的专属平台。该细分领域目前竞争格局相对宽松，尚未进入高度拥挤阶段，为专注肾靶向技术的创新型Biotech提供了率先突破、脱颖而出的重要窗口期。

主要肾靶向递送平台技术路线及管线进展梳理

公司	平台/管线名称	靶向机理	靶向受体	靶向配体	靶细胞	相关管线	管线进展
Judo Bio	STRIKE	受体靶向	Megalin受体	氨基糖苷类，多粘菌素，维生素，多肽	近端小管上皮细胞	/	/
必贝特	POC肾脏平台	受体靶向	Megalin受体	多肽	近端小管上皮细胞	BEBT-730（高尿酸血症与痛风）BEBT-733（慢性肾病）BEBT-738（糖尿病及糖尿病肾病）	临床前
瑞博生物	RiboPepSTAR	受体靶向	/	多肽	近端小管上皮细胞	SR150（慢性肾病）	临床前
炫景生物	LICOD	受体靶向	Megalin受体或利钠肽受体	多肽	/	RG021,RG023	临床前
Regulus	/	化学修饰实现肾富集	/	/	囊肿上皮细胞	Farabursen（多囊肾病）	Ⅰ期完成
Purespring Therapeutics	GlomThera	腺相关病毒递送	/	/	足细胞	/	I/II

数据来源：Judo专利（WO2023183628A9），必贝特专利（WO2026037285），炫景官网，炫景专利（WO2025228156），瑞博小核酸公众号，瑞博专利（CN 120227471 A），Nat Commun, 2025, 16, 10762，Purespring Therapeutics官网，华福证券研究所

下载日志已记录，仅供内部参考

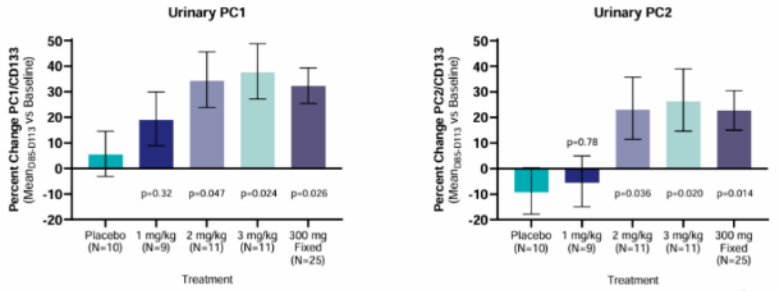
Farabursen：肾脏优先分布的RNA疗法验证靶向治疗潜力

- **Regulus的Farabursen是目前进展最快的具有明确肾脏靶向特征的核酸药物**，用于治疗常染色体显性多囊肾病（ADPKD）。Regulus 的第一代肾靶向产品 RGLS4326 来源于其 miR-17 反义寡核苷酸库筛选，是一条**经磷硫代骨架及多种糖环修饰的 9-nt 反义寡核苷酸**，可在体内有效结合并抑制 miR-17，提升 PKD1/PKD2（PC1/PC2）水平，从而抑制囊肿生长。
- **RGLS4326 显示出对正常及多囊肾组织的优先分布特征，其设计未依赖 GalNAc 或已知受体偶联策略，而是通过其分子理化性质实现肾脏暴露富集。**第二代核心分子RGLS8429（Farabursen）是在第一代基础上将3′端鸟嘌呤替换为腺嘌呤，从而避免了 CNS 相关毒性。RGLS8429 在保持原有肾脏暴露与药效优势的同时，显著提升了安全性窗口。
- **RGLS8429 已在 ADPKD 患者中完成 1b期 多剂量递增研究。**Farabursen 在高风险 ADPKD 目标人群中显示出明确的机制活性，显著提升尿液 PC1/PC2 水平，300 mg 固定剂量即可实现接近最大化的机制抑制效果。未发现安全性或耐受性问题，总体耐受良好、无与治疗相关的严重不良事件。**目前正在规划 II/III 期注册试验。**
- **诺华于 2025 年以17亿美元收购 Regulus。**该交易不仅补强了诺华在遗传性肾病和 RNA 靶向治疗领域的布局，也从侧面验证了 Regulus 在肾脏靶向小核酸设计与 miRNA 治疗策略上的平台价值。

Farabursen 的肾/肝暴露比支持其肾脏优先分布特性

Tissue	Test Article	Dose (mg/kg)	T_{max}	C_{max}*	AUC_{last}**	$T_{1/2}$	Kidney-to-Liver Ratio	
							by C_{max}	by AUC_{last}
Plasma	RGLS4326	30	1 h	32	95.3	2.9 h	-	-
	RGLS8429	30	1 h	26	86.9	2.6 h	-	-
Kidney	RGLS4326	30	8 h	54	395	9.4 d	11.3	23.9
	RGLS8429	30	8 h	53	447	9.9 d	10.2	22.6
Liver	RGLS4326	30	1 h	4.8	16.5	4.7 d	-	-
	RGLS8429	30	1 h	5.2	19.8	6.2 d	-	-

Farabursen的有效提升PC1/PC2水平



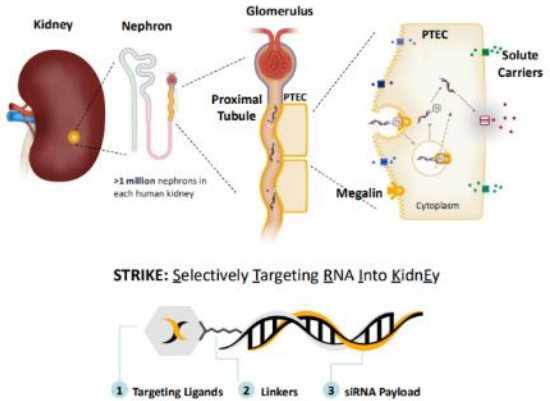
资料来源：Valencia, T. et al. Nat Commun, 2025, 16, 10762，医药魔方，华福证券研究所

下载日志已记录，仅供内部参考

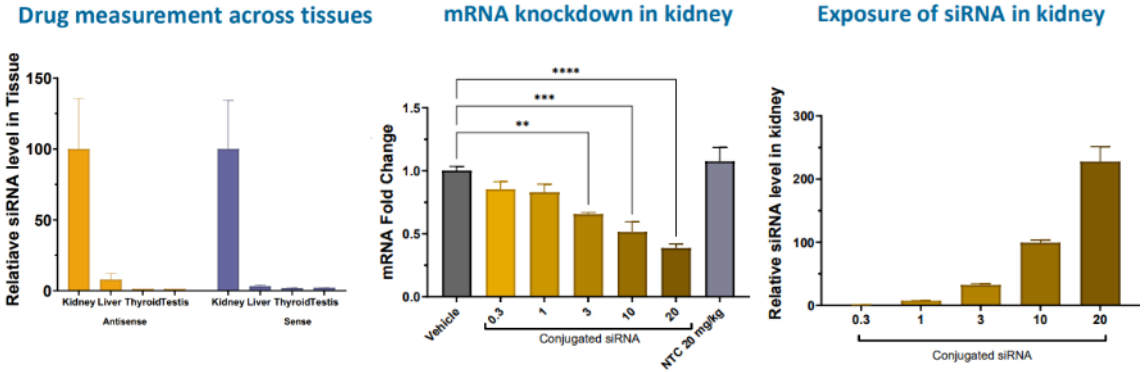
Judo Bio STRIKE平台：Megalin受体介导的肾脏靶向siRNA递送策略

- **Judo Bio 的 RNA 肾脏靶向核心平台 STRIKE（Selectively Targeting RNA Into KidnEye）是首个利用 Megalin 受体介导的内吞机制，将配体-siRNA 偶联物特异性递送至肾脏近端小管上皮细胞（PTEC）并实现靶基因沉默的递送平台。**
- Megalin 是一种在 PTEC 顶端侧高度表达的细胞表面内吞受体，具有快速内化、低降解率、高循环利用率等特点，使其成为配体-siRNA 偶联物胞内递送的理想入口。**STRIKE 平台的策略即将 megalin 结合配体与 siRNA 通过连接子偶联，借助 PTEC 顶端侧内吞机制实现高效胞内递送。目前，STRIKE 平台分子仍处于临床前开发阶段。**
- Megalin-STRIKERs 已成功从啮齿动物推进至非人灵长类，并实现了从靶基因沉默到功能性药效的完整转化。在两个物种中，Megalin-STRIKERs 均特异性地分布于 PTEC。在非人灵长类中，单次注射 Megalin-STRIKERs 可使靶基因敲低约 70%，且效果持续长达 2 个月。在小鼠和非人灵长类中均未观察到不良反应，血液学及血清化学参数无显著变化，肾损伤标志物亦无升高。

Megalin-STRIKERs分子机理



Megalin-STRIKERs在肾脏中特异性积累并表现出高效的基因敲低



资料来源：2025 ASN，Judo Bio官网，华福证券研究所

下载日志已记录，仅供内部参考

必贝特POC肾脏平台：LRP2(Megalin)介导的肾脏精准递送

- **必贝特的POC肾靶向平台采用LRP2多肽配体引导siRNA特异性靶向肾脏，靶向原理与Judo Bio相同**
  - **靶向多肽LPR2（也称为Megalin）配体**通过引入D-氨基酸、非天然氨基酸修饰以及各种环化修饰，极大提升了多肽在血液中的蛋白酶抗性。
  - 该平台还拓展了双/三多肽链并联连接siRNA的新结构，确保其对LRP2受体的极高亲和力。
  - 连接的siRNA正义链和反义链上均进过广泛的氟代（2'-F）和甲氧基代（2'-OMe）修饰，以逃避宿主免疫识别并抵抗核酸酶降解。

- **示例分子A1-22多肽递送的siRNA具有高度特异的肾脏靶向性。**相比于裸siRNA，连接特定多肽后肾脏富集提升约10倍。小鼠静脉注射后第10天，肾脏中仍维持极高的siRNA富集水平。**在肝、心脏、脑等组织器官中，siRNA反义链的含量低于定量下限。极高的肾靶向性意味着全身给药递送的安全性，这也是靶向递送平台成立的最核心先决条件。**

- **在高尿酸血症和慢性肾贫血小鼠模型中，必贝特POC分子均展示出优异的疗效。**在慢性肾贫血小鼠中，单剂量单次注射肾靶向POC分子即可达到与每天连续注射（35天）阳性药物罗沙司他(Roxadustat)相当的疗效。证明siRNA药物单次给药维持疗效的优势，在临床上具有更好的依从性。

- **非人灵长类模型中同样能够实现高效基因沉默。**在食蟹猴上采用20 mg/kg皮下注射评估靶向SGLT2的POC分子，给药后14天，核心化合物 BEBT-P26014 成功将食蟹猴SGLT2 RNA 残余量降低至 28.68%（敲低71.32%）。非人灵长类模型中的强效沉默标志着该肾靶向POC平台已具备推向临床IND的重要技术依据。

必贝特肾脏靶向多肽-siRNA具有极强的肾脏选择性

小鼠组织	A1-40-Q16-12006.2-2 组小鼠中 12006AM2 含量（ng/g）	A1-22-Q16-12006.2-2 组小鼠中 12006AM2 含量（ng/g）
肾脏	14513.445	11912.23
肝脏	568.345	ND
脾	487.955	ND
肺	ND	ND
前列腺	ND	ND
心脏	ND	ND
胃	ND	ND
小肠	ND	ND
胰腺	ND	ND
胸腺	ND	ND
脑	ND	ND
膀胱	ND	ND

单剂量注射肾靶向多肽-siRNA显著改善慢性肾贫血

分组	RBC (10^12/L)	HGB (g/L)	HCT (%)
空白组	9.71±0.07	144.00±0.41	44.85±0.10
模型组	8.15±0.18	117.50±2.60	37.38±0.79
模型组+ Roxadustat	8.71±0.25	131.50±5.06	40.98±1.47
模型组+ BEBT-P90001	8.57±0.07	126.25±1.11	40.48±0.41
模型组+ BEBT-P90003	8.95±0.18	131.80±2.58	40.70±0.67

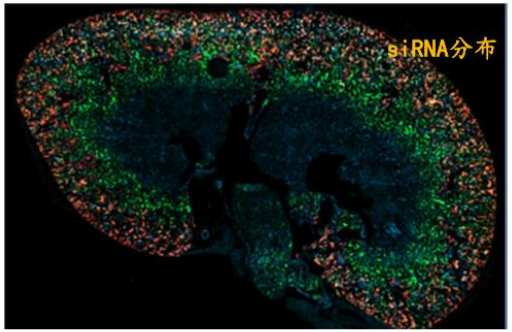
资料来源： 必贝特专利（WO2026037285），华福证券研究所

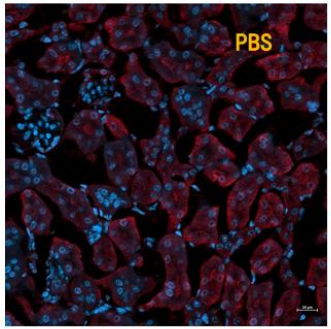
瑞博生物：RiboPepSTAR™多肽偶联平台实现跨物种肾脏靶向递送

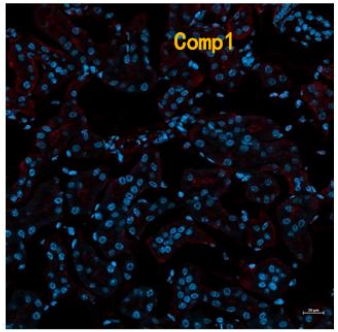
下载日志已记录，仅供内部参考

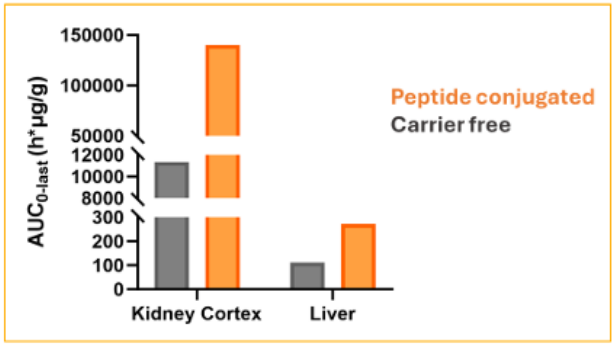
- **瑞博生物RiboPepSTAR™平台同样基于多肽偶联，**实现siRNA的肾脏特异性靶向递送。临床前研究数据显示，该递送系统在啮齿类动物至非人灵长类动物（NHP）的跨物种模型中，均实现了近端肾小管细胞的特异性摄取，目标基因沉默效率最高可达 80%。此外，在 2 型糖尿病和CKD啮齿类动物模型中，对肾脏组织中的相关目标基因实现高效特异性沉默的同时，还观察到相应药效指标的显著改善。
- 在递送效率方面，**瑞博RiboPepSTAR™平台分子实现了数百倍的肾肝比**，高效的精准递送为该平台分子奠定了全身安全性基础。
- 公司目前已推出针对慢性肾病的肾靶向小核酸管线（SR150），正处于临床前研究阶段。

RiboPepSTAR™平台分子表现出优异的肾靶向率









资料来源：瑞博生物官网，华福证券研究所

下载日志已记录，仅供内部参考

炫景生物：LICOD平台多肽偶联实现肾脏靶向

- **炫景生物LICOD平台：LICOD平台围绕Megalin受体或利钠肽受体构建多肽配体**，通过多肽偶联实现小核酸的肾脏递送。已公布RG021、RG023等临床前分子。
- 在小鼠实验中，多肽缀合物在肾脏具有更高的抑制活性，无配体裸siRNA在肾脏几乎无活性；心脏、肝脏、十二指肠等非肾组织均无靶基因抑制效果，肾脏选择性明确。
- 器官分布规律上，**LICOD平台分子在肾皮质和髓质均有一定的靶基因抑制作用，且在肾皮质表现出更好的抑制效果。**
- 在早期专利中进一步披露了以URAT1为靶点的食蟹猴（NHP）体内实验，目标基因抑制率为63.1%，初步完成近端小管靶向在灵长类的跨物种验证。

炫景生物LICOD平台肾靶向效率

组别	肾皮质		肾髓质		心脏		肝脏		十二指肠	
	抑制率平均值%	STDEV	抑制率平均值%	STDEV	抑制率平均值%	STDEV	抑制率平均值%	STDEV	抑制率平均值%	STDEV
PBS	0.00	9.29	0.00	16.46	0.00	12.22	0.00	7.24	0.00	9.46
RZ899056	36.57	16.11	9.23	17.94	0.94	17.16	1.38	14.30	-17.61	35.00
RZ899103	50.33	8.39	15.99	14.89	2.37	15.17	2.33	7.84	3.24	23.27

资料来源：炫景生物专利（WO2025228156），华福证券研究所

下载日志已记录，仅供内部参考

目录

- 中枢神经系统疾病：广阔市场与精准调控的核心未满足需求
- 小核酸在CNS疾病中的优势与递送挑战
  - 鞘内注射：增强脑内分布与长效滞留
  - 全身给药：靶向增强与安全改善
- CNS小核酸迈入神经退行性疾病主战场，BD浪潮蓄势待发
- 肾靶向小核酸平台稀缺，战略布局窗口期已至
- Megalin受体介导开辟肾靶向新方向，格局宽松先发优势显著
- **投资建议**
- 风险提示

下载日志已记录，仅供内部参考

投资建议

建议关注：瑞博生物、必贝特、Alnylam、Arrowhead

下载日志已记录，仅供内部参考

目录

- 中枢神经系统疾病：广阔市场与精准调控的核心未满足需求
- 小核酸在CNS疾病中的优势与递送挑战
  - 鞘内注射：增强脑内分布与长效滞留
  - 全身给药：靶向增强与安全改善
- CNS小核酸迈入神经退行性疾病主战场，BD浪潮蓄势待发
- 肾靶向小核酸平台稀缺，战略布局窗口期已至
- Megalin受体介导开辟肾靶向新方向，格局宽松先发优势显著
- 投资建议
- 风险提示

下载日志已记录，仅供个人学习

风险提示

- **CNS适应症临床终点复杂，试验周期长。** 阿尔茨海默病、帕金森病、ALS等神经退行性疾病的临床终点设计复杂，生物标志物与功能性终点的相关性尚存争议，历史上已有多款CNS药物在晚期临床折戟。小核酸进入该领域时间较短，临床验证周期长，存在长期资本占用与研发失败的双重风险。
- **肾靶向平台跨物种验证数据尚不充分。** 目前国内主要肾靶向平台（必贝特、瑞博生物、炫景生物等）均处于临床前阶段，NHP数据积累有限，部分平台的跨物种递送效率与安全性尚未得到充分验证。从临床前到IND申报，仍需完成系统性毒理、药代及给药方案优化等大量工作，进度存在不及预期的可能。
- **BD进展不及预期风险。** 当前CNS与肾脏靶向小核酸BD交易高度依赖PoC数据催化，若临床数据读出时间延迟、数据质量低于预期，或MNC战略优先级发生调整，均可能导致相关标的合作洽谈进程放缓，影响公司现金流。
- **竞争格局快速变化风险。** 肝外递送赛道目前仍处于相对早期阶段，若Alnylam、Arrowhead、Ionis等全球头部平台加速布局CNS或肾脏靶向，或通过大额收购快速卡位，现有格局可能迅速改变，对国内尚处临床前阶段的平台企业形成较大竞争压力。同时，基因治疗、新型小分子等替代modality若取得重大突破，也可能对小核酸形成一定替代威胁。

下载日志已记录，仅供内部参考

分析师声明及一般声明

分析师声明

本人具有中国证券业协会授予的证券投资咨询执业资格并注册为证券分析师，以勤勉的职业态度，独立、客观地出具本报告。本报告清晰准确地反映了本人的研究观点。本人不曾因，不因，也将不会因本报告中的具体推荐意见或观点而直接或间接收到任何形式的补偿。

一般声明

华福证券股份有限公司（以下简称“本公司”）具有中国证监会许可的证券投资咨询业务资格。本报告仅供本公司的客户使用。本公司不会因接收人收到本报告而视其为客户。在任何情况下，本公司不对任何人因使用本报告中的任何内容所引致的任何损失负任何责任。

本报告的信息均来源于本公司认为可信的公开资料，该等公开资料的准确性及完整性由其发布者负责，本公司及其研究人员对该等信息不作任何保证。本报告中的资料、意见及预测仅反映本公司于发布本报告当日的判断，之后可能会随情况的变化而调整。在不同时期，本公司可发出与本报告所载资料、意见及推测不一致的报告。本公司不保证本报告所含信息及资料保持在最新状态，对本报告所含信息可在不发出通知的情形下做出修改，投资者应当自行关注相应的更新或修改。

在任何情况下，本报告所载的信息或所做出的任何建议、意见及推测并不构成所述证券买卖的出价或询价，也不构成对所述金融产品、产品发行或管理人作出任何形式的保证。在任何情况下，本公司仅承诺以勤勉的职业态度，独立、客观地出具本报告以供投资者参考，但不就本报告中的任何内容对任何投资做出任何形式的承诺或担保。投资者应自行决策，自担投资风险。

本报告版权归“华福证券股份有限公司”所有。本公司对本报告保留一切权利。除非另有书面显示，否则本报告中的所有材料的版权均属本公司。未经本公司事先书面授权，本报告的任何部分均不得以任何方式制作任何形式的拷贝、复印件或复制品，或再次分发给任何其他人，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。未经授权的转载，本公司不承担任何转载责任。

下载日志已记录，仅供内部参考

特别声明及投资声明评级

特别声明

投资者应注意，在法律许可的情况下，本公司及其本公司的关联机构可能会持有本报告中涉及的公司所发行的证券并进行交易，也可能为这些公司正在提供或争取提供投资银行、财务顾问和金融产品等各种金融服务。投资者请勿将本报告视为投资或其他决定的唯一参考依据。

投资评级声明

类别	评级	评级说明
公司评级	买入	未来6个月内，个股相对市场基准指数涨幅在20%以上
	持有	未来6个月内，个股相对市场基准指数涨幅介于10%与20%之间
	中性	未来6个月内，个股相对市场基准指数涨幅介于-10%与10%之间
	回避	未来6个月内，个股相对市场基准指数涨幅介于-20%与-10%之间
	卖出	未来6个月内，个股相对市场基准指数涨幅在-20%以下
行业评级	强于大市	未来6个月内，行业整体回报高于市场基准指数5%以上
	跟随大市	未来6个月内，行业整体回报介于市场基准指数-5%与 5%之间
	弱于大市	未来6个月内，行业整体回报低于市场基准指数-5%以下

备注：评级标准为报告发布日后的6~12个月内公司股价（或行业指数）相对同期基准指数的相对市场表现。其中，A股市场以沪深300指数为基准；香港市场以恒生指数为基准；美股市场以标普500指数或纳斯达克综合指数为基准（另有说明的除外）。

下载日志已记录，仅供内部参考

华福证券
HUAFU SECURITIES CO.,LTD.

诚信专业 发现价值

联系方式

华福证券研究所 上海
公司地址：上海市浦东新区浦明路1436号陆家嘴滨江中心MT座20楼
邮编：200120
邮箱：hfyjs@hfzq.com.cn