

四类药物技术的前沿进化

从小分子、多肽、单抗到入胞技术

四个技术时代不是替代关系，而是并存武器库

SMALL MOLECULE

01

小分子

没有过时的基本盘

PEPTIDE & MAB

02

多肽与抗体

信号与识别的工程化

INTRACELLULAR

03

入胞技术

最难也最有想象力

四类药物技术的前沿进化

从小分子、多肽、单抗到入胞技术

目 录

序章 四个技术时代不是替代关系，而是并存武器库	1
第一部分 化学药前沿	9
第 1 章 小分子为什么没有过时	10
第 2 章 共价药物：从可逆结合到长期控制	17
第 3 章 变构调节剂：不堵正门，改造构象	24
第 4 章 分子胶：让蛋白产生新的关系	31
第 5 章 PROTAC 与蛋白降解：从抑制蛋白到清除蛋白	38
第 6 章 AI 与结构驱动的小分子发现	45
第 7 章 小分子前沿的投资判断	51
第二部分 多肽前沿	58
第 8 章 GLP-1 为什么打开了多肽时代的想象力	59
第 9 章 双激动剂与三激动剂：代谢信号组合工程	68
第 10 章 Amylin、GIP、glucagon：肥胖药的下一层竞争	74
第 11 章 多肽长效化、口服化与递送改造	81
第 12 章 从减重到心肾代谢：多肽适应症扩张	85
第 13 章 多肽前沿的投资判断	90
第三部分 抗体前沿	98
第 14 章 普通单抗之后，抗体平台往哪里走	99
第 15 章 双抗和 T cell engager：让免疫细胞靠近病灶	105
第 16 章 ADC：抗体如何变成精准投毒系统	112
第 17 章 Fc 工程与条件性激活：让抗体更聪明	119
第 18 章 单抗、ADC、放射性药物的边界融合	125
第 19 章 抗体前沿的投资判断	132

第四部分 入胞技术前沿	139
第 20 章 入胞疗法为什么最难也最有想象力	140
第 21 章 siRNA / ASO：沉默基因，从肝脏走向肝外	145
第 22 章 mRNA / LNP：疫苗之后还能做什么	150
第 23 章 CRISPR、base editing、prime editing：从剪刀到编辑器	155
第 24 章 细胞治疗：从体外 CAR-T 到体内 CAR-T	163
第 25 章 递送系统：入胞时代真正的护城河	171
第 26 章 入胞前沿的投资判断	179
第五部分 横向比较与投资判断	188
第 27 章 哪些疾病适合小分子，哪些适合多肽、单抗、入胞疗法	189
第 28 章 技术前沿如何转化为临床资产	197
第 29 章 平台公司如何证明自己不是概念公司	204
第 30 章 大药企为什么买某些技术，不买另一些技术	212
第 31 章 一页纸判断前沿技术公司的质量	217

序章 四个技术时代不是替代关系，而是并存武器库

很多人理解生物制药技术进步时，容易套用一个线性叙事：小分子是第一代，多肽是第二代，单抗是第三代，RNA、基因编辑、细胞治疗是第四代。然后很自然地得出一个看似合理、其实危险的结论：新技术会淘汰旧技术。这个判断在生物制药里很容易误导投资人。因为药物技术的进化，不像手机、芯片或消费电子那样，总是由新一代产品替代旧一代产品。药物面对的不是一个统一场景，而是人体里极其复杂的疾病系统。不同疾病、不同靶点、不同组织、不同患者人群，对药物的要求完全不同。有些问题需要进入细胞内部。有些问题只需要调节细胞外信号。

有些问题需要长期、温和、可逆地控制。有些问题需要一次性、深度、不可逆地改变。有些问题适合口服小分子。有些问题更适合注射多肽。有些问题必须依靠抗体识别。有些问题只有进入 RNA、DNA 或细胞命运层面才可能解决。所以，生物制药技术不是一代消灭一代，而是武器库不断扩充。小分子没有因为单抗出现而消失。单抗没有因为 RNA 疗法出现而失去价值。多肽没有因为基因编辑出现而变成中间技术。入胞疗法也不会把所有疾病都重新定义一遍。

金句

真正的生物制药前沿，是四类技术同时进化，并在不同疾病场景里找到各自最合适的位置。

一、为什么“新技术淘汰旧技术”是误解

技术越新，并不等于药物资产越好。一个药物资产的价值，最终不是由技术标签决定的，而是由几个更硬的事实决定：它能不能打中正确的疾病机制？它能不能在人体里产生足够疗效？它能不能有可接受的安全窗口？它能不能递送到正确组织？它能不能规模化生产？它能不能被医生、患者、支付方和监管系统接受？它能不能穿过临床验证，变成真实现金流？如果这些问题回答不好，再新的技术也只是叙事。反过来，如果这些问题回答得好，传统技术一样可以产生巨大资产。小分子之所以长期存在，不是因为行业保守，而是因为它有非常强的工程优势：可以口服，制造成本相对低，组织分布广，进入细胞能力强，适合长期慢病治疗，也适合大量细胞内靶点。

多肽之所以重新变得重要，不是因为它介于小分子和抗体之间，而是因为它天然适合模拟和改造人体信号系统。GLP-1 药物的成功说明，调控代谢信号本身就可以形成巨大的临床价值和商业价值。单抗之所以仍然强大，是因为它解决的是精准识别问题。抗体能在复杂生物系统里识别细胞外和膜表面靶点，能组织免疫反应，也能携带毒素、放射性同位素或其他载荷，变成精准递送系统。入胞疗法之所以让人兴奋，是因为它把药物干预推进到 RNA、DNA、蛋白表达和细胞命运层面。它不是更“高级”的万能答案，而是针对某些过去无法触及的问题，提供了新的可能性。四类技术不是排队接班，而是各自打开不同维度。

二、小分子仍然是基本盘

小分子常常被低估。因为它太成熟，太常见，太不像“未来”。但在药物资产世界里，成熟不是缺点。成熟意味着路径清楚、CMC 可控、监管经

验丰富、医生熟悉、患者接受度高、成本结构更容易优化。小分子的核心优势，仍然非常难被替代。

第一，它可以口服。

这对慢病、长期治疗、大人群疾病极其重要。一个每天吃药的慢病市场，和一个必须复杂注射、冷链储存、医院给药的市场，商业结构完全不同。

第二，它能进入细胞。

很多重要靶点在细胞内。激酶、酶、核受体、转录调控相关蛋白、蛋白互作网络，都可能需要小分子进入细胞后发挥作用。抗体很难天然进入细胞，很多大分子疗法也受限于递送。

第三，它制造和分发更容易规模化。

在全球大人群适应症里，成本不是边缘问题，而是资产能否扩张的核心问题。今天小分子的前沿，不是“旧瓶装新酒”。它已经从简单占据活性位点，走向更复杂的调控方式：共价药物、变构调节剂、分子胶、PROTAC、蛋白降解、结构驱动设计、AI 辅助发现。这些方向共同指向一件事：小分子不只是抑制工具，它正在变成更精细的蛋白功能调控工具。所以，判断小分子前沿时，不能只问机制新不新。要问：它是否真正提高选择性？是否扩大安全窗口？是否改善口服性？是否解决过去不可成药靶点？是否在人体数据里证明机制不是幻觉？小分子不会过时。过时的是低质量、无差异、没有临床优势的小分子。

三、多肽正在从代谢信号走向系统调控

多肽曾经被很多人看成一种尴尬形态。它不像小分子那样方便口服，也不像抗体那样具有强大的靶点识别能力。它常常需要注射，稳定性、半衰期、递送和制造都需要工程改造。但 GLP-1 之后，多肽的重要性被重新定义了。GLP-1 类药物真正打开的，不只是减重市场，而是一个更大的

判断：人体本身的信号系统可以被工程化利用。代谢、食欲、胰岛素分泌、胃排空、脂肪动员、心肾保护、肝脏代谢，这些不是单一靶点问题，而是系统调控问题。多肽的优势，恰恰在于它可以模拟、延长、组合和改造人体已有的生理信号。这也是为什么双激动剂、三激动剂会成为前沿。

GLP-1/GIP 不是简单把两个信号叠加。GLP-1/glucagon 也不是简单增加一个靶点。GLP-1/GIP/glucagon 更不是数字游戏。真正的问题是：不同代谢信号之间，能否找到更优平衡？降低体重的同时，能否减少恶心呕吐？减少脂肪的同时，能否保护肌肉？改善血糖的同时，能否带来心血管、肾脏、肝脏获益？强效治疗的同时，能否长期坚持？停药之后，能否降低反弹？肥胖药市场会让人兴奋，也会让人误判。如果只看体重下降百分比，很容易把竞争理解得太窄。未来真正重要的，不只是“瘦多少”，而是“健康改善多少、代价多大、能不能长期使用、是否适合不同患者群体”。

多肽前沿的核心，不是追逐下一个热门分子，而是看代谢信号工程是否能从减重，扩展到心血管、肾脏、脂肪肝、睡眠呼吸暂停、炎症和衰老相关代谢问题。这类资产的未来，可能不只是肥胖药，而是代谢系统入口型药物。

四、抗体正在从识别工具变成精准递送和免疫组织工具

普通单抗已经非常成熟。但成熟不代表停滞。抗体平台的前沿，正在从“识别一个靶点”扩展到更复杂的工程能力：双抗、多抗、T cell engager、ADC、Fc 工程、条件性激活、抗体放射性药物、组织特异性递送。抗体最大的底层能力，是识别。它可以在复杂人体环境中识别细胞外蛋白、膜表面靶点、肿瘤抗原、免疫细胞标志物和组织特异性结构。但

今天的抗体前沿，已经不满足于识别。双抗试图把两个生物对象拉到一起。T cell engager 试图把免疫杀伤带到病灶。ADC 试图让抗体携带毒素，实现精准投毒。

Fc 工程试图改变半衰期、免疫效应和组织分布。条件性激活试图让抗体只在病灶局部发挥作用。放射性药物试图让识别系统携带辐射杀伤能力。这意味着抗体正在从“精准识别系统”变成“精准组织系统”和“精准递送系统”。但是抗体前沿最容易被叙事包装。双抗不是两个靶点加在一起就更好。错误的靶点组合，只会带来更复杂的毒性。T cell engager 不是免疫细胞越靠近肿瘤越好。免疫激活必须可控，否则疗效和毒性会绑在一起。ADC 不是抗体加毒素就等于精准。靶点表达、内吞效率、连接子稳定性、载荷毒性、旁观者效应、正常组织表达，任何一环出问题，都可能让资产失败。

条件性抗体也不是概念上更聪明就够了。真正要看临床中是否扩大安全窗口，而不是只在动物或体外实验里看起来更合理。抗体前沿的投资判断，不能只看平台名字。要看靶点是否值得用抗体，组合是否有生物学逻辑，毒性是否可解释，临床风险解除节点是否清楚。

五、入胞技术最有想象力，也最容易被高估

入胞疗法是这四类技术里最有想象力的一类。因为它触及的是疾病更深的层面：RNA、DNA、蛋白表达、细胞命运。小分子通常调节蛋白功能。抗体通常识别细胞外或膜表面靶点。多肽通常模拟和改造生理信号。而 RNA 药物、基因编辑、mRNA、细胞治疗试图进入细胞内部，甚至进入细胞核，改变基因表达或细胞行为。这当然重要。siRNA 和 ASO 可以沉默致病基因。mRNA 可以让人体暂时表达某种蛋白。CRISPR 可以切割 DNA。base editing 可以替换碱基。prime editing 更像精细改写。

细胞治疗可以重新设计免疫细胞。体内 CAR-T 希望直接在人体内生成工程化免疫细胞。这些方向都可能打开过去无法治疗的疾病。但入胞技术的核心矛盾也最尖锐：越接近底层生命程序，潜在力量越大，安全和递送要求也越高。入胞技术最重要的问题，往往不是概念能不能成立，而是能不能把药物送到正确细胞、正确组织、正确剂量，并且控制住持续时间、免疫反应、脱靶风险和长期安全性。所以，入胞时代真正的护城河，很可能不是编辑工具本身，而是递送系统。GalNAc 让肝脏递送成为现实，所以肝脏成为 siRNA 最成功的战场。

LNP 让 mRNA 疫苗快速成功，但治疗性应用要面对重复给药、组织选择性、免疫反应和剂量问题。病毒载体有强递送能力，但免疫原性、装载容量和制造复杂度限制明显。外泌体、聚合物、局部递送、靶向 LNP 都在探索，但还没有统一答案。入胞项目最容易犯的投资错误，是被技术想象力带走。听起来可以改写基因，不等于可以成为药物。

金句

听起来可以治疗根因，不等于可以安全递送。

听起来可以一次治愈，不等于监管、制造、支付和长期随访都能穿过去。对入胞技术，投资判断必须先问递送，再问疗效；先问安全，再问想象空间。

六、四类技术如何匹配疾病和靶点

真正成熟的投资人，不会问“哪一类技术最先进”。他会问：这个疾病和靶点，最适合哪一种技术？如果靶点是细胞内酶、激酶、受体、蛋白构象调节，通常先看小分子。如果问题是代谢信号、生理反馈、激素样调控，可能多肽更合适。如果靶点在细胞外或膜表面，需要高选择性识别、免疫

组织或精准递送，抗体和抗体工程可能更合适。如果疾病根源在基因表达、RNA、DNA 或细胞命运层面，并且传统技术无法解决，才需要认真考虑入胞技术。这不是绝对分类，而是第一性原则。药物技术选择，本质上是疾病机制、靶点位置、组织分布、安全窗口、给药方式、制造成本和监管路径之间的匹配问题。

好的资产，不是因为它用了最新技术。好的资产，是因为它选择了最适合这个疾病问题的技术。

七、前沿技术如何变成资产

技术前沿本身不是资产。技术只有穿过临床验证，才可能变成资产。一个技术方向再漂亮，如果没有人体数据，只能叫可能性。一个平台故事再宏大，如果不能重复产生临床候选物，只能叫研发工具。一个机制再新，如果没有 biomarker、没有剂量反应、没有安全窗口、没有可解释的临床终点，就很难成为高质量资产。所以，看前沿技术公司，不能只看它在做什么技术。要看它解除的是不是真实瓶颈。比如：共价药物是否真正提高靶点控制，而不是增加不可逆毒性？PROTAC 是否真正解决传统抑制剂做不到的问题，而不是被分子量和递送拖垮？

多肽双激动剂是否真正改善健康结局，而不是只多打一个靶点？ADC 是否真正扩大治疗窗口，而不是把毒性包装成精准？LNP 是否能走出肝脏和疫苗，进入更广阔的治疗场景？基因编辑是否在安全、递送和长期随访上给出足够证据？资产的形成，不在技术名词里，而在风险一步步被解除的过程中。

八、这本书要建立的判断框架

这本书不是未来学。它不试图预测哪一种技术会统治未来。这本书也不是热点清单。它不把每一个热门方向都写成机会。

这本书真正要建立的是一个判断框架：

第一，每一类药物技术今天真正的前沿在哪里？

第二，这些前沿是在解决真实瓶颈，还是只是在制造融资叙事？

第三，不同疾病、靶点、组织和患者人群，应该匹配哪一类技术？

第四，哪些技术进化最有可能在未来十年长成真实药物资产？

如果用一句话概括，就是：生物制药的未来，不属于某一个技术时代，而属于那些能把正确技术放进正确疾病场景，并穿过临床验证的人。四类技术会长期并存。小分子继续承担基本盘。多肽继续扩展生理信号工程。抗体继续进化为识别、组织和递送平台。入胞技术继续突破 RNA、DNA、细胞命运和递送系统。投资人真正要看的，不是哪个技术听起来最前沿，而是哪一种技术，在某一个具体疾病里，最有可能把科学机制变成未来药物资产。这就是本书的出发点。

第一部分 化学药前沿

第 1 章 小分子为什么没有过时

每隔几年，生物制药行业都会出现一种声音：小分子时代过去了。单抗兴起时，有人说小分子会被大分子替代。RNA 药物兴起时，有人说小分子无法处理遗传疾病和复杂表达调控。基因编辑、细胞治疗、mRNA 平台兴起后，这种声音更强：未来属于入胞疗法，传统小分子已经不够前沿。这个判断听起来很现代，但并不符合药物世界的真实结构。小分子没有过时。过时的是低质量、无差异、没有临床优势的小分子。真正高质量的小分子，仍然是药物资产里最重要、最持久、最可规模化的一类技术。

一、小分子是药物世界的基本盘

小分子的核心优势非常朴素，也非常强大。

第一，很多小分子可以口服。

口服这件事，在技术讨论里常常被低估，但在真实医疗系统里极其重要。对于慢病、大人群疾病、长期治疗，给药便利性不是锦上添花，而是决定药物能否广泛使用的基础条件。一种药如果需要复杂注射、医院输注、冷链配送、专业人员操作，它当然也可能成为大药。但它的使用场景、患者依从性、支付结构、商业半径都会受到限制。口服小分子不同。它可以进入家庭，进入长期慢病管理，进入基层医疗，进入全球市场。降压药、降脂药、抗糖尿病药、抗病毒药、精神科药物、抗肿瘤靶向药，很多长期大药物资产都建立在小分子口服优势上。

第二，小分子制造成本相对低，规模化能力强。

生物制药最后不是只在实验室里成立，而要进入真实世界。真实世界有生产、质控、供应链、支付能力、国家医保、商业保险和患者负担。在大人群疾病里，成本结构本身就是资产质量的一部分。一个机制再漂亮，如果制造复杂、价格高昂、供应困难，就很难覆盖广泛人群。小分子在这方面有天然优势。

第三，小分子组织分布广，进入细胞能力强。

人体里大量重要靶点不在细胞外，而在细胞内。激酶、酶、核受体、离子通道、转录调控相关蛋白、蛋白互作网络，很多都需要药物进入细胞内部才能发挥作用。抗体天然很难进入细胞。RNA、基因编辑和细胞治疗虽然能触及更深层机制，但它们最大的困难也常常是递送。小分子的优势在这里非常直接：只要分子性质合适，它可以进入细胞，可以到达多个组织，可以调节大量细胞内靶点。所以，小分子不是旧技术的遗留物，而是药物武器库里的基础武器。基础，不等于低级。基础意味着适用范围广、工程路径成熟、临床转化经验丰富、商业化能力强。

二、小分子的前沿已经从“简单抑制”走向“复杂调控”

过去很多小分子药物的逻辑很直接：找到一个靶点，堵住它，抑制它。这种模式仍然重要。但今天小分子的前沿已经不只是简单抑制。它正在从“占据活性位点”走向更复杂的蛋白调控方式。共价药物，是一个方向。它通过形成共价键，让药物和靶点产生更持久的关系。过去共价药物常被担心选择性和安全性，但现代共价药物设计已经更精细。真正关键的不是结合越强越好，而是能否只在正确靶点、正确位置、正确反应性下发生作用。共价药物的价值在于，它可能在某些靶点上实现更持久、更深度的控制，也可能克服某些可逆抑制剂不够强的问题。

但它的风险也很清楚：选择性不足，安全窗口就会变窄。变构调节剂，是另一个方向。传统小分子常常竞争蛋白的活性位点，也就是堵“正门”。但很多蛋白的活性位点相似度高，容易带来选择性问题。变构调节剂不一定堵正门，而是通过结合其他位置，改变蛋白构象，调节蛋白功能。这让小分子有机会更精细地控制蛋白，而不是简单地开或关。它可能提高选择性，也可能打开过去难以成药的调控方式。分子胶，是更有想象力的方向。分子胶不是简单抑制一个蛋白，而是诱导两个蛋白之间形成新的关系。这件事的意义很大。因为很多疾病相关蛋白本身没有传统可成药口袋，不能被经典小分子轻易抑制。但如果一个小分子能让这个蛋白和细胞内降解系统或其他功能蛋白产生新关系，就可能把过去“不可成药”的靶点拉进药物干预范围。

PROTAC 和蛋白降解技术，则把这个逻辑推得更远。传统抑制剂是让蛋白失去功能。PROTAC 试图直接清除蛋白。这听起来只是从“抑制”变成“降解”，但本质上是药物机制的一次重要扩展。有些蛋白即使被抑制，仍然保留支架作用。有些耐药突变会让抑制剂失效。有些靶点功能复杂，单纯抑制不够。蛋白降解技术希望通过移除整个蛋白，解决这些问题。但 PROTAC 也不是魔法。它常常面临分子量大、口服性差、组织分布受限、细胞通透性不足、E3 连接酶选择有限、安全性不确定等问题。所以，蛋白降解的投资判断不能只看机制先进。

要看具体分子质量、靶点必要性、降解深度、选择性、组织暴露、临床剂量和安全窗口。

三、AI 没有替代小分子，反而可能强化小分子

近几年，AI 药物发现常常和小分子放在一起讨论。这很自然。因为小分子发现本来就依赖结构、化学空间、筛选、优化、ADMET、构效关系和大

量实验迭代。AI、结构生物学、蛋白动态模拟、虚拟筛选、生成式分子设计，确实可能提高某些环节的效率。但这里也最容易产生误解。AI 不是药物。AI 也不是临床证据。AI 能帮助提出分子、筛选分子、优化分子、预测性质、缩短某些探索路径，但最终仍然要回到药物世界最硬的标准：分子质量、可成药性、安全窗口、人体疗效。一个 AI 设计出来的分子，如果口服性差、暴露不足、毒性高、代谢不稳定、选择性不好，它仍然不是好药。

一个 AI 平台如果只展示速度，而不能持续产生进入临床并释放风险的资产，它也只是工具，不是药物公司护城河。AI 对小分子的真正意义，不是让小分子变成科幻故事，而是可能让小分子发现更系统、更快、更可迭代。尤其在结构明确、数据丰富、靶点生物学清楚的场景中，AI 可能帮助提高早期探索效率。但在靶点机制不清、疾病生物学不稳、临床终点复杂的场景里，AI 解决不了根本问题。所以，AI 与小分子的结合，要用清醒标准判断：它是否提高了命中率？是否缩短了真实研发周期？是否带来更好的选择性？是否改善 ADMET？

是否产生了可验证的临床候选物？是否有人体数据支持？如果没有这些证据，AI 只是包装。

四、小分子的真实瓶颈

小分子强大，但它也有边界。

第一，不是所有靶点都有合适口袋。

很多蛋白表面平坦，缺少适合小分子结合的位置。蛋白-蛋白相互作用、转录因子、结构性蛋白、某些支架蛋白，传统小分子很难处理。

第二，选择性经常是难题。

人体蛋白家族高度相似。一个小分子如果打到多个相似靶点，可能带来疗效，也可能带来毒性。特别是激酶类靶点，选择性和安全窗口长期是核心问题。

第三，耐药会不断出现。

在肿瘤、感染性疾病等领域，靶点突变、旁路激活、药物外排、代谢改变，都可能让小分子疗效下降。

第四，小分子不适合所有疾病机制。

如果疾病根源是缺失蛋白、错误基因、异常 RNA、细胞命运改变，单靠小分子可能不够。这个时候，RNA 药物、基因编辑、细胞治疗才有存在价值。所以，小分子不是万能技术。但没有一种技术是万能技术。成熟投资判断不是问“小分子能不能解决所有问题”，而是问“在这个疾病和靶点里，小分子是不是最合适的解决方式”。

五、什么样的小分子前沿值得重视

判断小分子前沿，不要被“机制新”带走。新机制只是起点，不是结论。真正值得重视的小分子前沿，通常满足几个条件。

第一，它解决真实瓶颈。

比如过去靶点不可成药，现在通过变构调节、分子胶或蛋白降解，有机会干预。比如过去抑制不够深，现在共价药物能提供更持久控制。比如过去选择性不好，现在结构设计带来更窄的靶点谱。

第二，它不只是体外漂亮。

很多机制在细胞实验里很好看，但人体中暴露不足、组织分布不对、剂量不可接受、毒性太高，就无法成为药物资产。小分子资产最终必须穿过体内 PK/PD、剂量反应、安全窗口和临床疗效。

第三，它保留小分子的核心优势。

如果一个所谓小分子前沿，分子量越来越大，口服性越来越差，组织分布越来越差，制造越来越复杂，那它就必须证明这些代价值得。尤其是 PROTAC、分子胶、复杂共价药物等方向，不能只看机制，也要看是否仍然保留小分子的工程优势。

第四，它有清楚的临床风险解除节点。

好的小分子项目，应该知道下一步要证明什么。是靶点结合？是降解深度？是 biomarker 改变？是剂量反应？是早期疗效信号？是安全窗口？如果项目只会讲平台故事，却说不清风险如何一步步解除，就要谨慎。

六、投资人最容易犯的错误

小分子投资里，常见错误有两类。第一类，是低估小分子。看到 RNA、基因编辑、细胞治疗这些新技术，就以为小分子不再前沿。这会错过大量真实资产。很多疾病根本不需要复杂入胞技术。用一个高质量、可口服、可规模化、安全窗口清楚的小分子解决问题，可能比用一个昂贵、复杂、递送困难的新技术更好。

第二类，是高估“新型小分子”。看到共价、变构、分子胶、PROTAC、AI 设计，就以为一定是突破。这也危险。新机制不能自动转化为好药。共价药物可能带来不可逆毒性。变构调节剂可能缺乏足够效力。分子胶可能高度偶然，难以系统复制。PROTAC 可能卡在口服性和组织分布。AI 分子可能只是设计速度快，但临床价值不高。所以，小分子投资判断要避免两个极端：不要因为旧而轻视。也不要因为新而崇拜。

七、本章结论

小分子没有过时。它仍然是生物制药最重要的基本盘之一。它的优势非常明确：口服、成本低、可规模化、组织分布广、能进入细胞、研发和监管路径相对成熟。它的前沿也在继续进化：共价药物、变构调节剂、分子胶、PROTAC、蛋白降解、AI 和结构驱动设计，都在把小分子从简单抑制工具，推向更复杂的蛋白功能调控工具。但小分子的未来，不属于所有小分子。它属于那些真正解决疾病机制、提升选择性、扩大安全窗口、保留工程优势，并能在人体数据中证明价值的小分子。投资人要记住：小分子不是旧时代残留。它是药物武器库里最基础、最可规模化、也最容易被新技术叙事低估的一类武器。

金句

真正的问题不是小分子有没有过时。

真正的问题是：这个小分子，是否比其他技术路线更适合解决当前这个疾病和靶点问题。

第 2 章 共价药物：从可逆结合到长期控制

很多药物和靶点之间的关系，是短暂的。药物进入人体，遇到靶点，结合一段时间，然后离开。只要血药浓度足够，结合就持续发生；血药浓度下降，靶点控制也随之减弱。这就是传统可逆抑制剂的基本逻辑。可逆结合不是缺点。它安全、灵活、可调节，也便于通过剂量控制疗效和毒性。大量优秀小分子药物，都是可逆抑制剂。但在一些疾病和靶点里，可逆结合并不总是足够。有些靶点需要更深、更持久的控制。有些突变靶点对传统可逆抑制剂不敏感。有些药物在体内暴露时间有限，很难维持持续抑制。有些疾病需要在较低系统暴露下实现较长药效。

于是，共价药物重新变得重要。共价药物的核心，不是“结合更强”这么简单。它真正改变的是药物和靶点之间的时间关系。传统可逆药物像一次次握手。共价药物更像签下一份长期合约。

一、什么是共价药物

共价药物是指药物分子与靶点蛋白形成共价键，从而实现更持久的靶点占有或功能控制。在可逆药物里，药物和靶点之间通常依靠非共价相互作用，比如氢键、疏水作用、静电作用、范德华力。药物可以结合，也可以离开。共价药物则不同。它通常先通过非共价方式识别靶点，再通过一个反应性基团，与蛋白上的特定氨基酸残基形成共价键。这个过程如果设计得好，就能带来几个优势：更长的靶点占有时间；更低剂量下实现持续药效；对某些难以持续抑制的靶点产生更深控制；在某些突变靶点上获得更强选择性；降低对血药浓度持续维持的依赖。

但这个过程如果设计得不好，也会带来明显风险：非选择性反应；脱靶蛋白修饰；免疫原性风险；长期毒性；安全窗口变窄。所以，共价药物不是越“不可逆”越好。共价药物的核心，是选择性地、可解释地、在合适靶点上形成合适强度的长期控制。

二、为什么共价药物曾经让人担心

早期药物研发里，共价机制并不陌生。阿司匹林就是经典共价药物。它通过乙酰化环氧合酶，产生持久作用。青霉素类抗生素也依赖共价机制，干扰细菌细胞壁合成。质子泵抑制剂也通过共价方式抑制胃酸分泌相关靶点。所以，共价药物不是新东西。但过去很长时间里，药物研发对共价药物保持谨慎。原因很简单：共价反应如果不够选择性，就可能修饰不该修饰的蛋白。人体蛋白数量巨大。很多蛋白都有可反应氨基酸残基。如果一个药物的反应性太强，它可能不只是打中目标靶点，也可能打中其他蛋白，带来不可预测毒性。这和可逆药物不同。

可逆药物如果脱靶，有时可以通过停药、降低剂量、药物清除来缓解。共价修饰一旦发生，目标蛋白可能要等到新蛋白合成之后才能恢复。这让安全性问题更严肃。因此，共价药物的历史形象曾经有点矛盾：一方面，很多成功药物本身就是共价药物；另一方面，理性药物设计时代曾经更偏好可逆、高选择性、可控的结合方式。直到现代结构生物学、蛋白质组学、化学探针和靶点生物学发展之后，共价药物才重新获得更精细的设计空间。今天的共价药物，不再只是“带一个反应性很强的基团去碰运气”。它更强调靶点结构、结合位点、反应残基、空间构象、反应性强弱和脱靶谱的系统设计。

三、现代共价药物的关键：先识别，再反应

高质量共价药物通常不是靠强反应性取胜。相反，它往往需要先通过非共价结合，把药物准确放到靶点附近，再让反应基团和特定氨基酸残基发生反应。这就是“先识别，再反应”。如果药物没有良好的非共价识别能力，只靠反应性基团到处反应，就会危险。如果药物能先精准进入靶点结合口袋，反应基团只在正确空间位置上接近特定残基，选择性就会大幅提高。这也是现代共价药物设计的核心。真正重要的不是反应基团有多强，而是整体分子是否把反应性限制在正确场景里。可以把它理解为两道门：第一道门，是非共价识别。药物必须先进入正确靶点的正确口袋。

第二道门，是共价反应。只有当反应基团和目标残基位置、角度、距离都合适时，才形成共价键。两道门都过了，才可能形成高质量共价药物。如果只有第二道门，没有第一道门，就是危险的泛反应分子。

四、共价药物适合什么靶点

不是所有靶点都适合共价药物。共价药物首先需要合适的可反应残基。常见的是半胱氨酸残基，因为半胱氨酸的巯基反应性较强，容易成为共价药物设计对象。但这并不意味着只要有半胱氨酸就能做共价药物。关键要看这个残基是否位于合适位置。它是否靠近功能关键区域？它是否在疾病相关构象中暴露？它是否在目标蛋白中相对独特？它是否能被药物分子准确定位？它被修饰后是否真正影响蛋白功能？如果答案不清楚，共价设计就会变成冒险。其次，共价药物适合那些需要持久控制的靶点。比如某些肿瘤驱动靶点，如果持续信号推动肿瘤生长，深度和持久抑制可能带来优势。

某些靶点如果突变导致传统可逆抑制剂结合变差，共价药物可能通过新的结合方式恢复控制。某些靶点如果蛋白更新速度慢，共价药物一次结合后可以产生较长药效，降低持续高暴露需求。但如果靶点在正常组织中也高度重要，长期不可逆控制可能带来毒性。所以，共价药物尤其需要理解靶点生物学：这个靶点在疾病细胞和正常细胞中的差异是什么？持续关闭它是否安全？人体能否承受长期靶点占有？蛋白更新速度如何？有没有可监测 biomarker？共价药物不是单纯化学问题，而是化学、结构、生物学和临床安全窗口的交叉问题。

五、不可逆共价和可逆共价

共价药物也不是只有一种。最常见的理解是不可逆共价药物：药物和靶点形成稳定共价键，靶点功能要等蛋白更新后才恢复。但现在也有可逆共价药物的概念。可逆共价药物同样形成共价相互作用，但这种结合可以在一定条件下逆转。它希望在持久控制和可调节性之间取得平衡。不可逆共价的优势是控制强、持续时间长。但风险是恢复慢、脱靶后果更严重。可逆共价的优势是可能兼顾较强结合和一定可控性。但它是否足够持久、是否真正优于非共价结合，要看具体分子和靶点。投资判断里，不能只听“可逆共价”这个词就觉得更安全，也不能听“不可逆共价”就觉得更危险。

要回到具体证据：结合动力学如何？靶点占有时间多长？脱靶谱怎样？安全窗口有没有扩大？人体剂量是否合理？药效和毒性是否可预测？机制标签不能替代数据。

六、共价药物的真正优势

共价药物最有价值的地方，不是让药物“更强”，而是在特定场景里改变药效结构。

第一，它可以延长靶点控制时间。

如果药物清除较快，但靶点已经被共价修饰，药效可能持续超过血药浓度维持时间。这对某些靶点是优势。

第二，它可能降低给药频率或系统暴露。

如果短时间暴露就能产生长期靶点控制，理论上可以减少持续高浓度带来的脱靶风险。当然，这必须建立在高选择性基础上。

第三，它可能克服部分耐药。

在肿瘤领域，一些突变会削弱传统抑制剂结合。如果共价药物利用新的反应残基或结合构象，可能重新获得控制。

第四，它可能提高选择性。

这听起来反直觉。很多人以为共价药物一定更容易脱靶。但如果某个反应残基在目标蛋白中位置独特，而其他相似蛋白没有同样空间条件，共价机制反而可能提高功能选择性。当然，这是“设计得好”的前提。

七、共价药物的核心风险

共价药物最大的风险，仍然是选择性。选择性不够，优势就会变成问题。如果药物反应性太强，可能修饰大量非目标蛋白。如果目标靶点在正常组织中也高度重要，长期修饰可能造成机制性毒性。如果脱靶蛋白修饰引发免疫反应，可能带来复杂安全问题。如果人体中蛋白更新速度慢，错误修饰的后果会更持久。还有一个风险是“看起来强，但临床窗口不好”。体外实验里，共价药物常常表现出很强抑制能力。但临床价值不只看强度，还要看疗效和毒性之间的距离。一个药物如果在有效剂量附近就出现不可接受毒性，再强也不是好资产。所以，共价药物必须回答三个问题：打得准不准？打得久是否必要？打久了是否安全？这三个问题缺一不可。

八、投资判断：共价药物该怎么看

看共价药物项目，不能只问“是不是共价”。要问更具体的问题。

第一，靶点是否适合共价干预？

不是所有靶点都需要长期控制。也不是所有靶点都能安全长期关闭。如果靶点本身不适合，共价机制反而增加风险。

第二，反应残基是否有结构和生物学意义？

目标残基是否独特？是否靠近功能关键区域？修饰后是否真正改变疾病相关功能？

第三，分子是否先有高质量非共价识别？

如果主要靠强反应性，而不是靠精准识别，这是危险信号。

第四，脱靶谱是否清楚？

现代共价药物需要蛋白质组层面的脱靶评估。不能只看目标靶点 IC50，也要看整个细胞环境里还修饰了什么。

第五，安全窗口是否可解释？

共价药物尤其需要解释为什么长期靶点占有不会带来不可接受毒性。

第六，有没有人体风险解除节点？

早期临床里要看剂量、暴露、靶点占有、biomarker、疗效信号和安全性是否一致。只讲机制，不讲临床风险解除，是不够的。

九、共价药物不是万能前沿

共价药物的复兴，是小分子前沿进化的重要组成部分。但它不是万能答案。有些靶点不需要共价。有些靶点不适合长期关闭。有些共价药物只是

在体外强，人体里安全窗口很窄。有些项目把“共价”当成差异化标签，却没有证明临床优势。这类项目要小心。真正高质量的共价药物，不是因为它共价，而是因为共价机制解决了一个可逆药物难以解决的真实问题。它可能让靶点控制更持久。它可能降低持续暴露需求。它可能在突变靶点上恢复有效性。它可能通过独特残基提高选择性。但这些都必须被数据证明。

十、本章结论

共价药物代表小分子从可逆结合走向长期控制的一条重要路线。它的价值不在于“结合更强”，而在于改变药物和靶点之间的时间关系。传统可逆药物依赖持续暴露维持抑制。共价药物则可能通过一次精准修饰，实现更持久的靶点控制。但共价药物的成败，取决于选择性、安全窗口和靶点适配。高质量共价药物必须满足几个条件：靶点值得长期控制；目标残基位置合适；分子具备良好非共价识别；反应性被精准约束；脱靶谱清楚；安全窗口可解释；临床风险解除路径明确。投资人要警惕两种误判。一种是因为共价机制曾经让人担心，就低估现代共价药物的价值。

另一种是因为共价听起来更强，就把它当作天然优势。正确判断是：共价不是优点本身。只有当共价机制在正确靶点、正确疾病、正确分子设计中解决真实瓶颈时，它才是优势。否则，它只是一个更复杂、更危险、也更需要证据证明自己的机制标签。

第 3 章 变构调节剂：不堵正门，改造构象

传统小分子药物有一个很直观的想法：找到蛋白的关键位置，堵住它。这个关键位置通常是活性位点。如果一个酶需要底物进入活性位点才能工作，药物就设计成和底物竞争，挡住这个位置。如果一个受体需要配体结合才能激活，药物就占住配体结合位点，让信号不能发生。这种思路很成功。大量小分子药物都是这样工作的。但这种思路也有明显限制。因为很多蛋白的正门太相似。同一个蛋白家族里的活性位点，结构常常高度保守。药物如果堵住一个蛋白的正门，也可能堵住其他相似蛋白的正门。这样就会带来选择性问题。还有一些靶点，正门太浅、太平、太动态，或者根本不是传统意义上的成药口袋。药物很难用经典方式进入并产生足够调节作用。

变构调节剂提供了另一种思路。它不一定堵正门。它可以站在侧门，改变蛋白的形状、状态和行为。

一、什么是变构调节

蛋白不是静止的机器零件。它们会运动，会折叠，会展开，会在不同构象之间切换。一个蛋白的功能，常常取决于它处在哪一种构象状态。传统药物如果作用于活性位点，像是在堵住机器的工作口。变构调节剂则更像是在改变机器的整体姿态。它结合在远离活性位点的位置，通过改变蛋白构象，间接影响蛋白功能。这种位置叫变构位点。变构位点不一定直接参与催化，也不一定直接参与配体结合。但它可以通过空间结构和动态变化，

影响蛋白是否活跃、是否稳定、是否与其他蛋白相互作用。变构调节可以有几种结果。它可以抑制蛋白功能。

也可以增强蛋白功能。它可以让蛋白更难被激活。也可以让蛋白更容易进入某种状态。它甚至可以改变蛋白对其他配体、底物或信号的反应方式。所以，变构调节不是简单开关，而是更细的调音。

二、为什么变构药物可能更有选择性

变构调节剂最重要的价值之一，是可能提高选择性。活性位点常常保守。这是进化造成的。同一类酶、同一类受体、同一类信号蛋白，核心功能区域往往需要保持稳定，否则蛋白就不能正常工作。这对药物设计很麻烦。如果你设计一个药物去打活性位点，它可能同时打到多个家族成员。这有时有用，但也常常带来毒性。变构位点不同。它们不一定承担蛋白最核心的催化或结合功能，所以进化保守性可能较低。不同蛋白之间，变构位点差异可能比正门更大。这就给选择性留下空间。一个药物如果能识别某个蛋白独特的变构口袋，就可能避开其他相似蛋白。

这对一些靶点家族非常重要。比如激酶、GPCR、离子通道、蛋白互作调控网络，很多都存在选择性难题。变构调节提供了一条不与正门硬碰硬的路线。但这里不能过度浪漫化。变构位点更独特，不等于一定能成药。有些变构口袋很浅。有些构象状态很难稳定。有些变构效应在体外存在，但人体里不足以转化为疗效。有些变构调节过于复杂，剂量反应不清楚。所以，变构药物的选择性优势是可能性，不是自动成立。

三、变构药物不只是抑制，也可以调节

传统药物常常强调抑制。让过度活跃的靶点安静下来。但很多疾病不只是“某个靶点太活跃”。有时问题是信号太弱。有时问题是蛋白功能失衡。有时问题是某个通路需要部分增强，而不是完全打开。有时问题是需要稳定某种构象，而不是简单关闭蛋白。变构调节的价值，在于它可以提供更丰富的功能调节方式。有些变构调节剂是负向变构调节剂，降低蛋白活性。有些是正向变构调节剂，增强蛋白对天然配体的反应。这和直接激动剂不同。直接激动剂像是强行按下按钮。正向变构调节剂更像是让系统对原有信号更敏感，但仍然依赖人体自身信号存在。

这种方式可能更接近生理调控，也可能降低过度激活风险。当然，这也取决于具体靶点和疾病。如果疾病需要强效关闭，温和调节可能不够。如果疾病需要保持生理节律，变构调节可能更合适。因此，变构药物不是“更弱的药”，而是更细的调节工具。

四、变构调节如何打开难成药靶点

金句

很多靶点之所以难成药，不是因为它们不重要，而是因为传统药物没有好入口。

有些蛋白没有明显活性位点。有些蛋白功能来自构象变化，而不是单一催化反应。有些蛋白通过蛋白-蛋白相互作用发挥功能，界面大而平，传统小分子很难直接阻断。有些蛋白在不同状态之间切换，疾病状态只是某一种异常构象被稳定下来。变构调节剂可能在这些地方发挥作用。它不一定要正面阻断一个巨大界面。它可以结合一个较小口袋，改变蛋白整体构象，让蛋白不再适合发生某种相互作用。它也不一定要直接竞争天然底

物。它可以改变蛋白动力学，让蛋白更偏向非活性状态。这让小分子有机会处理一些过去看起来不适合传统抑制剂的靶点。

但要注意：变构调节不是把所有不可成药靶点都变成可成药。它只是增加了一种可能路径。真正是否成立，要看是否存在可利用变构口袋，是否能形成足够强、足够选择性的结合，是否能在细胞和人体层面产生可预测功能改变。

五、变构药物的难点

变构药物听起来很优雅，但研发并不简单。

第一，变构位点难发现。

活性位点通常比较明确。酶在哪里催化，配体在哪里结合，结构生物学可以帮助定位。变构位点则更隐蔽。它可能只在某些构象中出现，可能是动态口袋，可能在静态结构里看不清楚。要发现它，常常需要结构生物学、蛋白动态研究、高通量筛选、化学探针和功能实验配合。

第二，变构效应难预测。

药物结合在远处，如何传导到功能位点，中间经过复杂结构变化。一个分子在体外调节有效，不代表在细胞环境、组织环境、人体疾病状态下也有效。

第三，剂量反应可能复杂。

传统抑制剂常常可以用占有率和抑制程度建立相对直接关系。变构调节剂有时不是简单线性关系。它可能受天然配体浓度、蛋白构象分布、细胞状态和通路反馈影响。

第四，功能调节方向要非常清楚。

一个靶点被增强、被减弱、被偏向某种构象，是否一定对疾病有利？这不是化学问题，而是疾病生物学问题。如果疾病机制理解不清，变构调节可能变成漂亮但不确定的工程。

六、变构药物与安全窗口

变构药物常被认为可能改善安全窗口。这个判断有道理，但不能直接当结论。改善安全窗口的原因主要有两类。

第一，选择性可能更好。

如果变构位点比活性位点更独特，药物就可能更少影响同家族其他蛋白，从而减少脱靶毒性。

第二，调节方式可能更温和。

正向或负向变构调节剂不一定完全打开或关闭靶点，而是改变系统对自然信号的响应。这可能更接近生理状态，减少过度干预。但安全窗口是否真的改善，必须看临床证据。有些变构调节剂虽然选择性更好，但如果靶点本身在关键组织里承担重要功能，仍然可能产生机制性毒性。有些变构调节剂虽然作用温和，但疗效也可能不足。有些变构调节剂在不同组织中作用不一致，反而增加解释难度。所以，变构药物的安全性不能只靠机制推理。要看：脱靶谱是否改善；目标组织和非目标组织中的作用是否清楚；剂量反应是否可预测；biomarker 是否支持机制；临床疗效和毒性是否分离。

七、投资判断：变构药物该怎么看

判断变构药物项目，第一件事不是问“是不是变构”。而是问：为什么这个靶点需要变构？如果传统正构抑制剂已经很好，变构路线就必须证明自

已有额外优势。优势可能来自更高选择性。可能来自更好的安全窗口。可能来自不同突变谱覆盖。可能来自调节而非完全抑制。可能来自打开过去正构药物无法处理的功能状态。

第二，要看变构位点是否真实、稳定、可成药。

有没有结构证据？有没有结合证据？有没有功能验证？有没有细胞层面的机制一致性？

第三，要看调节方向是否匹配疾病机制。

增强还是抑制？稳定哪种构象？影响哪条通路？疾病中这个改变是否真的有利？

第四，要看是否有可测 biomarker。

变构药物因为机制更复杂，更需要 biomarker 帮助判断人体里是否真的打中了机制。

第五，要看临床风险解除节点。

早期临床不能只看安全性，也要看目标 engagement、通路调节、剂量反应和初步疗效信号是否一致。如果一个变构项目只讲“选择性更高”“机制更优雅”，但没有清楚的验证路径，它仍然很脆弱。

八、变构调节剂的意义

变构调节剂最重要的意义，是它让小分子不再只被理解为“堵口袋”的工具。小分子可以调节蛋白动态。可以改变构象平衡。可以影响蛋白与配体、底物、其他蛋白之间的关系。可以在不直接竞争活性位点的情况下改变功能。这让小分子药物的想象空间变大。过去很多人把小分子理解为老技术，是因为他们只看到传统抑制剂。但如果小分子可以共价控制、变构

调节、诱导蛋白关系、降解蛋白、改变蛋白动态，那么小分子仍然是非常前沿的技术平台。变构调节剂就是这个变化中的关键方向之一。

九、本章结论

变构调节剂不是堵正门，而是改造构象。它的价值在于：可能提高选择性；可能打开难成药靶点；可能实现更细腻的功能调节；可能改善安全窗口；可能让小分子从简单抑制走向复杂调控。但变构药物不是天然更好。它的难点同样清楚：变构位点难发现；构象传导难预测；剂量反应可能复杂；疾病机制必须足够清楚；临床中必须证明安全窗口和疗效优势。投资人判断变构药物时，要避免被“机制优雅”迷惑。真正要问的是：这个变构位点是否真实？调节方向是否匹配疾病？它是否比正构药物更有优势？有没有 biomarker 证明人体机制？

安全窗口是否真的扩大？临床风险解除节点是否清楚？变构调节剂的意义，不在于它听起来比传统抑制剂高级。它的意义在于：当正门太拥挤、太相似、太难堵时，小分子仍然可以从侧门进入，通过改变蛋白构象，找到新的药物控制方式。

第 4 章 分子胶：让蛋白产生新的关系

如果说传统小分子药物是在“堵住一个蛋白的功能”，分子胶更像是在“重新安排蛋白之间的关系”。这是小分子药物前沿里非常重要的一条分支。它重要，不是因为名字新，也不是因为它听起来像一种更高级的小分子，而是因为它改变了小分子药物过去最基本的工作方式。传统药物通常要找到一个明确口袋，钻进去，占住它，抑制它。分子胶不一定这么做。它可以把两个原本不该靠近的蛋白拉到一起，让它们产生新的相互作用。这个新关系一旦形成，细胞里的后果可能完全不同：一个蛋白可能被标记、被降解、被沉默，或者某个细胞过程被重新导向。

所以分子胶的核心不是“结合更强”，而是“关系被改写”。这也是它最有想象力的地方。

一、传统小分子的旧逻辑：找口袋，占位置，关功能

要理解分子胶，先要理解传统小分子的限制。过去几十年，小分子药物最擅长处理的是有明确活性口袋的蛋白。例如酶、激酶、受体、离子通道。这些蛋白通常有一个可以被小分子进入的结构位置。药物进入后，可能阻断底物结合，可能改变活性构象，也可能抑制信号传导。这个逻辑非常成功。大量经典药物都是这样来的。但它也留下一个巨大问题：不是所有重要蛋白都有好口袋。很多疾病相关蛋白，尤其是转录因子、支架蛋白、部分蛋白复合体成员、蛋白-蛋白相互作用界面，本身并没有一个容易被小

分子稳定占据的深口袋。这些靶点在生物学上很重要，但在药物化学上很难处理。

于是它们被称为“不可成药”或“难成药”靶点。这不是说它们不重要，而是说传统药物工具碰不到它们。分子胶的价值，就从这里开始。

二、分子胶的新逻辑：不是堵住蛋白，而是制造新关系

分子胶的基本想法是：一个小分子可以不只是结合一个蛋白，而是促进两个蛋白之间形成新的相互作用。这个过程常被放在“诱导邻近”这一大类技术里理解。所谓诱导邻近，就是药物把原本距离较远、关系较弱，甚至原本没有关系的两个生物分子拉近，让它们产生新的功能后果。在分子胶里，小分子就像一个关系催化器。它本身不一定承担传统抑制剂那种“堵门”的角色，而是改变蛋白表面，使另一个蛋白更容易靠近，或者让两个蛋白之间形成新的结合界面。最典型的后果之一，是蛋白降解。例如，一个分子胶可以让某个目标蛋白被 E3 泛素连接酶识别。这样一来，目标蛋白被打上泛素标签，随后进入蛋白酶体降解系统，被细胞清除。

这时药物不是暂时压低蛋白功能，而是让细胞把这个蛋白处理掉。这和简单抑制不一样。抑制剂面对的是功能。分子胶改写的是关系。关系一变，细胞系统会自己产生后果。

三、分子胶和 PROTAC 的区别

分子胶经常和 PROTAC 放在一起讨论，因为两者都可以走向靶向蛋白降解。但它们不是一回事。PROTAC 通常是双功能分子。一端结合目标蛋白，另一端结合 E3 泛素连接酶，中间通过 linker 连接。它像一根人为设

计的桥，把目标蛋白和 E3 连接酶拉到一起。分子胶通常更小，也不一定有明显的“两头结构”。它往往通过改变某个蛋白表面，让另一个蛋白被招募过来。它不是用一根桥把两边硬连起来，而是让两者之间出现新的亲和关系。这带来几个重要差异。

第一，分子胶可能分子量更小，更接近传统小分子的可成药属性。

第二，分子胶的发现更难，因为它不是简单设计两个结合头再连接，而是要找到能诱导特定蛋白关系变化的分子。

第三，分子胶的机制验证更复杂。你不能只证明它结合了某个蛋白，还要证明它诱导了新的蛋白关系，并且这个关系带来了预期生物学后果。

第四，分子胶如果成功，可能非常强大；但如果机制不清，很容易变成漂亮故事。

所以投资判断里，不能把“分子胶”三个字本身当成价值。

四、为什么分子胶可能打开不可成药靶点

传统药物需要好口袋。分子胶不一定需要目标蛋白本身有一个经典活性口袋。它需要的是：这个目标蛋白能否被某种关系重新安排。这就把问题从“有没有口袋”变成了“有没有可利用的相互作用界面”。如果一个蛋白过去无法被抑制，但可以被招募到降解系统附近，它就可能从不可成药变成可干预。这对一些疾病靶点非常关键。例如某些转录因子、融合蛋白、支架蛋白，传统上难以被小分子直接抑制。但如果可以让它们被细胞降解系统识别，药物就不需要抑制它们的活性口袋，而是直接降低它们在细胞内的存在量。这是一种更底层的干预。

金句

不是关掉一个按钮，而是把这个组件从系统中拿掉。

但这里也有风险。蛋白被降解后，影响可能比抑制功能更广。一个蛋白可能有多个功能，可能在不同组织、不同发育阶段、不同细胞状态中承担不同角色。清除它可能解决疾病，也可能制造新的毒性。所以分子胶不是天然更安全。它只是提供了新的可干预方式。

五、分子胶最难的地方：发现、选择性和机制证明

分子胶的难点，首先在发现。传统小分子发现可以围绕一个靶点口袋做结构设计、筛选、优化。分子胶要找的是一种关系变化。这更像在细胞系统里寻找一个罕见事件：某个小分子让某两个蛋白之间出现新关系，而且这个新关系恰好有治疗价值。很多分子胶的发现带有偶然性。这不是缺点，而是说明它的可工程化程度还没有传统抑制剂成熟。第二个难点是选择性。如果一个分子胶诱导的关系太宽泛，它可能让不该降解的蛋白也被降解，带来严重毒性。尤其当它借助 E3 泛素连接酶系统时，必须看清楚它到底招募了哪些蛋白、降解了哪些蛋白、在哪些细胞里降解、剂量窗口有多宽。

第三个难点是机制证明。一个真正有质量的分子胶项目，不能只拿细胞活性当证据。它至少要回答几个问题：药物结合了谁？诱导了哪两个蛋白之间的新关系？目标蛋白是否真的被降解或功能重排？这种变化是否解释了疾病模型中的疗效？是否存在可测量 biomarker？如果这些问题回答不了，所谓分子胶平台就很容易只是叙事。

六、分子胶公司的平台价值从哪里来

分子胶很容易被包装成平台技术。但平台成立，需要比一个成功分子更高的证据。一个项目成功，可能只是偶然发现。平台成立，意味着公司有一套可重复产生分子胶的方法。这种方法可能来自几个方面。

第一，蛋白组学能力。

公司要能系统性地观察药物处理后哪些蛋白发生变化，尤其是哪些蛋白被选择性降解。

第二，化学生物学能力。

它要能追踪小分子和蛋白之间的真实结合关系，而不是只看下游表型。

第三，结构和界面理解。

分子胶的本质是诱导新界面。公司如果能理解界面形成规律，就更有可能从偶然发现走向理性设计。

第四，E3 连接酶空间。

不同 E3 在不同组织、不同细胞类型中表达不同。只会围绕少数 E3 做文章，平台边界会比较窄。

第五，临床转化能力。

分子胶不是只在细胞里好看就够了。它最终仍要回到药代、组织分布、剂量、安全性、耐药和临床 biomarker。投资人看平台公司，最重要的问题不是：它有没有一个听起来很先进的平台。而是：它能不能重复把“新关系”变成“可验证资产”。

七、投资判断：分子胶项目要看什么

判断一个分子胶项目，至少看七件事。

第一，看靶点是否值得用分子胶。

如果一个靶点本来就可以被普通小分子很好抑制，分子胶未必有必要。分子胶真正有价值的地方，是传统方式难以处理、但生物学意义明确的靶点。

第二，看疾病机制是否足够硬。

目标蛋白被降解之后，是否能合理解释疾病改善？如果疾病机制本身薄弱，再精巧的分子胶也只是工具展示。

第三，看是否有直接机制证据。

必须有目标蛋白降解、蛋白相互作用变化、剂量反应、时间关系和救援实验等证据。只看细胞活性不够。

第四，看选择性。

分子胶最怕的是降解谱不干净。要看全蛋白组层面的 off-target 风险，而不是只汇报目标蛋白。

第五，看安全窗口。

降解蛋白可能比抑制蛋白更彻底，也更难逆转。安全窗口必须能解释。

第六，看 biomarker。

临床上最好能测到目标蛋白变化或下游通路变化，否则早期人体试验很难判断机制是否成立。

第七，看平台是否可重复。

如果公司只有一个偶然发现的分子，而没有可重复的发现和优化体系，估值就不能按强平台给。一句话：分子胶投资，不是买“不可成药靶点终于可成药”的口号，而是买“某个新蛋白关系已经被证据链证明可以转化为临床资产”的概率。

八、这一章的结论

分子胶代表小分子药物的一次重要进化。它没有抛弃小分子，而是扩展了小分子的工作方式。过去，小分子主要负责占据口袋、抑制功能。现在，小分子还可能负责诱导邻近、改写关系、触发降解、重排细胞系统。这让

一些过去难以处理的靶点重新进入药物开发视野。但这条路的风险同样很高。分子胶最容易被高估的地方，是把“理论上可以处理不可成药靶点”直接等同于“这个项目一定有巨大资产价值”。中间还隔着靶点选择、关系诱导、机制证明、选择性、安全窗口、药代属性、临床 biomarker 和人体数据。所以分子胶真正的判断标准不是概念有多新，而是它是否真的把一个过去无法干预的重要靶点，变成了一个有证据、有窗口、有临床路径的药物资产。

如果做到了，它就是小分子药物前沿里非常有力量的一支。如果做不到，它就只是又一个漂亮的技术故事。

第 5 章 PROTAC 与蛋白降解：从抑制蛋白到清除蛋白

小分子药物过去最典型的动作，是抑制。一个蛋白过度活跃，药物就去堵住它；一个信号通路异常兴奋，药物就去压低它；一个酶推动疾病进展，药物就去关掉它的活性。这个逻辑非常成功。但它有一个前提：这个蛋白的疾病作用，主要来自某个可以被抑制的功能。如果这个蛋白不只是靠酶活性作恶，而是靠支架作用、复合体组织、转录调控、蛋白互作、结构存在本身来推动疾病，传统抑制剂就会变得吃力。这时，只是堵住一个活性口袋，可能不够。PROTAC 的核心转变在这里：它不是临时压住蛋白，而是让细胞把这个蛋白清除掉。这就是从“抑制蛋白”到“清除蛋白”的变化。

一、PROTAC 是什么

PROTAC 可以理解作为一种双功能小分子。它通常有三部分：一端结合目标蛋白；一端结合 E3 泛素连接酶；中间通过一个 linker 连接。它的工作方式不是自己直接摧毁蛋白，而是把目标蛋白拉到细胞自身的蛋白降解系统旁边。细胞里本来就有一套处理蛋白的机制。不需要的、损坏的、被标记的蛋白，会被打上泛素标签，随后进入蛋白酶体系统被降解。

PROTAC 做的事，是人为制造一个接近关系：让目标蛋白和 E3 泛素连接酶靠近。靠近之后，目标蛋白被泛素化，再被蛋白酶体识别和清除。所以 PROTAC 本身更像一个牵线工具。

它不只是“占住靶点”，而是让细胞系统执行清除动作。这也是它和传统抑制剂最本质的区别。

二、为什么清除蛋白可能比抑制蛋白更强

抑制剂面对的是功能。PROTAC 面对的是蛋白本身。这带来三个重要可能性。

第一，PROTAC 可能处理传统抑制剂难以完全关闭的靶点。

有些蛋白的疾病作用不只来自一个活性位点。即使活性被抑制，蛋白仍然可能作为结构支架，继续组织信号复合体，继续影响细胞行为。这时把蛋白降解掉，理论上比只抑制某个功能更彻底。

第二，PROTAC 可能处理耐药问题。

传统抑制剂长期使用后，靶点可能发生突变，让药物无法再有效结合活性位点。PROTAC 如果能通过不同结合方式招募目标蛋白，并触发降解，就可能绕开某些耐药机制。

第三，PROTAC 可能扩大可成药空间。

有些蛋白没有适合抑制的口袋，但只要能找到一个足以结合的表面区域，就可能被 PROTAC 招募并降解。这不等于所有不可成药靶点都突然变得可成药。但它确实把问题从“能不能抑制功能”，扩展到“能不能诱导降解”。问题空间变大了。

三、PROTAC 和普通小分子的关键差异

PROTAC 仍然属于小分子药物前沿，但它和传统小分子有明显差异。传统小分子通常追求高亲和力、高选择性、合适的药代和安全窗口。

PROTAC 也需要这些，但还多了几层复杂性。

第一，它需要形成三元复合体。

目标蛋白、PROTAC、E3 连接酶三者之间，必须形成有效空间构型。不是两端都能结合就够了，关键是结合之后能不能把目标蛋白摆到适合泛素化的位置。

第二，linker 很关键。

linker 不只是连接线。长度、柔性、构象、极性都会影响三元复合体质量、细胞通透性、代谢稳定性和组织分布。

第三，分子量通常偏大。

PROTAC 往往比传统口服小分子更大、更复杂。这会影响口服吸收、细胞通透性、组织分布和 CMC 难度。

第四，药效不是简单由占有率决定。

传统抑制剂常常需要持续占住靶点。PROTAC 可能是事件驱动：一旦诱导降解，一个分子理论上可以参与多轮降解事件。这听起来很美，但也意味着药效、剂量、持续时间和安全性之间的关系更复杂。因此，PROTAC 的难点不是概念，而是工程化。

四、PROTAC 最重要的瓶颈

PROTAC 最容易被高估的地方，是把“可以降解蛋白”直接理解成“可以做成好药”。中间隔着很多真实瓶颈。第一个瓶颈是口服性。很多 PROTAC 分子量大，极性高，结构复杂。要让它稳定、可吸收、能进入目标组织，并在细胞内达到足够浓度，并不容易。如果一个项目只能靠高剂量注射、组织暴露差、药代很难看，它就算机制漂亮，也不一定是好资产。第二个瓶颈是组织分布。PROTAC 要在目标细胞内工作。不是血液里有暴露就够了。它必须进入相关组织、进入相关细胞、进入细胞内合适位置。尤其是中枢、肌肉、实体瘤微环境等场景，分布问题会非常关键。

第三个瓶颈是安全性。降解蛋白比抑制蛋白更彻底，也可能更难控制。如果目标蛋白在正常组织里也重要，降解可能带来不可接受毒性。第四个瓶颈是 E3 连接酶选择。不同 E3 在不同组织和细胞类型里的表达不同。使用哪个 E3，会影响疗效、选择性和毒性。只依赖少数常用 E3，平台空间可能有限。第五个瓶颈是临床 biomarker。PROTAC 项目必须尽量证明人体里目标蛋白真的被降解。如果只能看到间接疗效，而看不到靶点降解证据，早期临床判断会很困难。

五、PROTAC 最适合解决什么问题

PROTAC 不适合所有靶点。它最适合的是那些“蛋白本身存在”比“某个酶活性”更重要的疾病场景。例如：某些癌症驱动蛋白，不只是靠一个活性位点推动疾病，而是通过多个结构域、复合体组织或转录调控影响细胞命运。某些耐药靶点，传统抑制剂被突变绕开，但蛋白仍然依赖某些可结合区域。某些支架蛋白，本身不容易被传统抑制剂处理，但如果清除它，可能打断一整个异常信号网络。某些核内蛋白或转录相关因子，传统药物很难直接抑制，但如果能降解，可能带来全新机会。不过这里要非常谨慎。“理论上适合降解”不等于“临床上值得降解”。

投资判断必须问：这个蛋白是不是疾病真正驱动因素？降解它是否比抑制它更有优势？正常组织是否能承受它被降解？有没有清楚的药效和安全窗口？有没有人体中可测的降解证据？如果这些问题回答不了，PROTAC 就只是技术标签。

六、PROTAC 平台公司的价值怎么判断

PROTAC 很容易被包装成平台。但平台不是概念，平台必须能重复产生资产。一个 PROTAC 公司是否真有平台价值，要看几个维度。

第一，它是否能系统性选择靶点。

不是看到哪个靶点热门就做哪个，而是能判断哪些靶点真的适合降解，哪些靶点只适合抑制，哪些靶点不值得做。

第二，它是否有三元复合体设计能力。

PROTAC 的核心不是把两个 binding ligand 接起来，而是形成有效、稳定、选择性的三元复合体。这里需要结构生物学、蛋白互作、计算设计和药物化学共同工作。

第三，它是否能优化分子质量。

如果平台只能做出体外活性漂亮但药代很差、口服性很差、组织分布很差的分子，平台价值有限。

第四，它是否能扩展 E3 工具箱。

未来 PROTAC 的空间，不只是靶点选择，也包括 E3 连接酶选择。不同 E3 可能带来不同组织和细胞选择性。

第五，它是否有临床验证路径。

平台最终要穿过人体数据。最好有明确的 PD biomarker，能证明目标蛋白在人体里被降解，并且降解程度和临床效果有关。所以 PROTAC 平台的核心价值，不是“我们能降解很多蛋白”，而是“我们能重复把合适靶点做成具备药物质量和临床路径的降解剂”。

七、投资判断：PROTAC 项目看什么

判断一个 PROTAC 项目，至少看八个问题。

第一，靶点是否真正适合降解。

如果普通抑制剂已经足够好，PROTAC 必须证明自己有额外价值。

第二，疾病机制是否足够强。

目标蛋白被清除后，是否能合理解释疾病改善？有没有遗传学、药理学或临床前模型支持？

第三，降解证据是否扎实。

要看 DC50、Dmax、时间曲线、剂量反应、细胞内降解、组织内降解，而不是只看下游表型。

第四，选择性是否清楚。

PROTAC 可能带来意外降解。必须看蛋白组层面的选择性，不只看目标蛋白。

第五，分子质量是否像药。

口服性、细胞通透性、代谢稳定性、组织分布、剂量可行性，都要看。

第六，安全窗口是否能解释。

如果目标蛋白在正常组织中也重要，降解会不会过度？剂量是否有调节空间？

第七，临床 biomarker 是否可用。

早期临床如果测不到目标蛋白降解，就很难判断失败是机制错、剂量不够、分布不到，还是靶点本身不行。

第八，是否有大药企认可的转化价值。

金句

大药企买 PROTAC，不是买概念，而是买可进入临床或能补足管线的资产，以及可重复产生资产的平台能力。

一句话：PROTAC 项目不能只看“能不能降解”，要看“能不能把降解变成可剂量化、可验证、可控制、可商业化的临床资产”。

八、这一章的结论

PROTAC 是小分子药物前沿里非常重要的一次方向变化。它把药物作用从“抑制蛋白功能”，推进到“诱导蛋白清除”。这个变化很大。它让一些传统抑制剂处理不好的靶点重新出现机会，也让耐药、支架蛋白、难成药靶点有了新的干预思路。但 PROTAC 不是万能钥匙。它面临的真实瓶颈也非常硬：分子量、口服性、组织分布、细胞通透性、E3 选择、安全窗口、临床 biomarker 和 CMC。所以判断 PROTAC，不能停在“机制先进”。真正要问的是：这个靶点是否值得被降解？这个分子是否真的能在人体相关组织里降解目标蛋白？

这种降解是否带来比抑制剂更好的疗效或耐药优势？安全窗口是否能承受？有没有清楚的临床验证路径？如果这些问题有强证据，PROTAC 可能成为未来十年重要资产来源。如果这些问题没有答案，PROTAC 就是把传统小分子的难题换了一种更复杂的形式。

第 6 章 AI 与结构驱动的小分子发现

小分子药物发现，过去很长时间像是在巨大空间里找一把钥匙。靶点是锁。分子是钥匙。问题是，可能的分子数量极其庞大，真正能成为药物的分子极少。一个分子要成为药物，不只是能结合靶点，还要有合适的选择性、溶解度、膜通透性、代谢稳定性、组织分布、安全窗口、合成可行性和剂量可行性。所以小分子发现从来不是“找到一个能结合的化合物”这么简单。它更像一场多目标优化。AI、结构生物学、蛋白动态模拟、虚拟筛选和自动化实验，正在改变这场优化的效率。但这章最重要的判断是：AI 不是魔法。AI 能帮助人更快看见可能性，但不能替代药物最终必须穿过的生物学、化学和临床现实。

一、小分子发现为什么难

小分子发现难，首先难在搜索空间太大。理论上可能合成的有机小分子数量巨大。即使只看相对合理的药物样分子，空间也大到无法逐个实验。

第二，靶点结构复杂。

蛋白不是静止雕像。它会运动，会改变构象，会在不同细胞状态中呈现不同形态。一个静态晶体结构，往往只能告诉我们某一个瞬间。

第三，结合不等于成药。

一个分子可以在体外很好地结合靶点，但进入人体后可能吸收差、代谢快、毒性大、组织分布不对，最后完全不能成为药物。

第四，优化目标彼此冲突。

提高亲和力，可能牺牲溶解度；提高膜通透性，可能增加毒性；延长半衰期，可能带来蓄积风险；增强选择性，可能降低活性。所以小分子发现的核心，不是单点突破，而是多维平衡。AI 和结构驱动方法真正有价值的地方，是帮助研究者更快处理这些复杂约束。

二、结构生物学改变了什么

结构生物学让药物发现从“黑箱筛选”走向“看见靶点”。过去，研究者可能先用大量化合物筛选，找到有活性的 hit，再慢慢优化。如果能知道靶点三维结构，就可以更有方向地设计分子。结构可以告诉我们：靶点有没有可成药口袋；口袋大小、形状、电荷和疏水区域如何；哪些氨基酸对结合关键；分子进入口袋后可能形成哪些相互作用；怎样修改分子可能提高选择性或活性。这就是结构驱动药物发现的基本逻辑。它不是盲目试错，而是根据靶点结构进行理性优化。随着冷冻电镜、X 射线晶体学、NMR、计算预测和蛋白结构数据库的发展，越来越多靶点变得可观察。

但这里也要谨慎。看到结构，不等于药物一定能做出来。有些口袋看得见，但太浅、太动态、太不稳定，仍然很难成药。结构是地图，不是终点。

三、AI 在小分子发现中能做什么

AI 在小分子发现里，主要不是替代科学判断，而是提高搜索和优化效率。

第一，AI 可以帮助虚拟筛选。

在庞大的化合物空间里，AI 可以根据靶点结构、已知活性数据和分子特征，优先筛出更可能有效的候选分子。这样可以减少实验筛选成本。

第二，AI 可以做生成式分子设计。

模型可以根据目标口袋、活性要求、理化性质约束，生成一批可能符合条件的新分子。

第三，AI 可以预测 ADMET 属性。

一个分子是否容易吸收、是否可能被代谢、是否有毒性风险、是否会影响特定离子通道或酶系统，都可以通过模型进行早期预测。

第四，AI 可以支持多参数优化。

药物发现不是只追求活性，而是同时平衡活性、选择性、溶解度、通透性、代谢、安全性和合成可行性。AI 可以帮助研究者在多维目标之间更快迭代。

第五，AI 可以结合自动化实验形成闭环。

模型提出分子，实验验证结果，数据再回流模型，下一轮继续优化。这个闭环如果做得好，可能显著提高发现效率。但关键在“闭环”。只有模型，没有高质量实验反馈，AI 很容易变成漂亮演示。

四、AI 最容易被高估的地方

AI 药物发现最容易被高估的地方，是把“生成分子”误认为“发现药物”。生成一个看起来合理的分子，并不难。难的是这个分子能不能合成，能不能稳定，能不能进入细胞，能不能选择性结合靶点，能不能在动物体内暴露，能不能安全，能不能在人体里产生临床获益。AI 可以帮忙缩短路径，但不能取消这些关卡。第二个容易被高估的地方，是把预测分数当成真实证据。模型预测的 binding affinity、toxicity score、drug-likeness，只是预测。真正的证据仍然来自实验。第三个容易被高估的地方，是忽视训练数据质量。

AI 模型依赖数据。如果训练数据偏、噪声大、适用范围窄，模型输出也会有边界。第四个容易被高估的地方，是忽视靶点生物学。分子设计再快，如果靶点本身不是疾病驱动因素，项目仍然会失败。药物研发失败，很多时候不是因为没有找到分子，而是因为疾病机制理解错了。所以 AI 不能替代生物学判断。它能加速错误，也能加速正确。区别在于底层假设是否对。

五、结构驱动和 AI 结合后的真正价值

AI 和结构驱动方法结合，真正有价值的地方，不是制造一种“全自动研发机器”，而是提高迭代质量。过去药物化学优化往往需要大量经验。研究者根据已有 SAR 关系，修改一个基团，观察活性和性质变化，再继续下一轮。这个过程很慢，也很依赖经验。AI 可以帮助研究者更快提出修改方向。结构信息告诉我们分子如何进入靶点口袋；模型预测告诉我们哪些修改可能提高结合、选择性或理化性质；实验反馈告诉我们预测是否正确；药物化学经验再判断哪些方向值得继续。这是一种人机协同，而不是机器替代人。在这个过程中，AI 最有价值的不是给出一个答案，而是减少低质量尝试，提高下一轮实验的命中率。

这对小分子非常重要。因为小分子发现本质上就是一轮又一轮迭代。谁能更快、更便宜、更准确地迭代，谁就可能在同一靶点竞争中占优势。

六、投资判断：AI 药物发现公司要看什么

判断一家 AI 小分子发现公司，不能只看它有没有 AI 平台。平台本身不等于资产。至少要看七件事。

第一，看它解决的是哪个环节。

是靶点发现？结构预测？虚拟筛选？分子生成？ADMET 预测？自动化实验？还是临床试验设计？不同环节价值不同，风险也不同。

第二，看是否有高质量专有数据。

AI 公司如果没有独特数据，只是调用公开模型或公开数据库，护城河通常较弱。

第三，看实验闭环是否真实存在。

有没有持续的设计-合成-测试-反馈循环？还是只有模型展示和虚拟结果？

第四，看是否产生了真实候选药物。

真正的价值要体现在 hit、lead、preclinical candidate、IND、临床数据这些节点上。

第五，看分子质量。

AI 设计出来的分子，是否真的具备可成药性？活性、选择性、药代、安全性是否过关？

第六，看合作方质量。

如果大药企愿意深度合作，并持续投入资源，说明平台可能解决了真实问题。但合作公告本身还不够，要看是否进入实质项目和里程碑。

第七，看公司是否把 AI 当工具，而不是当信仰。

最好的 AI 药物发现公司，通常不会说 AI 能解决一切。它们会非常清楚模型边界，并且重视实验验证。

七、这一章的结论

AI 和结构驱动的小分子发现，确实在改变药物研发效率。它们可以帮助研究者更快理解靶点结构，更快筛选候选分子，更快优化分子性质，更快形成设计-实验-反馈闭环。但它们没有改变药物研发的最终裁判。最终裁判仍然是：靶点是否真实；疾病机制是否成立；分子质量是否足够好；动物和人体数据是否支持；安全窗口是否可接受；临床获益是否真实。AI 不是小分子药物发现的替代品。AI 是提高小分子药物发现效率的工具。结构生物学也不是答案本身。结构是地图，AI 是搜索工具，药物化学是工程能力，临床数据才是最终验证。

所以投资人判断 AI 药物发现公司，不能只看模型有多先进，而要看它是否真的把模型能力转化为更好的分子、更快的迭代、更清晰的风险解除节点，以及最终可被人体数据验证的药物资产。

第 7 章 小分子前沿的投资判断

前面几章讲了小分子的几个重要前沿：共价药物、变构调节剂、分子胶、PROTAC、AI 与结构驱动发现。这些方向都很重要。但投资判断不能停在“技术重要”。技术重要，不等于公司值钱。机制新，不等于药物好。平台听起来先进，不等于能持续产出资产。小分子投资最容易犯的错误，是被新机制吸引，却忽视最基本的问题：这个分子能不能成为药。小分子药物最终还是要回到四个字：临床可用。所谓临床可用，不是论文里机制漂亮，不是细胞实验活性强，也不是动物模型短期有效，而是这个分子在人体里有足够好的疗效、安全、剂量、依从性、生产和商业化路径。所以，小分子前沿的投资判断，本质是判断：新机制有没有真正改善药物资产质量。

一、机制新不是核心，机制解决什么瓶颈才是核心

一个小分子项目最常见的叙事是：我们有新机制。我们能打过去不能打的靶点。我们能解决耐药。我们能做不可成药靶点。这些说法都可能是真的，也都可能只是融资语言。投资人不能只问“机制新不新”，而要问：这个新机制解决了什么旧瓶颈？共价药物解决的是持续控制和某些特定靶点结合效率问题，但它必须回答选择性和安全窗口。变构调节剂解决的是正构位点难以选择性干预的问题，但它必须回答构象调节是否稳定、可预测、可转化。分子胶解决的是蛋白关系重排和难成药靶点问题，但它必须回答机制证明、选择性和降解谱。PROTAC 解决的是从抑制到清除的问题，但它必须回答口服性、组织分布、细胞通透性和安全窗口。

AI 与结构驱动发现解决的是搜索和优化效率问题，但它必须回答是否真的产出更好的分子，而不是更漂亮的模型。所以真正的问题不是：这是第几代技术？而是：它解除的是不是一个真实瓶颈？

二、好小分子资产首先要有好靶点

金句

小分子项目的第一层判断，不是分子，而是靶点。

靶点错了，分子再好也没用。一个好靶点至少要满足几个条件。

第一，它和疾病机制之间有强因果关系。

最好有遗传学、人类疾病数据、病理机制、临床前模型或已有临床经验支持。

第二，它适合小分子干预。

不是所有靶点都适合小分子。细胞内酶、激酶、受体、某些蛋白互作、某些核内靶点，可能适合小分子；但如果问题主要发生在细胞外大分子结构、复杂免疫细胞组织、基因表达根源或组织特异递送，小分子未必是最优工具。

第三，靶点干预要有治疗窗口。

如果这个靶点在正常组织里同样关键，强力干预可能带来不可接受毒性。

第四，最好有可测 biomarker。

没有 biomarker，临床早期很难知道药物是否击中了靶点，也很难区分剂量不够、机制不对，还是患者选择不对。所以小分子投资第一问是：这个靶点值不值得做？而不是这个公司技术听起来多新。

三、第二层判断：分子质量是不是过关

靶点之后，要看分子质量。这是小分子投资里最基本、也最容易被忽视的地方。一个分子不是因为机制新就自动成为好药。好分子至少要看几个维度。

第一，活性。

它是否以合理浓度影响目标靶点？体外活性是否能转化到细胞和动物模型？

第二，选择性。

它是否主要作用于目标靶点，而不是打到一堆不相关蛋白？选择性差，后面很容易变成毒性问题。

第三，药代。

口服吸收如何？半衰期是否合理？暴露是否稳定？组织分布是否到位？代谢产物是否安全？

第四，安全窗口。

有效剂量和毒性剂量之间有没有足够距离？如果窗口窄，再强的机制也很难变成好药。

第五，剂量和给药便利性。

小分子的优势之一是口服和便利。如果一个项目需要高剂量、频繁给药、暴露不稳定，它的商业价值会受影响。

第六，CMC 和可生产性。

分子结构太复杂、合成路线太难、成本太高，也会影响资产质量。所以判断小分子，必须回到一句话：这个分子像不像一个真正能给人长期使用的药？

四、第三层判断：临床风险解除节点在哪里

小分子项目从临床前到临床，风险不会一次消失。它需要一层一层解除。第一层，是靶点参与证据。有没有人类数据支持这个靶点和疾病有关？有没有患者分层逻辑？

第二层，是靶点占有或药效证据。药物进入人体后，是否真的打到靶点？是否改变下游通路？

第三层，是剂量选择。低剂量有没有药效？高剂量是否安全？剂量-暴露-药效关系是否清楚？第四层，是早期疗效信号。是否在合适患者人群里看到方向正确的临床信号？

第五层，是长期安全。很多小分子需要长期使用。短期安全不等于长期安全，尤其是代谢、肝毒性、心脏安全、CNS 副作用等。

第六层，是和现有疗法相比是否有优势。新药不是只要有效就够，还要看相比标准治疗有没有更好的疗效、安全、便利性或成本结构。投资人要找的，不是一个永远没有风险的项目，而是一个风险解除路径清楚的项目。不知道下一步要验证什么，是很危险的。

五、不同小分子前沿的判断重点

共价药物，要重点看选择性和安全窗口。共价结合听起来很强，但强不是目的。真正重要的是：它是否只在合适靶点、合适位点、合适组织里形成可控的长期作用。变构调节剂，要重点看构象调节是否可转化。变构机制漂亮，但如果构象状态复杂、体内效果不稳定，临床上可能很难控制。分子胶，要重点看新蛋白关系是否被证明。不能只看细胞活性，要看它到底诱导了什么关系、改变了什么蛋白命运、是否有清楚选择性。

PROTAC，要重点看分子质量和体内降解证据。很多 PROTAC 在体外好看，但口服性、组织分布、细胞通透性和安全窗口可能是硬瓶颈。

AI 小分子发现，要重点看产出，而不是模型。模型再漂亮，也要看有没有真实候选药物、真实实验闭环、真实临床推进。一句话：每一类前沿技术，都必须回到它自己的失败模式。

六、小分子平台公司如何判断

小分子平台公司最容易讲故事。因为它们可以说自己有新靶点发现平台、新化学空间、新 AI 模型、新降解技术、新筛选体系。但平台价值必须通过资产证明。判断平台公司，要问五个问题。

第一，这个平台是否能重复产生候选药物？

一个项目成功，可能是运气。多个不同项目持续推进，才更像平台能力。

第二，平台是否解决真实瓶颈？

如果只是把传统药化流程换个 AI 名字，价值有限。

第三，平台是否有专有数据或专有技术壁垒？

如果所有人都能用类似模型、类似数据库、类似筛选方法，壁垒不会太强。

第四，平台是否有临床验证？

临床前平台很容易显得强大，但真正证明平台的是人体数据。

第五，平台是否能被大药企理解和购买？

大药企不只是买概念。它们买的是能补管线、能降低研发风险、能产生资产的能力。所以平台公司的估值，不应该只来自技术想象力，而应该来自资产产出能力。

七、一页纸判断小分子前沿项目

可以用一页纸快速判断一个小分子前沿项目。

第一，技术类别是什么？

普通抑制剂、共价药物、变构调节剂、分子胶、PROTAC、AI 发现分子，还是其他新机制？

第二，它解决什么真实瓶颈？

是选择性、耐药、不可成药、口服性、组织分布、靶点验证，还是发现效率？

第三，靶点是否值得做？

疾病机制、人类证据、患者分层、竞争格局是否清楚？

第四，为什么必须用这种技术？

如果普通小分子也能做，为什么要用更复杂机制？

第五，分子质量如何？

活性、选择性、药代、口服性、安全窗口、剂量、CMC 是否过关？

第六，临床风险解除节点是什么？

下一步最关键的验证是什么？靶点占有、PD biomarker、早期疗效、安全性，还是患者选择？

第七，和已有疗法相比优势在哪里？

疗效更强？安全更好？给药更方便？耐药更少？成本更低？

第八，公司是不是平台，还是单资产？

平台要看重复产出能力，单资产要看具体资产质量。这八个问题，比听技术故事更重要。

八、这一篇的结论

第一篇讲的是化学药前沿，但真正的主题不是“化学药变得多新”。真正的主题是：小分子没有过时，它正在从简单抑制走向更复杂的调控、重排和清除。共价药物让作用更持久；变构调节剂让调控更精细；分子胶让蛋白产生新关系；PROTAC 把抑制推进到清除；AI 和结构驱动让发现和优化更高效。但所有这些前沿，最后都要回到药物资产本身。能不能口服？能不能到达组织？能不能选择性作用？安全窗口够不够？人体数据是否支持？相比现有疗法有没有真实优势？所以小分子前沿投资的核心，不是押注哪个概念最新，而是判断哪个新机制真正改善了药物资产质量。机制新只是入口。好分子、好靶点、好安全窗口、好临床路径，才是资产。

第二部分 多肽前沿

第 8 章 GLP-1 为什么打开了多肽时代的想象力

在很长时间里，多肽药物常被看作一种“不太方便但有用”的药物形式。它不像小分子那样容易口服，也不像抗体那样拥有成熟的大分子平台叙事。它经常需要注射，稳定性、半衰期、生产和给药便利性都曾经是问题。所以过去很多人对多肽的理解是：它有价值，但边界明显。GLP-1 改变了这种理解。它让市场重新看到：多肽不是小分子和抗体之间的过渡形态，而是人体信号系统的工程化利用。当一个多肽药物能够稳定、长期、可控地调节人体关键生理信号，它就可能形成巨大药物资产。这就是 GLP-1 打开多肽时代想象力的原因。

一、GLP-1 本质上不是“减肥药故事”

GLP-1 最容易被外界简化成减肥药。但从药物技术和资产判断角度看，它真正重要的地方，不只是让体重下降。GLP-1 是一种人体内源性肠促胰素信号。它参与调节胰岛素分泌、胰高血糖素、胃排空、食欲、中枢饱腹感，以及更广泛的代谢状态。换句话说，它不是外部强行压制某个单点，而是利用人体本来就存在的调控系统。这和很多传统药物不同。传统小分子常常是抑制一个酶、阻断一个受体、关掉一个通路。GLP-1 类多肽药物则更像是强化、延长或重新塑造一种生理信号。这带来一个非常重要的资产逻辑：如果一个生理信号本来就在人体系统中承担调控任务，而药物能把这个信号工程化为长期、安全、可剂量调节的治疗工具，那么它可能不只治疗一个指标，而是影响一整个疾病网络。

二、为什么 GLP-1 能形成巨大资产

GLP-1 之所以能形成巨大资产，至少有五个原因。

第一，它对应的是巨大未满足需求。

肥胖、2 型糖尿病、心血管风险、脂肪肝、慢性肾病、睡眠呼吸暂停等问题，背后都和代谢系统长期失衡有关。这不是一个小适应症，而是一组非常大的慢性病入口。

第二，它改善的不只是数字。

体重下降当然重要，但更重要的是体重下降背后的代谢改善、心血管风险下降、血糖控制改善、炎症和脂肪分布变化等系统性获益。

第三，它具备长期用药逻辑。

金句

代谢疾病通常不是短期治疗，而是长期管理。如果药物能被长期使用，并且安全性和依从性可接受，商业空间就会非常大。

第四，它有剂量和分子工程空间。

GLP-1 类药物可以通过长效化、脂肪酸修饰、白蛋白结合、序列改造等方式改变半衰期、给药频率和药效强度。

第五，它打开了组合信号工程。

GLP-1 不是终点。它之后出现了 GLP-1/GIP、GLP-1/glucagon、三激动剂等方向。市场开始意识到：代谢信号可以被组合、调节和平衡。这就是多肽想象力被打开的关键。

三、多肽为什么不是“小分子和抗体之间的中间形态”

过去看多肽，常见的误解是：它好像介于小分子和抗体之间。小分子更小，可以口服，可以进入细胞；抗体更大，靶向性强，半衰期长；多肽夹在中间，似乎只是一个折中方案。这个理解太静态。多肽真正重要的地方，不是它的分子量在中间，而是它和人体生理信号系统天然相连。人体本来就用大量肽类激素调节代谢、食欲、血糖、胃肠运动、生长、炎症、疼痛和内分泌轴。很多多肽药物不是外来“阻断器”，而是对人体已有信号的延长、增强、重组或偏向性调节。这和小分子抑制一个酶、抗体阻断一个受体，有很大不同。小分子常常像钥匙或塞子，进入一个蛋白口袋，改变一个局部功能。抗体常常像精准识别系统，在细胞外或膜表面结合一个靶点。多肽则更像是在调用身体自己的信号语言。

GLP-1 的价值，正是证明了这一点。它不是简单地“打掉食欲”。它是在胰岛、胃肠道、中枢神经系统和外周代谢组织之间，重塑一组生理反馈。它让血糖、食欲、胃排空、体重和代谢风险进入同一个治疗框架。所以，多肽时代的想象力，不是因为多肽分子本身多么新，而是因为它让药物研发进入了一个更复杂的信号工程时代。

四、GLP-1 从糖尿病走向肥胖，改变了资产边界

GLP-1 最早的大规模商业价值，来自 2 型糖尿病。这个路径很自然。GLP-1 促进葡萄糖依赖性胰岛素分泌，抑制胰高血糖素，帮助控制血糖。和一些传统降糖药相比，它的一个重要优势是：它不只是把血糖压下来，还可能带来体重下降。早期这更像是附加价值。但后来市场逐渐意识到，体重下降不是副作用，而可能是另一个主战场。这一步非常关键。因为糖尿病药物面对的是明确诊断人群；肥胖药物面对的则是更大的慢病入

口。肥胖不是单一指标问题，而是高血压、血脂异常、脂肪肝、睡眠呼吸暂停、心血管疾病、慢性肾病和多种代谢异常的上游风险。

一旦药物能够以可接受的安全性和依从性，实现显著、可持续的体重下降，它就不再只是“体重管理产品”，而可能成为代谢系统疾病的基础治疗平台。这就是 GLP-1 改变资产边界的地方。它让市场重新理解：一个多肽药物可以从糖尿病资产，扩展成肥胖资产，再进一步扩展成心肾代谢资产。这条路径背后的逻辑不是简单扩大适应症，而是同一个生理信号对多个疾病节点都有影响。如果一个机制同时影响血糖、体重、心血管风险、肾脏风险和肝脏代谢，那么它的商业边界就不由单一适应症决定，而由整个代谢疾病网络决定。

五、GLP-1 之后，竞争不再只是“减重比例”

GLP-1 赛道热起来以后，最容易出现一个低级判断：谁减重比例更高，谁就是更好的药。这不够。减重比例当然重要。一个肥胖药如果没有足够强的体重下降效果，很难成为大资产。但真正的长期竞争，不能只看体重下降百分比。至少还要看七件事。

第一，安全性。

肥胖和代谢疾病通常需要长期治疗，甚至可能是多年治疗。短期疗效再好，如果长期安全窗口不够宽，就很难支撑巨大人群使用。

第二，耐受性。

GLP-1 类药物常见问题包括胃肠道不适、恶心、呕吐、腹泻、便秘等。对于慢病药物来说，患者能不能长期坚持，比临床试验里短期完成治疗更重要。

第三，肌肉流失。

减重不是越快越好。如果体重下降里有相当部分来自瘦体重和肌肉，就会影响代谢健康、活动能力和长期生活质量。未来更好的肥胖药，不只是让体重下降，而是要让脂肪下降更多、肌肉保留更好。

第四，反弹。

如果停药后体重迅速反弹，药物依然有价值，但它的真实使用模式、支付逻辑和患者预期都要重估。长期资产价值要看治疗持续性和停药后的代谢状态。

第五，依从性。

注射频率、剂量递增、胃肠副作用、价格、可及性，都会影响真实世界使用。一个药在临床试验里有效，不等于在真实世界里能被大规模长期使用。

第六，真实健康获益。

投资人最终要问：这个药是否减少心血管事件？是否改善肾脏结局？是否改善脂肪肝？是否减少睡眠呼吸暂停风险？是否降低长期医疗负担？

第七，适应症扩张能力。

一个优秀的 GLP-1 相关资产，不只是“减肥更强”，而是能否从肥胖扩大到糖尿病、心血管、肾病、肝病、睡眠呼吸暂停等更大的疾病网络。

六、为什么 GLP-1 打开的是“多信号组合工程”

GLP-1 成功之后，一个自然问题出现了：如果一个生理信号可以带来如此大的治疗价值，那么多个相关信号能不能组合起来？这就是双激动剂、三激动剂的底层逻辑。GLP-1 不是孤立信号。人体代谢系统里，还有 GIP、glucagon、amylin、PYY、FGF21 等多条信号路径。它们分别参与胰岛素分泌、食欲、能量消耗、脂肪动员、饱腹感、肝脏代谢和胰岛功

能。单一信号有边界。GLP-1 可以降低食欲、改善血糖、帮助减重，但它未必在所有患者里达到最优代谢状态。加入 GIP，可能改变胰岛素分泌、脂肪组织代谢和耐受性结构。加入 glucagon，可能提高能量消耗和肝脏代谢调节，但也可能带来血糖和心血管安全问题。加入 amylin，可能进一步增强饱腹感和体重管理。

所以，多肽前沿开始从“一个激素类似物”走向“多信号组合设计”。这传统药物组合不完全一样。传统组合常常是两个药一起用，分别打两个靶点。多肽双激动剂或三激动剂，则是在一个分子里设计多个受体活性，让它以特定比例、特定半衰期、特定组织暴露方式，同时调节多个生理信号。难点也在这里。不是靶点越多越好，也不是激动越强越好。真正的工程难题是：不同信号之间的比例怎么调？哪个信号主导疗效？哪个信号限制安全性？剂量提高时，先出现疗效还是先出现副作用？长期使用后，身体会不会适应、反调节或失去反应？GLP-1 打开的不是单一药物机会，而是代谢信号组合工程的大门。

七、GLP-1 的真正启示：药物资产可以从“控制指标”走向“重塑系统”

过去很多慢病药物的叙事，是控制一个指标。降糖药控制血糖，降压药控制血压，降脂药控制 LDL-C。指标很重要，因为它们对应清晰的疾病风险，也容易做临床试验和监管沟通。但 GLP-1 让市场看到另一种资产形态：药物不只是控制一个指标，而是影响一个系统。它影响食欲，也影响血糖；影响体重，也影响心血管风险；影响胃肠道信号，也影响中枢饱腹感；影响短期代谢指标，也可能影响长期疾病结局。这就是为什么 GLP-1 会成为生物制药行业的标志性事件。它不是因为“肥胖市场很大”这么简单。市场大只是结果。更深层原因是：GLP-1 把一个巨大的慢性病网

络，压缩进了一个可以药物干预、可以剂量调整、可以临床验证、可以商业化放大的治疗框架里。这对投资判断很重要。

一个药物技术真正打开大资产空间，通常不是因为它在实验室里显得先进，而是因为它连接了三个东西：

第一，真实高负担疾病；

第二，可被药物持续调节的机制；

第三，可被临床和商业系统接受的治疗方式。

GLP-1 同时连接了这三者。这也是为什么它不只是一个产品周期，而是一个技术时代的信号。

八、投资人应该怎么理解 GLP-1 之后的多肽公司

GLP-1 火了以后，最危险的是把所有多肽公司都看成“下一个 GLP-1”。这会高估很多项目。多肽平台或多肽资产要成为真正的大机会，至少要回答几个问题。

第一，它解决的是不是大疾病入口？

肥胖和心肾代谢之所以大，是因为疾病负担高、人群大、治疗周期长、并发症多。如果一个多肽项目只是在小适应症里做边际改善，它当然可能有价值，但不能直接套用 GLP-1 的资产想象力。

第二，它调节的是不是核心生理信号？

多肽药物的优势来自生理信号语言。如果靶点本身不是关键节点，或者机制和疾病不匹配，多肽形式并不会自动带来大价值。

第三，它有没有真实差异化？

GLP-1 之后，很多项目会讲更强减重、更长效、更少副作用、更方便给药。但这些都必须落到数据上。口号不是差异化，临床上可重复、可解

释、可转化的数据才是差异化。

第四，它的安全性和耐受性是否支持长期使用？

慢病大资产不怕长期用，怕长期用不了。一个项目如果疗效强但副作用也强，可能适合部分患者，但不一定适合巨大人群。

第五，它能不能从单一适应症扩展到疾病网络？

GLP-1 的巨大价值来自适应症扩张和健康结局扩张。未来优秀多肽资产也要看能否从一个入口，走向更大的心肾代谢、肝病、睡眠、炎症或内分泌网络。

第六，它有没有制造、给药和支付上的现实可行性？

多肽不是只有科学问题，还有生产、稳定性、冷链、给药、定价、医保和长期支付问题。真正的大药物资产，必须穿过这些现实约束。

九、本章小结

GLP-1 打开的不是一个简单的减肥药故事，而是多肽药物从“补充激素”走向“工程化生理信号”的时代。它证明了几件事。

第一，多肽药物可以成为巨大慢病资产。

过去多肽常被看成特定内分泌疾病或替代治疗工具。GLP-1 证明，只要机制位于关键生理网络，多肽也可以连接上超大疾病人群和长期治疗需求。

第二，多肽药物的核心不是“分子大小”，而是“信号调控”。

它不是小分子和抗体之间的中间形态，而是另一种药物语言：用人体已有的肽类信号调节系统状态。

第三，GLP-1 把肥胖从生活方式问题，重新放进了可药物干预的慢病框架。

这改变了患者、医生、支付方和资本市场对肥胖治疗的理解。

第四，GLP-1 之后的竞争，会从单一 GLP-1 激动剂走向双激动剂、三激动剂、长效化、口服化、递送优化和适应症扩张。

第五，投资判断不能只看减重比例。

真正要看的是：疗效、安全、耐受性、肌肉保留、反弹、依从性、真实健康获益和适应症扩张能力。GLP-1 的意义，是让多肽药物第一次以如此清晰的方式告诉市场：人体信号系统本身，就是可以被工程化、可以被临床验证、可以形成巨大资产的药物前沿。

第 9 章 双激动剂与三激动剂：代谢信号组合工程

GLP-1 的成功之后，行业很快进入下一个问题：如果一个代谢信号可以带来这么大的治疗价值，那么多个代谢信号组合起来，会不会产生更强的资产？这就是双激动剂和三激动剂的起点。但这里最容易犯一个错误：以为双激动剂就是两个靶点相加，三激动剂就是三个靶点相加。不是。代谢系统不是简单的开关集合。它更像一张动态网络。血糖、食欲、胃排空、能量消耗、脂肪动员、胰岛素分泌、肝脏代谢、脂肪组织信号和中枢反馈互相牵连。一个信号变强，另一个信号可能补偿；一个通路带来疗效，另一个通路可能带来副作用。所以双激动剂和三激动剂的核心，不是“多打几个靶点”，而是设计一组代谢信号之间的比例、强度、时间和安全窗口。这是一种组合工程。

一、为什么单一 GLP-1 之后会走向多信号组合

单一 GLP-1 激动剂已经证明，多肽可以成为慢病大资产。但单一信号天然有边界。GLP-1 可以增强饱腹感、延缓胃排空、改善血糖、帮助体重下降。但在真实患者中，反应并不完全一致。有些患者减重很好，有些患者反应一般；有些患者耐受性好，有些患者胃肠道副作用明显；有些患者血糖改善突出，有些患者更需要脂肪肝、心血管或肾脏风险改善。这就带来一个自然方向：能不能通过组合其他代谢信号，扩大疗效、改善耐受性、覆盖更多患者，或者打开新的适应症？代谢系统里有很多可用信号。GIP 与胰岛素分泌、脂肪组织代谢、能量平衡相关。

Glucagon 与肝糖输出、脂肪动员、能量消耗相关。Amylin 与饱腹感、胃排空、餐后血糖和体重控制相关。还有其他信号，例如 PYY、FGF21、leptin 相关通路等，都可能参与不同层面的代谢调节。GLP-1 成功以后，行业看到的不是一个孤立靶点，而是一整套可被工程化的代谢信号库。

二、双激动剂的逻辑：不是叠加，而是重配

双激动剂的代表性逻辑，是在一个分子里同时激动两个受体。表面看，这是双靶点。本质看，这是信号重配。例如 GLP-1 与 GIP 的组合，真正要回答的不是“GLP-1 有效，GIP 也有效，所以两个加起来更有效”这么简单。真正的问题是：GIP 信号加入后，会不会改变 GLP-1 的疗效结构？会不会改善体重下降？会不会影响胰岛素分泌？会不会改善脂肪组织代谢？会不会改变耐受性？再比如 GLP-1 与 glucagon 的组合，也不是简单追求更强。Glucagon 可能帮助提高能量消耗、促进脂肪动员和改善肝脏代谢，但 glucagon 同时可能带来血糖升高、心率或心血管风险等担忧。

所以问题不是“要不要 glucagon”，而是“glucagon 活性应该多强、持续多久、和 GLP-1 活性保持什么比例、在哪些患者里收益大于风险”。这就是双激动剂的难点。

金句

一个好分子，不是两个信号都越强越好，而是两个信号的相对强度、半衰期、组织暴露和剂量爬坡，刚好形成可用的治疗窗口。

如果比例不对，可能疗效还没充分出现，副作用已经限制剂量。如果比例设计得好，双激动剂就可能不是一加一等于二，而是在某些患者人群里形成新的疗效结构。

三、三激动剂的想象力与风险

三激动剂进一步把问题复杂化。它试图在一个分子里同时调节三条代谢信号。典型想象是：一个信号负责食欲和饱腹，一个信号负责胰岛和脂肪组织，一个信号负责能量消耗或肝脏代谢。这样看起来，药物可以同时覆盖体重、血糖、脂肪肝和更广泛的代谢异常。这个想象力很大。但风险也更大。因为每增加一个信号，系统复杂度就不是线性增加。

第一，剂量窗口更难。

三条信号共用一个分子时，剂量一升，三条通路可能同时增强。临床上真正限制剂量的，往往不是最想要的疗效通路，而是最早出现副作用的通路。

第二，机制归因更难。

如果药物有效，是哪条信号贡献最大？如果出现副作用，是哪条信号造成？如果不同患者反应不同，是因为疾病状态不同，还是因为受体表达、代谢状态、耐受性不同？

第三，长期安全更难。

代谢系统是长期反馈系统。短期体重下降和血糖改善，不等于长期系统稳定。三激动剂越强，越要看长期使用后是否出现反调节、耐受、营养风险、肌肉流失或其他代谢适应。

第四，监管和临床开发更难。

一个复杂分子如果只证明减重更强，可能还不够。它需要证明复杂性带来了真实临床优势，而不是只带来了更难解释的风险。所以三激动剂是前沿，但不是自动更好。它的价值取决于：多出来的信号，是否真正扩大疗效、安全窗口或适应症边界。

四、代谢信号组合的核心变量

判断双激动剂和三激动剂，不能只问“几个靶点”。真正要看六个变量。

第一，信号选择。

为什么选这两个或三个受体？它们是否真的对应同一个疾病网络？如果只是为了讲故事而拼靶点，组合没有意义。

第二，活性比例。

不同受体的激动强度必须有设计逻辑。GLP-1、GIP、glucagon 或 amylin 之间，不是越均衡越好，也不是越强越好，而是要形成特定疾病场景下的最优比例。

第三，半衰期匹配。

如果几个信号在体内持续时间不一致，药效和副作用可能错位。多肽工程不仅要改活性，还要改持续时间。

第四，剂量爬坡。

代谢药常常需要逐渐加量。一个组合分子的可用性，很大程度取决于患者能否从低剂量爬到有效剂量，而不是只看理论最高剂量效果。

第五，组织暴露。

不同信号在中枢、胃肠道、胰岛、肝脏、脂肪组织、肌肉等部位的影响不同。组合信号是否在合适组织发挥作用，会影响疗效和安全性。

第六，患者分层。

不是所有肥胖患者都一样。有些以食欲驱动为主，有些伴随糖尿病，有些合并脂肪肝，有些有心肾风险，有些肌少症风险高。未来组合多肽的竞争，可能会逐渐从“平均减重比例”走向“哪类患者最适合”。

五、为什么组合多肽可能改变适应症边界

GLP-1 已经把多肽从糖尿病带到肥胖，再带向心肾代谢。组合多肽可能进一步改变适应症边界。单纯减重已经是巨大市场。但从长期资产看，更重要的问题是：这些药能不能改变代谢疾病的自然史？如果组合多肽不仅让体重下降，还能改善脂肪肝、降低心血管风险、改善肾脏结局、改善睡眠呼吸暂停，甚至影响炎症和代谢衰老相关指标，那么它就不只是肥胖药，而是心肝肾代谢平台。这也是为什么行业会追求更复杂的信号组合。但这里要保持清醒。适应症扩张不是靠机制想象完成的，而是靠临床结局证明完成的。机制上看起来合理，不代表一定能转化成硬终点改善。体重下降也不自动等于所有并发症改善。不同组织、不同疾病阶段、不同患者基础风险，都会影响结果。所以组合多肽的资产价值，要分两层看。第一层，是体重和代谢指标改善。第二层，是真实临床结局改善。

第一层可以支持早期价值和商业预期，第二层才真正决定它能不能成为长期核心资产。

六、组合越复杂，越要警惕“机制幻觉”

双激动剂和三激动剂特别容易产生机制幻觉。因为每一条信号都能讲出道理。GLP-1 有道理，GIP 有道理，glucagon 有道理，amylin 也有道理。把这些道理放在一起，故事会非常漂亮：减少食欲、改善血糖、增加能量消耗、改善脂肪肝、保留肌肉、降低心血管风险。但药物不是 PPT。生物系统不会因为故事完整，就按故事运行。真实临床里，可能出现几种情况。一种是疗效确实增强，但副作用也增强，导致有效剂量上不去。一种是短期体重下降很强，但长期停药反弹明显，或者肌肉流失问题突出。一种是平均数据好看，但患者反应差异大，真实世界依从性不如预期。

一种是机制上预期能改善肝病或心血管结局，但硬终点没有达到预期。还有一种是开发和生产复杂度提高，商业化成本和支付压力限制了真实渗透率。所以投资人看组合多肽，不能只看机制图谱。要问：它的复杂性有没有换来明确临床优势？多出来的靶点有没有带来可测量、可重复、可监管认可的收益？副作用是否可管理？长期使用是否现实？商业系统是否承受得起？如果这些问题答不上来，靶点越多，反而可能只是叙事越复杂。

七、本章小结

双激动剂和三激动剂，是 GLP-1 之后多肽前沿的重要方向。它们的核心不是“两个靶点”或“三个靶点”，而是代谢信号组合工程。一个优秀的组合多肽，要解决的不是靶点数量问题，而是信号之间的比例、强度、半衰期、组织暴露、剂量爬坡和患者分层问题。双激动剂可能通过重配两条代谢信号，改善疗效结构、耐受性或适应症边界。三激动剂则有更大想象力，也有更高风险。它可能同时影响体重、血糖、能量消耗和肝脏代谢，但也更难归因、更难控制剂量窗口、更需要长期安全性证明。投资判断上，不能因为靶点更多就自动给更高估值。

真正要问的是：多出来的信号，是否解决了真实瓶颈？组合设计，是否形成了更好的治疗窗口？临床数据，是否证明了机制优势？长期安全、耐受和依从性，是否支撑慢病大规模使用？适应症扩张，是否有真实结局证据支持？组合多肽代表了多肽药物从单一激素类似物，走向代谢系统工程化调控。但越是复杂的工程，越不能只看故事，必须回到临床证据、患者获益和长期可用性。

第 10 章 Amylin、GIP、glucagon：肥胖药的下一层竞争

GLP-1 打开了肥胖药的大门，但它不会是终点。任何一个巨大药物市场，一旦被第一个成功机制打开，后面的竞争就会从“有没有效”进入“哪里还能更好”。肥胖药也是这样。

第一阶段的问题是：药物能不能让体重显著下降？GLP-1 已经回答了这个问题。

第二阶段的问题变成：能不能减得更多？能不能更耐受？能不能更好地保护肌肉？能不能降低反弹？能不能覆盖对 GLP-1 反应不够好的患者？能不能改善脂肪肝、心血管、肾脏、睡眠呼吸暂停等更广泛结局？这些问题，不一定靠 GLP-1 单一信号解决。于是 Amylin、GIP、glucagon 等信号，开始成为肥胖药下一层竞争的核心。

一、肥胖不是单一食欲问题

理解这些新信号之前，先要纠正一个简单化理解：肥胖不是单纯“吃多了”。当然，能量摄入和消耗很重要。但人体调节体重，不是靠一个意志按钮，而是靠复杂的生理网络。食欲、饱腹感、胃排空、胰岛素分泌、脂肪组织储存、肝脏代谢、能量消耗、肌肉质量、中枢奖赏系统、睡眠、压力和炎症状态，都参与体重调控。所以肥胖药的未来，不只是更强地压低食欲。如果只追求少吃，可能会带来几个问题。

第一，患者耐受性有限。胃肠道副作用太强，长期坚持困难。

第二，体重下降质量不一定理想。脂肪下降是好事，肌肉流失过多则会影响长期代谢健康。

第三，停药后反弹风险仍然存在。身体会通过饥饿感、能量消耗下降、激素变化等方式进行反调节。

第四，不同患者肥胖机制不同。有人食欲驱动明显，有人胰岛素抵抗明显，有人脂肪肝突出，有人伴随糖尿病或睡眠呼吸暂停。

这就是为什么 GLP-1 之后，行业会寻找更多代谢信号。不是为了讲更复杂的故事，而是因为肥胖本来就是复杂系统问题。

二、Amylin：饱腹感与体重质量的竞争

Amylin 是胰岛 β 细胞与胰岛素共同分泌的一种肽类激素。它参与餐后饱腹感、胃排空和血糖调节。在肥胖药竞争里，Amylin 的吸引力在于：它可能提供与 GLP-1 不完全相同的体重控制路径。GLP-1 已经能增强饱腹、延缓胃排空、降低食欲。但 Amylin 信号也和饱腹感、餐后代谢调节有关。理论上，Amylin 类药物可能帮助患者更自然地产生“够了”的感觉，而不是单纯靠强烈胃肠道反应抑制进食。它的潜在价值有三层。

第一，作为单独机制，服务于对 GLP-1 不耐受或反应有限的人群。

如果有患者因为 GLP-1 胃肠道副作用明显而无法长期使用，Amylin 路径可能提供替代或补充。

第二，与 GLP-1 联用或组合，进一步提高体重下降质量。

未来肥胖药竞争不只是总重量下降，而是脂肪下降、肌肉保留、代谢健康改善之间的平衡。Amylin 如果能帮助改善饱腹和摄食控制，同时不显著牺牲耐受性，就有组合价值。

第三，进入更精细的体重管理。

肥胖治疗未来可能不会只按 BMI 分层，而会按代谢状态、肌肉风险、糖尿病状态、饮食行为和并发症分层。Amylin 信号如果能在某些患者中提供更好的体重质量，就可能形成特定人群优势。但 Amylin 也不是自动成功。它仍要回答：疗效是否足够强？胃肠道耐受是否优于或互补于 GLP-1？能否和 GLP-1 联合使用？长期安全性如何？真实世界依从性如何？如果这些问题没有数据支持，Amylin 也可能只停留在机制想象。

三、GIP：从争议信号到组合资产

GIP 是葡萄糖依赖性促胰岛素多肽，也是一种肠促胰素。它和 GLP-1 一样，与餐后胰岛素分泌有关。但 GIP 在肥胖和代谢中的角色，过去并不总是被清楚理解。一方面，GIP 参与胰岛素分泌和脂肪组织代谢。另一方面，GIP 信号在肥胖和胰岛素抵抗中的作用比较复杂，不同状态下可能有不同效果。正因为复杂，GIP 特别容易被误读。不能简单说 GIP 是“好信号”，也不能简单说它是“坏信号”。关键是：在怎样的分子设计、剂量比例、患者状态和 GLP-1 背景下，GIP 信号能不能改善整体治疗窗口。

GIP 的价值主要在组合中体现。GLP-1/GIP 双激动剂的意义，不只是多了一个靶点，而是可能重塑疗效与耐受性结构。GIP 可能影响胰岛素分泌、脂肪组织功能、能量代谢和中枢调节；与 GLP-1 一起使用时，可能带来比单一 GLP-1 更强的体重和代谢改善。但投资判断不能只看“GIP 加进来了”。要看三个问题。

第一，GIP 活性比例是否合理。

如果 GIP 信号太弱，可能只是标签；如果太强，可能带来不确定风险。真正的分子价值在于比例设计。

第二，疗效优势是否来自 GIP 本身。

如果一个双激动剂减重更强，可能是 GLP-1 活性、剂量、半衰期、患者选择、试验设计等多因素共同作用，不一定能简单归因到 GIP。

第三，长期获益是否超越减重。

GIP 组合如果只能提高短期体重下降，但不能改善耐受、代谢结局或适应症扩张，那么资产价值就会受限。GIP 的启示是：代谢信号不是单线条。一个信号能不能成为资产，不取决于机制图谱多漂亮，而取决于它在组合分子里是否真正扩大治疗窗口。

四、Glucagon：能量消耗的诱惑与安全边界

Glucagon 是胰高血糖素。在传统糖尿病理解里，它常被看成会升高血糖的信号。既然肥胖和糖尿病治疗常常要改善血糖，为什么还要考虑 glucagon？答案在于，glucagon 不只影响血糖。它也参与肝脏代谢、脂肪动员和能量消耗。理论上，如果能把 glucagon 信号控制在合适范围内，它可能帮助增加能量消耗、促进脂肪代谢，并对脂肪肝等代谢疾病产生价值。这就是 GLP-1/glucagon 双激动剂，或者 GLP-1/GIP/glucagon 三激动剂的吸引力。GLP-1 可以抑制食欲、改善血糖；glucagon 可能增加能量消耗和肝脏脂质代谢调节。一个信号减少摄入，另一个信号提高消耗，理论上可以形成更强的体重和代谢改善。但 glucagon 的风险也非常清楚。

第一，血糖风险。

如果 glucagon 活性过强，可能抵消 GLP-1 的降糖效果，甚至带来血糖控制问题。

第二，心血管和耐受性风险。

能量消耗相关信号可能影响心率、血压或其他系统反应。慢病大规模用药，对这些风险非常敏感。

第三，剂量窗口窄。

glucagon 的价值可能在适度激动，风险可能在过度激动。设计难点不是有没有 glucagon，而是如何让它既贡献代谢收益，又不成为剂量限制因素。所以 glucagon 是一个高想象力、高约束的信号。它可能帮助肥胖药从“少吃”走向“少吃 + 多耗 + 改善肝脏代谢”。但它也最容易把机制故事推向过度乐观。投资人看 glucagon 相关资产，必须特别关注安全窗口、血糖影响、心血管指标和长期耐受性。

五、下一层竞争：从减重强度到体重质量

肥胖药下一层竞争，不只是“减得更多”。更准确地说，是从体重下降，走向体重质量。体重下降只是总结果。真正重要的是：下降的是什么？如果主要是脂肪下降，尤其是内脏脂肪和肝脏脂肪下降，这是代谢改善。如果肌肉和瘦体重流失过多，长期可能影响基础代谢、力量、活动能力和老年患者安全性。如果体重下降伴随血糖、血压、血脂、脂肪肝、睡眠呼吸暂停和心血管风险改善，资产价值就会显著提高。如果体重下降很强，但恶心呕吐严重、营养摄入不足、停药后快速反弹，商业价值和长期健康价值都要打折。Amylin、GIP、glucagon 这些信号的竞争意义，就在这里。

它们不是简单替代 GLP-1，而是试图补足 GLP-1 的边界：让饱腹感更自然；让代谢改善更全面；让能量消耗参与治疗；让脂肪肝、心肾风险等并发症成为扩展方向；让不同患者有更适合自己的组合。未来肥胖药的高质量竞争，可能不是一个药打天下，而是多个机制服务不同患者结构。

六、商业竞争会从“药效”走向“治疗系统”

肥胖药不是短期急性病药物。它更接近长期慢病治疗。这意味着竞争不只在分子层面，也在治疗系统层面。一个肥胖药要成为巨大资产，必须解决长期使用中的现实问题。

第一，给药方式。

注射频率、针剂接受度、口服可能性、剂量递增方案，都会影响患者体验。

第二，价格与支付。

肥胖患者人群极大，长期用药成本很高。支付方最终会问：这个药是否减少更昂贵的并发症？是否有硬结局获益？是否值得长期报销？

第三，真实世界依从性。

临床试验里的患者有随访、有支持、有筛选。真实世界里，患者可能因为副作用、价格、体重平台期或生活方式变化而停药。

第四，停药管理。

如果停药后反弹明显，未来治疗系统可能需要维持剂量、间歇治疗、联合生活方式干预或分阶段管理。

第五，患者分层。

金句

不同机制的肥胖药，可能适合不同人群。未来竞争不是单纯全人群平均值，而是看谁能找到最适合自己的患者。

所以 Amylin、GIP、glucagon 的意义，不只在在于新机制，而在于它们可能推动肥胖药从单一药物竞争，走向长期体重管理系统竞争。

七、本章小结

GLP-1 打开肥胖药市场之后，Amylin、GIP、glucagon 代表了下一层竞争。它们不是简单替代 GLP-1，而是围绕 GLP-1 已经证明的基础框架，继续寻找更好的疗效、安全、耐受、体重质量和适应症扩张。Amylin 的吸引力在于饱腹感、餐后代谢和可能更精细的体重管理。GIP 的价值主要体现在组合中，关键是它能否与 GLP-1 一起改善疗效结构，而不是只作为“多一个靶点”的叙事。Glucagon 的想象力在于能量消耗、脂肪动员和肝脏代谢，但它的安全边界也更敏感。肥胖药未来的竞争，不会只停留在减重比例。

真正重要的是：减掉的是脂肪还是肌肉？疗效是否可持续？耐受性是否支持长期用药？停药后是否明显反弹？是否改善心血管、肾脏、肝脏、睡眠呼吸暂停等真实健康结局？是否能在真实世界形成可支付、可依从、可持续的治疗系统？这就是肥胖药的下一层竞争。从 GLP-1 开始，多肽药物已经不只是“控制食欲”。它正在进入一个更深的阶段：围绕人体代谢网络，重新设计长期体重和健康风险管理。

第 11 章 多肽长效化、口服化与递送改造

多肽药物的核心矛盾，长期不是“有没有生物学效果”。很多多肽本来就是人体里的信号分子。它们能调节代谢、食欲、内分泌、炎症、血管、胃肠和神经系统。问题在于，人体里的天然多肽通常不是为药物设计的。它们可能很快被酶降解。它们可能半衰期很短。它们可能需要注射。它们可能不容易穿过胃肠道。它们可能稳定性差、生产成本低、给药频率高，患者长期使用不方便。所以，多肽药物的前沿，不只是找到一个新的生理信号，而是把这个信号改造成一个真正可长期使用的药物资产。这就是长效化、口服化和递送改造的重要性。

一、长效化：从短暂信号到长期治疗

天然多肽在人体里往往是短暂信号。这对生理系统是合理的。人体不希望一个饱腹信号、胰岛素调节信号或激素信号无限持续。信号来了，产生作用，然后被清除，系统回到平衡。但药物不同。药物要治疗慢性疾病，就需要可预测、可持续、可调整的暴露。如果一个多肽药物一天要打几次，患者依从性会很差。如果血药浓度波动太大，疗效和副作用也会变得不稳定。因此，多肽长效化的第一层意义，是把短暂生理信号变成长期治疗工具。长效化可以通过多种方式实现：改变氨基酸序列，让它更不容易被酶切；接上脂肪酸侧链，让它和白蛋白结合，延长体内停留时间；做成融合蛋白或大分子偶联，降低清除速度；改变制剂，让药物缓慢释放；优化受体结合和解离速度，让作用时间更稳定。

这些听起来像药物工程细节，但对资产价值非常关键。因为慢病药不是一次性证明“有效”就够了。它要让患者愿意长期用、医生愿意长期开、支付方相信长期获益。

二、长效化不是越长越好

这里有一个容易误判的地方：以为半衰期越长，药越好。不一定。长效化的目标不是无限延长，而是在疗效、耐受性、剂量调整 and 安全性之间找到平衡。如果药物太短效，患者负担重，血药浓度波动大。如果药物太长效，副作用出现后不容易停掉，剂量调整变慢，个体化治疗变难。尤其是调节食欲、胃肠反应、代谢状态的多肽药物，耐受性非常重要。恶心、呕吐、胃肠不适、食欲过度抑制、营养摄入不足，都可能影响长期使用。所以长效化真正要问的是：它有没有提高真实依从性？有没有保持稳定疗效？有没有降低峰谷波动带来的副作用？

有没有让剂量递增更可控？有没有在疗效和可逆性之间留出安全空间？一个好的长效多肽，不是“在体内待得久”这么简单，而是让长期治疗变得更可控。

三、口服化：多肽药物最难也最诱人的方向

多肽药物最大的商业痛点之一，是给药方式。小分子药物的强大优势之一，是口服方便。患者每天吃一片药，心理负担、使用门槛和医疗系统摩擦都低很多。多肽不一样。多肽通常容易被胃酸和消化酶降解，也很难穿过肠道上皮进入血液。它们分子量较大、极性较强，不像很多小分子那样容易被吸收。所以，多肽口服化一直是一个很诱人的方向。如果一个原本需要注射的多肽药物能够可靠口服，它可能显著扩大患者接受度，也可能改变慢病治疗市场的竞争格局。但口服化不能只看“能不能做成片剂”。

真正要看的是：吸收率是否足够稳定；剂量是否合理；进食状态是否严重影响暴露；个体差异是否太大；长期安全性是否可接受；生产成本和定价是否支持大规模慢病使用。

如果一个口服多肽需要很高剂量、吸收极不稳定、用药限制复杂、成本很高，它的便利性优势就会打折。

四、递送改造：把有效信号送到可用状态

多肽递送不是只有“口服还是注射”这么简单。它还包括剂型、释放曲线、组织暴露、局部反应、设备便利性和患者体验。同一个多肽信号，如果给药方式不同，资产质量可能完全不同。每周一次注射和每天一次注射，不是同一个使用体验。自动注射笔和复杂配药，也不是同一个商业化难度。冷链要求、针头恐惧、注射部位反应、剂量递增流程、漏用后的处理方式，都会影响真实世界依从性。对于慢病大市场，这些细节不是边角料。它们会影响医生是否愿意开，患者是否愿意坚持，支付方是否认为长期治疗值得。所以递送改造的本质，是把一个“生物学上有效的信号”，变成一个“现实世界里可持续使用的治疗方案”。

五、为什么这些工程改造会影响投资判断

投资人看多肽公司，不能只看靶点和短期疗效。尤其在 GLP-1 之后，多肽领域会出现大量“看起来机制很好”的项目。它们可能有新受体、新组合、新适应症、新剂型、新给药方式。但真正能形成资产的项目，必须回答工程化问题：这个多肽能不能稳定生产？半衰期是否适合目标疾病？给药频率是否支持长期使用？患者是否能接受？剂量递增是否可控？副作用是否可管理？口服或长效改造是否牺牲了疗效和安全窗口？成本是否适合目标市场？这些问题决定了一个多肽项目是“机制上有趣”，还是“资产

上成立”。多肽前沿的投资陷阱，是只看生理信号的想象力，却低估药物工程和真实世界使用的约束。

六、本章小结

多肽药物的前沿，不只是发现新的生理信号，而是把这些信号改造成长期、稳定、可接受、可规模化的药物资产。长效化解决的是暴露和依从性问题，但不是越长越好，而是要在疗效、耐受性和可控性之间找到平衡。口服化是最诱人的方向之一，但真正难点在吸收稳定性、剂量、成本、用药限制和长期安全。递送改造决定多肽药物能不能从临床试验里的有效信号，变成真实世界里的长期治疗方案。所以，投资人判断多肽公司时，不能只问“这个信号有没有用”，还要问：这个信号有没有被工程化成一个现实可用的药物？这才是多肽前沿从科学故事走向未来资产的关键。

第 12 章 从减重到心肾代谢：多肽适应症扩张

GLP-1 最初不是以“减肥神药”的面貌进入世界的。它首先是糖尿病药。它的早期价值，是帮助 2 型糖尿病患者改善血糖控制，同时因为作用机制依赖葡萄糖水平，低血糖风险相对可控。后来，体重下降从一个重要附加效果，逐渐变成独立的治疗目标。再后来，行业发现事情可能还不止于体重。肥胖不是孤立问题。它和心血管疾病、脂肪肝、慢性肾病、睡眠呼吸暂停、炎症状态、胰岛素抵抗、高血压、血脂异常等一整组疾病网络相连。所以，多肽药物的真正想象力，不只是“让人瘦下来”，而是可能从减重入口，走向整个心肾代谢疾病网络。

一、为什么肥胖是一个疾病入口

过去很长时间，肥胖常被当作生活方式问题。这种看法太粗。肥胖当然和饮食、运动、睡眠、环境、心理压力、社会结构有关，但它不是简单的“意志力不足”。从医学上看，肥胖会改变能量平衡、激素环境、脂肪组织功能、炎症状态、胰岛素敏感性和多器官负担。脂肪组织不是被动储存能量的仓库。它是活跃的内分泌和免疫器官。当脂肪组织功能异常，身体会进入一系列代谢失衡：胰岛素抵抗加重，肝脏脂肪沉积增加，血压和血脂恶化，心脏和肾脏负担上升，睡眠呼吸暂停风险增加。因此，肥胖药如果只被理解为“美容减重”，就低估了它的医学意义。

真正的大问题是：药物能不能通过降低体重、改善代谢信号和减少器官负担，改变一组长期疾病风险。

二、从体重终点到临床结局终点

肥胖药第一阶段竞争，很容易集中在体重下降百分比。这个指标直观，也容易传播。减重 10%、15%、20%，市场很容易理解。但从资产质量看，体重下降只是中间层指标。更高层的问题是：这种体重下降有没有带来真实临床获益？比如：心血管事件有没有下降？血糖控制有没有改善？脂肪肝和肝纤维化有没有改善？肾功能恶化有没有延缓？睡眠呼吸暂停有没有缓解？血压、血脂、炎症指标有没有改善？患者生活质量有没有提升？长期用药后，获益是否能维持？所以，多肽药物从减重走向心肾代谢，本质上是从“体重终点”走向“临床结局终点”。

这一步非常关键。因为支付方、医生和监管机构最终更在意的，不只是患者轻了多少，而是疾病风险和健康结局是否真的改善。

三、心血管：肥胖药最大的证明场之一

心血管疾病是肥胖和代谢异常最重要的下游风险之一。如果一个减重药只是让体重下降，但不能改善心血管结局，它的医学价值会受到限制。反过来，如果一个多肽药物能证明降低心血管事件风险，它的资产边界就会明显扩大。这意味着它不再只是体重管理药，而是可能成为心血管风险管理的一部分。这对商业化也很重要。医生会更容易把它看成慢病管理工具，而不只是减重选择；支付方也更容易接受长期治疗的价值，因为减少心血管事件本身就有明确医学和经济意义。但这里也要谨慎。心血管获益不能只靠机制推断。体重下降、血糖改善、血压改善，都可能提示方向正确，但真正能改变资产质量的，是严肃的人体结局数据。投资人不能把“理论上应该有心血管获益”直接当成“已经证明心血管获益”。

四、肾脏：代谢疾病里的长期战场

肾脏是另一个重要方向。糖尿病、肥胖、高血压和慢性炎症状态，都会增加慢性肾病风险。肾病进展慢、周期长、负担重，一旦进入晚期，会显著影响患者生活质量和医疗系统成本。如果多肽药物能够通过改善代谢状态、降低炎症、减轻血流动力学压力或其他机制，延缓肾功能恶化，那么它的适应症边界就会进一步扩大。这类资产的价值，不只来自患者数量，还来自长期疾病负担和治疗需求。但肾脏适应症的判断也更复杂。肾功能相关终点通常需要更长时间观察；患者基础疾病复杂；合并用药多；终点设计和监管要求也更严。所以，看多肽向肾脏扩张，不能只看早期 biomarker 改善。

要看终点是否够硬、随访是否够长、患者人群是否清楚、对照治疗是否合理，以及获益是否超过现有标准治疗。

五、脂肪肝：从体重下降到肝脏疾病改善

脂肪肝，尤其是代谢相关脂肪性肝炎，是肥胖和代谢异常的重要结果之一。它的问题在于，肝脏脂肪沉积、炎症和纤维化可能长期进展，最后走向肝硬化、肝癌或肝功能衰竭。这也是为什么减重药会自然进入脂肪肝视野。如果体重下降足够明显，肝脏脂肪、炎症和代谢压力可能改善。但脂肪肝不是简单的体重问题。真正重要的是：肝脂肪有没有减少？炎症有没有改善？纤维化有没有逆转或延缓？肝脏相关临床结局有没有变好？这些问题比“体重下降多少”更难，也更接近药物资产的真实价值。所以，多肽药物进入脂肪肝，是一个重要方向，但不能只靠减重逻辑自动外推。必须有肝脏终点数据支持。

六、睡眠呼吸暂停与其他代谢相关疾病

肥胖还和睡眠呼吸暂停密切相关。体重增加会影响上气道结构、呼吸负荷和睡眠质量。睡眠呼吸暂停又会反过来加重高血压、心血管风险、白天疲劳和代谢异常。如果多肽药物通过减重和代谢改善，能够缓解睡眠呼吸暂停，它就进入了另一个重要慢病领域。类似逻辑还可能延伸到高血压、血脂异常、多囊卵巢综合征、骨关节负担、炎症相关状态等方向。但这里同样要警惕发散。不是所有与肥胖相关的疾病，都能自动变成适应症。适应症扩张必须满足几个条件：疾病负担足够大；机制连接足够清楚；药物效应足够稳定；临床终点可测量；监管路径可行；医生和支付方能接受。否则，适应症扩张就容易变成融资叙事。

七、投资判断：适应症扩张不是越多越好

多肽资产从减重走向心肾代谢，表面上看是市场空间变大。但投资判断不能只看“可拓展适应症很多”。适应症多，不等于资产强。真正要看的是，每一个适应症扩张是否有证据链支撑。

第一，机制链是否清楚。

这个疾病为什么会被多肽信号影响？是体重下降带来的间接改善，还是药物还有独立机制？

第二，临床终点是否合适。

是看体重、biomarker、器官功能，还是硬结局？终点越接近真实患者获益，证据价值越高。

第三，治疗人群是否明确。

是所有肥胖患者，还是合并糖尿病、心血管高风险、肾病、脂肪肝或睡眠呼吸暂停的特定人群？

第四，商业路径是否不同。

不同适应症对应不同医生、指南、支付方和竞品格局。一个药可以技术上跨适应症，但商业化上未必容易。

第五，安全性是否支持长期扩大使用。

适应症越往慢病、早期人群、长期预防方向走，安全门槛越高。所以，优秀的多肽公司不是把所有肥胖相关疾病都写进 PPT，而是能一层一层证明：从减重，到代谢改善，到器官保护，到真实临床结局。

八、本章小结

GLP-1 和后续多肽药物的意义，不只是让体重下降。它们更大的资产想象力，是从减重入口进入心肾代谢疾病网络。肥胖连接糖尿病、心血管、肾脏、脂肪肝、睡眠呼吸暂停和多种长期慢病风险。一个多肽药物如果能证明真实临床获益，就可能从单一减重市场扩展为慢病管理平台型资产。但适应症扩张不能靠想象。投资人要区分三层证据：体重下降；代谢和器官指标改善；真实临床结局获益。只有第三层证据足够强，资产边界才会真正扩大。所以，多肽适应症扩张的核心判断不是“还能讲多少疾病”，而是：这些疾病是否真的被同一套生理信号和临床证据连起来。

第 13 章 多肽前沿的投资判断

前面几章，我们已经把多肽技术的几个关键方向拆开看过。GLP-1 证明了，多肽不是一个小众剂型，而可以成为大慢病市场里的核心药物技术。双激动剂和三激动剂说明，多肽可以把多个代谢信号组合起来，形成更复杂的生理调控。Amylin、GIP、glucagon 等方向说明，肥胖药竞争已经从单一降糖、单一减重，进入能量摄入、能量消耗、饱腹感、胰岛素敏感性和组织代谢的系统竞争。长效化、口服化和递送改造说明，一个多肽信号能不能变成大药，取决于它能不能被工程化成真实可用的慢病药物。适应症扩张则说明，多肽资产的价值，不能只停在体重数字上，而要走向心血管、肾脏、肝脏、睡眠呼吸和整体代谢风险。

所以，多肽前沿的投资判断，不是看谁的减重比例最高，也不是看谁同时打了最多靶点，更不是看谁贴上了“口服”“长效”“下一代 GLP-1”的标签。真正要问的是：一个生理信号，是否已经被工程化成可长期使用、可验证、可扩展、可支付的药物资产。这是判断多肽公司的第一原则。

一、第一问：它调控的是不是关键生理信号

多肽药物的底层价值，来自它对生理信号的模拟、增强、延长或重组。这和小分子不一样。小分子经常是去抑制一个酶、阻断一个受体、改变一个构象。多肽更像是在对身体原有的信号语言做工程化改写。它不是外来暴力干预，而是借用身体本来就懂的信号系统。所以判断一个多肽项目，第一步不是问它是不是新靶点，而是问这个信号在疾病里是不是关键。如果一个信号只是和疾病相关，但不是疾病进程里的关键控制点，那它很难长

成大资产。相关性不等于因果性，生物标志物变化也不等于临床获益。很多机制故事看起来漂亮，最后失败，就是因为它只解释了现象的一部分，却没有真正控制疾病。

一个好的多肽资产，通常要满足几件事：

第一，这个信号通路和疾病机制之间有清楚的人体证据。动物模型可以帮助理解机制，但不能替代人体生物学。

第二，这个信号的调节幅度足够大。它不能只是轻微改变一个实验室指标，而要能改变患者真正关心的临床状态。

第三，身体的代偿机制不能太快抵消它。代谢系统尤其复杂，一个信号被增强以后，身体可能通过食欲、能量消耗、激素反馈、组织适应等方式把效果拉回去。

第四，这个信号适合长期调控。有些信号短期调一下有用，长期持续推高或压低就可能出问题。慢病药物不是一次性干预，而是长期陪伴患者身体运行。

所以，多肽投资判断的第一道门槛是：这是不是一个值得长期工程化的生理信号。

二、第二问：疗效是否超越单一 headline 数字

多肽领域最容易误导投资人的，是 headline 数据。比如减重百分比、HbA1c 下降、某个肝脏指标改善、某个炎症指标下降。这些数字当然重要，但它们不是全部。尤其在肥胖和心肾代谢领域，单一数字很容易让人产生过度简化的判断。真正的问题是：这个疗效是不是完整、稳定、有临床意义。减重药不能只看减了多少体重，还要看体重来自哪里。脂肪减少和肌肉流失不是一回事。代谢风险下降和单纯体重下降也不是一回事。患者停药后的反弹情况、长期依从性、生活质量、合并症改善，都比一个短

期体重曲线更重要。糖尿病药不能只看血糖，还要看体重、低血糖风险、心血管风险、肾脏结局和长期安全性。

脂肪肝方向不能只看体重和肝酶，也要看肝脏脂肪、炎症、纤维化以及最终能否走向监管认可的终点。心血管和肾脏方向更不能只靠机制推演。这里需要真实临床结局。因为投资人买的是未来药物资产，不是科学假说本身。所以，一个多肽资产如果只有一个漂亮的短期指标，却没有更宽的临床证据链，就还不能被当作高质量资产。它可能是一个好实验，也可能是一个好融资故事，但还不是一个被充分证明的大药胚子。

三、第三问：工程化是否真正解决长期使用问题

多肽药物最大的矛盾，是生理信号天然存在，但天然形态通常不适合作为药物。它可能半衰期太短，容易被酶降解，需要频繁注射，吸收不稳定，生产成本较高，或者患者长期使用体验不好。所以，多肽资产的价值不只在靶点，也在工程化能力。长效化是工程化的一部分，但长效不是越长越好。太短，患者不方便；太长，剂量调整困难，不良反应持续时间也可能更长。真正好的长效化，是在疗效稳定性、给药便利性、耐受性和风险可控之间找到平衡。口服化也是工程化的一部分，但口服不是天然胜利。口服多肽如果吸收率低、剂量大、服药限制多、食物影响强、成本高，商业价值未必优于成熟注射剂。投资人不能看到“口服”两个字就自动提高估值，必须问它是不是真的降低了患者负担和支付负担。

递送装置、制剂稳定性、冷链、自动注射器、剂量递增方案、停药后的管理，这些看起来不如靶点性感，但会决定一个慢病药物能否大规模落地。多肽公司如果只会讲信号机制，却没有解决长期用药体验，它的资产质量是不完整的。因为慢病市场里，药不是证明一次有效就结束。真正的资产要能被医生长期开，被患者长期用，被支付方长期接受。

四、第四问：安全性和耐受性是否支撑大人群慢病使用

多肽前沿最容易被忽略的，是安全性阈值。如果一个药只用于晚期癌症，患者和医生能接受较高风险。可是肥胖、糖尿病、脂肪肝、心肾代谢这些方向，很多患者需要长期使用，有些甚至会用很多年。人群越大、时间越长，安全性要求越高。这就是为什么多肽资产不能只看疗效峰值。如果一个药减重很强，但胃肠道反应太重，停药率高，剂量爬坡困难，真实世界依从性差，它的商业价值就会打折。如果一个药短期体重下降明显，但长期营养状态、肌肉质量、胆囊、胰腺、精神状态、停药反弹等问题没有足够证据，它仍然需要谨慎看待。这里不是说这些风险一定会发生，而是说投资判断必须把长期安全性当作核心变量，而不是后置变量。

多肽慢病药的真实门槛是：在足够大的患者人群里，长期净收益仍然为正。这句话很重要。短期有效不等于长期净收益为正；机制合理不等于大人群安全；临床试验里可控不等于真实世界可持续。

五、第五问：适应症扩张是否有证据链，而不是想象链

多肽资产最有想象力的地方，是从一个入口疾病扩展到多个相关疾病。GLP-1 从糖尿病走向肥胖，再走向心血管、肾脏、脂肪肝、睡眠呼吸等方向，就是典型例子。这个过程让市场意识到，代谢药不是只处理一个指标，而可能影响多个器官系统。但这也容易带来幻觉。不是所有和肥胖相关的疾病，都可以自动变成多肽药的适应症。肥胖是很多疾病的风险因素，但风险因素不等于药物适应症。体重下降可能改善很多指标，但指标改善不等于监管认可，也不等于医生愿意开，也不等于支付方愿意付钱。

适应症扩张必须有证据链：

第一，疾病负担足够大。小市场可以做，但估值逻辑不能按大慢病算。

第二，机制连接清楚。这个多肽信号为什么能影响这个疾病，不能只靠“它也和代谢有关”。

第三，临床终点可测量。没有清楚终点，就很难证明价值。

第四，患者分层明确。不是所有肥胖患者、糖尿病患者、脂肪肝患者都一样，哪一类患者最可能获益，需要讲清楚。

第五，监管路径现实。监管机构认可什么终点、需要多长随访、试验规模多大，这些会直接影响资产价值。

第六，商业路径成立。医生是否愿意开，患者是否愿意长期用，支付方是否认为它节省了未来医疗成本，都是资产的一部分。

所以，适应症扩张不是越多越好。真正有价值的是：每扩一个适应症，都能把证据链往前推进一层。

六、第六问：竞争中靠什么差异化

GLP-1 之后，多肽领域会越来越拥挤。拥挤以后，单纯“me-too 但也有效”很难获得高质量资产定价。差异化可以来自很多层面。第一是疗效差异。比如更强的体重下降、更好的血糖控制、更明显的脂肪肝改善、更好的心肾结局。但疗效差异必须有临床意义，不能只是统计上好一点。第二是耐受性差异。如果疗效相近，谁的不良反应更少、停药率更低、剂量递增更顺，谁就更有真实世界优势。第三是体重质量差异。未来肥胖药竞争不只看减多少，还会看减掉的是脂肪还是肌肉，是否保留功能状态，是否改善长期代谢健康。第四是便利性差异。给药频率、口服可能性、注射装置、储存条件、患者教育成本，都会影响商业化。

第五是适应症差异。一个药如果在减重之外，还能证明心血管、肾脏、脂肪肝或睡眠呼吸等明确获益，它的资产空间就不一样。第六是成本和支付差异。慢病大人群市场，不能只看医学价值，还要看系统能不能付得起。成本结构、生产放大、价格策略，最终都会影响商业价值。因此，多肽项目的差异化不是一句“下一代 GLP-1”能讲清楚的。真正的差异化，要落在疗效、耐受性、长期使用、适应症证据、成本和支付这几个现实维度上。

七、警惕三类多肽融资叙事

多肽领域现在热，是因为 GLP-1 已经证明了大市场。但越热的地方，越容易出现融资叙事。

第一类叙事是：靶点越多越强。双激动剂、三激动剂当然有价值，但多靶点不是自动更优。信号越多，疗效可能更强，副作用和剂量平衡也可能更复杂。真正的问题不是靶点数量，而是信号组合是否合理，剂量比例是否可控，临床获益是否超过复杂性成本。

第二类叙事是：口服就是降维打击。口服是患者友好的方向，但口服多肽的难点非常现实。吸收、剂量、服药条件、稳定性、成本、疗效一致性，都要验证。如果口服只是听起来方便，但实际使用限制很多，它未必能取代成熟注射剂。

第三类叙事是：适应症可以无限扩张。这是最危险的叙事。肥胖和代谢系统确实连接很多疾病，但连接不等于适应症，机制不等于临床获益，临床获益不等于商业化成功。每个适应症都要重新证明，不是从主适应症自动外推。

金句

投资人要记住，多肽资产的价值不是由想象力决定，而是由证据链决定。

想象力决定天花板，证据链决定能不能抵达天花板。

八、一页纸判断多肽公司的质量

判断一家多肽前沿公司，可以用一页纸问十个问题。

第一，它进入的是哪个疾病场景？是糖尿病、肥胖、脂肪肝、心血管、肾脏、睡眠呼吸，还是其他代谢相关疾病？患者人群是否足够清楚？

第二，它调控的是什么生理信号？这个信号和疾病之间，是人体证据支持的因果关系，还是只是一种相关性？

第三，它的分子工程解决了什么问题？是半衰期、稳定性、选择性、剂量比例、递送、口服，还是患者体验？

第四，它的疗效是否超过 headline 数字？除了体重或血糖，是否看到更宽的代谢、器官或临床结局改善？

第五，它的耐受性是否支持长期使用？停药率、剂量爬坡、真实世界依从性是否可接受？

第六，它有没有长期安全性问题需要继续排除？尤其是在大人群、慢病、长期用药场景里。

第七，它的适应症扩张是否有证据链？每一个新适应症是否有机制、终点、患者分层和监管路径？

第八，它和已有药物相比，差异化到底在哪里？更强、更安全、更方便、更便宜，还是能覆盖新的患者人群？

第九，它的生产、成本和支付是否现实？大慢病市场不是罕见病市场，支付能力本身就是资产质量的一部分。

第十，未来两到三年，哪些临床数据会真正降低风险？如果下一组数据不能改变判断，那现在的估值可能已经提前透支了故事。

这十个问题，比单纯看靶点名字、减重数字、融资金额和合作新闻更可靠。

九、本章小结：多肽资产的本质，是生理信号的长期工程化

GLP-1 让市场重新认识了多肽。过去很多人把多肽看成小分子和抗体之间的中间形态：比小分子复杂，比抗体小，能做一些特殊靶点，但不一定是主流平台。GLP-1 改变了这个看法。它证明，多肽可以成为大慢病时代的核心药物技术。但 GLP-1 的成功也容易误导人。它不是告诉我们，所有多肽都会成功；也不是告诉我们，所有肥胖相关项目都有巨大价值。它真正证明的是：如果一个生理信号足够关键，又能被工程化成长期、安全、可用、可支付的药物，那么多肽可以长成非常大的资产。所以，多肽前沿的投资判断可以压缩成一句话：看清一个生理信号，判断它能不能被工程化成长期药物，再用临床证据验证它能不能跨越单一指标，走向真实患者获益。

这就是多肽资产和多肽故事的区别。多肽故事靠的是新靶点、新组合、新剂型、新适应症。多肽资产靠的是信号质量、工程质量、临床质量、安全质量和商业质量。第二篇到这里结束。它回答的是：多肽正在从代谢信号走向更复杂的生理调控。下一篇进入单抗与抗体工程前沿，问题会变成：当普通单抗之后，抗体平台还能往哪里进化。

第三部分 抗体前沿

第 14 章 普通单抗之后，抗体平台往哪里走

单抗曾经是现代生物制药最重要的技术革命之一。它解决了一个核心问题：药物不再只是一个小分子去影响某个酶或受体，而可以变成一个高选择性的识别系统。抗体可以识别细胞表面的蛋白，可以阻断配体和受体结合，可以中和炎症因子，可以调动免疫系统，也可以把药物带到特定细胞附近。这让单抗成为过去二三十年最成功的药物形式之一。在肿瘤、自免、眼科、血液病、感染、炎症等领域，单抗都已经证明了巨大价值。很多大药企的核心资产，都来自单抗平台。但也正因为普通单抗太成功，市场后来产生了一个问题：普通单抗之后，还有多少空间？

如果一个抗体只是识别一个靶点、阻断一个通路、复制一个已经被验证过的机制，它当然可能成为药物，但很难再自动获得高估值。尤其在热门靶点上，普通单抗很容易陷入同质化竞争。所以，抗体平台的前沿不再只是“能不能做出一个抗体”，而是“能不能把抗体变成更复杂、更聪明、更精准的药物系统”。这就是第三篇要讨论的主线。

一、普通单抗解决了识别问题，但没有解决所有药物问题

普通单抗的最大优势，是识别。它能非常精准地识别一个抗原。这个能力本身就很强。相比很多小分子药物，抗体的靶点选择性通常更高，脱靶风险相对更容易控制，半衰期也更长，适合一些慢性疾病和需要长期抑制的通路。但识别不是药物价值的全部。一个抗体能识别某个靶点，不代表它能产生足够疗效。它能阻断一个通路，不代表这个通路就是疾病的关键驱

动。它能结合一个细胞表面抗原，不代表它能杀死这个细胞。它能在血液里稳定存在，不代表它能进入正确组织、到达正确位置、在正确时间发挥作用。普通单抗有几个天然边界。

第一，它通常只能做一种主要动作：阻断、激活、中和或标记。动作越单一，面对复杂疾病时就越容易不够。

第二，它通常难以进入细胞内部。很多重要靶点在细胞内，而传统抗体主要作用于细胞外或细胞表面。

第三，它对实体瘤微环境的穿透和分布有限。抗体很大，进入组织并不总是容易。

第四，它一旦全身暴露，可能在正常组织也发生作用。靶点如果在正常组织也表达，安全窗口就会变窄。

第五，很多热门靶点已经被充分开发。后来的普通单抗如果只是更换一个公司名字，未必有真正差异化。

因此，普通单抗之后的进化，本质上是在解决这些边界。

二、第一条进化线：从单点识别走向多点协同

普通单抗像是一把单点钥匙，识别一个靶点，产生一个主要动作。但很多疾病不是单点问题。肿瘤免疫、自身免疫、炎症、代谢、纤维化，往往涉及多个细胞、多个信号、多个组织状态。只拧一个开关，有时候不够。所以抗体平台第一条进化线，是从单点识别走向多点协同。双抗就是这个方向的代表。一个双抗可以同时结合两个靶点。它可以把两个受体同时拉近，也可以同时阻断两个通路，还可以一端识别肿瘤细胞，一端识别免疫细胞，把两类细胞拉到一起。这让抗体不再只是“识别一个东西”，而是开始变成“组织一个空间关系”。T cell engager 更进一步。它的核心不是简单阻断，而是把 T 细胞带到肿瘤细胞旁边，让免疫杀伤在局部发生。这个思路已经不是传统单抗逻辑，而是空间免疫工程。

这里的关键判断是：多点协同是不是带来了真正新的疗效，而不是只是结构上更复杂。双抗不是自动优于单抗。多结合一个靶点，也可能带来更复杂的安全性、更难的剂量设计、更窄的治疗窗口。真正好的双抗，是两个结合动作之间有清晰的生物学逻辑，并且临床上能证明协同收益大于复杂性成本。

三、第二条进化线：从阻断靶点走向递送载荷

普通单抗的另一个进化方向，是不再只靠抗体本身发挥作用，而是让抗体成为递送系统。ADC 就是这个方向的典型代表。ADC 的逻辑很清楚：抗体负责识别，连接子负责控制释放，毒素负责杀伤。抗体像导航系统，把药物带到更接近目标细胞的位置；毒素像弹头，负责真正造成杀伤。这和普通单抗完全不同。普通单抗主要问：这个靶点能不能被阻断？ADC 问的是：这个靶点能不能作为递送入口？抗体能不能进入细胞？连接子是否稳定？毒素释放是否合适？旁观者效应是否有利？正常组织表达是否会带来毒性？所以 ADC 不是“抗体加毒素”这么简单。它是一套系统工程。

一个 ADC 的成败，取决于抗原选择、抗体性质、内吞效率、连接子稳定性、载荷强度、药物抗体比、组织分布、安全窗口和生产一致性。这就是抗体平台为什么仍然有进化空间。抗体本来是识别工具，但通过工程设计，它可以变成精准投毒系统、放射性药物递送系统、免疫调节递送系统，甚至未来可能和 RNA、小分子、蛋白降解等技术产生更多组合。普通单抗是识别时代，ADC 是识别加递送时代。

四、第三条进化线：从全身作用走向条件性激活

抗体药物很强，但强也带来问题。如果一个抗体在全身都能发挥作用，而靶点又不只存在于病灶组织，就可能出现安全性问题。尤其在肿瘤免疫和

炎症领域，过度激活或错误位置激活，都可能带来严重风险。所以抗体平台的第三条进化线，是让抗体更聪明。所谓更聪明，不是说抗体有意识，而是通过工程设计，让它在特定环境下才更强地发挥作用。条件性激活抗体就是这个方向。比如，在肿瘤微环境中，某些酶、pH、代谢状态或组织特征和正常组织不同。抗体可以被设计成在普通组织中相对低活性，在肿瘤微环境中被激活。这样做的目的，是扩大治疗窗口：在病灶处更强，在正常组织中更弱。

Fc 工程也是让抗体更聪明的一部分。Fc 区域决定抗体和免疫系统、补体系统、Fc 受体之间如何互动。通过改造 Fc，可以延长半衰期，也可以增强或减弱免疫效应功能。不同疾病需要不同 Fc 设计。肿瘤可能需要更强的免疫杀伤，自免疾病可能需要避免不必要的免疫激活。这说明抗体已经不只是一个 Y 字形识别分子，而是一个可以被精细调参的平台。未来高质量抗体资产，很可能不是最早发现某个靶点的人，而是最会设计抗体行为的人。

五、第四条进化线：从一个药物形态走向跨技术融合

普通单抗时代，抗体就是抗体。但现在，抗体正在和其他技术边界融合。抗体可以和毒素结合，形成 ADC。可以和放射性同位素结合，形成放射性药物递送系统。可以和双抗结构结合，组织免疫细胞靠近病灶。可以通过 Fc 工程改变免疫功能。也可以作为组织选择性递送工具，帮助其他药物更接近目标细胞。这意味着抗体的角色正在变化。它不只是治疗分子，也可以是定位系统、运输系统、免疫组织工具和平台连接器。这对投资判断很重要。如果一家抗体公司只说“我们有抗体发现平台”，这个说法今天已经不够。因为发现抗体本身的门槛已经下降，真正难的是：这个抗体平台能不能产生差异化药物设计。

它能不能做出更好的双抗结构？能不能找到适合 ADC 的抗原？能不能优化连接子和载荷？能不能通过 Fc 工程改善半衰期和效应功能？能不能让抗体只在特定组织或病灶环境中更活跃？能不能和其他技术组合，形成更强的药物系统？普通单抗之后，抗体平台的价值不再只是“能产生抗体”，而是“能设计抗体系统”。

六、为什么抗体平台没有过时

每一轮新技术出现时，市场都容易产生替代叙事。小分子没有因为抗体出现而消失，抗体也不会因为 RNA、基因编辑、细胞治疗出现而消失。抗体仍然有几个长期优势。

第一，抗体的靶点选择性强。对于细胞外和细胞表面靶点，抗体仍然是非常强的药物形式。

第二，抗体的临床开发路径相对成熟。监管、CMC、药代、安全性评价、商业化体系，都比很多新兴技术更成熟。

第三，抗体可以被工程化。它不是一个固定技术，而是一个持续升级的平台。

第四，抗体适合做复杂结构。双抗、多特异性抗体、ADC、Fc 工程、条件性激活，都说明抗体可以承载复杂设计。

第五，抗体可以连接其他药物技术。它既可以自己发挥作用，也可以帮助其他技术定位和递送。

所以，抗体平台的未来不是“普通单抗继续复制”，而是“抗体工程继续进化”。投资人真正要避免的，不是抗体技术本身，而是没有差异化的普通抗体故事。

七、本章小结：普通单抗之后，是抗体工程时代

普通单抗解决了精准识别问题，这是它的历史贡献。但生物制药继续往前走以后，疾病问题变得更复杂，药物设计也必须更复杂。只识别一个靶点、只阻断一个通路，已经不能覆盖所有需求。所以抗体平台正在沿着几条方向进化：从单点识别，走向多点协同；从阻断靶点，走向递送载荷；从全身作用，走向条件性激活；从单一药物形态，走向跨技术融合。这就是普通单抗之后的方向。抗体没有过时。过时的是没有差异化、没有系统工程能力、只靠靶点名字讲故事的普通单抗平台。未来真正有价值的抗体公司，不只是能发现抗体，而是能设计抗体行为、组织免疫关系、递送有效载荷、扩大治疗窗口，并把这些工程能力转化成临床资产。

下一章会进入更具体的方向：双抗和 T cell engager。那里要讨论的问题是，抗体如何不只是识别病灶，而是把免疫细胞带到病灶旁边。

第 15 章 双抗和 T cell engager: 让免疫细胞靠近病灶

普通单抗最擅长的事情，是识别。它像一个高精度探针，找到一个抗原，阻断一个受体，或者中和一个信号。这已经足够改变很多疾病的治疗方式。但在肿瘤治疗里，很多时候仅仅识别还不够。肿瘤细胞的问题，不只是它表达了某个靶点，而是它活在一个复杂的免疫环境里。免疫细胞可能离它太远，可能被抑制，可能无法有效识别它，可能即使识别了也杀不动。肿瘤不是一个孤立靶点，而是一个组织结构、免疫状态和细胞关系的问题。这就是双抗和 T cell engager 出现的背景。它们不是简单的“两个抗体合在一起”。更准确地说，它们是一类空间工程药物。

普通单抗问的是：我能不能识别这个靶点？双抗和 T cell engager 问的是：我能不能把两个原本不够接近的对象拉到一起，让一个新的生物事件发生？这就是抗体工程从“识别时代”进入“组织关系时代”的标志。

一、双抗的本质：一个分子，两个关系

双抗的基本概念很容易理解：一个抗体分子同时结合两个不同靶点。但真正重要的不是“两个靶点”，而是“两个关系”。这两个靶点可以都在肿瘤细胞上，用来同时阻断两条信号通路。也可以一个在肿瘤细胞上，一个在免疫细胞上，用来把免疫细胞拉近肿瘤细胞。还可以一个负责组织定位，一个负责免疫激活。不同设计，背后的药物逻辑完全不同。所以判断双抗，不能只看靶点组合名字。比如 A 靶点加 B 靶点，听起来很先进，但如果这两个靶点之间没有清楚的生物学协同，双抗只是把两个普通抗体硬塞进一个结构里。结构复杂了，不等于药物价值提高了。

真正好的双抗，应该回答三个问题：

第一，两个结合端分别解决什么问题？

第二，两个结合动作放在一个分子里，是否比两个单抗联合用药更有优势？

第三，这种空间关系是否带来了新的疗效，而不是只带来了新的毒性和制造复杂性？

双抗的核心不是“多”，而是“关系设计”。如果关系设计成立，它可能打开普通单抗做不到的治疗空间。如果关系设计不成立，双抗只是更复杂、更贵、更难做的普通抗体。

二、T cell engager：把杀伤细胞带到病灶旁边

T cell engager 是双抗里非常重要的一类。它的核心逻辑是：一端结合肿瘤细胞表面的抗原，另一端结合 T 细胞上的 CD3 等结构，把 T 细胞和肿瘤细胞拉近。距离变近以后，T 细胞可以被激活，对肿瘤细胞产生杀伤。这件事的意义很大。传统抗体很多时候是在阻断肿瘤生长信号，或者标记肿瘤细胞让免疫系统识别。而 T cell engager 更进一步，它主动组织免疫细胞和肿瘤细胞之间的接触。它不是简单地告诉免疫系统“这里有敌人”，而是把战斗双方拉到同一个空间里。这也是为什么 T cell engager 有强疗效潜力。

如果肿瘤细胞表达合适抗原，T 细胞能够被有效带到旁边并被激活，那么这种药物可能产生很强杀伤。尤其在血液肿瘤里，细胞更容易接触，T cell engager 的逻辑更容易成立。但强也带来风险。一旦 T 细胞被大量激活，就可能出现细胞因子释放、免疫相关毒性、正常组织损伤等问题。T cell engager 的难点从来不是“能不能激活免疫”，而是“能不能在正确

位置、正确强度、正确时间激活免疫”。这就是它的投资判断核心：不是越强越好，而是治疗窗口是否足够宽。

三、为什么血液肿瘤更容易，实体瘤更难

T cell engager 在血液肿瘤里的逻辑相对更直接。血液肿瘤细胞和免疫细胞都在血液、骨髓、淋巴系统中活动，空间距离更容易被药物拉近。很多血液肿瘤靶点也相对清楚，例如某些 B 细胞相关抗原。只要靶点选择合理，T 细胞靠近肿瘤细胞后，杀伤逻辑比较容易发生。实体瘤就难很多。

第一，实体瘤有组织屏障。药物要进入肿瘤组织，分布并不均匀。

第二，实体瘤微环境常常是免疫抑制的。T 细胞即使被拉近，也可能被局部环境压制。

第三，实体瘤靶点更容易和正常组织重叠。如果肿瘤抗原在正常组织也表达，T 细胞被错误拉过去，安全性风险就会升高。

第四，实体瘤内部异质性更强。不是所有肿瘤细胞都表达同样水平的抗原。杀掉一部分细胞之后，剩下的细胞可能逃逸。

所以，T cell engager 从血液肿瘤走向实体瘤，不是简单扩大适应症，而是进入更复杂的组织工程问题。投资人要警惕一种叙事：既然某个 T cell engager 在血液肿瘤有效，那么类似逻辑在实体瘤也会有效。这不一定成立。实体瘤需要解决组织进入、靶点选择、免疫抑制、正常组织毒性和肿瘤异质性等一整套问题。

四、双抗设计的关键，不是靶点组合，而是结构工程

很多人看双抗，第一眼看靶点。这当然重要，但还不够。双抗的结构设计同样关键。两个结合端的亲和力如何安排？哪个端更强，哪个端更弱？分子大小如何影响组织分布？半衰期多长？是否需要 Fc 区？是否会过度激活免疫？是否容易聚集？生产是否稳定？这些问题决定双抗能不能成为药物。尤其是 T cell engager，亲和力设计非常重要。如果对 T 细胞端结合太强，可能导致过度激活和毒性。如果对肿瘤端结合不够，可能无法有效定位。如果两个端的强弱比例不合理，药物就可能失去治疗窗口。所以，双抗不是两个抗体片段的简单拼装，而是分子级别的平衡工程。

一个好的双抗平台，必须有稳定的结构格式、可预测的药代行为、可放大的生产工艺，以及对亲和力、半衰期、效应功能和安全窗口的调控能力。这也是为什么双抗平台公司不能只讲“我们能做很多靶点组合”。真正有价值的平台，要证明自己能把复杂结构做成可开发、可生产、可临床验证的药物。

五、双抗的机会：打开普通单抗做不到的场景

双抗真正有价值的地方，是打开普通单抗做不到的治疗场景。

第一，它可以带来细胞重定向。

T cell engager 就是典型例子。它通过抗体结构，把 T 细胞重定向到肿瘤细胞旁边，让免疫杀伤发生。

第二，它可以实现双通路阻断。

金句

有些疾病不是一条通路驱动，而是两条通路共同维持。一个双抗如果能同时阻断两个关键机制，就可能比单抗更强。

第三，它可以提高组织选择性。

一个结合端负责识别病灶相关抗原，另一个结合端负责发挥功能，这种设计有机会让药物更偏向病灶组织。

第四，它可以创造新的生物学功能。

当两个细胞、两个受体或两个信号被人为拉近，可能产生普通单抗无法实现的功能。这是双抗最有想象力的地方。但这些机会都需要临床证明。双抗不是因为复杂而有价值，而是因为复杂性解决了真实瓶颈。如果一个双抗只是为了显得高级而复杂，它不是前沿技术，而是工程噪音。

六、双抗的风险：疗效、毒性和制造复杂性同时上升

双抗的风险也很清楚。第一是毒性风险。尤其是免疫细胞 engager，免疫激活强，毒性也可能强。细胞因子释放、神经毒性、免疫相关不良反应、正常组织损伤，都是必须严肃看待的问题。第二是治疗窗口风险。一个药如果有效剂量和毒性剂量太接近，即使机制漂亮，也很难成为大药。双抗的真正难点往往不是能不能看到疗效，而是能不能找到安全、可持续、可推广的剂量方案。第三是靶点表达风险。肿瘤靶点如果在正常组织也表达，双抗把免疫细胞带过去，就可能误伤正常组织。这个风险比普通阻断型抗体更敏感。第四是肿瘤异质性和逃逸风险。

如果肿瘤细胞失去目标抗原，或者目标抗原表达不均匀，双抗可能杀不干净，疾病仍会复发。第五是生产和质量控制风险。双抗结构比普通单抗复

杂，工艺、纯度、稳定性、聚集、错配、批间一致性都更难。药物不是实验室结构图，必须能规模化生产。所以投资双抗公司，不能只看机制新不新，还要看它是否跨过了“强效但可控”的门槛。

七、投资判断：怎样区分好双抗和普通双抗故事

判断一个双抗项目，可以问七个问题。

第一，两个靶点之间有没有清楚的生物学关系？如果只是把两个热门靶点放在一起，价值很可疑。

第二，双抗是否优于两个单抗联合？如果不能解释为什么必须放在一个分子里，就不是真正的双抗优势。

第三，它是否创造了新的空间关系？尤其是 T cell engager，核心价值在于是否真正把免疫细胞带到病灶旁边。

第四，治疗窗口是否足够宽？疗效强不够，必须可控、可持续、可管理。

第五，靶点在正常组织中的表达是否带来风险？这决定安全上限。

第六，结构工程是否成熟？亲和力、半衰期、Fc 设计、生产稳定性，都要看。

第七，临床数据是否已经证明复杂性值得？复杂结构必须用更好的疗效、更好的安全性或新的患者人群来证明自己。

如果这些问题回答不了，双抗项目就可能只是融资语言。如果这些问题回答得好，双抗就不是普通单抗的延伸，而是抗体平台进入免疫组织工程时代的代表。

八、本章小结：双抗不是两个靶点，而是重新组织细胞关系

双抗和 T cell engager 的真正意义，不在于一个分子结合两个靶点。如果只停在这个层面，双抗只是结构更复杂的抗体。它真正重要的地方，是重新组织细胞之间的空间关系。把 T 细胞拉到肿瘤旁边，是空间关系；把两个受体同时调控，是信号关系；把病灶定位和免疫激活放在一个分子里，是功能关系；让抗体不只是识别，而是安排谁和谁靠近、谁在什么环境下被激活，这是抗体工程的进化。所以，双抗和 T cell engager 代表的不是普通单抗的简单升级，而是抗体平台从识别工具变成免疫组织工具。

投资人要看的，也不是双抗这个标签，而是它是否解决了真实瓶颈：免疫细胞够不够近、激活够不够准、毒性够不够可控、结构够不够稳定、临床获益够不够明显。下一章会进入 ADC。那里抗体的角色又会变化：它不再只是拉近免疫细胞，而是变成精准投毒系统。

第 16 章 ADC：抗体如何变成精准投毒系统

ADC 是抗体工程里最有代表性的进化方向之一。普通单抗主要靠抗体本身发挥作用。它可以阻断信号，可以中和配体，可以调动免疫系统，也可以标记细胞。但 ADC 的逻辑不一样。ADC 不指望抗体自己完成全部治疗任务。它把抗体变成导航系统，把毒性载荷带到更接近病灶细胞的位置。抗体负责识别，连接子负责控制释放，载荷负责杀伤。三者组合起来，才构成一个药物系统。所以 ADC 不是“抗体加化疗药”这么简单。它是一套精准投毒系统。精准，不是说完全只杀肿瘤、不伤正常组织；投毒，也不是说毒性消失。ADC 真正要解决的是：如何把强毒性药物的杀伤力，尽可能集中到表达特定抗原的病灶细胞附近，从而扩大治疗窗口。这就是 ADC 的本质。

一、ADC 的三件核心部件

理解 ADC，必须先拆成三个部分：抗体、连接子、载荷。抗体负责找路。它识别肿瘤细胞表面的抗原。这个抗原不能只是“肿瘤上有”，还要足够适合作为递送入口。表达水平、正常组织分布、内吞能力、抗原异质性，都会影响 ADC 成败。连接子负责控时控地。连接子要在血液循环中足够稳定，不能太早释放毒素；但进入目标细胞或目标环境以后，又要能够释放载荷。如果连接子太不稳定，系统性毒性会升高；如果太稳定，载荷释放不足，疗效可能不够。载荷负责杀伤。载荷通常非常强，因为 ADC 要在较少药物进入细胞的情况下产生杀伤。载荷强度、作用机制、细胞通透性、旁观者效应，都会影响药物表现。

一个 ADC 不是某个部件单独优秀就行。抗体好，但抗原不内吞，可能失败。载荷强，但连接子不稳定，可能毒性太大。连接子稳定，但释放不足，可能疗效不够。抗原表达高，但正常组织也表达，安全窗口可能很窄。所以 ADC 的难点是系统平衡。

二、ADC 为什么重新打开抗体想象力

普通单抗面对很多肿瘤靶点时，会遇到一个问题：能识别，但杀不动。有些肿瘤细胞表面抗原很清楚，抗体也能结合，但单纯阻断这个抗原，并不能显著影响肿瘤生长。也就是说，这个靶点不是一个强驱动通路，却可以作为一个肿瘤细胞标签。ADC 把这种标签价值重新释放出来。它不要求目标抗原一定是肿瘤生长的核心驱动，只要它足够特异、表达足够高、能帮助药物进入或靠近肿瘤细胞，就可能成为递送入口。这让抗体靶点空间变大了。过去，一个抗原如果没有强功能阻断价值，可能不是好单抗靶点。但在 ADC 逻辑下，它可能仍然是好递送靶点。

这就是 ADC 的重要性：它把抗体从“功能阻断工具”，扩展成“定位递送工具”。抗体不再只是药物本身，也可以成为药物系统的一部分。

三、好 ADC 的第一关：靶点是不是适合递送

ADC 投资判断的第一关，是靶点。但这里的靶点判断，和普通单抗不一样。普通单抗问：这个靶点是不是疾病驱动？阻断它有没有疗效？ADC 问：这个靶点是不是一个好的递送入口？这包括几个问题。

第一，肿瘤细胞上表达是否足够高。表达太低，ADC 送进去的载荷不够，疗效可能不足。

第二，正常组织表达是否足够低。正常组织也表达，就可能出现 on-target off-tumor 毒性，也就是靶点本身没错，但杀到了不该杀的正常细胞。

第三，抗原是否能被内吞。很多 ADC 需要抗体结合后进入细胞，才能释放载荷。如果内吞效率差，抗体结合得再好，也未必能把载荷送进去。

第四，肿瘤表达是否均一。肿瘤里如果只有部分细胞表达靶点，可能杀不干净。除非载荷有旁观者效应，能影响周围抗原低表达细胞。

第五，靶点是否跨癌种有价值。有些靶点只适合一个小适应症，有些靶点可以连接多个肿瘤类型，这会影响资产天花板。

所以，ADC 靶点不是越新越好，而是越适合递送越好。

四、好 ADC 的第二关：连接子是否控制住释放

连接子是 ADC 里最容易被低估的部分。很多人看 ADC，容易看抗体靶点和载荷强度。但连接子决定了毒素在哪里释放、什么时候释放、释放多少。如果连接子在血液里太早断裂，载荷提前释放，就会变成系统性毒性。那 ADC 就不再是精准投毒，而是带着抗体外壳的全身毒药。如果连接子过于稳定，进入目标细胞后释放不足，疗效又会不够。所以连接子的本质，是控制毒性空间分布。一个好的连接子，要在循环中稳定，在目标细胞或目标环境中有效释放。它必须配合抗体内吞、细胞内酶环境、载荷性质和肿瘤组织特征。这也是 ADC 平台公司的核心能力之一。

如果一家公司只会换抗体或换载荷，但没有连接子工程能力，它很难持续做出好 ADC。因为 ADC 的差异化，很多时候不是靶点本身，而是连接子、载荷、DAR、释放机制和整体药代之间的系统调参。

五、好 ADC 的第三关：载荷不是越毒越好

ADC 的载荷必须强，但不是越毒越好。载荷太弱，进入肿瘤细胞的药物量有限，杀伤不足。载荷太强，如果释放失控，安全性会很差。真正关键的是治疗窗口。载荷要强到足以杀死目标细胞，也要在系统暴露下可控。它的作用机制、细胞膜通透性、代谢方式、旁观者效应、耐药机制，都会影响最终价值。旁观者效应尤其重要。如果载荷能从目标细胞扩散到周围细胞，就可能杀死附近抗原低表达或不表达的肿瘤细胞。这对异质性肿瘤有帮助。但旁观者效应太强，也可能增加正常组织毒性。所以 ADC 的载荷设计是一种平衡：既要强，不能弱到没有疗效；又要可控，不能强到失去安全窗口；既要能处理肿瘤异质性；又不能把旁边正常组织一起伤得太重。ADC 的真正难度，就在这种平衡里。

六、ADC 的机会：把肿瘤治疗从靶点阻断推向精准杀伤

ADC 的机会来自几个方向。

第一，它可以利用非驱动靶点。

只要一个抗原适合递送，即使它不是强致癌驱动，也可能成为 ADC 靶点。这打开了比普通阻断型抗体更大的抗原空间。

第二，它可以处理部分传统化疗难以精准杀伤的问题。

化疗的杀伤广泛，ADC 试图把杀伤更集中地送到病灶附近。虽然不是完全精准，但比全身暴露的传统毒性药物更有工程化空间。

第三，它可以在多个癌种中扩展。

如果靶点在多个肿瘤类型中表达，ADC 可能通过适应症扩张形成更大资产。

第四，它可以和其他治疗联合。

ADC 可以和免疫治疗、靶向药、小分子、放疗等组合，前提是毒性可控、机制互补。

第五，它可以持续平台化。

抗体、连接子、载荷、DAR、释放机制、适应症选择都可以迭代。一个公司如果真正掌握 ADC 系统工程，而不是只做单个项目，就可能形成平台价值。但这里要非常清醒：ADC 的机会不是“抗体加毒素”这个概念本身，而是它能不能在具体癌种、具体靶点、具体患者人群里证明疗效和安全性的平衡。

七、ADC 的风险：精准投毒仍然是投毒

ADC 最大的误区，是把“精准”理解成“没有毒性”。这是错的。ADC 仍然是投毒系统。它的载荷往往很强，只是希望通过抗体导航把毒性更多集中到目标细胞附近。这个系统一旦失衡，毒性会非常现实。风险主要来自几个地方。

第一，靶点在正常组织表达。抗体准确识别了靶点，但靶点本身并不只在肿瘤上，这会造成正常组织损伤。

第二，连接子不稳定。载荷提前释放，系统性毒性上升。

第三，载荷相关毒性。不同载荷可能带来不同毒性谱，剂量稍微过高就可能限制使用。

第四，肿瘤异质性。靶点表达不均匀，疗效不稳定，容易复发或耐药。

第五，治疗窗口窄。临床上看得到疗效，但可用剂量范围很小，最终商业化和联合用药都受限。

第六，工艺复杂。ADC 对生产一致性要求高，药物抗体比、杂质、稳定性都会影响质量。

所以 ADC 是一个高潜力、高复杂度、高风险的技术方向。它不是简单升级版抗体，而是一个系统工程难题。

八、投资判断：怎样看 ADC 公司的质量

判断 ADC 公司，不能只看“有没有热门靶点”。更应该问八个问题。

第一，靶点是否适合递送？表达、正常组织分布、内吞、异质性，都要看。

第二，抗体是不是足够好？亲和力、特异性、内吞能力、组织分布都会影响结果。

第三，连接子是否真正稳定且可控？这是安全窗口的核心。

第四，载荷是否匹配这个靶点和癌种？不是最强载荷就最好，而是最适合这个系统。

第五，旁观者效应是优势还是风险？它能处理异质性，也可能带来额外毒性。

第六，临床数据是否证明治疗窗口？只看到缓解率不够，还要看剂量、毒性、停药、持续缓解和患者选择。

第七，能否跨适应症扩张？靶点是否在多个癌种中有可验证机会，而不是靠想象扩张。

第八，公司是否有平台能力？如果只是一个外部授权项目，不一定有持续创造 ADC 的能力。真正的平台要在抗体、连接子、载荷、工艺和临床选择上都有积累。

ADC 投资最怕只看概念。好 ADC 是系统平衡的结果，不是任意三个部件拼在一起。

九、本章小结：ADC 让抗体从识别工具变成递送系统

ADC 的意义，在于它重新定义了抗体的角色。普通单抗里，抗体本身就是药物主体。它通过识别、阻断、中和或免疫效应发挥作用。ADC 里，抗体更多变成了导航系统。它把强效载荷带到更接近病灶细胞的位置，让药物杀伤更有方向性。这就是抗体工程的重要进化：抗体不只是识别器，也可以是递送器；靶点不只是功能开关，也可以是药物入口；疗效不只是阻断信号，也可以来自精准杀伤；平台能力不只是抗体发现，也包括连接子、载荷、工艺和临床患者选择。但 ADC 的底层矛盾也必须记住：精准投毒，仍然是投毒。它的价值取决于能否把毒性集中到病灶，把正常组织损伤控制在可接受范围内。如果做不到这一点，ADC 的复杂结构反而会变成风险来源。

所以，ADC 前沿真正解决的不是“能不能把毒素接到抗体上”，而是能不能建立一个疗效、毒性、递送和生产之间的稳定平衡。下一章会继续讲抗体平台如何变得更聪明：Fc 工程与条件性激活。

第 17 章 Fc 工程与条件性激活：让抗体更聪明

普通单抗的第一层能力，是识别。它能找到一个靶点，结合一个抗原，阻断一个信号，或者中和一个分子。这已经很强。但当抗体药物进入更复杂的疾病场景以后，仅仅“识别准确”不够了。问题变成：识别以后怎么办？抗体要不要调动免疫系统？要不要延长半衰期？要不要减少某些免疫效应？要不要只在肿瘤微环境里强烈激活？要不要在正常组织里尽量安静？这些问题，靠传统的“一个抗体结合一个靶点”很难完全解决。所以抗体工程进入了下一层：不只是设计抗体识别什么，还要设计抗体如何行动。Fc 工程和条件性激活，就是这条进化线的代表。

它们让抗体从“靶点识别分子”，变成更可调、更可控、更有环境感知能力的药物系统。

一、Fc 区不是尾巴，而是抗体行为控制区

很多人理解抗体时，容易把注意力放在 Fab 区，也就是识别抗原的部分。这当然重要。没有准确识别，抗体就没有方向。但抗体的 Fc 区同样重要。Fc 区决定抗体和免疫系统之间如何互动。它会影响抗体和 Fc 受体的结合，影响抗体是否调动免疫细胞，影响补体系统，影响半衰期，也影响药物在体内停留多久。换句话说，Fab 区回答“你要找谁”，Fc 区回答“找到以后怎么处理”。这就非常关键。同样识别一个靶点，不同 Fc 设计可能带来完全不同的药物行为。有些疾病需要增强免疫效应。比如某些肿瘤治疗中，希望抗体不仅结合肿瘤细胞，还能帮助免疫系统杀伤。

有些疾病则需要降低免疫效应。比如很多自身免疫和炎症疾病里，抗体主要负责阻断信号，不希望额外激活免疫系统。有些药物需要更长半衰期，让给药频率降低。有些药物需要更短或更可控的作用时间，方便管理风险。所以，Fc 工程不是附加功能，而是抗体药物行为设计的核心部分。

二、Fc 工程的第一类价值：调节免疫效应

抗体不是孤立工作的。它结合靶点以后，可以通过 Fc 区和免疫细胞发生关系。这个关系可能带来 ADCC、ADCP、补体激活等效应。简单说，就是抗体可以把免疫系统拉进来，让免疫细胞参与清除目标细胞。在肿瘤治疗里，这种效应可能是好事。如果抗体识别的是肿瘤细胞表面抗原，增强 Fc 介导的免疫效应，有机会提高杀伤能力。但在其他疾病里，这种效应可能是坏事。如果抗体只是想中和一个炎症因子，或者阻断一个受体，却额外激活免疫系统，可能增加不必要的炎症和毒性。所以 Fc 工程的第一类价值，是调节免疫效应强弱。

不是所有抗体都应该越强越好。有些抗体要“带刀”，有些抗体要“沉默”。高质量抗体平台的能力，就在于知道什么时候该增强 Fc 效应，什么时候该降低 Fc 效应，什么时候该让抗体只负责识别和阻断，而不要多做动作。这也是抗体工程从经验设计走向理性设计的重要方向。

三、Fc 工程的第二类价值：改变半衰期和给药节奏

抗体药物还有一个重要优势：半衰期通常比较长。这和 Fc 区有关。抗体可以通过和 FcRn 等机制互动，在体内被回收，从而延长停留时间。通过 Fc 工程，可以进一步调节这种药代行为。半衰期看起来像技术细节，实际上直接影响商业价值。如果半衰期太短，患者给药频率高，依从性差，商业化受限。如果半衰期合适，药物可以每几周甚至更长时间给药一次，

患者体验和医生使用便利性都会改善。但半衰期也不是越长越好。如果药物有免疫毒性或其他风险，太长半衰期会让不良反应更难处理。尤其是强免疫激活类药物，作用时间太长，风险控制会变难。

所以半衰期工程的本质，不是单纯延长，而是匹配疾病场景。慢性炎症、自身免疫、眼科、长期维持治疗，可能更需要长效。高风险免疫激活、需要快速停药控制的场景，可能更需要可控。

金句

这说明抗体工程不是追求一个固定最优，而是根据疾病、靶点、风险和患者使用场景做设计。

四、条件性激活：让抗体在病灶处更强，在正常组织更弱

如果说 Fc 工程是在调节抗体如何行动，那么条件性激活是在调节抗体在哪里行动。很多抗体药物的安全问题，来自靶点并不只在病灶组织表达。一个肿瘤抗原，可能在正常组织也有低水平表达。一个免疫靶点，可能在病灶和正常免疫组织里都存在。抗体如果全身都能强烈结合和激活，就可能造成正常组织损伤。条件性激活的思路，是让抗体在普通环境中相对低活性，在特定病灶环境中被激活。这个病灶环境可以是肿瘤微环境中的酶，可以是局部 pH，可以是某些代谢状态，也可以是组织特异性的生物条件。具体设计可以不同，但目标类似：让抗体在该工作的地方更强，在不该工作的地方更安静。

这是一种治疗窗口工程。过去，药物安全窗口主要靠靶点选择和剂量控制。条件性激活增加了第三种工具：环境选择。如果做得好，它可以让一些原本安全窗口太窄的靶点重新变得可开发。如果做不好，它就只是一个

漂亮概念。因为真正难的是：病灶环境和正常环境是否有足够差异，激活机制是否稳定，临床上是否真能降低毒性而保留疗效。

五、为什么条件性激活很难

条件性激活听起来很有吸引力，但实际非常难。

第一，病灶环境不一定足够一致。

肿瘤微环境高度异质。不同患者、不同癌种、同一肿瘤内部不同区域，酶活性、pH、氧气、免疫状态都可能不一样。如果激活条件不稳定，药物表现就会不稳定。

第二，正常组织也可能有类似条件。

如果某些正常组织也存在相关酶或局部环境，抗体仍可能被错误激活。条件性激活不是魔法，它依赖真实生物差异。

第三，激活效率要平衡。

太容易激活，安全性优势消失；太难激活，疗效不足。这个窗口很难设计。

第四，临床验证不容易。

公司不能只在体外实验里证明抗体能被某种酶切开，还要证明在人体病灶中真的发生了足够激活，并且正常组织中确实减少了暴露或效应。

第五，生产和质量控制更复杂。

条件性激活抗体通常结构更复杂，稳定性、批间一致性、体内行为都需要更高水平的工程能力。所以，条件性激活的投资判断不能只看平台概念。真正要看的是：它有没有把“环境差异”转化为“临床治疗窗口”。

六、抗体更聪明，不是更复杂，而是更可控

这里需要特别区分两个概念：复杂和聪明。复杂，是结构上加了很多东西。聪明，是行为上更可控。一个抗体可以有很复杂的结构，但如果它的体内行为不可预测，毒性不可控，生产不稳定，那它不是聪明，只是复杂。真正聪明的抗体，要在几个层面可控。

第一，识别可控。它知道主要结合哪里，不乱结合。

第二，效应可控。它该激活免疫时激活，不该激活时安静。

第三，时间可控。半衰期和给药节奏匹配疾病需要。

第四，空间可控。尽量在病灶处发挥更强作用，在正常组织中降低活性。

第五，剂量可控。临床上能找到稳定的治疗窗口。

所以，Fc 工程和条件性激活的价值，不在于技术名词，而在于把抗体行为从“天然属性”变成“可设计参数”。这才是抗体工程的真正前沿。

七、投资判断：怎样看 Fc 工程和条件性激活平台

判断这类平台，可以问八个问题。

第一，它解决的是哪一种治疗窗口问题？是毒性太强、半衰期不合适、免疫效应不对，还是正常组织表达限制了靶点开发？

第二，Fc 工程是否和疾病场景匹配？肿瘤、自免、炎症、罕见病、眼科，对 Fc 功能的需求并不一样。

第三，条件性激活依赖的病灶差异是否真实、稳定、可测量？如果环境差异本身不可靠，平台就没有根基。

第四，体外激活能不能转化到人体病灶？很多平台早期数据好看，但人体内不一定发生足够激活。

第五，它是否真正扩大了治疗窗口？不能只证明疗效存在，还要证明毒性下降或可用剂量范围扩大。

第六，结构复杂性是否带来生产和质量风险？药物最终要能稳定制造。

第七，平台是否可复制到多个靶点？如果只能在一个项目上成立，平台价值要打折。

第八，临床数据是否支持平台逻辑？最终还是要看人体数据，而不是只看机制图。

这类公司最容易讲出漂亮故事，因为“更聪明的抗体”听起来天然先进。但投资人要追问：它到底聪明在哪里？这种聪明有没有被临床数据证明？

八、本章小结：抗体工程的下一步，是设计药物行为

普通单抗时代，最重要的问题是能不能识别靶点。双抗时代，问题变成能不能组织两个对象之间的关系。ADC 时代，问题变成能不能把载荷递送到病灶附近。Fc 工程和条件性激活时代，问题进一步变成：能不能设计抗体的行为。它什么时候激活？在哪里激活？激活多强？是否调动免疫系统？在体内停留多久？正常组织中是否足够安静？这些问题决定抗体能不能进入更难、更复杂、更窄治疗窗口的疾病场景。所以，抗体变聪明，不是因为它名字更高级，而是因为它的作用方式更可控。未来高质量抗体平台，不只是找到抗体，而是把抗体设计成一个可调控的药物系统。

下一章会继续看抗体技术边界的融合：单抗、ADC 和放射性药物之间，为什么开始出现越来越多交叉。

第 18 章 单抗、ADC、放射性药物的边界融合

抗体技术发展到今天，一个很重要的变化是：边界正在变模糊。过去我们习惯把药物技术分成几个清楚类别。单抗是单抗。ADC 是抗体偶联药物。放射性药物是放射性药物。小分子有小分子的逻辑，抗体有抗体的逻辑，核医学有核医学的逻辑。但现在，很多前沿方向正在相互靠近。抗体可以作为识别系统，把毒素送到肿瘤细胞附近，这就是 ADC。抗体也可以作为定位系统，把放射性核素送到病灶附近，这就接近放射免疫治疗。小分子配体也可以作为定位工具，把放射性核素带到表达特定靶点的细胞上。一些 ADC 的思路，又和放射性药物非常相似：都是找到病灶、递送杀伤、扩大治疗窗口。

所以，这一章要讨论的是：当抗体、ADC 和放射性药物边界融合以后，投资人应该怎么看药物技术的真正前沿。

一、共同底层逻辑：识别加杀伤

单抗、ADC 和放射性药物看起来不同，但它们有一个共同底层逻辑：识别加杀伤。普通单抗主要解决识别和功能调节。它找到一个靶点，然后阻断、中和、激活或调动免疫系统。ADC 在识别后加上毒性载荷。抗体负责把药物带到目标细胞附近，载荷负责杀伤。放射性药物则把识别系统和放射性核素结合起来。识别系统可以是小分子、肽、抗体或抗体片段。它负责定位病灶。放射性核素负责诊断成像或治疗杀伤。所以三者的区别，不只是药物形式不同，而是“识别模块”和“杀伤模块”的组合方式不

同。从这个角度看，未来很多药物创新不是从零开始发明一个全新类别，而是在重新组合几个模块：用什么识别？

识别什么靶点？带什么载荷？释放在哪里？杀伤范围多大？正常组织能不能承受？这就是边界融合的本质。

二、从 ADC 到放射性药物：载荷变了，问题没有变

ADC 的载荷通常是强效细胞毒素。放射性治疗药物的载荷，则是放射性核素。看起来差异很大，但核心问题非常相似。

第一，靶点是否适合递送。

不管是毒素还是放射性核素，都需要一个足够好的入口。靶点要在病灶上表达足够高，在正常组织中表达足够低，最好还能带来合适的组织分布。

第二，载荷是否适合该疾病场景。

ADC 的载荷要考虑细胞内释放、旁观者效应、耐药机制。放射性药物则要考虑射线类型、射程、半衰期、能量、组织剂量和安全性。

第三，治疗窗口是否够宽。

无论是毒素还是辐射，真正问题都是：杀伤病灶的剂量，和伤害正常组织的剂量之间，距离够不够大。

第四，药物在体内停留时间是否合适。

抗体太大，可能循环时间长，带来更高背景暴露。小分子或肽清除快，但肿瘤停留可能不足。不同载体有不同药代逻辑。所以，从 ADC 到放射性药物，载荷变了，但药物开发的核心矛盾没有变：如何把强杀伤能力精准送到病灶，并控制正常组织损伤。

三、为什么放射性药物重新受到关注

放射性药物并不是新概念。核医学和放射性治疗已经存在很久。但近几年，它重新成为生物制药前沿，是因为几个条件开始成熟。

第一，靶点选择更清楚了。

过去很多放射性药物的问题，是定位不够精准。现在随着肿瘤生物学、影像技术和靶向配体的发展，能够找到更适合定位的靶点。

第二，配体设计更成熟了。

小分子、肽、抗体、抗体片段都可以成为定位工具。不同载体适合不同组织分布和药代要求。

第三，核素选择更丰富了。

不同核素有不同射线类型、射程和半衰期。诊断用和治疗用可以形成配对逻辑，也就是先看得到，再治得到。

第四，临床验证开始建立信心。

一些成功案例让市场看到，放射性药物不是边缘技术，而可能成为某些肿瘤中的重要治疗方式。

第五，大药企开始重视。

当大药企愿意为放射性药物平台和资产支付高价时，说明这个领域已经从专业小圈子进入主流创新药视野。但重新受到关注，不代表所有放射性药物项目都有价值。越热的领域，越需要拆开看真实壁垒。

四、抗体和放射性药物融合的机会

抗体和放射性药物融合，最直接的逻辑是：抗体负责定位，放射性核素负责杀伤。抗体的优势是识别强、特异性高、靶点空间成熟。很多肿瘤表面

抗原，抗体已经能很好识别。如果把放射性核素连接到抗体或抗体片段上，就有机会把辐射带到病灶附近。但抗体也有问题。完整抗体分子很大，血液循环时间长，组织穿透慢。如果带着放射性核素在体内停留太久，正常组织暴露可能增加。尤其是骨髓、肝脏、肾脏等组织的剂量，需要非常谨慎。所以，抗体不一定总是最好的放射性药物载体。有时候抗体片段、小分子、肽类配体可能更合适，因为它们清除更快、组织分布更有利。

这就是边界融合中的一个核心判断：不是抗体越精准就越好，而是载体、靶点、核素和疾病场景是否匹配。抗体可以提供强识别能力，但放射性药物还需要合适的药代和剂量学。真正好的融合平台，不是把核素接到抗体上，而是能根据不同靶点设计最合适的定位和杀伤系统。

五、诊疗一体化：先看到，再治疗

放射性药物有一个非常特殊的优势：诊疗一体化。有些药物可以先用成像版本观察靶点表达、病灶分布和体内摄取，再用治疗版本进行杀伤。这和传统药物不同。传统药物很多时候只能通过组织检测、血液指标或影像间接判断患者是否适合。放射性药物则有机会直接看到药物是否到达病灶。这对精准医疗很重要。如果一个患者的病灶摄取很高，说明靶点表达和药物定位可能适合治疗。如果摄取很低，说明即使用药，疗效可能有限，或者风险收益不划算。这让患者筛选更有依据，也让临床开发更有反馈。从投资角度看，诊疗一体化可以降低一部分不确定性。它不是保证成功，但它给了药物开发一个更强的传感器。

这也符合本书的资产证据链思路：真正好的药物资产，不只是机制合理，还要能不断用证据减少不确定性。放射性药物的一个重要优势，就是它可以把“是否到达病灶”变成可观察事实。

六、边界融合带来的平台机会

当单抗、ADC 和放射性药物边界融合以后，平台公司的机会也发生变化。过去，抗体平台公司主要证明自己能发现高质量抗体。ADC 平台公司要证明自己能 把抗体、连接子、载荷组合成有效药物。放射性药物平台则要证明自己能选择合适靶点、载体和核素，并处理生产、供应链和临床剂量学问题。未来更强的平台，可能需要横跨这些能力。它要懂靶点生物学。要懂抗体或配体设计。要懂载荷或核素选择。要懂连接和释放机制。要懂药代、组织分布和剂量学。还要懂临床患者筛选和适应症选择。这类平台如果成立，价值会很高。因为它不是只做一个药，而是在建立一套“识别加递送加杀伤”的工程能力。

但平台叙事也最容易被滥用。公司不能只说“我们可以连接任何靶点和任何载荷”。真正的平台必须用多个项目证明：它的设计原则可以重复，失败可以解释，成功可以复制，下一代项目能比上一代更好。

七、投资风险：复杂系统的每一环都可能失败

边界融合听起来很先进，但复杂系统的风险也更高。

第一，靶点可能不够好。

如果病灶表达不够高、正常组织表达太多，后面的载荷再先进也救不了。

第二，载体可能不合适。

抗体、小分子、肽、抗体片段，各自有不同药代和组织分布。选错载体，就会出现疗效不足或毒性过高。

第三，载荷或核素可能不匹配。

杀伤范围、半衰期、释放方式、能量、组织剂量，都必须和疾病场景匹配。

第四，生产和供应链可能成为瓶颈。

ADC 已经比普通抗体复杂，放射性药物还涉及核素生产、运输、半衰期、医院使用条件和放射安全管理。这些不是小问题。

第五，临床路径更复杂。

患者筛选、剂量递增、影像评估、毒性监测、联合用药，都比普通小分子或普通单抗复杂。

第六，商业化能力要求更高。

放射性药物不是简单放进药房就能卖，它需要医疗机构、核医学流程、配送体系和医生教育。所以，边界融合不是低风险机会，而是高壁垒、高复杂度机会。壁垒如果被跨过去，资产价值很高；跨不过去，复杂性本身就是风险。

八、怎样判断边界融合资产的质量

判断单抗、ADC、放射性药物融合类资产，可以问九个问题。

第一，靶点是否有清楚的病灶选择性？这是所有递送类技术的起点。

第二，载体是否适合这个靶点和组织？抗体不一定总是最优，小分子、肽或抗体片段有时更合适。

第三，载荷或核素是否匹配疾病场景？杀伤范围和半衰期不能只看技术先进性，要看组织剂量和安全窗口。

第四，是否能证明药物到达病灶？放射性药物在这方面有天然优势，ADC则需要更多间接证据。

第五，治疗窗口是否真实扩大？不能只看响应率，还要看正常组织毒性和可用剂量。

第六，患者筛选是否明确？如果不知道哪些患者最可能获益，临床开发会很难。

第七，平台是否有可复制能力？一个项目成功不等于平台成立。

第八，生产和供应链是否可控？尤其是放射性药物，这一点非常关键。

第九，大药企为什么愿意买？是买靶点、买临床资产、买平台、买供应链，还是买进入某个新技术领域的门票？

这九个问题，可以帮助投资人避开只看技术名词的陷阱。

九、本章小结：未来不是单一技术，而是模块化组合

单抗、ADC、放射性药物的边界融合，说明一个更大的趋势：生物制药前沿正在从单一技术，走向模块化组合。识别模块可以是抗体、小分子、肽或其他配体。杀伤模块可以是毒素、放射性核素、免疫激活结构，未来也可能是更多复杂载荷。连接模块决定释放和稳定性。影像模块可以帮助看到药物是否到达病灶。临床模块则决定患者筛选、剂量和适应症路径。真正的前沿，不是某一个模块名字先进，而是这些模块能不能组合成一个有治疗窗口、有临床证据、有生产能力、有商业路径的药物资产。这也再次回到本书总命题：四类药物技术不是替代关系，而是并存武器库。

抗体不会因为放射性药物兴起而消失，ADC 也不是普通单抗的终点。它们会互相借用能力，形成新的药物设计方式。未来的大资产，可能不是来自某个孤立技术标签，而是来自一个正确的组合：正确靶点、正确载体、正确载荷、正确患者、正确证据链。下一章会收束第三篇，讨论抗体前沿的投资判断。

第 19 章 抗体前沿的投资判断

抗体技术已经进入一个新阶段。早期判断抗体公司，重点是它能不能发现一个好抗体，能不能识别一个好靶点，能不能把一个清楚机制做成药。现在不够了。因为普通抗体发现能力已经越来越普及，热门靶点也越来越拥挤。如果一家公司只是说“我们有一个抗体平台”“我们能做某个靶点的单抗”，这很难构成高质量投资判断。抗体前沿的真正问题变成：这个公司能不能把抗体设计成一个更复杂、更可控、更有临床价值的药物系统。双抗不是标签，ADC 不是标签，Fc 工程不是标签，条件性激活不是标签，放射性药物融合也不是标签。

这些技术的价值，取决于它们是否解决了真实瓶颈。所以抗体前沿的投资判断，可以压缩成一句话：不要看公司用了多少先进抗体名词，要看它是否把抗体的识别能力，转化成可验证的疗效、安全窗口和临床资产。

一、第一问：它解决的是不是普通单抗解决不了的问题

抗体前沿项目的第一道门槛，是问题本身。如果普通单抗已经能很好解决问题，那么复杂工程未必有必要。双抗、ADC、条件性激活、放射性递送，都比普通单抗更复杂。复杂结构必须带来复杂结构对应的收益。所以要先问：这个项目到底解决了什么普通单抗解决不了的问题？双抗要解决的是单点识别不够、需要两个靶点协同，或者需要把免疫细胞拉近病灶。ADC 要解决的是抗体能识别但杀伤不够，需要把载荷递送到目标细胞附近。Fc 工程要解决的是免疫效应、半衰期、功能强弱不匹配的问题。条件性激活要解决的是正常组织毒性和治疗窗口太窄的问题。

放射性药物融合要解决的是病灶定位和强杀伤之间的组合问题。如果一个项目不能清楚说明它解决了什么真实瓶颈，只是因为技术名词更前沿，那它不是好资产。

金句

投资判断的第一步不是问“技术先进吗”，而是问“它为什么必须这么复杂”。

二、第二问：靶点是不是足够好

无论抗体工程多复杂，靶点仍然是第一层地基。双抗需要好靶点。ADC需要好靶点。放射性药物需要好靶点。条件性激活也需要好靶点。所谓好靶点，不只是“肿瘤上有表达”或“文献里很热门”。不同抗体技术，对靶点的要求不同。普通阻断型抗体，需要靶点有功能驱动意义。ADC需要靶点适合递送，最好有较高表达、内吞能力和相对好的正常组织安全窗口。T cell engager 需要靶点有足够肿瘤选择性，因为一旦把 T 细胞拉过去，正常组织表达会变得更危险。放射性药物需要靶点有良好病灶摄取和正常组织清除特征。

所以，不能用一种靶点评价标准套所有抗体技术。投资人要问：这个靶点适合这个药物形式吗？很多项目失败，不是因为抗体做得不好，而是因为靶点从一开始就不适合这种工程形式。

三、第三问：工程复杂性是否换来了治疗窗口

抗体前沿技术的核心，是治疗窗口工程。治疗窗口就是有效剂量和不可接受毒性之间的距离。普通单抗如果治疗窗口已经够宽，复杂工程未必必要。但很多肿瘤、自免和炎症靶点的问题是：机制有吸引力，毒性也很现

实。靶点在正常组织表达，免疫激活太强，载荷太毒，组织分布不理想，都会让项目卡在治疗窗口上。这时工程化才有价值。双抗要证明它拉近细胞关系后，疗效增加超过毒性增加。ADC 要证明载荷递送后，杀伤更集中，而不是系统性毒性更大。Fc 工程要证明免疫效应被更合理地增强或减弱。条件性激活要证明病灶处更强、正常组织更弱。

放射性药物要证明病灶剂量足够、正常组织剂量可控。如果工程复杂性没有换来治疗窗口的扩大，那它就是负担，不是优势。这句话是判断抗体前沿公司的关键。

四、第四问：平台能力是真平台，还是项目包装

抗体公司很喜欢讲平台。双抗平台、ADC 平台、条件性激活平台、放射性药物平台、抗体发现平台，名字都可以很漂亮。但平台不是 PPT 里的技术模块图。真正的平台，至少要具备三个特征。

第一，设计原则可以复用。

如果一个公司只做成了一个项目，不能说明平台成立。它可能只是运气好、靶点好，或者外部资产好。平台必须证明自己能用同一套设计逻辑，持续产生多个有质量的候选药物。

第二，失败可以解释。

真正的平台不是永不失败，而是失败后能知道为什么失败。是靶点不行、结构不行、连接子不行、剂量不行、患者选择不行，还是临床终点不行。能解释失败，才有迭代能力。

第三，下一代项目要比上一代更好。

平台价值来自学习曲线。如果每个项目都是独立赌博，就不是平台，而是项目集合。所以判断抗体平台公司，不能只看它有多少管线。管线多不等

于平台强。要看管线之间有没有共享的技术逻辑、数据反馈和工程迭代。

五、第五问：临床数据是不是证明了机制，而不只是看到信号

抗体前沿项目早期常常会出现“看到信号”。看到肿瘤缩小，看到生物标志物变化，看到免疫激活，看到影像摄取，看到剂量反应趋势。这些都重要，但还不够。真正有价值的数据，要能证明技术逻辑。双抗的数据，要证明两个结合端的协同关系确实带来疗效。T cell engager 的数据，要证明免疫细胞重定向有效，而且毒性可控。ADC 的数据，要证明递送和载荷系统带来了足够治疗窗口。条件性激活的数据，要证明激活机制在人体里有意义，而不是只在体外成立。放射性药物的数据，要证明病灶摄取、剂量学和临床疗效之间有合理关系。

投资人要警惕一种情况：项目有一点疗效，但不能证明平台逻辑。这类数据可能支持单个项目继续探索，但不能支持高平台估值。真正能提升公司质量的数据，是能同时减少三个不确定性：机制不确定性、临床不确定性、平台不确定性。

六、第六问：安全性是不是被放在资产中心

抗体前沿项目越复杂，安全性越不能后置。双抗和 T cell engager 会带来免疫激活风险。ADC 会带来载荷相关毒性。Fc 工程可能改变免疫效应。条件性激活如果失控，可能仍然伤害正常组织。放射性药物涉及组织剂量、骨髓、肾脏、唾液腺、肝脏等安全问题。所以抗体前沿投资，不能只看疗效曲线，还要看毒性结构。毒性是否可预测？是否可监测？是否可逆？是否可以通过剂量、给药节奏、患者筛选来管理？是否会限制联合用

药？是否会限制适应症扩张？很多药物不是因为没有疗效失败，而是因为疗效和毒性之间没有足够空间。

抗体前沿项目尤其如此。所以安全性不是风险提示里的最后一段，而是资产质量的核心组成部分。

七、第七问：大药企为什么会买它

抗体前沿公司的一个重要退出路径，是被大药企合作、授权或收购。所以投资判断还要问：大药企到底会为什么买它？可能买临床资产。如果一个项目已经在人体验证中显示出明确疗效和可管理安全性，大药企买的是确定性更高的产品机会。可能买平台能力。如果公司证明自己能持续设计双抗、ADC、条件性激活或放射性药物，大药企买的是未来项目生成能力。可能买靶点入口。如果一个靶点很有价值，而公司拥有最领先资产，大药企可能为了进入该疾病空间而购买。可能买技术门票。比如大药企在某个技术方向缺位，为了快速补齐 ADC、放射性药物或双抗能力，愿意支付溢价。

也可能买商业协同。如果大药企已经有相关销售网络、诊疗路径或组合疗法，某个抗体前沿资产放进它体系里价值更高。投资人要分清这些购买理由。如果一家公司既没有强临床资产，也没有可复制平台，也没有独特靶点，还没有大药企必须补齐的能力，那它被高价购买的逻辑就弱。

八、警惕四类抗体前沿融资叙事

第一类叙事：双抗一定比单抗好。不一定。双抗只有在两个结合端产生真实协同时才有价值。否则只是复杂结构。

第二类叙事：ADC 就是精准打击。不完全对。ADC 是精准投毒的尝试，但仍然可能有严重毒性。精准不是无毒，投毒仍然是投毒。

第三类叙事：条件性激活可以解决所有安全问题。不能。它依赖病灶环境和正常组织环境之间有足够差异。如果人体内差异不稳定，平台逻辑就会打折。

第四类叙事：平台能做很多项目，所以平台价值高。项目多不等于平台强。真正的平台价值来自可复制设计、可解释失败、可持续迭代和临床验证。这些叙事都有一个共同点：把技术标签当成资产质量。但技术标签只是入口，资产质量来自证据链。

九、一页纸判断抗体前沿公司的质量

判断一家抗体前沿公司，可以用一页纸问十个问题。

第一，它解决的是普通单抗解决不了的问题吗？

第二，它的靶点是否适合对应技术形式？阻断、递送、T cell engager、ADC、放射性药物，对靶点要求不同。

第三，它的工程复杂性是否换来了治疗窗口扩大？

第四，它的临床数据是否证明了平台机制，而不只是看到一点疗效信号？

第五，它的安全性是否可预测、可监测、可管理？

第六，它的管线之间是否有共享的技术逻辑和迭代路径？

第七，它是否有生产和 CMC 能力？复杂抗体、ADC、放射性药物都不能忽视制造难度。

第八，它的适应症选择是否现实？患者人群、终点、监管路径和临床竞争都要成立。

第九，它和现有疗法相比，差异化在哪里？更有效、更安全、更方便，还是覆盖新患者？

第十，大药企为什么会买它？买产品、买平台、买靶点、买技术门票，还是买商业协同？

这十个问题，比“它是不是双抗 / ADC / 放射性药物平台”更重要。

十、本章小结：抗体前沿的核心，是把识别变成临床资产

抗体技术的底层优势，是识别。但今天的抗体前沿，已经不只是识别。双抗把识别变成细胞关系组织。T cell engager 把识别变成免疫细胞重定向。ADC 把识别变成载荷递送。Fc 工程把识别后的免疫行为变成可调参数。条件性激活把识别和环境选择结合起来。放射性药物融合把识别、成像和杀伤放在同一个系统里。所以，抗体前沿的投资判断，不是判断哪个技术名词最热，而是判断抗体识别能力有没有被转化成真实临床资产。真正好的抗体公司，不只是会做抗体，而是会设计抗体的行为、位置、载荷、效应、安全窗口和证据链。

第三篇到这里结束。它回答的是：单抗没有过时，普通单抗之后，抗体正在从精准识别走向复杂药物系统。下一篇进入入胞技术前沿。那里问题会变成：当药物要进入细胞内部、改变 RNA、基因、细胞和递送系统时，真正的瓶颈在哪里。

第四部分 入胞技术前沿

第 20 章 入胞疗法为什么最难也最有想象力

如果说小分子、多肽和抗体，主要是在细胞外、细胞膜附近、蛋白功能层面做文章，那么入胞疗法要处理的问题更激进：能不能把一个治疗工具真正送进细胞里？不是停在血液里。不是停在组织间隙里。不是只贴在细胞表面。而是进入目标细胞，在细胞内部发挥作用。这个问题一旦成立，药物世界的边界就会被重新打开。因为很多疾病的真正根源，不在细胞表面，而在细胞内部。有些疾病来自错误的 RNA 表达。有些疾病来自异常蛋白的持续生产。有些疾病来自基因突变。有些疾病来自免疫细胞、干细胞、肿瘤细胞的状态被错误地设定。

传统药物可以在这些后果上做调节，但很多时候很难直接处理源头。入胞疗法的想象力，就来自这里。它不是只问“这个蛋白能不能被抑制”，而是问：能不能让细胞不再生产这个蛋白？能不能让细胞生产一个缺失的蛋白？能不能把错误的遗传信息改掉？能不能重新编程一个细胞，让它变成治疗工具？这就是入胞技术最有想象力的地方：它把药物从“调节外部靶点”，推进到“改变细胞内部信息流”。小分子像钥匙，可以进入某些口袋，调节蛋白功能。抗体像识别系统，可以在细胞外精准锁定目标。多肽像信号模拟器，可以重塑代谢和内分泌回路。

而入胞疗法更像把一段指令、一套工具，甚至一个新的细胞程序，送进生命系统内部。这听起来非常强大。但也正因为如此，它极难。第一难，是细胞膜本身就是屏障。细胞不是一个开放容器。细胞膜的存在，本来就是为了选择性地允许某些东西进入，同时把大量外来物质挡在外面。很多入胞疗法的载荷，本身并不适合自然进入细胞。RNA 带电、脆弱，容易被

降解。ASO、siRNA 需要到达特定细胞内部，才能沉默目标 RNA。mRNA 需要进入细胞质，才能被翻译成蛋白。CRISPR、base editing、prime editing 这类编辑工具，不只要进入细胞，还可能要进入细胞核，并且在正确位置发挥作用。

细胞治疗更复杂，很多时候不是把分子送进去，而是把细胞本身改造、扩增、回输，或者未来试图在体内直接重编程免疫细胞。这不是简单的“药物到了血液里”就算成功。对入胞疗法来说，真正的问题通常是连续几问：它到了哪个器官？到了哪一类细胞？进入细胞以后，是停在内体里，还是成功逃逸到细胞质？如果需要进细胞核，它能不能进核？进入以后表达多久、沉默多久、编辑多久？错误进入非目标细胞，会不会带来毒性？剂量提高以后，是疗效先上来，还是免疫反应和安全性问题先上来？这些问题里，任何一环失败，都会让一个看起来很漂亮的技术概念，变成临床上不可用的资产。

第二难，是递送系统往往比载荷本身更决定命运。在入胞时代，很多人容易被载荷吸引。RNA 很酷。基因编辑很酷。mRNA 很酷。体内 CAR-T 很酷。但真正决定资产能不能成立的，常常不是“你要送什么”，而是“你能不能把它送到正确地方”。同一个治疗思想，如果只能送到肝脏，它的适应症空间就是一类。如果能稳定送到肌肉、中枢神经系统、肺、免疫细胞、肿瘤微环境，它的资产空间就完全不同。如果递送效率低，载荷再先进也只是实验室想法。如果递送毒性高，疗效窗口就会被压扁。如果递送不可重复、不可放大、不可生产，商业化也很难成立。

所以入胞疗法有一个很重要的投资判断：不要只看平台公司说自己有什么载荷。要看它到底解决了哪一种递送问题。它是解决肝脏递送？是解决肝外递送？是解决特定免疫细胞递送？是解决局部组织递送？是解决内体逃逸？是解决低剂量高表达？是解决重复给药免疫反应？是解决制造和稳定性？不同问题的价值完全不一样。第三难，是入胞疗法经常涉及更长效、

甚至不可逆的生物学改变。小分子药物很多时候可以停药。多肽药物也可以通过停药、调整剂量来管理。抗体虽然半衰期较长，但总体上仍然是可衰减、可替换的外源药物。但基因编辑、某些细胞治疗、长效 RNA 调控，带来的问题不同。

一旦作用发生，它可能持续很久。这当然是想象力来源：一次治疗可能带来长期改变。但这也是风险来源：如果方向错了，后果也可能更难撤回。因此入胞疗法不能只看“疗效有多强”，还必须看：作用是否可控？是否可逆？是否可剂量化？是否有停药逻辑？是否有长期随访安全数据？是否会引发免疫反应、脱靶效应或非预期表达？第四难，是生产和监管难度更高。一个入胞疗法资产，不只是科学机制成立就够了。它还要能稳定生产。能控制批间差异。能证明载体、载荷、杂质、免疫原性、表达水平、编辑效率、脱靶风险都在可接受范围内。

如果是细胞治疗，还要处理细胞来源、改造、扩增、活性、持久性、冷链、回输流程、医院端操作等问题。如果是病毒载体，还要考虑容量、免疫反应、剂量、安全边界。如果是 LNP 或其他非病毒递送系统，还要考虑粒径、组成、稳定性、组织分布、重复给药和规模化生产。这些问题不性感，但它们决定一个技术平台能不能从论文走到药品。这也是为什么入胞疗法公司很容易出现两种极端误判。

第一种误判，是过度兴奋。看到 RNA、LNP、CRISPR、体内细胞治疗，就觉得这是未来，所有疾病都可以被重写。这种看法忽略了递送、剂量、安全、组织特异性、制造和监管的现实约束。

第二种误判，是过度否定。因为入胞疗法难，就认为它太远、太复杂、不值得看。这种看法又忽略了一个事实：只要某个递送瓶颈被真实突破，资产空间会突然打开。很多过去不能成药的疾病机制，会因为一种新的入胞能力，变成可开发资产。所以更稳的判断不是问：入胞疗法是不是未来？而是问：这个具体平台，解决了哪一个真实瓶颈？它能进入什么组织？能

进入什么细胞？进入后能不能释放载荷？载荷是否足够有效？安全窗口够不够？生产是否可放大？临床数据有没有证明技术概念，而不是只证明动物模型漂亮？这些问题比“这是第几代技术”更重要。入胞疗法的想象力，可以分成四层。

第一层，是 RNA 层。通过 siRNA、ASO 等方式，减少某个有害蛋白的生产；或者通过 mRNA，让细胞临时生产某种有用蛋白。

第二层，是基因层。通过基因编辑、碱基编辑、prime editing 等工具，试图直接修改遗传信息。

第三层，是细胞状态层。通过细胞治疗或体内重编程，让免疫细胞、干细胞或其他细胞获得新的功能。

第四层，是递送系统层。谁能更好地把工具送进正确细胞，谁就可能扩大整个技术时代的边界。这四层不是互相替代，而是互相支撑。从投资角度看，入胞疗法最重要的一点是：

金句

它经常不是单一产品逻辑，而是平台能力逻辑。

一个小分子公司，可能围绕一个靶点、一个化合物、一个适应症建立价值。一个抗体或 ADC 公司，也可以围绕某个靶点和载荷组合建立资产。但入胞技术公司常常会说：我有一个平台，这个平台可以把一类载荷送进一类细胞，从而打开多个适应症。这个说法可能是真的，也可能只是故事。判断关键在于：第一个临床资产有没有证明平台能力？第二个资产能不能复用同一套递送逻辑？不同适应症之间，是同一个技术能力的扩展，还是每次都要重新发明一次？平台的价值，不在于 PPT 上能列多少疾病，而在于已经被验证的能力能否复制。

因此，入胞疗法既不能被当成万能钥匙，也不能被当成遥远幻想。它是最难的一类技术，因为它要跨越细胞膜、组织分布、免疫系统、递送效率、长期安全、制造放大和监管证明。它也是最有想象力的一类技术，因为它让药物不再只是调节表面现象，而有机会处理 RNA、基因和细胞程序这些更深层的疾病来源。这一篇后面几章，就围绕这条主线展开：siRNA / ASO 如何从肝脏沉默走向更广泛的组织？mRNA / LNP 在疫苗之后还能做什么？CRISPR、base editing、prime editing 之间，真正的能力差异在哪里？

细胞治疗如何从体外 CAR-T 走向体内 CAR-T？递送系统为什么可能成为入胞时代真正的护城河？最后再回到投资判断：什么样的入胞技术公司，是科学资产；什么样只是概念公司。这一章的结论很简单：入胞疗法难，不是因为概念复杂，而是因为它要把治疗工具送过生命系统最重要的边界。入胞疗法有想象力，也不是因为它听起来前沿，而是因为一旦进入细胞这件事被可靠解决，药物可以开始处理过去很难处理的疾病源头。所以，入胞技术的核心判断不是“它是不是未来”，而是：它有没有真实、可复制、可临床验证的入胞能力。

没有这个能力，再先进的载荷也只是故事。有了这个能力，未来资产才真正开始出现。

第 21 章 siRNA / ASO：沉默基因，从肝脏走向肝外

如果说小分子是在蛋白功能层面做调节，抗体是在细胞外和膜表面做识别，多肽是在生理信号层面做模拟，那么 siRNA 和 ASO 做的是另一件事：它们不一定等蛋白被生产出来以后再处理。它们试图在 RNA 层面，把某个有害蛋白的生产先降下来。这就是“沉默基因”的基本想象力。严格说，很多时候沉默的不是 DNA 本身，而是 RNA 表达。基因还在，但它向蛋白输出的那条信息链被压低了。

一、siRNA 和 ASO 的共同点：都在 RNA 层面动手

siRNA 和 ASO 不是同一种技术，但它们在投资理解上有一个共同点：它们都把药物作用层级推到了 RNA。siRNA 通常利用细胞内天然的 RNA 干扰机制，引导复合体识别并降解目标 mRNA，从而减少目标蛋白表达。ASO 则是通过一段人工设计的寡核苷酸，与目标 RNA 结合，可能触发 RNA 降解，也可能改变剪接，或者调节 RNA 的功能。两者机制不同，但核心判断类似：目标 RNA 是否明确？序列设计是否足够特异？沉默深度是否足够？作用时间是否合适？递送是否能到达目标组织？安全性是否支持长期或重复使用？

二、为什么肝脏先成功

siRNA / ASO 这类技术最早真正跑出来的重要战场，是肝脏。原因不是肝脏疾病最容易，也不是肝脏靶点最简单，而是肝脏在递送上有天然优势。肝脏本来就是血液循环、代谢、蛋白生产和物质清除的重要器官。很多药物、脂质颗粒、寡核苷酸或偶联分子进入体内后，肝脏会成为重要分布位置。更关键的是，行业逐渐找到了一些能让药物更有效进入肝细胞的递送策略。这让 RNA 沉默技术第一次从概念，变成一批真实药物资产。所以，肝脏成功不是偶然。它说明：当递送问题被部分解决，RNA 层面的药物设计就能释放价值。

三、沉默基因不是越深越好

这里也有一个常见误判：以为沉默越深，药物越好。不一定。如果目标蛋白是明确有害的，深度沉默可能带来强疗效。但人体里的蛋白很少只有一个作用。很多蛋白在疾病路径中有坏的一面，也可能在正常生理中有必要功能。沉默太浅，疗效不够。沉默太深，可能带来 on-target 毒性。沉默太久，副作用出现后不容易快速撤回。沉默波动太大，疗效和安全性都不稳定。所以 RNA 药物的关键不是“能不能把表达打到最低”，而是能不能把目标表达压到一个治疗窗口里。

四、从肝脏走向肝外，为什么难

siRNA / ASO 下一阶段的想象力，来自肝外。因为人体绝大多数疾病，并不只发生在肝脏。神经系统疾病、肌肉疾病、肺部疾病、免疫疾病、眼科疾病、肿瘤和许多罕见病，都可能有 RNA 层面的干预机会。如果 RNA 药物只能主要在肝脏发挥作用，它的价值很大，但边界仍然有限。如果它

能稳定进入肝外组织，资产空间就会明显扩大。但肝外递送非常难。不同组织的屏障完全不同。中枢神经系统有血脑屏障。肌肉组织分布广，递送剂量和覆盖率是问题。肺部有局部递送机会，但也有黏液、免疫和刺激风险。免疫细胞在血液和组织中动态迁移，不容易精准递送。

肿瘤组织异质性强，血管和微环境复杂。所以“肝外”不是一个方向，而是一堆完全不同的递送难题。

五、ASO 的特殊价值：不只是沉默，也可以改写剪接

ASO 和 siRNA 相比，有一个重要差异：ASO 不只是可以降低 RNA，也可以通过调节剪接来改变 RNA 产物。这对某些遗传病尤其重要。有些疾病不是简单因为一个蛋白太多，而是因为 RNA 剪接错误，导致蛋白缺失、异常或功能不足。如果 ASO 能改变剪接，让细胞产生更有功能的蛋白版本，它就不是单纯“关掉”一个基因，而是在 RNA 加工层面做修正。这类机制让 ASO 在某些罕见病和神经肌肉疾病中有特殊意义。但同样，机制漂亮不等于资产成立。仍然要看递送、表达恢复程度、给药方式、长期安全、患者分层和真实临床获益。

六、RNA 药物的安全性，不能只看脱靶

很多人讨论 siRNA / ASO 安全性时，会先想到脱靶。这是重要问题。如果序列设计不够精准，药物可能影响非目标 RNA，引发非预期效应。但安全性不止脱靶。还包括免疫刺激。包括肝肾毒性。包括局部给药反应。包括长期沉默目标本身带来的 on-target 风险。包括递送系统本身的毒性。包括重复给药后的耐受性和免疫反应。所以 RNA 药物的安全判断，

要分清几层：序列风险、化学修饰风险、递送风险、目标生物学风险和长期使用风险。

七、投资判断：看三个匹配

判断 siRNA / ASO 公司，我会优先看三个匹配。第一个匹配：靶点和疾病是否匹配。目标 RNA 对疾病是不是因果驱动？降低它是否有明确临床意义？有没有人类遗传学、自然突变、疾病机制或临床证据支持？如果靶点因果性弱，RNA 技术再先进也救不了项目。第二个匹配：组织和递送是否匹配。目标 RNA 在哪里表达？疾病关键组织在哪里？公司的递送能力能不能到那里？如果目标在中枢，但递送主要到肝脏，这就是错配。如果目标在肌肉，但药物只能做到局部或低覆盖，也要谨慎。第三个匹配：沉默程度和安全窗口是否匹配。

疾病需要多深的沉默？长期沉默是否安全？剂量是否可调？停药是否可恢复？这三个匹配，比“这是 siRNA 公司还是 ASO 公司”更重要。

八、从平台故事到资产证据

RNA 平台公司很容易讲平台故事。因为理论上，只要知道目标 RNA 序列，就可以设计新的候选药。这让平台看起来扩展性很强。但投资人要问：这个扩展性是否已经被证据证明？同一个递送系统，能不能产生多个候选药？同一类组织里，能不能重复验证沉默效果？不同靶点之间，是否共享设计和递送逻辑？失败项目能不能反向改进平台？临床数据有没有证明平台，而不只是证明一个偶然项目？

金句

真正的平台价值，不是“能设计很多序列”，而是“能反复把序列变成临床可用药物”。

九、本章小结：RNA 药物的核心，不是序列，而是可递送的沉默能力

siRNA / ASO 打开了一个重要方向：在 RNA 层面调节疾病机制。它们让药物不必总是在蛋白生成以后再干预，而可以提前降低有害蛋白表达，或者改变 RNA 加工方式。这让很多过去难以用小分子或抗体处理的靶点，变得有机会成为药物资产。但这类技术的真正瓶颈，不只是设计序列。序列可以设计，药物不一定能到。能到肝脏，不等于能到中枢。能降低 RNA，不等于有治疗窗口。能在一个靶点成功，不等于平台可以横扫所有疾病。所以，RNA 药物的投资判断要回到一句话：它有没有真实、可复制、可临床验证的可递送沉默能力。这才是 siRNA / ASO 从肝脏走向肝外、从机制走向资产的关键。

第 22 章 mRNA / LNP：疫苗之后还能做什么

mRNA 技术真正被全世界认识，是因为疫苗。这很自然。疫情把 mRNA 疫苗推到了历史中心，也让市场第一次大规模看到：一段人工设计的 mRNA，可以通过递送系统进入人体细胞，让细胞短暂生产某种蛋白，从而激发免疫反应。但如果只把 mRNA 理解为疫苗技术，就低估了它。mRNA 更底层的意义，是一种“临时指令药物”。它不是直接给人体一个蛋白。它是给细胞一段可翻译的信息，让细胞自己生产目标蛋白。

一、mRNA 的本质：短期表达，而不是永久改变

mRNA 和基因编辑最大的区别，是作用时间。基因编辑试图改变 DNA 层面的信息。mRNA 不改变 DNA。它只是进入细胞质，被核糖体翻译成蛋白，然后逐渐降解。这让 mRNA 有一个很重要的特点：它更适合短期、可衰减、可重复的表达。这既是优势，也是限制。优势是安全边界相对清楚。它不需要永久改写基因，表达会随时间下降，理论上更可控。限制是，如果一个疾病需要长期稳定表达，mRNA 可能需要重复给药；而重复给药又会带来递送、免疫反应、成本和依从性问题。

二、LNP 的意义：mRNA 成功，首先是递送成功

mRNA 本身很脆弱。它容易被降解，也不容易自然进入细胞。如果没有递送系统，mRNA 很难成为药物。LNP，也就是脂质纳米颗粒，是 mRNA 药物真正走出来的重要原因之一。它的作用不是简单“包一层

壳”。它要保护 mRNA，不让它在体内太快降解。它要帮助 mRNA 到达某些组织。它要促进细胞摄取。它还要帮助 mRNA 从内体里逃逸出来，进入细胞质被翻译。任何一个环节效率不够，mRNA 表达都会下降。

三、疫苗之后的第一条路：传染病疫苗扩展

mRNA 最自然的扩展，还是疫苗。传染病疫苗的逻辑相对清楚：让人体短期表达抗原，引导免疫系统识别它，产生保护性免疫。mRNA 的优势是设计速度快、生产平台化程度高、可以根据病毒变异快速调整序列。这在突发传染病里尤其有价值。但传染病疫苗不是只看速度。真正要看的是：保护效果是否足够强？免疫持久性如何？是否需要频繁加强？安全性和反应原性是否可接受？生产、冷链、配送和支付是否支持大规模使用？如果一个 mRNA 疫苗只是设计快，但保护时间短、反应强、商业需求不稳定，它的资产质量仍然有限。

四、第二条路：肿瘤疫苗

mRNA 的另一个重要方向，是肿瘤疫苗。肿瘤疫苗的核心逻辑，是让免疫系统识别肿瘤相关抗原或新抗原，从而发动更精准的抗肿瘤免疫反应。mRNA 在这里有一个天然吸引力：它可以快速编码多个抗原，也可以根据患者肿瘤突变定制个体化疫苗。这听起来非常有想象力。但难点也很大。肿瘤不是普通病毒。病毒抗原通常更像外来物，免疫系统更容易识别。肿瘤来自自身细胞，免疫耐受、肿瘤微环境抑制、抗原异质性、免疫逃逸都会影响疗效。所以肿瘤 mRNA 疫苗不能只看“能不能编码抗原”，而要看能不能真正改变免疫系统和肿瘤之间的关系。

五、第三条路：蛋白替代与治疗性蛋白表达

mRNA 还可以用于治疗性蛋白表达。如果一个疾病缺少某个蛋白，传统思路可能是直接给蛋白，或者用基因疗法让身体长期表达。mRNA 提供了第三种可能：临时让细胞生产这个蛋白。这在某些场景可能有价值。比如需要短期表达某种修复蛋白、免疫因子、酶、抗体样分子或局部治疗蛋白。但这条路比疫苗更难。因为疫苗只需要抗原表达到足够激发免疫反应，治疗性蛋白表达则要达到更严格的剂量、组织、时间和功能要求。表达太低，没有疗效。表达太高，可能有毒性。表达位置不对，也可能无效或危险。

六、第四条路：作为基因编辑工具的载体

mRNA 还有一个非常重要的用途：表达基因编辑工具。比如某些编辑器可以用 mRNA 形式进入细胞，短期表达编辑蛋白，完成编辑后逐渐消失。这个逻辑有优势。如果编辑器长期存在，脱靶风险可能增加。如果编辑器只是短期表达，理论上可以降低长期暴露带来的风险。所以 mRNA 可以成为基因编辑的一种“临时工具载体”。它不是最终治疗指令，而是让细胞短暂生产一个编辑工具。这把 mRNA 和 CRISPR、base editing、prime editing 等技术连接起来。

七、mRNA / LNP 平台公司的核心风险

mRNA / LNP 公司最容易讲平台故事。因为 mRNA 序列可以快速替换，生产工艺也有一定平台化潜力。今天做疫苗，明天做肿瘤疫苗，后天做蛋白替代，再往后做基因编辑工具递送。这个故事有真实基础，但不能直接等同于平台价值。投资人要问：同一套 LNP 能不能支持不同应用？不同

应用需要的组织分布是否一样？疫苗需要的免疫刺激，和治疗性蛋白需要的低炎症表达，是不是矛盾？表达强度、持续时间、重复给药、安全窗口，在不同适应症里是否都成立？生产平台能否跨产品复用？监管经验能否迁移？如果每换一个适应症，递送系统、剂量、安全和生产都要重新解决，那平台外推就没有看起来那么强。

八、投资判断：不要把疫苗成功直接外推到所有 mRNA 应用

mRNA 疫苗的成功非常重要。它证明了 mRNA 可以大规模生产，可以通过 LNP 递送，可以在人体内表达蛋白，可以产生临床有效的免疫反应。但这不等于所有 mRNA 应用都已经被验证。疫苗成功验证的是一类场景。治疗性蛋白表达是另一类场景。肿瘤疫苗是另一类场景。基因编辑工具递送又是另一类场景。它们对组织分布、表达量、表达时间、免疫反应、重复给药、安全窗口和临床终点的要求完全不同。所以，不能把“mRNA 疫苗成功”直接当成“mRNA 平台所有方向都成功”。

九、本章小结：mRNA 的未来，不在于“能写指令”，而在于“能把指令送对地方”

mRNA 的底层意义，是把一段临时蛋白生产指令送进细胞。疫苗证明了这条路可以成立。但疫苗之后，mRNA 还能做什么，取决于递送系统能否支持更复杂的治疗场景。传染病疫苗，是最自然的扩展。肿瘤疫苗，需要证明免疫反应能变成临床获益。治疗性蛋白表达，需要解决剂量、组织、表达时间和重复给药。基因编辑工具递送，需要和编辑效率、脱靶、安全窗口一起判断。所以 mRNA / LNP 的核心不是“mRNA 可以编码任何蛋白”。这句话只说明想象力。真正决定资产质量的是：它能不能把正

确指令，在正确时间，送到正确细胞，并产生可控、可重复、可临床验证的表达。这才是 mRNA 从疫苗时代走向治疗时代的关键。

第 23 章 CRISPR、base editing、prime editing：从剪刀到编辑器

如果说 siRNA 和 ASO 是在 RNA 层面调节表达，mRNA 是临时给细胞一段新的指令，那么基因编辑进一步往里走了一层：它试图直接改写 DNA 层面的信息。这就是基因编辑最有想象力的地方。它不是每天吃药压住一个通路，也不是每隔几周打一针补充一个信号，而是希望通过一次或少数几次干预，让细胞里的遗传指令发生持久改变。但这也是它最危险、最难评估的地方。因为药物越接近生命系统的底层代码，安全要求就越高。小分子打错靶，通常还有停药、代谢、撤药的空间；抗体副作用严重，至少还可以中止给药；RNA 药物多数有时间窗口，会逐渐降解。但基因编辑一旦在目标细胞里完成改变，就不再只是“药物暴露”的问题，而变成“细胞未来如何运行”的问题。

所以，基因编辑不是更高级的小分子，也不是更强的抗体。它是一类完全不同的资产。它的关键问题不是：能不能编辑？而是：能不能只编辑该编辑的地方？能不能只编辑该编辑的细胞？能不能达到足够治疗效果？能不能把错误编辑控制在可接受范围内？能不能让监管机构、医生和患者相信这个改变值得承担？这几个问题没有回答清楚，基因编辑再漂亮，也只是技术展示。

一、CRISPR：第一代“剪刀”为什么革命性，但也粗糙

CRISPR 最初让整个医药行业震动，是因为它提供了一把相对容易编程的分子剪刀。传统药物大多是在蛋白层面工作。蛋白已经表达出来了，药物

再去抑制、激活、阻断或清除它。CRISPR 的想法更底层：如果某个基因本身有问题，或者某个基因表达出来的蛋白造成疾病，为什么不直接在 DNA 层面处理？经典 CRISPR 系统大致可以理解为两部分：一部分负责识别位置；一部分负责切开 DNA。识别位置靠向导 RNA，把编辑系统带到目标基因附近；切割工具通常是 Cas 蛋白，在 DNA 上制造双链断裂。之后，细胞会启动自己的 DNA 修复机制。

这个机制很强，也很危险。强在于，它可以非常有效地破坏某个基因。例如，如果某个疾病机制来自一个有害蛋白，直接敲掉相关基因，理论上就可以让这个有害蛋白不再产生。对于某些疾病，这比长期抑制蛋白更直接。危险在于，双链断裂不是一个温柔动作。DNA 被切开以后，细胞怎样修复，并不完全由药物设计者决定。修复过程中可能产生插入、缺失、重排，甚至在极端情况下出现染色体层面的异常。所以 CRISPR 像剪刀。剪刀的好处是明确、强力、有效。剪刀的问题是：剪开以后，缝得怎么样，不完全在你手里。这就是为什么第一代 CRISPR 最适合的场景，往往不是所有遗传病，而是那些“敲掉一个基因就能产生治疗价值”的疾病。

例如某些疾病并不需要精确修复一个突变，只需要关闭某个有害通路，或者让一个保护性机制被重新打开。这种情况下，CRISPR 的强力敲除反而是优势。投资上看，CRISPR 公司最容易让人兴奋，但也最容易被误读。很多人看到“可以编辑基因”，就直接跳到“可以治疗所有遗传病”。这是危险的。真正的问题是：这个疾病到底需要哪一种编辑？如果只是敲除，CRISPR nuclease 可能足够好。如果需要精确改一个碱基，普通 CRISPR 剪刀就未必是最优解。如果需要插入一段复杂序列，问题又会变得更难。基因编辑不是一个单一能力，而是一组不同工具。

二、base editing：从剪断 DNA 到改一个字母

Base editing 的出现，是因为第一代 CRISPR 的双链断裂太粗。如果疾病原因只是 DNA 里的一个字母错了，理论上最理想的办法不是剪开整段 DNA，让细胞自己修，而是直接把那个错误字母改成正确字母。这就是 base editing 的基本想象。它不是传统意义上把 DNA 剪断，而是利用经过改造的编辑系统，在特定窗口内把一种碱基转换成另一种碱基。可以粗略理解为：CRISPR 负责带路，编辑酶负责改字母。这一步非常重要。因为它把基因编辑从“剪刀”推进到“铅笔”。剪刀是切开，然后依赖修复。铅笔是找到一个位置，改掉一个字母。

金句

这看起来更精细，也确实解决了部分双链断裂相关风险。但 base editing 并不等于没有风险，也不等于可以随便改。

它有几个核心限制。

第一，它只能做特定类型的碱基转换。不是任何突变都能用 base editing 解决。疾病突变是否落在可编辑类型里，是第一道筛选。

第二，它有编辑窗口。编辑系统到达目标位置后，能修改的是一段窗口里的碱基，而不是无限精确地只改一个点。如果窗口里还有其他相似碱基，可能出现旁观者编辑。

第三，它仍然有脱靶问题。虽然不一定造成双链断裂，但错误位置的碱基改变同样可能有后果。

第四，它的递送更复杂。编辑器本身通常比普通小分子、普通 RNA 药物复杂得多，如何进入目标组织、目标细胞、细胞核，本身就是大问题。

所以 base editing 的投资判断不能只听一句“比 CRISPR 更安全”。正确问题是：这个疾病是不是由明确点突变驱动？这个点突变是不是 base editor 能处理的类型？目标细胞能不能被有效递送？需要编辑多少比例的细胞才有临床意义？旁观者编辑和脱靶编辑是否可接受？有没有人体数据，而不仅是动物模型里的漂亮数字？如果这些问题都能回答，base editing 会非常有力量。但如果只是说“无双链断裂，所以更安全”，那还不够。医药投资里，“更安全”必须变成具体安全数据，而不是机制口号。

三、prime editing：更像“搜索替换”，但复杂度也更高

Prime editing 试图再往前走一步。如果 base editing 只是改某几类字母，prime editing 的目标更大：希望能更灵活地完成替换、插入、删除等多种编辑。所以它常被形容为更接近“搜索替换”的编辑器。这当然很有想象力。如果一个技术不仅能敲掉基因，也不仅能改某一类碱基，而是能在目标位置做更广泛、更精确的修改，那么它理论上可以覆盖更多遗传疾病。但医药行业里，“理论上更广”经常意味着“工程上更难”。Prime editing 的系统更复杂。它不仅要把编辑器送进细胞，还要把编辑模板和相关组件一起送到正确位置，并且让整个编辑过程以足够效率完成。

复杂度提高以后，几个问题会同时变难：递送难度更高；编辑效率可能更低；细胞类型差异更大；制造和质控更复杂；安全评估更难；临床转化时间更长。这不是说 prime editing 没价值。恰恰相反，它可能是基因编辑长期最重要的方向之一。但它的投资价值需要非常克制地看。越是平台故事宏大，越要问第一批临床资产在哪里。一个 prime editing 公司如果只展示“理论上可以编辑很多突变”，还不能证明它是高质量平台。它必须

拿出一个具体疾病、一个具体编辑、一个具体组织、一个可递送系统、一个可测量终点，证明这套技术能在人体里稳定工作。

技术空间很大，不等于公司价值一定很大。真正有价值的平台，不是论文里能画出很多可能性，而是能反复把可能性变成临床资产。

四、体外编辑和体内编辑，是两种完全不同的风险结构

基因编辑还必须区分体外编辑和体内编辑。体外编辑，是把细胞从人体里取出来，在体外完成编辑、扩增、质控，然后再输回患者体内。这种方式复杂、昂贵、制造成本高，但它有一个重要优势：可控性相对更强。你可以在细胞回输前检测编辑效果，筛查部分异常，评估细胞质量。这不等于是没有风险，但至少多了一层质控。体内编辑则完全不同。体内编辑是把编辑系统直接送进人体，让它在患者体内找到目标细胞并完成编辑。这才是很多人心中真正有想象力的基因编辑药物：一次给药，直接在体内修正疾病机制。如果成功，它的商业化潜力、患者可及性和治疗范式都会完全不同。

但体内编辑的风险也更高。因为你不能把已经编辑过的细胞拿出来检查。你必须在给药前就相信递送系统、组织选择性、编辑器精度、安全窗口和剂量设计。这对证据要求极高。体内编辑的核心不是“编辑器多先进”，而是：它会去哪里？它会进入哪些细胞？它在目标细胞里编辑多少？它在非目标细胞里编辑多少？它停留多久？它会不会引发免疫反应？它造成的改变能不能被长期追踪？所以，同样叫基因编辑，体外和体内不是同一种资产。体外更像高度复杂的细胞产品。体内更像递送系统、编辑器和疾病生物学的综合工程。投资时不能把二者混在一起看。

五、递送仍然是基因编辑的真实护城河

所有基因编辑技术最后都会回到同一个问题：怎么送进去。这和上一章 mRNA / LNP 的问题高度相关，但基因编辑更难。因为编辑系统通常更大、更复杂，而且很多编辑需要进入细胞核。你不仅要把东西送进组织，还要送进细胞，逃出内体，进入正确亚细胞位置，并保持足够时间完成编辑。现在行业里常见的递送方式包括病毒载体、LNP、其他非病毒递送系统，以及体外细胞处理方法。每一种都有自己的优势和代价。病毒载体的优势是递送效率较高，某些组织经验较多；问题是载荷容量、免疫反应、长期安全性和重复给药限制。

LNP 的优势是可工程化、生产经验逐渐增加，肝脏递送尤其成熟；问题是肝外递送、细胞类型选择性、重复给药耐受性和炎症反应。体外编辑的优势是质控较强；问题是制造复杂、成本高、适应症范围受限。所以，一家基因编辑公司的真正护城河，往往不只是编辑器本身。编辑器当然重要，但如果大家都能获得类似编辑器，差异就会转移到递送、靶组织、制造、临床路径和安全数据库上。谁能把编辑系统反复送到目标细胞，谁才可能拥有真正平台价值。这也是为什么“我们有一个更好的 editor”不一定足够。投资者要追问：这个 editor 送得进去吗？

送进去以后表达多久？编辑效率够不够？安全窗口够不够？这个递送方法能不能复用到第二个、第三个项目？还是只是在一个特殊适应症里勉强成立？平台公司的价值，不在于它声称能编辑很多东西，而在于它能不能把“编辑能力 + 递送能力 + 临床证据”复制到多个真实疾病。

六、基因编辑资产的判断框架

判断 CRISPR、base editing、prime editing 公司，可以用一组非常朴素的问题。

第一，疾病机制是否清楚？

如果疾病不是由明确基因机制驱动，或者编辑某个基因与临床改善之间的关系不清楚，技术再先进也很难变成药。

第二，具体编辑动作是什么？

是敲除？是修正点突变？是插入？是调节表达？不同动作对应不同工具，不能只说“基因编辑”。

第三，目标细胞是否可达？

肝脏、血液细胞、眼部、局部组织和中枢神经系统，递送难度完全不同。目标组织越难进入，平台故事越需要临床证据支持。

第四，需要多少编辑率才有效？

有些疾病只要编辑一部分细胞就可能产生效果，有些疾病需要很高比例的细胞被编辑。后者难度大得多。

第五，错误编辑的容忍度有多低？

如果目标组织是长期存活细胞，或者错误编辑可能引发严重后果，安全门槛会极高。持久疗效和持久风险是同一枚硬币的两面。

第六，临床证据到了哪一层？

动物数据、体外细胞数据、人体 biomarker、人体功能终点、真实临床获益，是完全不同的证据等级。基因编辑尤其不能把动物数据直接外推成人体疗效。

第七，平台是否真的可复制？

一个项目成功，可能说明一个资产好；多个项目在不同疾病、不同组织、不同编辑类型上逐步成功，才说明平台可能成立。这套问题，比“CRISPR 是不是未来”“base editing 是不是更安全”“prime editing 是不是万能”更有用。因为投资判断不是判断概念大小，而是判断概念能不能穿过临床现实。

七、从剪刀到编辑器，不是线性替代关系

很多技术叙事喜欢说：CRISPR 是第一代，base editing 是第二代，prime editing 是第三代，所以后一代会替代前一代。这又是一个容易误导投资者的线性叙事。真实世界不是这样。如果疾病只需要敲除一个基因，CRISPR nuclease 可能是最简单、最高效的工具。如果疾病来自某类特定突变，base editing 可能更合适。如果疾病需要更复杂、更精确的改写，prime editing 才可能有优势。工具不是越新越好，而是越适配越好。这和整本书的主线一致：四类药物技术不是替代关系，而是并存武器库。即使在基因编辑内部，剪刀、铅笔、搜索替换，也不是简单替代关系。

投资者真正要判断的是：这个疾病需要哪种工具？这个工具是否已经足够成熟？这个公司是否拥有把工具变成药物的完整能力？如果答案清楚，基因编辑可以成为极高质量资产。如果答案模糊，所谓平台可能只是一个宏大技术故事。基因编辑的未来很大，但它不会平均分给所有基因编辑公司。它会分给那些真正解决了编辑、递送、安全、制造和临床验证闭环的公司。从剪刀到编辑器，是技术精度的进化。但从技术到药物资产，靠的不是精度这个词，而是精度能否被送达、被控制、被验证，并最终给患者带来可衡量的临床获益。

第 24 章 细胞治疗：从体外 CAR-T 到体内 CAR-T

如果说基因编辑是在细胞内部改写代码，那么细胞治疗更进一步：它不是只把一个分子送进身体，而是把一个被设计过的活细胞变成药物。这是现代药物技术里非常特殊的一类。小分子是化学实体。多肽是生物信号片段。抗体是识别和调节工具。RNA、mRNA、基因编辑是进入细胞内部改变表达或遗传信息。而细胞治疗，是直接把细胞本身变成治疗系统。这也是为什么细胞治疗的想象力很大。一个细胞不是一个静态分子。它会感知环境，会迁移，会扩增，会分泌因子，会杀伤目标，也会在体内存活一段时间。理论上，如果能把细胞设计好，它就不只是“药物”，而是一个可以进入人体、识别病灶、执行任务的活系统。

但这也是细胞治疗最难的地方。因为活系统不容易控制。一个小分子坏了，问题通常是药效不足、毒性太强、代谢不好。一个细胞治疗产品坏了，问题可能是制造失败、扩增失败、回输失败、体内失控、免疫过激、疗效不持久，或者患者本身细胞质量太差。所以，细胞治疗不是简单的“更强药物”。它是一套从细胞来源、工程改造、制造流程、质量控制、临床管理到商业化交付的复杂系统。

一、CAR-T 为什么首先在血液肿瘤里成功

细胞治疗里最有代表性的技术，是 CAR-T。CAR-T 的基本思路并不复杂：把患者或供者的 T 细胞取出来，给它装上一个人工设计的受体，让它能识别肿瘤细胞表面的特定抗原，然后再把这些被改造过的 T 细胞输回患者体内。这个人工受体就是 CAR，嵌合抗原受体。它把两件事接在一

起：一端负责识别肿瘤；一端负责激活 T 细胞。这样，T 细胞就不再完全依赖原来自然免疫识别方式，而是被重新编程，去寻找并杀伤表达特定抗原的细胞。CAR-T 在某些血液肿瘤里取得巨大成功，不是偶然。血液肿瘤有几个特点适合 CAR-T。

第一，目标细胞更容易接触。血液系统不像实体瘤那样有复杂的组织屏障和肿瘤微环境。CAR-T 细胞进入体内后，更容易遇到目标细胞。

第二，某些靶点更清楚。例如 B 细胞相关肿瘤中的 CD19、BCMA 等靶点，使 CAR-T 有明确攻击对象。

第三，杀伤目标和临床效果之间的关系更直接。清除恶性 B 细胞或浆细胞相关肿瘤细胞，可以比较直接地转化为缓解。

第四，部分正常细胞损失可以被临床管理。比如清除 CD19 阳性 B 细胞会带来免疫问题，但在某些重症血液肿瘤患者中，这个代价可以被接受和管理。

这说明一个重要原则：细胞治疗的成功，不只是因为技术强，而是因为疾病场景适配。CAR-T 在血液肿瘤成功，不代表它天然适合所有肿瘤，也不代表它可以轻松复制到自身免疫、实体瘤或其他疾病。

二、实体瘤为什么更难

CAR-T 进入实体瘤以后，难度明显上升。

金句

原因不是 T 细胞不强，而是实体瘤环境复杂得多。

第一，靶点更难找。

血液肿瘤中，一些靶点相对集中、相对清楚；实体瘤中，肿瘤细胞和正常组织之间的差异往往没那么干净。如果靶点也在正常组织表达，CAR-T

就可能攻击正常细胞。

第二，实体瘤有物理屏障。

CAR-T 细胞需要从血液进入肿瘤组织，再穿过复杂的基质和组织结构，真正接触肿瘤细胞。这比在血液系统里寻找目标难得多。

第三，肿瘤微环境会抑制免疫。

实体瘤周围常常存在缺氧、免疫抑制细胞、抑制性因子和代谢压力。即使 CAR-T 细胞进入肿瘤，也可能很快疲惫、失活或无法持续杀伤。

第四，肿瘤异质性更强。

不是所有肿瘤细胞都表达同一个靶点。CAR-T 杀掉一部分细胞后，靶点阴性的细胞可能逃逸，最后导致复发。所以实体瘤 CAR-T 不是简单地把血液肿瘤经验复制过去。它需要解决靶点、浸润、微环境、持久性和逃逸问题。这也是为什么很多细胞治疗公司在实体瘤方向讲了很大故事，但真正走到强临床证据的并不多。投资判断时，要非常警惕一句话：“血液肿瘤成功了，所以实体瘤也会成功。”这句话中间缺了很多桥。每一座桥都需要证据。

三、自体 CAR-T：个体化强，但制造复杂

早期成功的 CAR-T 多数是自体 CAR-T。自体的意思是：用患者自己的 T 细胞作为原材料。流程大致是：从患者体内采集 T 细胞；在体外进行基因改造；扩增细胞；完成质量检测；再输回患者体内。这个模式有一个很大的优点：免疫排斥风险相对较低。因为细胞来自患者自己，回输后更容易被身体接受。但自体 CAR-T 的问题也非常明显。

第一，制造周期长。

患者需要等待采集、运输、改造、扩增、质控和回输。对于进展很快的肿瘤患者，等待本身就是风险。

第二，制造不稳定。

每个患者的细胞质量不同。晚期癌症患者经过多线治疗后，T 细胞状态可能已经很差，导致产品制造困难或疗效不稳定。

第三，成本高。

每个患者都是一个独立制造批次，难以像传统药物一样大规模标准化生产。

第四，医院端管理复杂。

CAR-T 治疗不是普通输液。它需要细胞采集、淋巴清除预处理、回输、住院观察、副作用管理。细胞因子释放综合征、神经毒性等风险，需要专业中心处理。所以自体 CAR-T 是一种疗效强、流程重、成本高、交付复杂的药物形态。它可以在高价值、高未满足需求的适应症中成立，但很难天然扩展到所有疾病。这决定了它的商业化边界。

四、通用型 CAR-T：想把细胞治疗变成现货药

为了克服自体 CAR-T 的制造限制，行业发展出通用型细胞治疗，也叫 allogeneic cell therapy。它的基本想法是：不用每个患者自己的细胞，而是用健康供者细胞或标准化细胞来源，提前批量制造好产品，像现货药一样给患者使用。如果通用型 CAR-T 成功，它会带来几个巨大优势。患者不用等待个体化生产；制造可以批量化；成本有望下降；产品质量更标准；商业化放大更容易。但这个方向也有自己的核心难题。最大的问题是免疫兼容性。供者细胞进入患者体内，可能被患者免疫系统清除；反过来，供者 T 细胞也可能攻击患者组织，产生移植物抗宿主病风险。

因此，通用型 CAR-T 往往需要额外基因编辑，去除或调整某些免疫识别结构。这就把细胞治疗和基因编辑连在了一起。通用型 CAR-T 不是简单“换个细胞来源”，而是一个更复杂的工程系统：细胞来源要标准；编辑要稳定；杀伤要足够；体内存活要合适；免疫排斥要可控；安全风险要低；制造成本要合理。这类公司估值时很容易讲出巨大市场，因为“现货型细胞药”听起来比自体 CAR-T 更像大药品。但投资者要问：它是否真的达到足够疗效？细胞在体内能活多久？会不会太快被清除？有没有严重免疫风险？制造批次是否稳定？

和已有自体 CAR-T 相比，疗效、成本、速度、可及性是否真的形成综合优势？通用型 CAR-T 的价值不是概念上的“现货”，而是临床上的“现货还能有效”。

五、体内 CAR-T：把制造过程搬进人体

体内 CAR-T 是更激进的一步。传统 CAR-T 是先体外改造 T 细胞，再输回人体。体内 CAR-T 的想法是：不把 T 细胞取出来，而是把基因递送系统直接送进人体，在体内把患者自己的 T 细胞改造成 CAR-T。如果这个方向成立，它会改变整个细胞治疗产业结构。不再需要复杂的体外细胞工厂；不再需要个体化采集和回输；治疗可以更接近普通药物给药；成本和可及性可能大幅改善。这就是体内 CAR-T 的巨大想象力。但它也把所有风险集中到一个更难控制的场景里。在体外 CAR-T 中，细胞改造完成后还能检测、扩增、筛选，再决定是否回输。

体内 CAR-T 则是在患者体内直接发生改造。你必须让递送系统只进入合适的免疫细胞，让它表达正确 CAR，让表达水平合适，让细胞扩增和杀伤可控，并且避免错误细胞被改造。这比普通基因递送还难。因为你不是只要把一个基因送到某个组织，而是要在体内精准改造一类免疫细胞，并

让这些细胞执行复杂免疫功能。所以体内 CAR-T 的核心问题是：递送系统是否足够精准？是否只改造目标 T 细胞？CAR 表达是否足够但不过量？改造后的 T 细胞是否能扩增？副作用是否可控？如果出现失控，有没有安全开关？

疗效是否能达到体外 CAR-T 的水平？体内 CAR-T 是细胞治疗最有想象力的方向之一，但现阶段不能只按想象力定价。它需要非常硬的早期人体证据。

六、细胞治疗的投资判断，不只是看靶点和疗效

判断细胞治疗公司，不能只问一个问题：疗效好不好？疗效当然重要，但细胞治疗的价值由更多因素决定。

第一，看疾病场景是否适合细胞治疗。

如果疾病是高度侵袭性、现有治疗有限、患者愿意承受复杂治疗流程，那么重型细胞治疗更容易成立。血液肿瘤就是典型例子。如果疾病需要长期大规模治疗，或者患者基数很大但风险容忍度低，重型细胞治疗就会面临更大商业化压力。

第二，看靶点是否足够干净。

细胞治疗杀伤强，靶点不干净就危险。对于 CAR-T，靶点选择不是普通药物靶点选择，而是决定细胞会攻击谁。

第三，看制造系统是否可靠。

很多细胞治疗公司的失败，不是机制完全错误，而是制造、批次、成本、交付、医院流程无法支撑商业化。

第四，看安全管理是否成熟。

细胞因子释放综合征、神经毒性、免疫排斥、长期异常扩增，都不是小问题。越是活细胞药物，越需要可监测、可管理、可解释的安全系统。

第五，看疗效是否足够超越现有方案。

如果一个细胞治疗产品疗效只是略好，但成本极高、流程复杂、副作用重，它未必能成为好资产。细胞治疗必须用足够大的临床增量来支付它的复杂性。

第六，看平台是否能复用。

一个 CAR-T 产品成功，说明一个资产好；多个靶点、多个疾病、多个细胞来源、多个制造流程逐步成功，才说明平台能力强。细胞治疗投资最容易犯的错，是只看科学想象，不看交付摩擦。但这类药物的商业价值，恰恰取决于能不能穿过交付摩擦。

七、从体外到体内，是细胞治疗的长期方向，但不是一条直线

细胞治疗的演进方向很清楚：从自体到通用型；从体外制造到体内生成；从血液肿瘤到实体瘤、自身免疫和更多疾病；从手工复杂流程到标准化、规模化、可及性更高的治疗模式。但这不是一条平滑直线。每往前一步，都会换来新的难题。自体 CAR-T 疗效强，但重；通用型 CAR-T 更像现货药，但免疫兼容性难；体内 CAR-T 想象力最大，但递送和安全控制最难；实体瘤空间巨大，但靶点、浸润和微环境都更难。所以，细胞治疗的未来不是某一种形态统一胜出。更可能的局面是：不同细胞治疗形态在不同疾病里共存。

某些高危血液肿瘤仍然适合高强度自体或通用型细胞治疗。某些自身免疫疾病可能需要更安全、更可控、更可规模化的细胞工程方案。某些实体瘤也许要结合 CAR-T、TCR-T、TIL、双抗、细胞因子调节、肿瘤微环境

改造等多种策略。体内 CAR-T 如果成功，可能打开巨大市场；但在它真正被人体数据证明之前，必须把它当作高潜力、高不确定性的前沿技术，而不是已经成熟的药物范式。细胞治疗最重要的变化，是把药物从“分子”推进到“活系统”。这让它拥有传统药物没有的能力，也让它承担传统药物没有的复杂性。

投资者真正要判断的，不是某家公司是不是做细胞治疗，而是它是否能把一个活系统训练成可靠、可控、可制造、可交付、可支付的临床资产。这一步走通，细胞治疗就是未来医学的重要武器。走不通，它就只是昂贵、复杂、难以放大的科学实验。

第 25 章 递送系统：入胞时代真正的护城河

入胞疗法最容易让人兴奋的，是它们能做什么。siRNA 可以沉默基因。ASO 可以调节 RNA。mRNA 可以让细胞临时生产蛋白。CRISPR、base editing、prime editing 可以改写遗传信息。CAR-T 可以把细胞变成活的治疗系统。这些听起来都像医学未来。但真正决定它们能不能成为药物的，往往不是“能做什么”，而是“能不能送到”。这就是递送系统的重要性。在传统药物时代，递送当然也重要。口服吸收、半衰期、组织分布、代谢、血脑屏障，都影响药物效果。但对小分子来说，很多时候分子本身就有机会穿过细胞膜，进入组织，产生作用。

到了入胞疗法时代，情况完全不同。许多治疗分子本身很大、带电、不稳定，不能轻易穿过细胞膜。它们在血液里会被降解，会被免疫系统识别，会被肝脾清除，会进错组织，会停在细胞外，或者进入细胞后困在内体里出不来。所以，入胞技术的核心不只是设计治疗分子。还要解决一整条路径：从注射部位进入循环；避开过早清除；到达目标组织；进入目标细胞；逃出内体；到达正确亚细胞位置；释放有效载荷；在足够时间内完成治疗动作；同时避免不该发生的毒性。这条路径任何一环失败，前面的科学设计都可能变成无效。

一、递送不是包装，而是药物本身的一部分

很多人把递送系统理解成包装。好像真正有价值的是 RNA、编辑器、蛋白编码序列或细胞工程，而递送只是把它们包起来送进去。这个理解太浅。在入胞疗法里，递送系统不是外壳，而是药物行为的一部分。同一个

siRNA，送到肝细胞和送不到肝细胞，是两种完全不同的药物。同一个 mRNA，表达在抗原呈递细胞、肝细胞、肌肉细胞或错误组织里，临床意义完全不同。同一个基因编辑器，如果进入目标细胞，是治疗；如果进入错误细胞，可能是风险。所以递送系统决定药物的空间行为。药物不只是“分子是什么”，还包括“它在哪里出现”。

对入胞疗法来说，位置几乎就是命运。这也是为什么递送能力会成为真正的护城河。一个公司如果只会设计 payload，但没有递送能力，它很可能只是工具公司或早期概念公司。一个公司如果能稳定把不同 payload 送到同一类目标细胞，或者能把同一递送系统扩展到多个疾病，它才可能形成平台价值。递送系统越可控，平台价值越真实。递送系统越依赖偶然适配，平台价值越脆弱。

二、肝脏为什么是入胞疗法的第一站

很多 RNA 药物首先在肝脏成功，不是因为肝脏疾病最多，也不是因为肝脏机制最简单，而是因为肝脏是最容易被递送系统利用的器官之一。肝脏本来就是人体处理血液中大量物质的中心器官。很多注射进入血液的颗粒、脂质、核酸复合物，天然容易被肝脏摄取。肝细胞、Kupffer 细胞、肝窦内皮等结构，使肝脏成为递送系统最容易接触的组织之一。这就是为什么 GalNAc-siRNA、LNP-mRNA、部分基因编辑递送，最早都在肝脏方向取得进展。肝脏递送的成功，有两层意义。

第一，它证明入胞疗法不是纯想象。核酸药物确实可以通过工程化递送进入人体目标细胞，并产生可测量、可重复的药效。

第二，它也提醒投资者：很多所谓平台能力，可能只是肝脏适配能力。能送到肝脏，不等于能送到肌肉。能送到肝脏，不等于能送到肺。

能送到肝脏，不等于能送到中枢神经系统。

能送到肝脏，也不等于能精准送到肝脏里的某一类细胞。所以，肝脏成功是入胞疗法的重要起点，但不是终点。投资判断时，不能把“肝脏递送成功”自动外推为“全身递送平台成功”。这中间差了很多真实工程问题。

三、肝外递送，是下一阶段价值高地

入胞疗法下一阶段最重要的问题，是肝外递送。因为大量疾病并不发生在肝脏。神经系统疾病在脑和脊髓。肌肉疾病在骨骼肌和心肌。肺部疾病在气道和肺泡。免疫疾病涉及免疫细胞和淋巴组织。肿瘤可能分布在各种实体组织。如果入胞疗法只能在肝脏工作，它当然仍然有价值，但边界会明显受限。真正打开巨大空间的，是把递送能力从肝脏扩展到更多组织和细胞类型。但肝外递送很难。

第一，很多组织有屏障。

血脑屏障限制大分子和颗粒进入中枢神经系统。实体瘤有异常血管、间质压力和复杂基质。肺部和肌肉也有各自的组织结构限制。

第二，非肝组织摄取效率低。

药物在血液里循环时，肝脏和脾脏往往会优先清除大量外源颗粒。想让药物绕过这些清除系统，去到其他组织，本身就困难。

第三，目标细胞类型复杂。

不是到达一个器官就够了。很多疾病需要进入特定细胞，比如神经元、胶质细胞、肌纤维、免疫细胞、肿瘤细胞。器官级递送和细胞级递送不是一回事。

第四，安全窗口更窄。

肝脏有一定再生和代谢能力；中枢神经系统、心肌等组织对错误递送和毒性的容忍度低得多。所以，肝外递送不是简单换一个靶向配体。它可能需要完全不同的材料、结构、给药途径、剂量设计和安全评估体系。这也是为什么真正能解决肝外递送的公司，会拥有很高战略价值。

四、内体逃逸：最容易被忽略的关键瓶颈

递送系统还有一个经常被外行忽略的问题：内体逃逸。很多核酸药物或颗粒进入细胞，并不等于已经到达作用位置。细胞会通过内吞方式把外来颗粒包进内体。问题是，很多药物进入细胞后，会被困在内体里，随后被送去降解，根本无法释放到细胞质或细胞核中发挥作用。这就像把货物送进了大楼门口，但关在保安室里，没送到办公室。对于 siRNA，通常需要进入细胞质，才能装载到 RISC 复合体发挥沉默作用。对于 mRNA，需要释放到细胞质，才能被核糖体翻译。对于基因编辑器，有些还需要进一步进入细胞核。所以，细胞摄取只是第一步。

真正有效的是细胞内释放。内体逃逸效率往往很低，但它对药效影响巨大。一个递送系统如果只是被细胞大量吞入，却不能有效逃逸，表面数据可能好看，真实药效可能很差。这也是评估递送平台时必须追问的问题：它证明的是组织分布，还是功能性递送？它证明的是细胞摄取，还是有效释放？它证明的是 payload 到了细胞里，还是已经产生预期生物学效果？生物医药里，位置证据不等于功能证据。入胞疗法尤其如此。

五、递送系统的几类主要路线

现在入胞疗法常见递送路线，大致可以分成几类。第一类是化学偶联递送。典型例子是 GalNAc 偶联 siRNA。它利用肝细胞表面的受体，把

siRNA 更有效地送入肝细胞。这类路线的优点是相对简洁、可制造性较好、肝脏方向验证较充分。缺点是组织范围有限，主要优势集中在肝脏。

第二类是脂质纳米颗粒，也就是 LNP。LNP 是 mRNA 疫苗成功的重要基础，也被用于 siRNA、基因编辑等方向。它的优点是能包裹较大核酸载荷，有成熟生产经验，设计空间大。缺点是肝脏倾向明显，肝外递送、炎症反应、重复给药和组织选择性仍是挑战。

第三类是病毒载体。比如 AAV、慢病毒等。病毒天然擅长把遗传物质送进细胞，因此在基因治疗和细胞治疗中很重要。它的优点是递送效率较高、某些组织经验较多。缺点是免疫反应、载荷容量限制、制造难度、长期安全性和重复给药问题。

第四类是工程化细胞递送。例如把细胞本身作为载体，或者在体外改造细胞后回输。这类路线更像细胞治疗，优势是功能复杂，缺点是制造和控制难度高。

第五类是新型非病毒递送系统。包括聚合物、外泌体样系统、肽递送、抗体或配体介导递送等。这些方向想象力大，但很多还处在早期，需要人体数据验证。每一类递送系统都有自己的适配场景。没有一种递送路线天然通吃所有疾病。好的递送平台不是声称“我们什么都能送”，而是清楚知道自己最适合送什么、送到哪里、解决哪类疾病。

六、递送平台公司的投资判断

判断递送平台公司，最重要的是不要被“平台”两个字骗。平台不是公司自己说出来的。平台要靠重复证明。

第一，看它有没有功能性递送证据。

只看到动物体内荧光分布不够。只看到组织里检测到 payload 也不够。关键是：payload 是否在目标细胞里产生了预期功能？是否带来可重复的药效？

第二，看它能送到什么组织。

肝脏、眼部、局部注射组织，相对容易一些。中枢神经系统、心肌、骨骼肌、实体瘤、特定免疫细胞，更难。递送难度越高，证据要求越硬。

第三，看它能送什么 payload。

siRNA、ASO、mRNA、蛋白、基因编辑器，大小、稳定性、作用位置都不同。一个系统能送 siRNA，不代表能送 mRNA；能送 mRNA，不代表能送编辑器。

第四，看安全窗口。

递送材料本身可能引发炎症、免疫反应、补体激活、肝毒性或其他组织毒性。递送系统不是惰性包装，它本身也可能成为毒性来源。

第五，看重复给药能力。

很多慢性疾病需要反复给药。如果递送系统只能给一次，或重复给药后免疫反应明显，它的适应症范围会受限。

第六，看制造和质控。

递送系统越复杂，越要关注批次一致性、放大生产、稳定性、储存运输和成本。一个实验室里好看的递送系统，不一定能成为商业化药物平台。

第七，看平台是否被多个项目验证。

如果一个递送系统只在一个项目里成功，可能是项目特异性成功；如果它能在多个 payload、多个靶点、多个适应症中表现稳定，平台价值才更可信。递送平台的核心问题不是“有没有新材料”，而是“有没有可复制的药物行为”。

七、为什么递送系统是真正的护城河

入胞疗法时代，payload 创新会越来越多。新的 siRNA 序列可以设计。新的 mRNA 编码内容可以设计。新的编辑器可以从学术界不断出现。新的细胞工程方案也会不断迭代。但这些创新要变成药，都必须回答同一个问题：怎么进入正确细胞？这就是递送系统的战略价值。它像一条高速公路。没有高速公路，再好的车也跑不起来。有了高速公路，不同货物、不同车辆、不同目的地才有机会形成持续运输能力。当然，这个比喻还不够准确。因为生物体内的递送系统不是一条固定公路，而是一套会被免疫系统识别、会被组织屏障拦截、会被细胞处理和降解的动态系统。

所以，真正好的递送平台，不只是“能送”。它要能稳定、可控、可制造、可重复地送。这比单一 payload 更难，也更稀缺。未来很多入胞疗法公司，表面上看是在做不同疾病，底层竞争其实是递送能力竞争。谁能掌握特定组织、特定细胞类型、特定 payload 的递送能力，谁就有机会把多个项目串成平台。谁只拥有一个漂亮 payload，却没有递送能力，谁就容易被卡在临床前或早期临床。

八、递送系统决定入胞疗法的边界

入胞疗法的想象力很大，但边界也很清楚。边界不在概念里，而在递送里。能进入肝细胞，就能做一批肝脏相关疾病。能进入中枢神经系统，才可能系统性打开神经疾病空间。能进入肌肉，才可能真正改变肌肉遗传病和代谢相关疾病。能进入免疫细胞，才可能把体内细胞工程变成现实。能进入实体瘤并释放有效 payload，才可能让很多 RNA、mRNA、编辑或免疫工程方案进入肿瘤深处。所以，递送系统不是入胞疗法的配角。它是边界本身。技术公司最容易讲“我们未来可以做很多疾病”。但投资者要把这句话翻译成更具体的问题：你现在能送到哪里？

你能送进哪类细胞？你能释放多少？你能重复多少次？你有没有人体证据？你能不能把这套能力复制到下一个项目？如果这些问题回答不了，所谓未来疾病空间就是幻觉。如果这些问题逐步回答清楚，递送系统就是入胞时代真正的护城河。入胞疗法的未来，不只属于最会设计 payload 的公司。也属于那些最会把 payload 送进正确细胞，并让它在那里安全工作的公司。

第 26 章 入胞前沿的投资判断

入胞技术是四类药物技术里最容易产生巨大想象力的一类。原因很简单：它离生命系统的底层机制最近。小分子、多肽、抗体，大多是在蛋白层面调节已经发生的生物过程。入胞技术则试图进入细胞内部，在 RNA、mRNA、DNA、免疫细胞程序和细胞行为层面工作。这意味着它有机会处理一些传统药物很难处理的问题：基因表达异常；缺失蛋白；错误 RNA 剪接；遗传突变；免疫细胞识别不足；细胞程序失控。这也是为什么 siRNA、ASO、mRNA、基因编辑、细胞治疗、体内 CAR-T、递送平台这些方向，总能吸引资本市场注意。

但投资判断必须反过来。越接近底层机制，越不能只看想象力。因为越接近底层，失败代价越高，安全要求越严，递送难度越大，监管审查越复杂，临床验证越慢。入胞技术的投资判断，核心不是“这个技术未来空间大不大”。答案通常都是大。真正的问题是：这个公司有没有把巨大空间压缩成一个可验证、可递送、可控、可制造、可商业化的具体药物资产。

一、第一层判断：疾病机制是否足够清楚

入胞技术首先要看疾病机制。因为这类技术往往不是轻微调节，而是对细胞内部机制做比较深的干预。如果疾病机制不清楚，入胞技术反而会放大风险。比如 siRNA 和 ASO，需要知道沉默或调节哪个 RNA 才有意义。mRNA 需要知道补充或表达哪个蛋白，是否能真正改变疾病。基因编辑需要知道改哪个基因、改成什么、改多少细胞才有效。细胞治疗需要知道让细胞识别什么靶点、执行什么功能、在体内持续多久。所以，入胞技术

的第一个问题不是技术，而是生物学。疾病是不是由明确机制驱动？目标是不是足够靠近疾病因果链？

调节这个目标是否真的能带来临床获益？有没有人类遗传学、自然实验、临床前模型或早期人体证据支持？如果这些问题不清楚，技术越强，风险越大。因为你可能非常有效地改变了一个并不该改变的机制。这类公司最常见的包装方式，是把“技术平台强”放在前面，把“疾病机制证据弱”藏在后面。投资者要反过来看。先问疾病，再看技术。

二、第二层判断：递送是否真的成立

入胞技术第二个问题，是递送。这比机制还容易被忽略。很多公司讲技术时，会说自己有一段 RNA、有一个编辑器、有一个新型载体、有一个细胞工程方案。但真正决定成败的，是它能否进入目标细胞，并在那里完成有效动作。递送判断要分清几个层级。

第一，是否到达目标组织。

药物在动物体内分布到某个器官，是最低层证据。

第二，是否进入目标细胞。

金句

到达组织不等于进入正确细胞。肿瘤组织、肝脏、肺、脑、肌肉里都有多种细胞，进错细胞可能无效，也可能有毒。

第三，是否逃出内体或到达正确细胞内位置。

被细胞吞进去，不等于释放出来。很多核酸药物的真实瓶颈在这里。

第四，是否产生功能性作用。

真正的递送证据，不只是看见 payload，而是看到预期生物学效果：RNA 被沉默，蛋白被表达，基因被编辑，细胞功能被改变。

第五，是否有人体证据。

动物递送数据很重要，但不能替代人体。尤其是肝外递送、中枢递送、体内编辑和体内 CAR-T，人体证据的权重远高于漂亮机制图。所以，评估入胞公司时，要不断问一句话：它证明的是“到了”，还是证明了“有功能”？如果只是到了，还不够。如果到了正确细胞，并产生可重复、可剂量相关、可临床解释的功能变化，价值才真正上升。

三、第三层判断：可控性是否足够

入胞技术第三个问题，是可控性。传统药物的问题，多数可以通过剂量、给药频率、停药来调整。入胞技术不一定。siRNA 和 ASO 虽然不是永久改变，但作用时间较长，停药后也需要时间恢复。mRNA 表达相对短暂，但免疫反应、组织表达和重复给药仍然需要控制。基因编辑一旦完成，改变可能是永久或长期的。细胞治疗进入体内后，会扩增、迁移、死亡或持续存在，行为不是完全线性的。所以，入胞技术越强，越要问：有没有刹车？可控性包括几个方面。

第一，剂量可控。

剂量增加是否带来可预测的药效增加？还是很容易出现非线性毒性？

第二，时间可控。

作用持续多久？是否能停止？是否会长期残留？

第三，空间可控。

药物是否只在目标组织或目标细胞工作？错误位置的暴露是否可接受？

第四，免疫可控。

递送材料、RNA、编辑蛋白、病毒载体、细胞产品，都可能引发免疫反应。免疫反应不是副作用清单上的小项，而是入胞技术能否重复给药、能否安全放大的关键。

第五，异常情况可控。

如果基因编辑出现脱靶，细胞治疗过度扩增，体内 CAR-T 错误激活，公司有没有监测和处置方案？投资者不能只问技术能否产生强效。还要问强效是否可控。不可控的强效，不是好药物资产。

四、第四层判断：临床证据到了哪一层

入胞技术尤其容易出现证据错配。公司展示的是机制证据，市场交易的是临床想象。这中间经常差很多层。

第一层是体外细胞证据。比如某个 siRNA 可以沉默目标 RNA，某个编辑器可以完成编辑，某个 CAR-T 可以杀伤肿瘤细胞。这证明技术有基本活性，但离药物还很远。

第二层是动物模型证据。动物体内有效，说明系统开始接近药物形态。但动物模型、剂量、组织分布、免疫环境和人体仍有巨大差异。

第三层是人体 biomarker 证据。比如目标蛋白下降、RNA 被沉默、某个突变被编辑、某个免疫指标改变。这一步很重要，但仍不等于临床获益。

第四层是人体功能终点。比如症状改善、器官功能改善、肿瘤缓解、事件风险下降。这才开始接近真正药物价值。

第五层是持久获益和安全随访。对基因编辑、细胞治疗这类长期作用技术，短期有效不够，必须看持久性、安全性、迟发风险和真实世界可管理性。所以，入胞技术投资不能只问“有没有数据”。要问数据是哪一层。体外数据不能当人体数据。动物数据不能当临床数据。biomarker 不能自

动当临床获益。短期缓解不能自动当长期治愈。证据层级错了，估值就容易错。

五、第五层判断：平台是不是平台

入胞技术公司很喜欢讲平台。RNA 平台。LNP 平台。基因编辑平台。细胞治疗平台。体内递送平台。但平台不是融资 PPT 里的一个词。平台要靠重复成功证明。一个项目成功，不一定说明平台成立。它可能只是一个疾病、一个靶点、一个组织、一个递送路线刚好适配。真正的平台，至少要满足几个条件。

第一，同一技术能力可以在多个项目中复用。

第二，项目之间不是简单换名字，而是共享核心递送、编辑、制造、质控或临床开发能力。

第三，失败项目能反哺平台，而不是每个项目都是孤立试错。

第四，第二个、第三个项目的开发速度、成功概率或成本结构，因为平台存在而明显改善。

第五，平台能力在人体数据中逐渐被验证。

没有人体数据的平台，最多是技术假说。有一个人体项目的平台，是早期验证。多个人体项目呈现一致规律，平台价值才真正抬升。所以，判断入胞平台公司，要区分三类：第一类，是单资产公司包装成平台。第二类，是技术工具公司，还没证明能变成药。

第三类，是真正能连续生成临床资产的平台。资本市场经常把前两类提前按第三类定价。这就是风险所在。

六、第六层判断：制造、监管和商业化是否可承受

入胞技术还有一个现实层面：它们往往不好制造，不好监管，也不好商业化。小分子药如果化学合成路线成熟，规模化相对清楚。抗体制造复杂，但行业已经有成熟体系。入胞技术则更分散。siRNA、ASO、mRNA、LNP、病毒载体、基因编辑器、细胞治疗，每一类都有不同制造体系。细胞治疗更是高度复杂，从采集、运输、体外改造、扩增、质控、回输到医院管理，每一步都可能成为瓶颈。基因编辑和体内递送还要面对长期安全随访和监管不确定性。所以，投资入胞公司不能只看科学。还要看：制造是否可放大？批次是否稳定？

成本是否可接受？质控指标是否清楚？监管路径是否明确？临床中心是否能执行？支付方是否愿意为这种复杂治疗买单？尤其是罕见病和一次性治疗，价格可以很高，但市场可能很小；常见病市场很大，但安全和成本门槛更高。这两类商业逻辑完全不同。一个入胞资产如果只能在极小人群里成立，估值不能按大适应症算。一个入胞资产如果想进入大人群，就必须证明安全、成本、给药便利性和长期管理都能承受。技术能做，不等于商业上能放大。

七、入胞前沿最常见的投资误判

入胞技术里有几类常见误判。

第一，把技术空间当公司空间。

基因编辑未来很大，不代表每个基因编辑公司都值很多钱。mRNA 空间很大，不代表每个 mRNA 平台都能成功。递送系统重要，不代表每个递送公司都有护城河。

第二，把早期机制数据当临床确定性。

体外有效、动物有效、biomarker 改善，都只是证据链的一部分。越早期，折扣越大。

第三，把肝脏成功外推到全身。

很多 RNA 和 LNP 成功首先来自肝脏递送优势。能做肝脏，不等于能做神经、肌肉、免疫细胞和实体瘤。

第四，把一次性治疗当作自动高价值。

一次性治疗听起来好，但它也意味着更高安全要求、更长随访、更复杂支付、更少重复收入。价值要看疗效、耐久性、安全性和支付体系，不是看“一次性”三个字。

第五，把平台故事当作已验证平台。

平台必须通过多个资产、多个场景、人体数据逐步证明。否则只是研发工具箱。

第六，忽略制造和交付。

很多入胞疗法不是死在机制上，而是死在制造、成本、质控、医院流程、监管和支付上。

第七，把不可控强效当优势。

能强烈改变细胞内部机制，不代表是好药。好药必须是有效且可控。

八、一页纸判断入胞技术公司的质量

判断一家入胞技术公司，可以压缩成一页纸。

第一，疾病机制。

它要解决的疾病是否有清楚因果机制？目标是否足够接近疾病根源？有没有人类遗传学或临床证据支持？

第二，治疗动作。

它到底在细胞内做什么？沉默 RNA、补充蛋白、编辑 DNA、改造免疫细胞，还是递送某种 payload？这个动作是否适合该疾病？

第三，递送能力。

它能送到哪里？进入哪类细胞？是否完成有效释放？是否有人体功能性递送证据？

第四，可控性。

剂量、时间、空间、免疫反应、异常情况是否可控？有没有安全开关或风险管理方案？

第五，证据层级。

当前数据在体外、动物、人体 biomarker、人体功能终点，还是长期临床获益？估值是否匹配证据层级？

第六，平台真实性。

这是单资产，还是可复制平台？第二个和第三个项目是否能证明平台能力？

第七，制造和商业化。

能不能规模化生产？成本是否可接受？监管路径是否清楚？医院和支付系统能不能承接？

第八，竞争格局。

相比小分子、多肽、抗体或其他入胞路线，这个技术是否真的更适合该疾病？还是只是更酷、更前沿？最后一个问题最重要：如果不用这项入胞技术，其他药物形式能不能更简单、更便宜、更安全地解决问题？如果答案是能，那入胞技术未必是好资产。如果答案是不能，而这家公司又真正解

决了机制、递送、可控性、临床证据和制造交付，它才可能是高质量前沿资产。

九、第四篇的结论：入胞技术不是一个赛道，而是一组进入细胞的能力

第四篇从 siRNA / ASO 写到 mRNA / LNP，再到基因编辑、细胞治疗和递送系统，表面上是在写不同技术。但它们底层其实在回答同一个问题：如何让药物进入细胞内部，并改变细胞运行方式？siRNA 和 ASO 改变 RNA 层面的表达。mRNA 给细胞一段临时指令。基因编辑试图改写 DNA 信息。细胞治疗把活细胞变成治疗系统。递送系统决定这些能力能否到达正确位置。所以，入胞技术不是一个单一赛道。它是一组进入细胞、改变细胞、控制细胞行为的能力集合。这组能力会成为未来药物创新最重要的方向之一。

但它也会成为资本市场最容易讲过头的方向之一。因为故事太大，任何一个公司都可以把自己放进未来医学图景里。投资者要做的，是把宏大叙事压回具体问题：什么疾病？什么细胞？什么 payload？什么递送？什么证据？什么风险？什么制造路径？什么商业化边界？这些问题回答清楚，入胞技术就是未来资产来源。这些问题回答不清，入胞技术就是昂贵的概念。

第五部分 横向比较与投资判断

第 27 章 哪些疾病适合小分子，哪些适合多肽、单抗、入胞疗法

前面四篇分别写了小分子、多肽、抗体和入胞技术。如果只按技术热度看，投资者很容易得出错误结论：小分子过时了；多肽正在崛起；ADC 很热；基因编辑和入胞疗法代表未来。这种排序看起来有道理，其实很危险。药物技术不是时尚周期。疾病也不是为了配合某种技术而存在。真正的问题永远是：某个疾病机制，最适合被哪种药物形式解决？同一个靶点，用小分子可能最好。另一个靶点，用抗体更合适。某些代谢疾病，多肽天然有优势。某些遗传病，入胞技术才可能接近病因。所以，技术选择不是从“我有什么平台”出发，而应该从疾病出发。

疾病在哪里？靶点在哪里？需要调节多久？需要进入细胞吗？是否需要组织选择性？安全窗口宽不宽？患者是否能长期使用？商业化能不能承受？这些问题一起决定药物形式。

一、小分子适合什么疾病

小分子最大的优势，是能进入很多组织和细胞。它体积小，化学可设计空间大，制造成熟，给药方式灵活，尤其适合口服。只要靶点有可结合口袋，或者能通过构象、共价、降解等方式被调节，小分子仍然非常强。小分子特别适合几类场景。

第一，细胞内靶点。

很多关键疾病机制发生在细胞内部，比如激酶、转录调控相关蛋白、代谢酶、细胞周期蛋白、某些信号通路节点。抗体进不了细胞，多肽通常也不

容易进入细胞，小分子在这里有天然优势。

第二，需要口服长期治疗的慢病。

如果疾病需要每天、每周、长期控制，口服小分子在依从性和商业化上非常有优势。患者不需要频繁注射，支付和分发也更容易。

第三，需要穿过特殊屏障的疾病。

例如中枢神经系统疾病，血脑屏障是巨大限制。不是所有小分子都能进脑，但相较大分子，小分子更有机会通过化学优化获得中枢暴露。

第四，机制清楚且靶点可药性较好的疾病。

如果靶点口袋清楚、结构数据充分、药效和毒性关系可优化，小分子开发效率可能很高。

第五，需要可逆、可调剂量控制的疾病。

小分子通常可以通过剂量和停药调节暴露，这对安全窗口不确定的靶点很重要。但小分子也有边界。如果靶点没有可结合口袋，或者需要高度细胞外选择性，或者需要长效、组织特异、免疫功能招募，小分子就未必最优。所以，小分子没有过时。它只是从“默认药物形式”，变成了“在适合场景里仍然最强的工具”。

二、多肽适合什么疾病

多肽最适合的场景，是人体本来就用肽类信号调节的系统。它不像小分子那样主要靠进入细胞找口袋，也不像抗体那样主要靠长时间识别细胞外靶点。多肽更像是对生理信号的模拟、增强、组合或改造。这就是为什么代谢领域特别适合多肽。GLP-1、GIP、glucagon、amylin 这些信号，本来就是身体调节食欲、胰岛素、能量消耗、胃排空和代谢状态的一部分。

药物做的是把这些内源信号工程化，让它们更长效、更强、更可控。多肽适合几类疾病。

第一，内源肽信号已经被证明与疾病机制相关。

如果人体本来就用某个肽信号调节某个系统，药物模拟或增强它，生物学逻辑更自然。

第二，需要系统性生理调节，而不是简单抑制一个靶点。

肥胖、糖尿病、心肾代谢综合征，不是单一靶点疾病。多肽可以通过组合信号，对代谢网络产生更整体的影响。

第三，疗效需要长效但不一定每天口服。

多肽可以通过脂肪酸修饰、融合蛋白、缓释等方式长效化。每周一次甚至更长间隔给药，在慢病中可以形成不错的依从性。

第四，靶点主要在细胞外或膜受体。

多肽通常不适合深入细胞内靶点，但很适合调节细胞表面受体和激素样信号。多肽的边界也清楚。它制造和给药通常比小分子复杂，口服化难度大；如果安全窗口窄，长期强力调节生理信号可能带来副作用；如果只是为了追逐 GLP-1 热度，把所有代谢想象都塞进多肽，也会出问题。多肽最强的地方，不是“比小分子先进”，而是它更像生理信号工程。

三、单抗和抗体工程适合什么疾病

抗体最适合的，是细胞外世界。它们擅长识别蛋白、细胞表面抗原、可溶性因子和病理结构。抗体的优势不是进入细胞，而是精准识别外部目标，并通过阻断、激活、桥接、递送 payload 或招募免疫系统产生作用。抗体适合几类疾病。

第一，靶点在细胞外或细胞膜表面。

例如炎症因子、受体配体、肿瘤表面抗原、免疫检查点。抗体在这些场景中非常强，因为它可以高选择性地绑定目标。

第二，需要高特异性、长半衰期的疾病。

抗体通常半衰期长，给药频率低，适合慢性炎症、自身免疫、肿瘤维持治疗等场景。

第三，需要免疫系统参与的疾病。

双抗、T cell engager、Fc 工程、ADC，本质上都是在利用抗体识别能力，进一步组织免疫杀伤或递送毒性载荷。

第四，靶点毒性风险高，需要更强组织或细胞选择性。

抗体可以通过靶点表达、双靶点设计、条件性激活等方式提高选择性。虽然不完美，但比许多小分子更容易在细胞外层面做选择。

第五，肿瘤中需要精准递送杀伤模块。

ADC 和放射性药物都利用抗体或类似识别模块，把 payload 带到目标细胞附近或内部。这是抗体工程从识别工具变成递送平台的重要方向。抗体的边界也明确。它通常进不了细胞内部，不能直接处理多数细胞内靶点；制造成本高，给药多为注射或输注；如果靶点表达不够干净，强效免疫杀伤可能带来严重毒性。所以抗体适合“识别外部目标”，不适合所有机制。

金句

它不是小分子的升级版，而是另一种武器。

四、入胞疗法适合什么疾病

入胞疗法适合那些传统药物难以触达、但细胞内部机制清楚的疾病。它的优势是深。小分子调节蛋白功能。抗体识别细胞外目标。多肽调节生理信号。入胞疗法则可以进入 RNA、DNA、细胞程序和免疫细胞功能层面。它适合几类场景。

第一，明确遗传机制驱动的疾病。

如果疾病来自一个清楚突变、缺失蛋白、异常 RNA 或错误剪接，ASO、siRNA、mRNA、基因编辑就可能更接近病因。

第二，传统药物无法调节的靶点。

有些靶点没有小分子口袋，抗体又进不了细胞。如果能通过 RNA 降低表达，或通过 mRNA 补充功能，入胞技术可能打开新空间。

第三，需要长期或一次性改变疾病根源的疾病。

基因编辑、部分 RNA 疗法和细胞治疗可能提供长期作用。这对某些罕见遗传病、严重血液病和高未满足需求疾病有吸引力。

第四，免疫细胞本身可以被改造成治疗工具的疾病。

CAR-T、TCR-T、TIL、体内 CAR-T 等方向，本质上适合那些免疫细胞能识别并清除病灶的疾病。

第五，现有药物只能缓解，不能触及病因的疾病。

如果入胞疗法能真正靠近病因，它就有机会形成质变。但入胞疗法的边界也最大。递送难；安全要求高；长期风险难评估；制造复杂；监管路径不成熟；价格和支付困难；临床失败往往很贵。所以，入胞疗法不适合只是为了“显得先进”而使用。如果小分子、多肽或抗体能更简单、更安全、更便宜地解决问题，就没必要硬上入胞技术。入胞疗法应该用在传统工具够不到、但病因足够清楚、递送路径逐渐成立的地方。

五、疾病位置决定第一轮筛选

判断一种疾病适合哪类技术，第一步看位置。如果机制主要在细胞内，小分子和入胞技术更可能有优势。如果机制主要在细胞外或细胞表面，抗体、多肽和 ADC 更可能有优势。如果机制是系统性生理信号，多肽可能天然适配。如果机制是遗传信息或 RNA 表达异常，入胞技术更值得考虑。疾病位置不是解剖位置这么简单，而是作用层级。比如肿瘤可以用小分子，因为很多癌症驱动因子是细胞内激酶或信号通路。肿瘤也可以用抗体，因为肿瘤细胞表面有可识别抗原。肿瘤也可以用 ADC，因为抗体识别后可以递送毒性 payload。

肿瘤还可以用细胞治疗，因为免疫细胞可以被训练去杀伤肿瘤。同一个疾病大类，可以适合多种技术。关键是具体机制。不能说“肿瘤适合抗体”或“代谢适合多肽”就结束。要看具体靶点、具体患者群、具体临床终点。

六、安全窗口决定技术能不能承受

药物形式还取决于安全窗口。如果靶点安全窗口宽，很多技术都可以尝试。如果安全窗口窄，就要特别重视可控性。小分子的优势是剂量可调、停药相对容易，但它可能有广泛组织暴露和脱靶风险。多肽的优势是接近生理信号，但长期强力调节可能引发生理系统反弹或副作用。抗体特异性高、半衰期长，但一旦靶点选择错了，长期暴露和免疫相关毒性也不好处理。入胞疗法作用深、持续时间长，安全要求最高。尤其是基因编辑和细胞治疗，不能只看短期有效。所以，如果一个疾病可以被短期、可逆、低风险地控制，未必需要永久或长期改变。

如果一个疾病严重、致命、没有好疗法，患者和监管对风险的容忍度会提高，细胞治疗或基因编辑才更容易成立。风险容忍度也是药物形式选择的一部分。不是每个疾病都值得用最激进技术。

七、慢病和重症罕见病的技术逻辑不同

慢病和重症罕见病，对技术要求完全不同。慢病需要长期使用。患者数量大，安全要求高，支付压力大，给药便利性重要。肥胖、糖尿病、高血压、心血管风险、慢性炎症疾病，都属于这种逻辑。这类疾病里，小分子、多肽、抗体都有机会，但入胞技术要非常谨慎。除非它能提供极大疗效优势，并且安全性足够好，否则很难大规模进入慢病。重症罕见病不同。患者少，疾病严重，现有疗法有限，病因往往更清楚，风险容忍度更高。ASO、siRNA、mRNA、基因治疗、基因编辑，在这类疾病中更容易找到起点。但罕见病也有商业边界。

患者少意味着市场规模有限；一次性治疗意味着收入结构特殊；长期随访和支付谈判复杂。所以，入胞技术常常从罕见病起步，因为生物学清楚、未满足需求高、监管可以接受更高风险。但从罕见病走向大适应症，需要跨过安全、递送、成本和商业化的大门槛。这一步不能靠想象。

八、一张横向选择表

可以把技术选择压缩成一张判断表。如果靶点在细胞内，而且有可结合口袋，优先看小分子。如果靶点是内源性激素或代谢信号，优先看多肽或相关生物类似信号工程。如果靶点在细胞外、细胞表面，或者需要长效高特异识别，优先看抗体。如果要把毒性 payload 精准带到肿瘤细胞，优先看ADC 或放射性药物等抗体递送体系。如果疾病来自 RNA 表达异常，优先看 siRNA、ASO。如果疾病需要补充缺失蛋白，且短期表达有价值，可

以看 mRNA。如果疾病来自明确遗传突变，并且目标细胞可递送，可以看基因编辑。

如果疾病可以通过改造免疫细胞产生强杀伤或免疫重置，可以看细胞治疗。如果疾病机制不清楚，不要因为技术先进就硬做。如果传统药物已经能安全、便宜、有效地解决问题，也不要因为入胞技术更酷就替换。药物形式选择的最高原则是适配，而不是先进。

九、投资判断：从疾病倒推技术，而不是从技术寻找疾病

很多平台公司最常见的问题，是先有技术，再到处找疾病。这不是不可以。早期平台探索常常就是这样开始的。但对投资者来说，要警惕技术推销型逻辑。公司说：我们有一个很强的平台，可以做很多疾病。投资者要问：第一个最适合的疾病是谁？为什么是它？这个疾病为什么非你这个技术不可？如果公司回答不清楚，说明平台还没有找到真实落点。更好的逻辑是从疾病倒推技术。先看疾病机制。再看靶点位置。再看需要调节深度。再看给药周期和安全窗口。再看患者群和支付能力。最后才决定：小分子、多肽、抗体、ADC、RNA、mRNA、基因编辑或细胞治疗，哪一种最适合。

这也是这本书真正想建立的判断方式。不是记住各种新技术名词。而是看到一个疾病和一个靶点时，能判断哪类技术最有可能把它变成药物资产。技术是武器。疾病是战场。投资判断，是判断哪种武器适合哪片战场。

第 28 章 技术前沿如何转化为临床资产

技术前沿和临床资产之间，隔着一条很长的路。科学论文里，一个技术可以看起来非常漂亮。实验室里，一个机制可以被证明成立。动物模型里，一个效果可以让人兴奋。资本市场里，一个平台故事可以讲得很大。但这些都不同于临床资产。临床资产有更严格的含义：它必须能在真实患者身上，以可接受的安全性、可重复的疗效、可监管的质量、可制造的方式，产生临床价值。所以，技术前沿要转化为临床资产，至少要穿过几道门。第一道门，是疾病机制。第二道门，是药物形式适配。第三道门，是临床可验证性。第四道门，是安全窗口。

第五道门，是制造和质量控制。第六道门，是监管路径。第七道门，是商业化和支付。很多技术不是死在第一步，而是死在后面几道门。投资者如果只看科学前沿，就会高估技术；如果只看临床结果，又可能错过早期机会。真正的判断，是看一个前沿技术是否正在逐步穿过这些门。

一、第一步：从机制假说到疾病因果链

技术前沿最常见的起点，是机制假说。比如某个蛋白参与疾病。某个 RNA 表达异常。某个免疫通路被激活。某个突变与疾病相关。某个细胞类型在病灶里异常扩增。这些都只是起点。真正的问题是：这个机制是不是疾病因果链里的关键节点？有些机制只是伴随现象。疾病发生以后，很多信号都会变化。你能检测到一个变化，不代表调节它就能治疗疾病。有些机制处在上游。调节它可能改变整个疾病过程。有些机制处在下游。调节它只能改善部分症状。有些机制只在动物模型里重要。到人体里，疾病

复杂度完全不同。所以，技术转化的第一步，是把机制放进疾病因果链里。

证据越接近人类，价值越高。人类遗传学证据很重要。患者样本证据很重要。自然突变、保护性变异、药物机制验证、早期人体 biomarker，都是把机制从“可能相关”推进到“更可能因果”的证据。没有这一步，技术再前沿，也容易变成漂亮的错题。

二、第二步：从机制到药物形式

机制成立以后，还要问一个问题：用什么药物形式解决最合适？这是很多平台公司最容易跳过的一步。公司会说：我们有小分子平台，所以用小分子做。或者说：我们有抗体平台，所以用抗体做。或者说：我们有 RNA 平台，所以用 RNA 做。但临床资产不是为了平台存在。平台必须服务于疾病。如果靶点在细胞内，小分子可能更合适。如果靶点在细胞表面，抗体可能更合适。如果疾病来自 RNA 表达异常，siRNA 或 ASO 可能更合适。如果需要补充蛋白，mRNA 可能有机会。如果需要长期改变遗传信息，基因编辑才值得考虑。

如果需要免疫细胞主动杀伤，细胞治疗可能更合适。药物形式选错，后面再努力也很难。一个本该用小分子解决的问题，硬用抗体，可能无法进入细胞。一个本该用抗体解决的问题，硬用小分子，可能选择性不够。一个可以用传统药物安全控制的疾病，硬用基因编辑，可能风险过高。一个需要长期、系统性生理调节的代谢疾病，如果只做单点抑制，可能疗效不够。所以，技术转化的第二步，是把疾病机制和药物形式匹配起来。这个匹配，比技术本身更新不更新更重要。

三、第三步：从药效信号到临床终点

前沿技术常常先证明一个药效信号。蛋白下降了。RNA 被沉默了。肿瘤细胞被杀了。某个炎症指标降低了。编辑率达到了某个数字。这些信号很重要，但它们还不是临床资产。临床资产最终要回答的是：患者有没有变好？病情有没有改善？死亡、住院、器官功能、症状、生活质量、复发风险、疾病进展，这些才是临床终点。有些 biomarker 很接近临床获益。例如 LDL 降低与心血管风险之间有大量证据支持。有些 biomarker 只是中间信号。它可能方向正确，但不一定转化成临床获益。所以，投资判断必须区分 surrogate endpoint 和真实临床终点。

如果一个技术只证明了机制信号，估值应该打很大折扣。如果它证明了机制信号，并且这个信号已有强临床转化证据，价值更高。如果它已经证明患者功能改善或事件风险下降，资产质量就进入另一个层级。技术前沿转化为临床资产，必须完成这一步：从“机制改变”走到“患者获益”。

四、第四步：安全窗口决定资产能走多远

药物开发不是只找有效性。更难的是找到有效性和安全性的平衡点。这就是安全窗口。一个技术可以非常强，但如果安全窗口太窄，临床价值可能很有限。小分子可能有效，但脱靶和组织暴露导致毒性。多肽可能强烈调节代谢，但胃肠道反应、心血管影响、肌肉流失或长期安全需要验证。抗体可能高度特异，但免疫相关副作用、靶点正常组织表达、长期半衰期都会带来风险。ADC 可能杀伤强，但 payload 毒性、旁观者效应、骨髓抑制、肝毒性、神经毒性都可能限制剂量。基因编辑可能一次解决病因，但脱靶、错误编辑、长期风险和不可逆性提高了安全门槛。

细胞治疗可能疗效惊人，但细胞因子释放、神经毒性、过度扩增和制造波动都可能成为限制。所以，一个前沿技术能不能成为临床资产，关键看它是否有足够宽的治疗窗口。只有效不够。有效且可承受，才是药。

五、第五步：制造能力把科学变成产品

药物不是实验室现象。药物必须被制造出来。这一点在前沿技术里尤其重要。小分子需要可放大的合成路线、稳定的纯度和成本结构。多肽需要稳定生产、修饰、纯化和制剂能力。抗体需要细胞株、发酵、纯化、质量控制和规模化生产。ADC 还需要抗体、linker、payload、偶联工艺和 DAR 分布控制。mRNA / LNP 需要 RNA 合成、封装、粒径控制、稳定性、冷链和批次一致性。病毒载体需要高质量、高滴度、低杂质、可放大生产。细胞治疗更复杂，每个批次可能都与患者相关，质控和物流是药物本身的一部分。

所以，制造不是后勤问题。制造能力本身就是资产质量的一部分。一个技术在实验室里能做出来，不代表能按 GMP 标准稳定生产。能做一批，不代表能做一百批。能做早期临床，不代表能商业化供应。投资者经常低估制造。但很多生物医药公司的真正瓶颈，不在论文，不在机制，而在能不能稳定、可控、可放大地制造药物。

六、第六步：监管路径决定时间和成本

临床资产还必须穿过监管路径。监管机构关心的不是技术故事，而是证据。适应症是否清楚？患者人群是否定义明确？剂量选择是否合理？临床终点是否可接受？安全监测是否充分？制造质量是否稳定？长期随访是否足够？不同技术的监管难度不同。小分子和抗体路径成熟，但竞争激烈，临床终点要求明确。ADC 已经有较多先例，但 payload 毒性和组合设计

仍需细看。RNA 药物路径逐渐成熟，但不同递送系统和组织场景仍有不确定性。基因编辑、体内递送、细胞治疗、体内 CAR-T，监管复杂度更高，长期随访要求更重。

监管路径不清楚，会直接影响开发时间、成本和失败概率。一个公司如果只讲技术前沿，却说不清楚临床试验怎么设计、终点怎么选、监管关注点是什么，就还没有真正进入临床资产阶段。临床资产不是“未来可能治病”。临床资产是“已经有一条可以被监管接受的证据生成路径”。

七、第七步：商业化决定资产最终价值

即使技术有效、安全、监管通过，也不等于商业上成功。商业化是最后一道门。患者在哪里？医生是否愿意用？医院是否能承接？支付方是否愿意付钱？疗效相对现有方案是否足够好？给药方式是否方便？长期管理是否复杂？成本是否可承受？不同技术的商业化逻辑差异很大。口服小分子如果安全有效，商业化通常更容易放大。多肽慢病药如果疗效强、依从性好、支付能承受，可以形成巨大市场。抗体和 ADC 依赖专科医生、输注体系和明确患者分层。基因治疗和基因编辑可能一次性价格很高，但患者少、支付复杂、长期随访要求高。

细胞治疗疗效可能强，但医院流程、制造、住院管理和副作用处理都很重。所以，临床资产的价值，不只是医学价值。它还包括商业路径。一个疗效中等但极易使用的药，可能商业价值很大。一个疗效极强但流程极重、患者极少、支付困难的药，商业价值可能受限。投资判断必须同时看医学必要性和商业可达性。

八、技术前沿转化为临床资产的七问

可以把这一章压缩成七个问题。

第一，疾病机制是不是因果，而不只是相关？

第二，药物形式是否适配这个机制？

第三，药效信号能否转化为患者获益？

第四，安全窗口是否足够宽？

第五，制造和质量控制是否可放大？

第六，监管路径是否清楚？

第七，商业化和支付是否能承接？

这七个问题都过一遍，一个技术才开始从“前沿”变成“资产”。不是每个问题都必须一开始就完美回答。早期公司本来就有不确定性。但高质量公司会逐步消除这些不确定性。低质量公司会不断扩大叙事，回避关键问题。这就是区别。

九、好技术不等于好资产

最后要记住一句话：好技术不等于好资产。有些技术很漂亮，但疾病选择错了。有些机制很新，但因果证据不足。有些平台很强，但没有找到最佳适应症。有些疗效信号明显，但安全窗口不够。有些早期数据惊艳，但制造无法放大。有些科学价值很高，但商业市场太小。反过来，有些药物形式看起来不酷，却能成为极好的资产。一个小分子，如果机制清楚、口服方便、安全可控、市场大，仍然可能比一个炫目的基因编辑平台更有价值。一个多肽，如果能长期改变心肾代谢结局，可能比很多前沿平台更接近真实现金流。一个抗体或 ADC，如果靶点选择好、临床终点明确、商业路径清楚，也可以成为非常高质量资产。

投资不是选最先进技术。投资是判断哪个技术，最可能在某个疾病上形成临床价值、商业价值和长期竞争优势。技术前沿只是原材料。临床资产才是产品。从原材料到产品，中间每一道门都要过。

第 29 章 平台公司如何证明自己不是概念公司

生物医药里，平台公司最容易讲故事。因为平台天然适合讲未来。一个小分子平台，可以说自己能发现很多靶点药物。一个抗体平台，可以说自己能生成很多双抗、ADC、条件性抗体。一个多肽平台，可以说自己能组合很多代谢信号。一个 RNA 平台，可以说自己能沉默很多基因。一个基因编辑平台，可以说自己能治疗很多遗传病。一个递送平台，可以说自己能 把各种 payload 送进各种细胞。这些故事听起来都很大。但平台故事最大的危险，也正在这里：它很容易把“可能性”包装成“资产”。对投资者来说，平台公司不是不能投。恰恰相反，真正优秀的平台公司是生物医药里最有价值的公司类型之一。

金句

因为它不是只押一个药，而是有能力持续产生药物资产。

但问题是，大多数自称平台的公司，最后并没有变成平台。它们只是拥有一个技术工具、一个早期项目、一个漂亮机制，或者一组尚未验证的想象空间。所以，判断平台公司的关键，不是听它说自己能做多少事。而是看它如何证明自己不是概念公司。

一、平台不是技术名词，而是资产生成能力

平台这个词经常被滥用。很多公司只要有一个方法、一套筛选系统、一种递送材料、一个编辑器、一个抗体库，就说自己是平台。但在投资判断

里，平台不能只是技术名词。平台必须代表资产生成能力。也就是说，它不只是能做实验，而是能持续把科学机制转化成可进入临床、可验证、可制造、可商业化的药物资产。一个平台至少要回答三个问题。

第一，它能不能生成第一个高质量资产？

第二，它能不能生成第二个、第三个资产？

第三，后面的资产是否因为平台存在而更快、更便宜、更可靠？

如果答案是否定的，这家公司就不是平台。它最多只是一个单资产公司，披着平台外衣。真正的平台，会体现出复利。第一个项目积累的结构、生物学、制造、递送、临床经验，会帮助第二个项目。第二个项目又会反过来验证平台边界。多个项目之间形成学习回路。这才是平台价值。

二、第一个资产：平台的最低证明

平台公司第一步要证明的，是第一个资产。很多公司会说：我们的平台可以做很多疾病、很多靶点、很多 payload。投资者要先问：第一个最好的资产是什么？为什么是它？它是否真正适合这个平台？第一个资产非常重要，因为它是平台和现实世界的第一次碰撞。一个高质量首个资产，通常有几个特点。

第一，疾病机制清楚。

平台公司不能用最复杂、最模糊的疾病来证明自己。早期最好选择机制明确、终点清楚、患者分层可做的适应症。

第二，技术适配度高。

如果是 RNA 平台，首个资产应该能体现 RNA 药物优势；如果是递送平台，首个资产应该能证明递送能力；如果是抗体工程平台，首个资产应该能体现抗体工程带来的临床差异。

第三，临床路径可验证。

首个资产不能只是宏大疾病想象，必须有能较快读出的 biomarker、剂量反应、安全信号或临床终点。

第四，风险和收益匹配。

如果首个资产风险极高、验证周期很长、患者人群模糊，平台很容易在第一步就陷入泥潭。首个资产不是全部，但它是最低证明。连第一个资产都证明不了的平台，不应该提前享受平台估值。

三、第二个资产：平台真假开始分化

第一个资产成功，有时还不能证明平台。因为第一个项目可能只是运气好，或者恰好适合这个技术。真正的分化，往往从第二个资产开始。第二个资产要证明什么？它要证明平台能力可以复用。如果第二个资产和第一个资产完全无关，只是另一个孤立项目，那平台价值没有明显增加。如果第二个资产复用了同一套递送系统、同一套发现流程、同一套抗体工程能力、同一套制造和质控经验，而且开发速度更快、风险更低、证据更清楚，那么平台价值才开始出现。第二个资产还要证明平台边界。比如一个 siRNA 平台，第一个项目在肝脏成功，第二个项目如果仍然是肝脏，但靶点和疾病不同，可以证明肝脏 RNA 沉默平台的可复制性。

如果第二个项目进入肝外组织，那它证明的是更高层级的平台扩展。一个 ADC 平台，第一个项目验证了 linker-payload 组合，第二个项目如果在不同靶点上也产生良好治疗窗口，就说明平台不只是单点幸运。一个基因编辑平台，第二个项目如果仍然依赖完全不同递送、不同编辑器、不同制造体系，那平台复用性就要打折。所以，第二个资产是平台公司的关键节点。第一资产证明“能不能做成一个药”。第二资产证明“是不是有平台”。

四、平台要有内部学习，而不是项目堆积

很多公司管线看起来很丰富。十几个项目，覆盖多个疾病，多个靶点，多个适应症。但管线多，不等于平台强。有些管线只是项目堆积。每个项目都需要重新解决机制、递送、制造、临床路径，没有明显共享能力。这种公司看起来项目很多，实质上是多个早期风险叠加。真正的平台，项目之间应该有内部学习。第一个项目的失败，能帮助平台改进。第一个项目的安全问题，能帮助第二个项目选择更好剂量或靶点。第一个项目的制造经验，能降低后续项目工艺风险。第一个项目的人体数据，能验证平台递送、暴露、药效模型。如果公司每做一个项目，都像从零开始，它就不是平台。

平台的价值来自学习曲线。越做越清楚，越做越快，越做越有边界感。概念公司的特点正好相反：越做越分散，越讲越大，越失败越换故事。所以，判断平台公司，要看它是否能从每个项目里沉淀可复用能力。

五、平台要能说清楚自己不能做什么

真正成熟的平台公司，不会说自己什么都能做。它会说清楚自己的边界。这是一个很重要的信号。因为所有技术都有边界。小分子平台有可药性边界。多肽平台有给药、稳定性和信号调节边界。抗体平台有细胞外靶点、组织穿透和制造成本边界。ADC 平台有靶点表达、payload 毒性和治疗窗口边界。RNA 平台有递送组织和持续时间边界。基因编辑平台有编辑类型、递送、安全和不可逆性边界。细胞治疗平台有制造、毒性、肿瘤微环境和商业化边界。如果一家公司说自己的平台可以做很多很多东西，却说不清楚什么不能做，反而是危险信号。

因为它还没有真正理解技术限制。好的平台公司会主动收窄。它会选择最适合自己的疾病场景。它会知道哪些靶点不适合。它会知道哪些组织递送还没准备好。它会知道哪些适应症商业化暂时不划算。边界清楚，不是想象力低。边界清楚，说明公司开始接近真实药物开发。

六、平台公司最怕用融资替代验证

前沿平台公司经常能融到很多钱。因为故事大，市场空间大，技术听起来先进。但融资不是验证。大药企合作也不是最终验证。高估值更不是验证。真正的验证来自数据。人体数据。剂量反应数据。安全数据。制造放大数据。第二资产复用数据。真实临床终点数据。平台公司如果长期停留在融资、合作、发表论文、扩管线，而没有关键数据推进，就要警惕。资本可以延长故事寿命，但不能替代临床证据。甚至有些平台公司会用融资掩盖验证失败。第一个项目不顺利，就换一个靶点。递送不理想，就换一个适应症。临床信号弱，就强调平台长期价值。

制造困难，就讲下一代工艺。这不是平台进化，而是故事漂移。投资者要看的是：每一次融资之后，公司是否用资本换来了更强证据。如果资本只换来更多概念，那不是复利，是稀释。

七、平台公司证明自己的五个证据

平台公司要证明自己不是概念公司，至少需要五类证据。

第一，首个资产证据。

它是否能拿出一个机制清楚、临床路径明确、药物形式适配的高质量资产？

第二，人体功能性证据。

不是只有体外和动物数据，而是在人体里看到平台预期行为。比如沉默目标、表达蛋白、完成编辑、递送到目标组织、产生临床相关 biomarker 或功能改善。

第三，复用证据。

第二个、第三个项目是否能复用核心平台能力？是否因为平台存在而更快、更稳、更便宜？

第四，制造证据。

平台能否稳定生产？批次是否一致？质量标准是否清楚？能否从早期临床走向后期和商业化？

第五，失败反馈证据。

平台项目失败后，公司是否能解释失败原因，并把经验反馈到后续项目？这点很重要。没有平台能保证每个项目成功。真正的平台不是不失败，而是失败以后能学习。如果失败只是被掩盖、转移话题、换新故事，那不是平台，是概念营销。

八、平台公司和单资产公司，没有高低之分

这里还要避免一个误解。平台公司不一定比单资产公司高级。单资产公司如果资产质量极高，反而可能比空泛平台更好。一个机制清楚、临床数据强、商业路径明确的单资产公司，价值可以非常高。一个平台故事很大但没有临床验证的公司，价值可能很虚。所以，平台不是加分项本身。平台只有在被证明能提高资产生成能力时，才是加分项。否则，它可能是减分项。因为平台公司通常烧钱更多，组织更复杂，管线更分散，管理层更容易为了维持故事而扩张过快。如果平台能力没有被验证，过多项目反而会稀释资源。好平台应该让公司更专注，而不是更分散。

好平台应该提升成功率，而不是制造更多失败机会。好平台应该缩短开发路径，而不是让公司陷入永远早期。所以，投资者不能因为一个公司叫平台，就自动提高估值。要问它的平台到底为资产创造了什么可验证增量。

九、一页纸判断平台公司质量

判断平台公司，可以用一页纸。

第一，它的核心平台能力是什么？

是发现能力、设计能力、递送能力、编辑能力、制造能力，还是临床转化能力？不能只说“AI 平台”“RNA 平台”“抗体平台”。

第二，第一个资产为什么是最合适的验证场景？

如果首个资产不能体现平台优势，平台故事就很弱。

第三，它有没有人体证据？

平台最终必须在人体里证明。没有人体证据，估值要保守。

第四，第二个资产是否复用了平台能力？

如果第二个资产没有复用性，平台价值有限。

第五，失败是否能变成学习？

失败不可怕，不能解释失败、不能修正平台，才可怕。

第六，制造和质量控制是否跟得上？

药物平台不是论文平台，必须能制造药。

第七，管理层是否有资本纪律？

平台公司最怕什么都想做。真正优秀的管理层会聚焦最适合平台的少数高质量资产。

第八，大药企为什么需要它？

如果大药企自己能做，平台价值就有限；如果它提供了大药企缺乏的递送、发现、工程或临床转化能力，战略价值更高。

第九，如果去掉“平台”两个字，公司还剩什么？

这是最锋利的问题。如果去掉平台叙事，只剩一个弱早期项目，那就要小心。如果去掉平台叙事，仍然有一个或多个高质量临床资产，那公司就更扎实。平台最好的证明，是即使不讲平台，资产也站得住。

十、概念公司讲未来，平台公司制造证据

概念公司和平台公司最大的区别，不在技术名词，而在行为。概念公司不断扩大未来。平台公司不断制造证据。概念公司喜欢讲 TAM、可拓展性、下一代、长期空间。平台公司会告诉你：第一个资产怎么验证，第二个资产如何复用，失败以后平台学到了什么。概念公司害怕边界。平台公司会主动定义边界。概念公司用合作、融资、论文维持热度。平台公司用人体数据、制造质量、临床终点和复用项目证明自己。概念公司越讲越大。平台公司越做越具体。这就是判断标准。在生物医药投资里，平台公司真正有价值，但也最容易伪装。投资者不能被“平台”两个字催眠。

要看它是否把技术变成资产，把资产变成证据，把证据变成复用能力。如果做到了，它是平台。如果做不到，它只是一个概念公司。

第 30 章 大药企为什么买某些技术，不买另一些技术

大药企并不是技术收藏家。这是理解生物制药并购和授权交易时，一个很重要的起点。很多早期公司讲故事时，会把自己描述成“下一代平台”

“革命性技术”“未来疗法入口”。这些说法对资本市场有吸引力，但对真正的大药企买方来说，还远远不够。大药企不是因为一个技术听起来先进就买，也不是因为某个赛道热门就必须买。它真正买的是：这个技术或资产，能不能解决自己正在面对的战略问题。大药企面临的问题很现实：某个重磅药快要专利悬崖；某个治疗领域管线断档；某个疾病方向竞争对手已经领先；某种技术能力自己内部建不起来或建得太慢；某个临床资产已经被验证，但还缺全球开发和商业化能力；某个平台可能连续产出资产，但前提是已经证明它不是概念。

所以，大药企买东西，本质上不是在问：“这个技术酷不酷？”而是在问：“这个东西能不能补我的缺口、节省我的时间、降低我的风险、提高我的未来现金流确定性？”这就是买方逻辑。

第一，大药企最愿意买的是已经被临床数据降风险的资产。

如果一个药物已经进入中后期临床，机制清楚，适应症明确，终点可验证，安全性初步可接受，而且市场空间足够大，那么它对大药企的吸引力会明显上升。原因很简单：大药企最缺的往往不是想法，而是未来几年能够接上收入曲线的资产。一个早期技术平台，可能有十年想象空间；但一个临床阶段资产，如果成功概率已经被人体验证提高，就可能直接影响未来五到十年的收入结构。尤其当大药企面临专利悬崖时，它会更愿意为“时间确定性”付高价。这也是为什么很多交易不是发生在最早期，而是

发生在某个关键临床读数之后。因为在读数之前，卖方讲的是可能性；读数之后，买方看到的是风险下降。

这里的关键不是“药物是不是新技术”，而是：疾病机制是否成立，临床信号是否真实，适应症是否有商业规模，安全窗口是否能支持长期使用或足够高强度治疗。如果这些问题回答得好，即使技术本身不是最新潮，大药企也可能买。如果这些问题回答不好，即使技术名字再前沿，大药企也会犹豫。

第二，大药企也会买平台，但前提是平台已经被资产验证。

平台公司最容易犯的错误，是把“我有一套技术体系”误认为“我有平台价值”。在买方眼里，平台价值不是 PPT 里的流程图，而是连续产出临床候选物的能力。它至少要证明几件事：

第一，平台能做出一个像样的资产；

第二，这个资产不是偶然产物；

第三，平台方法能迁移到第二个、第三个项目；

第四，公司内部积累的 know-how 不是外部很容易复制的普通流程。

比如 ADC 平台、RNA 递送平台、抗体工程平台、放射性药物平台、基因编辑平台，理论上都可能平台价值。但大药企不会只因为它属于热门技术就买。它会看：这个平台是否已经在人体或至少高质量临床前模型中证明了功能；是否有清晰的适用边界；是否有多个候选资产支撑；是否能嵌入自己的研发体系。平台被买，不是因为它“可以做很多事”。平台被买，是因为它已经证明：它能以可重复方式，把某一类科学问题变成药物资产。

第三，大药企有时买的不是单个药，而是一整套能力。

这在新模态时代尤其明显。比如，一家公司买 ADC 资产，表面上买的是某个靶点上的药物，深层可能是在补抗体、连接子、payload、CMC 和

临床开发能力。买放射性药物公司，表面上买的是几个管线，深层可能是在补放射性同位素、配体、供应链、诊疗一体化和监管经验。买 RNA 或 LNP 平台，表面上买的是递送技术，深层可能是在补进入细胞、组织选择性、重复给药和生产工艺能力。也就是说，大药企有时是在买一个“能力模块”。这个模块如果自己内部从零建设，需要很多年，还未必建得出来；如果通过并购直接获得团队、技术、资产和工艺体系，就可能节省大量时间。

但这类交易也有一个前提：能力必须和大药企原来的治疗领域、研发体系、商业化能力相匹配。如果一家大药企本来在肿瘤领域很强，那么 ADC、双抗、放射性药物这类肿瘤相关能力，更容易被整合。如果它本来在心肾代谢领域有深厚商业网络，那么代谢类多肽、RNA 降脂资产、肥胖相关组合疗法，可能更容易形成战略价值。买方不是孤立地看技术，而是看技术能不能接进自己的系统。那么，大药企为什么不买某些技术？

第一，太早。

早期技术如果只有机制设想、动物数据、体外实验，买方通常不会急着全盘收购。它可能选择合作、期权交易、区域授权，或者干脆等待下一组数据。因为早买虽然便宜，但失败概率太高；晚买虽然贵，但风险更清楚。

第二，证据层级不够。

有些技术看起来很漂亮，但没有人体数据，或者人体数据很弱。对投资者来说，这可能还能讲故事；对大药企来说，这意味着内部立项委员会、监管团队、临床团队、商业团队都很难形成一致判断。

第三，安全窗口不清楚。

尤其是入胞疗法、基因编辑、免疫激活类药物、强效 ADC、放射性药物，如果疗效潜力很高，但毒性、脱靶、免疫反应、长期风险无法控制，大药企不会轻易下重注。

第四，不符合战略方向。

一个资产再好，如果不在买方重点治疗领域、不匹配现有销售网络、不匹配临床开发能力，也未必会买。大公司也有边界，它不是所有好东西都要买。

第五，估值太高。

资本市场常常把“可能性”提前折现得很满。但大药企买的是风险调整后的未来现金流。如果卖方估值已经把未来成功全部算进去了，买方就可能选择不买，或者等市场冷却。这里还要区分三种动作：买、合作、等待。如果一个资产已经有较强临床数据，而且能明显补买方管线缺口，大药企可能直接授权或并购。如果一个平台有潜力，但还没完全证明，大药企更可能选择合作。比如先给前付款，设里程碑，保留未来选择权。这样既能占住位置，又不用承担完整收购风险。如果一个技术很热门，但证据还太薄，大药企可能只是观察。它会让早期资本市场承担第一阶段风险，等真正信号出现后再出手。

所以，对投资者来说，不能简单说“这个公司会被大药企买”。更好的问题是：哪一家大药企最需要它？它解决的是买方哪个具体缺口？买方是缺资产、缺平台、缺能力，还是只是想跟踪技术？现在的数据层级，足够触发买方行动吗？如果还不够，下一次关键数据是什么？这些问题比一句

“未来会被收购”更有判断力。从卖方角度看，最危险的幻觉，是以为自己只要站在热门技术方向上，就天然有退出价值。这不一定成立。大药企买公司，不是帮早期投资人接盘。它要对自己的股东、研发体系、监管风险和商业结果负责。它会问得很现实：这个资产我买回来以后，谁来推进？临床怎么设计？监管路径清不清楚？生产能不能放大？商业团队会不会卖？如果失败，我损失什么？如果成功，它能贡献多少真实收入？

因此，一个真正有吸引力的 biotech 公司，不只是技术先进，而是能让买方清楚看见：买下它之后，未来路径怎么走。如果路径模糊，大药企就会

打折。如果路径清楚，价格就会上升。这也是为什么同样是前沿技术，有的公司可以高价授权，有的只能继续融资，有的最后被市场遗忘。差别不在“名字是不是新”，而在“证据是否足够把技术变成资产”。这一章的投资判断可以压成一句话：大药企买的不是最热的技术，而是最能解决自己战略缺口、且风险已经下降到可以承担的资产或能力。

所以，判断一家前沿技术公司是否有并购价值，不要先问“它是不是热门赛道”，而要问四个问题：

第一，它有没有一个足够清楚、足够大的疾病机会？

第二，它的技术是不是这个疾病机会下最合适的模态？

第三，它的数据是否已经到达买方愿意行动的证据层级？

第四，它最自然的买方是谁，这个买方为什么现在需要它？

如果这四个问题答不清楚，所谓“被大药企收购”就只是二级市场想象。

如果这四个问题都能答清楚，并且公司还有稀缺平台能力、清晰 IP、可制造性、可监管路径和合理估值，那么它才真正进入大药企的战略视野。技术前沿要变成交易价值，必须经过买方逻辑的筛选。

第 31 章 一页纸判断前沿技术公司的质量

这本书一直在反复强调一个核心判断——四类药物技术不是替代关系，而是并存武器库。小分子、多肽、抗体、入胞疗法，各自解决不同层级的问题。真正重要的不是哪一类技术最先进，而是在某个疾病、某个靶点、某类患者中，哪一种技术最能把科学机制转化成真实药物资产。所以，全书最后一章不能再回到“技术排名”。它要回答一个更实际的问题：当我们面前出现一家前沿技术公司时，怎样用一页纸判断它的质量？这个一页纸框架，不是为了替代深度研究，而是为了防止一开始就被故事带走。它的作用，是把注意力从“这个技术听起来多厉害”，拉回到“这个公司能不能持续制造高质量资产”。

第一栏：疾病是否值得做？所有技术判断，都要从疾病开始，而不是从技术开始。一个公司如果只说“我们有领先平台”，但说不清楚自己最适合解决什么疾病，它的质量就要打折。好公司通常会非常清楚：自己面对的是大病种还是罕见病，是急性病还是慢性病，是致死性疾病还是改善生活质量的疾病，是现有治疗不足，还是只是和已有药物争夺边际优势。这里要问几个问题：疾病负担大不大？现有疗法缺口真不真实？患者是否足够明确？临床终点是否可测量？支付方是否愿意为改善买单？如果疾病本身不值得做，再漂亮的技术也很难变成大资产。

如果疾病值得做，但患者分层、终点、支付逻辑不清楚，也容易卡在临床和商业化之间。第二栏：靶点或机制是否成立？前沿公司最容易讲“新机制”。但新机制有两种：一种是被疾病生物学强力支持的新机制；另一种只是论文和概念里看起来有趣。判断机制，要看证据链。遗传学证据有没

有？人类疾病样本有没有？动物模型是否可靠？同类机制是否有临床先例？靶点调节后，是否真的会改变疾病过程？如果机制失败，失败是因为靶点不成立，还是因为药物形式不对？这里尤其要警惕“模型有效”。很多药在动物模型里看起来很好，但人体疾病复杂得多。好的公司不会只停留在模型数据，而会努力把机制和人类疾病证据连接起来。

所以，一页纸里必须写清：这个公司押注的核心机制是什么？这个机制为什么和疾病相关？目前最高质量证据来自哪里？如果这三句话写不清楚，就说明研究还没真正开始。第三栏：技术模态是否匹配机制？这是本书最核心的横向判断。不是所有机制都适合小分子，不是所有疾病都适合多肽，不是所有靶点都适合抗体，也不是所有遗传问题都必须上入胞疗法。如果靶点在细胞内、需要口服长期调节、结构可药性较好，小分子可能是最优解。如果疾病本质是激素信号、代谢调节、受体通路组合，多肽可能更自然。如果靶点在细胞表面或细胞外，且需要高选择性、免疫招募或精准递送，抗体、双抗、ADC 可能更合适。

如果问题在 RNA、基因表达、细胞程序层面，而且传统药物难以处理，入胞疗法才真正有必要。一家公司质量高不高，很大程度取决于它有没有选对武器。最差的情况是：技术平台在找疾病。最好的情况是：疾病机制清楚，技术模态刚好是解决它的最佳工具。第四栏：临床资产是否已经出现，而不是只有平台？平台公司必须落到资产上。一个真正有质量的前沿技术公司，至少要能回答：平台产出的第一个核心资产是什么？为什么选这个资产？它解决什么疾病？当前处在哪个证据层级？下一次关键读数是什么？成功以后，平台能不能迁移到第二个资产？

如果公司长期只讲平台，不讲具体资产，风险很高。如果公司有资产，但资产和平台关系不清楚，也要小心。因为这可能说明平台只是包装，真正价值来自单个项目。如果公司第一个资产失败后，平台没有学习能力，也要小心。平台的价值不在永远不失败，而在失败之后是否能缩小不确定

性，改进下一批项目。所以，一页纸里要把公司分成三种：只有概念，没有资产；有单个资产，但平台复用性未证明；有资产证据，也有可复用平台能力。

第三种才是高质量平台公司的候选。第五栏：安全窗口是否真实存在？前沿技术常常强调疗效潜力，但药物最后失败，很多不是因为完全没效果，而是因为安全窗口不够。小分子可能有脱靶毒性；多肽可能有胃肠道、心率、肌肉量、长期代谢影响；抗体和双抗可能有免疫激活、细胞因子释放、组织表达带来的毒性；ADC 可能有 payload 毒性、连接子释放问题、旁观者效应；入胞疗法可能有免疫反应、脱靶编辑、长期不可逆风险、递送相关毒性。因此，判断公司质量，不能只问“药有没有效”。还要问：有效剂量和毒性剂量之间距离够不够？

目标组织和非目标组织之间选择性够不够？短期安全和长期安全是否都能解释？如果治疗的是慢性大病，安全要求会非常高。如果治疗的是致死性罕见病或晚期肿瘤，风险容忍度会更高。安全窗口必须和疾病严重程度一起判断。第六栏：递送、制造和质量控制是否可行？越是前沿技术，越不能只看机制。很多技术真正的瓶颈在工程层面：药物能不能到达目标组织？能不能进入细胞？能不能稳定生产？批次差异能不能控制？成本能不能接受？供应链能不能放大？监管部门能不能理解质量标准？小分子也有 CMC 问题，但通常更成熟。多肽有长效化、口服化、纯度、产能和成本问题。

抗体、ADC、双抗有复杂生产、连接子、payload、均一性和质量控制问题。放射性药物有同位素供应、半衰期、物流和医疗机构能力问题。入胞疗法更复杂，递送系统、载体、细胞处理、基因编辑质量、长期随访，都可能成为决定性限制。所以，一页纸里必须有一栏专门写：这个技术从实验室到工业化，最大的工程瓶颈是什么？公司有没有真正解决它？第七栏：监管和商业化路径是否清楚？药物不是科学论文，最后要经过监管审

批和商业化现实。一个资产如果终点清楚、患者明确、对照组合理、监管路径有先例，风险就低一些。如果终点模糊、疾病异质性强、临床设计很难、监管先例少，风险就高很多。

商业化也一样。有些药疗效很好，但市场教育困难；有些药技术先进，但支付方不愿意付高价；有些药需要复杂医疗基础设施；有些药适应症太窄，无法支撑高研发成本；有些药进入竞争极度拥挤的市场，即使成功也难以获得好回报。所以，一页纸里要写：监管终点是什么？临床试验能不能高效完成？如果获批，谁来用？谁来付钱？和现有疗法相比优势在哪里？如果这些问题答不出来，说明资产还没有真正从科学项目变成临床商业项目。第八栏：管理层是否懂得聚焦和取舍？前沿技术公司很容易犯一个错误：什么都能做，所以什么都想做。

但真正优秀的管理层，会主动收窄问题。他们知道平台边界在哪里，知道先做哪个资产最能证明平台，知道什么时候该合作，什么时候该自己推进，什么时候该停掉项目。这类公司通常不会把所有疾病都列成未来方向，也不会用十几个早期项目制造繁荣感。它会围绕最能证明平台的几个关键项目配置资本。管理层质量可以通过几个信号观察：是否能清楚解释为什么选择第一个资产？是否敢承认平台不适合什么？是否把资本花在能降低关键风险的地方？失败后是否调整，而不是继续讲更大的故事？在 biotech 里，科学很重要，资本配置同样重要。技术平台如果遇到没有取舍能力的管理层，很容易变成烧钱机器。

最后，把这一页纸合起来，就是一个前沿技术公司的质量评分框架：一，疾病值得做吗？二，机制成立吗？三，技术模态匹配吗？四，平台是否已经落到资产？五，安全窗口是否真实？六，递送、制造、质量控制是否可行？七，监管和商业化路径是否清楚？八，管理层是否会聚焦和取舍？这八个问题如果大部分都答不清楚，公司就还停留在概念层。如果有三四个问题答得很好，但其他问题仍然不确定，它可能是值得跟踪的早期机会。

如果疾病、机制、模态、资产、安全、工程、监管、商业化和管理层都开始形成闭环，它才是真正值得深入研究的高质量前沿技术公司。

投资最危险的地方，是把“技术先进”误当成“公司优秀”。技术先进只是入场券。公司优秀，必须表现为持续把科学不确定性压缩成临床资产的能力。这本书从小分子写到多肽，从抗体写到入胞疗法，表面上是在讲四类技术，实际上是在讲同一件事：药物技术的进化，不是为了制造更炫的概念，而是为了更好地解决疾病机制和患者需求之间的距离。小分子没有过时，因为很多细胞内靶点仍然需要它。多肽变得重要，是因为代谢和生理信号调节进入了更大的临床时代。抗体继续进化，是因为精准识别可以和免疫、毒素、放射性载荷结合。入胞疗法最难也最有想象力，是因为它试图直接进入 RNA、基因和细胞程序层面。

但四类技术没有谁消灭谁。未来真正强大的医药公司，不是押注某一个口号，而是理解不同武器的边界，并在正确疾病里使用正确武器。对投资者来说，真正的任务也不是预测哪个技术最热门，而是判断：哪家公司最有能力把一个科学机制，经过技术模态、临床证据、工程体系和商业路径，变成未来真正有价值的药物资产。这就是前沿技术投资的核心。

技术越新，
并不等于药物资产越好。

四类技术没有谁消灭谁。
关键是用对武器。
真正的平台不是不失败，
而是失败以后能学习。

METHOD / FOUR MODALITIES

机制 → 模态 → 资产

技术越新，
并不等于药物资产越好。

四类技术没有谁消灭谁。
关键是用对武器。
真正的平台不是不失败，
而是失败以后能学习。

METHOD / FOUR MODALITIES

机制 → 模态 → 资产

Jagger Wong

VOLUME 62 / FRONTIER

四类药物技术的前沿进化

从小分子、多肽、单抗到入胞技术
四个技术时代不是替代关系，而是并存武器库

SMALL MOLECULE

PEPTIDE & MAB

INTRACELLULAR

01

02

03

小分子

多肽与抗体

入胞技术

没有过时的基本盘

信号与识别的工程化

最难也最有想象力

Jagger Wong

A BIOPHARMA INVESTING SERIES