



全球mRNA疫苗和 治疗药物 研究分析报告

项目策划

中国科学院文献情报中心: 刘细文 王学昭

美国化学文摘社: Manuel Guzman Michael Dennis
Gilles Georges Craig Stephens Tim Wahlberg
Dennis McCullough Dawn Riedel Dawn George
马清扬

国家科技图书文献中心: 许惊 靳茜

项目研究

中国科学院文献情报中心: 李东巧 张迪 李丹
邹丽雪 王学昭

美国化学文摘社: 刘瑜 李英珠 Rumiana Tenchov
Janet M. Sasso 陈海涛 周琼琼

致谢

本报告撰写过程中得到了相关领域专家的大力指导与帮助, 在报告调研阶段艾博生物科技有限公司马新朋博士提出了宝贵的意见和建议, 在此一并表示衷心的感谢!

宣传推广

中国科学院文献情报中心: 李东巧 张迪
谭一泓 邹沐宏

CAS美国化学文摘社: Tina Tomeo 马清扬
张金颖 Peter Jap Peter Carlton Erica Brown
Joshua Olivieri

国家科技图书文献中心: 靳茜

项目管理

中国科学院文献情报中心: 李东巧

美国化学文摘社: 余敏 Dharmini Patel

导言

世界百年未有之大变局加速演进，新一轮科技革命和产业变革迅猛发展，科技在国际竞争中的地位和作用愈发增强。洞悉全球新兴科研领域的整体布局，把握世界科技发展趋势，对关键前沿科技领域发展的现状及趋势开展客观、科学与系统的战略研判，是国家决策者、科研管理者、科技政策及科学研究者长期关注的问题，也是未来国家在科技领域上补短板、强弱项、固底板、扬优势的战略基石。

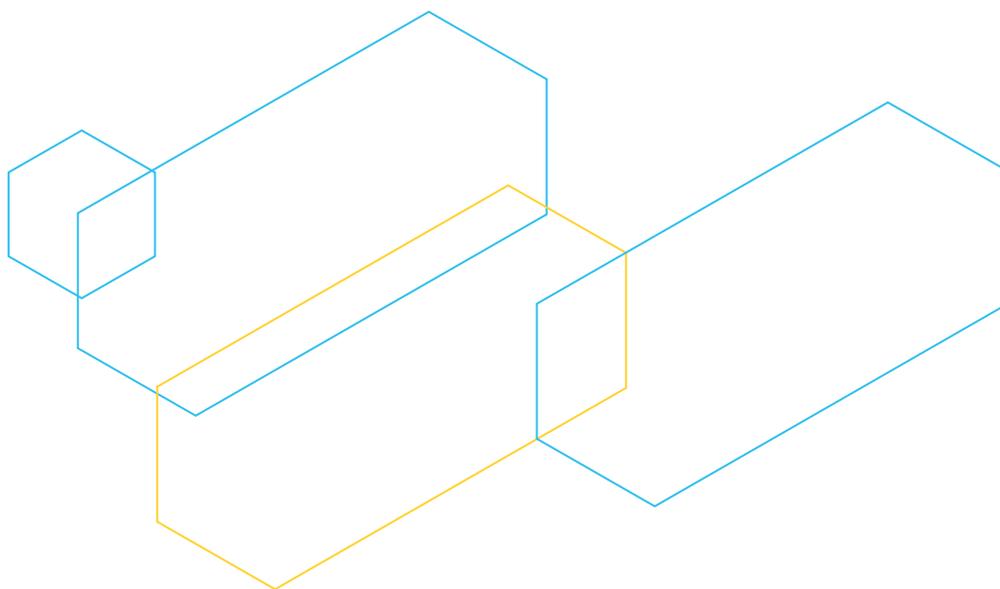
当前，生命科学正在发生科研范式的重塑变革，前沿技术创新成为生命科学领域研究的强大驱动力，对未来的知识创新和技术突破带来重大影响。世界各国都在积极布局生命科学领域的科技战略，相关医药机构和企业巨头不断加大研发投入，争先抢占生命科学领域国际竞争科技制高点。其中，mRNA技术是应对新冠肺炎疫情的前沿技术之一，也是未来应对重大传染病的重要战略技术，被2021年《麻省理工科技评论》列为“十大突破性技术”榜首。mRNA疫苗的快速开发和批准展现出mRNA技术的巨大潜力，为传统疫苗和药物研发提供了一种新型的替代方案。随着新冠肺炎疫情的逐渐消退，人们步入后疫情时代，mRNA技术以其独特优势引起各国的持续关注，相关研究和应用也进入快车道发展中。

为把握mRNA技术领域研发的整体布局和发展趋势，中国科学院文献情报中心与美国化学文摘社(CAS)合作，依托美国化学文摘社提供的mRNA技术领域论文和专利文献，利用大数据分析、文本挖掘与可视化方法，分析了mRNA疫苗和治疗药物领域科研产出的研究趋势、主题布局、国家/地区分布、机构研究重点、技术分类、疾病类别、临床研究、未来方向和挑战等，深度揭示了全球mRNA疫苗和治疗药物领域研发的主题布局及研发动向。

中国科学院文献情报中心(以下简称:文献中心)为中国科学院直属事业法人单位,立足中国科学院、面向全国,主要为自然科学、前沿交叉科学和高技术领域的科技自主创新提供文献信息保障、战略情报研究服务、公共信息服务平台支撑和科学交流与传播服务,同时通过国家科技图书文献平台和开展共建共享为国家创新体系其他领域的科研机构提供信息服务。围绕国家科技发展需求及中国科学院“率先行动”计划,文献中心积极建设分布式科技大数据知识资源体系,开展普惠的文献信息服务和覆盖创新价值链的情报服务,面向决策一线、面向创新一线、面向产业一线,实现以数据要素、技术要素为双驱动,构建高水平的科技知识服务体系。文献中心是图书馆学和情报学两个学科的硕士学位和博士学位授予单位,承担图书馆学和情报学研究生培养工作,同时也是国际图书馆协会与机构联合会(IFLA)的重要成员。

美国化学文摘社是美国化学会 (ACS) 的分支机构，总部位于美国俄亥俄州哥伦布市。从1907年起，美国化学文摘社就开始持续收录不断发展的化学及相关学科文献，并经美国化学文摘社的科学家对原始文献的深度解读后，提供物质、主题概念词等独特的增值科学信息数据。美国化学文摘社内容合集 (CAS Content Collection) 涵盖自19世纪初来自全球180多个国家和地区、以五十多种语言发表的重要的化学及相关学术期刊、图书、技术报告、学位论文、预印本及其他相关披露 (统称为“论文”)；同时还收录来自全球109家专利局公开的专利。美国化学文摘社已成为全球最大的化学和相关学科信息集成者，提供最具影响力的文献数据库CAplus和物质数据库CAS REGISTRY®。其中，CAS REGISTRY是全球最大的物质标引合集，CAS科学家为每个物质分配唯一的CAS登记号®。自1963以来，CAS REGISTRY已收录超过204亿个化学物质，包括有机化合物、合金、配合物、矿物质、混合物、自然物质、聚合物和盐等；以及超过7,000万的生物序列。电子化的工作流程确保将原始文献从出版社和专利局即时传送到美国化学文摘社的专家，美国化学文摘社的专家利用先进的技术与人类智慧审阅收录每篇文献并创建标引条目，美国化学文摘社实现了对出版物的快速标引。

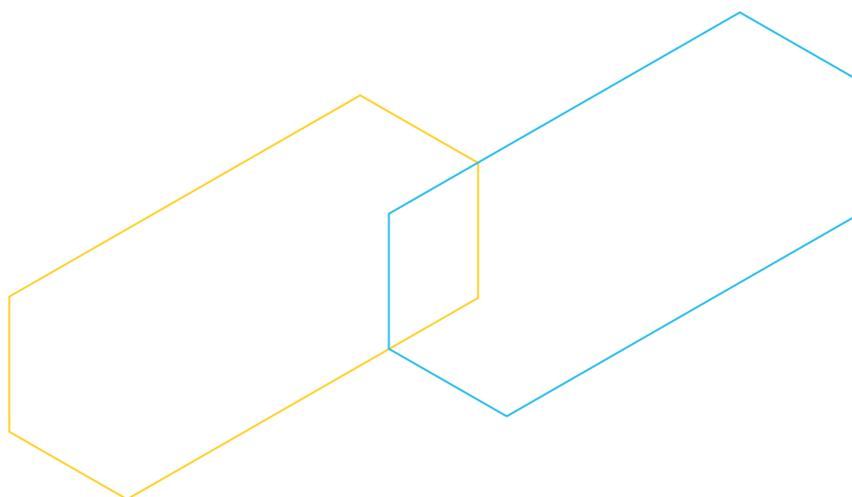
本报告是继2017年中国科学院文献情报中心和美国化学文摘社首次联合发布《石墨烯研发态势监测分析报告》、2018年至2019年联合发布《生物制药研发态势分析报告》及4个专题报告、2023年联合发布《合成化学研究趋势报告》后的再度合作。本报告适用读者对象：科学家、科研决策者、科研管理专家、政策专家、产业专家、企业及投资管理者、高等院校师生等。本报告将有助于掌握科研布局和动向，支持和推进科学进步。



目 录

第一章 概述	1
1.1 研究背景	1
1.2 数据来源与方法	2
1.3 相关术语解释和说明	2
第二章 全球mRNA疫苗和治疗药物领域研发态势分析	3
2.1 全球mRNA领域研发文献年度趋势分布	3
2.2 全球研究主题分布及演化	3
2.2.1 论文主题分布	3
2.2.2 专利主题分析	4
2.3 全球研发主要国家/地区分布	4
2.3.1 主要国家/地区的分布	4
2.3.2 主要国家/地区的年度趋势分析	5
2.3.3 主要国家/地区的专利申请流向分析	6
2.4 全球研发主要机构分布	7
2.4.1 论文主要机构分析	7
2.4.2 专利主要申请机构分析	7
第三章 mRNA疫苗和治疗药物领域重点技术布局分析	9
3.1 mRNA领域重点技术分类	9
3.2 mRNA领域重点技术布局	9
3.2.1 mRNA治疗领域重点技术布局	9
3.2.1.1 年度趋势分析	9
3.2.1.2 专利主题分析	10
3.2.1.3 主要国家/地区分析	11
3.2.1.4 主要机构分析	11
3.2.2 mRNA递送领域重点技术布局	11
3.2.2.1 年度趋势分析	11
3.2.2.2 专利主题分析	12

3.2.2.3	主要国家/地区分析	13
3.2.2.4	主要机构分析	13
3.2.3	mRNA疫苗领域重点技术布局	13
3.2.3.1	年度趋势分析	13
3.2.3.2	专利主题分析	14
3.2.3.3	主要国家/地区分析	15
3.2.3.4	主要机构分析	15
3.2.4	mRNA修饰领域重点技术布局	15
3.3	mRNA领域重点专利分析	16
3.3.1	mRNA治疗领域	16
3.3.2	mRNA递送和修饰领域	17
3.3.3	mRNA疫苗领域	20
第四章	mRNA疫苗和治疗药物领域的疾病应用分析	23
4.1	主要疾病研究种类分布	23
4.2	主要疾病研究热点分析	24
4.2.1	增殖性疾病研究热点分析	24
4.2.2	传染性疾病研究热点分析	24
4.2.3	免疫性疾病研究热点分析	25
第五章	mRNA疫苗和治疗药物领域临床研究分析	28
5.1	mRNA疫苗和治疗药物临床研究概述	28
5.2	针对传染病的mRNA候选疫苗	29
5.3	针对癌症的mRNA候选疫苗	31
5.4	mRNA候选治疗药物	32
第六章	展望	34
参考文献	36



第一章 概述

1.1 研究背景

mRNA被称为信使RNA，由DNA的一条链作为模板转录而来，是一类携带遗传信息且在核糖体中指导蛋白质合成的单链核糖核酸。mRNA通过恢复蛋白质活性来治疗因某些蛋白质功能丧失而引起的疾病，具有最大化避免脱靶效应、便于大规模合成和纯化、不易在细胞中引起任何基因突变等优点，具有巨大的医学应用潜力。

mRNA技术是当前应对新冠肺炎疫情的前沿技术之一，被2021年《麻省理工科技评论》列为“十大突破性技术”榜首，目前主要用于肿瘤免疫治疗、传染病疫苗、蛋白替代疗法等研究。虽然mRNA技术在新冠大流行暴发的前几十年内已有初步研究和探索，但mRNA疫苗在新冠期间以前所未有的速度进行开发和审批，并经证实预防新冠病毒感染方面效果显著，这极大地刺激了mRNA相关技术的成熟和应用。随着新冠肺炎疫情的逐渐消退，人们逐渐步入后疫情时代，对mRNA技术的研究和应用也进入快车道

发展中。

mRNA从发现到首个产品上市历时约60年时间，许多关键性的研究推动了mRNA在医学上的应用。mRNA发展历程主要分为三个阶段（图1）。

第一个阶段是mRNA发现和认识阶段（20世纪60年代至90年代）。早期关于mRNA稳定性和翻译活性的研究为基于mRNA技术的疫苗和药物开发奠定基础。20世纪60年代通过对核酸的全面探索发现了mRNA分子¹⁻³。随后，对mRNA分子的研究主要集中在了解mRNA分子的结构和功能、在真核细胞中的代谢，以及mRNA重组工程相关工具的开发、mRNA分子中5' -帽子的发现等^{4,5}。20世纪80年代，通过噬菌体SP6启动子和RNA聚合酶从工程DNA模板进行体外转录，从而使在无细胞系统中产生mRNA分子⁶。20世纪70年代，研究人员通过脂质体将mRNA分子传递到细胞中进而诱导蛋白质表达^{7,8}，产生了第一个用于mRNA分子传递的阳离子脂质体^{9,10}。

第二个阶段是mRNA技术应用阶段（20世纪90年代至2019年）。20世纪90年代起，通过体外转录生成

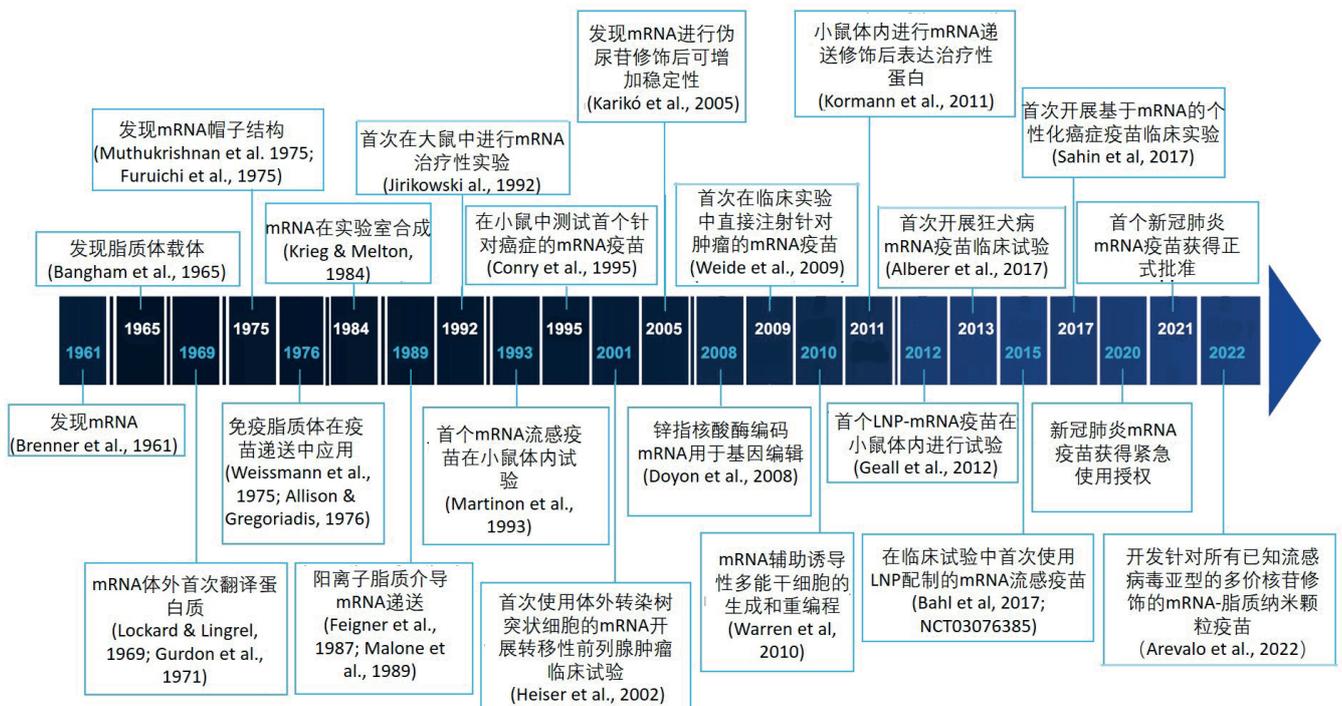


图1 mRNA技术里程碑式发展历程^{1,4,6,9-13,20-22,24,25,28-45}

的mRNA逐渐应用于蛋白质替代、癌症研究和传染病疫苗接种等临床前评估中¹¹⁻¹⁹。1992年,美国斯克里普斯研究所的研究人员利用mRNA技术短暂改善了大鼠体内因缺少蛋白而造成的尿崩症¹¹。尽管mRNA疫苗的概念听起来相对较新,但早在1995年便首次提出了mRNA疫苗的概念,且其主要用于编码癌症抗原研究¹³。2005年,研究人员发现了如何防止因注射mRNA导致的免疫原性不利等问题,即插入一种天然存在的修饰核苷——假尿苷²⁰。假尿苷修饰的发明和对mRNA分子的进一步探索为2008年首次针对黑色素瘤的mRNA疫苗人体实验奠定了基础²¹。随后,研究人员迅速完成了许多基于mRNA疫苗的临床前和临床实验,如应对传染病、过敏反应和癌症等^{22,23}。2009年,研究人员首次开展基于mRNA疫苗的针对转移性黑色素瘤的免疫治疗实验²¹。2010年,人们发现利用假尿苷修饰的mRNA分子可有效地对细胞进行重编程,进而实现其相关多功能性²⁴。2017年,研究人员首次开展了关于mRNA的个性化癌症疫苗临床试验²⁵。

第三个阶段是快速发展阶段(2020年至今)。两种针对新冠病毒mRNA疫苗在2020年获紧急使用授权,2021年获正式批准²⁷⁻²⁹。2021年,化脓性链球菌Cas9 mRNA和CRISPR引导RNA组成的脂质纳米颗粒(LNPs)在多发性神经病变的转甲状腺素淀粉样变患者中得到成功应用²⁶。近期,在新冠病毒mRNA疫苗开发过程中吸取的经验也被用于研制多价核苷修饰的mRNA流感疫苗中³⁰。

mRNA疫苗的快速开发和批准展现出mRNA技术的巨大潜力,为传统疫苗和药物研究提供了一种新型的替代方案。目前mRNA技术已用于传染病、癌症和其他疾病的研究中,也取得了很多重要研究成果。

本报告依托美国化学文摘社(ACS-CAS)提供的mRNA疫苗和治疗药物领域论文和专利文献,利用中国科学院文献情报中心提供的情报专家资源开展相应数据分析工作。报告从研究趋势、主题演进、国家布局、机构研究重点、技术分类、疾病类别、未来方向和挑战等方面详细介绍了mRNA疫苗和治疗药物相关研究,以期为了解mRNA领域的研究现状、充分发挥mRNA潜力提供有价值的信息。此报告是两家机构在生物制药报告系列的后续合作成果。

1.2 数据来源与方法

报告采用的分析数据来源于美国化学文摘社的

内容合集CAS Content Collection™。CAS Content Collection包含来自180多个国家和地区超过50种语言出版的专利及非专利文献。其中专利文献来自全球109家专利局⁴⁶;非专利文献包括期刊、图书、会议论文、技术报告、学位论文、预印本、专业网站等),累计收录期刊5万余种。报告分析数据获取日期截至2022年9月。报告以ACS-CAS提供的出版物标引为基础,使用概念标引、时间标引、研究主题标引、国家或地区标引、机构标引、疾病标引等其他多种标引数据。

研究主题分析主要基于ACS-CAS提供的深度标引词展开。国家分析主要基于专利申请人所在的国家进行研究。技术分类主要基于专家标引,从治疗技术、递送技术、疫苗技术、修饰技术层面展开,其中部分文献可包含多个技术分类。重点专利主要以专家评估的应值得研究人员注意或极具影响力为依据进行遴选。疾病分析主要基于ACS-CAS的疾病关系层级表进行研究,每一大类疾病包含二级、三级或者更多级子领域的疾病名称。

1.3 相关术语解释和说明

对报告中出现的以下术语一并给予解释,报告正文和图中另有解释的,则参见具体解释。

同族专利: 同一项发明创造在多个国家申请专利而产生的一组内容相同或基本相同的专利文献,称为一个专利族或同族专利。本报告针对专利技术分析时对同族专利进行合并统计,针对专利在国家或地区的公开情况分析时采取各件专利单独统计。

项: 同一项发明可能在多个国家或地区提出专利申请,CAS数据库将这些相关的多件申请作为一条记录收录。在进行专利申请数量统计时,对于数据库中以一族(这里的“族”指的是同族专利中的“族”)数据的形式出现的一系列专利文献,计算为“项”。一般情况下,专利申请的项数对应于技术的数目。

件: 在进行专利申请数量统计时,例如为了分析国家或申请人在不同国家、地区或组织所提出的专利申请的分布情况,将同族专利申请分开进行统计,所得到的结果对应于申请的件数。1项专利申请可能对应于1件或多件专利申请。



第二章 全球mRNA疫苗和治疗药物领域研发态势分析

2.1 全球mRNA领域研发文献年度趋势分布

全球发表mRNA疫苗和治疗药物领域相关论文数量为9322篇。由于2000年前该领域发表的论文数量较少，因此着重对2000年以来的论文进行发展趋势分析（图2A）。从论文发展趋势上看，2000年至2019年期间，全球mRNA领域年度发文量小于200篇，增长速度相对缓慢。受2019年底新冠疫情暴发的影响，mRNA技术受到研究人员的广泛关注。2020年后，全球mRNA领域的发文量呈快速增长趋势，2021年发文量增长至3361篇，2022年发文量将接近5000篇。

全球申请mRNA疫苗和治疗药物领域相关专利数量为2089项。由于2000年前该领域专利申请量较少，因此着重对2000年以来的专利进行趋势分析（图2B）。

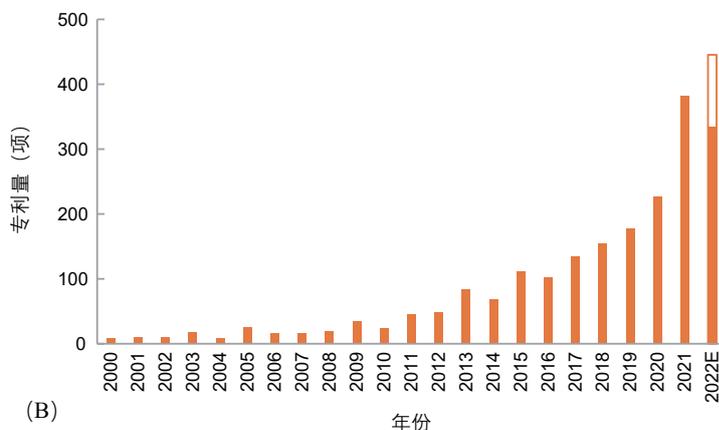
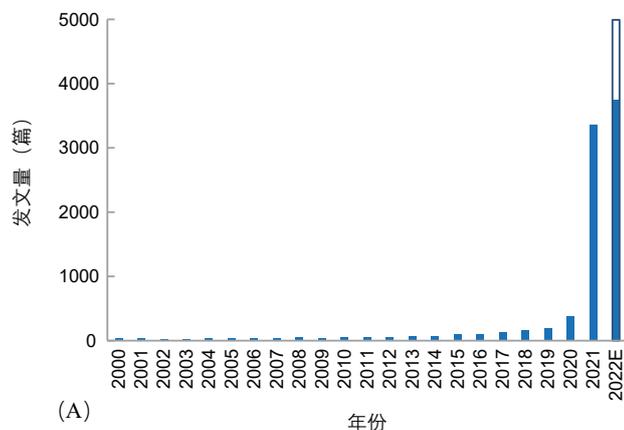


图2 全球mRNA领域研发文献发展趋势 (A代表论文, B代表专利。2022年数据包括2022年10月至12月的预测数据)

从专利发展趋势上看，2000年至2010年期间，全球mRNA领域专利申请量呈缓慢波动式增长趋势，年度专利申请量均在30项以内。2011年至2019年期间，全球mRNA领域年度专利申请量由46项增长至177项。在新冠疫情的刺激下，2020年后全球mRNA领域的专利申请量急剧增长，2021年专利申请量增长至382项，2022年专利申请量将接近450项（由于专利申请到专利公开有18个月的滞后期，因此，2021年至2022年期间的数据仅供参考）。

2.2 全球研究主题分布及演化

2.2.1 论文主题分布

利用美国化学文摘社提供的深度标引词，对mRNA疫苗和治疗药物领域相关研究论文进行主题

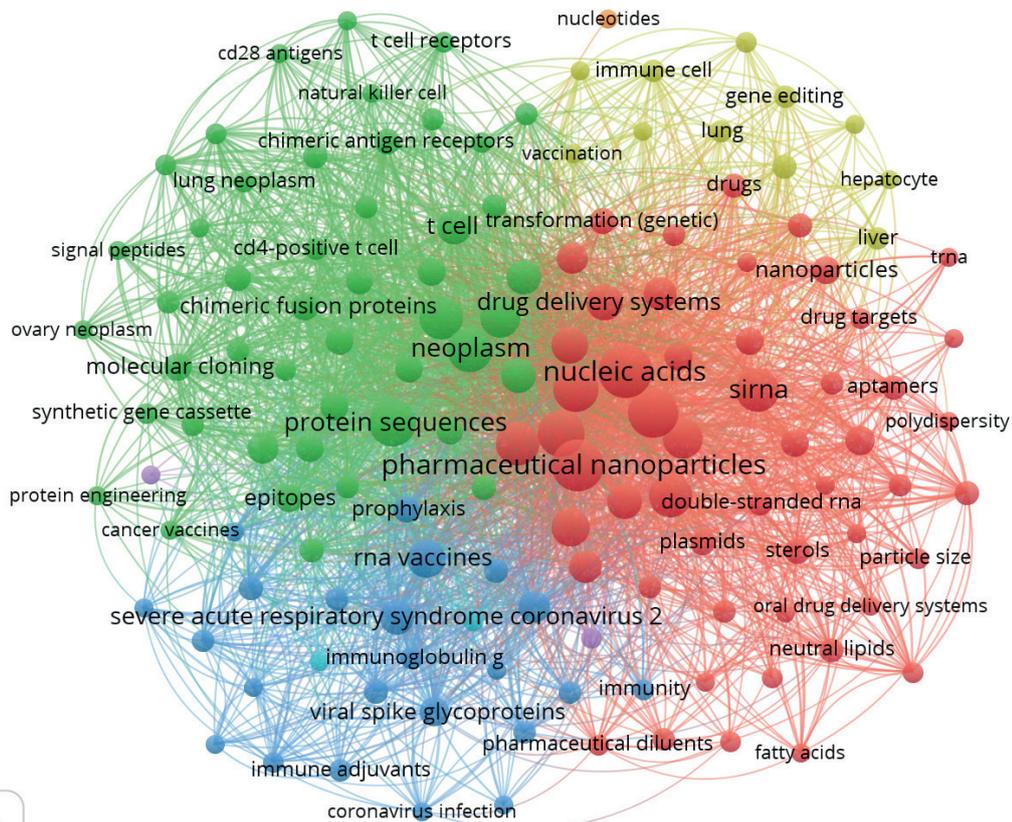


图4 全球mRNA疫苗和治疗药物领域专利研究主题分布

16.5%。作为mRNA领域迅速发展的国家，中国的科研产出位列第三位，论文数量在全球的占比为6.8%，专利数量在全球的占比13.4%。意大利、日本和英国的科研产出分别位居全球第四位、第五位和第六位，论文数量在全球的占比分别为7.1%、5.4%和5.1%，专利数量在全球的占比分别为0.4%、2.2%和2.2%。

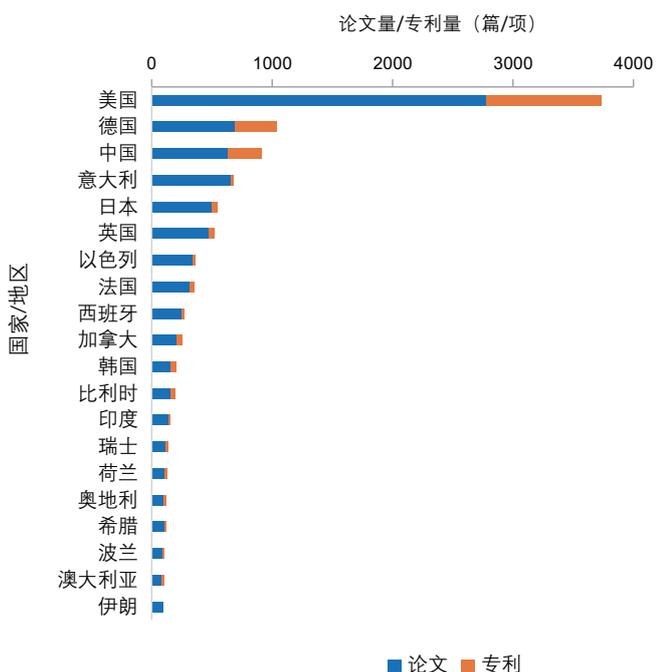


图5 全球mRNA疫苗和治疗药物领域论文与专利TOP 20国家/地区分布 (中国数据为大陆数据,下同)

2.3.2 主要国家/地区的年度趋势分析

从论文发展趋势来看 (图6A)，美国不仅在mRNA疫苗和治疗药物领域的论文总量处于领先地位，而且在1970年至2019年期间 (528篇)、2020年至2022年期间 (超过2100篇) 的论文数量均位居全球首位。中国在1970年至2019年期间发表的论文数量略低于德国，2020年至2022年期间的论文数量赶超德国，位居同时期全球第二位。意大利和日本在1970年至2019年期间发表的论文数量较少 (均在80篇以内)，2020年至2022年期间有较快增长，发表的论文数量显著增加 (超过390篇)。

从专利发展趋势来看 (图6B)，美国和德国在1970年至2019年期间的专利数量均高于2020年至2022年期间，表明美、德两国在新冠疫情暴发之前，已进行了大量的研发工作。虽然在2020年至2022年期间美、德两国的专利数量有所下降，但相关数量仍高于大部分国家，反映出其在该技术领域的主导地位。中国的专利申请趋势与其他国家不同，在2020年至2022年期间的专利数量约是1970年至2019年期间的5倍，表明受新冠疫情的影响，中国正在迅速提高mRNA技术领域发展。

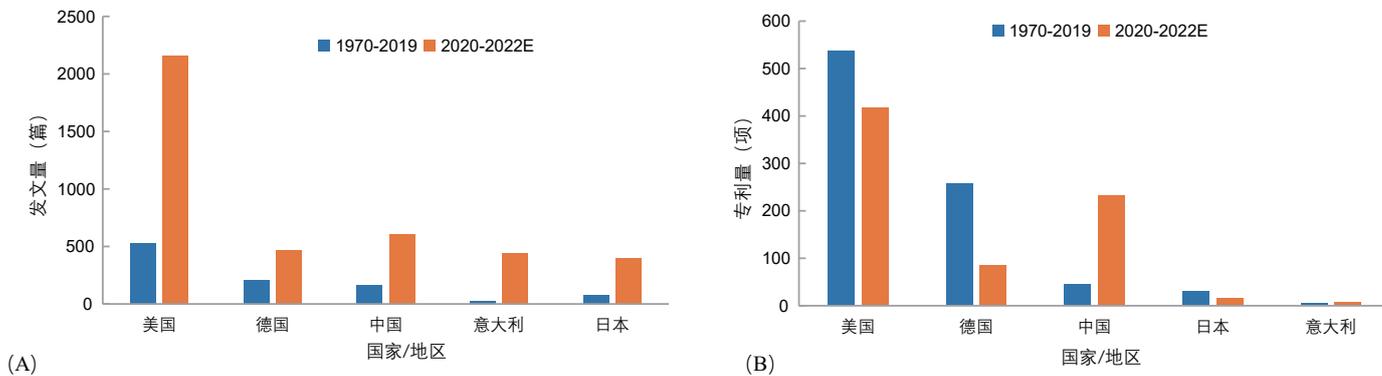


图6 全球mRNA疫苗和治疗药物领域主要国家年度趋势分析 (A代表论文, B代表专利)

2.3.3 主要国家/地区的专利申请流向分析

图7展示了前六个mRNA疫苗和治疗药物领域主要专利技术来源国的专利申请流向。美国、德国、英国、日本和意大利均非常重视专利技术在海外市场的开拓,其主要通过世界知识产权组织 (WIPO) 向各国进行专利布局。其中,美国、德国、日本和意大利通过WIPO布局的专利数量占比均超过90%,英国通过

WIPO布局的专利数量占比超过75%。相比之下,虽然中国的专利申请数量(同族专利)相对较高,但专利家族成员数量较少,且主要在本国进行专利布局,海外专利布局较为薄弱。通过WIPO向各国进行专利布局时,美国是首要选择的国家,其次澳大利亚、加拿大、日本和中国等也是优先选择的国家。

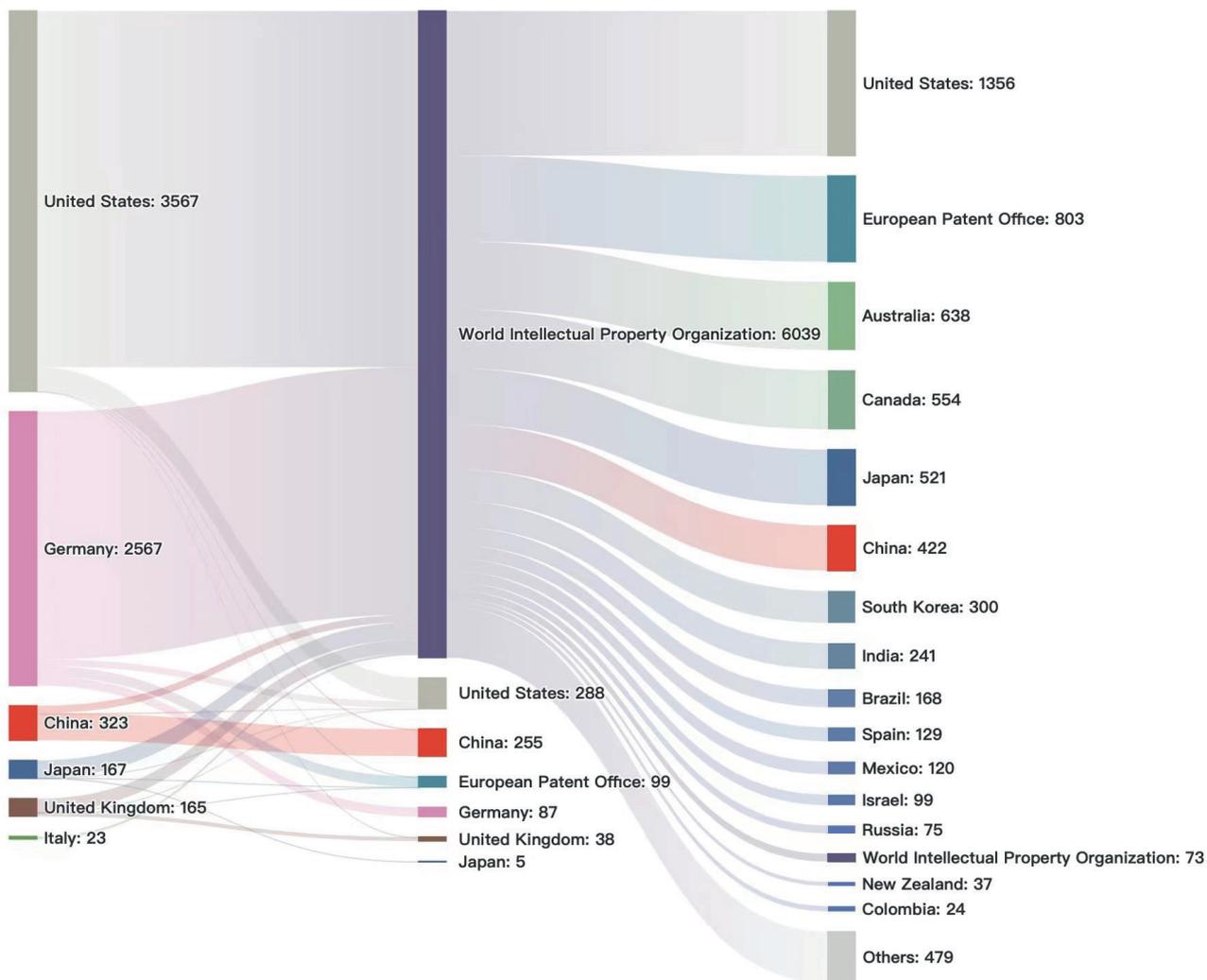


图7 全球mRNA疫苗和治疗药物领域主要国家/地区专利技术流向 (左侧柱形图代表专利技术来源国家, 中间柱形图代表专利受理国家/专利局, 右侧柱形图代表通过WIPO申请专利受保护的地区)



2.4 全球研发主要机构分布

2.4.1 论文主要机构分析

在mRNA疫苗和治疗药物领域发文数量排名全球TOP 15的机构中(表1),有12家来自美国,表明美国在该基础研究领域占主导地位,来自以色列、英国和中国的机构各有1家。从机构性质来看, TOP 15发文机构以高校为主,共有11家高校、3家科研机构 and 1家企业。从发文量来看,排名前三位的机构分别是哈佛大学、加州大学和宾夕法尼亚大学,分别发表了108篇、84篇和84篇论文。以色列特拉维夫大学以74篇论文数量位列全球第四位。约翰斯·霍普金斯大学、莫德纳公司、华盛顿大学、美国疾病预防控制中心、国立卫生研究院等美国机构均位列全球前十位。英国牛津大学的论文数量为57篇,位列全球第八位。香港大学位列全球第12位,发文量为53篇,表明中国的机构与发达国家的机构相比还存在一定的差距。美国疾病

预防与控制中心、西奈山医院在近三年的发文占比超过94%,表明两家机构近年来非常重视mRNA领域的基础研究,这可能与抗击新冠肺炎疫情相关。

2.4.2 专利主要申请机构分析

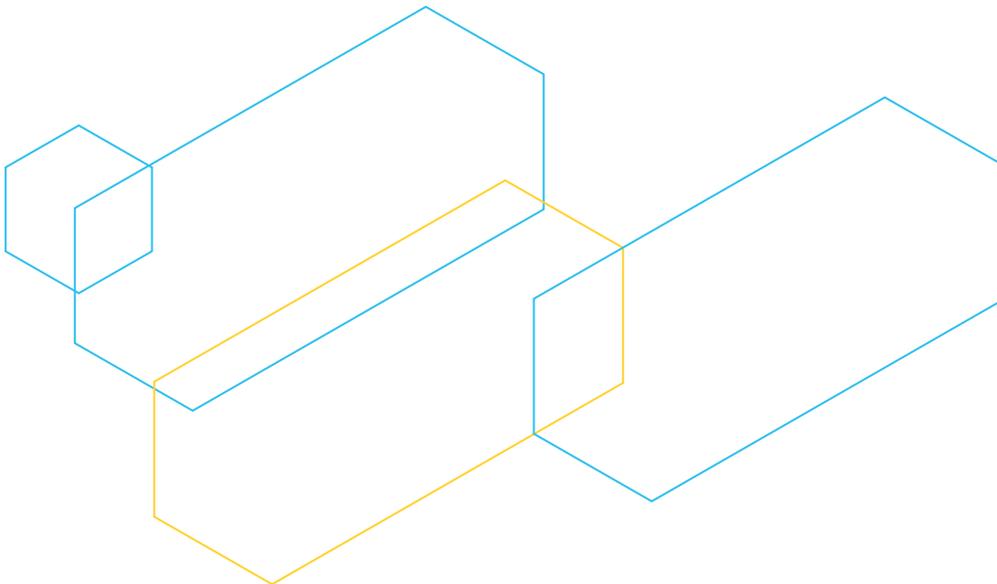
在专利申请数量位列TOP 15的机构中(表2), mRNA疫苗和治疗药物领域的专利产出机构主要集中在美国(8家),其次是德国(4家),加拿大、中国和英国的机构各有1家。从机构性质来看, TOP 15专利申请机构以企业为主力军,共有11家企业、2家高校和2家科研机构。从专利申请量来看,莫德纳公司以207项专利位列全球首位, CureVac公司和BioNTech公司等两家德国企业紧随其后,分别拥有150项和135项专利。虽然中国科学院以17项专利数量位居全球第11位,但在近三年专利申请占比最高(70.6%),表明近年来对该技术领域的研发较为重视。

表1 全球mRNA疫苗和治疗药物领域论文TOP 15研究机构分布

序号	机构		发文量/篇	所属国家	机构类型	近三年发文量/篇(占比)
1	哈佛大学	Harvard University	108	美国	高校	91 (84.3%)
2	加州大学	University of California	84	美国	高校	60 (71.4%)
2	宾夕法尼亚大学	University of Pennsylvania	84	美国	高校	52 (61.9%)
4	特拉维夫大学	Tel Aviv University	74	以色列	高校	67 (90.5%)
5	约翰斯·霍普金斯大学	Johns Hopkins University	71	美国	高校	58 (81.7%)
6	莫德纳公司	Moderna	62	美国	企业	35 (56.5%)
7	华盛顿大学	Washington University	58	美国	高校	39 (67.2%)
8	牛津大学	University of Oxford	57	英国	高校	50 (87.7%)
9	美国疾病预防控制中心	Centers for Disease Control and Prevention	55	美国	科研机构	52 (94.5%)
9	美国国立卫生研究院	National Institutes of Health	55	美国	科研机构	48 (87.3%)
9	耶鲁大学	Yale University	55	美国	高校	50 (90.9%)
12	香港大学	The University of Hong Kong	53	中国	高校	46 (86.8%)
13	康奈尔大学	Cornell University	51	美国	高校	45 (88.2%)
13	西奈山医院	Mount Sinai Hospital	51	美国	科研机构	48 (94.1%)
13	斯坦福大学	Stanford University	51	美国	高校	35 (68.6%)

表2 全球mRNA疫苗和治疗药物领域专利TOP 15研究机构分布

序号	机构		专利量/项	所属国家	机构类型	近三年专利申请量/项 (占比)
1	莫德纳公司	Moderna	207	美国	企业	61 (29.5%)
2	CureVac公司	CureVac	150	德国	企业	15 (10.0%)
3	BioNTech公司	BioNTech	135	德国	企业	59 (43.7%)
4	Translate Bio公司 (被赛诺菲收购)	Translate Bio	78	美国	企业	48 (61.5%)
5	Tron公司	Tron	53	德国	企业	11 (20.8%)
6	阿尔尼拉姆制药公司	Alnylam Pharmaceuticals	30	美国	企业	2 (6.7%)
7	夏尔人类基因疗法公司	Shire Human Genetic Therapies	28	美国	企业	0 (0.0%)
8	宾夕法尼亚大学	University of Pennsylvania	27	美国	高校	13 (48.1%)
9	Arcturus Therapeutics公司	Arcturus Therapeutics	23	美国	企业	8 (34.8%)
10	Acuitas Therapeutics公司	Acuitas Therapeutics	21	加拿大	企业	5 (23.8%)
11	中国科学院	Chinese Academy of Sciences	17	中国	科研机构	12 (70.6%)
12	麻省理工学院	Massachusetts Institute of Technology	16	美国	高校	4 (25.0%)
12	加州大学	The University of California	16	美国	高校	6 (37.5%)
14	Ethris公司	Ethris	15	德国	企业	2 (13.3%)
15	Evox Therapeutics公司	Evox Therapeutics Ltd	14	英国	企业	4 (28.6%)



第三章 mRNA疫苗和治疗药物领域重点技术布局分析

3.1 mRNA领域重点技术分类

从技术分类来看，全球mRNA领域专利主要包括治疗技术、递送技术、疫苗技术、修饰技术（图8）。与治疗技术领域相关的专利申请量为1128项，与递送技术、疫苗技术领域相关的专利申请量分别为968项、658项，这三种技术类型的专利申请量约占专利总数的93.3%（部分专利涵盖1个以上特定技术领域，各技术领域专利之间存在少量交集）。此外，虽然mRNA修饰技术领域专利申请数量较少，但该领域对mRNA疫苗和治疗药物的研发至关重要。

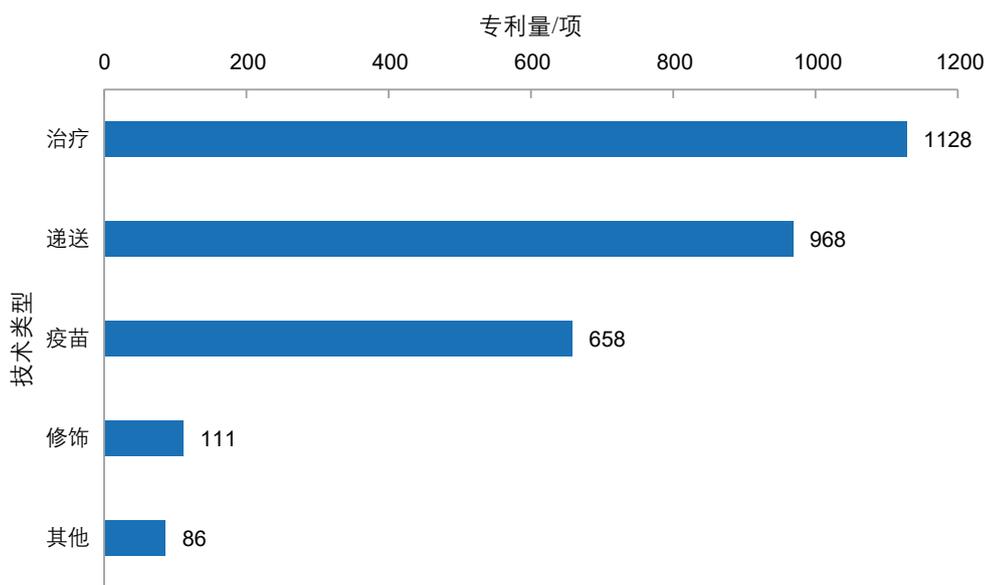


图8 全球mRNA领域重点技术分布

3.2 mRNA领域重点技术布局

3.2.1 mRNA治疗领域重点技术布局

3.2.1.1 年度趋势分析

全球mRNA治疗领域的年度专利申请量从2000年的7项稳步增长至2021年的180项（图9）。自2000年以来，mRNA治疗领域申请的专利数量较少。2003年SARS病毒、2009年H1N1流感病毒、2012年MERS病毒出现后，该领域的专利申请量呈先小幅度增长后短暂下降趋势。2019年底受新冠疫情的刺激，mRNA治疗领域的专利迅速布局，2020年后该领域的年度专

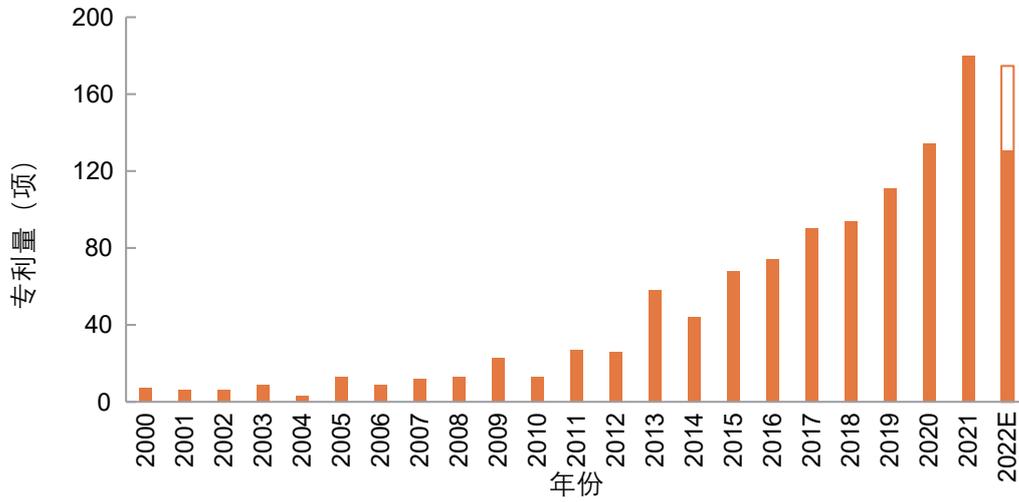


图9 全球mRNA治疗领域专利发展趋势

利申请量不断上升。

3.2.1.2 专利主题分析

从专利研究主题分布来看，全球mRNA治疗领域的主题集中在药物研发、疾病及其作用机制、免疫、信号分子等方面(图10)。其中，在药物开发方面(红色点区域)，主要涉及抗肿瘤剂(antitumor agents)、药物载体(pharmaceutical carriers)、药物纳米颗粒(pharmaceutical nanoparticles)、药物脂质体(pharmaceutical liposomes)等；在疾病及其作用

机制方面(绿色点区域)，主要涉及免疫球蛋白重链(immunoglobulin heavy chains)、单链抗体(single-chain antibodies)、细胞增殖(cell proliferation)等；在免疫方面(蓝色点区域)，主要涉及抗原(antigens)、T细胞(T Cell)、癌症免疫疗法(cancer immunotherapy)、嵌合抗原受体(chimeric antigen receptors)等；在信号分子方面(黄色点区域)，主要涉及CD28抗原(CD28 antigens)、CD3抗原(CD3 antigens)、CD8抗原(CD8 antigens)、CD4抗原(CD4 antigens)等。

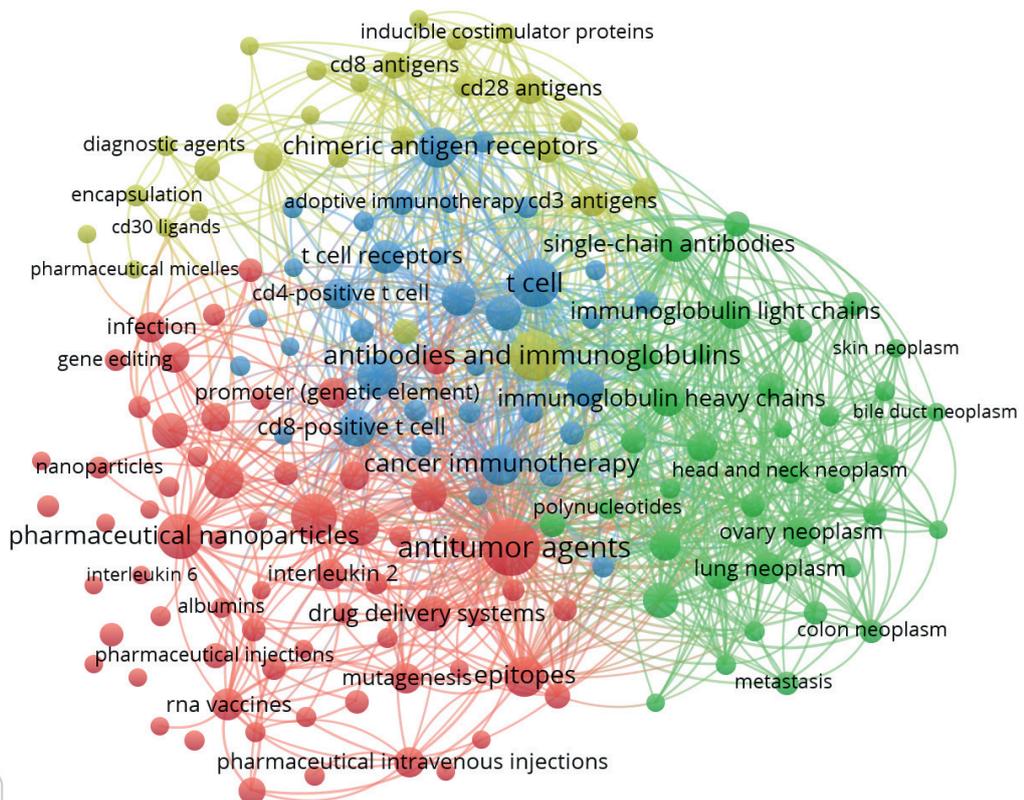


图10 全球mRNA治疗领域专利研究主题分布



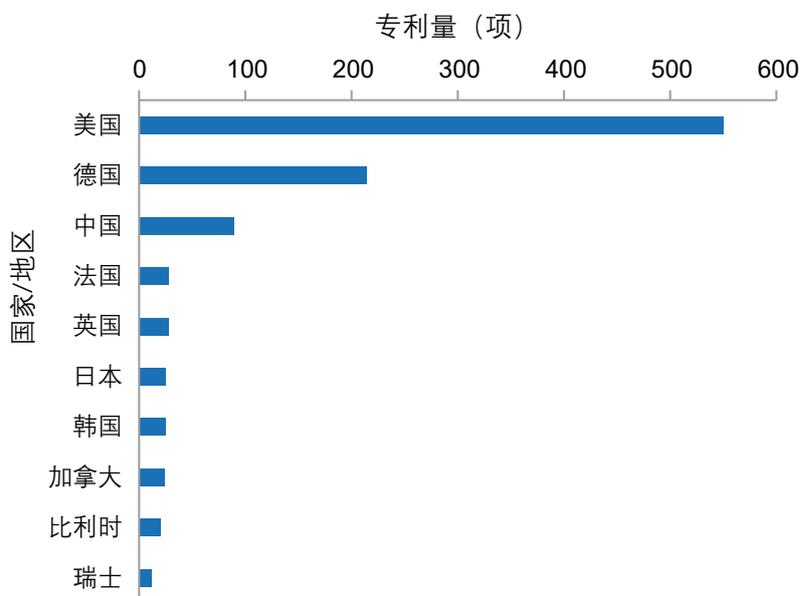


图11 全球mRNA治疗领域专利TOP 10国家/地区分布

3.2.1.3 主要国家/地区分析

图11显示了mRNA治疗技术领域专利申请位居全球前十位的国家。美国和德国分别以550项和214项的专利申请量位居全球前两位，二者的专利申请量约占该领域全球专利申请总量的67.7%，是该技术领域实力最强的两个国家。中国在该领域的专利申请量为89项，位列全球第三位。

3.2.1.4 主要机构分析

表3为mRNA治疗领域位居全球前11位的专利申请机构。从表中可以看出，该领域的机构主要集中在美国（6家）和德国（4家），来自英国的机构有1家。从机构性质来看，专利申请机构主要来自企业（9

家），少量来自高校（2家），表明企业在mRNA治疗领域的研发中发挥着重要作用。从专利申请量来看，位居前五位的机构分别是莫德纳公司、BioNTech公司、CureVac公司、Translate Bio公司和Tron公司。其中，莫德纳公司的专利申请数量为121项，位居全球首位。

3.2.2 mRNA递送领域重点技术布局

3.2.2.1 年度趋势分析

全球mRNA递送领域的年度专利申请量总体呈上升趋势（图12）。2000年至2002年期间，该领域相关专利数量较少。当2003年SARS病毒、2009年H1N1

表3 全球mRNA治疗领域主要机构专利申请

序号	机构	专利量/项	所属国家	机构类型
1	莫德纳公司 Moderna	121	美国	企业
2	BioNTech公司 BioNTech	92	德国	企业
3	CureVac公司 CureVac	79	德国	企业
4	Translate Bio公司 Translate Bio	36	美国	企业
5	Tron公司 Tron	34	德国	企业
6	夏尔人类基因疗法公司 Shire Human Genetic Therapies	22	美国	企业
7	宾夕法尼亚大学 University of Pennsylvania	16	美国	高校
8	Arcturus Therapeutics公司 Arcturus Therapeutics	13	美国	企业
9	Ethris公司 Ethris	10	德国	企业
9	Evox Therapeutics公司 Evox Therapeutics	10	英国	企业
9	麻省理工学院 Massachusetts Institute of Technology	10	美国	高校

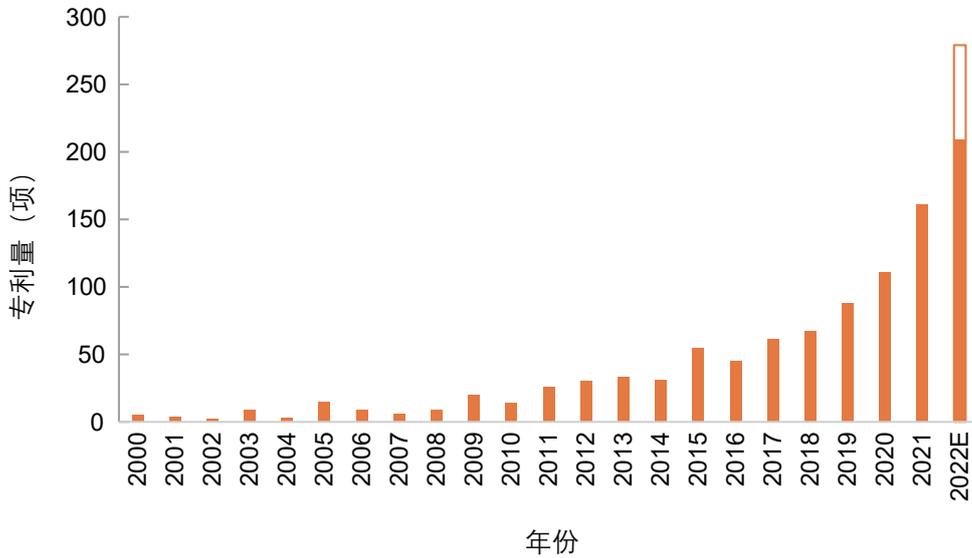


图12 全球mRNA递送领域专利发展趋势

流感病毒出现时，mRNA递送领域的专利申请量出现小幅度增长，随后短暂下降。2011年之后，mRNA递送领域的专利申请量呈稳步上升趋势，2021年的专利申请量超过100项，2022年的专利申请量将接近300项。

3.2.2.2 专利主题分析

从专利研究主题分布来看，全球mRNA递送领域主题集中在递送类型、注射方式、药物载体、药物封装等方面（图13）。其中，在递送类型方面（红色点区域），主要涉及靶向药物输送系统（targeted

drug delivery systems）、细胞穿透肽（cell-penetrating peptides）等；在注射方式方面（绿色点区域），主要涉及药物纳米颗粒（pharmaceutical nanoparticles）、药物静脉注射（pharmaceutical intravenous injections）、肌肉注射（intramuscular injections）等；在药物载体方面（蓝色点区域），主要涉及药物载体（pharmaceutical carriers）、寡核苷酸（oligonucleotides）、反义寡核苷酸（antisense oligonucleotides）等；在药物封装方面（黄色点区域），主要涉及聚氧化烯（polyoxyalkylenes）、药用辅料（pharmaceutical excipients）等。

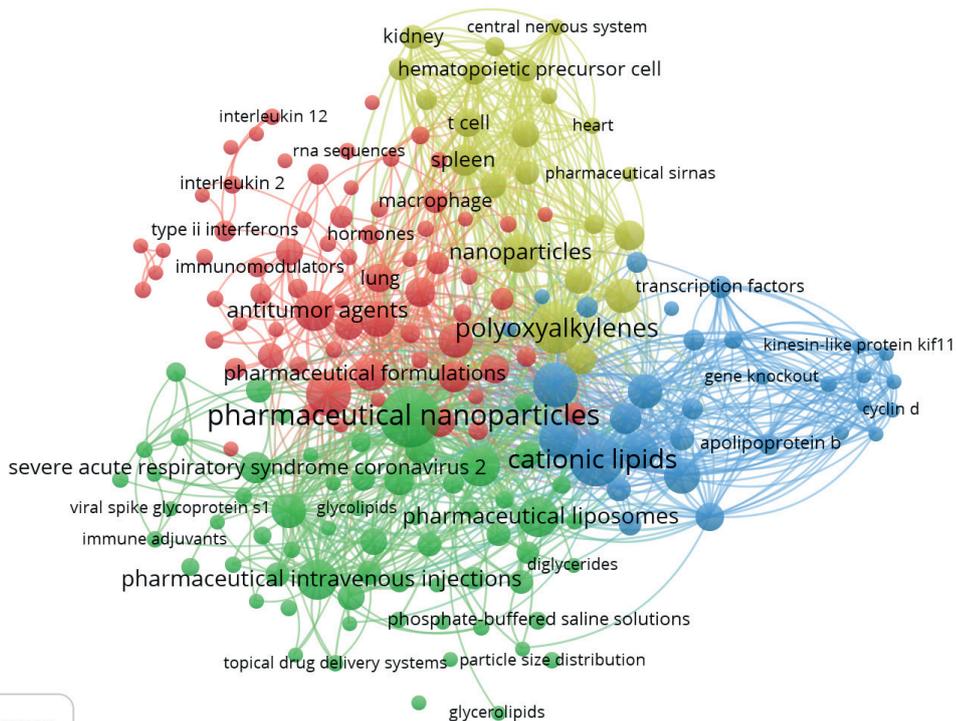


图13 全球mRNA递送领域专利研究主题分布



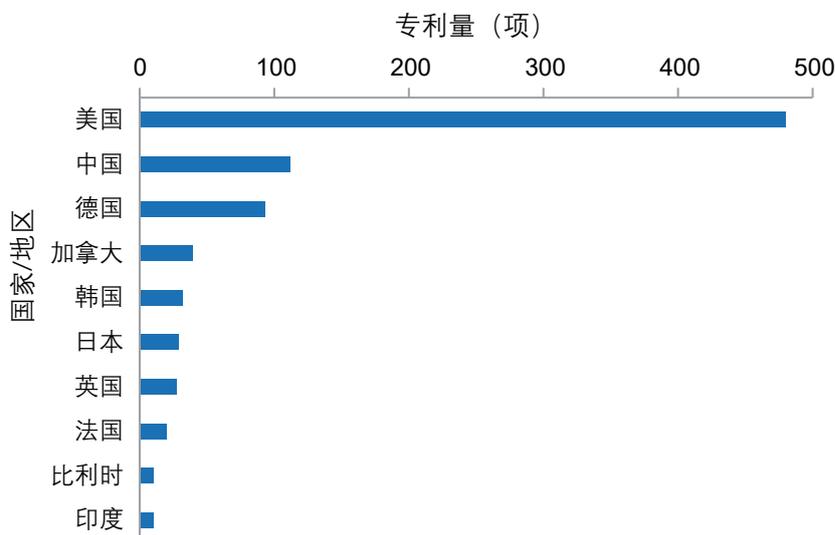


图14 全球mRNA递送领域专利TOP 10国家/地区分布

3.2.2.3 主要国家/地区分析

全球mRNA递送领域的专利申请主要来自美国、中国、德国等国家（图14）。美国是该技术领域实力最强的国家，以480项专利申请量位居全球首位，遥遥领先其他国家，几乎相当于其他国家的专利数量之和。中国在该技术领域的专利申请量超过德国，跃居全球第二位。德国在该技术领域的专利申请量为93项，位居全球第三位。

3.2.2.4 主要机构分析

与mRNA治疗领域的专利申请机构布局类似，全球mRNA递送领域专利申请机构也主要集中在美国和德国（表4）。在TOP 10专利申请机构中，美国机构有6家，德国机构有3家，加拿大机构有1家。从机构性质来看，企业仍然是专利申请的主要来源，其中9家机构为企业，1家机构为高校。专利申请数量位居全

球前五位的机构分别是莫德纳公司、Translate Bio公司、CureVac公司、阿尔尼拉姆制药公司和BioNTech公司。其中，莫德纳公司以64项专利申请量位居全球首位。中国在该领域的专利申请数量位居第二位，但中国机构未进入TOP 10申请机构榜单，表明中国在该领域缺少顶尖的知名机构，相关影响力有待加强。

3.2.3 mRNA疫苗领域重点技术布局

3.2.3.1 年度趋势分析

全球mRNA疫苗领域的年度专利申请量呈先缓慢上升后快速上升趋势（图15）。2000年至2019年期间，该领域相关专利申请量相对较少，年度专利申请量在50项以内。2020年后，该领域相关专利申请量快速增加，由2020年的55项增至2021年的175项，2022年的专利申请量将超过160项。

表4 全球mRNA递送领域主要机构专利申请

序号	机构		专利数/项	所属国家	机构类型
1	莫德纳公司	Moderna	64	美国	企业
2	Translate Bio公司	Translate Bio	45	美国	企业
3	CureVac公司	CureVac	30	德国	企业
4	阿尔尼拉姆制药公司	Alnylam Pharmaceuticals	24	美国	企业
5	BioNTech公司	BioNTech	22	德国	企业
6	Acuitas Therapeutics公司	Acuitas Therapeutics	19	加拿大	企业
7	夏尔人类基因疗法公司	Shire Human Genetic Therapies	15	美国	企业
8	麻省理工学院	Massachusetts Institute of Technology	13	美国	高校
9	Arcturus Therapeutics公司	Arcturus Therapeutics	12	美国	企业
9	Evov Therapeutics公司	Evov Therapeutics	12	英国	企业

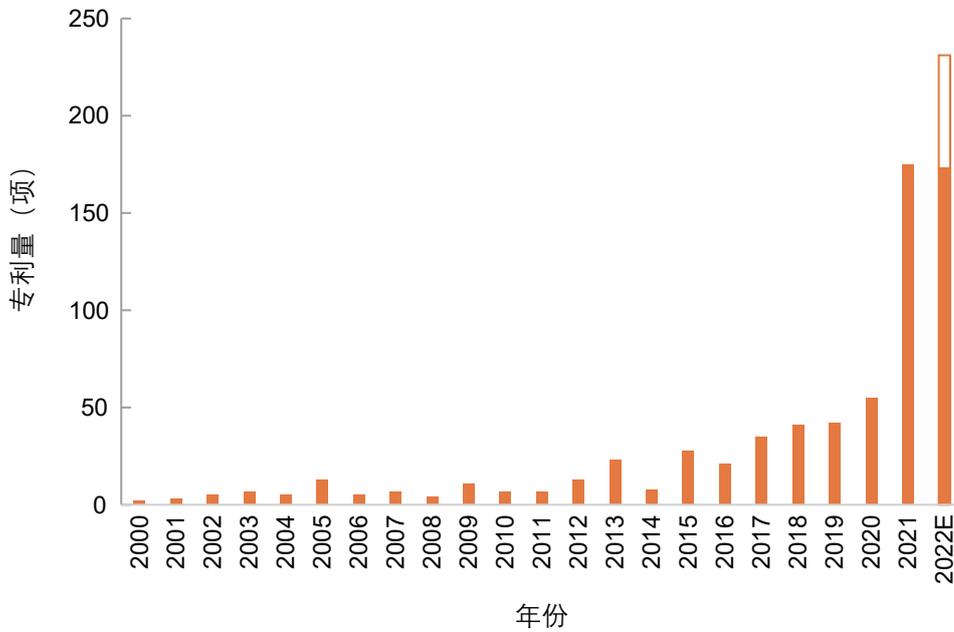


图15 全球mRNA疫苗领域专利发展趋势

3.2.3.2 专利主题分析

从专利研究主题分布来看，全球mRNA疫苗领域主题集中在冠状病毒疫苗、肿瘤疫苗、核酸疫苗等方面(图16)。其中，在病毒疫苗方面(红色点区域)，主要涉及新冠病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)、中东呼吸综合征冠状病毒(middle east respiratory syndrome related

cononavirus)、流感疫苗(influenza vaccines)等；在肿瘤疫苗方面(绿色点区域)，主要涉及主要包肺癌(lung neoplasm)、乳腺肿瘤(mammary gland neoplasm)、前列腺肿瘤(prostate gland neoplasm)等；在核酸疫苗研究方面(蓝色点区域)，主要涉及DNA疫苗(DNA vaccines)、核酸疫苗接种(nucleic acid vaccination)等。

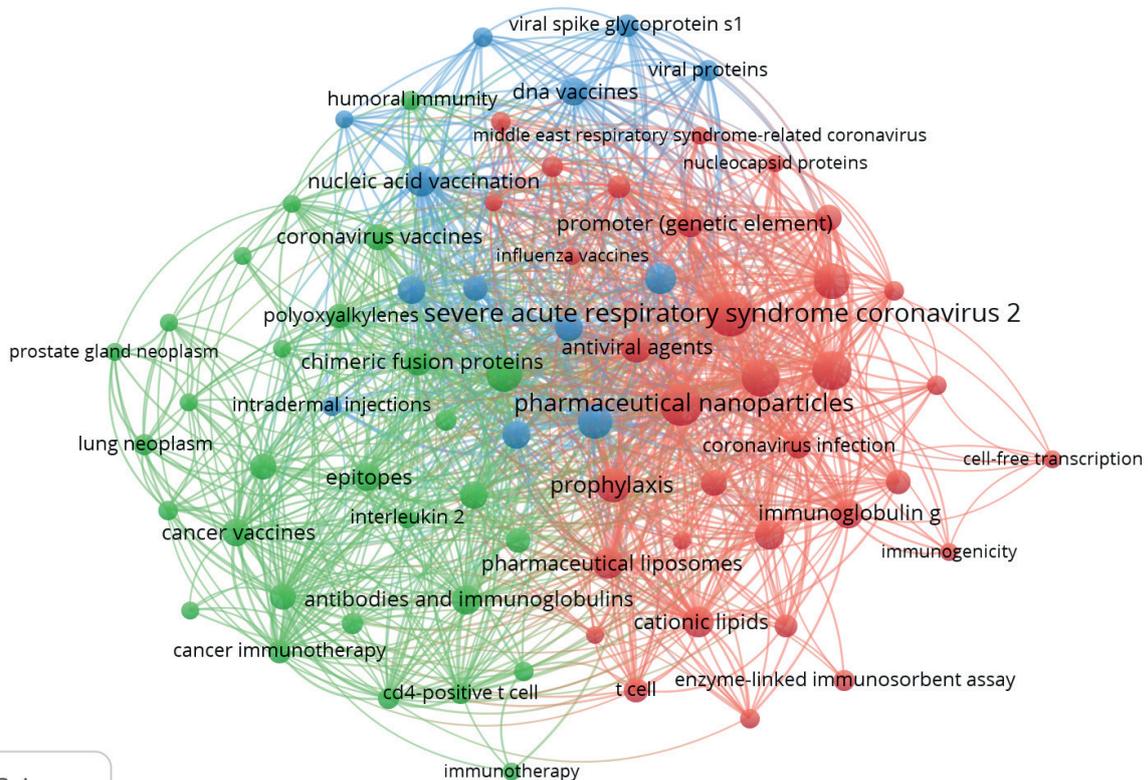


图16 全球mRNA疫苗领域专利研究主题分布

3.2.3.3 主要国家/地区分析

全球mRNA疫苗领域的专利申请主要来自美国、中国、德国等国家(图17)。美国、中国、德国的专利申请量分别为220项、144项和134项,三者的专利申请量之和约占该技术领域全球专利申请总量的76%,是该技术领域实力最强的三个国家。比利时、英国、法国等国家在该领域的专利申请量均不到30项。

3.2.3.4 主要机构分析

就专利申请而言,全球mRNA疫苗领域排名TOP 12的机构主要来自美国、德国和中国(表5)。其中,美国机构有5家,德国机构有3家,中国机构有2家,英国和比利时机构各有1家。从机构性质来看,与其他技

术领域类似,企业仍然是专利申请的主体,其中8家机构为企业,3家机构为高校,1家机构为科研机构。专利申请量位居前三位的机构分别是CureVac公司(92项)、莫德纳公司(59项)和BioNTech公司(38项)。中国科学院和康希诺生物公司分别位居全球第5位和第8位。

3.2.4 mRNA修饰领域重点技术布局

从年度趋势来看,全球mRNA修饰领域的年度专利申请趋势呈波动式,专利申请量在2013年出现明显增长并达到峰值,随后有所下降。专利申请趋势在2015年至2018年期间相对平稳,2019年短暂下降后,

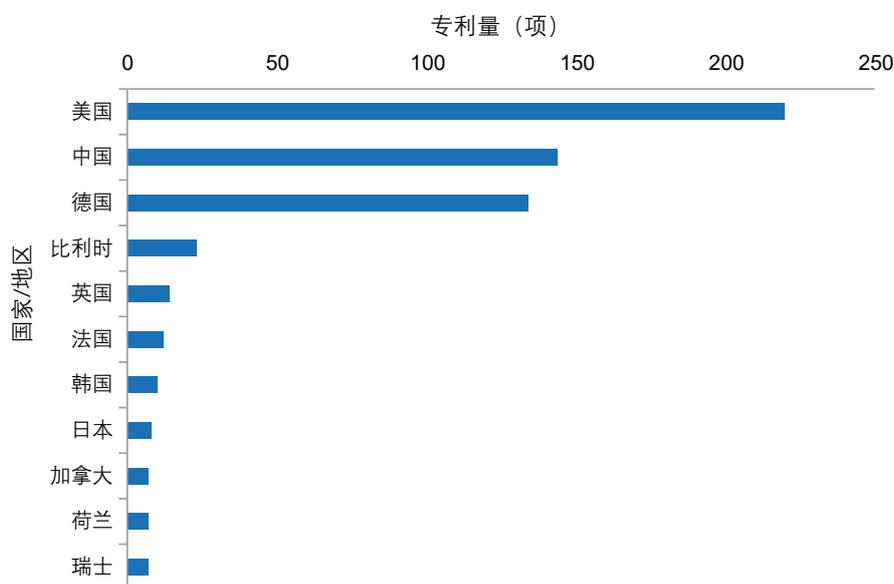


图17 全球mRNA疫苗领域专利TOP 10国家/地区分布

表5 全球mRNA疫苗领域主要机构专利申请

序号	机构	专利数/项	所属国家	机构类型
1	CureVac公司	92	德国	企业
2	莫德纳公司	59	美国	企业
3	BioNTech公司	38	德国	企业
4	Tron公司	21	德国	企业
5	中国科学院	10	中国	科研机构
6	葛兰素史克	10	英国	企业
7	Translate Bio公司	7	美国	企业
8	康希诺生物公司	6	中国	企业
8	eTheRNA Immunotherapies公司	6	比利时	企业
8	加州大学	6	美国	高校
8	佛罗里达大学	6	美国	高校
8	宾夕法尼亚大学	6	美国	高校

从2020年起呈缓慢增长趋势。

从专利研究主题分布来看，全球mRNA修饰领域主题集中在给药类型、载体材料、核酸修饰、机制等方面。在给药类型方面，主要涉及腹腔注射 (intraperitoneal injections)、药物静脉注射 (pharmaceutical intravenous injections)、皮下注射 (subcutaneous injections) 等；在载体材料方面，主要涉及阳离子脂质体 (cationic lipids)、药物纳米颗粒 (pharmaceutical nanoparticles)、药物脂质体 (pharmaceutical liposomes) 等；在核酸修饰方面，主要涉及寡核苷酸类似物 (oligonucleotide analogs)、核苷酸类似物 (nucleotide analogs) 等；在机制研究方面，主要涉及转录 (transcription)、生长因子 (growth factors)、膜蛋白 (membrane proteins) 等。

从专利申请国家来看，全球mRNA修饰领域的专利主要来自美国、德国、中国、日本和法国。其中，美国在领域申请的专利数量最多，德国和中国分别位居第二位和第三位，日本和法国的专利申请数量相对较少。

从专利申请机构来看，全球mRNA修饰领域的专利机构主要集中在美国和德国。在TOP 10专利申请机构中，美国机构有6家，德国机构有4家。从机构性质来看，企业仍然是专利申请的主体，占比约为70%。专利申请量位居前五位的机构分别是莫德纳公司、CureVac公司、BioNTech公司、阿尔尼拉姆制药公司和Translate Bio公司，这五家机构在mRNA修饰领域也位居前五位。

3.3 mRNA领域重点专利分析

3.3.1 mRNA治疗领域

本研究对mRNA治疗领域的重点专利进行分析 (表6)。其中，美国Moderna公司申请的专利WO2020097409利用编码OX40L (即CD252) 的mRNA分子对卵巢癌和其他肿瘤进行治疗，如实体瘤、淋巴瘤和上皮源性肿瘤。该专利还提出了用于肿瘤内给药的药物组合物和联合疗法，如将编码OX40L多肽的mRNA分子与检查点抑制剂 (如抗PD-L1抗体) 联合使用。

表6 mRNA治疗领域重点专利

专利号	机构(所属国家)	专利名称
WO2013096709	Moderna公司(美国)	Increasing the viability or longevity of an organ or organ explant using modified mRNAs for proteins essential for organ survival
WO2015058069	Moderna公司(美国)	Polynucleotides for tolerizing cellular systems
WO2016201377	Moderna公司(美国)	Preparation of targeted adaptive vaccines for treatment of inflammatory disease, autoimmune disease and cancers
WO2017214175	Moderna公司(美国)	Modified RNA encoding VEGF-A in formulations for treatment of heart failure and other diseases
WO2018160540	赛诺菲公司(法国); BioNTech公司(德国)	Therapeutic RNA and uses in treating solid tumor cancers
WO2018222890	Arcturus Therapeutics公司(美国)	Synthesis and structure of high potency RNA therapeutics
WO2019178006	SQZ Biotechnologies公司(美国)	Immunogenic epitope and adjuvant-modified T cells for intracellular delivery of tumor or exogenous antigen to enhance immune response against cancer and infection
WO2020056147	Moderna公司(美国)	Polynucleotides encoding glucose-6-phosphatase for the treatment of glycogen storage disease
WO2020097409	Moderna公司(美国)	Use of mRNA encoding OX40L in combination with immune checkpoint inhibitor to treat cancer in human patients
WO202011811	Arcturus Therapeutics公司(美国)	Compositions and methods for treating ornithine transcarbamylase deficiency
WO2020154189	赛诺菲公司(法国)	Therapeutic RNA for treatment of advanced stage solid tumor
WO2020227615	Moderna公司(美国)	Polynucleotides encoding methylmalonyl-CoA mutase for the treatment of methylmalonic acidemia
WO2020260685	eTheRNA Immunotherapies公司(比利时)	Antitumor therapy comprising mRNA molecules encoding tumor-associated antigens and checkpoint inhibitors



专利号	机构(所属国家)	专利名称
WO2021021988	Translate Bio公司(法国)	Treatment of cystic fibrosis by delivery of nebulized mRNA encoding Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)
WO2021058472	BioNTech公司(德国); TRON公司(德国)	Combination treatment using therapeutic antibody and interleukin 2 (IL-2)
WO2021198157	BioNTech公司(德国)	mRNA compositions (RiboMab) expressing claudin-18.2-targeting antibody and anticancer uses thereof
WO202120771	Verve Therapeutics公司 (美国)	Base editing of ANGPTL3 and methods of using same for treatment of cardiovascular disease
WO2021214204	BioNTech公司(德国)	RNA constructs and uses thereof
WO2022136266	BioNTech公司(德国)	Therapeutic RNA for treating cancer

德国BioNTech公司申请的专利WO2021198157设计了靶向Claudin-18.2多肽 (CLDN-18.2) 的RNA技术。该技术可用于治疗以Claudin-18.2为靶点的癌症,如胆道癌、卵巢癌、胃癌、胃食道癌、胰腺癌等。其中,编码单克隆IgG1的mRNA制剂,如Zolbetuximab(曾用名Claudixmab)受关注度较高。

法国赛诺菲公司和德国BioNTech公司合作申请的专利WO2018160540主要涉及用于治疗实体瘤的mRNA制剂,包含编码IL-12sc蛋白、IL-15 sushi蛋白、IFN α 蛋白和GM-CSF蛋白的mRNA药物。该专利所公开的药物制剂可用于预防癌症的转移。

比利时eTheRNA公司申请的专利WO2020260685主要关于编码CD40、caTLR4和CD70的mRNA,以及编码肿瘤抗原的mRNA的组合物。该组合物用于恶性黑色素瘤等转移性癌症患者治疗,也用于其他癌症患者治疗,其疗法以检查点抑制剂的形式进行治疗。该专利还提出了针对淋巴结进行结内治疗的给药方案。

3.3.2 mRNA递送和修饰领域

递送载体和化学修饰是mRNA治疗能否成功的关键⁴⁷。本研究对mRNA递送和修饰领域的重点专利进行分析,以揭示相关领域的重要进展(表7)。

美国阿尔尼拉姆制药公司申请的专利WO2013086373主要关于新型阳离子脂质,其可与其他脂质成分,如中性脂质、胆固醇等固醇类物质和能够减少聚集的聚乙二醇-脂质共轭物组合使用,形成具有寡核苷酸的脂质纳米颗粒(LNP),促进细胞摄取和内含体逃逸现象,并在体外和体内敲除靶mRNA。

美国Moderna公司申请的专利WO2020160397提出了LNP制剂的生产方法和相关制剂。该专利认为在临床化合物的环境中,LNP空载体在与mRNA结合之前可单独生产和储存,后期需要时再将mRNA封装到

预制的载体中,这样不仅能够对每个LNP制剂生产环节进行可控和优化,而且在后续较长时间范围内可根据需要随时将mRNA添至载体中,如在LNP空载体生产几个月或几年后。

美国俄亥俄州立大学申请的专利WO2017176974涉及可生物降解的氨基酯脂质纳米颗粒,其可用于高效递送siRNA、miRNA和mRNA等RNA分子,还涉及包括氨基酯脂质化合物、非阳离子脂质、PEG脂质偶联物、甾醇和活性剂等组合物,其可用于纠正基因组中的突变,如用于纠正由于编码因子VIII(血友病A)或因子IX(血友病B)的基因突变而导致血友病的突变。

英国Evox Therapeutics公司申请的专利WO2019092145涉及核酸类药物的递送载体——细胞外囊泡。细胞外囊泡,特别是其纳米级亚群——外泌体具备固有稳定性、低免疫原性、生物相容性和良好的生物膜穿透力等特性,使其能够作为高效的天然纳米载体发挥重要作用,被视为药物输送领域的“新星”⁴⁸。该专利提出的工程蛋白和核酸工程策略是将核酸制剂加载到细胞外囊泡中,以促进靶细胞内核酸分子的释放。

德国BioNTech公司申请的专利US10808242专注于降低RNA免疫原性。该专利提出可通过降低尿苷(U)含量、从RNA的核苷酸序列中消除尿苷、或在RNA的核苷酸序列中用尿苷以外的核苷取代等方法来降低RNA的免疫原性。该专利通过给予受试者较低免疫原性的RNA,使其在获得药物活性肽或蛋白质表达的同时,不会干扰RNA的治疗效果或引起不良反应的免疫应答。

德国美因茨大学和BioNTech公司申请的专利WO2020070040涉及在肠外给药后向靶组织递送RNA,以及包含该RNA颗粒的组合物。具体来说,聚肌氨酸-脂质共轭物是组装RNA纳米颗粒的有效成分。

表7 mRNA递送和修饰领域重点专利

专利号	机构(所属国家)	专利名称	专利亮点
WO2013086373	阿尔尼拉姆制药公司(美国)	Lipids for the delivery of nucleic acids	LNP components for RNA delivery
WO2014093924	Moderna公司(美国)	Preparation, cytotoxicity, apoptosis, and transcription of modified nucleic acid molecules and uses thereof	Modification of mRNA
WO2016070166	Arcturus Therapeutics公司(美国)	Translatable messenger RNA analogs containing unlocked nucleomonomes and with prolonged in vivo half-lives for therapeutic uses	mUNA or mRNA analogs with unlocked nucleomonomers
US10808242	BioNTech公司(德国)	Method for reducing immunogenicity of RNA by constructing A-rich and U-poor mRNA for use in therapy	mRNA modifications for decreasing non-specific immunogenicity by mRNA itself
WO2017117528	Acuitas Therapeutics公司(加拿大)	Preparation of lipids and lipid nanoparticle formulations for delivery of nucleic acids	LNP components and formulation for nucleic acid delivery
WO2017176974	俄亥俄州立大学(美国)	Biodegradable amino-ester nanomaterials for nucleic acid delivery	LNPs for delivery of RNAs including siRNA, miRNA, and mRNA
WO2017212009	CureVac公司(德国)	Hybrid carriers comprising cationic peptide or polymer and lipidoid	A nucleic acid delivery system comprised of a cationic peptide or polymer and a lipidoid compound
US20180125989	Translate Bio公司(美国)	Imidazole cholesterol ester (ICE)-based lipid nanoparticle formulation for delivery of mRNA	Methods of formulating nucleic acid containing LNP
WO2018009838	Rubius Therapeutics, USA	Compositions and methods related to therapeutic erythroid cell systems expressing exogenous RNA encoding a protein	Therapeutic erythroid cell systems expressing exogenous RNA encoding a protein
WO2018013525	Translate Bio公司(美国)	Nucleic acid conjugates and uses thereof	Conjugates comprising sugars, folates and cell-penetrating peptides for delivering mRNA
WO2019092145	Evox Therapeutics, UK	Exosomes comprising RNA therapeutics	Methods for using extracellular vesicles to encapsulating nucleic acid-based therapeutics such as mRNA, circular RNA, miRNA, etc.
WO2020070040	美因茨大学(德国); BioNTech公司(德国)	RNA particles comprising polysarcosine	LNPs for delivering mRNAs
WO2020061367	Moderna公司(美国)	Preparation of compounds and lipid nanoparticle compositions for intracellular delivery of therapeutic agents	LNPs for drug delivery
WO2020097540	Arbutus生物制药公司(加拿大)	Methods and lipid nanoparticles for delivering mRNA and siRNA in treatment of diseases	LNPs for mRNA delivery
WO2020263883	Moderna公司(美国)	Endonuclease-resistant messenger RNA and uses thereof	Chemically modified mRNA that increases mRNA stability
CN110747214	深圳臻质医疗公司(中国)	Preparation of mRNA-antibody fusion molecule and its use for drug delivery	Preparation of antibody-mRNA fusion/conjugate with puromycin as the linker for targeted delivery of mRNA therapeutics
WO2020160397	Moderna公司(美国)	Methods of preparing lipid nanoparticles	LNP formulation
WO2021001417	BioNTech公司(德国)	RNA formulations suitable for therapy	Self-amplifying RNA formulated in various polymers



专利号	机构(所属国家)	专利名称	专利亮点
WO2021231854	Moderna公司(美国)	Lipid nanoparticle compositions comprising an mRNA therapeutic and an effector molecule	System that features a tethered molecule to further increase the level and/or activity of mRNA therapeutics formulated in LNP
WO2021257262	Yale University, USA	Poly(amine-co-ester) polymers with modified end groups and enhanced pulmonary delivery	PEGylated poly(amine-co-ester) polymers with modified end groups for the enhanced delivery of mRNA to the lung by inhalation
WO2022032154	Moderna公司(美国)	Compositions for the delivery of payload molecules to airway	LNPs comprising payload molecules such as mRNA therapeutics to be delivered to airway cells
WO2016176330	宾夕法尼亚大学(美国); Acuitas Therapeutics公司(加拿大)	Nucleoside-modified mRNAs encoding antigens for inducing an adaptive	Modified antigen mRNA delivered in LNP induced adaptive immune response without inducing innate immunity
WO2020191103	Arcturus Therapeutics公司(美国)	Method of making lipid-encapsulated RNA nanoparticles	Detailed method for making RNA-encapsulating LNP
WO2021250263	eTheRNA公司(比利时)	Lipid nanoparticles comprising ionizable lipid, phospholipid, sterol, PEG lipid and mRNA	LNP components for RNA delivery
WO2022175815	辉瑞公司(美国)	Methods of protecting RNA	Methods of protecting RNA against degradation and components comprising free amino acids for this purpose
WO2019246203	得克萨斯大学(美国)	Lipid nanoparticle compositions for delivery of mRNA and long nucleic acids	Compositions for the delivery of long nucleic acids (>80 nucleotides), such as mRNAs, including cationic ionizable lipid, phospholipid, PEGylated lipid, and a steroid
WO2022236093	卡内基梅隆大学(美国)	Lipid nanoparticle-mediated mRNA the delivery to the pancreas	LNP composition for mRNA delivery to the pancreas containing: cationic helper lipid, cholesterol analog, PEG-based compound, ionizable lipidoid, and mRNA
US20230043677	俄勒冈州立大学(美国)	Inhalable therapeutics	Nanoparticles for mRNA delivery suitable for nebulization and/or delivering mRNA by inhalation
WO2022155598	塔夫茨大学(美国); 布莱根妇女医院(美国)	Lipid nanoparticles for targeted delivery of mRNA	LNP composition for specific delivery of CRISPR-Cas9 mRNA to the lung or liver

到目前为止,聚乙二醇(PEG)是药物递送中使用最多的聚合物,但也存在降低转染效率、加速血液清除、诱导特异性免疫应答等不良影响。该专利发明的聚肌氨酸-脂质共轭物能够避免使用PEG所产生的影响,其能够采用不同技术生产RNA纳米颗粒,从而形成确定的表面特性和可控的尺寸范围,并按照符合药品生产要求的稳定工艺进行生产。颗粒可采用不同基团进行末端功能化,如调节电荷或引入配体等特定分子基团来实现相关功能。

美国俄勒冈州立大学申请的专利US20230043677涉及用于包封治疗剂(例如mRNA)的纳米颗粒组合

物,其适用于雾化和/或通过吸入将雾化制剂输送到肺部。纳米颗粒包括可电离脂质、胆固醇衍生物、结构脂质和聚乙二醇脂质。

美国塔夫茨大学、布莱根妇女医院联合申请的专利WO2022155598公开了一种高效的非病毒性LNP介导的CRISPR-Cas9递送系统,其可用于肝或肺递送Cas9 mRNA,并证明其靶向Angptl3基因的有效性。基于mRNA新冠疫苗的成功也证明了将mRNA尿嘧啶化学修饰为假尿嘧啶和5'帽子,以及采用脂质纳米颗粒作为递送载体这两种关键策略的有效性,为mRNA疫苗和治疗药物研发奠定基础。

3.3.3 mRNA疫苗领域

与mRNA疫苗研发相关的重点专利受到研究人员的广泛关注。**表8**和**表9**分别针对传染性疾病和癌症的mRNA疫苗重点专利进行分析。

比利时Ziphys Vaccines公司和根特大学联合申请的专利WO2021255270设计了一种自我扩增新冠疫苗,包括编码新冠病毒棘突蛋白、核衣壳蛋白和 α 病毒非结构蛋白(nsp1-4)的mRNA分子。

英国帝国理工学院申请的专利WO2022129918公开了一种热稳定RNA疫苗制剂的新用途和新方法,包括来自委内瑞拉马脑炎病毒自我扩增RNA复制子,其可编码包裹在脂质纳米颗粒中的新冠病毒棘突蛋白等。

德国Curevac公司和英国葛兰素史克公司联合申请的专利WO2022137133公开了一种在脂质纳米颗粒制剂中编码高免疫原性新冠病毒棘突蛋白变体的mRNA疫苗,其可诱导针对新冠病毒的中和抗体和免疫应答。

美国Moderna公司申请的专利WO2021155243公开了一种针对人呼吸道合胞病毒(hRSV)的核酸疫苗,该核酸编码稳定融合前的hRSV F糖蛋白变体。在小鼠和RSV棉鼠模型上进行了mRNA疫苗的体内研究,评价该疫苗的免疫原性、有效性和安全性。

中国苏州科锐迈德公司申请的专利WO2022116528公开了一种环状RNA(circRNA)疫苗,其包含没有5'或3'端的新冠病毒棘突蛋白特定的内核糖体进入位点(IRES)元件和受体结构域。circRNA的共价封闭结构可防止外切酶降解,易于提高其生物稳定性。

美国得克萨斯大学申请的专利US20220325255包含了一组用于编码TRIM7蛋白的mRNA分子的抗病毒组合物,以及削弱肠道病毒复制的可用于治疗病毒感染的方法。该专利首次提供了靶向肠病毒蛋白的E3连接酶,并首次证明了病毒膜重塑蛋白可被降解。

美国基因泰克公司、德国BioNTech公司、瑞士罗氏集团联合申请的专利WO2021155149公开了一种应对癌症特异性突变的mRNA疫苗。该疫苗作为单一疗

表8 针对传染病的mRNA疫苗领域重点专利

专利号	机构(所属国家)	专利名称
WO2021213924	BioNTech公司(德国)	Coronavirus RNA vaccine encoding SARS-CoV-2 spike protein for preventing COVID-19
WO2020190750	Moderna公司(美国); 美国卫生与公众服务部(美国)	Preparation of HIV Env- and lentivirus Gag protein-encoding mRNA VLP vaccine to induce broad-spectrum neutralizing antibodies for treating HIV infection
WO2018151816	Moderna公司(美国)	Immunogenic compositions for ZIKA virus including cationic lipid nanoparticles encapsulating mRNA having an open reading frame encoding a viral, bacterial or parasitic antigen, a pan HLA DR-binding epitope (PADRE) and a 5' terminal cap modified to increase mRNA translation efficiency
WO2021155243	Moderna公司(美国)	Respiratory virus vaccine compositions
WO2013055905	诺华公司(瑞士)	Recombinant self-replicating polycistronic RNA molecules expressing multiple herpes virus proteins and their use in vaccines for inducing neutralizing antibodies
WO2021159040	Moderna公司(美国)	Engineering SARS CoV-2 mRNA vaccines expressing key neutralizing domains of spike protein, individually or in combination, for inducing protective immunity and immunotherapy
WO2021251453	第一三共株式会社(日本); 东京大学(日本)	Nucleic acid lipid particle vaccine encapsulated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 messenger ribonucleic acid
WO2021159130	Moderna公司(美国); 美国卫生与公众服务部(美国)	Preparation of SARS CoV-2 mRNA vaccines encoding full-length spike protein variant, stabilized into a prefusion conformation, encapsulated in a lipid nanoparticle formulation
WO2021255270	Ziphys Vaccines公司(比利时); 根特大学(比利时)	Self-amplifying COVID-19 RNA vaccine encoding SARS-CoV-2 Spike and Nucleocapsid protein antigen and alphavirus Nonstructural protein
WO2017070613	Moderna公司(美国)	Human cytomegalovirus RNA vaccines
WO2021204179	苏州艾博生物公司(中国)	Nucleic acid vaccines for coronavirus



专利号	机构(所属国家)	专利名称
WO2021226436	Translate Bio公司(美国); 赛诺菲巴斯德公司(美国)	Optimized nucleotide sequences encoding SARS-COV-2 antigens
WO2017070623	Moderna公司(美国)	Herpes simplex virus RNA vaccine
WO2021160346	巴斯德研究所(法国)	Nucleic acid vaccine against severe acute respiratory syndrome coronavirus SARS-CoV-2
WO2022171182	斯微生物公司(中国)	Vaccine reagent for treating or preventing coronavirus mutant strain
CA3132188	Providence公司(加拿大)	Compositions and methods for the prevention and/or treatment of COVID-19
WO2021183563	Arcturus Therapeutics公司 (美国)	Coronavirus vaccine compositions and methods
WO2022150717	Moderna公司(美国)	Seasonal RNA influenza virus vaccines
WO2022129918	帝国理工学院(英国)	Engineering a thermally stabilized self-amplifying RNA vaccine based on Venezuelan Equine Encephalitis virus backbone encoding SARS-CoV-2 spike glycoprotein encapsulated in lipid nanoparticle formulation for preventing and/or treatment of COVID-19
WO2022178196	赛诺菲巴斯德公司(美国)	Meningococcal B recombinant vaccine
WO2022137133	CureVac公司(德国); 葛兰素史克(英国)	RNA vaccine against SARS-CoV-2 variants
WO2022116528	苏州科锐迈德公司(中国)	Circular RNA vaccine containing circular RNA and kit for detecting novel coronavirus neutralizing antibody
US20220325255	得克萨斯大学(美国)	Compositions and methods for treating viral infections targeting TRIM7

表9 针对癌症的mRNA疫苗领域重点专利

专利号	机构(所属国家)	专利名称
WO2021155149	基因泰克公司(美国); BioNTech公司 (德国); 罗氏集团(瑞士)	Methods of inducing neoepitope-specific T cells with a PD-1 axis binding antagonist and an RNA vaccine
WO2015024664	CureVac公司(德国)	Composition comprising mRNA encoding a combination of tumor antigens as vaccine for treating prostate cancer
WO2012019168	Moderna公司(美国)	Use of modified mRNA encoding melanocyte stimulating hormone, insulin and granulocyte colony-stimulating factor in prevention or treatment of disorders
WO2020097291	Moderna公司(美国)	Cancer vaccines comprising mRNA(s) encoding peptide epitopes (neoepitopes) and formulated as lipid nanoparticles
WO2020141212	eTheRNA Immunotherapies公司 (比利时)	mRNA vaccine
WO2022008519	BioNTech公司(德国); Tron公司(德国)	Therapeutic RNA for HPV-positive cancer
WO2015024666	CureVac公司(德国)	RNA vaccine for treating lung cancer
WO2012159643	BioNTech公司(德国); Tron公司(德国)	Individualized vaccines for cancer
WO2015014869	BioNTech公司(德国); Tron公司(德国)	Determination of expression pattern of a set of tumor antigens including CXorf61, CAGE1, PRAME and others to select cancer therapy regimen
WO2022009052	Janssen Biotech公司(美国)	Prostate neoantigens and their uses
WO2022081764	RNAimmune公司(美国)	Pan-ras mRNA cancer vaccines
WO2014082729	BioNTech公司(德国); Mainz Gemeinnutzige公司(德国)	Individualized vaccines for cancer
WO2016180467	BioNtech公司(德国); Tron公司(德国)	Enhancing the effect of car-engineered T cells by means of nucleic acid vaccination

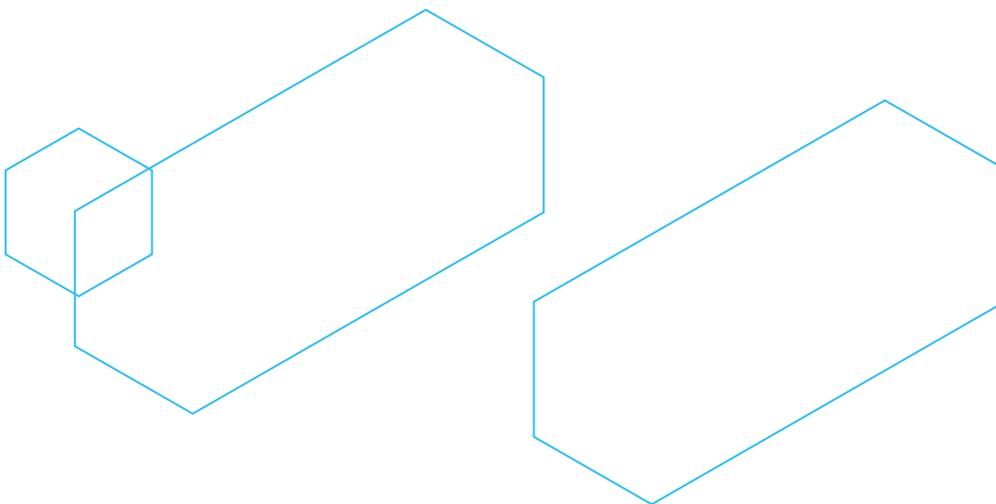
法与阿替利珠单抗联合使用，首次在晚期或转移性实体瘤患者中进行Ia期和Ib期研究，表现出固有的和新抗原特异性的免疫应答。

德国Curevac公司申请的专利WO2015024664公开了一种基于mRNA的个性化癌症疫苗的研发。该疫苗可通过编码前列腺癌相关抗原、前列腺特异性抗原、前列腺特异性膜抗原 (PSMA)、前列腺干细胞抗原 (PSCA)、前列腺六段跨膜上皮抗原 (STEAP)、粘蛋白1 (MUC1) 和前列腺酸性磷酸酶 (PAP) 用于治疗前列腺癌。

德国BioNTech公司、Tron公司联合申请的专利WO2016180467公开了用于哺乳动物的转基因T细胞

来表达靶向抗原的嵌合抗原受体 (CAR)。抗原可从 claudin 18.2、claudin 6、CD19、CD20、CD22、CD33、CD123、mesothelin、CEA、c-Met、PSMA、GD-2或NY-ESO-1中进行选择。

美国Moderna公司申请的专利WO2020097291公开了一种由编码3-50个新表位的mRNA组成的mRNA癌症疫苗。I期临床研究旨在评估该mRNA疫苗采用单一疗法在切除实体瘤患者中的安全性、耐受性和免疫原性，以及在不可切除实体瘤患者中联合使用派姆单抗的安全性和耐受性。此外，随机II期临床研究正在评估该疫苗对切除皮肤黑色素瘤患者的作用。



第四章 mRNA疫苗和治疗药物领域的疾病应用分析

4.1 主要疾病研究种类分布

mRNA疫苗和治疗药物领域相关专利涉及的疾病种类包含69种一级疾病分类。图18展示了前20位的一级疾病分类。肿瘤等增殖性疾病 (Proliferative disorders) 涉及的专利申请数量最多 (近600项)，其次是传染性疾病 (Infection) (358项)，表明mRNA疫苗和治疗药物在这两个领域的应用受到

强烈关注。此外，消化系统疾病 (Digestive system disease)、免疫性疾病 (Immune disease)、呼吸系统疾病 (Respiratory system disease)、神经系统疾病 (Nervous system disease)、腺体疾病 (Glandular disease) 涉及的专利申请数量也想到较多 (在220项至300项之间)。其他遗传性疾病 (Genetic disorders) 等疾病类别涉及的专利申请数量均在200项以内。

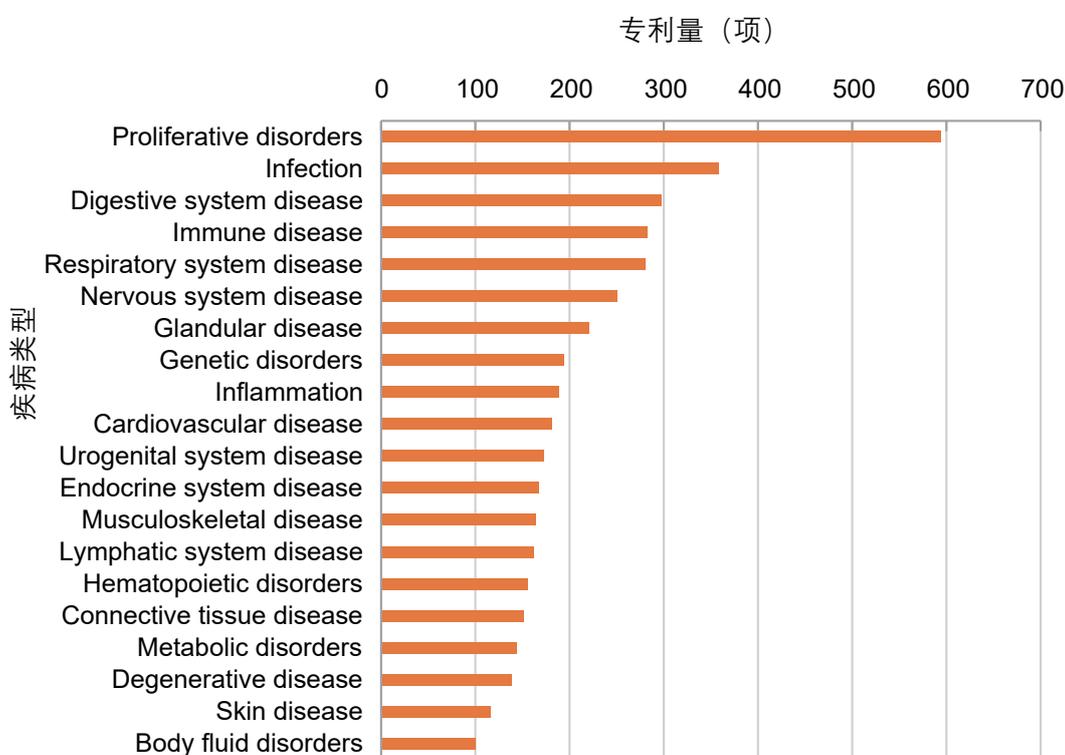


图18 TOP 20一级疾病专利分布

4.2 主要疾病研究热点分析

本研究筛选了增殖性疾病 (Proliferative disorders)、传染性疾病 (Infection) 和免疫性疾病 (Immune disease) 等三类疾病开展深入分析。基于每种疾病的hierarchy结构绘制疾病层级树状图, 便于直观展示疾病相关文献的研究热点和分布情况

4.2.1 增殖性疾病研究热点分析

增殖性疾病是在mRNA研究中最受关注的疾病, 拥有的专利申请数量最多 (图19)。从二级细分疾病种类来看, 分属于二级疾病的肿瘤 (Neoplasm) 涉及专利申请数量达528项, 是目前整个增殖性疾病所涉及专利数量最高的一种疾病。增殖性疾病的其他二级细分领域, 如纤维增生性疾病 (Fibroproliferative disorders)、骨髓增生性疾病 (Myeloproliferative disorders) 等有较多的三级细分疾病, 说明这些子领域也受到较高的关注。

肿瘤相关专利的研究热点如图20所示。癌症 (Carcinoma)、消化系统肿瘤 (Digestive system neoplasm)、上皮性肿瘤 (Epithelial neoplasm)、呼吸系统肿瘤 (Respiratory system neoplasm)、泌尿生殖系统肿瘤 (Urogenital system neoplasm) 等疾病备受关注, 相关研究的专利数量均超过100项。在消化系统肿瘤 (Digestive system neoplasm) 中, 消化道肿瘤 (Digestive tract neoplasm)、肝

脏肿瘤 (Liver neoplasm)、胰腺肿瘤 (Pancreatic neoplasm) 是其主要的研究热点方向。在呼吸系统肿瘤 (Respiratory system neoplasm) 中, 肺癌 (Lung neoplasm) 是主要的研究方向。此外, 在内分泌系统肿瘤 (Endocrine system neoplasm) 中, 卵巢肿瘤 (Ovary neoplasm)、甲状腺肿瘤 (Thyroid gland neoplasm)、睾丸肿瘤 (Testis neoplasm) 是主要的研究方向。在神经系统肿瘤 (Nervous system neoplasm) 中, 胶质瘤 (Glioma)、中枢神经系统肿瘤 (Central nervous system neoplasm) 是主要的研究方向。

4.2.2 传染性疾病研究热点分析

从传染性疾病的层级树来看, mRNA研究共涉及16种二级疾病种类和60多种三级疾病种类 (图21)。从二级细分疾病种类来看, 病毒感染 (Viral infection) 是目前整个传染性疾病涉及专利数量最高的细分疾病种类, 其下属的三级细分疾病分支数量也相对较多。此外, 细菌感染 (Bacterial infection)、寄生虫感染 (Parasitic infection) 也备受关注。从三级细分疾病种类来看, 原生动植物感染病 (Protozoal infection) 的研究专利数量最多, 是整个感染性疾病体系中最热的研究方向之一。此外, 艾滋病 (HIV infection)、流感 (Influenza) 等疾病也受到较高的关注度。

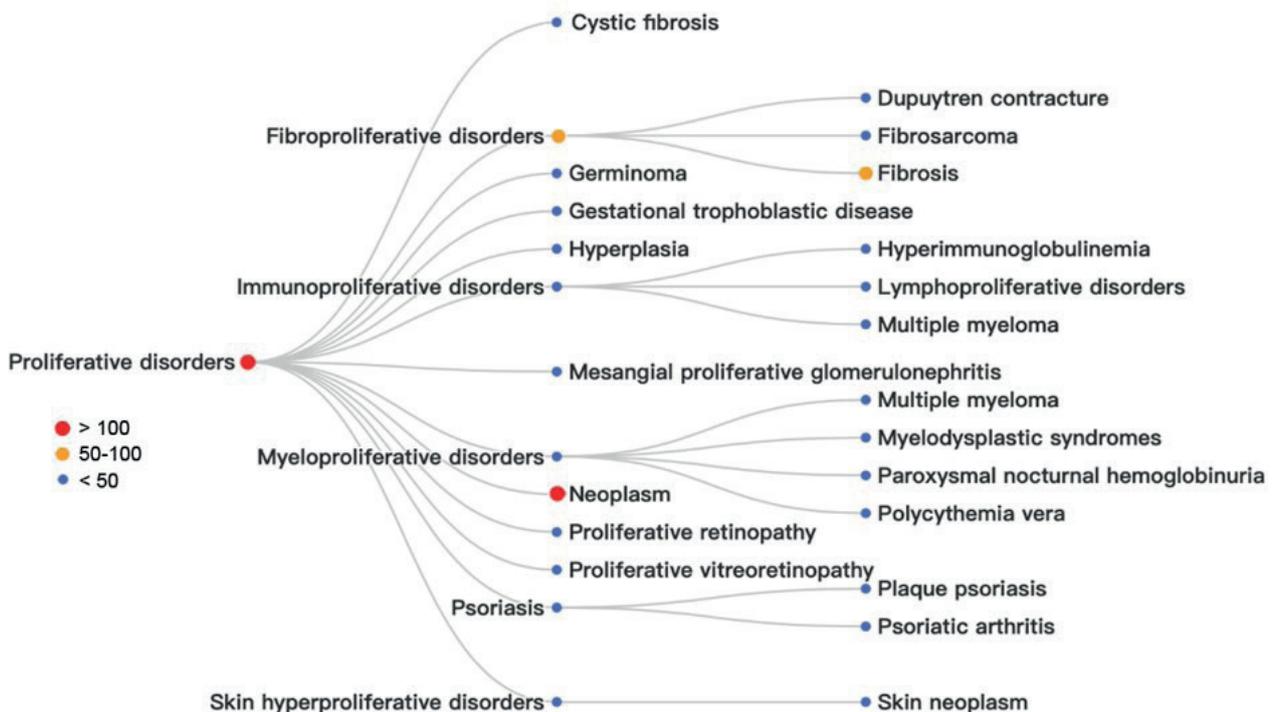


图19 增殖性疾病相关专利研究热点分析 (红色代表专利申请量为100项(含)以上, 橙色代表专利申请量为50项至100项, 蓝色代表专利申请量为50项以下, 下同)



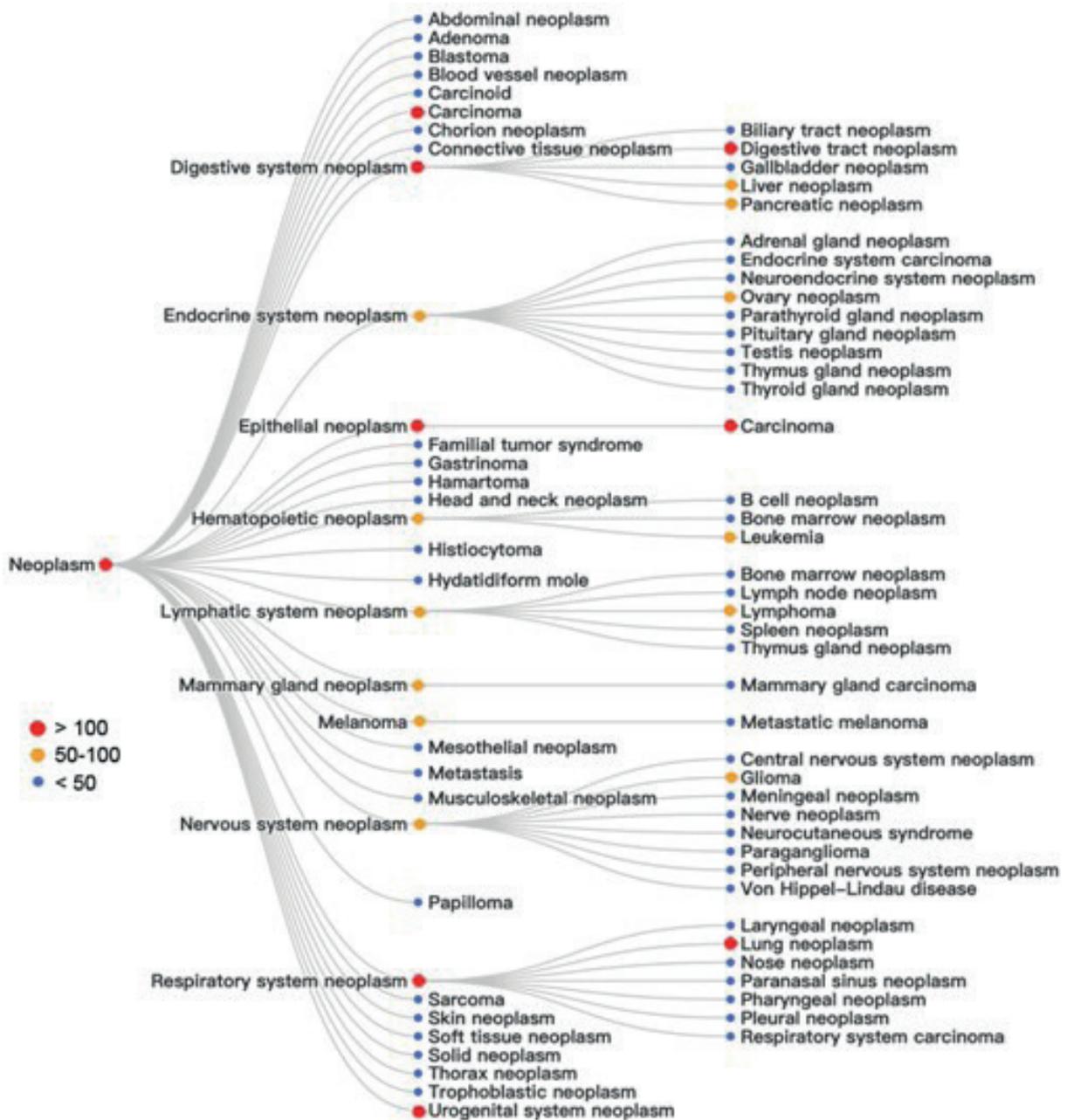


图20 肿瘤相关专利研究热点分析

4.2.3 免疫性疾病研究热点分析

从免疫性疾病层级树来看，mRNA研究共涉及13种二级疾病种类和40多种三级疾病种类（图22）。从二级细分疾病种类来看，自体免疫疾病（Autoimmune disease）涉及的专利数量最多。此外，超敏反应（Hypersensitivity）、免疫缺陷性疾病（Immunodeficiency）等疾病也包括较多的三

级细分疾病分支。从三级细分疾病种类来看，过敏（Allergy）涉及的专利数量最多，是免疫疾病中位列第一位的热点研究方向。多发性硬化（Multiple sclerosis）、艾滋病毒感染（HIV infection）、风湿性关节炎（Pneumatoid arthritis）、多发性骨髓瘤（multiple myeloma）也均是该领域受关注较高的疾病。

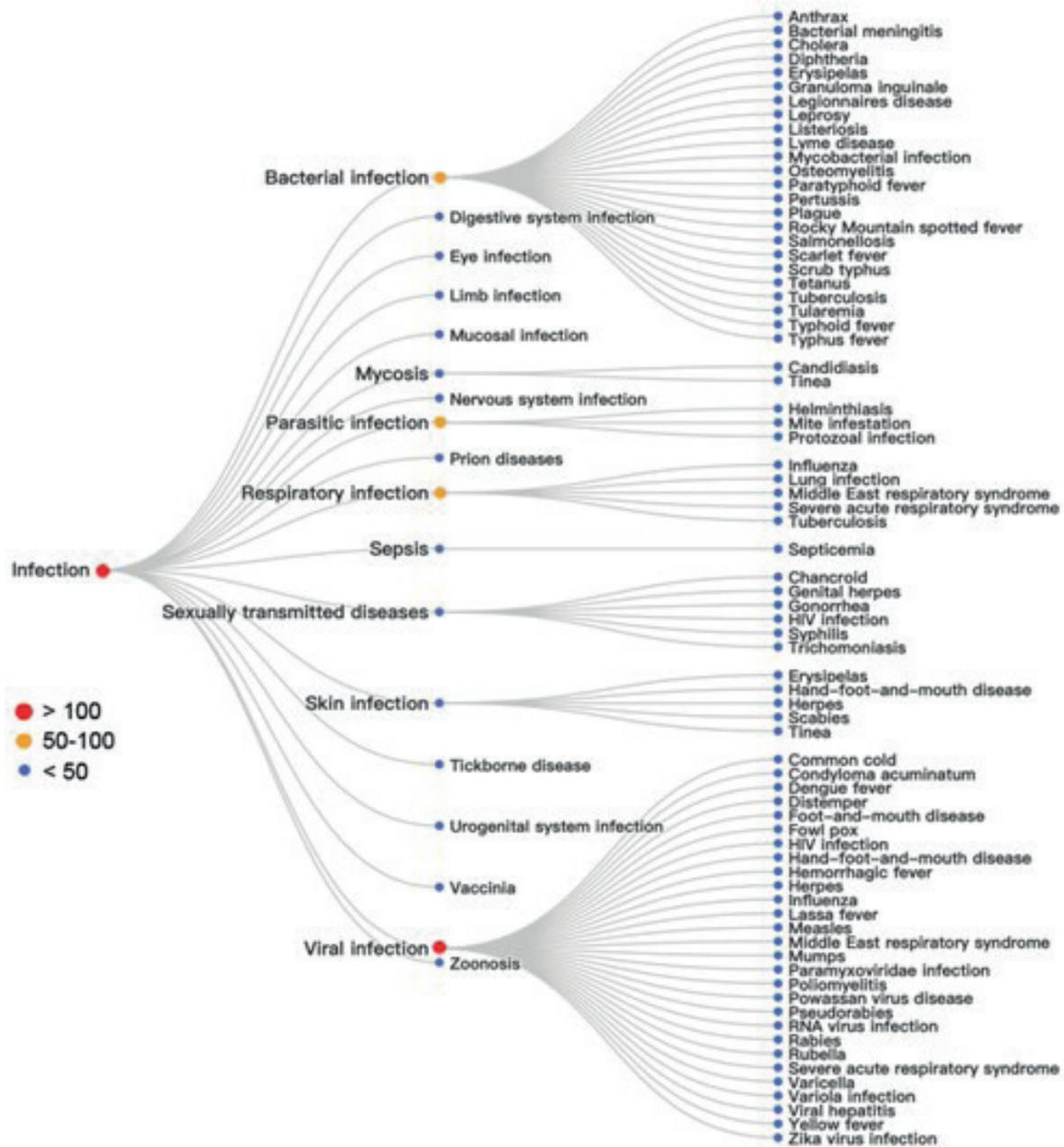


图21 传染性疾病相关专利研究热点分析



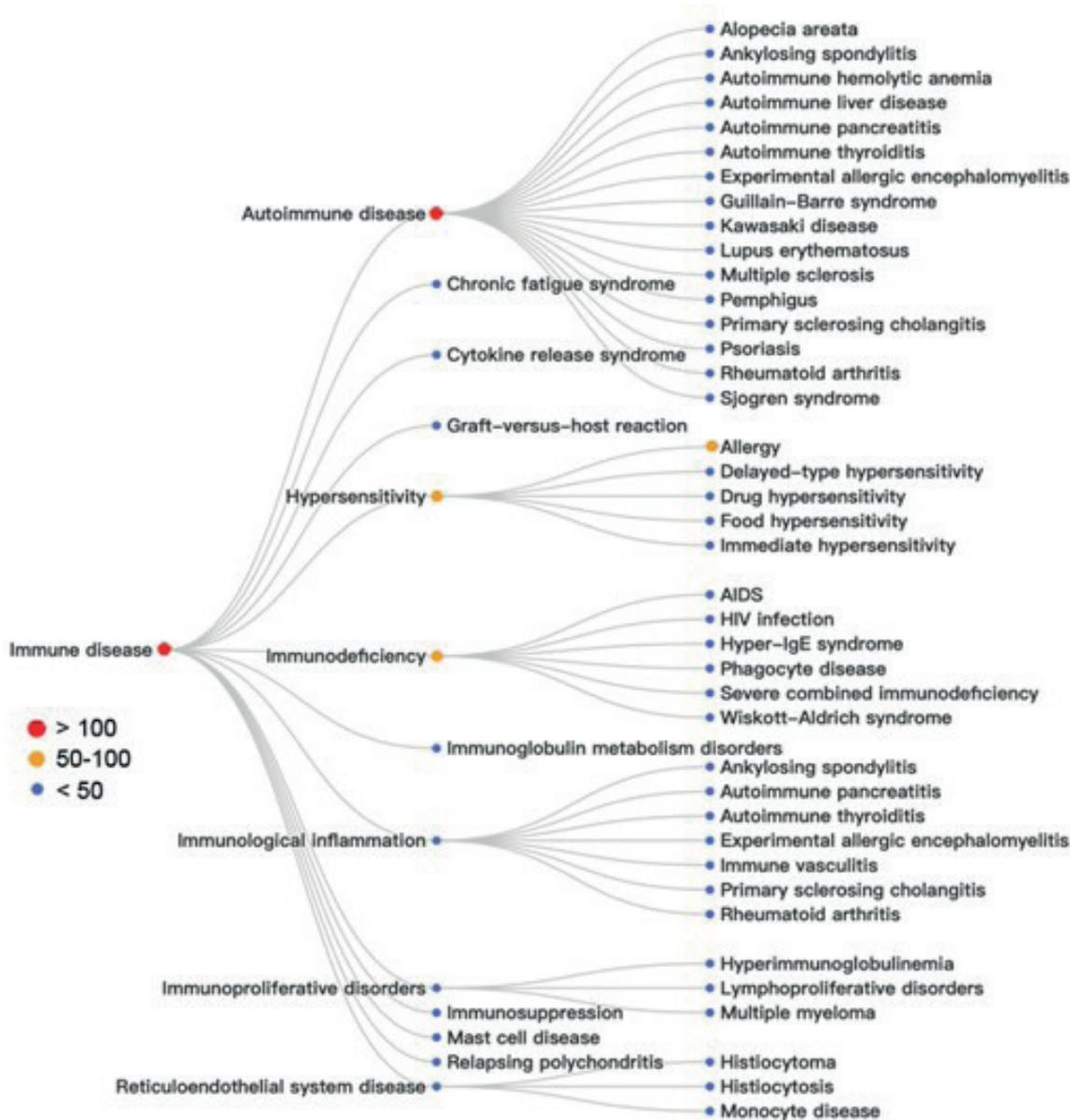


图22 免疫性疾病相关专利研究热点分析

第五章 mRNA疫苗和治疗药物领域临床研究分析

5.1 mRNA疫苗和治疗药物临床研究概述

mRNA疫苗和治疗药物的作用机制与临床研究密不可分。当包裹编码靶蛋白（抗原蛋白）mRNA的脂质纳米颗粒（LNP）在体内给药时，LNP-mRNA由于内吞作用被吞噬，mRNA通过抗原呈递细胞中的内体

逃逸机制释放到细胞质中⁴⁹。在核糖体内部，mRNA通过翻译形成蛋白质，涉及的蛋白质疗法使用合成的mRNA在人体内产生所需的蛋白质，如抗体、细胞因子和酶。对于疫苗，模仿病毒感染过程，细胞内产生的抗原主要引起细胞介导和抗体介导的免疫应答（图23）⁵⁰。

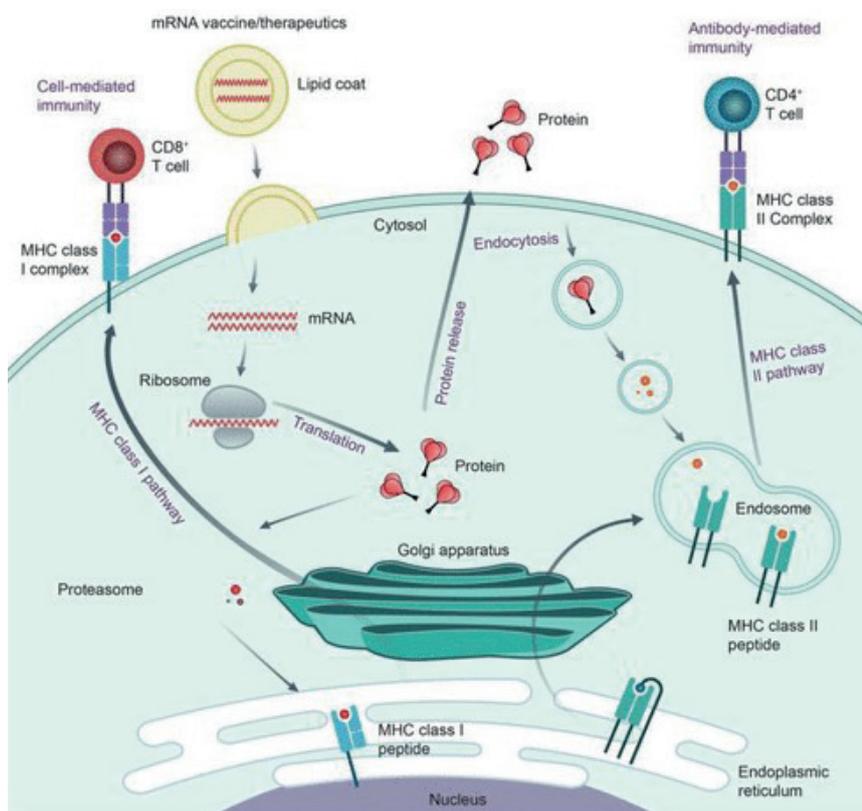


图23 mRNA疫苗和治疗药物的作用机制

截至目前，临床研究中mRNA疫苗产品的数量超过mRNA治疗药物，约为mRNA治疗药物的四倍以上，一定程度上可能归因于新冠肺炎疫情刺激了mRNA疫苗的研发。当前，mRNA疫苗领域临床研究的顶尖公司包括莫德纳公司、BioN Tech公司、辉瑞公司和CureVac公司。mRNA治疗药物领域临床研究的顶尖公司主要是BioN Tech公司和Moderna公司，其次是Arcturus Therapeutics公司、阿斯利康公司和赛诺菲公司。

mRNA疫苗和治疗药物在临床研究中存在某些相似和不同之处。相似之处在于mRNA疫苗和治疗药物均以治疗传染病和癌症为主要目标，不同之处在于二者研究的侧重不同，mRNA治疗药物靶向的疾病种类比mRNA疫苗更加广泛。在mRNA疫苗临床研究中，

绝大多数mRNA疫苗(约80%)以针对传染病为主，如新冠肺炎、流感、人类免疫缺陷综合征、狂犬病和呼吸道合胞病毒感染等，其他则主要针对各种癌症。在mRNA治疗药物临床研究中，约50%的mRNA治疗药物以治疗癌症为主，其次是治疗代谢性疾病、心血管疾病、传染性疾病、免疫性疾病和呼吸道疾病等。

5.2 针对传染病的mRNA候选疫苗

表10列出了目前处于II期临床试验或临床前针对传染病的mRNA候选疫苗。所有mRNA新冠疫苗均编码新冠病毒的刺突蛋白或其受体结合域。mRNA-1283是一种潜在的可在冰箱储存条件下保持稳定的mRNA疫苗，包含编码新冠病毒刺突蛋白

表10 目前处于II期及以上临床试验针对传染病的mRNA候选疫苗 (*代表已停止研发)

疫苗名称	CAS 登记号	治疗疾病	抗原	机构(所属国家)
BNT-162b2 (B.1.1.7 + B.1.617.2)	2883464-25-1	COVID-19	Prefusion stabilized S protein of SARS-CoV-2 B.1.1.7 and B.1.1.617.2 variants	BioNTech公司(德国); 辉瑞公司(美国)
BNT162b2 (B.1.351)	Pending	COVID-19	Prefusion stabilized S protein of SARS-CoV-2 B.1.351 variant	BioNTech公司(德国); 辉瑞公司(美国)
BNT 162b2 (B.1.1.529)	Pending	COVID-19	Prefusion stabilized S protein of SARS-CoV-2 B.1.1.529 variant	BioNTech公司(德国); 辉瑞公司(美国)
BNT-162b2 (WT/OMI BA.1)	Pending	COVID-19	Prefusion stabilized S protein of SARS-CoV-2 WT and BA.1 variant	BioNTech公司(德国); 辉瑞公司(美国)
BNT-162b5 (WT/OMI BA.2)	Pending	COVID-19	Prefusion stabilized S protein of SARS-CoV-2 WT and BA.2 variant	BioNTech公司(德国); 辉瑞公司(美国)
mRNA 1273	Pending	COVID-19	The full-length prefusion stabilized S protein	Moderna公司(美国)
mRNA 1273.211	2805221-47-8	COVID-19	Bivalent of SARS-CoV-2 and SARS-CoV-2 B.1.351 variant	Moderna公司(美国)
mRNA 1273.214	Pending	COVID-19	Bivalent of SARS-CoV-2 spike protein from Beta and Delta variants	Moderna公司(美国)
mRNA 1273.351	2642373-67-7	COVID-19	The full-length prefusion stabilized S protein of the SARS-CoV-2 B.1.351 variant	Moderna公司(美国)
mRNA 1273.529	2763208-92-8	COVID-19	Prefusion stabilized S protein of the SARS-CoV-2 B.1.1.529 variant	Moderna公司(美国)
mRNA 1273.617	2882950-03-8	COVID-19	Prefusion stabilized S protein of the SARS-CoV-2 B.1.1.617.2 variant	Moderna公司(美国)
mRNA 1283	2696398-77-1	COVID-19	SARS-CoV-2 spike protein receptor-binding domain and N-terminal fragment	Moderna公司(美国)
mRNA 1273.529	2763208-92-8	COVID-19	Prefusion stabilized S protein of the SARS-CoV-2 B.1.1.529 variant	Moderna公司(美国)
mRNA 1283.211	2882951-80-4	COVID-19	Bivalent of SARS-CoV-2 and SARS-CoV-2 B.1.351 variant	Moderna公司(美国)
LVRNA 009	Pending	COVID-19	SARS-CoV-2 spike protein	艾美疫苗公司(中国)

续表

疫苗名称	CAS 登记号	治疗疾病	抗原	机构(所属国家)
ARCT 165	2714576-70-0	COVID-19	Self-Transcribing and Replicating mRNA encoding SARS-CoV-2 spike protein variants	Arcturus Therapeutics公司(美国)
ARCT 154	2698334-90-4	COVID-19	Self-Transcribing and Replicating mRNA encoding SARS-CoV-2 spike protein variants	Arcturus Therapeutics公司(美国)
ARCT 021	2541451-24-3	COVID-19	Self-Transcribing and Replicating mRNA encoding SARS-CoV-2 spike protein variants	Arcturus Therapeutics公司(美国)
BCD 250*	2756425-11-1	COVID-19	The receptor-binding domain of SARS-CoV-2 spike protein	Biocad公司(俄罗斯)
COVID-19 mRNA vaccine	Pending	COVID-19	SARS-CoV-2 spike protein	康希诺公司(中国)
SYS 6006	Pending	COVID-19	SARS-CoV-2 spike protein	石药集团(中国)
DS 5670	2749556-96-3	COVID-19	SARS-CoV-2 spike protein	第一三共株式会社(日本)
HDT 301	2437182-02-8	COVID-19	Self-amplifying RNA encoding SARS-CoV-2 spike protein	Emcure Pharmaceuticals公司(印度)
EG-COVID	Pending	COVID-19	SARS-CoV-2 spike protein	EyeGene公司(韩国)
PTX-COVID19-B	2726459-47-6	COVID-19	SARS-CoV-2 spike protein	Providence Therapeutics公司(加拿大)
SW-BIC-213	2699076-70-3	COVID-19	The full-length SARS-CoV-2 spike protein	斯微生物公司(中国)
ABO1009-DP	Pending	COVID-19	SARS-CoV-2 omicron variant spike protein	苏州艾博生物公司(中国)
ARCoV	2543878-98-2	COVID-19	The receptor-binding domain of SARS-CoV-2 spike protein	苏州艾博生物公司(中国)
Awcorina	Pending	COVID-19	SARS-CoV-2 spike protein receptor-binding domain	沃森生物公司(中国)
Comirnaty	2417899-77-3	COVID-19	The full-length prefusion stabilized S protein	BioNTech公司(德国)
Spikevax	2430046-03-8	COVID-19	The full-length prefusion stabilized S protein	Moderna公司(美国)
mRNA 1073	2760527-92-0	COVID-19; 流感	Prefusion stabilized S protein of SARS-CoV-2 and hemagglutinin	Moderna公司(美国)
mRNA 1345	2766353-31-3	呼吸道合胞病毒感染	RSV prefusion stabilized F glycoprotein	Moderna公司(美国)
BNT 161	2760529-48-2	流感	Hemagglutinin from H1N1 and B/Yamagata influenza strains	BioNTech公司(德国)
mRNA 1010	2760527-87-3	流感	Hemagglutinin from four seasonal influenza strains	Moderna公司(美国)
mRNA 1020	2760527-90-8	流感	Hemagglutinin and neuraminidase antigens	Moderna公司(美国)
mRNA 1030	2760527-91-9	流感	Hemagglutinin and neuraminidase antigens	Moderna公司(美国)
MRT 5407	2900351-99-5	流感	Quadrivalent influenza vaccine	赛诺菲公司(法国)
mRNA 1893	2882947-97-7	寨卡病毒感染	Structural proteins of Zika virus	Moderna公司(美国)
mRNA 1325	2882946-55-4	寨卡病毒感染	Structural proteins of Zika virus	Moderna公司(美国)
mRNA 1647	2882946-59-8	巨细胞病毒感染	Six mRNAs coding for pentamer viral antigen and glycoprotein B of CMV	Moderna公司(美国)



N端结构域和受体结合域，被认为是针对泛冠状病毒域疫苗的“下一代”候选疫苗。此外，应对其他类型病毒的mRNA候选疫苗，如呼吸道合胞病毒、流感病毒、寨卡病毒和巨细胞病毒等，也已进入临床试验阶段。2023年1月，莫德纳公司宣布RSV疫苗mRNA-1345在随机III期临床试验中显示，其预防老年人症状方面的有效性为83.7%⁵¹。莫德纳公司计划在2023年上半年向监管部门提交mRNA-1345疫苗的批准申请⁵²。

研究人员对两组注射单价和二价新冠疫苗加强针是否可以避免奥密克戎变异株感染进行分析，主要检测了中和抗体水平以及CD4+或CD8+T细胞免疫反应的差异。与注射单价疫苗相比，两组并未发现注射二价疫苗加强针具有更好的免疫应答。由于免疫印记现象，大多数针对新变种病毒的疫苗所引发的中和抗体仍然只识别原始病毒，归因于机体对原始病毒产生的重复免疫反应^{53,54}。然而，微调疫苗加强针的剂量可能会再次提高机体对新冠病毒变异株的免疫效力⁵⁵。

5.3 针对癌症的mRNA候选疫苗

mRNA新冠疫苗的成功展示出了mRNA技术平台的应用潜力，其不仅可扩展应用于其他传染性疾，还可扩展到癌症（表11）。mRNA疫苗的临床研究显示在治疗黑色素瘤、非小细胞肺癌和前列腺癌等方面具有良好的疗效。

BioNTech公司和罗氏旗下的基因泰克公司联合开发了一种基于mRNA的个体化新抗原特异性癌症疫苗Autogene cevumeran (BNT122)。Autogene cevumeran疫苗与抗PD-L1抗体atezolizumab和化疗联用，在局部晚期或转移性实体瘤患者的I期临床试验中获得积极结果。此外，Autogene cevumeran疫苗还展开了两项随机II期临床试验，一项是与派姆单抗 (Pembrolizumab) 联合在黑素瘤患者中进行治疗，另一项是与阿替利珠单抗 (Atezolizumab) 联合在非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者和结直肠癌 (CRC) 患者中进行治疗。

BioNTech公司基于FixVac平台开发了一种用于治疗晚期黑色素瘤的mRNA癌症疫苗BNT111。目前BNT111疫苗已进入II期临床试验，并于2021年获得FDA快速通道制定。BNT111疫苗中包含的mRNA编码四种肿瘤相关抗原，即NYESO-1、MAGE-A3、酪氨酸酶和TPTE，并以RNA-lipoplex制剂的形式进行递送。此前BNT111疫苗的II期临床试验显示，单独使用BNT111疫苗或与PD-1抗体联合使用可激活肿瘤抗原特异性CD4+和CD8+ T细胞并引发持久的免疫应答。

CureVac公司开发了一种可编码五种NSCLC抗原的mRNA癌症疫苗CV9201。CV9201疫苗已进入I/IIa期临床试验，试验对象包括7名局部晚期NSCLC患者和39名转移性NSCLC患者。结果表明，63%的患者在

表11 目前处于II期及以上临床试验针对癌症的mRNA候选疫苗

疫苗名称	CAS 登记号	治疗疾病	抗原	机构(所属国家)
Autogene cevumeran	2365453-34-3	Melanoma; Colorectal cancer	Patient-specific neoantigens	BioNTech公司(德国)
mRNA 4157	2741858-84-2	Melanoma	Up to 34 neoantigens	Moderna公司(美国)
mRNA 4359	2900354-08-5	Melanoma; non-small-cell lung carcinoma	IDO and PD-L1	Moderna公司(美国)
BNT 111	2755828-88-5	Melanoma	Mix of four melanoma-associated antigens	BioNTech公司(德国)
BNT 112	2900354-09-6	Prostate cancer	Mix of five prostate cancer-specific antigens	BioNTech公司(德国)
BNT 113	2882951-85-9	PV16+ head and neck squamous carcinoma	HPV16-derived tumor antigens (oncoprotein E6 and E7)	BioNTech公司(德国)
CV 9202	1665299-76-2	Non-small cell lung cancer	NY-ESO-1, MAGE C1, MAGE C2, TPBG (5T4), survivin, MUC1	CureVac公司(德国)
CV 9103	2882951-83-7	Prostate-cancer	Mix of four prostate cancer-associated antigens	CureVac公司(德国)
SW 1115C3	2882951-82-6	Non-small cell lung cancer; Oesophageal cancer	Patient-specific neoantigens	斯微生物公司(中国)
Rocapuldencel T; AGS 003	2396421-01-3	Non-small-cell lung cancer; lung cancer; bladder and renal cancer	Autologous tumor antigen and CD40L-loaded dendritic cell immunotherapy	Argos Therapeutics 公司(美国)

治疗后检测到了至少针对一种抗原的特异性免疫应答, 60%的评估患者IgD+CD38hi B细胞活化频率增加了两倍以上⁵⁶。

Moderna公司开发的个性化癌症mRNA疫苗mRNA-4157由34种独特的新抗原基因组成, 旨在刺激产生特异性T细胞反应。I期临床试验表明, mRNA-4157疫苗在单独使用或与派姆单抗联合治疗的安全性和耐受性良好⁵⁷。2022年12月, Moderna公司和Merck公司联合宣布在基于随机IIb期临床试验中, 与派姆单抗单一疗法相比, mRNA-4157疫苗与抗PD-1抗体联合使用的治疗方式可将III/IV期黑色素瘤患者的复发或死亡风险降低44%⁵⁸。

5.4 mRNA候选治疗药物

表12列出了目前处于临床试验阶段中的mRNA候选治疗药物, 以揭示其在临床研发管道中的研究进展。以下详细解读几种mRNA疗法的作用机制及其靶向疾病适应症等。

Arcturus Therapeutics公司正在研发一种用于治疗鸟氨酸氨甲酰基转移酶 (OTC) 缺乏症的mRNA治疗药物LUNAR-OTC, 目前该药物尚未获得FDA批准。作为一种尿素循环酶, OTC有助于去除肝细胞中的氨, 缺乏OTC则会导致高血氨。利用Arcturus

Therapeutics公司自主研发的脂质核酸递送系统LUNAR进行递送, LUNAR-OTC药物正处于II期临床试验阶段 (NCT05526066), 以评估其在OTC缺乏症患者中的安全性和耐受性⁵⁹。

阿斯利康公司和莫德纳公司合作开发了一种编码血管内皮生长因子 (VEGF-A) 的mRNA治疗药物AZD8601。一项II期临床试验 (NCT03370887) 研究了在接受冠状动脉搭桥手术的中度收缩功能受损患者的心肌内注射AZD8601药物后的安全性、耐受性, 并探索了其相关疗效。结果显示, AZD8601药物无严重副作用, 且疗效呈上升趋势⁶⁰。

SQZ生物技术公司与罗氏公司合作开发了一种基于mRNA的细胞疗法, 名为SQZ-eAPC HPV。SQZ-eAPC-HPV向四种不同类型的工程免疫细胞 (单核细胞、T细胞、B细胞和NK细胞) 输送五种针对HPV16蛋白抗原和免疫刺激蛋白的mRNA分子。目前正在招募一项I/II期临床试验 (NCT05357898), 以评估SQZ-eAPC HPV作为单一疗法和联合派姆单抗治疗复发、局部晚期或转移性HPV16+实体瘤患者的安全性、耐受性、抗肿瘤活性、免疫原性和药效学效应等。

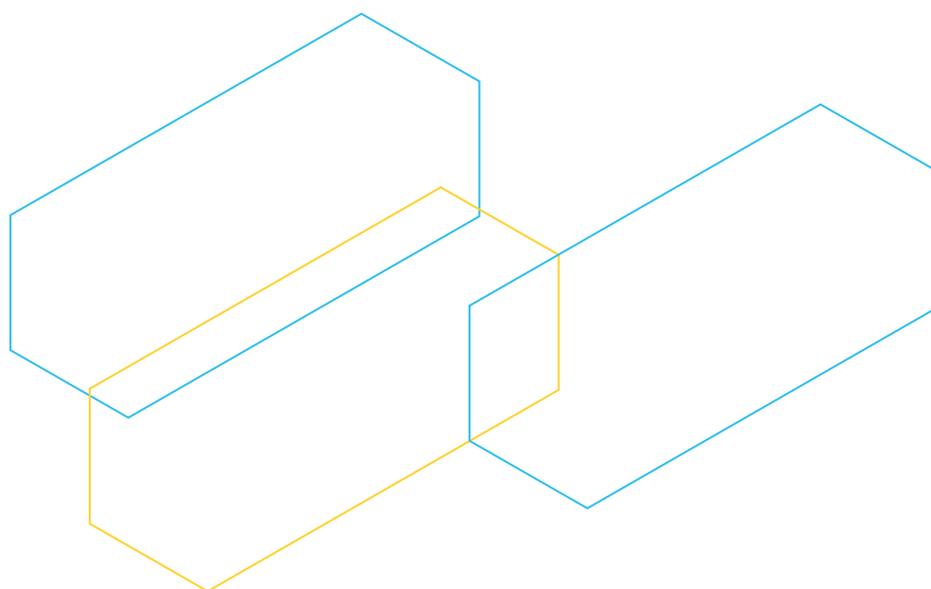
BioNTech公司开发了一种可在体内编码分泌IgG抗体的mRNA药物BNT141。该药物目前正处于I/II期临床试验 (NCT04683939), 主要研究其在Claudin 18.2阳性实体瘤患者中的安全性和药代动力学⁶¹。

表12 处于临床试验的mRNA候选治疗药物 (*代表已停止研发)

mRNA药物名称	CAS 登记号	治疗疾病	机构(所属国家)
A-001; TriMix-MEL; ECL-006; E011-MEL	2877674-59-2	Melanoma	eTheRNA Immunotherapies公司 (比利时)
ARCT-810; LUNAR-OTC	2877704-48-6	Ornithine trans-carbonylase deficiency	Arcturus Therapeutics公司 (美国)
AZD-8601	2603440-18-0	Heart failure and Ischemic cardiovascular diseases	阿斯利康公司 (英国)
BD-111	2901016-63-3	Herpetic viral keratitis	BD Gene公司 (中国)
BNT-141	2877707-22-5	Solid tumors	BioNTech公司 (德国)
BNT-142	2877707-34-9	Solid tumors	BioNTech公司 (德国)
BNT-151	2877709-82-3	Solid tumors	BioNTech公司 (德国)
BNT-152	2877709-92-5	Solid tumors	BioNTech公司 (德国)
BNT-153	2877709-93-6	Solid tumors	BioNTech公司 (德国)
LioCynxM004; Lion TCR	2901015-92-5	Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma	Lion TCR公司 (新加坡)
MEDI-1191	2877712-03-1	Solid tumors	Moderna公司 (美国)
mRNA-2752	2878461-50-6	Solid tumors	Moderna公司 (美国)
mRNA-3705	2878470-78-9	Methylmalonic acidemia	Moderna公司 (美国)
mRNA-3745	2878574-58-2	Glycogen storage disease type 1a	Moderna公司 (美国)



mRNA药物名称	CAS 登记号	治疗疾病	机构(所属国家)
mRNA-3927	2878577-32-1	Propionic acidemia	Moderna公司(美国)
mRNA-6231*	2878577-39-8	Autoimmune diseases	Moderna公司(美国)
MRT-5005*	2328142-67-0	Cystic fibrosis	Translate Bio公司(美国)
SAR-441000	2879301-17-2	Solid tumors	赛诺菲公司(法国); BioNTech公司(德国)
SQZ-eAPCHPV	2879306-51-9	HPV and solid tumors	SQZ生物技术公司(美国)
UX053; LUNARGSDIII	2901003-30-1	Glycogen storage disease type II	Ultragenyx公司(美国); Arcturus Therapeutics公司(美国)
Verve-101	2894841-30-4	Heterozygous familial hypercholesterolemia	Verve Therapeutics公司(美国)



第六章 展望

mRNA新冠疫苗的巨大成功强烈激发了人们利用mRNA技术治疗罕见和常见疾病的兴趣。但是mRNA技术仍然存在许多挑战有待解决，相关挑战主要包括以下几点。

1. 增强特异性蛋白质的表达，主要通过优化mRNA从而提高体内蛋白质生产的时间和数量，包括mRNA主要化学结构设计、环状和自扩增mRNA的新形式、改进的纯化策略。

在mRNA疫苗和治疗药物领域，最关键的进展在于发现了基于核苷的化学修饰，特别是通过尿苷修饰可显著增加蛋白质的表达。截至目前，已报道了超过130种天然存在的RNA化学修饰形式，还有多种RNA化学修饰的性质和效果有待探索^{20,64}。优化mRNA的5'端区域、3'端区域、开放阅读框和多聚腺苷酸尾巴均可提高蛋白质的表达⁶⁵。

除蛋白质的表达量外，蛋白质翻译的时间相对较短、需要重复给药也是mRNA治疗慢性病的另外一个关键障碍。自我复制的mRNAs (saRNAs) 在使用自身RNA序列作为模板进行扩增后，在细胞质中可提高RNA转录本的含量^{66,67}。环状mRNAs (circRNAs) 能够提供另外一种延长蛋白质翻译时间的方法，即环状结构可使circRNAs免受核酸外切酶的攻击，通过延长RNA的寿命提高了蛋白质的总产量⁶⁸。

2. 改进mRNA包装和递送系统，包括可电离的脂质纳米颗粒 (LNP)、基于肽的纳米颗粒、细胞生物膜、基于细胞的胞外囊泡等。通过开发高效的递送载体来保护和递送不稳定的mRNA，使得在临床上使用mRNA疫苗和治疗药物已成为可能。目前已研发出各种智能的递送系统以改善在血液中的循环时间、生物分布、装载和释放等关键功能。

LNP是目前研究最深入、临床上最先进的mRNA递送载体^{47,69-71}，其中应用最广泛的是阳离子和可电离的LNP⁷²。尽管阳离子LNP在某些治疗中具有一定前景，但其可能的细胞毒性⁷³和相对较短的循环时间⁷⁴，在某种程度上可能也将阻碍其临床应用。为了解决这些问题，目前已经合成并测试了各种新型脂质-聚乙二醇 (PEG) 共轭物和可电离脂质。可电离脂质在生理pH条件下保持中性，可降低毒性的同时，还在一定程度上能增加循环半衰期⁷⁵。在酸性pH值下可电离脂质的质子化现象不仅能够封装mRNA，还能够使mRNA从酸性核内体中逃逸^{70,76}。由PEG脂质化形成的PEG外壳能够显著延长LNPs的循环半衰期、减少聚集，并能够减少与血清蛋白不利的相互作用⁷⁷。

另外一种有效的方法是使用细胞外囊泡，特别是外泌体⁴⁸。外泌体具有生物相容性、低免疫原性、无毒性、重复给药后耐受性良好等优点，在需要重复给药的情况下，被认为是未来最具有前景的mRNA递送系统⁷⁸⁻⁸⁰。

多肽代表了其他通用的、生物相容的和可靶向的RNA载体。在这一类中，细胞穿透肽 (CPPs) 可以穿透细胞膜进入细胞质中，根据CPPs和RNA的性质，通过形成各种纳米复合物用于RNA递送系统⁸¹⁻⁸²。

脂质纳米颗粒载体的新型生物替代品是使用基于细胞的递送系统，其可以利用细胞分泌能力直接将



mRNA合成的蛋白质递送至离体细胞中。该递送系统具有生物相容性、无毒性、延长循环半衰期等优点，可将mRNA导入免疫细胞等细胞中进行修饰⁸³⁻⁸⁵。近期，研究人员还开发了一种细菌介导的口服mRNA疫苗载体。该多靶点疫苗成功探索了基于沙门氏菌的工程化载体，以提供针对新冠病毒德尔塔和奥密克戎变体的mRNA疫苗⁸⁶⁻⁸⁷。

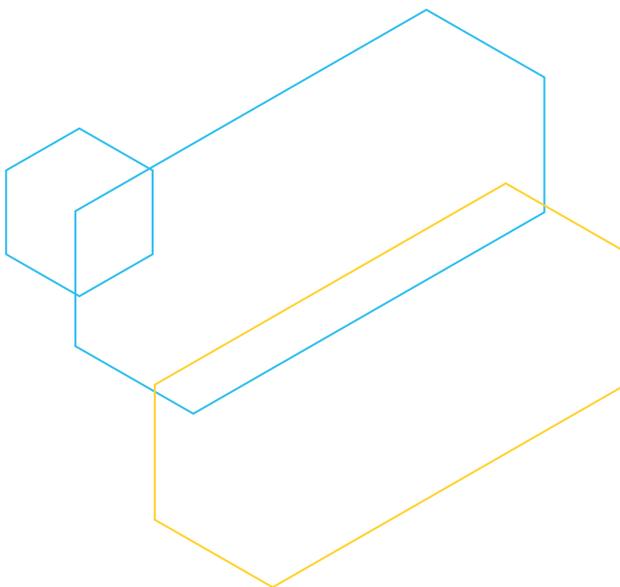
3.针对特定组织的mRNA治疗和具有组织特异性亲和力的递送系统。实现mRNA治疗需要适当的靶向性。肝脏是人体最大的内脏器官，在各种生理活动中发挥着重要作用，因此肝细胞中包含大量mRNA治疗的疾病靶点。肝脏靶向N-乙酰半乳糖胺 (GalNAc) 配体已在各种试验中进行评估，主要用于加强细胞对mRNA的吸收和组织特异性递送⁸⁸。基于GalNAc的递送主要依赖于肝细胞表达去唾液酸糖蛋白受体的能力，通过受体介导的内吞作用结合糖蛋白。近年来，在GalNAc共轭物领域取得了显著进展，突出了靶向分子的重要作用^{89,90}。GalNAc与寡核苷酸的结合代表了一种可安全用于肝脏靶向递送的核酸治疗剂方法。

4.将mRNA治疗药物选择性递送到肝脏以外的器官需要专门开发具有适当亲和力的包装和递送系统。近年来有若干重要成果产生，不仅开发了一种使用各种工程脂质纳米颗粒选择性地将mRNA传递到肝外器官的选择性器官靶向 (SORT) 方法⁹¹，发现了一种内

源性淋巴结导向脂质纳米颗粒系统⁹²，而且设计出一种通过腹腔内给药将含有阳离子辅助性脂质纳米颗粒传递到胰腺，进而产生胰岛素的细胞⁹³，开发了一种LNP系统，其可增加聚乙二醇 (PEG) 和胆固醇类似物 β -谷固醇，进而作为潜在可吸入的基于LNP的mRNA治疗方法⁹⁴。

5.允许重复给药治疗慢性疾病的策略。与mRNA疫苗相比，mRNA治疗药物的发展存在更多的挑战。虽然免疫系统会放大抗原信号，只需要少量的蛋白质即可，但mRNA治疗需要更高水平的蛋白质来达到治疗效果。组织的生物利用度、循环半衰期、运输到靶组织的载体效率仍然存在挑战性⁶⁵。另一个挑战是在治疗慢性疾病时需要考虑的重复用药问题，从长远来看，仍然需要考虑通过激活先天免疫进而减少治疗性蛋白的表达。目前正在开发各种新兴技术来解决治疗慢性疾病中重复给药的问题^{26,95-97}。

尽管存在这些挑战，但mRNA疫苗和治疗药物的研究和开发取得了重要进展。最近，研究人员报道了一种人体特异性的mRNA疫苗，可以激活针对新抗原的T细胞，并在临床试验中使用了这种疫苗来治疗胰腺癌，成为癌症新疗法的一个良好选择⁹⁸。mRNA疫苗在新冠肺炎应对中的巨大成功，以及在致命癌症治疗中的多种尝试，验证了未来该技术的巨大应用前景。



参考文献

- [1] Brenner, S., Meselson, M., Jacob, F., An unstable intermediate carrying information from genes to ribosomes for protein synthesis[J]. *Nature*. **1961**, 190, 576-581.
- [2] Jacob, F., Monod, J., Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins[J]. *J. Mol. Biol.* **1961**, 3, 318-356.
- [3] Gros, F., Hiatt, H., Gilbert, W., Kurland, C. G., Risebrough, R. W., Watson, J. D., Unstable Ribonucleic Acid Revealed by Pulse Labelling of Escherichia Coli[J]. *Nature*. **1961**, 190, 581-585.
- [4] Muthukrishnan, S., Both, G. W., Furuichi, Y., Shatkin, A. J., 5' -Terminal 7-methylguanosine in eukaryotic messenger-RNA is required for translation[J]. *Nature*. **1975**, 255, 33-37.
- [5] Furuichi, Y., Miura, K. I., Blocked structure at 5' terminus of messenger-RNA from cytoplasmic polyhedrosis-virus[J]. *Nature*. **1975**, 253, 374-375.
- [6] Krieg, P. A., Melton, D. A., Functional messenger-RNAs are produced by SP6 invitro transcription of cloned cDNAs[J]. *Nucleic Acids Res.* **1984**, 12, 7057-7070.
- [7] Ostro, M. J., Giacomoni, D., Lavelle, D. O. N., Paxton, W., Dray, S., Evidence for translation of rabbit globin mRNA after liposome-mediated insertion into a human cell line[J]. *Nature*. **1978**, 274, 921-923.
- [8] Dimitriadis, G. J., Translation of rabbit globin mRNA introduced by liposomes into mouse lymphocytes[J]. *Nature*. **1978**, 274, 923-924.
- [9] Felgner, P. L., Gadek, T. R., Holm, M., Roman, R., Chan, H. W., Wenz, M., Northrop, J. P., Ringold, G. M., Danielsen, M., Lipofection - A Highly Efficient, Lipid-Mediated DNA-Transfection Procedure[J]. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1987**, 84, 7413-7417.
- [10] Malone, R. W., Felgner, P. L., Verma, I. M., Cationic liposome-mediated RNA transfection[J]. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1989**, 86, 6077-6081.
- [11] Jirikowski, G. F., Sanna, P. P., Maciejewski, D., Bloom, F. E., Reversal of diabetes-insipidus in Brattleboro rats - intrahypothalamic injection of vasopressin messenger-RNA[J]. *Science*. **1992**, 255, 996-998.
- [12] Martinon, F., Krishnan, S., Lenzen, G., Magne, R., Gomard, E., Guillet, J. G., Levy, J. P., Meulien, P., Induction of Virus-Specific Cytotoxic T-Lymphocytes in-Vivo by Liposome-Entrapped Messenger-RNA[J]. *Eur. J. Immunol.* **1993**, 23, 1719-1722.
- [13] Conry, R. M., Lobuglio, A. F., Wright, M., Sumerel, L., Pike, M. J., Feng, J. N., Benjamin, R., Lu, D., Curiel, D. T., Characterization of a messenger-RNA polynucleotide vaccine vector[J]. *Cancer Res.* **1995**, 55, 1397-1400.
- [14] Boczkowski, D., Nair, S. K., Snyder, D., Gilboa, E., Dendritic cells pulsed with RNA are potent antigen-presenting cells in vitro and in vivo[J]. *J. Exp. Med.* **1996**, 184, 465-472.
- [15] Zhou, W. Z., Hoon, D. S., Huang, S. K., Fujii, S., Hashimoto, K., Morishita, R., Kaneda, Y., RNA melanoma vaccine: induction of antitumor immunity by human glycoprotein 100 mRNA immunization[J]. *Hum. Gene Ther.* **1999**, 10, 2719-2724.
- [16] Mandl, C. W., Aberle, J. H., Aberle, S. W., Holzmann, H., Allison, S. L., Heinz, F. X., In vitro-synthesized infectious RNA as an attenuated live vaccine in a flavivirus model[J]. *Nat. Med.* **1998**, 4, 1438-1440.
- [17] Hoerr, I., Obst, R., Rammensee, H. G., Jung, G., In vivo application of RNA leads to induction of specific cytotoxic T lymphocytes and antibodies[J]. *Eur. J. Immunol.* **2000**, 30, 1-7.
- [18] Koido, S., Kashiwaba, M., Chen, D., Gendler, S., Kufe, D., Gong, J., Induction of Antitumor Immunity by Vaccination of Dendritic Cells Transfected with MUC1 RNA1[J]. *The Journal of Immunology.* **2000**, 165, 5713-5719.
- [19] Schirmacher, V., Förg, P., Dalemans, W., Chlichlia, K., Zeng, Y., Fournier, P., von Hoegen, P., Intra-pinna anti-tumor vaccination with self-replicating infectious RNA or with DNA encoding a model tumor



- antigen and a cytokine[J]. *Gene Ther.* **2000**, 7, 1137-1147.
- [20] Kariko, K., Buckstein, M., Ni, H. P., Weissman, D., Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors: The impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA[J]. *Immunity.* **2005**, 23, 165-175.
- [21] Weide, B., Pascolo, S., Scheel, B., Derhovanessian, E., Pflugfelder, A., Eigentler, T. K., Pawelec, G., Hoerr, I., Rammensee, H.-G., Garbe, C., Direct Injection of Protamine-protected mRNA: Results of a Phase 1/2 Vaccination Trial in Metastatic Melanoma Patients[J]. *J. Immunother.* **2009**, 32, 498-507.
- [22] Sahin, U., Karikó, K., Türeci, Ö., mRNA-based therapeutics — developing a new class of drugs. *Nature Reviews Drug Discovery*[J]. **2014**, 13, 759-780.
- [23] Weissman, D., mRNA transcript therapy. *Expert Rev Vaccines*[J]. **2015**, 14, 265-281.
- [24] Warren, L., Manos, P. D., Ahfeldt, T., Loh, Y. H., Li, H., Lau, F., Ebina, W., Mandal, P. K., Smith, Z. D., Meissner, A., Daley, G. Q., Brack, A. S., Collins, J. J., Cowan, C., Schlaeger, T. M., Rossi, D. J., Highly efficient reprogramming to pluripotency and directed differentiation of human cells with synthetic modified mRNA[J]. *Cell Stem Cell.* **2010**, 7, 618-630.
- [25] Sahin, U., Derhovanessian, E., Miller, M., Kloke, B. P., Simon, P., Löwer, M., Bukur, V., Tadmor, A. D., Luxemburger, U., Schrörs, B., Omokoko, T., Vormehr, M., Albrecht, C., Paruzynski, A., Kuhn, A. N., Buck, J., Heesch, S., Schreeb, K. H., Müller, F., Ortseifer, I., et al., Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer[J]. *Nature.* **2017**, 547, 222-226.
- [26] Gillmore, J. D., Gane, E., Taubel, J., Kao, J., Fontana, M., Maitland, M. L., Seitzer, J., O'Connell, D., Walsh, K. R., Wood, K., Phillips, J., Xu, Y., Amaral, A., Boyd, A. P., Cehelsky, J. E., McKee, M. D., Schiermeier, A., Harari, O., Murphy, A., Kyratsous, C. A., et al., CRISPR-Cas9 In Vivo Gene Editing for Transthyretin Amyloidosis. *New England Journal of Medicine*[J]. **2021**, 385, 493-502.
- [27] Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting. Moderna COVID-19 Vaccine. FDA Briefing Document. <https://www.fda.gov/media/144434/download> (accessed December 22, 2020).
- [28] Emergency use authorization (EUA) of the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine to prevent coronavirus disease 2019 (COVID-19) in individuals 16 years of age and older. <https://www.fda.gov/media/144414/download> (accessed December 22, 2020).
- [29] FDA Approves First COVID-19 Vaccine. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-covid-19-vaccine> (accessed Dec 27, 2021).
- [30] Arevalo, C. P., Bolton, M. J., Le Sage, V., Ye, N., Furey, C., Muramatsu, H., Alameh, M.-G., Pardi, N., Drapeau, E. M., Parkhouse, K., Garretson, T., Morris, J. S., Moncla, L. H., Tam, Y. K., Fan, S. H. Y., Lakdawala, S. S., Weissman, D., Hensley, S. E., A multivalent nucleoside-modified mRNA vaccine against all known influenza virus subtypes[J]. *Science.* **2022**, 378, 899-904.
- [31] Bangham, A. D., Standish, M. M., Watkins, J. C., Diffusion of Univalent Ions Across Lamellae of Swollen Phospholipids[J]. *J. Mol. Biol.* **1965**, 13, 238-252.
- [32] Lockard, R. E., Lingrel, J. B., Synthesis of mouse hemoglobin beta-chains in a rabbit reticulocyte cell-free system programmed with mouse reticulocyte 9S RNA[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* **1969**, 37, 204-&.
- [33] Gurdon, J. B., Lane, C. D., Woodland, H. R., Marbaix, G., Use of frog eggs and oocytes for study of messenger RNA and its translation in living cells[J]. *Nature.* **1971**, 233, 177-&.
- [34] Weissmann, G., Bloomgarden, D., Kaplan, R., Cohen, C., Hoffstein, S., Collins, T., Gotlieb, A., Nagle, D., General Method for Introduction of Enzymes by Means of Immunoglobulin-Coated Liposomes, into Lysosomes of Deficient Cells[J]. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1975**, 72, 88-92.
- [35] Allison, A. C., Gregoriadis, G., Liposomes as Immunological Adjuvants. In *Lymphocytes, Macrophages, and Cancer*, Mathé, G.; Florentin, I.; Simmler, M.-C., Eds. Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg,

1976; pp 58-64.

- [36] Geall, A. J., Verma, A., Otten, G. R., Shaw, C. A., Hekele, A., Banerjee, K., Cu, Y., Beard, C. W., Brito, L. A., Krucker, T., O' Hagan, D. T., Singh, M., Mason, P. W., Valiante, N. M., Dormitzer, P. R., Barnett, S. W., Rappuoli, R., Ulmer, J. B., Mandl, C. W., Nonviral delivery of self-amplifying RNA vaccines[J]. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2012**, 109, 14604-14609.
- [37] Alberer, M., Gnad-Vogt, U., Hong, H. S., Mehr, K. T., Backert, L., Finak, G., Gottardo, R., Bica, M. A., Garofano, A., Koch, S. D., Fotin-Mleczek, M., Hoerr, I., Clemens, R., von Sonnenburg, F., Safety and immunogenicity of a mRNA rabies vaccine in healthy adults: an open-label, non-randomised, prospective, first-in-human phase 1 clinical trial[J]. *Lancet.* **2017**, 390, 1511-1520.
- [38] Safety, Tolerability, and Immunogenicity of VAL-506440 in Healthy Adult Subjects. *ClinicalTrials.gov*, 2017.
- [39] Bahl, K., Senn, J. J., Yuzhakov, O., Bulychev, A., Brito, L. A., Hassett, K. J., Laska, M. E., Smith, M., Almarsson, Ö., Thompson, J., Ribeiro, A. M., Watson, M., Zaks, T., Ciaramella, G., Preclinical and Clinical Demonstration of Immunogenicity by mRNA Vaccines against H10N8 and H7N9 Influenza Viruses[J]. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy.* **2017**, 25, 1316-1327.
- [40] Emergency use authorization (EUA) of the Moderna COVID-19 vaccine to prevent coronavirus disease 2019 (COVID-19) in individuals 18 years of age and older. <https://www.fda.gov/media/144638/download> (accessed December 22, 2020).
- [41] Federici, S., Kredon-Russo, S., Valdés-Mas, R., Kviatcovsky, D., Weinstock, E., Matiuhin, Y., Silberberg, Y., Atarashi, K., Furuichi, M., Oka, A., Liu, B., Fibelman, M., Weiner, I. N., Khabra, E., Cullin, N., Ben-Yishai, N., Inbar, D., Ben-David, H., Nicenboim, J., Kowalsman, N., et al., Targeted suppression of human IBD-associated gut microbiota commensals by phage consortia for treatment of intestinal inflammation[J]. *Cell.* **2022**, 185, 2879-2898.e2824.
- [42] Felgner, J. H., Kumar, R., Sridhar, C. N., Wheeler, C. J., Tsai, Y. J., Border, R., Ramsey, P., Martin, M., Felgner, P. L., Enhanced Gene Delivery and Mechanism Studies with A Novel Series of Cationic Lipid Formulations[J]. *J. Biol. Chem.* **1994**, 269, 2550-2561.
- [43] Heiser, A., Coleman, D., Dannull, J., Yancey, D., Maurice, M. A., Lallas, C. D., Dahm, P., Niedzwiecki, D., Gilboa, E., Vieweg, J., Autologous dendritic cells transfected with prostate-specific antigen RNA stimulate CTL responses against metastatic prostate tumors[J]. *J. Clin. Invest.* **2002**, 109, 409-417.
- [44] Doyon, Y., McCammon, J. M., Miller, J. C., Faraji, F., Ngo, C., Katibah, G. E., Amora, R., Hocking, T. D., Zhang, L., Rebar, E. J., Gregory, P. D., Urnov, F. D., Amacher, S. L., Heritable targeted gene disruption in zebrafish using designed zinc-finger nucleases[J]. *Nat. Biotechnol.* **2008**, 26, 702-708.
- [45] Kormann, M. S. D., Hasenpusch, G., Aneja, M. K., Nica, G., Flemmer, A. W., Herber-Jonat, S., Huppmann, M., Mays, L. E., Illenyi, M., Schams, A., Griese, M., Bittmann, I., Handgretinger, R., Hartl, D., Rosenecker, J., Rudolph, C., Expression of therapeutic proteins after delivery of chemically modified mRNA in mice[J]. *Nat. Biotechnol.* **2011**, 29, 154-157.
- [46] CAS Content Collection. <https://www.cas.org/about/cas-content> (accessed January 18, 2023).
- [47] Sasso, J. M., Ambrose, B. J. B., Tenchov, R., Datta, R. S., Basel, M. T., DeLong, R. K., Zhou, Q. A., The Progress and Promise of RNA Medicine—An Arsenal of Targeted Treatments[J]. *J. Med. Chem.* **2022**, 65, 6975-7015.
- [48] Tenchov, R., Sasso, J. M., Wang, X., Liaw, W.-S., Chen, C.-A., Zhou, Q. A., Exosomes—Nature's Lipid Nanoparticles, a Rising Star in Drug Delivery and Diagnostics[J]. *ACS Nano.* **2022**, 16, 17802-17846.
- [49] Maugeri, M., Nawaz, M., Papadimitriou, A., Angerfors, A., Camponeschi, A., Na, M., Hölttä, M., Skantze, P., Johansson, S., Sundqvist, M., Lindquist, J., Kjellman, T., Mårtensson, I.-L., Jin, T., Sunnerhagen, P., Östman, S., Lindfors, L., Valadi, H., Linkage between endosomal escape of LNP-mRNA and loading into EVs for transport to other cells[J]. *Nature Communications.* **2019**, 10, 4333.



- [50] Meet the mRNA vaccine rookies aiming to take down COVID-19. <http://biotech-spain.com/en/articles/meet-the-mrna-vaccine-rookies-aiming-to-take-down-covid-19/> (accessed Feb 21, 2023).
- [51] Carvalho, T., mRNA vaccine effective against RSV respiratory disease. *Nat. Med.* **2023**, DOI: 29755.
- [52] Moderna Announces mRNA-1345, an Investigational Respiratory Syncytial Virus (RSV) Vaccine, Has Met Primary Efficacy Endpoints in Phase 3 Trial in Older Adults. <https://investors.modernatx.com/news/news-details/2023/Moderna-Announces-mRNA-1345-an-Investigational-Respiratory-Syncytial-Virus-RSV-Vaccine-Has-Met-Primary-Efficacy-Endpoints-in-Phase-3-Trial-in-Older-Adults/default.aspx> (accessed Jan 30, 2023).
- [53] Collier, A.-r. Y., Miller, J., Hachmann, N. P., McMahan, K., Liu, J., Bondzie, E. A., Gallup, L., Rowe, M., Schonberg, E., Thai, S., Barrett, J., Borducchi, E. N., Bouffard, E., Jacob-Dolan, C., Mazurek, C. R., Mutoni, A., Powers, O., Sciacca, M., Surve, N., VanWyk, H., et al., Immunogenicity of the BA.5 Bivalent mRNA Vaccine Boosters[J]. *bioRxiv.* **2022**, 2022.2010.2024.513619.
- [54] Wang, Q., Bowen, A., Valdez, R., Gherasim, C., Gordon, A., Liu, L., Ho, D. D., Antibody responses to Omicron BA.4/BA.5 bivalent mRNA vaccine booster shot[J]. *bioRxiv.* **2022**, 2022.2010.2022.513349.
- [55] Offit, P. A., Bivalent Covid-19 Vaccines — A Cautionary Tale[J]. *New England Journal of Medicine.* 2023.
- [56] Sebastian, M., Schröder, A., Scheel, B., Hong, H. S., Muth, A., von Boehmer, L., Zippelius, A., Mayer, F., Reck, M., Atanackovic, D., Thomas, M., Schneller, F., Stöhlmacher, J., Bernhard, H., Gröschel, A., Lander, T., Probst, J., Strack, T., Wiegand, V., Gnad-Vogt, U., et al., A phase I/IIa study of the mRNA-based cancer immunotherapy CV9201 in patients with stage IIIB/IV non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Immunol. Immunother.* **2019**, 68, 799-812.
- [57] Bauman, J., Burris, H., Clarke, J., Patel, M., Cho, D., Gutierrez, M., Julian, R., Scott, A., Cohen, P., Frederick, J., Robert-Tissot, C., Zhou, H., Mody, K., Keating, K., Meehan, R., Gainor, J., 798 Safety, tolerability, and immunogenicity of mRNA-4157 in combination with pembrolizumab in subjects with unresectable solid tumors (KEYNOTE-603): an update[J]. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer.* **2020**, 8, A477-A477.
- [58] Moderna and Merck Announce mRNA-4157/V940, an Investigational Personalized mRNA Cancer Vaccine, in Combination with Keytruda(R) (Pembrolizumab), Met Primary Efficacy Endpoint in Phase 2B Keynote-942 Trial. <https://investors.modernatx.com/news/news-details/2022/Moderna-and-Merck-Announce-mRNA-4157V940-an-Investigational-Personalized-mRNA-Cancer-Vaccine-in-Combination-with-KEYTRUDAR-pembrolizumab-Met-Primary-Efficacy-Endpoint-in-Phase-2b-KEYNOTE-942-Trial/default.aspx> (accessed Jan 30, 2023).
- [59] Pipeline of Arcturus mRNA Therapeutic and Vaccines. <https://arcturusrx.com/mrna-medicines-pipeline/#lunarOTC> (accessed Jan 26, 2023).
- [60] AZD8601 EPICURE Phase II trial demonstrated safety and tolerability in patients with heart failure. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/azd8601-epicure-phase-ii-trial-demonstrated-safety-and-tolerability-in-patients-with-heart-failure.html> (accessed Jan 26, 2023).
- [61] Breakthrough technologies across four different drug classes to revolutionize medicine. <https://www.biontech.com/int/en/home/pipeline-and-products/pipeline.html#bnt141-solid-tumors-1> (accessed Jan 26, 2023).
- [62] Clinical Trials. <https://www.clinicaltrials.gov/> (accessed Jan 27, 2023).
- [63] Taylor, N. P. BIOTECH: Translate Bio’s mRNA fails to improve lung function in cystic fibrosis patients. <https://www.fiercebiotech.com/biotech/translate-bio-s-mrna-fails-to-improve-lung-function-cystic-fibrosis-patients> (accessed Jan 26, 2023).
- [64] Schaefer, M., Kapoor, U., Jantsch, M. F., Understanding RNA modifications: the promises and technological bottlenecks of the ‘epitranscriptome’ [J]. *Open Biology.* **2017**, 7, 170077.
- [65] Rohner, E., Yang, R., Foo, K. S., Goedel, A., Chien, K. R., Unlocking the promise of mRNA therapeutics[J].

Nat. Biotechnol. 2022, 40, 1586-1600.

- [66] Kim, D. Y., Atasheva, S., McAuley, A. J., Plante, J. A., Frolova, E. I., Beasley, D. W. C., Frolov, I., Enhancement of protein expression by alphavirus replicons by designing self-replicating subgenomic RNAs[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences. **2014**, 111, 10708-10713.
- [67] McKay, P. F., Hu, K., Blakney, A. K., Samnuan, K., Brown, J. C., Penn, R., Zhou, J., Bouton, C. R., Rogers, P., Polra, K., Lin, P. J. C., Barbosa, C., Tam, Y. K., Barclay, W. S., Shattock, R. J., Self-amplifying RNA SARS-CoV-2 lipid nanoparticle vaccine candidate induces high neutralizing antibody titers in mice[J]. Nature Communications. **2020**, 11, 3523.
- [68] Wesselhoeft, R. A., Kowalski, P. S., Anderson, D. G., Engineering circular RNA for potent and stable translation in eukaryotic cells[J]. Nature Communications. **2018**, 9, 2629.
- [69] Paunovska, K., Loughrey, D., Dahlman, J. E., Drug delivery systems for RNA therapeutics[J]. Nature Reviews Genetics. **2022**, 23, 265-280.
- [70] Tenchov, R., Bird, R., Curtze, A. E., Zhou, Q., Lipid Nanoparticles—From Liposomes to mRNA Vaccine Delivery, a Landscape of Research Diversity and Advancement[J]. ACS Nano. **2021**, 15, 16982–17015.
- [71] Hou, X., Zaks, T., Langer, R., Dong, Y., Lipid nanoparticles for mRNA delivery[J]. Nature Reviews Materials. **2021**, 6, 1078-1094.
- [72] Zhang, Y., Sun, C., Wang, C., Jankovic, K. E., Dong, Y., Lipids and Lipid Derivatives for RNA Delivery[J]. Chem. Rev. **2021**, 121, 12181-12277.
- [73] Cui, S., Wang, Y., Gong, Y., Lin, X., Zhao, Y., Zhi, D., Zhou, Q., Zhang, S., Correlation of the cytotoxic effects of cationic lipids with their headgroups[J]. Toxicol Res (Camb). **2018**, 7, 473-479.
- [74] Xia, Y., Tian, J., Chen, X., Effect of surface properties on liposomal siRNA delivery[J]. Biomaterials. **2016**, 79, 56-68.
- [75] Cullis, P. R., Hope, M. J., Lipid Nanoparticle Systems for Enabling Gene Therapies[J]. Mol. Ther. **2017**, 25, 1467-1475.
- [76] Chaudhary, N., Weissman, D., Whitehead, K. A., mRNA vaccines for infectious diseases: principles, delivery and clinical translation[J]. Nature Reviews Drug Discovery. **2021**, 20, 817-838.
- [77] Gref, R., Minamitake, Y., Peracchia, M. T., Trubetsky, V., Torchilin, V., Langer, R., Biodegradable long-circulating polymeric nanospheres[J]. Science. **1994**, 263, 1600-1603.
- [78] Su, S.-A., Xie, Y., Fu, Z., Wang, Y., Wang, J.-A., Xiang, M., Emerging role of exosome-mediated intercellular communication in vascular remodeling[J]. Oncotarget. **2017**, 8.
- [79] Théry, C., Exosomes: secreted vesicles and intercellular communications[J]. F1000 Biol. Rep. **2011**, 3, 15.
- [80] Gupta, D., Zickler, A. M., El Andaloussi, S., Dosing extracellular vesicles[J]. Adv. Drug Del. Rev. **2021**, 178, 113961.
- [81] Boisguérin, P., Konate, K., Josse, E., Vivès, E., Deshayes, S., Peptide-Based Nanoparticles for Therapeutic Nucleic Acid Delivery[J]. Biomedicines. **2021**, 9, 583.
- [82] Ma, Y., Li, X., Zhao, R., Wu, E., Du, Q., Guo, J., Wang, L., Zhang, F., Creating de novo peptide-based bioactivities: from assembly to origami[J]. RSC Advances. **2022**, 12, 25955-25961.
- [83] Wang, H., Alarcón, C. N., Liu, B., Watson, F., Searles, S., Lee, C. K., Keys, J., Pi, W., Allen, D., Lammerding, J., Bui, J. D., Klemke, R. L., Genetically engineered and enucleated human mesenchymal stromal cells for the targeted delivery of therapeutics to diseased tissue[J]. Nat Biomed Eng. **2022**, 6, 882-897.
- [84] Ye, B., Zhao, B., Wang, K., Guo, Y., Lu, Q., Zheng, L., Li, A., Qiao, J., Neutrophils mediated multistage nanoparticle delivery for prompting tumor photothermal therapy[J]. Journal of Nanobiotechnology. **2020**, 18, 138.
- [85] Glassman, P. M., Hood, E. D., Ferguson, L. T., Zhao, Z., Siegel, D. L., Mitragotri, S., Brenner, J.



- S., Muzykantov, V. R., Red blood cells: The metamorphosis of a neglected carrier into the natural mothership for artificial nanocarriers[J]. *Adv Drug Deliv Rev.* **2021**, 178, 113992.
- [86] Lloren, K. K. S., Jawalagatti, V., Hewawaduge, C., Sivasankar, C., Park, J. Y., Lee, J. H., Salmonella-mediated oral delivery of multiple-target vaccine constructs with conserved and variable regions of SARS-CoV-2 protect against the Delta and Omicron variants in hamster[J]. *Microbes Infect.* **2023**, 105101.
- [87] Roland, K. L., Brennen, K. E., Salmonella as a vaccine delivery vehicle[J]. *Expert Rev Vaccines.* **2013**, 12, 1033-1045.
- [88] Cui, H., Zhu, X., Li, S., Wang, P., Fang, J., Liver-Targeted Delivery of Oligonucleotides with N-Acetylgalactosamine Conjugation[J]. *ACS Omega.* **2021**, 6, 16259-16265.
- [89] Debacker, A. J., Voutila, J., Catley, M., Blakey, D., Habib, N., Delivery of Oligonucleotides to the Liver with GalNAc: From Research to Registered Therapeutic Drug[J]. *Mol. Ther.* **2020**, 28, 1759-1771.
- [90] O' Sullivan, J., Muñoz-Muñoz, J., Turnbull, G., Sim, N., Penny, S., Moschos, S., Beyond GalNAc! Drug delivery systems comprising complex oligosaccharides for targeted use of nucleic acid therapeutics[J]. *RSC Advances.* **2022**, 12, 20432-20446.
- [91] Cheng, Q., Wei, T., Farbiak, L., Johnson, L. T., Dilliard, S. A., Siegwart, D. J. Selective organ targeting (SORT) nanoparticles for tissue-specific mRNA delivery and CRISPR—Cas gene editing[J]. *Nat. Nanotechnol.* **2020**, 15, 313—320.
- [92] Chen, J., Ye, Z., Huang, C., Qiu, M., Song, D., Li, Y., Xu, Q. Lipid nanoparticle-mediated lymph node-targeting delivery of mRNA cancer vaccine elicits robust CD8+ T cell response[J]. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2022**, 119, e2207841119.
- [93] Melamed, J. R., Yerneni, S. S., Arral, M. L., LoPresti, S. T., Chaudhary, N., Sehrawat, A., Muramatsu, H., Alameh, M.-G., Pardi, N., Weissman, D., et al. Ionizable lipid nanoparticles deliver mRNA to pancreatic cells via macrophage-mediated gene transfer[J]. *Sci. Adv.* **2023**, 9, eade1444.
- [94] Kim, J., Jozic, A., Lin, Y., Eygeris, Y., Bloom, E., Tan, X., Acosta, C., MacDonald, K. D., Welsher, K. D., Sahay, G. Engineering Lipid Nanoparticles for Enhanced Intracellular Delivery of mRNA through Inhalation[J]. *ACS Nano.* **2022**, 16, 14792—14806.
- [95] Connolly, B., Isaacs, C., Cheng, L., Asrani, K. H., Subramanian, R. R., SERPINA1 mRNA as a Treatment for Alpha-1 Antitrypsin Deficiency[J]. *J Nucleic Acids.* **2018**, 2018, 8247935.
- [96] Rybakova, Y., Kowalski, P. S., Huang, Y., Gonzalez, J. T., Heartlein, M. W., DeRosa, F., Delcassian, D., Anderson, D. G., mRNA Delivery for Therapeutic Anti-HER2 Antibody Expression In Vivo[J]. *Mol. Ther.* **2019**, 27, 1415-1423.
- [97] Krienke, C., Kolb, L., Diken, E., Streuber, M., Kirchhoff, S., Bukur, T., Akilli-Öztürk, Ö., Kranz, L. M., Berger, H., Petschenka, J., Diken, M., Kreiter, S., Yogeve, N., Waisman, A., Karikó, K., Türeci, Ö., Sahin, U., A noninflammatory mRNA vaccine for treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *Science.* **2021**, 371, 145-153.
- [98] Rojas, L. A., Sethna, Z., Soares, K. C., Olcese, C., Pang, N., Patterson, E., Lihm, J., Ceglia, N., Guasp, P., Chu, A., et al. Personalized RNA neoantigen vaccines stimulate T cells in pancreatic cancer[J]. *Nature.* **2023**, 618, 144—150.

关于中国科学院文献情报中心

中国科学院文献情报中心（以下简称文献中心）发端于1950年4月成立的中国科学院图书管理处，为中国科学院直属事业法人单位。文献中心立足中国科学院、面向全国，主要为自然科学、前沿交叉科学和高技术领域的科技自主创新提供文献信息保障、战略情报研究服务、公共信息服务平台支撑和科学交流与传播服务，以及覆盖整个科技创新价值链的信息服务，同时通过国家科技图书文献平台和开展共建共享为国家创新体系其他领域的科研机构提供信息服务。文献中心是国际图书馆协会与机构联合会和国际科学技术信息理事会的重要成员。

关于国家科技图书文献中心

国家科技图书文献中心（以下简称“中心”）是经国务院领导批准，科技部联合财政部等六部门于2000年6月12日成立的一个基于网络环境的科技文献信息资源服务体系，由中国科学院文献情报中心、中国科学技术信息研究所、机械工业信息研究院、冶金工业信息标准研究院、中国化工信息中心、中国农业科学院农业信息研究所、中国医学科学院医学信息研究所、中国标准化研究院国家标准馆和中国计量科学研究院文献馆九个文献信息机构组成。中心以构建数字时代的国家科技文献资源战略保障服务体系为宗旨，按照“统一采购、规范加工、联合上网、资源共享”的机制，采集、收藏和开发理、工、农、医各学科领域的科技文献资源，面向全国提供公益的、普惠的科技文献信息服务。

关于CAS

美国化学文摘社(CAS)是科学信息解决方案的领导者，致力于携手全球的创新者共同加速科学突破。CAS的1,400多名专家收录、关联和分析科学知识，揭示数据中隐藏的关联。百年来，科学家、专利专家和商业人士依靠CAS的解决方案和专业知 识，连接前人的科学发现和现有知识，揭示未被发现的数据关联，激发创新火花，预见加速增长的趋势和新机遇，探索更美好的未来。CAS是美国化学会分支机构，联系我们请访问cas.org。