

生物产业动态

2023 年 第十二期

(总第一百八十三期)

东莞市生物技术产业发展有限公司

目 录

国际动态.....	1
《自然·医学》：不可错过！盘点 2024 年会改变医疗进程的 11 项重磅临床试验	1
能坚持使用司美格鲁肽一年的人不足一半，他们在停药时发生了什么？	5
全球 30 余位专家学者联合倡议：应全面研究阿尔茨海默病的神经变性机制，寻 找神经保护的靶点与策略.....	8
NATURE：新研究利用人工智能破解基因调控密码	11
国内动态.....	13
中国首家被全球 TOP10 大药企收购的 BIOTECH 诞生.....	13
上市药企总市值大跌 1.2 万亿背后，初代 BIOTECH 陷入价值“黑洞”，何时能 爬出来？	18
九个月利润翻倍，未来瞄准四款 10 亿级单品，这家儿童药企业该如何做到？	23
东软医疗：以高端智能产品破局国产超声市场.....	26

国际动态

《自然·医学》：不可错过！盘点 2024 年会改变医疗进程的 11 项重磅临床试验

近期，《自然·医学》杂志邀请了 11 位医疗行业大咖，请他们每人举出一项 2024 年值得关注的临床研究 AKA 可能改变医学史进程的重磅试验，让我们一起来看看牛人之选吧~

①高胆固醇血症的碱基编辑试验 heart-1

提名人：

Amit Khera, Verve Therapeutics 基因组医学副总裁，布莱根妇女医院心脏病专家，哈佛医学院讲师

提名理由：

家族性高胆固醇血症是最常见的遗传性疾病之一，平均每 300 人中就有一人携带致病基因 PCSK9 突变。大家应该都听说过 PCSK9 的鼎鼎大名，它编码的丝氨酸蛋白酶能够降解低密度脂蛋白受体（LDLR），降低肝脏从血液中清除低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）的能力，也因此成为新一代降血脂药物靶点。

家族性高胆固醇血症患者从他汀类药物中获益有限，大多数患者历经长期治疗仍无法达到理想的 LDL-C 水平。

VERVE-101 是一种探索性的体内碱基编辑产品，基于碱基编辑器（Base Editor），意图使肝脏中的 PCSK9 失活，以达到长期的降脂效果。

日前，VERVE-101 正在进行的 1b 期临床研究 heart-1 的在美国心脏协会（AHA）的会议上公布了中期数据，单次注射可将患者血液 LDL-C 水平降低高达 55%。

这也是世界上首个体内 DNA 碱基编辑的临床试验。

②人工智能辅助肺癌早期诊断

提名人：

David Baldwin, 诺丁汉大学医院呼吸科医生、名誉医学教授

提名理由：

近四分之三肺癌诊断时即为晚期（3/4 期），而及早诊断能够提供更好的

治疗。胸部 X 射线是肺癌筛查的首要检查，随后进行计算机断层扫描（CT）可迅速诊断。提名人参与的先期试验已经证明，如果能够加速 X 光片报告这一环节，即可将诊断时间从 63 天缩短到 32 天，几乎砍半。

正在进行一项随机对照实验，将人工智能（AI）用于 X 光片的读片，从而缩短诊断时间。这项研究将在英国六家医院的 150000 名患者中进行，有望在 2024 年内获得结果。如果收到正向反馈，那么它会即刻改变临床护理标准。

③HIV 的 T 细胞疫苗

提名人：

Carey Hwang, Vir Biotechnology 高级副总裁、临床研究负责人

提名理由：

VIR-1388 是一种用于预防人类免疫缺陷病毒（HIV）感染的疫苗。VIR-1388 以巨细胞病毒（CMV）为载体，可诱导强烈、独特和持续的 T 细胞反应，从而潜在地预防 HIV 感染。

VIR-1388 的上一代产品 VIR-1111 在概念验证试验中证实了安全性，但并未产生强烈的免疫反应。研究者预计，VIR-1388 的免疫原性会更强。

试验为 1 期、随机、双盲、安慰剂对照、多中心研究，将在美国的十个中心和南非的两个中心进行，预计纳入 18-55 岁、整体健康状况良好且未感染 HIV 的成年人，研究中会涉及三种不同的疫苗剂量。

④围产期抑郁症的应用程序治疗

提名人：

Atif Rahman, 英国利物浦大学儿童精神病学和全球心理健康教授

提名理由：

充分、有效的精神卫生保健资源是难得的，在低收入和中等收入国家，因缺乏训练有素的专业人员，这一情况更为严峻。

利物浦大学为首的一个科研团队开发了一款应用程序，可以让同一社区的没有医疗保健服务经验的同龄人为孕中晚期的重度抑郁女性提供基于认知治疗的干预。

这项研究将有助于缩减常见精神障碍疾病的医疗不平等。

⑤帕金森病的干细胞疗法

提名人：

Malin Parmar，纽约干细胞基金会教授，瑞典隆德大学发育和再生神经生物学研究团队主管

提名理由：

STEM-PD 试验将把源自人类胚胎干细胞的多巴胺能神经元移植到 50-75 岁的中度帕金森病患者大脑中。这是帕金森病中首次应用胚胎干细胞疗法。第一批患者已经于今年 2 月接受了治疗，有望在 2024 年内获得初步的试验数据。

⑥用于患者分诊的机器学习方法

提名人：

Steven Meex，临床化学家，马斯特里赫特大学医学中心+中央诊断实验室一般临床化学和血液学科室领导人

提名理由：

急诊分诊有助于护理决策，目前开发的几种用于患者分层的临床风险评分和分诊系统在临床实践中表现不佳。

马斯特里赫特大学医学中心近期进行的一项回顾性研究中，引入了一种新的临床风险评分系统 RISKINDEX，使用人工智能模型来预测急诊科患者 31 天内的死亡率。该模型使用了荷兰四家医院、266327 名患者数据和 710 万份实验室结果。RISKINDEX 的表现在测试中已经优于内科专家，但实际应用是否具有价值还需检验。

MARS-ED 是一项前瞻性多中心、随机、开放标签、非劣效性试点试验，目前已经完成了一半的招募。该研究将作为后续大规模多中心试验的基础。

⑦黑色素瘤的免疫疗法

提名人：

Christian Blank，莱顿大学肿瘤内科学教授，荷兰癌症研究所工作人员，德国雷根斯堡大学教授

提名理由：

NADINA 试验旨在比较伊匹木单抗联合纳武利尤单抗的新辅助治疗与纳武利尤单抗辅助治疗在肉眼可见 3 期黑色素瘤中的疗效。试验为国际性、开放标签、双臂、随机试验，将纳入来自澳大利亚、欧洲和美国的 420 名 3 期皮肤或未知原

发灶黑色素瘤患者。

R21 疟疾疫苗的长期疗效

提名人：

Adrian Hill，詹纳研究所主任，牛津大学疫苗学教授

提名理由：

疟疾疫苗的难点在于，需要非常高的抗体反应才能生效，这使得它历经百年才进入临床。在进入临床阶段的 40 种疫苗中，仅有 RTS, S 和 R21 两种有效。遗憾的世，RTS, S 在接种 4 年后，效力即从 55% 下降到 30%

R21 即将在非洲儿童中进行随机、对照、多中心 3 期临床试验，每一组在标准疫苗接种和季节性疫苗接种的基础上进行第四针强加接种。

由于 R21 的纳米颗粒表面抗原密度更高，研究者认为 R21 将表现出更好的效果。

⑨ADC 治疗脑转移

提名人：

Nancy Lin，丹娜-法伯癌症研究所 Susan F. Smith 妇女癌症中心转移性乳腺癌项目主任、乳腺肿瘤科副主任

提名理由：

近半 HER2 阳性晚期乳腺癌患者存在脑转移问题，但目前可用疗法有限。

DESTINY-Breast12 是一项开放标签、多中心研究，将评估德曲妥珠单抗 (T-DXd) 对 HER2 阳性乳腺癌脑转移的疗效和安全性。

在疗效之外，这项研究对了解 ADC 的颅内活动也很重要。

⑩婴幼儿心理健康干预模型

提名人：

Dennis Ougrin，英国伦敦国王学院儿童和青少年精神病学顾问

提名理由：

当前，英国有近 10 万名儿童接受护理服务。因虐待和忽视被带离家庭的儿童是社会中最脆弱的群体之一，他们自杀、失业和入狱的风险和面临身心障碍的风险都比一般人高得多。

在同类的第一个随机对照试验 BeST 中，研究者们将测试新奥尔良幼儿心理

健康干预模型对寄养的 0-5 岁幼儿的干预效果和成本效益。研究将对孩子们进行 2.5 年的随访并比较心理健康结果。

⑪ 肺癌的 CT 筛查

提名人：

Carlijn M. van der Aalst，鹿特丹伊拉斯谟医学中心公共卫生系助理教授

提名理由：

毫无疑问，过往的试验结果表明，CT 筛查是降低肺癌死亡率的有效手段。

4-IN THE LUNG RUN 将根据个体优化筛查策略，主要比较在首次筛查中 CT 正常的参与者中，每 2 年一次的筛查是否与每年一次的筛查等效。

Table 1 Clinical trials to watch in 2024

From: [11 clinical trials that will shape medicine in 2024](#)

Treatment	Organization	Description	Phase	Lead indication
Trastuzumab deruxtecan	AstraZeneca	Efficacy and safety of ADC in HER2-positive patients with and without brain metastases	3b/4	Breast cancer
R21/Matrix-M	University of Oxford and Serum Institute of India	Vaccine efficacy in children 5-36 months of age in four countries	3	Malaria
Ipilimumab and nivolumab	The Netherlands Cancer Institute	Neoadjuvant immunotherapy plus lymph-node dissection	3	Melanoma
VERVE-101	Verve Therapeutics	In vivo base editing of PCSK9	1b	Heterozygous familial hypercholesterolemia
VIR-1388	Vir Biotechnology	Safety, reactogenicity and immunogenicity of a CMV-based vaccine in adults	1	HIV
STEM-PD	Skåne University Hospital, Sweden	Intrapaternal transplantation of human embryonic stem cell derived dopaminergic cells	1	Parkinson's disease
qXR	Nottingham University Hospitals NHS Trust	Class IIa CE-certified deep learning algorithm to analyze chest X ray and computed tomography	Randomized trial	Lung cancer
RISKINDEX	Maastricht University Medical Center	Implementation of machine learning algorithm in the emergency room	Randomized trial	Emergency room admissions
New Orleans Intervention Model	University of Glasgow	Effectiveness and cost-effectiveness of a service for children 0-5 years of age in foster care	Randomized trial	Child mental health
CT scan	Erasmus Medical Center	Annual versus biennial CT scan screening of 26,000 people	Randomized trial	Lung cancer
THP-TA	Human Development Research Foundation, Pakistan	Technology-assisted version of Thinking Healthy Program delivered by peers	Randomized trial	Perinatal depression

能坚持使用司美格鲁肽一年的人不足一半，他们在停药时发生了什么？

近日，克利夫兰医学中心的研究人员在 *Obesity* 期刊发表了一篇题为：

Early- and later-stage persistence with antiobesity medications: A retrospective cohort study 的论文。

该研究显示，在被医生开具减肥药（司美格鲁肽、利拉鲁肽、芬特明-托吡酯、纳曲酮-安非他酮、奥利司他）的肥胖患者中，44%的人在三个月后仍在用药，33%的人六个月后仍在用药，而在一年后，仅有 19%的人仍在继续用药。

其中，使用司美格鲁肽的肥胖患者，在三个月、六个月和一年后仍在用药的比例分别为 63%、56%和 40%。

坚持服用这些药物，例如司美格鲁肽，会让人更快、更长时间地感到饱腹感，从而实现有效减肥。那么为什么这些肥胖患者没有能坚持使用呢？

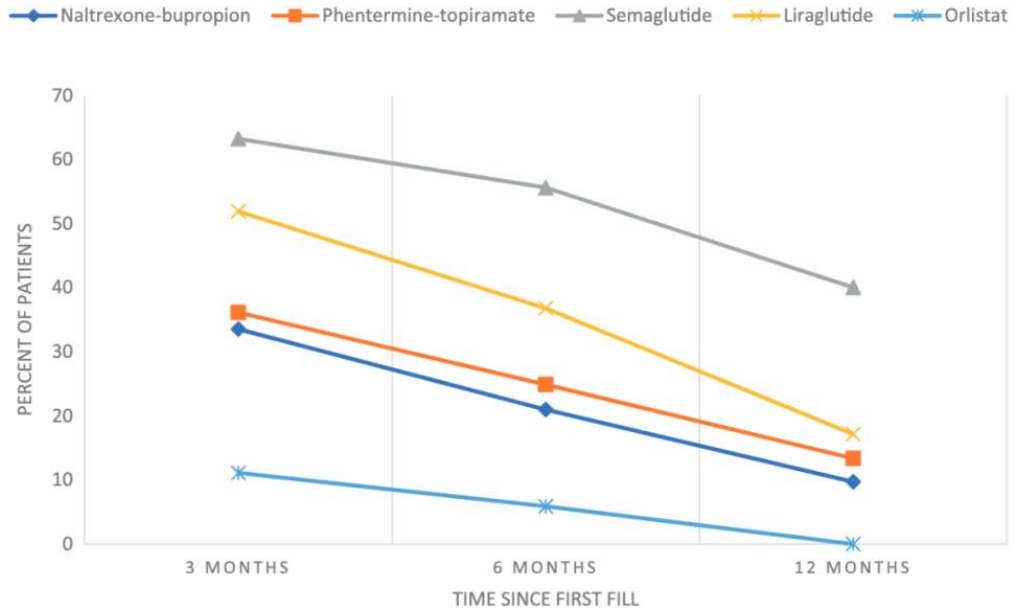
事实上，这种患者没有坚持用药的情况并不罕见。对于其他疾病，例如 2 型糖尿病、慢性阻塞性肺疾病和高血压，患者不坚持服药也是一个众所周知的现象。研究表明，在一年后，几乎一半的使用血压药的患者会停止用药。

坚持使用药物的意愿可能受到以下因素的影响：疾病的症状（例如疾病本身缺乏明显症状）；医疗保健系统的各个方面（例如患者就医的能力或药物的价格）；以及治疗本身的特点（需要多久用药一次，或副作用的耐受程度）。事实上，GLP-1 类药物的用药频率对于糖尿病患者来说非常重要，例如，那些使用每周一次 GLP-1 类药物（司美格鲁肽）的人就比那些每天用药一次（利拉鲁肽）的人更有可能坚持用药。

GLP-1 类药物的潜在副作用也引起了人们的关注。在临床试验中，退出 GLP-1 类药物治疗的患者比例为 15%-25%。大约一半的人停用该药物是因为副作用——主要是胃肠道问题。

但总体而言，GLP-1 类药物的副作用往往是轻度或中度的。一些人在使用该药物的前四周内经历恶心发作，但如果剂量增加，情况可能会变得更糟，腹泻、便秘、疲劳和打嗝也可能发生。

但值得注意的是，与其他减肥药物相比，肥胖患者使用 GLP-1 类药物的持久性要大得多。



	Number of persistent patients/those with available follow-up at 3, 6, and 12 months		
	≥3 months	≥6 months	≥12 months
Semaglutide	303/479	262/471	161/402
Naltrexone-bupropion	220/656	137/653	61/628
Phentermine-topiramate	180/498	123/494	63/471
Liraglutide	135/260	92/250	40/233
Orlistat	2/18	1/17	0/17

临床试验表明，使用 GLP-1 类药物的最大体重减轻需要大约一年的时间才能实现，大约 6% 的体重减轻可以在 12 周内实现，这将激励人们坚持治疗。

此外，GLP-1 类药物的火爆，导致其在全球范围内供应紧张，这种情况也可能导致部分患者因为无法继续获得药物而导致停药。

虽然关于 GLP-1 类药物在减肥方面的可持续性存在一些争议，但更相关的问题是当人们停止这种治疗时会发生什么。

这些药物在帮助人们减肥方面可能被誉为“游戏规则改变者”，但有几项临床试验表明，当停止用药，那些减掉的体重会明显反弹。例如，一项临床试验显示，每周一次司美格鲁肽治疗的参与者在停药后一年内，减掉的体重恢复了超过一半。而一项最新的临床试验显示，那些使用替尔泊肽（一种双靶点的 GLP-1 类药物）的患者在停药后同样恢复了超过一半的减掉的体重。

这些研究得出的结论是，只要不停止用药，体重可以保持下降。

我们早就知道，无论采用何种减肥方法，一旦干预停止，人们通常会恢复体重。减肥会导致一些生物和能量变化，这可能会让你更健康，但也同样会驱使你

恢复失去的体重。然而，这些新型减肥药物的工作方式可能意味着反弹的可能性更高。因为注射的人造 GLP-1 与自己体内产生的 GLP-1（内源性 GLP-1）不同。通常情况下，餐后会释放 GLP-1，但它不会持续很长时间，会被迅速分解。相比之下，注射的人造 GLP-1 会有更高剂量，而且持续时间也更长，相当于正常活性 GLP-1 的 10 倍，这样的水平只会在吃了一顿大餐后自然出现。好消息是，这不仅会让你感到饱腹，而且会维持这种饱腹感，尽管你的身体试图让你更饥饿。然而，维持如此高水平的“假”GLP-1 可能会导致您自身产生的内源性 GLP-1 减少。

因此，如果你继续用药，人为地保持高 GLP-1 水平，这一切都不是问题。但如果你突然停药，活跃的 GLP-1 水平会急剧下降，因此，你的身体就会不再受约束，饥饿和食欲可能会报复式回归。结合上其他因素，就会使你减掉的体重得以反弹。

因此，我们需要意识到，这些堪称“游戏规则改变者”的新一代减肥药物，正在让减肥变得更容易，但是，我们的重点应该放在体重维持这一主要挑战上。

全球 30 余位专家学者联合倡议：应全面研究阿尔茨海默病的神经变性机制，寻找神经保护的靶点与策略

由陆军军医大学王延江教授、首都医科大学吉训明教授、英国华威大学 Boltze Johannes 教授与美国马里兰大学医学院 Piotr Walczak 教授领衔，联合全球三十余位 AD 领域知名专家学者，在 Neuroprotection 杂志上发表了一项阿尔茨海默病神经保护研究倡议（Alzheimer's Disease Neuroprotection Research Initiative, ADNRI）。

倡议提出，对导致 AD 的各种机制进行全面研究，包括可以实现从细胞到系统水平的分子事件表征的影像学技术开发；寻找针对不同机制的神经保护干预靶点；针对不同亚型 AD 患者，筛选神经保护干预策略，实现 AD 患者的精准治疗。

倡议也呼吁全球同行加强多学科交叉的协作研究，共同开发系统性的神经保护策略。倡议全文也系统盘点了目前在神经保护领域的重要研究方向。下面我们为大家精选介绍其中的一些重要研究方向。

神经营养因子（NTFs）

神经营养因子（NTFs）及其受体的失调，是散发性 AD 的关键病理过程之一。

既往研究发现，在正常的衰老和认知衰退中，NTFs 及其受体也会逐步丧失，但在 AD 病理中，这个进程似乎加速了。在 AD 病理条件下，补充 NTFs 可以增强神经元的存活能力，因此具有潜在保护神经元的能力。目前基于 NTFs 的疗法兵分两路，一是通过基因疗法补充 NTFs，另一种是开发 NTFs 受体激动剂，目前这些疗法还都处于临床早期阶段。

干细胞疗法与体内神经再生

在 AD 进程中，神经元的损伤及丢失会导致神经环路功能的失调，继而导致认知障碍。成年人的海马体会保持神经干细胞再生以维持学习和记忆能力，但在 AD 患者中这个过程显著减少。考虑到人脑有 860 亿个神经元，AD 患者大脑中约 1% 的神经元丢失，就相当于损失了 8.6 亿个神经元。理想情况下，如果我们能用健康的神经元替代受损的神经元，就有望逆转认知障碍。

不过，直接移植神经干细胞（NSCs）目前还面临很多挑战。例如，移植的 NSCs 可能诱发免疫排斥反应，NSCs 存活率低，无法整合到原有神经环路中等等。目前有研究将 NSCs 与支持细胞共同移植，这些支持细胞能够产生促进 NSCs 存活和迁移的营养因子，促进 NSCs 存活并顺利整合到原有的神经环路中。

AD 干细胞治疗的另一大挑战是如何递送干细胞，使其能够覆盖所有受影响的大脑区域。直接注射到大脑组织只能提供有限的覆盖范围，而静脉注射后则只有少数细胞能穿过血脑屏障。目前正在探索使用动脉途径递送，以期更广泛、更均匀地将干细胞分布到目标大脑区域。

除了直接补充 NSCs 之外，目前还有研究在探索使用干细胞衍生的细胞外囊泡（EVs）进行治疗。此外，科学家还尝试在体内将胶质细胞转换成神经元。研究发现，让 5xFAD 小鼠中反应性星形胶质细胞过表达神经转录因子 NeuroD1，可以将这些星形胶质细胞转化为功能性神经元。除此之外，其他转录因子如 Ngn2、Asc11 和 Sox2 也已被报道可以在各种动物模型中将星形胶质细胞转化为神经元。目前这些方法处于临床前探索阶段。

星形胶质细胞保护

星形胶质细胞是中枢神经系统中数量最多的细胞类型，它们在维持脑内离子及神经递质浓度，调控突触新生，以及稳定血脑屏障功能等方面发挥重要作用，对于保持 CNS 的稳态至关重要。然而，在 AD 中，星形胶质细胞也加入了反派角

色，不仅停止了神经营养支持，还分泌神经毒性因子，这可能加速了疾病进展。因此，让星形胶质细胞改邪归正，可能是 AD 潜在的治疗路径。

APOE4 是散发性 AD 最强的遗传风险因素，主要在星形胶质细胞中表达。研究显示，如果选择性敲除星形胶质细胞中的 APOE4，可以显著缓解神经元的死亡。此外，目前已经发现的一系列星形胶质细胞信号级联通路，未来也可以作为潜在的治疗靶点。

脑血管保护

脑血管和血脑屏障（BBB）是我们大脑的守门人，保护大脑免受外周毒素和病原体的侵害。除此之外，它们还介导大脑产生的神经毒性蛋白（如 A β 和 pTau）以及代谢废物进入循环系统进行清除。

神经影像学研究表明，BBB 完整性丧失是 AD 发病的早期迹象。GWAS 研究和尸检研究也验证了脑血管疾病和 AD 之间的关联。但目前在这个领域我们还缺乏有效的治疗靶点，因此，未来的研究应该聚焦于恢复受损的 BBB、或消除 BBB 破坏的后果，以促进 AD 药物的研发。

脑膜淋巴保护

在传统认知里，大脑被视为一个免疫豁免器官，因为免疫细胞无法进入健康的脑实质中。不过近年来的几项突破性研究发现，脑膜内存在淋巴管，这些脑膜淋巴管在维持大脑稳态方面发挥着重要作用，可以介导 A β 等神经毒性物质从大脑排放到颈部淋巴结。因此，淋巴管功能障碍可能是 A β 病理加剧和认知障碍的潜在因素之一。

抗神经炎症

大规模的全基因组关联研究（GWAS）发现，大约一半的 AD 风险基因涉及免疫过程。这说明免疫功能失调是 AD 病理的一个重要原因。在正常生理条件下，中枢神经系统的免疫功能维持着一个微妙的平衡，一方面帮助大脑抵御和消除危险的病原体，另一方面又不能用力过猛，伤及神经元细胞。

大量研究发现，在 AD 病理中存在的慢性神经炎症可能是加速神经元死亡的罪魁祸首之一。目前，针对神经炎症的临床试验数量已经超过了 A β 、tau 等经典靶点，但这些研究大多使用广谱抗炎药物来减少炎症，或使用抗体消除促炎细胞因子，并没有针对神经炎症的关键调节因子—免疫细胞—进行调控，这可能也

是目前这些研究未能取得成功的重要原因。

我们知道，参与神经炎症的免疫细胞主要是小胶质细胞、星形胶质细胞，和浸润性单核细胞/巨噬细胞。在 AD 进程中，小胶质细胞和星形胶质细胞都从神经营养状态转变为神经毒性状态，但背后的机制错综复杂，目前还没有阐明。未来需要对大脑内不同免疫细胞的作用机制有更深入的研究，从而开发出更有针对性的抗炎疗法。

调节脑部葡萄糖代谢

我们知道，大脑是人体中最耗能的器官，虽然它仅占人体总体重的 2%，却消耗了人体 20% 的能量。大脑能量供应不足会迅速导致大脑功能不可逆的损害。

人脑的主要能源是葡萄糖，葡萄糖代谢低下是 AD 最早的病理事件之一。大脑中葡萄糖代谢减少可能的原因包括葡萄糖转运蛋白表达减少、参与葡萄糖代谢的酶活性降低，以及胰岛素/胰岛素样生长因子（IGF）信号通路的破坏。其中，胰岛素/IGF 信号通路是目前研究最为热门的领域。这条通路除了参与脑部生物能量调节，还直接参与调控 A β 代谢、tau 磷酸化和神经炎症等 AD 核心病理过程。

因此，可参与胰岛素和葡萄糖的稳态调节的胰高血糖素样肽-1 受体（GLP-1R）近年来备受关注。研究表明，GLP-1R 的激活可影响神经元兴奋性、突触可塑性和记忆过程，具备 AD 治疗潜力。GLP-1 类似物治疗 AD 已进入临床试验阶段。

此外，受损的脑膜淋巴外流可能加剧 AD 中小胶质细胞的炎症反应。异常的淋巴功能还可能影响针对 A β 的免疫治疗的有效性。未来的研究应该尝试阐明淋巴管功能障碍的机制，并开发可行的干预措施以改善大脑淋巴外流并缓解 AD 的进展。

除了以上研究领域之外，还有一系列涉及神经保护的领域也在开展相关研究，期待在 ADNI 的倡议下，有更多研究者加入到这项意义非凡的研究中。

Nature: 新研究利用人工智能破解基因调控密码

有机体由成千上万种不同的蛋白组成，每种蛋白都由特定的基因编码。一种细胞类型要获得其独特的身份、形态和功能，就必须通过“增强子”来激活基因。长期以来，科学家们一直试图破解增强子的运作密码。如今，在一项新的研究中，

奥地利维也纳生物中心分子病理学研究所的 Alexander Stark 实验室和欧洲分子生物学实验室的 Eileen Furlong 实验室利用基因组学和人工智能破解了第二种遗传密码，即基因调控的基础密码。2023 年 12 月 12 日在线发表在 Nature 期刊上，论文标题为“Targeted design of synthetic enhancers for selected tissues in the Drosophila embryo”。

复杂有机体的每个健康细胞都含有完全相同的基因组拷贝，其中包括数千个基因，即构建蛋白的蓝图。为了形成不同的细胞类型、组织和器官，需要额外的机制来高精度地开启和关闭特定基因的表达。

作为基因组中的 DNA 片段，增强子是开启基因的关键因素。Stark 实验室把破解将增强子 DNA 序列与它的基因调控功能关联在一起的密码作为自己的使命。虽然第一批增强子是在 20 世纪 80 年代初发现的，但是科学家们只是在过去十年中才开发出通过实验识别增强子的方法。

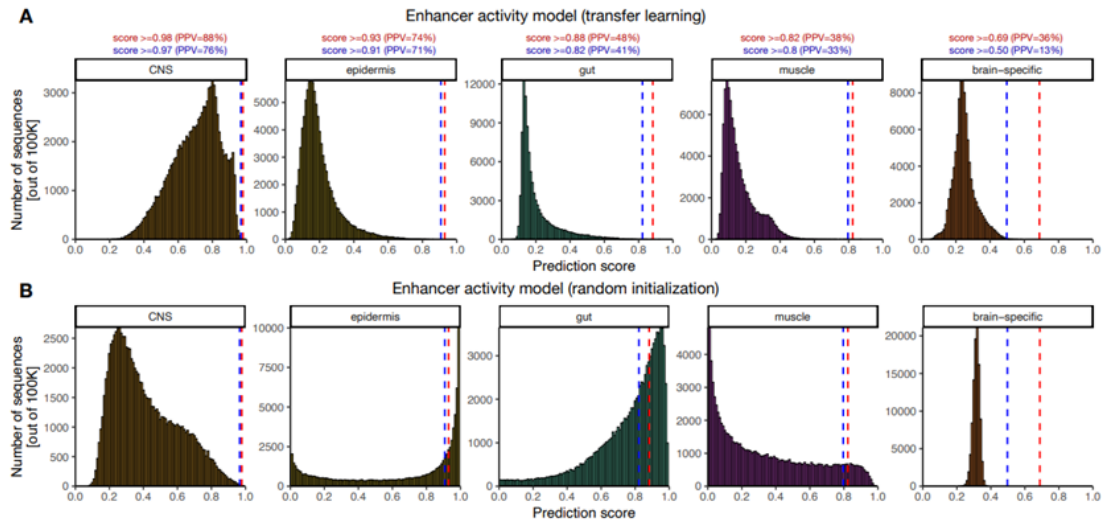
在此基础上，Stark 实验室和合作者如今瞄准了三项任务，它们共同构成了一个似乎不可能实现的长期目标：根据增强子的 DNA 序列预测它们的活性；预测增强子突变的后果；为特定组织从头设计增强子。换句话说：读取、理解和编写第二种遗传密码。

随着基因组学和人工智能的最新进展，破解这一密码的机会出现了。这些作者开发了一种功能强大的深度学习和迁移学习模型，并利用以前在黑腹果蝇（发育生物学中广泛使用的模式生物）中研究获得的大量数据对它进行了训练。

从实验室到人工智能再到实验室

首先，利用全基因组 DNA 序列和相应的 DNA 可访问性数据对这种模型进行了训练。随后，深度学习模型被用来对迁移学习模型的微调进行初始化，其中迁移学习模型学习将 DNA 序列与特定的增强子活动直接联系起来。

Stark 说，“你可以这样解释迁移学习：想象一下，你想训练一个模型来识别图片中的猫，但你只有很少的猫图片可用。但是，你有很多狗的图片。因此，你首先在狗的图片上训练一个人工智能模型，然后在第二步中对其进行微调，如今就能识别猫了。”



图片来自 Nature, 2023, doi:10.1038/s41586-023-06905-9。

通过迁移学习，该模型能够预测果蝇胚胎中五类组织——中枢神经系统、大脑亚节、表皮、肠道和肌肉——的增强子活性。

在这一预测的基础上，这些作者把他们的研究工作从抽象的大数据和人工智能世界带回了实验室工作台。利用成熟的分子生物学工具，他们在活体果蝇胚胎中测试了通过计算设计的 40 个合成增强子。事实上，这些增强子是活跃的，并能驱动目标组织中的基因表达。

论文第一作者、维也纳生物中心的 Bernardo de Almeida 说，“能够构建具有特定特性的合成增强子，为控制基因的定向表达提供了前所未有的机会。未来的应用可能是合成生物学或基因疗法，在这些领域，精确设计和操纵基因表达模式是先决条件。”

不过，对于 Stark 来说，针对一种生命基本现象提供新的见解是这项研究最重要的方面：“大约 60 年前，科学家们了解到第一种遗传密码是如何起作用的，即 DNA 分子蓝图是如何转化为蛋白的。借助基因组学和人工智能的力量，我们如今成功破解了生命的第二种遗传密码，即基因活动是如何被控制的。”

国内动态

中国首家被全球 TOP10 大药企收购的 Biotech 诞生

12 月 26 日平静的下午，一记重磅炸弹突然投向行业。此前被誉为“国内

CAR-T 四小龙”的亘喜生物正式被阿斯利康收购，根据协议，AZ 将在达到特定监管相关里程碑时，支付约为 10 亿美元的首付款。相较亘喜 12 月 22 日美股收盘价溢价 62%，比公告发布前 60 天加权平均价溢价 154%。若首付款及潜在或有价值付款达成，整个交易价值将达 12 亿美元。此后，亘喜生物将作为阿斯利康全资子公司继续在中国及美国运营。通过此次收购，阿斯利康将亘喜生物的 GC012F CAR-T 细胞疗法正式收入囊中。一时间行业沸腾。寒冬之中，阿斯利康对亘喜的收购，打响第一枪的同时给了中国 Biotech、给了投资界一个信号——收购接下来有可能成为退出的一种主流方式。这种退出方式，是美国 Biotech 生态发展良性循环里不可或缺的一角。过去，中国的创新药生态圈正缺这一角。当前 CAR-T 行业正处于多事之秋，频发的 CMC 问题、安全性问题都制约着其步伐，重资产压力促成多家国内 Biotech 负重前行，甚至破产，销声匿迹。

AZ 为何在此时要逆势收购一家中国的 CAR-T 企业，他在下一盘怎样的大棋？

亘喜生物又如何走到“卖身”那一步，他又凭何被全球营收 TOP10 的大药企看中？

MNC 对于中国 Biotech 的收购会不会爆发？国内大药企会否很快加入战局？

亘喜为何要卖？凭什么被看上？

在如今 Biotech 的生存语境下，“为何要卖？”已经不值一问。但一位不方便透露姓名的当事者表示，收购意味着获得了 MNC 的认可，也能继续在更大的平台上更好地推进临床，对于公司肯定是好事情。问题的关键应该是：亘喜凭什么能被 AZ 看上？亘喜又是如何突破被收购这一步？这不是小问题，在国外被收购是家常便饭，甚至很多人以此为模式，但在中国，很多中国 Biotech 的创始人很难迈出这一步。先回答第一个问题。2022 年，亘喜生物创始人曹卫曾接受 E 药经理人的采访，彼时他向行业透露了两个重要信息，能够为今日被 AZ 看中提供一些关键原因。其一，亘喜生物从创立之初就具备“国际化”基因，其研发策略乃至市场定位一直都是同步放眼国内国外，也在研发中心、生产基地及设施领域上实现了中美双布局。2017 年，亘喜生物成立，4 年后在纳斯达克上市，募资总额为 2.4 亿美元，同年被纳入纳斯达克生物科技指数。成立以来，亘喜生物颇受全球明星资本青睐，如淡马锡、奥博资本、礼来亚洲基金等等。IPO 前，淡马锡、奥博、礼来亚洲基金和 King Star Capital 分别持有其 17.7%、14.0%、

9.2%和8.4%的股份。其二，曹卫表露了其立项逻辑：不会“为了创新而创新”，重在切实解决具体问题。非常注重平台创新，同时更倾向于选择成熟的靶点，根据免疫细胞药物的免疫学特性，坚持通过 IIT 来筛选同类最优产品。截至目前，亘喜生物的在研管线几乎都是双靶点 CAR-T 产品，靶点主要选择了 BCMA 和 CD19，适应证较多面向血液瘤。被阿斯利康看重的 GC012F 是当下亘喜生物的核心产品，2020 年时在美国血液病学会会上发表了治疗多发性骨髓瘤的首次人体试验数据。GC012F 靶向 BCMA 和 CD19，有望成为针对多发性骨髓瘤、其他多类恶性血液肿瘤以及自身免疫性疾病（包括系统性红斑狼疮）的新一代治疗方案。其三，亘喜生物的差异化生产工艺，能够降低生产成本。在自体 CAR-T 面临支付困境的当下，价格无论是放在哪里都是问题，只不过程度不同。而亘喜的核心差异化技术——FasTCAR 生产技术平台（2017 年推出）可以减轻。其最大优势在于，FasTCAR 平台可将细胞生产周期由传统的数周时间大幅加速至次日完成，即能显著缩短生产时间，有望缩短患者等待期，降低疾病进展恶化的风险，恰好能解决现有 CAR-T 存在的关键难题，同时能降低价格。目前，亘喜生物已在美国启动了 GC012F 治疗复发/难治性多发性骨髓瘤（RRMM）的 Ib/II 期 IND 临床，在中国也即将启动同适应证的 Ib/II 期 IND 临床试验。此外，美国 FDA 与中国 NMPA 已先后分别批准了 GC012F 针对难治性系统性红斑狼疮的 IND 申请，同时，一项针对同适应证的由研究者发起的临床试验也已启动。以 FasTCAR 技术研发的产品除了 GC012F，还有 GC509，适应证为急性髓系白血病。而除了 FasTCAR，亘喜生物还打造了 TruUCAR 突破性技术平台，对应产品有靶向 CD19/CD7 的 CAR-T 产品 GC 502，以及以 BCMA 和 CD7 为靶点的 GC508，此外还打造了 SMART CARTTM 技术模块。亘喜生物的目标在于，以一条涵盖自体 and 同种异体细胞疗法的产品管线，攻克生产时间长、产品细胞质量欠佳和治疗成本高的瓶颈，以及实体瘤和自身免疫性疾病缺乏长期高效的治疗手段等产业核心挑战。不过，一面被 MNC 看中，证明了企业、产品价值以及创新力。但在另一面，亘喜是如何一步一步走到“卖身”的？从溢价上来看，此次被 MNC 收购似乎是一条更为“光明”的出路。2017 年成立至今，亘喜生物的研发进展并不算太快，核心产品最快尚且处于 I 期临床 IND 阶段。整理其财报数据可以看到，2018 年至 2022 年，亘喜生物持续处于净利润亏损状态，且亏损一年比一年更大，依旧缺乏造血能力。不过今年第三季度，亘喜生物净亏

损相比去年同期已经大幅收窄。值得注意的是，亘喜生物发布 Q3 财报时透露，新的战略重点是要将资源聚焦到 GC012F、GC506 等核心资产上，同时暂停了供者来源异基因疗法 GC007g 针对 B-ALL 适应证的 II 期临床试验，这一项目没有应用其三项核心技术平台。截至今年 9 月 30 日，亘喜生物资产负债表上的现金、现金等价物和短期投资总额为 2.341 亿美元。尽管现在不缺钱，但选择聚焦核心产品研发后，基于 CAR-T 产品本身研发就十分“烧钱”的特点，且越到后期，对固定资产的要求高，布局生产带来的重资产压力负荷将很大，是否有足够的资金来应对？后顾之忧不得不为之考虑。而从行业整体环境来看，国内外暂无商业化产品的 CAR-T 创新药企，都在面临多方已知和未知的挑战。全球大药企虽屡发销售捷报，但抗风险能力较弱的小型 Biotech，却还面临着破产、被迫卖身等诸多风险，不断有 CAR-T 项目被暂停、被削减。安全性问题、生产问题、工艺复杂性、成本、可及性问题……行业动荡之年，让诸多入局者节节败退，尤其是无收入、无盈利、无产品的 CAR-T 企业运营困难，很多都只能选择停项目、大举裁员。因此，权衡之下，被抗风险能力强、资金雄厚且有意布局的大药企收入囊中，不失为加快产品价值验证和自身生存下去的好路径。

阿斯利康下一盘大棋

尽管阿斯利康在肿瘤领域发展强势，但过去几年里，当第一波 CAR-T 疗法上市时，他明显缺席了。缺席间，CAR-T 疗法的巨头格局已成。诺华、吉利德进军够早，BMS 和强生紧随其后，先后成为第一波“吃螃蟹的人”。变化在幕后悄然发生着，阿斯利康正成为那条“鲶鱼”。实际上早在 2018 年时，阿斯利康在细胞治疗领域就已有相关交易。当时，他与 Procella Therapeutics 达成了合作，共同开发针对心力衰竭的干细胞疗法。此后四年间，阿斯利康在细胞治疗领域的“水下”持续布局。直至 2022 年 8 月开始打“明牌”。阿斯利康肿瘤业务部执行副总裁 Dave Fredrickson 当时在接受外媒采访时表示，一直在悄悄储备必要的知识和技术，并在内部投入基于 CAR-T 的下一代细胞疗法（Off-The-Shelf therapies，通用型 CAR-T）的平台建设。不过他也透露，所有的细胞疗法工作处于临床前阶段。“我们专注于两件关键的事情：一，能否将细胞疗法用于治疗实体瘤，达到目前尚未达到的疗效；二，能否生成现货型（通用型）的解决方案。” Dave Fredrickson 透露。为了加快进度，合作是不可或缺的，这几年阿

斯利康先后在细胞疗法领域做了多笔中小额并购&BD 交易：

2022 年 11 月，阿斯利康以 3.2 亿美元收购 Neogene，推进实体瘤 TCR-T 细胞疗法；

2023 年 6 月，阿斯利康以最高 20 亿美元与 Quell Therapeutics 达成多种工程调节性 T 细胞（Treg）细胞疗法开发合作；

2023 年 11 月，阿斯利康与 Collectis 公司宣布达成战略合作和投资协议，将共同合作加速多达 10 项的下一代细胞与基因疗法开发，将主要专注于肿瘤、免疫学和罕见病等领域。根据协议，Collectis 将可能获得高达 2.45 亿美元款项。

……直至今日，以超过 10 亿美元的价格并购亘喜生物。显而易见的原因有两个：第一，收购非常契合 AZ 在细胞疗法领域的布局；第二，尽管亘喜的核心产品 GC012F 是一款自体 CAR-T，但凭借其差异化的生产工艺，该产品有望为血液肿瘤患者提供潜在同类最优的治疗选择。后者也是阿斯利康的重点——成为血液瘤领域的新领导者。从其现有肿瘤产品来看，AZ 在肺癌、乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌、胰腺癌等多个实体瘤领域都形成了领先优势。而向来容易诞生超级重磅炸弹的血液瘤领域，AZ 从 2015 年开始发力，还差一个机会。新的 BTK 抑制剂阿卡替尼上市后，销售增长可圈可点，今年前三季度累计销售了 18.39 亿美元。但想要占领血液瘤高地，仅有一个产品显然是不够的。据 AZ 披露，在其开发计划里包括了超过 11 项由其支持的针对多种 B 细胞血液瘤的临床试验，覆盖从临床前至 III 期的开发阶段。对于中国创新药发展来说，阿斯利康对于亘喜的收购都有着举足轻重的意义，他打响第一枪的同时给了 Biotech、给了投资界一个信号，收购可能会成为退出的一种主流方式。通过收并购退出，是美国 Biotech 生态发展良性循环不可或缺的一角。过去，中国的创新药生态圈正缺这一角。MNC 对于中国 Biotech 的收购会不会爆发？投资人也很难给出肯定回答。可以看到的是，阿斯利康也有着其特殊性，这一特殊性在于，阿斯利康的中国成分很高，AZ 的生态圈深入到中国创新药的腹地，因而也足够了解中国的 Biotech，在了解的情况下才能产生更深层次的信任。但值得期待的是，中国大药企对于 Biotech 的并购正在酝酿。一家来自创新转型的传统药企 CVC（企业投资）部门的高层告诉 E 药经理人，他们早在一年前便开始了基于并购目的的对 Biotech 的考察，而

据他了解，其他企业的同行也正在开展这样的调查。不过他也承认，并购是需要基因的，国内大多数生物制药公司都缺乏这样的基因。他们的难点是很难判断在什么时间点、做什么样的布局才是最有价值的，即便对于有基因的公司这仍然有难度。并购只是第一步，之后的整合问题可能更大。如何以最专业的形式来完成整合，里面的坑很多，未来肯定会看到并购案例的增加，但也会看到很多并购案例失败。“任何一条路上都会有先驱和先烈，很多时候你会看到失败，但如何从中汲取教训重新上路，任何公司都需要学习。”

那么下一个会是谁？

虽然很难给出具体名单，但根据该笔交易可以给潜在容易形成并购的标的画像：有在某个前沿领域的差异化技术平台，或者有聚焦在某一疾病领域的全球潜力产品管线，或者单个重磅产品，创始人是连续创业者，金额在 10 亿-50 亿美元会更受欢迎。

上市药企总市值大跌 1.2 万亿背后，初代 Biotech 陷入价值“黑洞”，何时能爬出来？

“寒冬一如既往。”这是 2023 年医药人共同的感受。

不少投资人认为，消化掉同质化水下项目，市场将走向出清。在春天来临之前，回望产业从历史数据中梳理出更深刻的经验教训——2023 年有哪些公司受到投资人青睐？又有哪些公司遭到了投资人的“抛弃”？被青睐的和被抛弃的，分别都是因为怎样的原因？

研究 A 股以及港股医药生物公司一年的市值，我们发现了以下事实：

从年初开始，截至 12 月 20 日，A 股 502 家医药保健公司总市值比年初跌去约 5700 亿元；港股 220 家医药保健公司跌去了超过 6000 亿元；

泡沫炸得最响的当属新冠概念。原本许多企业认为新冠疫苗及特效药市场会长期存在，但没想到的是，“长期共存”的结果，是大部分人几乎遗忘了这一疾病，市场急剧缩水，天量研发费用成了他们交的学费。

出清之后，如今市场已经明晰：原始创新不足，只知盲目跟风，终究是没有出路的。

将这一点发散开来，会发现，A 股中市值跌幅前十的还有一些初代 Biotech，

港股跌幅前十的制药公司中更是有 9 家 18A 企业。寒冬中，投资者们开始回顾这些企业上市之初的风光，并对他们如何自救抱有期待。

淘汰低价值管线、剥离重资产、聚焦核心管线的开发……正是这一结构性改变中的不可承受之重。

诚然，股价和市值不能代表一切，我们相信冬天总会过去，春天终会来临。但大环境的改变，需要的是每一家企业共同参与努力。

证券名称	总市值 (2023-01-01) (亿元)	总市值 (2023-12-20) (亿元)	市值增长值 (亿元)	市值增幅
康希诺	246.71	113.44	-133.27	-54.02%
沃森生物	645.15	346.54	-298.61	-46.28%
*ST太安	33.51	18.10	-15.41	-46.00%
前沿生物-U	64.65	37.72	-26.93	-41.66%
众生药业	219.81	135.51	-84.30	-38.35%
君实生物-U	573.01	363.74	-209.26	-36.52%
中国医药	257.74	166.49	-91.25	-35.40%
广生堂	62.37	40.60	-21.77	-34.91%
康乐卫士	77.45	50.48	-26.96	-34.81%
万泰生物	1147.99	749.26	-398.73	-34.73%

A 股上市药企市值跌幅 TOP10

证券名称	总市值 (2023-01-01) (亿港元)	总市值 (2023-12-20) (亿港元)	市值差额 (亿港元)	市值涨幅
开拓药业-B	44.08	6.94	-37.14	-84.26%
3D MEDICINES	108.65	19.68	-88.97	-81.89%
三叶草生物-B	33.48	7.64	-25.84	-77.17%
腾盛博药-B	53.59	15.61	-37.99	-70.88%
北海康成-B	10.40	3.06	-7.34	-70.59%
艾美疫苗	288.23	88.04	-200.19	-69.45%
歌礼制药-B	51.53	16.31	-35.22	-68.36%
德琪医药-B	34.76	11.68	-23.08	-66.41%
康希诺生物	165.17	56.05	-109.13	-66.07%
嘉和生物-B	13.44	5.23	-8.21	-61.11%

港股上市药企市值跌幅 TOP10

Biotech 的“至暗时刻”

无论从 A 股还是港股来看，Biotech 企业都是“跌幅最惨”的那一类。在 A 股的跌幅前十的企业中，康希诺、前沿生物、君实生物赫然在列，H 股更为“壮烈”，跌幅前十中九家企业都是 Biotech，其中开拓药业、三叶草生物、北海康成、嘉和生物等公司的市值甚至已经不足 10 亿港元，A+H 双地上市的康希诺在两个市场都进入了跌幅最高企业的行列。

随着近两年“创新泡沫”的破碎，行业出清，围绕嘉和生物的“概念”也变得虚无缥缈。快速跟进的模式，本来能靠速度抢占先机，但由于推进速度慢，最终导致管线缺少竞争优势，有亮点的管线不确定性又很高。截至今年 12 月 20 日，嘉和生物市值仅剩 5.23 亿港元，全年跌幅 61.11%，相较于其刚上市时跌了近二十倍。

值得注意的是，今年 6 月，嘉和生物曾经的核心管线 PD-1 杰诺单抗用于治疗复发/难治性外周 T 细胞淋巴瘤(PTCL)的新药上市申请未获国家药监局批准，成为首个“被拒批”的国产 PD-1。

在 E 药经理人统计的港股上市制药公司价值榜单中，按照 EV 简单模型计算，106 家港股医药公司有 7 家企业价值小于 0，嘉和生物首当其冲，在拥有近 16 亿元现金及现金等价物，以及没有大额负债的情况下，资本市场只给到他不足 10 亿港元的估值。这就意味着即便不算上实验室设备那些无法及时变现的固定资产，只坐享现金，投资者都不愿意了。

相关阅读：180 家上市 Biotech 价值为负，嘉和、德琪、歌礼、和誉港股 Biotech 六子伤在哪？

德琪医药也是其中的典型，截至今年 12 月 20 日，德琪医药市值为 11.67 亿港元，较年初下跌 66.42%。德琪医药的问题同样在于企业估值与真实价值的 mismatch，在德琪医药手持近 18 亿元现金及现金等价物时，资本给到它的市值却从 10 亿上慢慢看低到不足 10 亿港元。

德琪医药其实曾经自建了工厂和商业化团队，但这样的“重资产”在市场一片向好之时确实可以 Biotech 自己负担，但当市场下行，德琪医药这样的 Biotech 一难得投资补充，二缺少产品收入，日子可能不会“好过”。德琪医药首款商业化产品塞利尼索在首年实现了 1.6 亿销售额，但其与商业化里程碑相关支出 1.37

亿元，也就是说德琪医药最终赚了多少钱，仍然不能光看销售额。

不过 Biotech 们也正在寻求出路，德琪医药今年将塞利尼索授权给了翰森，由后者进行商业化，未来德琪医药也能将更多精力付诸到所擅长的研发上。在今年的医保谈判中，两家公司也创造了一种谈判新模式，由德琪医药首席执行官梅建明与翰森制药集团执行董事吕爱锋共同带队入场谈判，最终塞利尼索也成功进入了目录。

此外，一个呈现出来的较为共性的特点是，歌礼制药、北海康成、腾盛博药等以授权引进成长起来的 Biotech 都在港股跌幅前十之列。

而在 A 股方面，前沿生物和君实生物两家公司在过去都因为新冠概念估值飞升，但今年以来几乎都在“直线下跌”。截至 12 月 20 日，前沿生物总市值 37.72 亿元，较 1 月 1 日下跌 41.66%；君实生物总市值 363.74 亿元，较 1 月 1 日下跌 36.52%。

不过在今年 10 月君实生物的 PD-1 特瑞普利单抗成功获得 FDA 批准，也为其带来一波小幅上涨。

前沿生物除了市值下跌，股价也已经跌破发行价，2020 年初上市之时发行价为 20.50 元，如今股价仅剩不足 10 元。而前沿生物作为 2020 年就登陆的科创板的未盈利生物技术公司，也在面临在第四个会计年度能否盈利，若未达成盈利条件，或将面临退市风险警告。据悉，2023 年前三季度，前沿生物收入 0.72 亿元，同比上升 25.25%，归母净利润-2.42 亿元，扣非净利润-2.64 亿元。

疫苗概念“滑铁卢”

A 股市值跌幅最大的前十家企业中，一大半都牵扯上了新冠和 HPV 疫苗概念。

而在更广泛的疫苗市场方面，今年发生的事件更加诠释了在这一市场“得市场者得天下”。今年的第一场“滑铁卢”事件是智飞与默沙东续约并扩大合作，缓解国内九价 HPV 市场的供应压力，也冲击了国内在研的 HPV 研发企业的股价。而后来 GSK 与智飞达成带状疱疹疫苗的合作也成为智飞股价的“围栏”，让其成为为数不多市值增长的疫苗上市企业。

但其他本土疫苗企业就没有那么幸运了。一方面，凡是“牵扯”进新冠概念的疫苗企业，今年股价都大幅下跌，另一方面受到 HPV 市场不确定性的冲击，部分 HPV 疫苗研发企业市值几乎折半。

截至 12 月 20 日，受到智飞和默沙东的九价 HPV 疫苗放量影响，沃森生物、康乐卫士、万泰生物等彼此之间的“内卷”的 HPV 概念企业，今年以来，三家公司的市值分别跌去了 46.28%，34.81%和 34.73%。

前些天，康乐卫士在接受调研时表示，截至目前，公司三价 HPV 疫苗 III 期临床试验已进入病例监测阶段并已完成 30 个月访视，部分临床试验现场正在进行 36 月访视；公司九价 HPV 疫苗（女性适应症）III 期临床试验也已进入病例监测阶段，并正在进行 30-36 个月访视。如临床进展顺利，预计将在 2024 年提交三价 HPV 疫苗的 BLA 申请，在 2025 年提交九价 HPV 疫苗的 BLA 申请。

消息传出，给康乐卫士的股价带来了少许提振。但疫苗市场存在“打一针就少一人”的特点，默沙东持续放量下，康乐卫士等企业还有多大的市场的空间？

而跌得最“惨”的，莫过于新冠与疫苗两个概念重叠，曾有“新冠疫苗第一股”名头的康希诺。回想当初，刚登陆科创板不久，康希诺的市值就迅速冲到了近千亿元水平，股价巅峰的 2021 年 6 月，其市值更是一度逼近 2000 亿元。不过巅峰过后即是颓势，2022 年 11 月发布的“股票交易异常波动公告”中，更是明确表态“预期吸入式重组新冠疫苗不会推动公司业绩大幅增长”。

今年以来，康希诺的市值一路“溃败”，截至 12 月 20 日，已经较年初跌去 54.02%，总市值仅剩余 113 亿元人民币，股价和市值已经远低于 2020 年其在 A 股刚上市时的表现。

同样受困于“消失的新冠市场”的还有众生药业，这个月，众生药业的新冠特效药来瑞特韦片通过了医保谈判，成功纳入了新版国家医保目录乙类范围，但市场对此没有给出多少积极反馈，今年截至 12 月 20 日，众生药业的市值一共跌去了 38.35%。

港股中亦是如此，截至 12 月 20 日，三叶草生物的总市值仅剩下 7.64 亿港元，与年初相比下跌 77.17%。去年，三叶草生物宣布，为了将资源优先配置给新冠相关产品，企业拟暂停对三项非新冠类的在研管线的投资，并拟贷款 3 亿美元用于未来新冠疫苗上市后的商业化运营。直到 12 月，三叶草生物重组蛋白新冠疫苗 SCB-2019（CpG 1018/铝佐剂）在中国被纳入紧急使用，并于今年 2 月首次正式上市。据年报披露，SCB-2019 已于多个省份实现了疫苗商业化，自首次发布以来，已成功于共 24 个省市上市。

可市场并没有给予积极反馈，为此公司只好将注意力转到了 RSV 疫苗、流感疫苗等产品上。

与三叶草生物类似情况的还有艾美疫苗，截至 12 月 20 日，总市值为 88.04 亿港元，较年初下跌 69.45%。艾美疫苗发力在肝炎疫苗、肺炎疫苗领域，并且已经有上市产品，包括狂犬疫苗、甲肝疫苗、腮腺炎减毒活疫苗等。根据艾美疫苗招股书显示，其在 2019 年、2020 年，收入分别为 9.52 亿元、16.38 亿元，净利润分别为 1.20 亿元、4.00 亿元，毛利率分别为 77.0%、82.7%，净利率分别为 12.59%、24.45%。不过艾美疫苗在 2021 年突遭由盈转亏，当年收入为 15.7 亿元，毛利率 82.5%，同前一年相差无几，却产生了 6.76 亿元的净亏损。高达 20 多款的在研疫苗所消耗的研发支出，成为其亏损的原因之一。

九个月利润翻倍，未来瞄准四款 10 亿级单品，这家儿童药企业该如何做到？

根据亚宝药业发布的第三季度财报，前九个月公司营收 21.99 亿元，同比增长 11.49%，归母净利润 2.14 亿元，同比增长 100.11%，扣非净利润 1.96 亿元，同比增长 102.78%。值得注意的是，Choice 数据显示，A 股医药生物板块 492 家上市公司，前三季度总营收 1.86 万亿元，同比增长 1.41%，归母净利润 1594.32 亿元，同比减少 20.16%。相较于 A 股医药公司整体营收的缓慢增长与利润下滑，亚宝药业是如何实现逆势上升的？亚宝财报给出的主要原因是“高毛利产品丁桂儿脐贴等销售增加所致。”但核心产品在中国的医药市场中并不稀缺，成熟药企几乎都能拿得出一两个核心品种，初创企业也在向核心品种的探索中。但能够凭借核心产品带动业绩翻倍却并非人人都可以做到，对此亚宝药业董事长任武贤的回答是，以产品疗效为核心，打造受市场认可的品牌，配套聚焦的产品组合和针对性的销售策略。“我们提出了世界亚宝、百年亚宝，要把亚宝做到百年的前提就必须有一批疗效好、质量为先、受市场认可的产品有机体，这是最主要的核心点。”

01

聚焦儿童药

2021 年底，《以临床价值为导向的抗肿瘤药物临床研发指导原则》正式发

布，虽然这一指导原则仅仅针对肿瘤药物研发领域，但实质上却是整个医药行业聚焦临床价值的明确转折点。此后，“临床价值”的概念贯穿企业产品立项、药监部门审核、医保准入，甚至是资本市场投融资的各个角落。对于儿童药也是如此，任武贤认为，亚宝药业未来的增长点就在于开发针对未被满足临床需求的药品。虽然国内市场人口规模下降已成大趋势，但随着人民生活水平的提升，对于儿童的健康保健意识却越来越强，“儿童疾病的预防到治疗正在形成一个服务系统，亚宝的战略就是围绕儿童的健康，全方位进行产品策略的制定。”因此，在2021年，亚宝药业制定了《“十四五”（2021-2025）战略发展规划》，将“聚焦儿科业务”定为战略发展方向，将“儿科第一”定为战略方针。在此基础上，任武贤指出，亚宝已经形成围绕化药仿制药和中药的全方位战略，并且未来还将在改良型新药方面持续发力，让产品群更加丰富。“化学改良到中药创新，亚宝的目标是能够填补儿童药市场的空白，更重要的是解决儿童吃药难的问题。”事实上，任武贤和亚宝药业能够做出如此判断的原因在于亚宝药业已经市场占有率遥遥领先，在患者中耳熟能详的两大产品——丁桂儿脐贴和薏芽健脾凝胶。根据亚宝所做的市场调研，丁桂品牌的复购率已经超过了25%，任武贤认为这不仅仅是因为产品知名度，更是患者对于亚宝产品疗效的认可。前者已经持续多年保持儿童止泻外用品类第一产品的地位；后者则是儿童消化药品类的独家专利产品，符合中医药食同源理念，市场逐步扩大。在丁桂儿脐贴和薏芽健脾凝胶两个大单品“闯出”的一片蓝天下，亚宝药业后续还有儿童清咽解热口服液和消肿止痛贴两款产品，任武贤希望这四款产品未来都能够成长为5~10亿元销售额规模的“大单品”。四款产品合力为亚宝药业在儿童用药领域奠定了坚实基础，同时也给亚宝的新产品研发、接续提供了稳定的窗口期。接下来亚宝药业还将在儿童剂型、改良型新药、中药新药三个方面进行持续的创新研发。“我们每年会至少立项2~3个中药项目和化药项目实现未来产品接续，这也是响应国家对于高质量发展的要求。”长期以来，政策对于创新药的鼓励、资本对于创新研发的追捧、企业对于可持续发展战略的制定，内外部因素将“源头创新”的概念高高挂起。但是在儿童用药领域，儿童患者特殊的用药需求、临床试验复杂性以及更高的安全性要求不仅让这一领域的新药研发困难重重，也最终导致儿童用药难的困境。因此，任武贤认为，亚宝药业首先将改良新药和中药创新放在第一位，儿童剂型

的研发放在第二位，最终一步步做到原始创新立项，这既是对企业利润的保障、对投资者回报，也是对儿童药临床困境负责。亚宝药业 2023 年中报显示，公司在中药新药方面已布局的儿科在研项目包括中药创新药、中药改良型新药、古代经典名方中药复方制剂等，涉及适应症包括儿童急性上呼吸道感染、儿童咳嗽变异性哮喘、小儿湿疹、小儿肺热咳喘等；在仿制药方面，已初步建立透皮贴剂、复杂注射剂、外用软膏剂、缓控释制剂等高难度制剂技术平台，并顺利推进管线内产品研发；在创新药方面，SY-004(盐酸亚格拉汀)正在就 II 期临床试验结果与 CDE 展开沟通交流，SY005、SY009 项目 II 期临床试验受试者入组已经基本完成，相关的新适应证探索也取得较好的进展。

02

优势在基层

四款 5-10 亿元销售规模的“大单品”，每年 2-3 个新产品立项，亚宝要如何做到？背后其实是整个销售体系的支撑。“亚宝的强项在基层和乡镇，我们先在三甲医院进行推广来证明它的疗效，如果疗效好，我们会更大范围的推广。”任武贤直言不讳。事实上，亚宝药业已经通过实践证明了“下基层”策略的有效性，消肿止痛贴就是一个成功的典型范例。2012 年 12 月，由中华中医药学会主办、亚宝药业承办的大型公益活动“春播行动”正式启动，同时伴随“春播行动”的开启，也是亚宝消肿止痛贴市场放量的转折点。虽然亚宝拥有独家专利，但是消肿止痛贴对于市场来说并非一个“新产品”，2002 年获批上市后，销售额始终未有较大的突破，在当时的临床应用中，这一产品也与其他“消炎贴”几乎无异。但是转折点发生在 2012 年，亚宝药业发现消肿止痛贴有很大一部分销售发生在河北，一位名为赵广前的医生在临床中使用消肿止痛贴进行穴位疗法，收效良好。亚宝药业随即对赵广前医生的贴敷技术和临床经验进行培训学习，最终形成了贴敷疗法。在此基础上，亚宝药业联合中华中医药学会发起“春播行动”，将贴敷疗法的培训学习推广到了全国范围，双方利用 10 年时间免费培训基层医生 15.04 万人次，组织专家巡诊 160 余场。“春播行动”拉动了消肿止痛贴的销量同时，传承和发扬了贴敷为代表的中医药技术，也响应了国家中医中药中国行进村的政策呼吁。据悉，2013~2018 年是消肿止痛贴业绩攀升最快的 6 年，到了 2014 年，消肿止痛贴首破亿元大关，而 2019 年消肿止痛贴的年销售额就已

经达到 4.23 亿元。当然，处方药产品与 OTC 的销售思路差异明显，对于儿童清咽解热口服液这样的处方药产品，但要结合亚宝在基层的优势，底层逻辑仍然是不变的。亚宝药业 2022 年年报显示，公司开发了大型儿童专科医院，形成了完善全国儿科中医学、西医学、药学专家体系和以儿童清咽解热口服液为核心的儿科处方药产品体系，并取得了良好的效果。这也是儿童清咽解热口服液在去年实现 89% 超高增速的原因所在。此外，亚宝药业还曾开展“丁桂微笑圆梦行动”系列活动、“丁桂懂宝贝计划”系列公益活动等儿童健康公益活动，并设立“丁桂儿童天使基金”，赞助“丁桂天使基金”，收获社会效益的同时，也增加了亚宝药业丁桂品牌的市场认可度。任武贤认为，“我们通过知识的培训过程把亚宝的品牌和产品推向市场，让越来越多医生了解亚宝的定位和品牌。”拥抱基层的同时，亚宝药业还开展了一系列的线上活动，任武贤发现，其实线上营销和基层营销有“异曲同工之妙”，都可以通过培训活动将使用场景和亚宝品牌联系在一起。

“OTC 产品销售可以在 B2C，处方药销售也可以在 B2C，下一步我们还要开直播，把更多的亚宝品牌宣传出去，更多的把亚宝的文化宣传出去。”据悉，在儿童药领域，亚宝药业已经通过对消费者研究，以及针对 85 后、90 后妈妈人群触媒习惯分析，采用新媒体形式，多维度、多渠道、多平台与消费者建立沟通，更充分、更广泛、更精准地传播品牌声量，打造品牌形象。为了更迎合互联网时代的营销需求，任武贤还发动亚宝的员工共同阅读书籍。产品销售“下基层”的策略是培训基层医生与患者教育（尤其是对于儿童家长的诊疗意识）并举；到了企业内部管理上也是亚宝文化宣传与员工学习并举。他说，“我们把亚宝要搞成一个学习型的企业，‘知识笨鸟先飞先学，活到老学到老，终身学习。’不管是管理者，还是新进来的大学生、研究生、博士生都必须学习，永远要跟上互联网时代的发展。”对于亚宝药业来说，聚焦儿童药，打造丁桂品牌是企业的责任，也是对患者的承诺，疗效优、服务好还能增加患者的粘性。“但是最终作为一个企业，你不能只是看到经济效益，你还要考虑社会效益，还要填补社会空白。”这是任武贤打造亚宝和丁桂品牌的决心，也是他经营一家企业的初心。

东软医疗：以高端智能产品破局国产超声市场

近年来，在国内技术不断更迭、政策支持以及市场需求驱动等因素影响下，

国产超声的性能不断提升，国产多功能、高性能的高端超声机在产品质量、性能、应用等多个维度，已达到了与国外同类型产品相近的水平，国际巨头在高端超声设备的市场主导地位正在被动摇。

国产超声以自研实力打造产品、实现高端化进阶，东软医疗是一个绝佳的案例。东软医疗在国内 CT 领域的领导地位自无需多讲，其实超声也是东软医疗最早布局且表现不俗的领域之一，“在 1998 年公司成立之初，我们就有一个高起点的全数字化彩超产品；2001 年我们推出了国产第一台全中文界面的三维彩超。”东软医疗超声产品事业部负责人刘雨表示，自 1998 年东软医疗成立并推出首台彩超设备以来，东软医疗共推出了 24 种超声系列产品，截至 2022 年底，东软医疗医疗超声产品全球装机两万六千台。超声业务已伴随东软医疗一起完成了蜕变，从最初的中低端代加工向高端自研方向不断突围与迈进。

向上延伸，打造高端国产范本

根据 Frost&Sullivan 数据显示，国内中端超声市场国产化率从 2017 年的 5.8% 快速提升至 2020 年的 36%；国内高端超声市场的国产化率从 2017 年的 3.5% 提升至 2020 年的 10.6%，也处于稳步提升状态。广发证券数据统计也显示，国内市场上，目前中低端超声已基本实现国产化，而高端超声占据 50% 的市场份额，是未来国产扩容的主要市场。

国产医疗企业向着高端化不断突围的背后逻辑，是硬实力的构建。产品和技术实力，不仅仅是国产厂商发展的工具和动力，更是其想要占据更大市场的话语权。刘雨坦言，不可否认的是，东软医疗的超声业务确实有点“先发后进”。作为当时的东软医疗来说，由于 CT 市场的快速扩容、自主研发的深厚基础，让 CT 业务“遥遥领先”的印象已经深植于行业；超声业务虽然在市场表现上并不差，但与外资合作后，大多数产品并没有核心的研发和技术专利。虽然营业额和利润不俗，但东软医疗意识到，超声业务的发展绝不能止步于此。从 2023 年开始，东软医疗开始布局沈阳、上海的超声双研发中心。其背后正是东软医疗想要实现低、中、高端全面市场覆盖的战略选择。

“沈阳作为东软医疗的大本营，过去超声产品以与三星、飞利浦等全球企业近二十年的合作为基础，主要集中于中低端产品的研发生产。”刘雨表示，沈阳本身聚集了大量优秀的算法工程师且有良好的研发和市场基础，因此最为适宜在

原有的中低端“放量”产品上继续深挖。但“薄利多销”绝不是东软医疗的长久之计和目标，“我们要研发高端产品、进阶高端市场。因此，锚定长三角和珠三角，我们将研发中心拓展至上海。同时，将人工智能等先进技术应用在产品中。超声领域的人工智能发展趋势比较明朗。超声追求实时性的特征决定了人工智能在诊断和质控反馈上的作用，人工智能赋能超声是未来的方向之一。”刘雨表示，未来3~4年内东软医疗要在超声领域搭建一个高端平台，以这个平台为中心，让超声诊断更多的服务于临床的治疗和介入手段。刘雨认为，从产品的角度来说，设备的专科化或者叫专业化越来越明显。而国产医疗器械寻求突破的关键点在于，一方面产品具有独特属性，能够占领较高的市场份额；另一方面则是细分产品、细分市场，满足客户个性化与自定义的需求。以东软医疗的妇科产品为例，基于对临床需求的洞察，东软医疗贴合临床应用研发5D超声新技术，满足从生殖、产科，妇科等一系列专科应用，有效预防胎儿出生缺陷、提高临床诊断精准度，守护女性健康。其中，东软医疗推出的高端妇产超声N8000系列，配备丰富的单晶体探头群，联合5D新技术在产科超声筛查中以优异的图像质量和高效精准的检测效率助力检查，对于轻微畸形、严重畸形等，早发现、早诊断。除了在不断的夯实自身的研发厚度之外，东软医疗也在积极吸收全球先进医疗器械企业的经验。2019年3月25日，东软医疗宣布正式控股韩国Humanscan(简称“HS”)。HS是一家全球领先的高端探头制造厂商，曾发布了世界上第一款可商业化量产的单晶心脏探头，并以其单晶探头的高性能、高可靠性受到业界普遍认可。通过这次收购，东软医疗不仅扩大了高端超声业务范围，也收获了HS与多家全球一线超声厂商合作的实战经验。除了HS，东软医疗近年来已完成数笔交易，不断优化自己的产业链和技术闭环。

向下扎根，深挖县域市场

据国家统计局发布的数据显示，截至2022年底，全国有近98万个基层医疗卫生机构，但由于医疗资源短缺、技术力量薄弱，基层医疗机构影像诊断水平仍待提高。而培养一名专业的、技术精湛的超声科医生，需要耗费大量时间和精力，于短期内对供给端进行补给显得尤为困难。

在医疗资源供给不平衡的当下，东软医疗为优质超声医疗资源扩容下沉提供了创新性解决方案。一直以来，县域都是东软医疗的主战场之一。高端市场不断

增强的影响力，也更好地带动了向下对基层市场的深扎与覆盖。“在中国，县级医院专家的影响力是很重要的，所以我们专门设置了一个团队，去对应地方政府的集中采购。”刘雨表示，县域市场的开拓并非易事。“首先产品和技术是不是有足够的竞争力与性价比能够投入到县域；第二是品牌本身是不是有国家和地方给予了足够的支持与认可；第三是产品是否真的能够过关且在目标地区有足够多的用户作支撑。”这是超声产品在县域市场厮杀的壁垒和关键，而对于已经建立起优势的东软医疗来说，这些“问题”反倒成了其他品牌难以逾越的护城河。在广大基层医院和非公医疗机构的广泛装机中，东软医疗的很多超声设备在十多年后依然正常运行。而国内率先实际运行的远程超声诊断平台，亦来自东软医疗。近几年，随着医疗技术的向下渗透和分级诊疗的推进，县域市场对于高端和先进医疗设备的需求已初露苗头。与此同时，超声设备的应用场景也在发生变化。“我认为在这个领域里，中国厂家现在在小型化和智能化方面大有可为。”刘雨说，目前可能行业中还鲜少有人提及向C端用户倾斜，“普遍认为超声都是专业且专用的医疗设备，但国际上其实已经不是这样了，有一天一定会出现这样一种情况：超声不再是一个诊断工具，而是一个监测工具，最起码有一个分支会出来，而且未来做超声的可能不仅仅是现在行业内看到的这些企业，一些有实力科技公司或许也会进入这个赛道。”

目前，借助沈阳大本营的先发优势和上海研发中心作为发力抓手，东软医疗不仅实现了研发的双中心，也正在以这两个地区为核心，辐射扩大超声产品的销售市场。“一个好的研发团队一旦开发出了高端平台，向下延伸的成本是很低的。很多优秀的大的企业都是先开发高端平台，以高端平台做横向和纵向拓展。从企业的角度看，谁占住高端市场谁就占住生存和发展的一条生命线。”除此之外，刘雨表示，东软医疗并不只是将产品销售作为目标，在自主研发和产品力之外，也注重医疗器械生态的打造，并以上海作为中心，与许多医院在产学研层面建立合作，增强与临床、学术界的互动交流。这样做的优势在于，能够为东软医疗打造一个属于企业的“示范区”，并且在向其他地区辐射的过程中有了可参照的模板。