

反义寡核苷酸药物临床药理研究考虑

Clinical pharmacological research considerations for antisense oligonucleotide drugs

贺锐锐^{1,2}, 王 静^{1,2}, 刘淑洁^{1,2},
刘美霞^{1,2}, 刘少丹^{1,2}, 魏春敏^{1,2},
李 敏^{1,2}

(1. 国家药品监督管理局药品审评中心, 北京
100163; 2. 药品监管科学全国重点实验室, 北京
100163)

HE Rui - rui^{1,2}, WANG Jing^{1,2},
LIU Shu - jie^{1,2}, LIU Mei - xia^{1,2},
LIU Shao - dan^{1,2},
WEI Chun - min^{1,2}, Li Min^{1,2}

(1. Center for Drug Evaluation, National
Medical Products Administration, Beijing
100163, China; 2. State Key Laboratory
of Drug Regulatory Science, Beijing
100163, China)

基金项目: 药品监管科学全国重点实验室第二
批 课 题 基 金 资 助 项 目
(2024SKLDRS0231)

作者简介: 贺锐锐(1986 -), 女, 副主任药师, 从
事临床药理学技术审评的工作

通信作者: 李敏(1982 -), 主任药师

Tel: (010) 80995793

E - mail: lim@cde. org. cn

摘要: 小核酸药物作为继小分子化药、生物药后的第三代药物, 凭借靶向性强、作用机制独特、适应症拓展潜力大等优势成为创新药研发热点, 在罕见病、心血管疾病等领域展现出显著临床价值。反义寡核苷酸(ASO)药物是小核酸药物的重要组成部分, 引领核酸药物整体发展。临床药理研究是药物研发转化的关键环节, 直接决定药物剂量的合理性、安全性与临床疗效。本文结合 ASO 药物的结构特征、作用机制及研发特点, 系统梳理其临床药理研究中的关键问题, 为提升我国 ASO 药物临床研发效率提供参考。

关键词: 反义寡核苷酸药物; 临床药理研究; 剂量探索; 药代动力学; 定量药理

DOI: 10. 13699/j. cnki. 1001 - 6821. 2026. 00. 021

中图分类号: R969

文献标志码: C

文章编号: 1001 - 6821(2026)00 - 1030 - 05

Abstract: As the third - generation therapeutics following small - molecule drugs and biologics, small nucleic acid drugs have become a hotspot in innovative drug research and development due to their strong targeting, unique mechanism of action, and great potential for expanded indications. They have demonstrated significant clinical value in rare diseases, cardiovascular diseases and other therapeutic areas. Antisense oligonucleotide (ASO) drugs, as a major category of small nucleic acid drugs, are driving the overall development of nucleic acid therapeutics. Clinical pharmacology research is a critical step in drug research and translational development, which directly determines the rationality of dosage, safety, and clinical efficacy of drugs. Based on the structural characteristics, mechanism of action, and research and development features of ASO drugs, this paper systematically reviews the key issues in their clinical pharmacology research, providing a reference for improving the efficiency of clinical research and development of ASO drugs in China.

Key words: antisense oligonucleotide drugs; clinical pharmacological research; dose exploration; pharmacokinetics; quantitative pharmacology

反义寡核苷酸(antisense oligonucleotide, ASO)属于短链核酸, 通常由十几个到几十个核苷酸串联组成, 通过与靶信使核糖核酸(messenger RNA, mRNA)精准的碱基配对结合, 直接作用于靶基因的转录或翻译过程, 实现对疾病相关基因的精准调控, 从根源上干预疾病的发生发展^[1]。与传统小分子化学药和抗体类药物相比, ASO 药物具有靶标筛选范围广、研发周期相对较短、适应症分布广泛、治疗精准化、能攻克传统药物难以靶向的靶点等独特优势。近年来,

全球 ASO 药物研发热度持续攀升,多款药物获批上市,适应症从罕见病逐步向常见病拓展^[1-2]。目前,全球已有 10 款 ASO 药物获批上市,国家药品监督管理局共批准了 2 款 ASO 药物,分别是托夫生注射液、诺西那生注射液。我国 ASO 药物研发起步较晚,但随着药品审评审批制度改革的深入推进、关键技术的不断突破以及政策的大力支持,国内企业纷纷布局该领域,研发管线快速扩张,成为我国创新药研发的重要增长点。本文结合 ASO 药物的研发特点,系统梳理了 ASO 药物涉及的临床药理研究要点,以期为我国 ASO 药物临床药理研究提供参考。

1 ASO 药物的研发特点

ASO 药物的结构与作用机制,决定了其与传统小分子化药、抗体药截然不同的研发特征,主要体现在以下 4 个方面:① 理化性质特点。ASO 分子极性大、分子量较高,易被核酸酶降解,自身难以穿透细胞膜,需依赖脂质纳米粒、N - 乙酰半乳糖胺(N - Acetylgalactosamine, GalNAc)等递送系统实现体内靶向递送,递送系统的类型与特性直接影响药物的体内分布、代谢与疗效^[3]。② 作用机制独特。ASO 药物通过与靶基因或 mRNA 互补结合发挥调控作用,靶标特异性强,但易因序列同源性产生脱靶效应,且存在剂量依赖性的免疫激活风险^[4]。③ 体内代谢特征复杂。ASO 药物主要经核酸酶水解代谢,部分可经肝肾排泄,其药代动力学(pharmacokinetics, PK)特征受递送系统、给药途径、靶组织摄取效率等多种因素影响,PK/药效学(pharmacodynamics, PK/PD)关系具有显著的靶点依赖性和组织特异性^[5]。④ 适应症以罕见病为主、逐步向常见病拓展。ASO 药物早期研发多聚焦于尚无有效治疗手段的罕见病,临床试验样本量较小,目前已逐步向心血管疾病等常见病拓展,将面对更复杂的人群特征和临床需求。

基于上述研发特点,ASO 药物的临床药理研究需关注以下 3 个问题:

① 剂量探索,需兼顾疗效、脱靶效应与免疫激活风险^[4];② 定量药理模型,由于其作用于基因水平,药效存在一定滞后性,需寻找能反映药物靶标调控效率、与临床疗效直接相关的 PD 标志物,建立 PK/PD 模型,以更好地指导临床研发策略;③ 特殊人群的剂量调整策略。

2 临床药理学考量

2.1 早期临床研发策略

2.1.1 首次人体试验

通常,ASO 首次人体试验的剂量选择,需基于无

可见有害作用水平(no observed adverse effect level, NOAEL)方法与药理活性剂量方法确定。对于鞘内注射的 ASO,人体剂量选择通常结合 PK/PD 模型与人体等效剂量法,并可根据脑脊液或中枢神经系统组织体积进行换算。这些方法利用转基因小鼠和非人灵长类动物研究的非临床毒理学及药理学数据,确定安全系数和药理活性剂量。首次人体试验通常从低药理活性剂量开始,逐步递增至安全且高药理活性剂量。剂量递增目标通常要求实现一定程度的靶点结合率,并在到达最高剂量前或最高剂量时达到该水平。安全系数通常基于非人灵长类动物研究中的 NOAEL 推导出人体等效剂量,并采用适当的缩放系数,以反映人类与非人灵长类动物间脑脊液体积比值^[5]。

2.1.2 安全性

ASO 特异性的安全性信号主要归因于其化学修饰。第二代 ASO 如 Volanesorsen,采用硫代磷酸骨架和 2' - O - 甲氧基乙基修饰,增强分子稳定性的同时,会引发肝毒性、肾损伤、血小板减少、血管炎症及补体激活等不良反应。临床研究显示,ASO 在肝脏的蓄积可导致丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)升高,因此需在基线时评估 ALT、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)和总胆红素水平,并在整个治疗过程中持续监测^[4,6]。鉴于 ASO 主要经肾脏清除,Volanesorsen 等 ASO 药物已有肾毒性报告,需在基线及治疗期间监测血清肌酐、估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)、尿液分析及尿蛋白肌酐比值。ASO 的全身暴露可能导致不可预测的血小板减少症,需在基线及治疗期间监测血小板计数。新一代 ASO 通过 N - 乙酰半乳糖胺(N - Acetylgalactosamine, GalNAc)偶联技术增强肝细胞特异性递送,显著降低全身暴露量,从而减轻肾毒性、肝毒性及炎症反应风险。这类 GalNAc 偶联 ASO 显著的安全性信号为超敏反应。

对于托夫生注射液等鞘内给药的 ASO,临床试验报告了神经炎症相关不良事件,包括脊髓炎、神经根炎、视乳头水肿、颅内压增高及无菌性脑膜炎,需在治疗期间密切监测^[4,7]。在大多数皮下注射和静脉注射的 ASO 中均观察到超敏反应(包括支气管痉挛、胸痛、咳嗽、心动过速和荨麻疹),应进行密切监测。

综上所述,目前批准的 ASO 药物主要安全性问题包括严重肝毒性、肾毒性和超敏反应,这些不良反应在多种 ASO 药物中均有体现,因此使用此类 ASO 药物期间,监测肾功能和肝功能至关重要^[4]。一代和二代 ASO 药物特点比较,见表 1。

表 1 一代和二代反义寡核苷酸(ASO)药物特点比较**Table 1** Comparison of characteristics between first-generation and second-generation antisense oligonucleotide (ASO) drugs

特性	一代 ASO	二代 ASO
化学特点	硫代磷酸酯骨架	硫代磷酸酯骨架 + 2'-O - 甲氧基修饰
药代动力学特点	易降解, 半衰期短	稳定性提升, 半衰期延长 结构更稳定, 减少了非特异性相互作用, 可能引起血小板减少症等不良反应
安全性	总体安全性良好	
免疫原性	易被 TLR9 识别, 促炎、免疫原性强	免疫识别减弱, 免疫原性大幅降低

2.1.3 ASO 的药代动力学特征

ASO 药物可根据给药途径分为玻璃体内注射、鞘内注射、皮下注射和静脉输注。经静脉输注或皮下注射后, ASO 药物通过血液循环, 可在体内被内源性外切核酸酶和内切核酸酶降解。当 ASO 抵达靶器官/细胞(如肝)后, 通过多种内吞途径进入细胞, 靶向细胞质或细胞核内的 mRNA 或前体 mRNA, 从而发挥治疗作用。与第一代 ASO 相比, 经 2'-O - 甲氧基乙基核糖修饰的第二代 ASO 具有更强的抗核酸酶降解能力, 因此在靶细胞内具有更长的半衰期和更高的稳定性。目前未发现 ASO 代谢物具有药理活性, 多数 ASO 药物以尿液排泄为主^[3]。

2.1.4 特殊人群

基于不同种族的 I 期研究及群体药代动力学分析, 未观察到 ASO 药物在药代动力学方面存在与年龄、性别、种族相关的临床显著差异。轻中度肾功能损害($eGFR \geq 30$ 至 $< 90 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$)或轻度肝功能损害(总胆红素 $\leq$ 正常值上限且 $AST >$ 正常值上限, 或总胆红素 > 1 至 1.5 倍正常值上限且任何 AST 异常)患者, 未观察到具有临床意义的暴露量或药效学反应变化。尚未进行重度肾功能损害($eGFR < 30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$)、终末期肾病及中重度肝功能损害(总胆红素 > 1.5 倍正常值上限且伴任何 AST 异常)对 ASO 药代动力学的影响^[3]。

2.1.5 药物相互作用

尚未发现 ASO 是主要细胞色素 P450 酶底物或抑制剂/诱导剂, 未发现 ASO 是主要转运蛋白底物或抑制剂, 预计引发 ASO 药物相互作用的可能性较低, ASO 药物亦不受细胞色素 P450 酶抑制剂或诱导剂影响。若具备充分体外数据支持, 可考虑豁免临床药物相互作用研究^[8]。

2.1.6 心脏电生理学

临床研究中通常通过浓度 QT 研究或心电图监测

评估 ASO 的 QTc 间期, 在具备充分的非临床及临床数据支持时, 通常可免除全面 QT 研究^[9]。ASO 通常具有较低的 QT 间期延长风险, 即使在超过最大推荐剂量的情况下, 所有已获批 ASO 均未显示具有临床意义的 QT 间期延长^[8]。

2.1.7 免疫原性

所有 ASO 治疗后均检测到抗药抗体。不同 ASO 研究中报告的治疗期间抗药抗体发生率差异显著。抗体形成的检测高度依赖于分析方法的敏感性和特异性, 因此不同药物或不同研究间的抗药抗体发生率不可直接比较。有些情况下, 抗药抗体会降低清除率并增加谷浓度, 但未发现其影响安全性或疗效。

2.2 生物标志物

2.2.1 药效学生物标志物

靶点结合生物标志物因 ASO 的作用机制而异, 可作为 PD 指标, 用于指导剂量选择、验证临床疗效。对于介导 mRNA 降解的 ASO, 靶点结合体现为血液或脑脊液中靶蛋白水平的降低, 具体取决于给药途径。Volanesorsen 能特异性结合载脂蛋白 C - III (apolipoprotein C - III, apoC - III) 的 mRNA, 靶向抑制 apoC - III 的生成, 从而显著降低血液中的甘油三酯的水平, 可通过血清 apoC - III 水平降低程度, 反映靶组织内 mRNA 降解情况^[6]。所有这些生物标志物均被用于 PK/PD 分析中的药效学指标, 以验证药效学反应并指导剂量确定。

2.2.2 疾病生物标志物

疾病相关生物标志物在 ASO 药物研发中具有多种作用: ① 控制疾病异质性以确保组间基线均衡; ② 作为药效学标志物指导剂量选择; ③ 作为替代终点预测临床获益; ④ 识别无症状患者以作为预防性治疗。

神经丝轻链蛋白(neurofilament light chain, NfL)是运动神经元完整性的标志物, 在托夫生注射液的临床开发过程中发挥了多重关键作用。NfL 水平可预测肌萎缩侧索硬化症的进展与生存期, 水平越高病情恶化越快、生存期越短。基线血浆 NfL 水平能更精准识别快速进展亚组, 该亚组中托夫生相较安慰剂展现出显著更高的临床疗效^[10]。托夫生治疗引发的 NfL 水平下降早于可测量的临床获益出现, 且随时间推移与功能保存、肌力维持、生活质量提升及死亡等效事件风险降低呈正相关。这些发现支持将 NfL 降低作为治疗效果的证据, 并合理预测临床获益, 为托夫生将其作为替代终点奠定基础, 从而获得加速批准^[10]。血浆 NfL 还被用作 PK/PD 分析中的 PD 生物标志物, 为剂量选择提供依据。此外, 鉴于 NfL 升高发生于肌

萎缩侧索硬化症临床症状显现之前,其已被用于识别无症状高危携带者,使其用于托夫生的预防试验^[10]。

2.2.3 安全性生物标志物

针对特定 ASO 药物,需监测其机制特异性安全性生物标志物。例如,Inotersen 用于治疗遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性引起的 I 期或 II 期周围神经病变,可通过抑制血清转甲状腺素蛋白的生成来延缓疾病进展。转甲状腺素蛋白主要功能是转运甲状腺素和视黄醇结合蛋白,后者负责运输维生素 A。因 Inotersen 同时介导视黄醇结合蛋白的转运,治疗期间应评估血清维生素 A 水平^[11]。

2.3 药效学特征

ASO 药物药效学特性独特,血浆半衰期可能较短,但组织内的滞留时间很长,且通过基因沉默发挥作用,因此药效持续时间往往远超药物在血液中的存在时间。

在靶标抑制效应方面,mRNA 抑制幅度可达 50%~95%,蛋白下调幅度多为 30%~80%,存在明显药效滞后性,mRNA 水平 1~2 周达最大抑制,蛋白水平 2~8 周达峰。以托夫生为例,一项为期 28 周的随机、双盲、安慰剂对照临床研究结果显示,在超氧化物歧化酶 1 (superoxide dismutase 1, SOD1) 基因突变的肌萎缩侧索硬化症患者中,托夫生通过靶向结合并降解 SOD1 mRNA,从而减少毒性 SOD1 蛋白的合成。在第 28 周,托夫生治疗组患者的脑脊液中总 SOD1 蛋白水平较基线平均下降了 35%,而安慰剂仅下降了 2%;托夫生治疗组患者的平均 NfL 水平较基线下降了 55%,安慰剂上升了 12%^[10]。

2.4 PK/PD

基于模型的药物开发在 ASO 研发中发挥着关键作用。在从临床前到临床转化及人体剂量预测方面,除 NOAEL、人体等效剂量等传统方法外,还可通过建立 PK/PD 及生理药代动力学 (physiologically based pharmacokinetic, PBPK) 模型以辅助剂量选择。通常基于转基因小鼠的 ASO 药效学数据,结合靶向目标人体组织的药代动力学预测数据,估算 mRNA 或靶向蛋白减少量^[12],从而预测药理活性。人体靶组织药代动力学可通过经验缩放因子从非人灵长类动物数据推算,或基于半机理药代动力学模型或非人灵长类动物中建立的全身 PBPK 模型推导^[13-15]。

在早期 I 期临床研究中获得的药代动力学与药效学数据,可用于建立关键临床研究剂量选择所需的群体药代动力学 (population pharmacokinetic, pop-PK) 及 PK/PD 模型。随着临床 II/III 期研究数据积

累, pop-PK 和 pop-PK/PD 模型持续优化,并通过剂量反应或暴露反应分析,指导不同患者群体的剂量方案选择与优化^[16]。

总而言之,建模与模拟工作对指导 ASO 剂量确定及优化具有重要意义,其作用贯穿从早期临床开发到生命周期管理的全过程。

3 讨论

ASO 药物具有独特的理化性质、体内代谢特征和作用机制,其临床药理研究面临着与传统药物截然不同的挑战,如体内递送系统的影响、脱靶效应的风险、剂量-效应关系的复杂性等^[2]。另外,我国创新药研发经验相对不足,多数企业临床药理研究体系尚未完全成熟,研究过程中可能会出现诸多问题。这些因素有可能影响我国 ASO 药物研发转化效率和临床应用价值。临床药理研究作为连接药物临床前研究与临床应用的桥梁,涵盖剂量探索、PK、PD、药物相互作用、特殊人群研究等核心内容,是确定药物临床合理用药方案、保障用药安全有效的重要基础。

本文基于现有文献,对上市的 ASO 药物临床药理学特征进行了概述。作为近年来新兴的治疗手段,ASO 主要针对存在未满足医疗需求的严重且危及生命的罕见病进行开发,这些疾病多为心血管代谢疾病、神经肌肉疾病及神经退行性疾病领域的遗传性疾病。随着 ASO 药物成功研发经验的积累,ASO 药物研发范围已扩展至动脉粥样硬化性心血管疾病和乙肝等慢性疾病领域。

ASO 与靶向 RNA 互补的独特结构和序列,使其成为针对更广泛靶点的高选择性分子。通过主链修饰和 GalNAc 偶联技术,ASO 的理化性质与药代动力学特性得到显著改善,尤其在 2020 年后获批的 ASO 中,其肾毒性和血小板减少症风险明显降低,安全性与疗效均获提升。但部分 ASO 仍存在显著肝毒性,限制了其在中重度肝功能损害患者中的应用。不同结构及给药途径的 ASO 表现出差异化的药代动力学特性。迄今未观察到不同年龄、性别、种族群体间 ASO 药代动力学存在临床显著差异;轻中度肾功能不全或轻度肝功能不全受试者未出现具有临床意义的药物暴露量或药效学反应变化;所有治疗期间出现的抗药抗体均未影响安全性、耐受性或药效学;未观察到具有临床意义的 QTc 间期延长或药物相互作用。

美国食品药品监督管理局 2025 年指南建议^[8],在寡核苷酸治疗药物开发过程中进行个性化评估,包括:

① 表征 QTc 间期延长风险;② 开展免疫原性风险评估;③ 表征肝肾功能损害影响;④ 评估药物相互

作用风险。

此类评估的时间安排与研究程度,需根据具体情况与监管部门沟通。国际药物开发创新与质量联盟核酸工作组近期发布的白皮书,也为此类临床药理学评估提供了相关建议^[17]。

针对罕见病的 ASO 临床试验,需在科学严谨性与可行性、灵活性之间取得平衡,既最大限度收集首次人体试验数据,又兼顾疾病罕见性与试验复杂性。可基于实时获得的安全性、药代动力学及药效学数据,不断优化研究方案。在早期研发阶段,应针对 ASO 药物普遍存在的主要安全性问题如肝毒性、肾毒性、血小板减少症及超敏反应等,密切监测相关安全性指标。

在 ASO 药物开发中,PBPK、pop-PK、pop-PK/PD 模型、暴露-反应分析等定量药理方法应贯穿始终。这些定量药理方法不仅能指导首次人体剂量推算、剂量选择与优化,还能为不同年龄、种族及器官功能受损人群的给药方案提供依据,并探索药物与合并用药的潜在相互作用。在早期研发阶段,开发并纳入适宜的药效学生物标志物(如靶点 mRNA、靶点蛋白或反映靶点蛋白调控的下游标志物)至关重要,既可验证靶点结合效果,又能建立 PK/PD 关系。同时还应考虑纳入疗效相关生物标志物,以支持暴露-效应分析及潜在替代终点的开发,加速药物临床研发进程。

4 结语

随着我国对 ASO 药物研发的重视程度不断提升、临床药理研究体系的不断完善,我国 ASO 药物临床药理研究将逐步实现规范化、科学化、精准化发展。未来,需立足 ASO 药物的研发特点,制定差异化的研究设计方案,强化模型引导的药物研发理念,构建定量药理驱动的研发体系,提高临床研发效率。通过科学高效的临床研发策略,加快临床急需药物上市进程,早日为患者提供更多安全有效的创新药物。

参考文献:

- [1] SCHMITZ N, KIM H J, BHATT A, *et al.* Trends in first-in-human studies for intrathecal antisense oligonucleotides: insights from 2010 to 2024[J]. *J Clin Pharmacol*, 2025, 65(9):1065—1075.
- [2] WU X, ZHANG Y, LIU Y, *et al.* Global and chinese trends in oligonucleotide drug clinical development: A comparative analysis [J/OL]. *Pharmacol Res*, 2024, 210:107487. 2024-10-31 [2026-02-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39488257/>.
- [3] MIGLIORATI J M, FREIER S M, HAUPTMANN R, *et al.* Absorption, distribution, metabolism, and excretion of US Food and Drug Administration-approved antisense oligonucleotide drugs[J]. *Drug Metab Dispos*, 2022, 50(6):888—897.
- [4] ALHAMADANI F, SRINIVASAN S, RAMIREZ J, *et al.* Adverse

drug reactions and toxicity of the Food and Drug Administration-approved antisense oligonucleotide drugs[J]. *Drug Metab Dispos*, 2022, 50(6):879—887.

- [5] CROOKE S T, BENNETT C F. Cellular uptake and trafficking of antisense oligonucleotides[J]. *Nat Biotechnol*, 2017, 35(3):230—237.
- [6] EMA. Waylivra (volanesorsen) Product Information [EB/OL]. 2024-08-08 [2026-02-25]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/waylivra-epar-product-information_en.pdf.
- [7] MILLER T, SHELTON R M, ARIANNA M, *et al.* Phase 1-2 Trial of antisense oligonucleotide tofersen for SOD1 ALS[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(2):109—119.
- [8] FDA. Guidance for industry: Clinical pharmacology evaluation of oligonucleotide therapeutic drugs[EB/OL]. 2024-06-14 [2026-02-25]. <https://www.fda.gov/media/159414/download>.
- [9] ICH. E14: The clinical evaluation of QT/QTs interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs[EB/OL]. 2005-05-12 [2026-02-25]. https://database.ich.org/sites/default/files/E14_Guideline.pdf.
- [10] FDA. Meeting of the peripheral and central nervous system drugs advisory committee[EB/OL]. 2023-06-09 [2026-02-25]. <https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/updated-information-june-9-2023-meeting-peripheral-and-central-nervous-system-drugs-advisory>.
- [11] FDA. TEGSEDI (inotersen) label [EB/OL]. 2018-10-05 [2026-02-25]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/211172lbl.pdf.
- [12] GAO X, WANG J, ZHOU Y, *et al.* Predicting the pharmacokinetics and pharmacodynamics of antisense oligonucleotides: An overview of various approaches and opportunities for PBPK/PD modelling[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2023, 19(12):979—990.
- [13] BILIOURIS K, KIM S, WANG Y, *et al.* A semi-mechanistic population pharmacokinetic model of nusinersen: An antisense oligonucleotide for the treatment of spinal muscular atrophy[J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2018, 7(9):581—592.
- [14] MONINE M, DESAI D A, WU C, *et al.* A physiologically-based pharmacokinetic model to describe antisense oligonucleotide distribution after intrathecal administration[J]. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn*, 2021, 48(5):639—654.
- [15] DESAI D A, MONINE M, SINGH S, *et al.* Multispecies minimal physiologically based pharmacokinetic-pharmacodynamic model of antisense oligonucleotides for central nervous system disorders[J]. *Drug Metab Dispos*, 2025, 53(11):100167.
- [16] PATEL Y, SHAH S, CHEN L, *et al.* A Population Pharmacokinetic Model to Inform Extension of the Eteplirsen Dosing Regimen Across the Broad DMD Population[J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2025, 14(5):891—903.
- [17] CHRISTENSEN J K, KOCH T, ANDERSEN H, *et al.* Translational and clinical development of therapeutic siRNA and ASOs: Current industry practices, perspectives, and recommendations[J]. *Nucleic Acids Res*, 2025, 53(18):1—18.

(本文编辑:崔兰卿 收稿日期 2026-02-26)