

小核酸药物发展态势分析[△]

乔志伟^{1,2*}, 尤瑾^{1,2}, 邹玥^{1,2}, 李洋^{1,2#}, 李红玉^{2,3} (1. 兰州大学药学院, 兰州 730000; 2. 兰州大学技术与创新支持中心, 兰州 730000; 3. 兰州大学生命科学学院, 兰州 730000)

中图分类号 S859.79⁷; R195 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)15-1842-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.15.10



摘要 目的 了解全球小核酸药物发展态势,为我国小核酸药物研发提供参考。方法 通过 Web of Science 文献数据库和智慧芽专利数据库检索 1980 年 1 月—2021 年 12 月发表/申请的小核酸药物相关学术文献/专利,对小核酸药物的研究热度、研发国家、研发机构和技术主题等进行分析。结果与结论 共纳入文献 59 819 篇、专利 37 645 组。全球小核酸药物文献发表与专利申请趋势可分为 3 个阶段,小核酸药物的研究热度在 2003—2021 年不断增强。美国、中国、日本、德国是小核酸药物主要的研发国家,美国与中国的文献发表量(25 703、15 927 篇)和专利申请量(14 240、8 937 组)领先于其他国家,研发活跃度较强,且中国在该领域近年来文献发表量和专利申请量增速较快。文献发表量最多的研发机构是美国加利福尼亚大学(2 499 篇),专利申请量最多的研发机构是美国 Ionis 公司(1 378 组),中国科学院(文献发表量为 1 580 篇)已经入围全球前 10 位文献产出机构;但我国在该领域的研发更多停留在基础研究上,在产业应用方面的研究稍显不足。小核酸药物领域的研究重心主要集中在核酸序列及其修饰改进和载药技术上, RNA 干扰技术已逐渐成为小核酸药物的热点技术。

关键词 小核酸药物; 药物研发; 专利; RNA 干扰技术

Analysis of the development trend of small nucleic acid drugs

QIAO Zhiwei^{1,2}, YOU Jin^{1,2}, ZOU Yue^{1,2}, LI Yang^{1,2}, LI Hongyu^{2,3} (1. School of Pharmacy, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2. Technology and Innovation Support Center, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 3. School of Life Sciences, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To know about the development trend of small nucleic acid drugs in the world, to provide reference for the research and development of small nucleic acid drug in China. **METHODS** By searching the academic literature and patents related to small nucleic acid drugs through the Web of Science literature database and PatSnap patent database from Jan. 1980 to Dec. 2021, research and development situation of small nucleic acid drugs were revealed comprehensively by analyzing research enthusiasm, R&D countries, R&D institutions and technical topics of small nucleic acid drugs. **RESULTS & CONCLUSIONS** A total of 59 819 documents and 37 645 patent groups were included. The global trend of small nucleic acid drug literature publication and patent application could be divided into three stages. From 2003 to 2021, the research enthusiasm for small nucleic acid drugs continued to increase. The United States, China, Japan and Germany were the main research and development countries for small nucleic acid drugs. The number of document publications (25 703, 15 927 papers) and patent applications (14 240, 8 937 groups) in the United States and China were ahead of other countries, and the research and development activities were relatively strong. Moreover, the number of document publications and patent applications in China in this field had grown rapidly in recent years. The R&D institution with the largest number of publications was the University of California (2 499 papers), the R&D institution with the largest number of patent applications was the American Ionis Corporation (1 378 groups), and the Chinese Academy of Sciences (1 580 papers) had been shortlisted among the top 10 document producing institutions in the world. However, our country's research and development in this field are mostly based on basic research, and the research on industrial application is slightly insufficient. The research focus in the field of small nucleic acid drugs mainly focuses on nucleic acid sequences and their modification and improvement and drug loading technology. RNA interference technology has gradually become a hot technology for small nucleic acid drugs.

KEYWORDS small nucleic acid drugs; research development of drug; patents; RNA interference technology

[△] **基金项目** 国家知识产权局地方专利信息传播利用特色能力培育项目(No.20180216);国家知识产权局知识产权服务培育工程专项“众创空间知识产权服务工作站试点项目”(No.2018-453);兰州大学“一带一路”专项一般项目(No.2018ldbryb029)

* **第一作者** 硕士。研究方向:生物医药与知识产权。E-mail: 15090366837@163.com

通信作者 讲师,博士。研究方向:生物医药与知识产权。E-mail: li_yang@lzu.edu.cn

小核酸药物是指能够与特定的 mRNA 结合,通过干预 mRNA 翻译效率,最终达到治疗效果的特定序列的小片段核苷酸^[1]。小核酸药物包括反义寡核苷酸(antisense oligonucleotides, ASO)药物、小干扰 RNA(small interfering RNA, siRNA)药物、微 RNA(microRNA, miRNA)药物等^[2]。与传统的小分子化学药和重组蛋白类药物相比,

小核酸药物具有治疗效率高、特异性强、药物毒性小和应用领域广等诸多优点^[9]。由于小核酸药物的靶点是致病基因,因此能够为目前无法治愈的严重遗传疾病提供开创性的治疗思路。例如美国 Ionis 公司研发了首个用于治疗脊髓性肌萎缩症的基因治疗药物诺西那生钠 (Spinraza[®]),该药分别被美国 FDA(2016年)和中国国家食品药品监督管理局(2019年)批准上市,并于2020年创造了21亿美元的全球销售额^[4]。

2015年9月,国务院在《中国制造2025》中明确把生物医药作为重点发展的十大领域之一。作为生物医药领域重要分支之一的小核酸药物,已经在神经病变、心血管疾病的治疗方面展现出了巨大的潜力,但目前尚未有相关的国产药物获批上市。为了进一步提高我国制药企业在小核酸药物领域的创新水平,降低研发成本,规避专利侵权风险,本文拟从学术文献发表、专利申请情况出发,对小核酸药物的研究热度、研发国家、研发机构和技术主题等方面进行分析,旨在全面揭示小核酸药物的研发态势,从而为我国小核酸药物研发提供参考。

1 数据与方法

1.1 数据来源

本文以 Web of Science 数据库作为学术文献的检索平台,以 Web of Science Core Collection 作为数据库来源,通过关键词进行主题检索,检索年限为1980年1月—2021年12月,检索策略为 TS=(“antisense oligonucleotide” OR “RNA interference” OR “siRNA” OR “small nucleic acid” OR “aptamer”)。初次检索后共获得66 421 篇文献,通过 CiteSpace 5.8.R3 软件的“Remove Duplicates”模块去重,并仅保留“article”类文献,最后得到59 819 篇学术文献。此外,本文以智慧芽专利数据库作为专利数据来源,通过中英文关键词和专利分类号进行组合检索,检索年限为1980年1月—2021年12月,检索策略为(((TA_ALL:(“寡核苷酸” OR “寡聚合物” OR “寡聚化合物” OR “低聚化合物” OR “低聚物” OR “oligonucleotide”) AND TA_ALL:(“反义” OR “antisense”)) OR IPC:(C12N15/113)) OR TA_ALL:(“RNA interference” OR “siRNA” OR “RNAi” OR “iRNA” OR “RNA 干扰” OR “基因沉默” OR “干扰 RNA”) OR TA_ALL:(“miRNA” OR “微RNA” OR “微小RNA” OR “microRNA”))。初次检索后共得到43 276 组简单同族专利,通过检索式优化后最终得到37 645 组简单同族专利。

1.2 分析方法

采用 OriginPro 2021 软件对小核酸药物的研究热度、研发国家、研发机构和技术主题等进行统计分析。采用 CiteSpace 5.8.R3 软件以关键词为节点进行共现分析和突现分析。其中,关键词共现分析是通过统计分析一组词的共现频率,以推测其联系的疏密性;关键词突现分析是通过对关键词出现的时间分布和动态变化进

行分析,以反映相关领域的研究前沿^[5]。CiteSpace 软件的相关参数设定如下:时区分割设置为1年,阈值设定为“TOP N=50”,其他参数为系统默认值。

由于一个专利家族即代表一组技术,因此本文的专利统计分析采用简单同族专利(指具有共同优先权,在不同国家或国际专利组织中多次申请、公布或批准,内容相同或基本相同的一组专利文献,一组专利即代表一项技术)作为数据统计源,并在统计图中采用“组”作为单位。

2 结果

2.1 小核酸药物的研究热度分析结果

根据研究热度分析结果可知,全球小核酸药物文献发表与专利申请趋势整体可以分为3个阶段:

第1个阶段为1980—1990年。该阶段小核酸药物的研究处于萌芽期,每年的文献发表量与专利申请量均处于较低水平。结合小核酸药物的发展历程来看,该段时间小核酸药物递送技术发展缓慢、药物脱靶效应明显、半衰期较短^[6-7],导致药物安全性极低,投资回报率远低于其他类型药物。

第2个阶段为1991—2002年。该阶段小核酸药物的研究处于发展期,此时专利申请量整体领先于文献发表量。结合小核酸药物的发展历程来看,该段时间随着基因测序技术的逐渐成熟,药物递送技术的不断发展,药物半衰期和靶向性等瓶颈问题的逐渐解决,药物的安全性也有所提高^[8]。国际上核酸研发企业与机构已经逐步建立起专利壁垒,因此该阶段的专利申请量整体领先于文献发表量。

第3个阶段为2003—2021年。该阶段小核酸药物的研究处于爆发期,文献发表量与专利申请量呈指数增长,文献发表量整体领先于专利申请量,体现了小核酸药物旺盛的市场需求和广阔的发展空间。结合小核酸药物的发展历程来看,该阶段小核酸药物逐渐成为研究机构的研发热点,研发企业对该领域的战略布局不断加强,随着N-乙酰半乳糖胺、脂质纳米载体等药物递送关键技术的重大突破,小核酸药物的半衰期和靶向性均显著提高^[9-10],上市或进入临床阶段的药物明显增多。

值得注意的是,虽然我国在小核酸药物领域的研发起步较晚,但是近年来我国文献发表与专利申请总量呈逐年升高的趋势,且在2020—2021年期间的全球占比已达到40%~50%,表明我国在小核酸药物领域的研发投入和技术创新活力不断增强。全球小核酸药物相关文献与专利数量的年度产出趋势见图1。

2.2 小核酸药物的研发国家分析结果

2.2.1 文献与专利的主要产出国家 美国和中国是主要的文献和专利产出国。美国在小核酸药物领域的文献发表量为25 703篇、专利申请量为14 240组,无论在文献发表还是专利申请方面美国均位居第一,说明其技

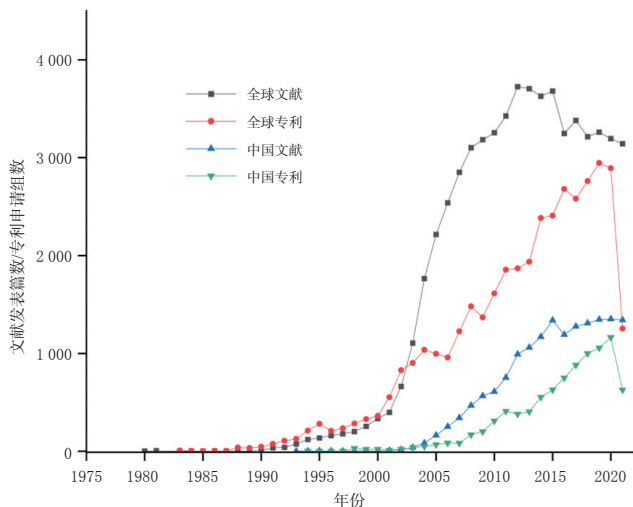


图1 全球小核酸药物相关文献与专利数量的年度产出趋势

术储备深厚。而中国在小核酸药物领域的文献发表量和专利申请量也分别达到了15 927篇和8 937组,与日本、韩国、德国、法国相比优势明显。小核酸药物文献与专利的主要产出国家见图2(因部分文献的作者或机构属于不同的国家,本文在统计时分别统计到不同国家类别下,因此会出现不同国家产出的文献总数与检索结果数据不一致的情况)。

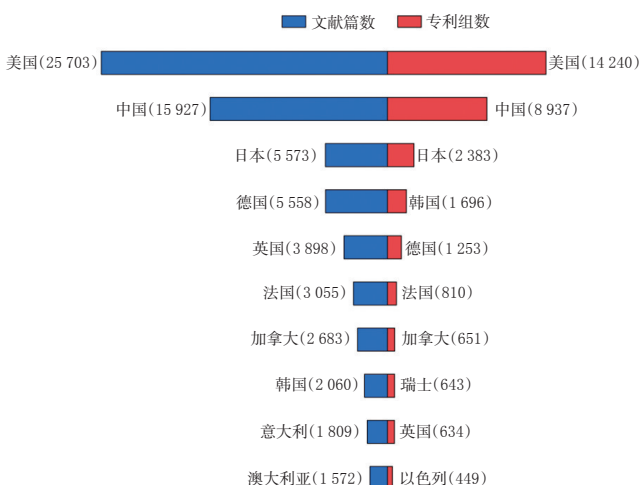
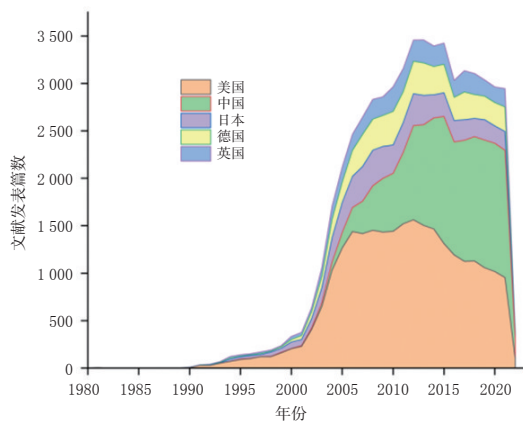
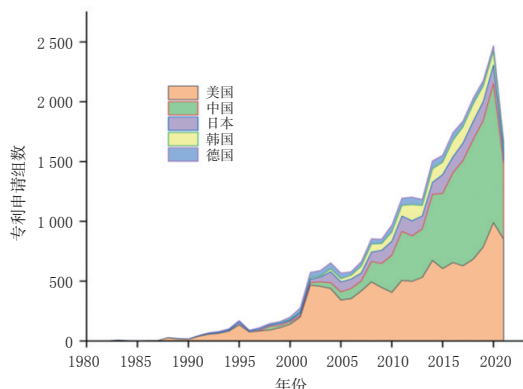


图2 小核酸药物相关文献与专利的主要产出国家

2.2.2 主要文献产出的文献发表分析 进一步对美国、中国、日本、德国、英国这5个主要文献产出的文献发表情况进行分析后发现,在2006年以前,美国文献发表量与年度趋势增长速度远超其他国家,处于绝对领先的地位;日本、英国、德国文献发表量增长缓慢,而中国则处于起步阶段。2006—2012年,中国文献年度发表量大幅增加,美国文献发表量增长速度则逐渐放缓。2013—2021年,各国年度文献发表量的增速均趋于平稳,提示相关技术逐渐成熟。5个主要文献产出的文献年度产出趋势见图3A。



A. 文献年度产出趋势



B. 专利年度产出趋势

图3 5个主要文献和专利产出国度的年度产出趋势

2.2.3 主要专利产出的专利申请分析 对美国、中国、日本、韩国、德国这5个主要专利产出的专利申请情况进一步分析发现,美国与中国的专利申请量相对于日本、韩国、德国总体增速较快。值得注意的是,虽然我国在该领域的专利布局较晚,但是近年来专利申请量的增速却领先于其他各国。5个主要专利产出的专利年度产出趋势见图3B。

2.2.4 主要专利产出的专利技术流向分析 专利技术流向分析能够反映主要技术产出的专利国际布局情况。研究表明,美国更加注重海外市场的开拓,在德国、欧洲等区域均有专利布局;而中国、日本、韩国、德国则更注重在本国的专利布局,国际专利布局相对于美国则较弱。

2.2.5 主要专利产出国专利转让情况 专利转让涉及到专利权的归属以及技术许可问题,可直接反映出该企业的研发活跃程度和资金投入热度。研究显示,美国与中国的企业在中国小核酸药物领域的研发活跃程度与资金投入热度均处于领先地位,日本、德国紧随其后。主要专利产出的专利转让情况见图4。

2.3 小核酸药物的研发机构分析结果

2.3.1 相关文献主要产出机构 从机构所属国家角度来看,文献发表量排名前10位的机构中有5个在美国,2

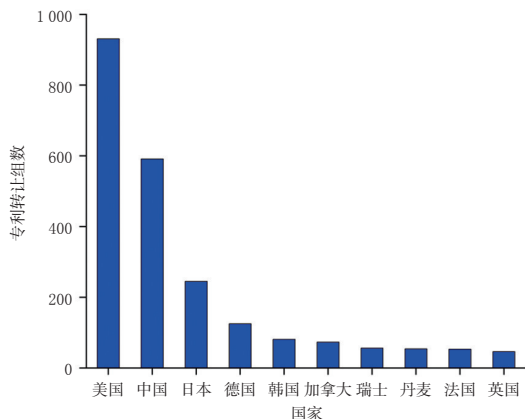


图4 主要专利产出国的专利转让情况

个在法国,剩下3个分别在中国、德国和英国,这说明美国在该领域研发优势巨大。从文献发表量角度来看,美国加利福尼亚大学与哈佛大学的文献发表量均超过了2000篇,位居前2位。值得注意的是,我国虽然在该领域起步较晚,但是中国科学院已经有了一定的研发积累,文献发表量达到了1580篇,处于第4位。从研发热度角度来看,中国科学院处于领先地位,说明近年来我国研发机构对该领域的重视程度越来越高。小核酸药物全球文献产出排名前10位的机构情况见表1。

表1 小核酸药物全球文献产出排名前10位的机构

排名	机构	国家	属性	文献发表量/篇	研发热度/%
1	加利福尼亚大学	美国	高校	2499	14.0
2	哈佛大学	美国	高校	2295	10.3
3	法国国家科学研究中心	法国	科研机构	1707	13.5
4	中国科学院	中国	科研机构	1580	21.6
5	德克萨斯大学	美国	高校	1397	11.5
6	霍华德·休斯医学研究所	美国	科研机构	1317	7.9
7	美国国立卫生研究院	美国	科研机构	1247	9.5
8	法国国家健康医学研究院	法国	科研机构	1223	13.2
9	马克斯-普朗克研究所	德国	科研机构	907	10.9
10	伦敦大学	英国	高校	879	14.0

a: 研发热度是指该机构近3年文献发表量占其文献发表总量的比例

2.3.2 相关专利主要产出机构 从机构所属国家角度来看,专利申请量排名前10位的机构中超过一半是在美国,剩下的机构分别在法国和瑞士。同文献产出态势相同,美国在专利产出方面仍然优势巨大。从机构的属性角度来看,专利申请量排名前10位的机构中包括4家企业、4所高校、2所科研机构,相较于主要文献产出机构分布态势,企业在专利产出机构中占据更为重要的地位,这表明企业研发机构更加重视知识产权的保护。从专利申请量来看,美国Ionis公司处于绝对领先地位,专利申请量远远领先于其他机构,技术储备优势明显。从研发热度角度来看,美国Alnylam公司和加利福尼亚大学近年的研发热度较强,发展潜力巨大。小核酸药物全球专利产出排名前10位的机构见表2。

表2 小核酸药物全球专利产出排名前10位的机构

排名	机构	国家	属性	专利申请量/组	研发热度/%
1	Ionis公司	美国	企业	1378	9.6
2	Alnylam公司	美国	企业	540	36.1
3	加利福尼亚大学	美国	高校	390	29.5
4	法国国家健康与医学研究院	法国	科研机构	365	25.8
5	Sirna公司	美国	企业	294	3.6
6	法国国家科学研究中心	法国	科研机构	269	18.7
7	得克萨斯大学	美国	高校	268	20.9
8	麻省理工学院	美国	高校	227	25.9
9	Novartis公司	瑞士	企业	208	8.5
10	哈佛大学	美国	高校	187	23.3

a: 研发热度是指该机构近3年专利申请量占其专利申请总量的比例

2.4 小核酸药物的技术主题分析结果

2.4.1 小核酸药物相关文献研究热点 通过分析全球小核酸药物不同时间段的研发热点变化显示,在1980—2000年,小核酸药物相关文献的热点关键词是ASO、秀丽隐杆线虫、体内实验等,且小核酸药物的研发热点集中在ASO技术。ASO技术是最早应用于小核酸药物的技术,自1978年被提出以来,迅速成为了国际核酸研发机构的关注焦点^[11]。1998年,ASO药物Vitravene[®]在美国FDA成功获批上市,给予了研发人员更强的信心。此阶段大部分研究采用秀丽隐杆线虫模型来评价小核酸药物的药效。

在2001—2005年,小核酸药物文献的热点关键词是ASO、双链RNA、RNA干扰、秀丽隐杆线虫、哺乳动物等。自1995年RNA干扰现象首次被发现^[12-13],经过数年的发展,相关技术已经趋于成熟,siRNA药物同ASO药物一样成为了此阶段的研发热点。在此阶段,研究人员已经普遍启用哺乳动物模型来评价小核酸药物的药效,小核酸药物的开发进入了新的阶段。

在2006—2010年,小核酸药物文献的热点关键词是RNA干扰、蛋白质、秀丽隐杆线虫、ASO、机制、基因表达、递送等。多数研究表明,siRNA药物相较ASO药物可能会产生更好的体外疗效^[14],因此siRNA技术发展迅速,研发热度超过了ASO技术,成为小核酸药物主要研发热点。同时,小核酸药物的递送技术也成为研发热点之一。

在2011—2015年,小核酸药物文献的热点关键词是RNA干扰、ASO、机制、基因表达、癌症、秀丽隐杆线虫、miRNA、靶点等。在该段时间内,RNA干扰仍旧是小核酸药物的主要研发热点,并且针对癌症的研究变得异常火热,同时miRNA技术成为了研发热点之一。

在2016—2020年,小核酸药物相关文献的热点关键词是RNA干扰、ASO、基因表达、蛋白质、癌症、秀丽隐杆线虫、疾病、靶点、递送等。在此阶段,距离小核酸药物提出已经近40年的时间,小核酸药物的临床适应证已

经扩大到百余种,研发趋向多样化发展,包括机制研究、适应证研究、递送研究等。

中国与全球研发热点基本一致:2000年以前的研究热点均集中于ASO技术,而后逐渐转向RNA干扰技术,包括针对小核酸药物的机制研究、基因表达研究、蛋白通路研究等。不同的是,我国自2001年就开始重视针对小核酸药物治疗癌症的研究,并在该领域保持一定的研发优势。

2.4.2 小核酸药物研究前沿 对全球小核酸药物文献进行突现分析发现,全球小核酸药物研究前沿主要是“靶点”“RNA干扰”“递送技术”等领域。对中国小核酸药物文献进行突现分析发现,我国在该领域的研究前沿主要是“生物合成方法”与“递送技术”领域。与全球研究前沿相比,我国更侧重于基础研究,这可能与我国在该领域起步较晚有关。

2.4.3 小核酸药物相关专利技术主题 专利的国际专利分类(International Patent Classification, IPC)组成可以反映出专利的技术主题分布情况。本文的统计结果显示,全球小核酸药物的IPC主要分为如下几个类别(分类号具体释义参见国家知识产权局2022年发布的国际专利分类表):(1)医用配制品及蛋白类载体,主要包括A61K31、A61K48、A61K38、A61K39、A61K47、A61K45、A61K9、C07K14、C07K16。(2)核酸序列,主要包括C12N15、C07H21。(3)检测、研究方法,主要包括C12Q1、G01N33、C12N9。(4)药物适应证,主要包括A61P35。(5)细胞株系,主要包括C12N5。目前绝大部分小核酸药物专利申请都集中在医用配制品及蛋白类载体、核酸序列这两个方向。其中,医用配制品及蛋白类载体主要涉及小核酸药物的载药技术和核酸序列及其修饰改进上,这也是小核酸药物开发中最为关键的2项技术。

进一步分析IPC技术排名发现,核酸序列类别下的C12N15,医用配制品及蛋白类载体类别下的A61K31、A61K48,检测、研究方法类别下的C12Q1,以及药物适应证类别下的A61P35是目前关键技术方向,我国企业未来应该重点关注。

相较于全球主要IPC技术分类情况,我国研发机构侧重于核酸药物的检测方法、药物适应证等方向,与全球研发重点存在一定差异。

2.4.4 小核酸药物相关专利技术热点 主要IPC技术申请趋势可以反映出小核酸药物相关专利的技术热点变化。分析结果显示,从2000年开始,C12N15技术方向的专利申请量就明显领先于其他技术方向,并且近年来更是呈现出加速上涨的趋势。A61K31、C12Q1、A61P35技术方向的年专利申请量也呈逐年递增的趋势,研究人员可以重点关注。

近些年,该领域也出现了部分技术热点的更迭,例如,自2015年开始A61P35技术方向的专利申请量明显增加,并于2017年超过A61K48技术方向成为第4大技术方向,说明小核酸药物在治疗肿瘤方向展现出巨大的潜力。A61K48技术方向自2016年来专利申请量呈现下降趋势,进入瓶颈期,因此我国企业在选择研发方向和进行专利布局时要尤为谨慎,必要时需要重点关注美国Ionis公司、美国Alnylam公司等企业的研发管线。

相较于全球,我国在A61K48技术方向上呈现相反的专利申请趋势,该现象可能与我国在该领域研发侧重点偏向基础研究有关。全球小核酸药物主要IPC技术申请趋势见图5A,中国小核酸药物主要IPC技术申请趋势见图5B。

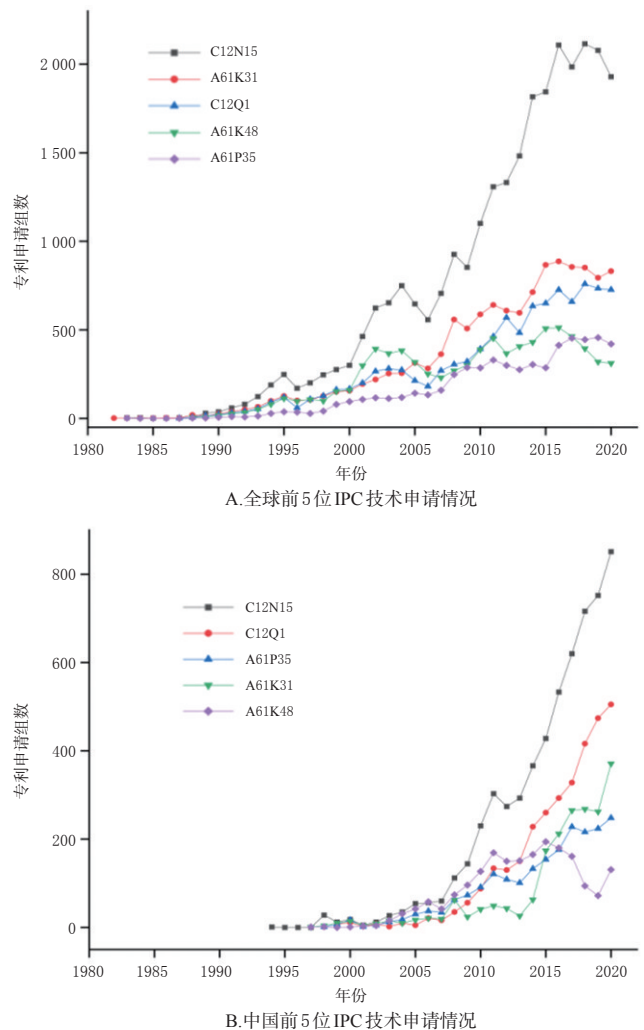


图5 小核酸药物主要IPC技术申请趋势

3 讨论

本文通过对小核酸药物相关文献和专利进行分析,系统梳理了该领域的研究热点。通过分析其研究热度发现,近年来小核酸药物的研究热度不断提高,反映了其具有旺盛的市场需求和广阔的发展空间,有望成为继小分子化学药和重组蛋白药物后的第三大类型药物。

通过分析小核酸药物的研发国家发现,美国、中国、日本、德国是小核酸药物主要的研发国家;与日本、德国等相比,美国和中国在小核酸药物领域的研发实力和技术储备展现出较大的优势。但是从国际专利布局强度来看,美国除在本土进行了大量的专利布局之外,还注重国际专利布局,而中国的国际专利布局强度则相对较弱。

通过分析小核酸药物的研发机构发现,我国研发机构已经入围全球排名前10位的文献产出机构,展现出我国在该领域已经开始发力追赶。研发热点数据分析结果表明,中国科学院在该领域展现出良好的发展势头。全球排名前10位的专利产出机构均为国外机构,并且企业申请人占比接近一半,构建了坚固的专利壁垒。与美国 Ionis 公司、美国 Alnylam 公司等药企相比,国内企业在该领域的产业化能力和专利布局能力均存在着较大的差距。

通过分析小核酸药物的技术主题发现,目前全球小核酸药物领域的研发重心主要集中在核酸序列及其修饰改进和载药技术方面, RNA 干扰技术逐渐成为小核酸药物的热点技术,针对核酸序列开发的技术方向是目前最热门的研发方向。但我国在该领域的研发更多停留在基础研究上,在产业应用方面的研究稍显不足。

基于上述讨论,笔者对我国小核酸药物研发企业提出如下建议:(1)企业应该利用我国研发机构较为丰富的技术储备和研发经验,将研发机构的研发优势与企业的产业优势相结合,并整合资源,加快赶超国际小核酸药物研发企业的步伐。(2)国外主要创新主体在小核酸药物领域的国际专利布局强度相对较高、区域相对较广,因此我国企业在制定研发战略时,为了规避专利侵权风险,需要针对不同的区域选择差异化的研发策略和专利布局策略。(3)国内研发企业应该重点关注国际小核酸药物研发企业的技术发展方向、产品管线和专利布局策略,紧跟国际的研发趋势,加大在关键技术领域的研发力度和资本投入,掌握核心技术并进行严密的专利布局,以保证在未来市场竞争中占据优势地位。

参考文献

[1] LÄCHELT U, WAGNER E. Nucleic acid therapeutics using polyplexes: a journey of 50 years (and beyond)[J]. Chem Rev, 2015, 115(19): 11043-11078.

- [2] KOLE R, KRAINER A R, ALTMAN S. RNA therapeutics: beyond RNA interference and antisense oligonucleotides[J]. Nat Rev Drug Discov, 2012, 11(2): 125-140.
- [3] KULKARNI J A, WITZIGMANN D, THOMSON S B, et al. The current landscape of nucleic acid therapeutics[J]. Nat Nanotechnol, 2021, 16(6): 630-643.
- [4] MESSINA S, SFRAMELI M. New treatments in spinal muscular atrophy: positive results and new challenges[J]. J Clin Med, 2020, 9(7): E2222.
- [5] 陈悦, 陈超美, 刘则渊, 等. CiteSpace 知识图谱的方法论功能[J]. 科学学研究, 2015, 33(2): 242-253.
- [6] YU A M, CHOI Y H, TU M J. RNA drugs and RNA targets for small molecules: principles, progress, and challenges[J]. Pharmacol Rev, 2020, 72(4): 862-898.
- [7] KANASTY R, DORKIN J R, VEGAS A, et al. Delivery materials for siRNA therapeutics[J]. Nat Mater, 2013, 12(11): 967-977.
- [8] GAVRILOV K, SALTZMAN W M. Therapeutic siRNA: principles, challenges, and strategies[J]. Yale J Biol Med, 2012, 85(2): 187-200.
- [9] IAVARONE C, YU D, et al. Mechanism of action of mRNA-based vaccines[J]. Expert Rev Vaccines, 2017, 16(9): 871-881.
- [10] MURPHY D E, DE JONG O G, EVERS M J W, et al. Natural or synthetic RNA delivery: a stoichiometric comparison of extracellular vesicles and synthetic nanoparticles[J]. Nano Lett, 2021, 21(4): 1888-1895.
- [11] CHAN J H P, LIM S, WONG W S F. Antisense oligonucleotides: from design to therapeutic application[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2006, 33(5/6): 533-540.
- [12] GRISHOK A. RNAi mechanisms in *Caenorhabditis elegans*[J]. FEBS Lett, 2005, 579(26): 5932-5939.
- [13] TIEMANN K, ROSSI J J. RNAi-based therapeutics-current status, challenges and prospects[J]. EMBO Mol Med, 2009, 1(3): 142-151.
- [14] CHI X, GATTI P, PAPOIAN T. Safety of antisense oligonucleotide and siRNA-based therapeutics[J]. Drug Discov Today, 2017, 22(5): 823-833.

(收稿日期:2022-03-21 修回日期:2022-06-20)

(编辑:林静)