mRNA 疫苗技术成熟度分析及其对投资决策的帮助

Analysis on Hype Cycle and Its Assistance to Investment Decision of mRNA Vaccines

杨树俊，谭　洋，周　斌*

（中国医药工业研究总院中国医药工业信息中心，上海 200040）

YANG Shujun, TAN Yang, ZHOU Bin*

（*China State Institute of Pharmaceutical Industry, China National Pharmaceutical Industry Information Center，Shanghai 200040*）

摘要：mRNA 疫苗研究多年，在新冠疫情背景下获得快速验证，学术、产业和资本在 mRNA 新冠疫苗临床数据公布及获批后对 mRNA 技术的关注度与期望值迅速达到峰值，引起过度投资，但 mRNA 在肿瘤疫苗等其他疫苗及蛋白替代领域的应用尚处于探索阶段，行业进入期望膨胀期。包括生物技术在内的创新技术可以通过技术成熟度曲线进行技术阶段进行判断，帮助投资人或者企业做出在哪个阶段进行投资的决策。文章通过文献、专利、谷歌趋势指数、融资事件和股票价格变化分析 mRNA 疫苗的技术成熟度，并在不同的技术成熟度阶段给出投资建议，希望对技术成熟度曲线在生物技术领域中的应用有启示作用。

关键词：新型冠状病毒感染；疫苗；信使核糖核酸；生物技术；投资；技术成熟度曲线

中图分类号：R95　　**文献标志码：**C　　**文章编号：**1001-8255(2023)07-1126-06

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2023.07.020

自 2019 年 12 月起，新型冠状病毒感染（corona virus disease 2019，COVID-19，以下简称“新冠”）迅速在全球蔓延。新冠疫苗是抑制病毒传播、降低重症率的有效手段[1]。为控制疫情，不同技术路径的疫苗研发被迅速推进，其中 mRNA 疫苗因研发周期短、扩产容易，成为第一种获批的疫苗。以 Moderna 公司的新冠疫苗 mRNA-1273 为例，从序列分离、确定到抗原设计仅 2 天，从 mRNA 疫苗设计到生产 42 天，叠加新冠疫情应急的特点，9 个月完成临床试验并获得紧急使用授权[2]。2020 年 12 月 11 日，美国 FDA 批准辉瑞和 BioNTech 公司的新冠疫苗用于 16 岁及以上人群预防新冠的紧急使用授权，是首个获得 FDA 批准的新冠疫苗。

虽然 mRNA 在疫苗及其他领域的应用还处于早期开发阶段，但新冠 mRNA 疫苗在临床应用和商业上的巨大成功，很快让整个生物医药行业对新冠疫苗以外的 mRNA 应用产生过高期望值，mRNA 相关公司如雨后春笋般迅速成立，风险投资人对该领域积极投资，行业进入泡沫期。本研究尝试引进技术成熟度曲线，分析 mRNA 所处的技术成熟度阶段及其相应的投资策略，以期为其他生物技术投资提供借鉴。

1　mRNA 技术成熟度分析

1.1　mRNA 技术概述

mRNA 作为重要的药物或疫苗形式，有以下优势：无需传统疫苗或者抗体药物生产所需要的哺乳动物细胞发酵，人体自身蛋白具有更低的免疫原性，易产生多聚体蛋白。mRNA 治疗可以跨膜和细胞内蛋白质，在细胞内环境发挥药效，这点对于细胞内靶点非常重要[3]，在疫苗、肿瘤免疫、蛋白替代（罕见病等）、细胞编程和基因编辑等领域有一定应用潜力[4]。

从表 1（来源于 Informa 等数据库）中处在临床阶段的 mRNA 项目可以看出，目前 mRNA 应用还是以传染病疫苗和肿瘤疫苗为主，仅需较低剂量、低蛋白表达量和局部注射即可起效，是 mRNA 治疗中对递送要求相对较低的领域。新药进入 II 至III

收稿日期：2022-12-16

作者简介：杨树俊(1984—)，男，博士，从事生物医药风险投资。

通信作者：周　斌(1968—)，男，研究员，从事医药政策与法规研究。

E-mail：zhoubin@sinopharm.com

期临床试验代表完成初步人体内的概念验证（proof of concept，PoC）。从表 1 可见，除新冠疫苗以外项目外，仅有 17 个项目处于Ⅱ至Ⅲ期，2 个处于Ⅲ期，说明除新冠疫苗以外的 mRNA 疫苗领域也还处于临床应用的早期阶段。

对于其他治疗领域，如罕见病领域的蛋白替代治疗，需要较大剂量、重复多次给药才能有足够多的蛋白表达量，且需要递送至肝脏等器官。但目前 mRNA 主要使用的脂质纳米粒（lipid nanoparticle，LNP）递送系统会因为重复或大剂量使用而导致靶组织或脱靶的磷脂累积，长期使用存在安全性风险。综合来看，mRNA 治疗在器官靶向、磷脂生物可降解和冷链运输等方面依有待探索[4]，已有约 18% 的临床试验因为不良反应等原因被宣布终止。从技术角度来看，mRNA 治疗在传染病疫苗外的其他领域尚处在探索阶段。

1.2 创新技术成熟度及评价方法

技术的成熟过程可分为 5 个阶段。①技术萌芽期（innovation trigger）：这个阶段的新技术，只获得了少数人的关注，风险投资人和一些拥有该技术的企业期望成为第一批“吃螃蟹”的人，但该阶段的技术应用失败概率较大。②期望膨胀期（peak of inflated expectations）：该阶段因为新技术有许多初步的成功，行业期望值高，媒体热炒，经常可以听到不切实际的超高市场预期，企业和投资人从众心理明显，多数是没有明确战略和健康商业逻辑的投资。③泡沫破裂的谷底期（trough of disillusionment）：过度预期和炒作投资后，新技术在实际应用和商业表现方面没有达到期望值，公众失望情绪蔓延，这个时期媒体失去报道兴趣或者仅是负面报道，是面对现实、重新调整的阶段。④稳步爬升的光明期（slope of enlightenment）：此阶段，技术被逐步验证，人们对技术的理解加深，随着前期被发现问题的解决，技术逐步迭代，可以适应更多应用场景的使用，获得了更多投资。⑤实质生产的高峰期（plateau of productivity）：技术的现实价值得以体现，市场应用成功[5]。

技术成熟度（technology maturity）指技术的发展状态，即技术发展水平和实际应用满足预期值的程度[6]，传统评估方法有技术就绪水平（technology readiness level，TRL）、文献计量分析法和专利分析法等[7]。mRNA 治疗作为新的生物技术，准确判断其技术成熟度，有利于及时把握其发展态势，对于企业和风险投资人做出对新技术的投资决策非常重要；对于 mRNA 这类新型技术来说，股票价格和投资水平等可用来定量衡量人们对创新的期望值[8]，也可以通过文献计量、专利数量、搜索引擎的搜索量等来分析和评估[9]。本研究采用文献和专利数量、谷歌趋势指数（Google trends）以及风险投资金额分析来对 mRNA 技术成熟度进行评估。

高德纳（Gartner）公司的技术成熟度曲线（Hype Cycle）是近年来应用较多的分析技术成熟度的方法。Hype Cycle 的纵坐标为期望值（expectation），是新闻报道、文献、专利等因素的综合影响，也

表 1 临床前和临床阶段在研的 mRNA 项目总结

Tab.1 Summary of Ongoing Preclinical and Clinical Studies with mRNA Projects

适应证领域	临床前	申报临床	Ⅰ期临床	Ⅰ/Ⅱ期	Ⅱ期临床	Ⅱ/Ⅲ期	Ⅲ期临床	申请上市	批准上市
新冠	13	1	10	12	9	8	3	1	2
肿瘤免疫	5	0	8	6	5	0	0	0	0
流感病毒感染	6	0	12	3	0	0	1	0	0
人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus，HIV）感染	0	0	7	0	1	0	0	0	0
呼吸道合胞病毒（respiratory syncy-tial virus，RSV）感染	3	0	2	0	0	0	1	0	0
水痘-带状疱疹病毒（varicella-zoster virus，VZV）感染	3	0	0	0	0	0	0	0	0
狂犬病毒感染	1	0	2	0	0	0	0	0	0
寨卡病毒感染	1	0	0	1	1	0	0	0	0
人类偏肺病毒感染	1	0	1	0	0	0	0	0	0
单纯疱疹病毒（herpes simplex virus，HSV）感染	2	0	0	0	0	0	0	0	0

有学者称其为技术的炒作程度，而某个新技术所在行业的社会预期值往往与相应的市值或者估值呈正相关。Hype Cycle 由两部分曲线拟合而成，一部分是代表人们预期或炒作的钟形曲线（bell shaped curve），主要体现人们对新技术导入时的过度乐观状态，一旦新技术进入炒作阶段，决策者很可能是跟随趋势，而不是评估技术本身，过度炒作会让人们对新技术预期很快达到高峰，但紧接着会因为对第一代应用的失望导致预期衰退进入预期谷底；另外一部分是代表技术创新自身成熟度发展态势的 S 形曲线 [5]。

1.3　mRNA 疫苗相关的文献和专利检索方法及结果

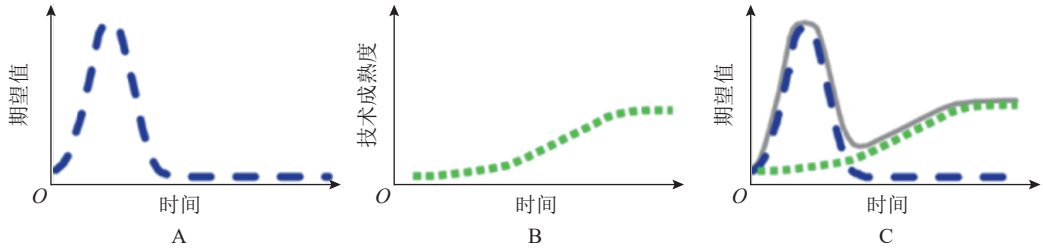
利用 Web of Science™ 核心合集数据库，在 SCI-Expanded 论文库中检索，限定文献类型为“article”，考虑到 mRNA 技术目前在新冠疫苗领域的应用更为成熟，检索主题限定为“mRNA and vaccine”，检索时间为 1990 至 2021 年，共检索出相关文献 3 983 篇。虽然 1990 年即开始研究 mRNA 疫苗，但直到最近 10 年，伴随 Moderna 公司和 BioNTech 公司的成立，学术界对于 mRNA 技术的关注度明显提高，所以检索到 2010 至 2021 年期间发表的文献共 2 912 篇，占比 73.11%；新冠疫情暴发后，随着 mRNA 疫苗的验证，仅 2021 年全年的文献数量即达到 1 254 篇，占比 31.48%，代表学术界的关注度空前高涨。

同时，利用中国知网（www.cnki.net）进行检索，分别选择学术期刊和专利数据库，主题为“mRNA”及“疫苗”或“vaccine”，选择中英文扩展，检索时间为 2010 至 2021 年，2022 年为 CNKI 预测。与以上主题相关的专利（以专利申请日计算）和文献分别有 482 篇和 702 篇，其中 2020 年开始快速增长，2021 年相关专利和文献分别达到 114 和 115 篇，占比 23.65% 和 16.38%，说明中国的学术界和产业界对该领域的关注度也因新冠而急剧提升。

综合国内外情况来看（图 2），随着 2020 年新冠 mRNA 疫苗的快速进展和获批，以及后期广泛的人群接种，mRNA 技术受到的关注也急剧提升，全球多个科研机构和制药企业开始投入研究，带来行业的空前繁荣。但 mRNA 技术受其本身及临床应用场景的限制，并未达到人们的期望值，明显存在过度关注和投资。随着技术本身的有效性和安全性问题日益凸显，投资者的期望值会很快下降。从文献和专利的增长趋势来看，2020 至 2021 年新冠 mRNA 疫苗的应用促使学术界和产业界争相开展该领域的研究，造成该领域进入期望膨胀期。从曲线增长斜率看，2022 年及以后相关的文献和专利数量增速会放缓，该领域会进入泡沫破裂的谷底期。

1.4　mRNA 疫苗搜索指数及代表公司股价走势

通常情况下，人们如果对某项技术感兴趣，会通过搜索引擎检索来增进了解，因此可用搜索结果代替技术成熟曲线的期望值 [5]。考虑到 Google 在搜索引擎市场的占有率最大（占比 69.8%）[10]，本研究采用谷歌趋势指数作为搜索指数，搜索主题为 mRNA vaccine，时间为 2019 年 1 月 6 日至 2022 年 6 月 5 日。为了研究搜索指数与相应领域投资热度的关系，将 mRNA 代表性公司 Moderna



A—炒作水平；B—技术或商业成熟度；C—技术成熟度曲线（即实线所示）。

图 1　技术成熟度曲线

Fig.1　Hype Cycle

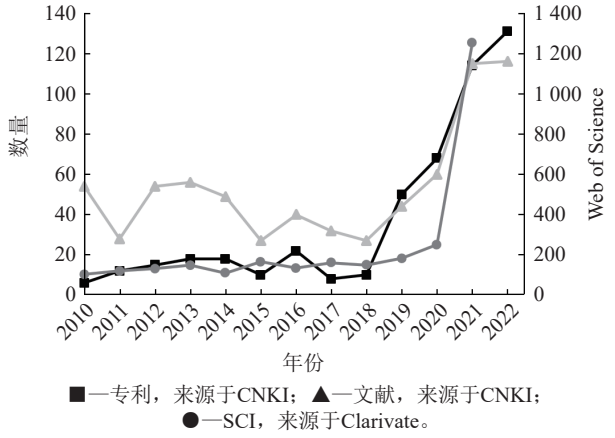


图 2 2010 至 2022 年 mRNA 疫苗相关的文献和专利数量

Fig.2 Numbers of mRNA Vaccine Articles and Patents from 2010 to 2022

的股价走势图与 mRNA vaccine 的搜索指数在同一图中进行比较。从图 3 可见，搜索指数达峰 1 周后，Moderna 公司的市值达到历史高位的 2 000 亿美元，每股价格为 448 美元，随着搜索指数下降，Moderna 公司股票市值开始逐渐下滑，每股价格降为 145.6 美元，由图 3 可见，Moderna 公司股价走势与搜索指数趋势有相近的轮廓。

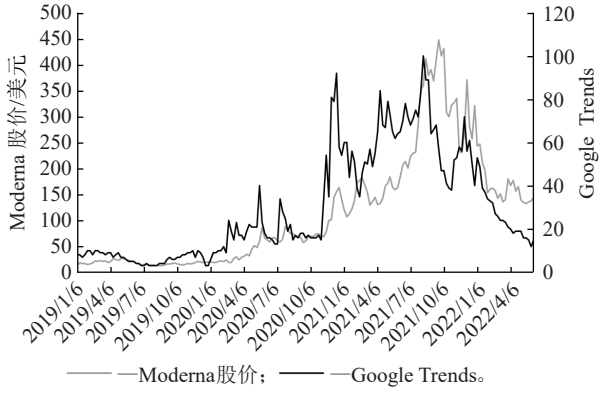


图 3 Moderna 公司股价走势和 mRNA 疫苗的谷歌趋势指数

Fig.3 Stock Price Trend of Moderna and Google Trends of mRNA Vaccines

本研究还采用 Correl 函数进行两组数据的相关性拟合（式①），其中 x、y 分别为相应时间 Moderna 公司股价和搜索指数。拟合结果显示，相关系数为 0.760 0，证明二者有一定的相关性。

$$\mathrm{Correl}(x,y)=\frac{\sum(x-\bar{x})(y-\bar{y})}{\sqrt{\sum(x-\bar{x})^2(y-\bar{y})^2}} \qquad ①$$

Moderna 股价走势和搜索指数曲线在一定程度上是技术成熟度曲线期望值变化的写照：新冠 mRNA 疫苗获批引起了社会各界关注，推动该技术成熟度从技术萌芽期迅速达到期望膨胀期（炒作巅峰），推高股价，而随着学术界和产业界的试验验证以及投资人理性的回归，期望值逐渐降低，股价快速下跌，开始进入泡沫破裂的谷底期。

1.5 mRNA 领域风险投资分析

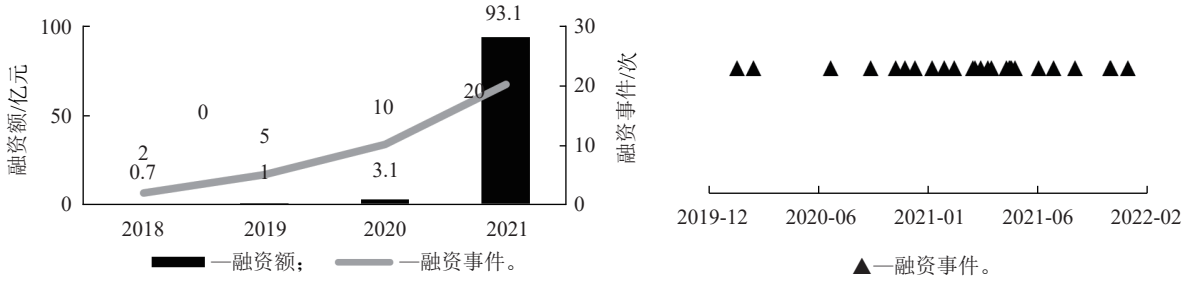
通过对 2018 至 2021 年国内 mRNA 融资信息的收集和整理可知，共有 37 次 mRNA 相关的公司融资事件，披露的融资金额总计近 100 亿元。从 2020 年开始，随着新冠 mRNA 疫苗进入临床、获得积极的临床数据以及紧急获批等 mRNA 疫苗临床应用的重要里程碑事件，国内 mRNA 技术融资逐渐火热，2020 年融资事件达到 10 次，融资金额 3.1 亿，高于 2018 至 2019 年的总和；2021 年，mRNA 公司融资事件和金额更是急剧上升，分别为 20 次和 93.1 亿元。

从时间分布看，融资事件主要集中在 2020 年下半年至 2021 年上半年，原因为 2020 年 3 月和 6 月新冠 mRNA 疫苗开始进行临床Ⅰ期和Ⅱ期试验，尤其是 2020 年 7 月公布了积极的Ⅰ/Ⅱ期临床试验结果；2021 年 6 月后，随着新冠疫苗接种率提升、新冠 mRNA 疫苗临床试验失败、Moderna 公司等行业龙头市值下跌等原因，风险投资人对该领域期望值开始下降，投资 mRNA 技术公司的主动性降低。

由图 4 可见，从投资活跃度看，mRNA 技术领域的风险投资活动在 2021 年达到峰值，进入期望膨胀期，从 2021 年下半年至 2022 年 2 月，环比投资数量已经明显下降，开始进入泡沫破裂的谷底期。

2 讨论

通过对 mRNA 疫苗文献、专利和谷歌趋势指数的分析，结合技术成熟度曲线，可以看到在 2020 年前，涉及 mRNA 技术及 mRNA 疫苗的文献和专



A　　B

A—2018 至 2021 年的融资金额和融资事件；B—2019 年 12 月至 2022 年 2 月融资事件的时间分布频次。

图 4　2018 至 2021 年 mRNA 领域融资规模

Fig.4　Fundraising Scales in Areas of mRNA from 2018 to 2021

利数量不多，社会关注度低（谷歌趋势指数低），该领域处于技术萌芽期，虽然有 mRNA 疫苗在临床阶段推进，但因为没有足够多的临床数据和相对于传统疫苗的比较优势，相关企业尚在尝试，该阶段是初创企业和风险投资布局较好的时机。BioNTech 和 Moderna 公司就是分别在 2008 年和 2010 年成立的，并获得多家风险投资机构的投资，分别于 2018 年和 2019 年在美国纳斯达克上市，该阶段投资行业的先行者（First Mover）占有估值低且获得行业先机的优势。

新冠疫情暴发带来了巨大的、未被满足的临床需求，新冠疫苗成为国内外研究热点，不同技术路径的新冠疫苗加速研发。其中，mRNA 疫苗因为技术路径相比灭活疫苗、腺病毒和重组蛋白更为简化，仅用 42 天就具备推进临床的条件，新冠病毒序列公布约 11 个月后，辉瑞和 BioNTech、Moderna 公司的 mRNA 疫苗就获批上市 [3]。新冠 mRNA 疫苗的成功，证明 mRNA 可以作为安全、高效的疫苗技术平台，同时根据 mRNA 在人体内产生蛋白这一机制，学术界和产业界认为其可以拓展到新冠疫苗之外的应用，如其他的传染病疫苗、肿瘤免疫和罕见病治疗等 [11]，再叠加媒体热炒，行业期望值增高，相关学术文献和专利数量、搜索指数陡增。2020 至 2021 年，国内迅速成立了近 40 家 mRNA 公司，约 90 家国内外投资机构参与中国 mRNA 公司融资，期望能投出中国的 Moderna，在带来行业繁荣的同时也带来大量泡沫，行业进入期望膨胀期，每个从业者和投资人都觉得 mRNA 技术在其他治疗领域的应用马上就会实现。

然而，随着各种技术路径如灭活、重组蛋白和腺病毒等疫苗获批，新冠疫苗产能开始过剩，2022 年产能合计达 170 亿剂，而全球完全接种新冠疫苗的人数已经达到 47 亿，完全接种率超过 60% [12]；同时，现在依然有 166 个疫苗在临床试验阶段，198 个在临床前阶段，后续新冠 mRNA 疫苗即使上市，也错过了商业机会。以 CureVac 公司为例，尽管 mRNA 和 LNP 技术平台领先，也在推进下一代新冠 mRNA 疫苗、其他传染病疫苗和肿瘤疫苗等项目，但市值从最高峰下跌 90%。人们开始重新思考 mRNA 领域的临床应用和技术风险，期望值开始逐渐下降，与此对应的是两大 mRNA 公司市值几乎同步从最高峰下跌近 70%（http://finance.google.com），从谷歌趋势指数和以及市场融资事件的变化可见，该行业进入了泡沫破裂的谷底期。

同时，mRNA 技术本身也存在很多挑战。首先，如何平衡 mRNA 进入细胞的抗原表达和佐剂效应以及可能由此产生的不良反应，尚有待深入研究；技术方面，虽然生产流程和时间比其他技术路径的疫苗有一定优势，但依然需要 60 d 才能生产百万剂的疫苗，且从质粒合成、纯化等 mRNA 的体外合成，再到 LNP 包裹、纯化、检测等，叠加 －20 ℃的运输条件，限制了 mRNA 疫苗的大范围应用；临床治疗方面，目前 mRNA 疫苗较高的不良反应率，特别是 3 级以上不良反应的发生率令人担忧，而且

发生机制尚未完全清楚[13]。因此，mRNA技术目前还在图2显示的S型曲线的早中期，还有许多科学技术和临床应用的问题需要解决。未来，随着这些问题的解决和人们对该技术的理解加深，mRNA行业有望进入稳步爬升期。

纵观mRNA疫苗及其相关技术的应用和投资在这3年内的快速变化，让人们深刻理解到新的生物技术成熟度曲线对于生物技术风险投资或者企业投资决策具有重要的指导意义。在技术萌芽期，虽然失败风险大，但投资人以较小的资金体量投资，有利于获得市场先机和较高的回报倍数；但在新技术进入期望膨胀期后进行投资，估值高且同质化竞争激烈，同时这个阶段的科学技术风险并没有明显降低，多种因素叠加，很容易进入泡沫破裂的谷底期，造成投资失败，该阶段建议投资人更为理性，对于高估值项目审慎投资；当新技术进入稳步爬升的光明期时，可以进行较大资金体量的投资，此时行业稳步发展、投资成功率高、回报稳健。

综上所述，通过检索mRNA疫苗相关文献、专利、搜索指数、市值等方式进行该领域技术成熟度的判断，对于不同阶段进行mRNA产品投资有重要指导意义。期望本研究对于其他生物技术的技术成熟度曲线分析和投资有一定的提示作用。

参考文献：

[1] REARTE A, CASTELLI J M, REARTE R, *et al*. Effectiveness of rAd26-rAd5, ChAdOx1 nCoV-19, and BBIBP-CorV vaccines for risk of infection with SARS-CoV-2 and death due to COVID-19 in people older than 60 years in Argentina: a test-negative, case-control, and retrospective longitudinal study [J]. *Lancet*, 2022, **399**(10331): 1254-1264.

[2] Moderna. Pioneering mRNA Technology [EB/OL]. (2022-06-08). https://www.modernatx.com/media-center/all-media/blogs/leveraging-13-years-of-investment-in-mrna.

[3] BARBIER A J, JIANG A Y, ZHANG P, *et al*. The clinical progress of mRNA vaccines and immunotherapies [J]. *Nat Biotechnol*, 2022, **40**(6): 840-854.

[4] HOU X, ZAKS T, LANGER R, *et al*. Lipid nanoparticles for mrna delivery [J]. *Nat Rev Mater*, 2021, **6**(12): 1078-1094.

[5] DEDEHAYIR O, STEINERT M. The hype cycle model: a review and future directions [J]. *Technol Forecast Soc Change*, 2016, **108**(7): 28-41.

[6] 李亚男. 类Hype Cycle技术成熟度评估方法研究[D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院硕士学位论文, 2016.

[7] 赵志华. 产品技术成熟度分析方法的改进研究[D]. 北京: 北京工业大学硕士学位论文, 2011.

[8] FENN J, RASKINO M. Mastering the hype cycle : how to choose the right innovation at the right time [M]. Boston: Harvard Business School Press Books, 2008.

[9] JUN S P. An empirical study of users' hype cycle based on search traffic: the case study on hybrid cars [J]. *Scientometrics*, 2012, **91**(1): 81-99.

[10] Oberlo. Search engine market share [EB/OL]. (2022-06-18). https://www. oberlo. com/statistics/search-engine-market-share.

[11] GAVIRIA M, KILIC B. A network analysis of COVID-19 mRNA vaccine patents [J]. *Nat Biotechnol*, 2021, **39**(5): 546-548.

[12] WHO. WHO coronavirus disease(COVID-19) dashboard [EB/OL]. (2022-03-11). https://dashboards-dev. sprinklr. com.

[13] CHEN J, CHEN J, XU Q. Current developments and challenges of mRNA vaccines [J].*Annu Rev Biomed Eng*, 2022, **24**(1): 85-109.