



医药行业行业研究

买入（维持评级）

行业深度研究

证券研究报告

医药组

分析师：甘坛焕（执业 S1130525060003） 分析师：马居东（执业 S1130525070004）

gantanhuan@gjzq.com.cn

majudong@gjzq.com.cn

慢阻肺专题深度：慢病蓝海疗法迭代，国产新药 BD 潜力凸显

投资逻辑

慢阻肺疾病负担沉重，亟待更优治疗方案。慢阻肺是以慢性呼吸道症状（呼吸困难、咳嗽、咳痰）和持续性气流阻塞为主要特征的常见病，我国患者人数约 1 亿，已成为最常见慢性疾病之一。慢阻肺也是我国 2021 年第 3 大死亡原因，疾病危害性强，其中急性加重是加速疾病进展导致早期死亡的关键环节。现阶段我国慢阻肺患病知晓率为 0.9%，肺功能检查率为 4.5%，知晓率及规范化诊疗率仍有较大提升空间。慢阻肺主要通过药物进行治疗，以预防及控制慢性炎症并减轻临床症状，2022 年我国慢阻肺药物市场规模已超过 30 亿美元。慢阻肺长期治疗药物包括皮质类固醇、长效支气管扩张剂及抗炎药物，真实世界研究结果显示，多数患者在接受目前标准疗法治疗后仍控制不佳，临床亟需寻求更为优化治疗方案，以及更为创新的治疗手段。

创新疗法密集获批，慢阻肺治疗方案迭代进行时。2024 年以来，全球范围内恩司芬群（ensifentrine）、度普利尤单抗、美泊利珠单抗等药物先后获批用于治疗慢阻肺，慢阻肺领域多年来无新机制药物获批的局面被打破，且新版慢阻肺官方指南已就恩司芬群、度普利尤单抗等创新药物作出明确推荐，随着更多的创新药物获批上市，慢阻肺疗法格局有望加速迭代。目前慢阻肺新药研发方向主要包括以 PDE3/4 抑制剂恩司芬群为代表的新型吸入剂和靶向 2 型炎症通路及通路上游警报素的生物制剂：1）FDA 于 2024 年 6 月批准 Verona 公司的恩司芬群用于成人慢性阻塞性肺病（COPD）患者的维持治疗，该药是同类首创的 PDE（磷酸二酯酶）3/4 选择性双重抑制剂，同时融合了支气管扩张剂和非甾体抗炎剂的功效，是 20 多年来首个用于 COPD 维持治疗的新型作用机制吸入产品。2025 年 7 月，默克宣布收购 Verona，总交易价值约为 100 亿美元；2）2024 年 7 月以来，度普利尤单抗（IL-4/13 抑制剂）、美泊利珠单抗陆续获批用于慢阻肺患者的附加维持治疗，TSLP、IL-33、ST2 等靶点生物制剂也已进入 3 期临床阶段，COPD 后续有望迎来生物制剂新药密集上市。

中国创新全面布局，管线价值再获全球认证。现阶段在慢阻肺创新研发各个重要靶点上，均有中国创新药企业密集布局，以 PDE3/4 抑制剂为例：1）正大天晴（中国生物制药）、海思科、恒瑞医药均有创新管线布局，其中中国生物制药 TQC3721 混悬液（PDE3/4 抑制剂）已进入临床 3 期，全球范围内研发进度仅次于 Verona。2）恒瑞医药已就 PDE3/4 抑制剂创新药 HRS-9821 等产品权利与 GSK 达成合作协议，恒瑞医药将获得包括 PDE3/4 授权在内的 5 亿美元首付款，协议潜在总金额约 120 亿美元，中国创新管线价值再获认证，COPD 领域国内创新药企业未来更多潜在对外授权机会值得重点关注。

投资建议与估值

COPD 发病人群基数大，传统治疗方案局限性较强，近年来创新疗法密集获批有望改写疾病治疗格局，有望带来可观商业化市场增量。中国创新药企广泛布局 COPD 研发关键靶点，研发进度紧追全球第一梯队，并且以恒瑞医药 HRS-9821 为代表的创新管线已经彰显出卓越的创新价值，我们推荐：

- 1) 关注 PDE3/4 赛道潜在对外授权机会潜在受益标的，PDE3/4 抑制剂为近 20 年来首个新机制吸入剂，默克、GSK 已经先后完成对相应管线资产的引进，中国创新药企研发进度排名全球前列，BD 潜力突出。
- 2) 关注在生物制剂赛道具有差异化优势的管线的标的，目前已获批用于治疗 COPD 的生物制剂覆盖人群有限，TSLP、IL-33/ST2 等上游通路有望进一步拓宽适用人群范围并进一步提升疗效，建议持续关注相应分子临床进展。

风险提示

研发进度不及预期的风险，商业化进度不及预期的风险，竞争加剧的风险。



内容目录

慢阻肺：1 亿患者的“沉默杀手”，“三高三低”困局亟需更优治疗方案.....	4
疾病：我国患病人数接近 1 亿，减少和预防急性加重为治疗主要目标之一.....	4
诊断：肺功能检查为慢阻肺诊断金标准，多种炎症细胞参与慢阻肺的气道炎症.....	6
药物：支气管舒张剂&皮质激素奠定阶梯疗法基础，创新药物推动疗法迭代升级进行时.....	7
全新机制药物密集上市，中国创新全面布局.....	9
PDE3/4：新型吸入剂，商业化前景确定的大单品，关注后续潜在 BD 机会.....	10
炎症通路：靶向 IL-4R、IL-5 药物先后获批上市，关注 TSLP/IL-33 等上游在研药物进展.....	13
推荐关注.....	23
恒瑞医药：follow 多款潜在重磅药物，GSK BD 授权合作再创国际化里程碑.....	23
中国生物制药：呼吸领域管线雄厚，TSLP、PDE3/4 靶点药物研发进度领先.....	23
海思科：管线储备丰富，PDE3/4 抑制剂吸入粉雾剂/混悬液已进入 II 期临床.....	24
健康元：前瞻布局呼吸领域，创新管线全面突破.....	25
三生国健：深耕自免领域多年，COPD 适应症领跑内资企业.....	27
康诺亚：潜在最优 TSLPxIL-13 双抗，关注 CM512 研发进展.....	27
投资建议.....	28
风险提示.....	28

图表目录

图表 1：流行病学调查显示，我国 40 岁及以上人群 COPD 发病率显著提升.....	4
图表 2：慢阻肺为 2021 年我国女性第三大死因（每十万人死亡人数为 78.8 人）.....	4
图表 3：慢阻肺为 2021 年我国男性第三大死因（每十万人死亡人数为 99.7 人）.....	4
图表 4：预计到 2030 年我国慢阻肺患病人数达 1.11 亿.....	5
图表 5：慢阻肺急性加重是加速疾病进展导致早期死亡的关键环节.....	5
图表 6：哮喘等呼吸道疾病定义、和 COPD 的关联.....	6
图表 7：哮喘等呼吸道疾病和 COPD 范围存在重叠.....	6
图表 8：慢阻肺患者肺组织与正常人肺组织对比.....	6
图表 9：慢阻肺患者吸入支气管舒张剂后 FEV1/FVC<70%.....	6
图表 10：香烟烟雾等风险因素诱发的炎症介质最终导致小气道纤维化.....	7
图表 11：预计到 2030 年，我国慢阻肺药物市场规模将超过 60 亿美元.....	7
图表 12：慢阻肺常用吸入式药物类型、临床应用及不良反应.....	8
图表 13：基于 COPD 患者病史和肺功能的 ABE 分组.....	8
图表 14：基于 COPD 患者分组对应不同初始治疗方案.....	8
图表 15：LABA+LAMA+ICS 三联吸入疗法较二联疗法可显著降低 COPD 中/重度发生率.....	9
图表 16：国内真实世界研究显示，经过 1 年常规治疗后有 30.8% 的患者仍出现急性加重.....	9
图表 17：TSLP、IL-4R、PDE4 为全球 COPD 在研新药最热门靶点.....	10
图表 18：GOLD 2025 指南中随访期药物治疗新纳入 ensifentrine 和度普利尤单抗.....	10
图表 19：GOLD 2025 指南中减少慢阻肺病急性加重频率的干预措施增加了度普利尤单抗.....	10
图表 20：抑制 PDE3/4 酶可产生支气管扩张、降低炎症反应、增强纤毛功能多种反应.....	11



图表 21:	ensifentrine 在两项试验中均显著改善了肺功能.....	11
图表 22:	恩司芬群 25Q1 实现 0.71 亿美元收入.....	12
图表 23:	恩司芬群每 1%渗透率 (美国) 对应 12 亿美元份额.....	12
图表 24:	国内中国生物制药、海思科、恒瑞医药均布局 PDE3/4 吸入剂.....	12
图表 25:	慢阻肺疾病中 2 型炎症通路.....	13
图表 26:	检测血液嗜酸性粒细胞增多 (>300 细胞/ μ L) 为 COPD 发作及再住院高危因素.....	14
图表 27:	靶向 TSLP/IL-33 等警报素疗法较 IL-5 等靶向 2 型炎症通路疗法具有更广泛的 COPD 患者覆盖面..	15
图表 28:	3 期临床试验结果证明对伴有 2 型炎症 COPD 患者加用度普利尤单抗可降低急性加重发生率并改善肺功能.....	16
图表 29:	布局 COPD 适应症的在研靶向 IL-4R 创新药物临床进展.....	17
图表 30:	MATREX 试验中 EOS 表型患者中, 美泊利珠单抗组中重度急性加重发生率较安慰剂组低 18%.....	17
图表 31:	METREO 试验中, 经过多重性调整后, 美泊利珠单抗组和安慰剂组之间没有显著差异.....	17
图表 32:	在上调入组患者基线 EOS 后, MATINEE 试验结果显示加用美泊利单抗可降低急性加重发病率.....	18
图表 33:	布局 COPD 适应症的在研靶向 IL-5 创新药物临床进展.....	18
图表 34:	2a 期临床试验结果显示, 特泽利尤单抗在 $BEC \geq 150$ 以及 $FeNO \geq 25$ 人群中疗效更好.....	19
图表 35:	布局 COPD 适应症的在研靶向 TSLP 创新药物临床进展.....	20
图表 36:	香烟烟雾刺激 IL-33 产生并诱发一系列炎症反应.....	20
图表 37:	2a 期试验中 Itepekimab 针对不同水平 BEC 患者均表现出显著降低急性加重风险的效果.....	21
图表 38:	赛诺菲预期 Itepekimab 和度普利尤单抗差异化覆盖 COPD 人群, 市场潜力超过 50 亿欧元.....	21
图表 39:	ALIENTO/ARNASA 临床试验将患者 1:1:1 分组至 Q2W/Q4W/安慰剂组, 给药时间 52 周.....	21
图表 40:	astegolimab 2a 期研究中未能显著降低病情恶化率, 但改善了患者健康状况.....	22
图表 41:	布局 COPD 适应症的在研靶向 IL-33/ST2 创新药物临床进展.....	22
图表 42:	公司 TSLP、PDE3/4 靶点创新药物均已进入临床阶段.....	23
图表 43:	中国生物制药在 COPD 领域布局 TSLP 单抗、PDE3/4 抑制剂等多款创新药物.....	24
图表 44:	TQC3721 临床试验方案覆盖 COPD 人群较恩司芬群更加广泛.....	24
图表 45:	海思科呼吸领域部分在研管线.....	25
图表 46:	海思科 PDE3/4 抑制剂 HSK39004 吸入粉雾剂/吸入混悬液 II 期临床试验进行中.....	25
图表 47:	健康元已有多款吸入制剂获批上市.....	26
图表 48:	健康元在 COPD 领域布局多款创新药物.....	26
图表 49:	SSGJ-611 布局多个自免适应症, COPD 2 期临床中期结果积极.....	27
图表 50:	CM512 具备多重差异化优势.....	28



慢阻肺：1 亿患者的“沉默杀手”，“三高三低”困局亟需更优治疗方案

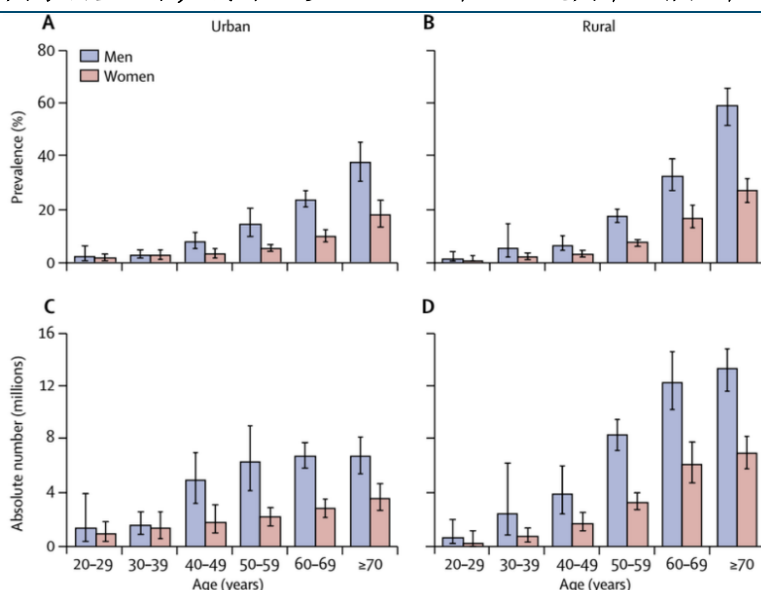
疾病：我国患病人数接近 1 亿，减少和预防急性加重为治疗主要目标之一

慢性阻塞性肺疾病（简称慢阻肺）是以慢性呼吸道症状（呼吸困难、咳嗽、咳痰）和持续性气流阻塞为主要特征的常见病，其病理学改变主要是气道（支气管炎、细支气管炎）和/或肺泡异常（肺气肿）。

慢阻肺具有“三高三低”的特点，即高发病率、高致残率、高死亡率以及低知晓率、低诊断率、低控制率，已经成为与高血压、糖尿病“等量齐观”的最常见慢性疾病，构成重大疾病负担。

慢阻肺起病隐匿，缓慢渐进性进展，常有反复呼吸道感染及急性加重史，随着病情进展，急性加重愈渐频繁；常见合并症包括心脏病、骨质疏松。骨骼肌肉疾病、肺癌、抑郁和焦虑等；慢阻肺后期出现低氧血症和(或)高碳酸血症，可合并慢性肺源性心脏病和右心衰竭。

图表1：流行病学调查显示，我国 40 岁及以上人群 COPD 发病率显著提升

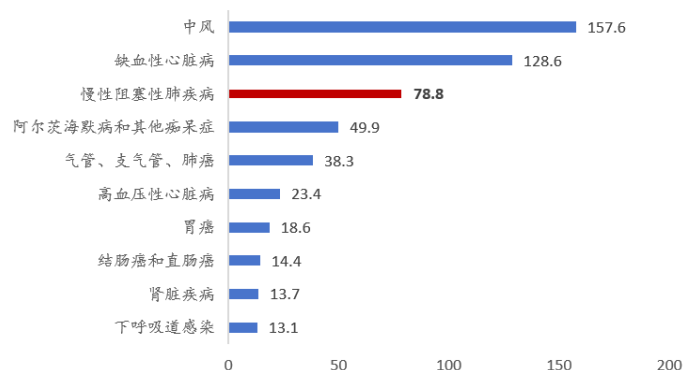


来源：the lancet，国金证券研究所

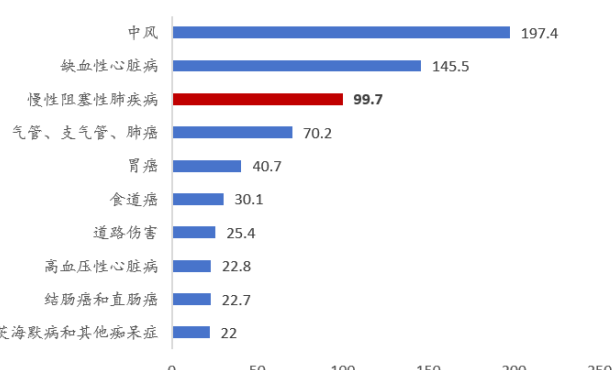
慢阻肺严重影响患者的生命质量，是导致死亡的重要病因，并给患者及其家庭以及社会带来沉重的经济负担。2007 年，钟南山院士牵头对我国 7 个地区 20245 名成年人的调查结果显示，40 岁及以上人群中慢阻肺的患病率高达 8.2%。2018 年，王辰院士牵头的“中国成人肺部健康研究”调查结果显示，我国 20 岁及以上成人慢阻肺患病率为 8.6%，40 岁以上人群患病率高达 13.7%，首次明确我国慢阻肺患者人数约 1 亿，已经成为与高血压、糖尿病“等量齐观”的最常见慢性疾病，构成重大疾病负担。

图表2：慢阻肺为 2021 年我国女性第三大死因（每十万人死亡人数为 78.8 人）

图表3：慢阻肺为 2021 年我国男性第三大死因（每十万人死亡人数为 99.7 人）



来源：WHO，国金证券研究所



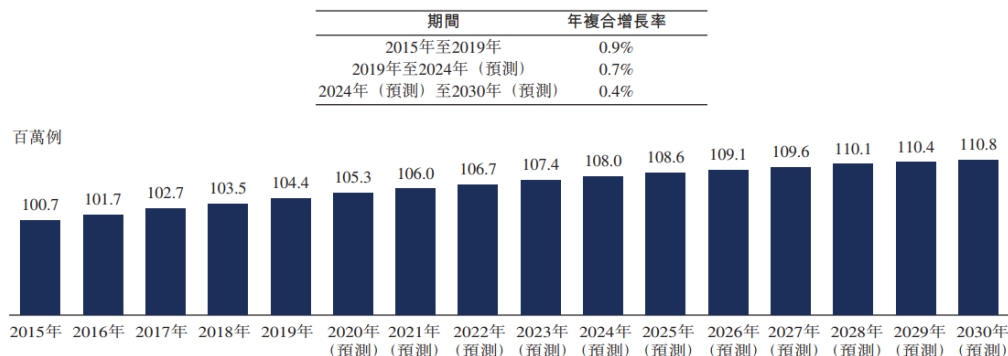
来源：WHO，国金证券研究所



据统计，慢阻肺是我国 2021 年第 3 大死亡原因，男性/女性每十万人死亡人数分别为 99.7 人和 78.8 人，仅次于中风和缺血性心脏病。随着慢阻肺规范化诊疗与全病程管理的推行，2019 年我国慢阻肺死亡率显著下降，年龄标准化死亡率和 DALY 率相较 1990 年分别降低了 70.1% 和 69.5%，但发病率和患病率分别增加了 61.2% 和 67.8%。

根据国家卫健委，我国慢阻肺患病知晓率为 0.9%，肺功能检查率为 4.5%，呈现出患病率高、知晓率低、规范化诊疗率低的特点，慢性阻塞性肺疾病科普教育、早期预防、早期诊断和规范治疗亟待加强。

图表4：预计到 2030 年我国慢阻肺患病人数达 1.11 亿



来源：沙利文，国金证券研究所

世界卫生组织(WHO)关于病死率和死因的最新预测数字显示，随着发展中国家吸烟率的升高和高收入国家人口老龄化加剧，慢阻肺的患病率在未来 40 年将继续上升，预测至 2060 年死于慢阻肺及其相关疾病患者数超过每年 540 万人。

图表5：慢阻肺急性加重是加速疾病进展导致早期死亡的关键环节

急性加重是慢阻肺疾病发生、发展至最终死亡的关键环节



慢阻肺急性加重会严重影响患者的生活质量，是加速疾病进展导致早期死亡的关键环节

中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 中华结核和呼吸杂志. 2021;44(03):170-205.

来源：呼吸界，国金证券研究所

慢性阻塞性肺疾病急性加重（AECOPD）是慢阻肺自然病程中经常发生的临床事件，定义为：慢阻肺患者慢呼吸困难和（或）咳嗽、咳痰症状加重，症状恶化发生在 14d 内，可能伴有呼吸急促和（或）心动过速，通常是因为呼吸道感染、空气污染造成局部或全身炎症反应加重，或者因损伤气道的其他原因所致。

AECOPD 与患者的健康状况、生活质量下降、劳动力丧失、肺功能减退、医疗支出增加、死亡风险提高密切相关，慢阻肺患者每年发生 0.5~3.5 次急性加重，是慢阻肺患者的首位死亡因素。同时，AECOPD 是该病医疗费用的主要支出部分。例如，2006 年美国 AECOPD 住院死亡率为 43%，人均次住院费用为 9545 美元。北京市 315116 例次 AECOPD 患者 2009 年人均次住院费用为 19760 元人民币，2017 年上升至 20119 元人民币（因 AECOPD 死亡的患者末次住院费用显著增加，与生命支持和高端抗菌药物使用有关）。



慢阻肺疾病管理包括稳定期管理和急性发作管理，其中稳定期管理目标主要基于症状和未来急性加重风险：(1)减轻当前症状：包括缓解呼吸系统症状、改善运动耐量和健康状况；(2)降低未来风险：包括防止疾病进展、防治急性加重及减少病死率。

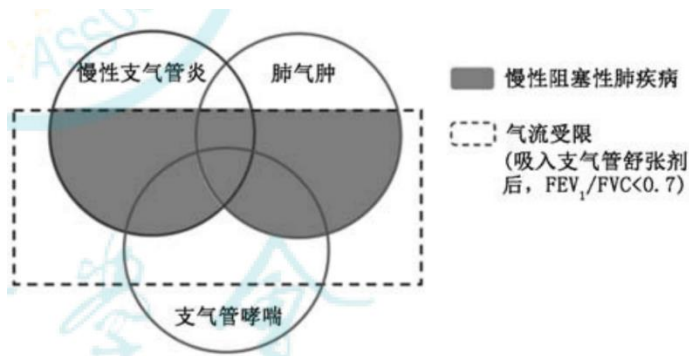
诊断：肺功能检查为慢阻肺诊断金标准，多种炎症细胞参与慢阻肺的气道炎症

图表6：哮喘等呼吸道疾病定义、和COPD的关联

疾病	定义	与慢阻肺的关联
慢性支气管炎	气管、支气管黏膜及其周围组织的慢性非特异性炎症，临床上以咳嗽、咳痰为主要症状，或有喘息，每年发病持续3个月或更长时间，连续2年或2年以上	当患者表现为慢性支气管炎和肺气肿时，一定要进一步行肺功能检查，以判断患者是否达到慢阻肺的诊断标准，一旦达到即诊断为慢阻肺；如果肺功能未出现气流受限，仍按照慢性支气管炎和肺气肿诊断
肺气肿	肺部终末细支气管远端气腔出现异常持久的扩张，并伴有肺泡和细支气管的破坏，而无明显的肺纤维化，是胸部CT的常见诊断	
哮喘	由多种细胞以及细胞组分参与的慢性气道炎症性疾病，临床表现为反复发作的喘息、气急，伴或不伴胸闷或咳嗽等症状，同时伴有气道高反应性和可变的气流受限，随着病程延长可导致气道结构改变，即气道重塑	哮喘的气流受限特征是可变的，经过治疗可以恢复到正常水平，部分哮喘患者长期未规律治疗，病情迁延，出现气道重塑和小气道狭窄，可能会导致不可逆的气流受限，这时从肺功能角度与慢阻肺很难鉴别

来源：中国慢性阻塞性肺疾病基层诊疗与管理指南（2024），国金证券研究所

图表7：哮喘等呼吸道疾病和COPD范围存在重叠



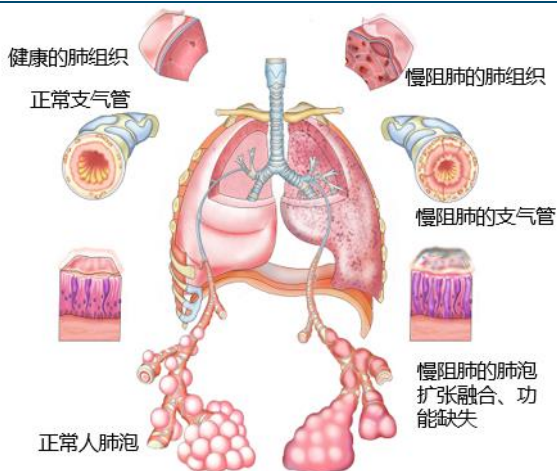
注：FEV₁ 第1秒用力呼气容积；FVC 用力肺活量

来源：中国慢性阻塞性肺疾病基层诊疗与管理指南（2024），国金证券研究所

慢阻肺和慢性支气管炎、肺气肿、支气管哮喘（简称哮喘）的临床表现可以类似，诊断标准也有重叠，但治疗策略存在差别。

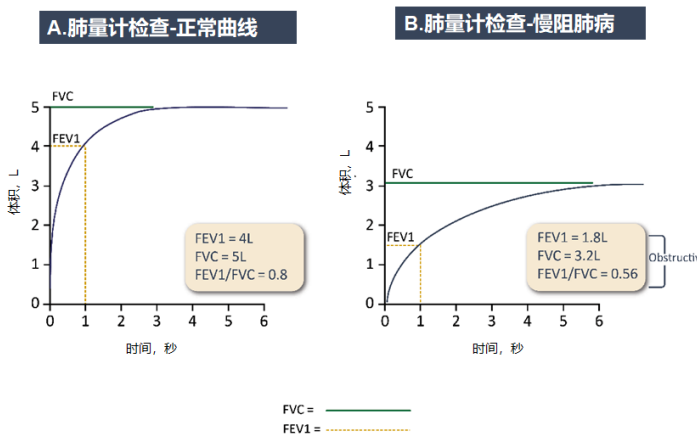
肺功能检查是目前检测气流受限公认的客观指标，是慢阻肺诊断的“金标准”，也是慢阻肺的严重程度评价、疾病进展监测、预后及治疗反应评估中最常用的指标。慢阻肺的肺功能检查除了常规的肺通气功能检测如 FEV₁（第1秒用力呼气容积）、FEV₁与FVC（用力肺活量）的比值（FEV₁/FVC）以外，还包括容量和弥散功能测定等有助于疾病评估和鉴别诊断。吸入支气管舒张剂后 FEV₁/FVC < 70% 是判断存在持续气流受限，诊断慢阻肺的肺功能标准。

图表8：慢阻肺患者肺组织与正常人肺组织对比



来源：中山市人民医院，国金证券研究所

图表9：慢阻肺患者吸入支气管舒张剂后 FEV₁/FVC < 70%



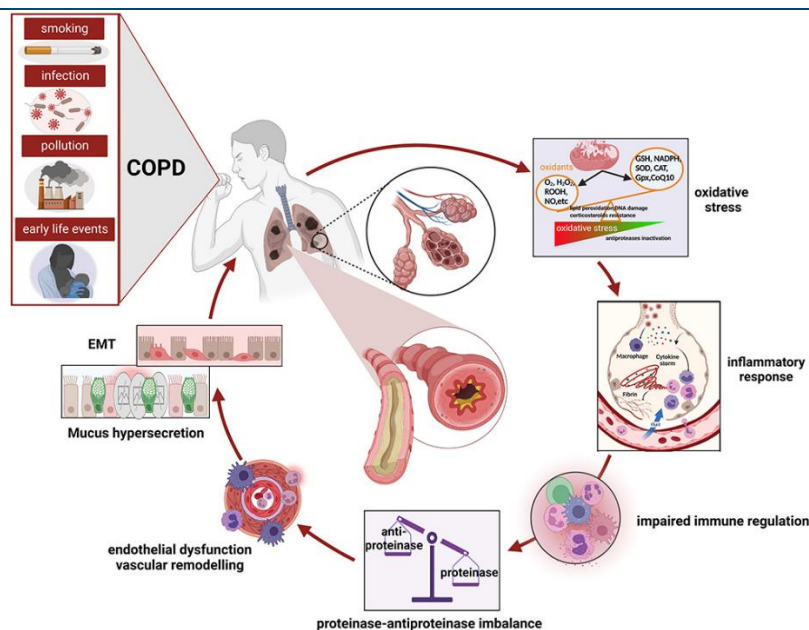
来源：GOLD 2025，金证券研究所

慢阻肺在中央气道表现为炎症细胞浸润上皮损伤，黏液分泌腺增大和杯状细胞增多使黏液分泌增加。外周小气道病理改变包括：外周小气道（内径 < 2 mm）的阻塞和结构改变，小气道的狭窄与管周纤维化导致的气道重塑，终末细支气管和过渡性细支气管的丢失。

慢阻肺的发病机制复杂、尚未完全阐明。吸入烟草烟雾等有害颗粒或气体可引起气道氧化应激炎症反应以及蛋白酶/抗蛋白酶失衡等多种途径参与慢阻肺发病。



图表10: 香烟烟雾等风险因素诱发的炎症介质最终导致小气道纤维化



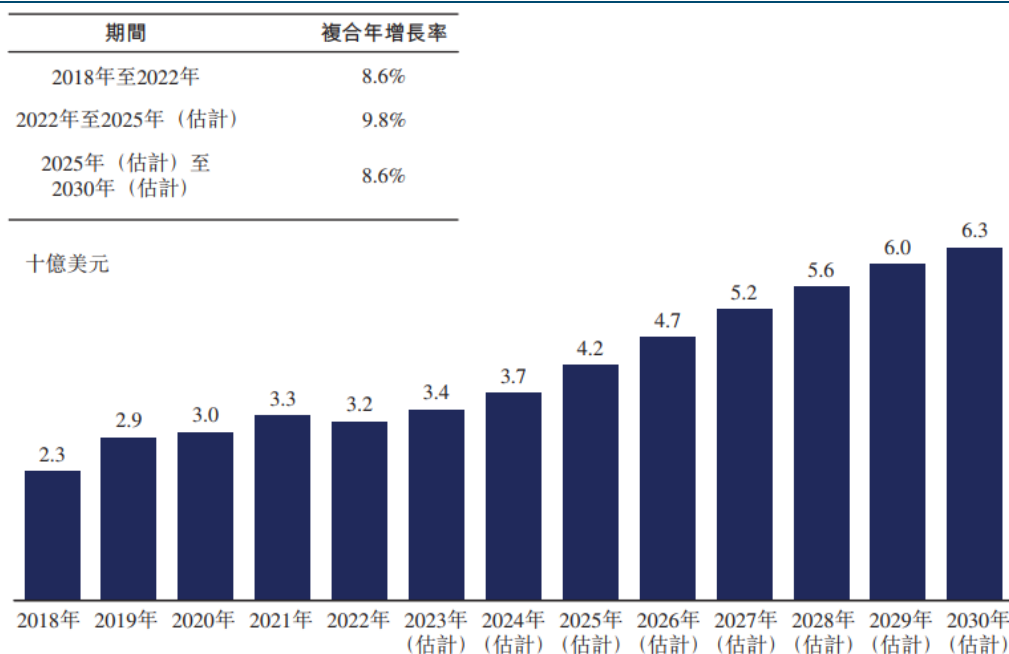
来源: International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 国金证券研究所

多种炎症细胞参与慢阻肺的气道炎症,包括巨噬细胞、中性粒细胞、以及 Tc1、Th1、Th17 和 ILC3 淋巴细胞等。激活的炎症细胞释放多种炎性介质作用于气道上皮细胞,诱导上皮细胞杯状化生和气道黏液高分泌;慢性炎症刺激气道上皮细胞释放生长因子,促进气道周围平滑肌和成纤维细胞增生,导致小气道重塑;巨噬细胞基质金属蛋白酶和中性粒细胞弹性蛋白酶等引起肺结缔组织中的弹性蛋白破坏,Tc1 淋巴细胞释放颗粒酶穿孔素损伤肺泡上皮、导致不可逆性肺损伤,引发肺气肿。此外,自身免疫调控机制、遗传危险因素以及肺发育相关因素也可能在慢阻肺的发生发展中起到重要作用。上述机制的共同作用导致慢阻肺的形成。

药物: 支气管舒张剂&皮质激素奠定阶梯疗法基础,创新药物推动疗法迭代升级进行时

慢阻肺主要通过药物进行治疗,以预防及控制慢性炎症并减轻临床症状。同时亦可通过康复、氧疗及手术进行治疗。长期治疗药物包括皮质类固醇(如吸入皮质类固醇(ICS)及全身性皮质类固醇)、长效支气管扩张剂(LABA及LAMA)及抗炎药物(如PDE4抑制剂)。

图表11: 预计到2030年,我国慢阻肺药物市场规模将超过60亿美元



来源: 圣信生物招股书, 国金证券研究所



支气管舒张剂是慢阻肺的基础一线治疗药物,通过松弛气道平滑肌扩张支气管,改善气流受限,从而减轻慢阻肺的症状,包括缓解气促、增加运动耐力、改善肺功能和降低急性加重风险。与口服药物相比,吸入制剂的疗效和安全性更优,因此多首选吸入治疗。

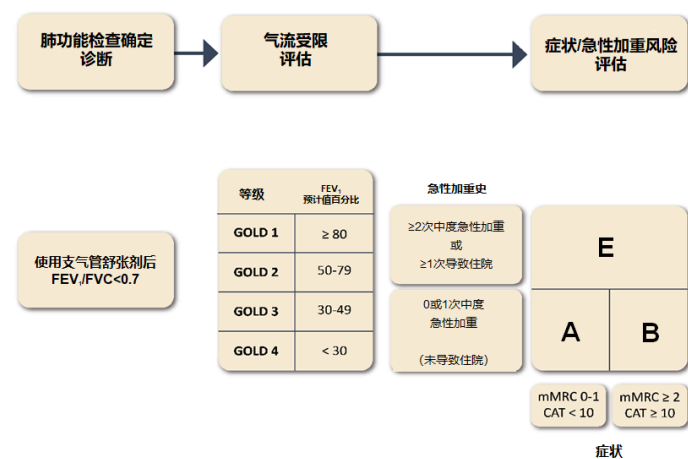
图表12: 慢阻肺常用吸入式药物类型、临床应用及不良反应

药物类型	临床应用	不良反应
β_2 受体激动剂 短效 (SABA) - SABA主要用于按需缓解症状,长期规律应用维持治疗的效果不如长效支气管舒张剂 长效 (LABA) - LABA作用时间持续12h以上,较SABA更好的持续扩张小气道,改善肺功能和呼吸困难症状,可作为有明显气流受限患者的长期维持治疗药物		- 常见: 窦性心动过速、肌肉震颤(通常表现为手颤)头晕和头疼 - 不常见: 口咽部刺激 - 罕见: 心律失常、异常支气管痉挛以及心力衰竭人群的氧耗增加,与噻嗪类利尿剂联用可能出现低钾血症
抗胆碱能药物	短效 (SAMA) - LAMA能够持久的结合M3受体,快速与M2受体分离,从而延长支气管扩张作用时间超过12h,新型LAMA作用时间超过24h。 长效 (LAMA) - LAMA 在减少急性加重及住院频率方面优于LABA,长期使用可以改善患者症状及健康状态,也可减少急性加重及住院频率	- 常见: 有口干、咳嗽、局部刺激、吸入相关的支气管痉挛,头痛、头晕 - 少见: 荨麻疹、闭角型青光眼、心率加快 - 罕见: 过敏反应(舌、唇和面部的血管性水肿)、眼痛、瞳孔散大、心悸、心动过速、喉痉挛,恶心及尿滞留
茶碱类药物	- 可解除气道平滑肌痉挛,在我国慢阻肺治疗中使用较为广泛。 - 茶碱联合LABA对肺功能及呼吸困难症状的改善效果优于单独使用LABA,但对于接受ICS治疗的慢阻肺急性加重高危患者,与安慰剂相比,加用低剂量茶碱不能减少患者1年内急性加重次数	- 常见: 恶心、呕吐、腹痛、头痛、胸痛、失眠、兴奋、心动过速、呼吸急促。过量使用可出现心律失常,严重者可引起呼吸、心跳骤停 - 有效治疗窗小,当血液中茶碱浓度>5 mg/L即有治疗作用;>15 mg/L时不良反应明显增加
吸入糖皮质激素 (ICS)	- 慢阻肺稳定期长期单一应用ICS治疗并不能阻止FEV₁的降低趋势,对病死率亦无明显改善,不推荐对稳定期慢阻肺患者使用单一ICS治疗 - 在使用1种或2种长效支气管舒张剂的基础上可以考虑联合ICS治疗。慢阻肺对ICS复合制剂长期吸入治疗的反应存在异质性	- 有增加肺炎发病率的风险 - 常见: 口腔念珠菌感染、喉部刺激、咳嗽、声嘶及皮肤挫伤 - 罕见: 过敏反应(皮疹、荨麻疹、血管性水肿和支气管痉挛) - 非常罕见: 白内障、高血糖症、分枝杆菌感染(包括结核分枝杆菌、库欣综合征、消化不良及关节痛)

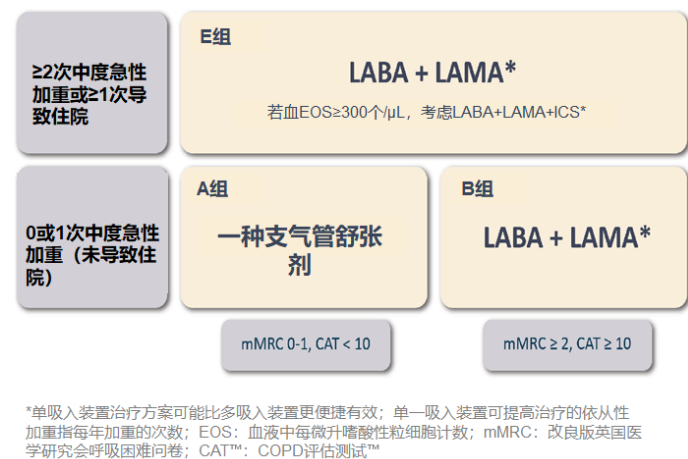
来源: 慢性阻塞性肺病诊治指南 2021 年版, 中国慢性阻塞性肺疾病基层诊疗与管理指南 (2024 年), 国金证券研究所

主要的支气管舒张剂有 β_2 受体激动剂、抗胆碱能药物及甲基黄嘌呤类药物,可根据药物作用及患者的治疗反应选用。联合应用不同作用机制及作用时间的药物可以增强支气管舒张作用,更好改善患者的肺功能与健康状况,通常不增加不良反应。

图表13: 基于 COPD 患者病史和肺功能的 ABE 分组



图表14: 基于 COPD 患者分组对应不同初始治疗方案



来源: GOLD 2025, 国金证券研究所

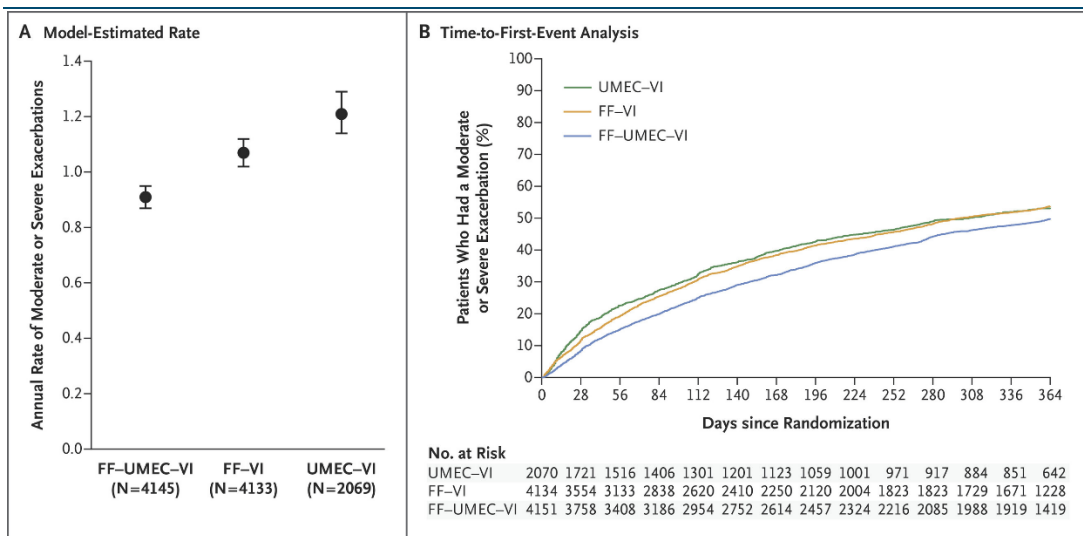
来源: GOLD 2025, 国金证券研究所

慢阻肺治疗主要以吸入性支气管扩张剂及吸入性糖皮质激素为主, GOLD2025 指南推荐根据患者急性加重史以及肺功能情况对患者进行分组, 并接受不同的初始治疗方案。按照



疾病严重程度，依次接受单支扩剂、双支扩剂以及三联制剂。

图表15: LABA+LAMA+ICS 三联吸入疗法较二联疗法可显著降低 COPD 中/重度发生率



来源: NEJM, 国金证券研究所

三联疗法疗效优势显著。相较于双联疗法，三联疗法可显著降低治疗期间慢阻肺中度/重度发作的发生率，且在嗜酸粒细胞水平 $\geq 150/\mu\text{L}$ 的患者中观察到更明显的疗效。

根据 IMPACT 试验 (NCT02164513, 纳入 10355 例 COPD 患者) 结果，在 52 周的治疗期间，三联疗法组中/重度发作的发生率为每年 0.91 次，而糠酸氟替卡松-维兰特罗 (ICS+LABA) 组为每年 1.07 次 (三联疗法发生率比: 0.85, $P<0.001$)，乌美溴铵-维兰特罗 (LAMA+LABA) 组为每年 1.21 次 (三联疗法发生率比: 0.75, $P<0.001$)。三联疗法组每年因重度发作而住院的发生率为 0.13，而乌美溴铵-维兰特罗组为 0.19 (比率, 0.66, $P<0.001$)。

无论嗜酸性粒细胞水平如何，三联疗法的年中度或重度发作率均低于任一双联疗法，但在嗜酸性粒细胞水平至少为 150 个/微升的患者中观察到发作率的下降幅度更大。在嗜酸性粒细胞水平低于 150 个/微升的患者中，三联疗法的年中度或重度发作率分别为 0.85 (95% CI, 0.80~0.91)，糠酸氟替卡松-维兰特罗的年中度或重度发作率分别为 1.06 (95% CI, 0.99~1.14) 和 0.97 (95% CI, 0.88~1.07)。

全新机制药物密集上市，中国创新全面布局

图表16: 国内真实世界研究显示，经过 1 年常规治疗后有 30.8% 的患者仍出现急性加重

分组	Group A (N=818)	Group B (N=2083)	Group C (N=363)	Group D (N=1712)	Total (N=4978)
基线前12个月内出现 ≥ 1 次急性加重的患者	100 (12.2)	283 (13.6)	363 (100)	1712 (100)	2459 (49.4)
其中：基线处方 ICS 或 ICS/LABA	61 (61.0)	158 (55.8)	221 (60.9)	1080 (63.1)	1521 (61.9)
其中：基线处方 ICS/LABA+LAMA	26 (26.0)	62 (21.9)	69 (19.0)	385 (22.5)	543 (22.1)
在 1 年研究随访期间出现 ≥ 1 次急性加重的患者	137 (16.7)	484 (23.2)	119 (32.8)	794 (46.4)	1535 (30.8)
其中：随访阶段使用 ICS 或 ICS/LABA	85 (62.0)	299 (61.8)	64 (53.8)	505 (63.6)	954 (62.1)
其中：随访阶段使用 ICS/LABA+LAMA	34 (24.8)	118 (24.4)	18 (15.1)	182 (22.9)	353 (23.0)

来源: Ther Adv Respir Dis, 国金证券研究所

现有治疗方案临床应用存在较高比例控制不佳。国内大型真实世界研究结果显示，对我



国慢阻肺病患者进行为期 1 年的常规治疗和管理后，有 30.8% 的患者仍存在 ≥ 1 次急性加重，多达 42%-55% 患者仍存在持续性呼吸困难、胸闷和喘息症状；在包含 ICS 的治疗方案中（ICS 或 ICS/LABA 联用），有 62.1% 的患者在随访期间出现至少一次急性加重；而在三联治疗方案中，仍有 23% 的患者在随访期间出现至少一次急性加重，临床亟需寻求更为优化治疗方案，以及更为创新的治疗手段。

图表 17: TSLP、IL-4R、PDE4 为全球 COPD 在研新药最热门靶点

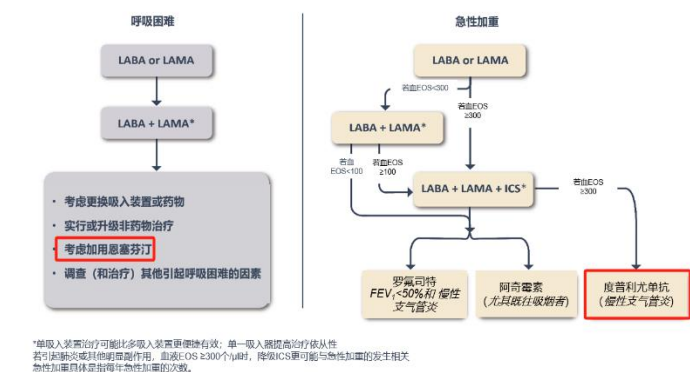
靶点分布	总项目数	批准上市	申请上市	临床 III 期	临床 II 期	临床 I 期	批准临床	临床前
TSLP	13	1		1	8	2		1
IL-4R α	12	2	1	3	2	4		
PDE4	6	1		1	2	2		
IL33	6			2	1		1	2
PDE3	5	1			2	2		
ST2	4			1	2	1		
IL5	4	1	1			2		
CHRM3	2	1			1			
ADRB2	2				1	1		
TSLPR	1				1			

来源: insight, 国金证券研究所

2024 年以来，恩司芬群（ensifentrine）、度普利尤单抗、美泊利珠单抗等药物先后获批用于治疗慢阻肺，慢阻肺领域多年来无新机制药物获批的局面被打破。目前慢阻肺新药研发方向主要包括新型吸入剂以及靶向 2 型炎症通路及通路上游警报素的生物制剂。

图表 18: GOLD 2025 指南中随访期药物治疗新纳入 ensifentrine 和度普利尤单抗

图表 19: GOLD 2025 指南中减少慢阻肺病急性加重频率的干预措施增加了度普利尤单抗



来源: GOLD 2025, 国金证券研究所

干预分类	干预措施
支气管舒张剂	LABAs LAMAs LABA + LAMA
含糖皮质激素治疗方案	LABA + ICS LABA + LAMA + ICS
抗炎药（非类固醇药物）	罗氟司特 度普利尤单抗
抗感染药物	疫苗 长期大环内酯类
化痰剂	N-乙酰半胱氨酸 羧甲司坦 厄多司坦
其他	戒烟 康复治疗 减少肺容量 维生素 D 保护措施（如戴口罩、减少社交接触、勤洗手等）

来源: GOLD 2025, 国金证券研究所

创新药物临床价值已获全球权威指南认可。2025 版慢性阻塞性肺疾病（慢阻肺病）全球倡议（GOLD）于 2024 年 11 月发布，针对近两年获批上市用于治疗慢阻肺创新药物，新版指南中多处更新了恩司芬群（ensifentrine）和度普利尤单抗相关信息。指南明确推荐，对于已使用二联长效支气管舒张剂的慢阻肺病患者，如仍有呼吸困难，可考虑加用恩司芬群（ensifentrine）。对于已使用 LABA+LAMA+ICS 仍有急性加重的慢阻肺病患者，如血嗜酸性粒细胞 ≥ 300 个/ μ L 且有慢性支气管炎症状，考虑加用度普利尤单抗。

PDE3/4: 新型吸入剂，商业化前景确定的大单品，关注后续潜在 BD 机会

FDA 于 2024 年 6 月批准 VERONA 公司的 Ohtuvayre（ensifentrine/恩司芬群）用于成人慢性阻塞性肺病（COPD）患者的维持治疗，该药是 20 多年来首个用于 COPD 维持治疗的新型作用机制吸入产品。Ohtuvayre 是同类首创的磷酸二酯酶 3 和磷酸二酯酶 4（PDE3 和 PDE4）选择性双重抑制剂，同时融合了支气管扩张剂和非甾体抗炎剂的功效。



图表20: 抑制 PDE3/4 酶可产生支气管扩张、降低炎症反应、增强纤毛功能多种反应

PDE3 和 PDE4 酶存在于与 COPD 病理相关的肺细胞中:

PDE3 / PDE4 的选择性抑制导致信号分子、cAMP 和 cGMP 在细胞内水平的积累



来源: Verona, 国金证券研究所

磷酸二酯酶(PDE)3 和 PDE4 抑制剂针对一系列呼吸功能。PDE3 调节气道平滑肌中的 cAMP 和 cGMP, 从而介导支气管张力。PDE4 调节 cAMP, 并参与支气管上皮细胞中的炎症细胞活化和迁移以及囊性纤维化跨膜传导调节器的刺激。与单独抑制 PDE3 或 PDE4 相比, PDE3 和 PDE4 的双重抑制在气道平滑肌收缩和抑制炎症反应方面表现出增强或协同作用, 这使得这种双重作用机制成为治疗呼吸道阻塞性和炎症性疾病(如 COPD、囊性纤维化和哮喘)的一种有希望的策略。

图表21: ensifentrine 在两项试验中均显著改善了肺功能

		ENHANCE-1		ENHANCE-2	
患者基线及临床终点		Ensifentrine 3 mg BID N=477	Placebo BID N=283	Ensifentrine 3 mg BID N=498	Placebo BID N=291
给药方案		3 mg BID 24周		3 mg BID 24周	
患者基线					
平均年龄, 岁 (标准差)		65.1 (7.1)	64.9 (7.7)	65.0 (7.4)	65.3 (7.3)
平均BMI		28.0 (5.3)	27 (5.4)	28.0 (6.0)	29 (6.8)
肺功能 情况	支气管扩张剂使用后平均 FEV ₁	1.53 (0.46)	1.51 (0.47)	1.43 (0.44)	1.42 (0.45)
	预测值百分比	52.9 (10.3)	51.7 (10.5)	50.8 (10.7)	50.4 (10.7)
COPD治 疗情况	未使用	146 (30.6)	91 (32.2)	223 (44.8)	131 (45.0)
	LAMA	151 (31.7)	76 (26.9)	168 (33.7)	90 (30.9)
	LAMA+ICS	4 (0.8)	5 (1.8)	1 (0.2)	0
	LABA	89 (18.7)	45 (15.9)	34 (6.8)	23 (7.9)
吸烟历 史	LABA+ICS	87 (18.2)	66 (23.3)	72 (14.5)	47 (16.2)
	目前吸烟者	268 (56.2)	163 (57.6)	276 (55.4)	160 (55.0)
	平均包/年	41.1 (20.7)	41.8 (20.6)	42.7 (22.9)	41.9 (20.9)
平均吸烟年数		39.3 (11.3)	39.0 (11.5)	38.9 (10.4)	39.9 (10.8)
COPD 恶化, ≤筛查后 15 个月		120 (25.2)	75 (26.5)	102 (20.5)	62 (21.3)
主要终点		Ensifentrine 3 mg BID	Placebo BID	Ensifentrine 3 mg BID	Placebo BID
第12周平均FEV1 相对于基线的平均 变化		61 (25, 97)	-26 (-64, 13)	48 (30, 66)	-46 (-70, -22)
较安慰剂对比提升, ml (95% CI)		87 (55, 119) p<0.001		94 (65, 124) p<0.001	
关键次要终点					
第12周峰值FEV1 相对于基线的平均 变化, ml		204 (165, 244)	57 (15, 100)	195 (175, 214)	48 (22, 75)
较安慰剂对比提升, ml		147 (111, 183) p<0.001		146 (113, 179) p<0.001	
年度加重事件发生率, LS 平均值		0.26 (0.17, 0.40)	0.41 (0.27, 0.63)	0.24 (0.18, 0.32)	0.42 (0.30, 0.57)
率比		0.64 (0.40, 1.00) p=0.05		0.57 (0.38, 0.87) p=0.009	
首次加重事件发生时间风险比		0.62 (0.39, 0.97) p=0.038		0.58 (0.38, 0.87) p=0.009	

来源: AJRCCM, 国金证券研究所



恩司芬群 III 期临床试验 ENHANCE-1、ENHANCE-2 分别纳入 760、789 例慢阻肺患者，与安慰剂组相比，恩司芬群治疗显著改善了患者肺功能（0-12 小时平均 FEV₁ 曲线下面积：ENHANCE-1，87 ml；ENHANCE-2，94 ml）。此外与安慰剂相比，ensifentrine 治疗 24 周内降低了中度或重度发作的发生率（ENHANCE-1，率比：0.64；ENHANCE-2，率比：0.57），并延长了首次发作的时间（ENHANCE-1，风险比：0.62；ENHANCE-2，风险比：0.58）。

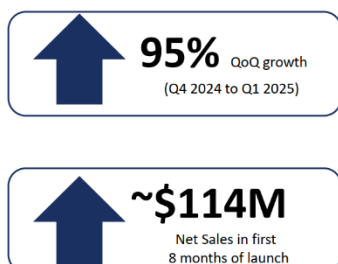
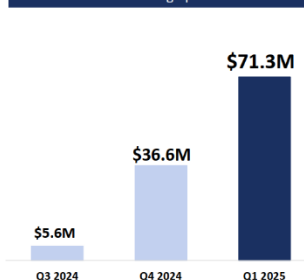
3 期临床试验结果支持恩司芬群对符合 GOLD B 组标准的中度至重度 COPD 症状患者的有效性和安全性，包括将其添加到目前的标准治疗方案：LAMA、LABA 和 LABA/ICS 中。安全性方面，恩司芬群耐受性良好，并且不存在与口服 PDE4 疗法相关的胃肠道耐受性问题或与含 ICS 疗法相关的肺炎发病率增加。

图表22：恩司芬群 25Q1 实现 0.71 亿美元收入

图表23：恩司芬群每 1% 渗透率（美国）对应 12 亿美元份额

Ohtuvayre® launch is building toward a blockbuster medicine
Most successful COPD launch

Net Sales: Outstanding uptake from launch



Ohtuvayre can be used in all symptomatic COPD patients regardless of background therapy

Ohtuvayre Opportunity	
Market Size	~8.6M ¹ Treated Patients
Pricing / Month	\$2,950 ²
Months of Therapy / Year	6
GtN Discount	20%
Every 1% share of treated patients ~\$1.2B Net revenue	

Current COPD Patient Shares ³	
21%	Symbicort® (LABA/ICS)
12%	Trelegy (LABA/LABA/ICS)
11%	Spiriva® (LAMA)
5%	Anoro (LABA/LABA)
1%	Daliresp® (PDE4)

来源：Verona，国金证券研究所

来源：Verona，国金证券研究所

2024 年 3 季度（首个完整销售季度）以来，恩司芬群商业化进展迅速。25Q1 销售额达 0.71 亿美元，环比增长 95%。美国市场现阶段接受治疗的慢阻肺患者约 860 万人，维持治疗方案主要以 Symbicort（信必可/LABA+ICS）等支气管扩张剂或支气管扩张剂+ICS 联合制剂为主，口服 PDE4 抑制剂（DALIRESP®/罗氟司特）市场份额仅 1%。根据 Verona 测算结果，恩司芬群每 1% 的渗透率对应近 12 亿美元的市场份额；2025 年第一季度实际配发的恩司芬群处方约 25000 份，其中 60% 处方为可续配，后续销售增长动力强劲。

2025 年 7 月 9 日，默克和 VERONA 宣布两家公司已达成最终协议，默克将通过其子公司以每股美国存托股票（ADS）107 美元的价格收购 VERONA，总交易价值约为 100 亿美元。

图表24：国内中国生物制药、海思科、恒瑞医药均布局 PDE3/4 吸入剂

成分词	药品名称	企业名称	当前项目进度	当前进度进展时间	适应症（按项目）国内状态	临床试验
恩塞芬汀/Ensifentrine	吸入用Ensifentrine混悬液	Verona Pharma/优锐医药	临床III期	2023-02-24	临床III期：慢性阻塞性肺疾病	CTR20230007, CTR20230006
TQC3721	吸入用TQC3721混悬液	正大天晴	临床III期	2025-06-08	临床II期：慢性阻塞性肺疾病 临床I期：哮喘	CTR20211997, CTR20220585, CTR20232043, CTR20242692
	TQC3721吸入粉雾剂		临床I期	2024-09-23	临床I期：慢性阻塞性肺疾病	CTR20243555
HSK39004	HSK39004吸入混悬液	海思科	临床II期	2025-06-10	临床II期：慢性阻塞性肺疾病	CTR20243097, CTR20252186
	HSK39004吸入粉雾剂		临床II期	2025-04-14	临床II期：慢性阻塞性肺疾病	CTR20250383, CTR20251411, CTR20252641
HRS-9821	HRS-9821吸入混悬液	恒瑞医药	临床I期	2022-11-15	临床I期：慢性阻塞性肺疾病	CTR20223000
	HRS-9821吸入粉雾剂		批准临床	2025-07-03	批准临床：慢性阻塞性肺疾病	-

来源：insight，国金证券研究所

PDE3/4 抑制剂领域并购交易活跃。2021 年 6 月，优锐医药与 Verona 达成合作协议，根据协议条款，Verona 已授予优锐在大中华区临床开发和商业化 Ensifentrine 的独家权利。作为回报，Verona 将收到 2500 万美元的首付款和优锐生物技术公司（优锐医药母公司）目前价值约为 1500 万美元的股权。Verona 在未来有权获得高达 1.79 亿美元的里程碑付款（含临床、监管和商业里程碑等）。Verona 还有权获得按 Ensifentrine 在大中华区净销售额百分比计算的两位数分级特许权费用。优锐将承担大中华区的所有临床开发和商业化费用。



2025年7月21日，康辰药业全资子公司康辰香港与优锐开曼及其下属子公司共同签署了《股份认购协议》，康辰香港拟以15000万元人民币价格，参与优锐开曼（优锐医药系其二级全资子公司）E轮融资，认购优锐开曼新发行的38,439,537股E轮优先股。本次增资完成后，公司通过康辰香港将持有优锐开曼91,448,871股股份，占优锐开曼总股本（全面摊薄和转股基础上）的比例达7.98%；同时将向优锐开曼指派1名董事，预计将对公司与优锐开曼的后续合作产生积极影响。

国内方面，正大天晴（中国生物制药）、海思科、恒瑞医药均在慢阻肺领域布局PDE3/4吸入剂产品，其中中国生物制药TQC3721混悬液（PDE3/4抑制剂）于2025年6月获CDE批准开展III期注册临床研究，用于慢性阻塞性肺疾病的维持治疗，临床进度仅次于Verona。

恒瑞PDE3/4抑制剂等产品达成对外授权，潜在总金额约120亿美元。2025年7月28日，恒瑞医药宣布与葛兰素史克公司（GSK）达成合作协议，双方将共同开发至多12款创新药物，旨在扩充GSK在呼吸、自免和炎症、肿瘤等治疗领域已建立的研发管线，且所有项目经评估均具有成为“同类最优”或“同类第一”的潜力。

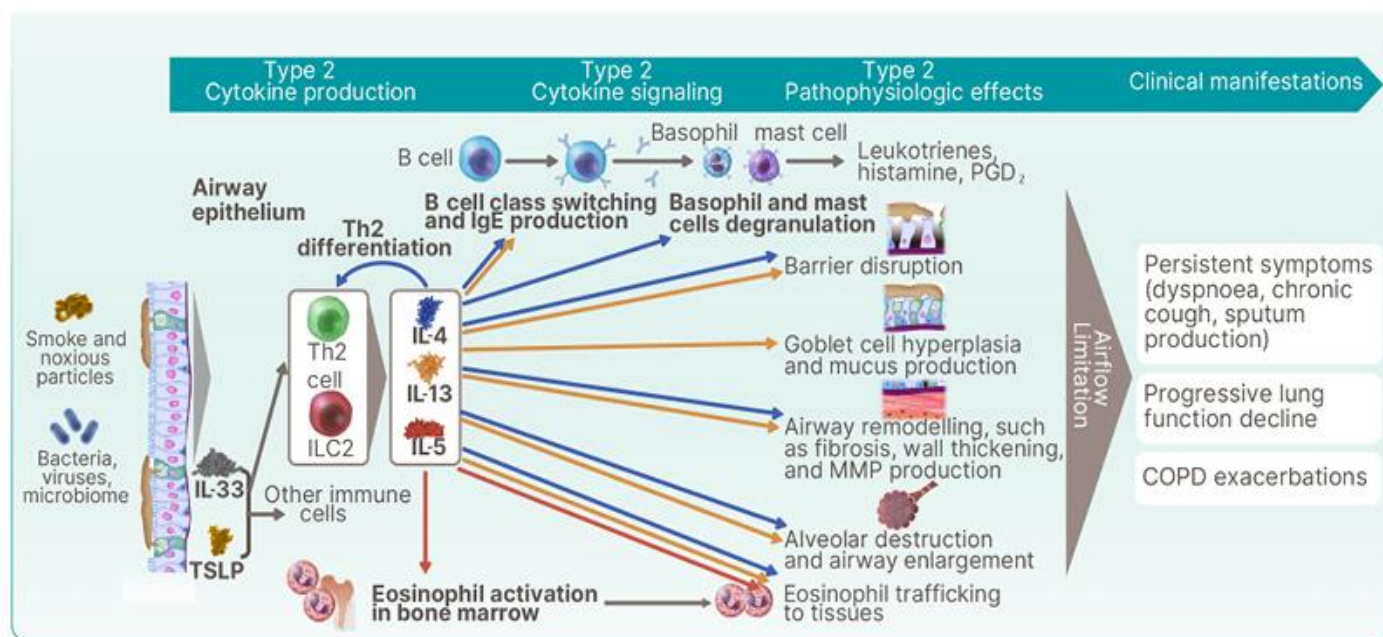
协议包含一款潜在同类最优PDE3/4抑制剂（HRS-9821）的授权许可，该产品目前正处于慢性阻塞性肺疾病（COPD）治疗的临床开发阶段。根据协议，恒瑞医药将自主研发的PDE3/4抑制剂创新药HRS-9821在除中国大陆、香港特别行政区、澳门特别行政区及台湾地区以外的全球独家权利有偿许可给GSK。HRS-9821目前正处于临床开发阶段，可用于治疗慢性阻塞性肺病（COPD），作为辅助维持治疗，无需考虑既往治疗方案。HRS-9821的加入将强力助推GSK实现其战略愿景，即通过覆盖那些持续面临呼吸困难（气短）或基于其疾病特征不太可能接受吸入性皮质类固醇或生物制剂治疗的患者，为最广泛的COPD患者群体提供治疗方案。

根据协议条款，恒瑞医药将获得包括PDE3/4授权在内的5亿美元首付款。如果所有项目均获得行使选择权且所有里程碑均已实现，恒瑞将有资格获得未来基于成功开发、注册和销售里程碑付款的潜在总金额约120亿美元。恒瑞将有权向GSK收取相应的分梯度的销售提成（不包括中国大陆、香港特别行政区、澳门特别行政区和台湾地区）。

炎症通路：靶向IL-4R、IL-5药物先后获批上市，关注TSLP/IL-33等上游在研药物进展

随着对于COPD的认识不断加深，发现COPD患者肺部存在多种炎症途径；通过不同的炎症细胞和细胞因子可对炎症类型进行区分，其中大多数COPD患者均出现1型/3型炎症，表现为痰中性粒细胞增多、1型细胞毒性T细胞、T辅助（Th）1细胞和Th17细胞增多，以及第3组固有淋巴样细胞以及IL-1 β 、TNF- α 等细胞因子增多，这类患者对皮质激素的应答不佳。

图表25：慢阻肺疾病中2型炎症通路



来源：EMJ，国金证券研究所

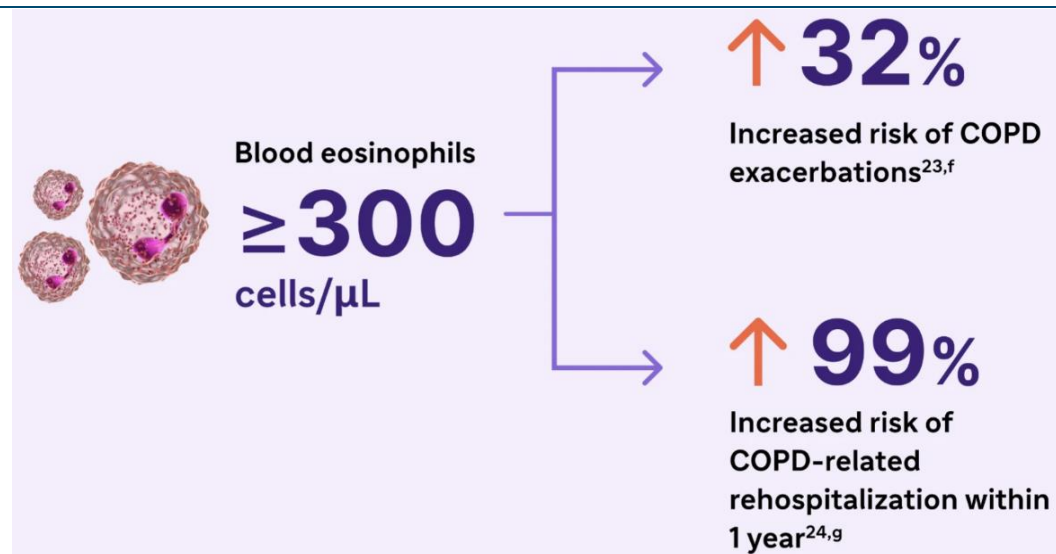


而伴有 2 型炎症的 COPD 的特征是痰中嗜酸性粒细胞 (EOS)、Th2 细胞、II 型固有淋巴细胞以及 IL-4、IL-13 和 IL-5 等 2 型细胞因子增多，这类患者对皮质激素的反应性会提升。若根据痰液嗜酸性粒细胞 $\geq 3\%$ 和血液嗜酸性粒细胞 $\geq 2\%$ 为划分依据，估计 2 型炎症占 COPD 患者的 30-40%。

目前 2 型细胞因子在伴有 2 型炎症的 COPD 中的潜在作用仍在不断阐明，IL-4、IL-13 和 IL-5 对参与 COPD 病理生理和临床结果的细胞类型具有不同且重叠的影响。其中，IL-4 是诱导幼稚 T 细胞分化为 Th2 细胞的关键细胞因子，并刺激嗜碱性粒细胞和肥大细胞脱颗粒；IL-13 在杯状细胞增生和粘液产生中起着独特作用；IL-5 在骨髓嗜酸性粒细胞活化中具有独特作用。此外 IL-4 和 IL-13 对 B 细胞类别转换和 IgE 产生、屏障破坏、气道重塑（例如纤维化、壁增厚和 MMP 产生）以及肺泡破坏和气道扩大具有重叠作用。

以上三种关键细胞因子均在刺激嗜酸性粒细胞向组织运输中发挥作用，临床上，这一系列效应导致 COPD 患者出现特征性的气流受限。慢性炎症会导致患者出现持续性症状（呼吸急促、慢性咳嗽、咳痰），肺功能逐渐下降，并导致 COPD 病情加重。

图表26：检测血液嗜酸性粒细胞增多 (>300 细胞/ μL) 为 COPD 发作及再住院高危因素



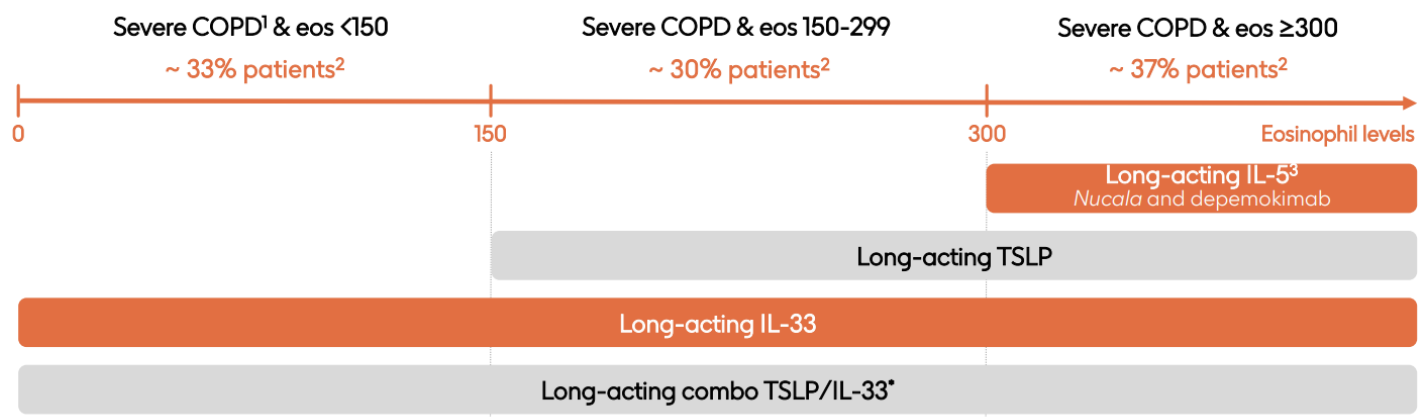
来源：赛诺菲，国金证券研究所

嗜酸性粒细胞型慢阻肺是慢阻肺的炎症表型之一，研究显示，高 Eos 是慢阻肺急性加重的独立危险因素，在调整潜在的混杂因素后，1 年内慢阻肺急性加重风险显著增高： $\geq 300/\text{mm}^3$ (RR, 1.25)； $\geq 400/\text{mm}^3$ (RR, 1.48)； $\geq 500/\text{mm}^3$ (RR, 1.76)。2024 年 GOLD（慢性阻塞性肺疾病全球倡议）报告将血液 EOS 升高认定为临床用于识别伴有 2 型炎症的 COPD 的生物标志物。

随着对 2 型炎症在 COPD 患者亚群中所起到作用的认识，2 型炎症靶向的生物制剂，如 IL-5 抑制剂、IL-4/13 抑制剂等，已经进行的临床试验已显示出在急性发作频率降低等临床改善。



图表27: 靶向 TSLP/IL-33 等警报素疗法较 IL-5 等靶向 2 型炎症通路疗法具有更广泛的 COPD 患者覆盖面



来源: GSK, 国金证券研究所

另一方面, 气道上皮损伤时释放的警报素白细胞介素 33 (IL-33) 和胸腺基质淋巴细胞生成素 (TSLP) 以前被认为主要驱动 2 型炎症, 但有新证据表明这些警报素还可以介导非 T2 炎症。靶向 TSLP 和 IL-33 的生物制剂已被证明无论是在广泛人群中还是在特定亚组中, 能够减少中度至重度哮喘的发作, 有望在 COPD 适应症中较靶向 2 型炎症因子疗法覆盖更广泛的患者人群。

IL-4R: 度普利尤单抗领衔生物制剂

2024 年 7 月及 9 月, EMA 及 FDA 先后批准度普利尤单抗 (IL-4/13 抑制剂) 作为以嗜酸性粒细胞水平升高为特征的不受控制的慢性阻塞性肺病 (COPD) 患者的附加维持治疗, 包括已经联合使用吸入性皮质类固醇 (ICS)、长效 β -2 受体激动剂 (LABA) 和长效毒蕈碱拮抗剂 (LAMA) 的患者。



图表28：3期临床试验结果证明对伴有2型炎症COPD患者加用度普利尤单抗可降低急性加重发生率并改善肺功能

患者基线	BOREAS			NOTUS		
	安慰剂 (N=471)	度普利尤单抗 (N=468)	合计 (N=939)	安慰剂 (N=465)	度普利尤单抗 (N=470)	合计 (N=935)
年龄	65.2±8.1	65.0±8.0	65.1±8.1	64.9±8.5	65.2±8.1	65.0±8.3
吸烟情况						
正在吸烟（入组患者均有吸烟史）	148 (31.4)	134 (28.6)	282 (30.0)	134 (28.8)	142 (30.2)	276 (29.5)
吸烟史-包/年	41.4±24.4	39.6±22.3	40.5±23.4	42.1±30.2	38.6±23.7	40.3±27.2
BMI	27.6±5.7	27.5±5.4	27.6±5.6	27.8±5.6	28.1±5.3	27.9±5.4
背景治疗						
吸入三联疗法	461 (97.9)	455 (97.2)	916 (97.6)	458 (98.5)	466 (99.1)	924 (98.8)
吸入大剂量糖皮质激素	126 (26.8)	131 (28.0)	257 (27.4)	134 (28.8)	127 (27.0)	261 (27.9)
2型炎症标志物						
血液嗜酸性粒细胞（EOS）平均计数（个/μl）	408±331	394±261	401±298	402±314	412±357	407±336
EOS中位数数（个/μl）	330 (230 - 460)	340 (250 - 460)	340 (240 - 460)	330 (220 - 470)	340 (230 - 460)	330 (220 - 460)
支气管扩张剂后FeNO — ppb	23.51±22.00	25.18±22.79	24.33±22.40	24.4±23.4	24.8±28.3	24.6±26.0
前一年中度或重度COPD发作次数	2.3±1.0	2.2±1.1	2.3±1.0	2.1±0.7	2.2±1.0	2.1±0.9
肺功能						
支扩前FEV1—升	1.32±0.46	1.28±0.45	1.30±0.46	1.38±0.50	1.35±0.49	1.36±0.50
支扩后FEV1—升	1.41±0.47	1.39±0.47	1.40±0.47	1.46±0.50	1.43±0.49	1.45±0.49
支扩后FEV1与预测值比例	50.6±13.0	50.6±13.3	50.6±13.1	50.7±12.6	49.5±12.6	50.1±12.6
支扩后FEV1/FVC	0.5±0.1	0.5±0.1	0.5±0.1	0.5±0.1	0.5±0.1	0.5±0.1
临床主要终点	安慰剂	度普利尤单抗	与安慰剂组相比的率比/差值（95% CI）	安慰剂	度普利尤单抗	与安慰剂组相比的率比（95% CI）
调整后的中度或重度发作年发生率—每年事件数	1.10 (0.93 to 1.30)	0.78 (0.64 to 0.93)	0.70 (0.58 to 0.86) p<0.001	1.30 (1.05 to 1.60)	0.86 (0.70 to 1.06)	0.66 (0.54 to 0.82) p<0.001
次要终点						
支气管扩张剂使用前 FEV1从基线到第12周最小二乘均值变化—升	0.077 (0.042 to 0.112)	0.160 (0.126 to 0.195)	0.083 (0.042 to 0.125) p<0.001	0.057 (0.023 to 0.091)	0.139 (0.105 to 0.173)	0.082 (0.040 to 0.124) p<0.001
支气管扩张剂使用前 FEV1从基线到第52周最小二乘均值变化—升	0.070 (0.033 to 0.107)	0.153 (0.116 to 0.189)	0.083 (0.038 to 0.128) p<0.001	0.054 (0.014 to 0.093)	0.115 (0.075 to 0.156)	0.062 (0.011 to 0.113) p=0.02
基线FeNO ≥20 ppb人群亚组分析						
支气管扩张剂使用前 FEV1从基线到第12周最小二乘均值变化—升	0.108 (0.038 to 0.177)	0.232 (0.164 to 0.299)	0.124 (0.045 to 0.203) p=0.002	0.081 (0.008 to 0.153)	0.221 (0.148 to 0.294)	0.141 (0.058 to 0.223) p=0.001
支气管扩张剂使用前 FEV1从基线到第52周最小二乘均值变化—升	0.120 (0.047 to 0.192)	0.247 (0.176 to 0.318)	0.127 (0.042 to 0.212) p=0.003	0.095 (0.011 to 0.179)	0.176 (0.091 to 0.261)	0.081 (-0.019 to 0.181)
调整后的中度或重度发作年发生率—每年事件数	1.12 (0.83 to 1.50)	0.70 (0.51 to 0.96)	0.62 (0.45 to 0.87) p=0.005	1.57 (1.12 to 2.21)	0.74 (0.53 to 1.03)	0.47 (0.33 to 0.68)

来源：NEJM，国金证券研究所

FDA 的批准基于两项具有里程碑意义的关键性 3 期研究数据（BOREAS）和（NOTUS），研究评估了度普利尤单抗与安慰剂相比的疗效和安全性，研究对象为目前接受最大剂量标准吸入疗法（几乎全部接受三联疗法）、COPD 控制不佳且血嗜酸性粒细胞≥300 个/μL 的成年患者。

- 主要终点：BOREAS 组(n=468) 和 NOTUS 组 (n=470) 接受度普利尤单抗治疗的患者与安慰剂组相比：主要终点：52 周内中度或重度 COPD 急性加重年发生率分别降低 30%和 34%
- 关键次要终点：与安慰剂组相比，第 12 周时，使用支气管扩张剂后，FEV1 较基线的改善幅度分别显著高于使用安慰剂组 74 毫升和 68 毫升，且改善持续至 52 周。使用支气管扩张剂前，FEV1 较基线的改善幅度在 12 周和 52 周时均有相似程度的统计学显著改善
- 其他次要终点：两项试验中，健康相关生活质量指标的应答率为 51%，而 52 周时安慰剂组的应答率为 43%和 47%

两项研究的安全性结果与度普利尤单抗在其获批适应症中的已知安全性基本一致。BOREAS 和 NOTUS 的汇总数据表明，与安慰剂组相比，度普利尤单抗组患者最常见的不良事件(>2%) 包括病毒感染、头痛、鼻咽炎、背痛、腹泻、关节痛、尿路感染、局部给药反应、鼻炎、嗜酸性粒细胞增多症、牙痛和胃炎。胆囊炎的发生率较低，度普利尤单



抗组患者报告胆囊炎的发生率为 0.6%，而安慰剂组患者报告胆囊炎的发生率为 0.1%。

图表29：布局 COPD 适应症的在研靶向 IL-4R 创新药物临床进展

药物名称	研发机构	靶点	适应症最高状态（全球）	适应症最高状态（国内）
度普利尤单抗 /Dupilumab	再生元、赛诺菲	IL-4R α	批准上市	批准上市
SSGJ-611	三生国健	IL-4R α	临床III期	临床III期
司普奇拜单抗 /Stapokibart	康诺亚	IL-4R α	临床II/III期	临床II/III期
乐德奇拜单抗 /Rademikibart	康乃德生物、先声药业	IL-4R α	临床II期	批准临床
BBT002	Bambusa Therapeutics、 杉竹曜生物	IL-4R α IL5	临床I期	暂无进度
AK139	康方生物	IL-4R α ST2	临床I期	临床I期
QX005N	荃信生物、华东医药	IL-4R α	批准临床	批准临床
BA2101	绿叶制药、博安生物、健康元	IL-4R α	批准临床	批准临床
LQ036	洛启生物	IL-4R α	批准临床	批准临床
RC1416	融捷康生物	IL-4R α IL5	批准临床	批准临床
Comekibart	麦济生物、康哲药业	IL-4R α	临床前	临床前
SIM0708	先声药业	GR IL-4R α	临床前	临床前
IL4R/IL25靶向双抗	新石生物	IL-4R α IL25	临床前	临床前
ZW1528	Zymeworks	IL-4R α IL33	临床前	暂无进度
APG808	Paragon Therapeutics, Apogee Therapeutics	IL-4R α	临床前	暂无进度

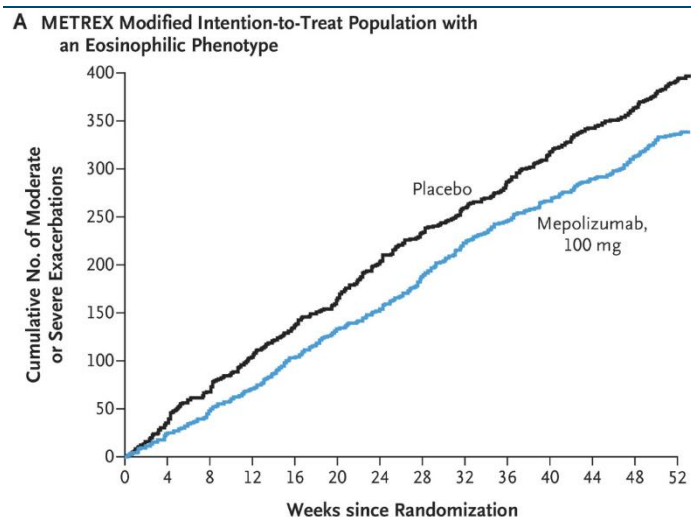
来源：insight，国金证券研究所

度普利尤单抗 COPD 适应症已于 2024 年 9 月在国内获批，目前国内已有多家企业密集跟进 IL-4R 靶点，其中三生国健、康诺亚、先声药业靶向 IL-4R 的创新药物 COPD 适应症研发进度处于国内第一梯队，均已进入临床 II 期或者更高阶段。

IL-5：美泊利珠单抗疗效局限于高 BEC 人群

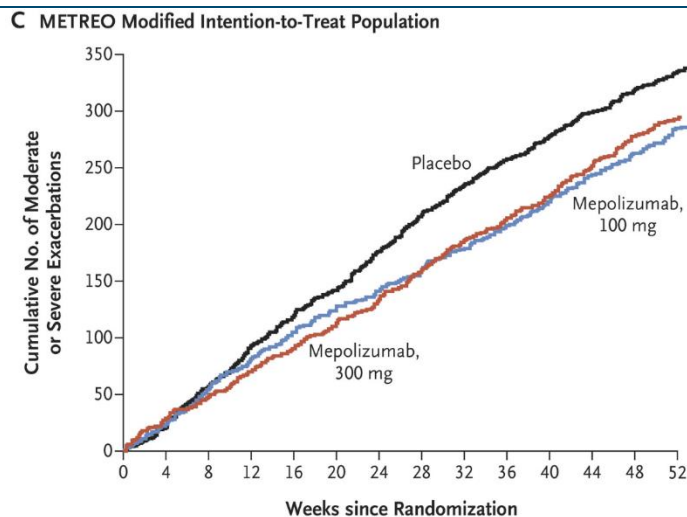
此前，GSK 就美泊利珠单抗开展两项 3 期临床试验 METREX（频繁加重型 COPD 患者的附加治疗，美泊利珠单抗 vs 安慰剂）和 METREO（以嗜酸性粒细胞水平为特征的频繁加重型 COPD 患者的附加治疗，美泊利珠单抗 vs 安慰剂），评估了美泊利珠单抗作为 COPD 患者在三重吸入疗法基础上附加治疗的有效性和安全性。

图表30：METREX 试验中 EOS 表型患者中，美泊利珠单抗组中重度急性加重发生率较安慰剂组低 18%



来源：NEJM，国金证券研究所

图表31：METREO 试验中，经过多重性调整后，美泊利珠单抗组和安慰剂组之间没有显著差异



来源：NEJM，国金证券研究所

在 METREX 试验中，嗜酸性粒细胞表型患者的中度或重度加重年发生率在美泊利珠单抗组



中比安慰剂组低 18%，在 METREO 试验中，经过多重性调整后，美泊利单抗组和安慰剂组之间没有显著差异。2018 年，FDA 拒绝了 GSK 就美泊利单抗就 COPD 适应症的上市申请，并在完整回复函中指出，需要更多临床数据才能获得批准。

图表32：在上调入组患者基线 EOS 后，MATINEE 试验结果显示加用美泊利单抗可降低急性加重发病率

患者基线		美泊利单抗 (N=403)	安慰剂 (N=401)	总体 (N=804)
给药方案		100 mg Q4W 52-104周		
年龄		66.4±8.1	66.0±7.9	66.2±8.0
吸烟状况 —	目前吸烟者	111 (28)	111 (28)	222 (28)
	曾经吸烟	292 (72)	290 (72)	582 (72)
气流阻塞的严重程度 — 数量 (%)	温和的	2 (<1)	3 (1)	5 (1)
	缓和	168 (42)	181 (45)	349 (43)
	严重	180 (45)	160 (40)	340 (42)
	非常严重	53 (13)	57 (14)	110 (14)
每位患者数量		2.3±1.0	2.2±0.9	2.3±0.9
筛查前≤12个月出现中度或重度发作	≥1次中度加重 — 数量 (%)	350 (87)	348 (87)	698 (87)
	≥1次严重恶化 — 数量 (%)	88 (22)	77 (19)	165 (21)
平均血嗜酸性粒细胞 (EOS) 计数 ± log SD 细胞/μl		480±0.378	480±0.398	480±0.388
共存疾病	心脏病	103 (26)	97 (24)	200 (25)
	心血管疾病风险因素	289 (72)	288 (72)	577 (72)
	肺炎	75 (19)	63 (16)	138 (17)
主要终点		美泊利单抗	安慰剂	与安慰剂组相比的率比/风险比 (95% CI)
中度或重度发作的年发生率 (95% CI) — 事件/年		0.80 (0.70–0.91)	1.01 (0.89–1.15)	0.79 (0.66–0.94) p=0.01
部分次要终点				
首次中度或重度恶化的中位时间 (95% CI) 天		419 (332 – 530)	321 (262 – 396)	
预计第 104 周内发生中度或重度恶化的风险 (95% CI) %		64.5 (57.5–71.4)	68.3 (61.4–74.9)	0.77 (0.64–0.93) p=0.009

来源：NEJM，国金证券研究所

GSK 随后进一步开展了 MATINEE 试验，在入组标准中将患者血嗜酸性粒细胞计数设置为至少为 300 个/μL，临床结果显示美泊利单抗组的年中度或重度发作率显著低于安慰剂组 (0.80vs1.01 次/年；率比 0.79, P=0.01)；美泊利单抗组的首次中度或重度发作时间也显著长于安慰剂组 (419vs321 天；风险比 0.77；P=0.009)。基于上述结果，FDA 于 2025 年 5 月批准美泊利单抗作为对控制不佳的 COPD 和嗜酸性表型成年患者的附加维持治疗。

图表33：布局 COPD 适应症的在研靶向 IL-5 创新药物临床进展

药物名称	研发机构	靶点	适应症最高状态 (全球)	适应症最高状态 (国内)
美泊利单抗 /Mepolizumab	GSK	IL5	批准上市	申请上市
德莫奇单抗 /Depemokimab	GSK	IL5	临床 III 期	批准临床
BBT002	杉竹曜生物	IL-4Rα IL5	临床 I 期	暂无进度
RC1416	融捷康生物	IL-4Rα IL5	批准临床	批准临床

来源：国金证券研究所

除 GSK 下一代长效 IL-5 单抗德莫奇单抗之外，全球仅杉竹曜生物、融捷康生物通过同时靶向 IL-5 和 IL-4Rα 的双特性抗体布局 COPD 适应症，目前均处于早期阶段。



TSLP：炎症通路顶端靶点，高 FeNo/EOS 人群中效果惊艳

TSLP 是一种关键上皮细胞因子，位于多个炎症级联的顶端，在与严重哮喘相关的过敏性、嗜酸性和其他类型的气道炎症（包括气道高反应性）的引发和持续中至关重要。气道上皮细胞在烟雾、颗粒物、病毒和其他刺激物的作用下释放 TSLP，可能是 COPD 患者出现症状和严重恶化的关键驱动因素。

特泽利尤单抗/Tezepelumab（安进/阿斯利康）为全球研发进度最快的 TSLP 单抗，2021 年 12 月被 FDA 批准用于患有严重哮喘的成人和 12 岁及以上儿童患者进行附加维持治疗。

针对患有中度至极重度慢性阻塞性肺病（COPD）且血液嗜酸性粒细胞计数（BEC）范围广泛的患者，不论其是否患有肺气肿、慢性支气管炎或吸烟，IIa 期 COURSE 试验结果显示，与第 52 周的安慰剂相比，使用特泽利尤单抗治疗可使中度或重度 COPD 急性加重的年发生率数值降低 17%。

图表34：2a 期临床试验结果显示，特泽利尤单抗在 BEC≥150 以及 FeNo≥25 人群中疗效更好

	Patients/rate			Rate ratio (95% CI)
	Tezepelumab group (n=165)	Placebo group (n=168)		
Moderate or severe COPD exacerbations				
Overall	165/1.75	168/2.11		0.83 (0.61-1.11)
BEC, cells per μ L				
<150	73/2.04	64/1.71		1.19 (0.75-1.90)
150 to <300	68/1.64	72/2.47		0.66 (0.42-1.04)
≥300	24/1.20	32/2.24		0.54 (0.25-1.15)
Smoking status				
Former	110/1.51	117/1.93		0.78 (0.54-1.13)
Current	55/2.23	51/2.57		0.87 (0.52-1.45)
Median smoking duration, pack-years				
<47	79/1.62	84/2.14		0.75 (0.49-1.16)
≥47	86/1.87	84/2.09		0.90 (0.59-1.36)
FeNo level, ppb				
<25	117/1.93	109/1.94		0.99 (0.69-1.43)
≥25	26/1.15	33/2.49		0.46 (0.22-0.98)

来源：Lancet，国金证券研究所

尽管分析结果显示无统计学意义，但按照血嗜酸性粒细胞计数（BEC）对受试者进行分层后分析发现，对于 BEC≥150 个细胞/微升的患者，与安慰剂相比，特泽利尤单抗可显著降低中度或重度急性加重的发生率 37%。对于 BEC≥300 个细胞/微升的患者，特泽利尤单抗可使中度或重度急性加重的发生率在数值上降低 46%。特泽利尤单抗治疗慢阻肺全球 3 期临床已于 2025 年 3 月开展。



图表35：布局 COPD 适应症的在研靶向 TSLP 创新药物临床进展

药物名称	研发机构	靶点	适应症最高状态（全球）	适应症最高状态（国内）
特泽利尤单抗/Tezepelumab	安进、阿斯利康、MedImmune Pharma	TSLP	临床III期	临床III期
Bosakitug	博奥信生物、正大天晴、Aclaris Therapeutics	TSLP	临床II期	临床II期
CM512	康诺亚、Belenos Biosciences	IL13 TSLP	临床II期	临床II期
JKN24011	荃信生物、健康元	TSLP	临床II期	临床II期
solrikritug	默沙东制药、Uniquity Bio	TSLP	临床II期	暂无进度
Ecleralimab	诺华	TSLP	临床II期	暂无进度
MG014	麦济生物	TSLP	临床I期	临床I期
APG333	Paragon Therapeutics、Apogee Therapeutics	TSLP	临床I期	暂无进度
GB-0895	Generate Biomedicines	TSLP	临床I期	暂无进度
HBM9378	科伦博泰、和铂医药、Windward Bio	TSLP	批准临床	批准临床
GSK5784283	恒瑞医药、葛兰素史克制药、Aiolos Bio	TSLP	批准临床	批准临床
CM326	康诺亚、石药集团、津曼特生物	TSLP	批准临床	批准临床
IL33/TSLP siRNA	Arrowhead Pharmaceuticals	IL33 TSLP	临床前	暂无进度
HXN-1013	华深智药	IL33 TSLP	临床前	暂无进度
HXN-1012	华深智药	IL13 TSLP	临床前	暂无进度
APG777+APG333	Paragon Therapeutics、Apogee Therapeutics	IL13 TSLP	临床前	暂无进度

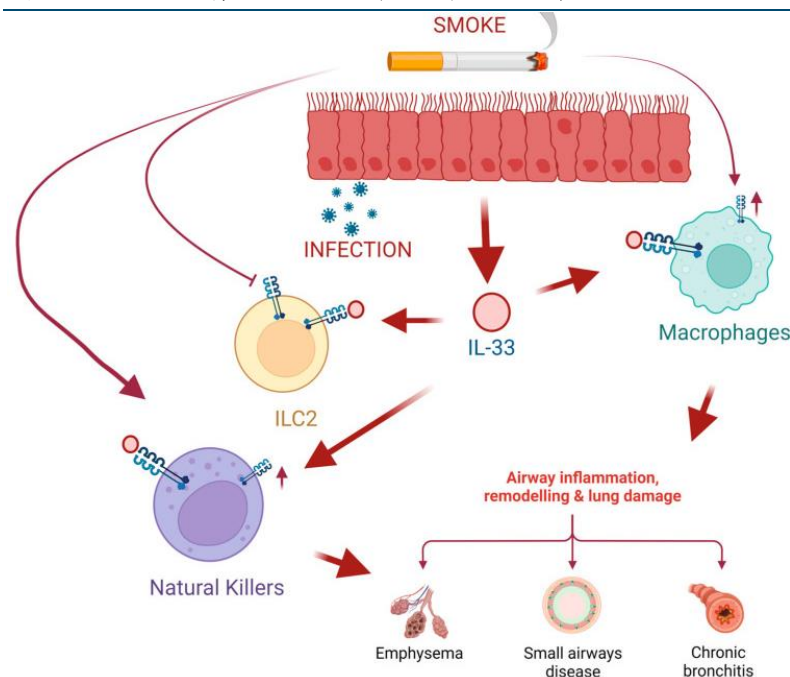
来源：国金证券研究所

除特泽利尤单抗外，正大天晴（中国生物制药）、健康元、康诺亚在研靶向 TSLP 创新药物 COPD 适应症均已进入临床 II 期。此外，恒瑞医药、石药集团、科伦博泰、健康元等通过包括 Licence-in、合作开发等方式均布局有 TSLP 单抗管线。

IL-33/ST2：改善急性加重效果有待进一步验证

IL-33 作为一种警报素，通过与 ST2 结合来警示免疫系统受到损伤，ST2 受体是 IL-33 的主要靶点。此外，IL-33 还能激活 Th2 细胞、嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞、M2 巨噬细胞和树突状细胞，这些细胞参与 2 型免疫和过敏性炎症。

图表36：香烟烟雾刺激 IL-33 产生并诱发一系列炎症反应



来源：Int J Mol Sci，国金证券研究所

在肺中，IL-33 主要表达于气道上皮基底细胞、内皮细胞和成纤维细胞中，在 COPD

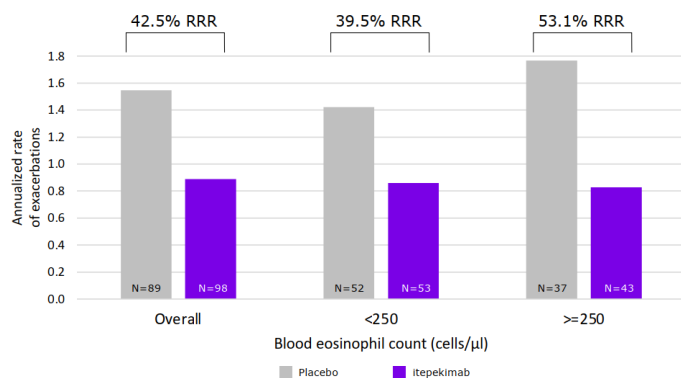


中观察到 IL-33 和 ST2 受体表达增加。香烟烟雾 (CS) 是 COPD 发展的主要驱动因素，接触香烟烟雾不仅会增加上皮细胞和内皮细胞中 IL-33 的产生，还会导致外周血单核细胞 (PBMC) 中 IL-33 的表达增加，从而诱导免疫系统的持续激活，加速 COPD 进展。香烟烟雾还会改变 ST2 受体的表达，从而加剧 COPD 急性加重引起的炎症。据报道，IL-33 可增加黏液生成和血管内皮通透性，从而进一步加剧炎症。

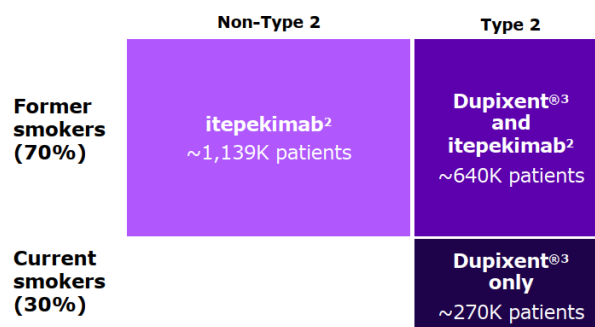
图表37: 2a 期试验中 Itepekimab 针对不同水平 BEC 患者均表现出显著降低急性加重风险的效果

图表38: 赛诺菲预期 Itepekimab 和度普利尤单抗差异化覆盖 COPD 人群，市场潜力超过 50 亿欧元

Effect present in both high and low eosinophil population



Patient population G7 – 2035e



来源: 赛诺菲, 国金证券研究所

来源: 赛诺菲, 国金证券研究所

Itepekimab (赛诺菲/再生元) 是一种全人源单克隆抗体, 可结合并抑制 IL-33, 目前正在进行 CRSwNP (3 期)、非囊性纤维化支气管扩张 (2 期) 和 CRSsNP (2 期) 等临床开发项目。

2025 年 5 月, Itepekimab 两项 COPD 3 期研究结果公布:

✚ AERIFY-1 研究达到了其主要终点, 即无论嗜酸性粒细胞表型如何, 既往吸烟者中度或重度发作的发生率均显著减少: 在第 52 周时使中度或重度急性加重的发生率显著降低 27%

✚ AERIFY-2 尽管在研究早期发现了益处, 但并未达到主要终点

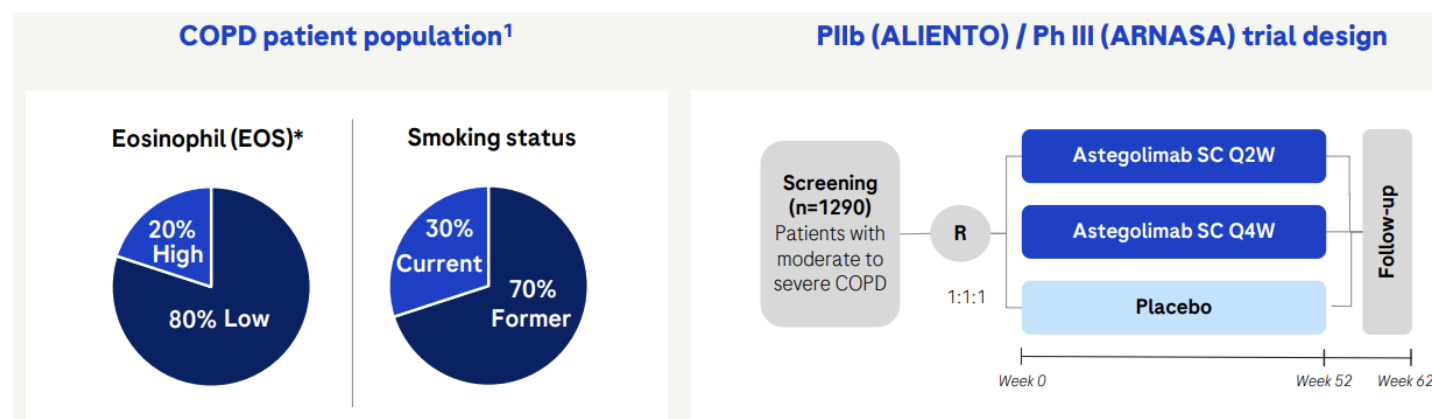
赛诺菲和再生元正在审查数据, 并将与监管机构讨论评估下一步措施。

2025 年 7 月 21 日, 罗氏公布了关键性 IIb 期临床试验 ALIENTO (受试者人数: 1301 人) 和 III 期临床试验 ARNASA (受试者人数: 1375 人) 的最终结果。这两项临床试验旨在研究在中度至重度慢性阻塞性肺病 (COPD) 患者中, 在标准维持治疗的基础上, 将 astegolimab 与安慰剂进行比较。研究人群包括既往吸烟者及现吸烟者, 且无论血液嗜酸性粒细胞计数如何, 并均有频繁发作的病史。

图表39: ALIENTO/ARNASA 临床试验将患者 1:1:1 分组至 Q2W/Q4W/安慰剂组, 给药时间 52 周

Ph IIb/III results for astegolimab in COPD expected 2025

Aiming to address all COPD patients



来源: Roche, 国金证券研究所



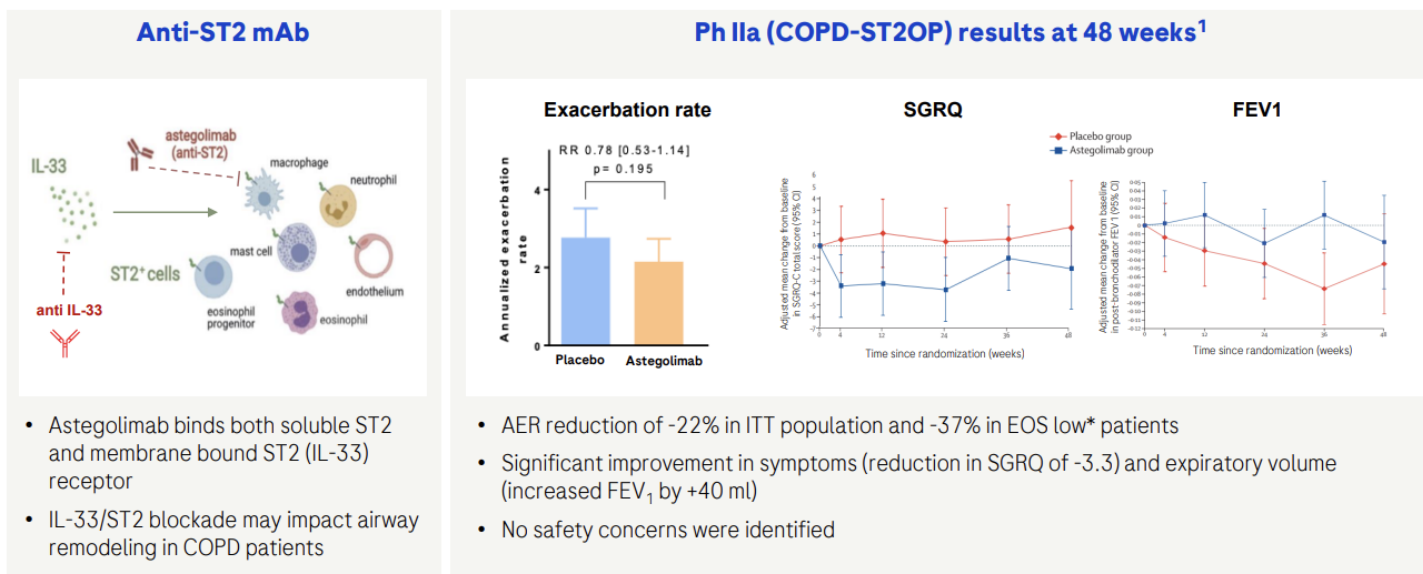
关键性 IIb 期 ALIENTO 研究达到了其主要终点，表明每两周给药一次的 astegolimab 在 52 周时将年化发作率(AER)降低了 15.4%，具有统计学意义。然而，III 期 ARNASA 研究未能达到其主要终点，即每两周给药一次的 astegolimab 在 52 周时将 AER 降低了 14.5%，不具有统计学意义。

两项研究的次要终点结果基本一致。两项试验的总发作次数均低于预期。astegolimab 的安全性 与 先前 报告 的 数据 一致，未发现新的安全信号。

图表40: astegolimab 2a 期研究中未能显著降低病情恶化率，但改善了患者健康状况

Astegolimab a first-in-class anti-ST2 mAb in COPD

Early results show benefit in key endpoints throughout broad patient populations



来源: Roche, 国金证券研究所

Astegolimab 是一种在研的全人源抗 ST2 单克隆抗体，旨在与 ST2 受体高亲和力结合，从而阻断 IL-33 的信号传导。此前 2a 期临床研究显示（主要终点为 48 周的发作率），48 周 Astegolimab 组 (2.18) 和安慰剂组 (2.81; 率比 0.78; p=0.19) 的发作率差异无统计学意义。

图表41: 布局 COPD 适应症的在研靶向 IL-33/ST2 创新药物临床进展

药物名称	研发机构	靶点	适应症最高状态 (全球)	适应症最高状态 (国内)
Astegolimab	安进、罗氏、基因泰克	ST2	临床III期	临床III期
Tozorakimab	阿斯利康	IL33	临床III期	临床III期
依特吉单抗/Itepekimab	赛诺菲、再生元	IL33	临床III期	临床III期
9MW1911	迈威生物	ST2	临床II期	临床II期
TQC2938	正大天晴	ST2	临床II期	临床II期
Torudokimab	礼来、Zura Bio	IL33	临床II期	暂无进度
AK139	康方生物	IL-4Rα ST2	临床I期	临床I期
GSK3862995B	GSK	IL33	临床I期	暂无进度
SSGJ-621	三生国健	IL33	临床I期	批准临床
QX007N	荃信生物	IL33	批准临床	批准临床
MG012	麦济生物	IL33	临床前	临床前
IL33/TSLP siRNA	Arrowhead Pharmaceuticals	IL33 TSLP	临床前	暂无进度
HXN-1013	华深智药	IL33 TSLP	临床前	暂无进度
ZW1528	Zymeworks	IL-4Rα IL33	临床前	暂无进度

来源: insight, 国金证券研究所

除 MNC 外，国内方面，迈威生物、正大天晴（中国生物制药）、康方生物、三生国健、荃



信生物靶向 IL-33&ST2 通路创新药物 COPD 适应症均已进入临床研发阶段。

推荐关注

恒瑞医药：follow 多款潜在重磅药物，GSK BD 授权合作再创国际化里程碑

公司战略性重点关注与自身免疫疾病有关的重要病理靶点及通路，并同时使用小分子、肽类、单抗和双抗、融合蛋白、吸入疗法等多种药物模式以增强疗效及满足患者全方位需求。

图表42：公司 TSLP、PDE3/4 靶点创新药物均已进入临床阶段

药品名称/代号	靶点	单药/联合	适应症	I期	II期	III期
SHR-1703	IL-5	单药	嗜酸性肉芽肿性多血管炎	中国		
		单药	嗜酸性粒细胞型哮喘	中国		
SHR-1905	TSLP	单药	哮喘	中国		
		单药	慢性鼻窦炎伴息肉	中国		
		单药	慢性阻塞性肺疾病	中国		
		单药	哮喘（健康受试者）	澳洲		
HRS-9821	PDE3/4	单药	慢性阻塞性肺疾病	中国		
RSS0343	-	单药	非囊性纤维化支气管扩张	中国		
SHR-4597	-	单药	哮喘	中国		
HRS-9813	-	单药	特发性肺纤维化	中国		
	-	单药	间质性肺疾病	中国		

来源：恒瑞医药，国金证券研究所

SHR-1905 是一种人源化免疫球蛋白 G1 κ 单克隆抗体，可抑制 TSLP 的生物活性。I 期临床试验结果显示 SHR-1905 安全且耐受性良好，所有治疗相关不良事件均为轻度至中度。在高热综合征患者中，SHR-1905 给药 50-600 毫克后 8.5-15.0 天达到峰浓度，平均半衰期 ($t_{1/2}$) 为 82.9-106 天，SHR-1905 暴露量随剂量增加而增加。与安慰剂相比，SHR-1905 显著降低了嗜酸性粒细胞、呼出气一氧化氮分数、胸腺和活化调节趋化因子以及嗜酸细胞趋化因子-3 的水平，同时显著提高了哮喘患者的一秒用力呼气量。

SHR-1905 表现出良好的安全性、耐受性、药代动力学和药效学特征。与临床可用的抗 TSLP 抗体相比，其较长的半衰期支持延长给药间隔（每 24 周或 12 周）。

HRS-9821 在早期临床和临床前研究中显示出强效的 PDE3 和 PDE4 抑制作用，可显著增强支气管舒张效应并产生抗炎作用。目前正处于临床开发阶段，可用于治疗慢性阻塞性肺病 (COPD)，作为辅助维持治疗，无需考虑既往治疗方案。

2025 年 7 月 28 日，恒瑞医药宣布与葛兰素史克公司 (GSK) 达成合作协议，双方将共同开发至多 12 款创新药物，旨在扩充 GSK 在呼吸、自免和炎症、肿瘤等治疗领域已建立的研发管线，且所有项目经评估均具有成为“同类最优”或“同类第一”的潜力。

根据协议，恒瑞医药将自主研发的 PDE3/4 抑制剂创新药 HRS-9821 在除中国大陆、香港特别行政区、澳门特别行政区及台湾地区以外的全球独家权利有偿许可给 GSK。根据协议条款，恒瑞医药将获得包括 PDE3/4 授权在内的 5 亿美元首付款。如果所有项目均获得行使选择权且所有里程碑均已实现，恒瑞将有资格获得未来基于成功开发、注册和销售里程碑付款的潜在总金额约 120 亿美元。恒瑞将有权向 GSK 收取相应的分梯度的销售提成（不包括中国大陆、香港特别行政区、澳门特别行政区和台湾地区）。

中国生物制药：呼吸领域管线雄厚，TSLP、PDE3/4 靶点药物研发进度领先

中国生物制药有限公司是中国领先的创新研究和研发驱动型医药集团，业务覆盖医药研发平台、智能化生产和强大销售体系全产业链。产品包括多种生物药和化学药，在肿瘤、肝病、呼吸系统、外科/镇痛四大治疗领域处于优势地位。



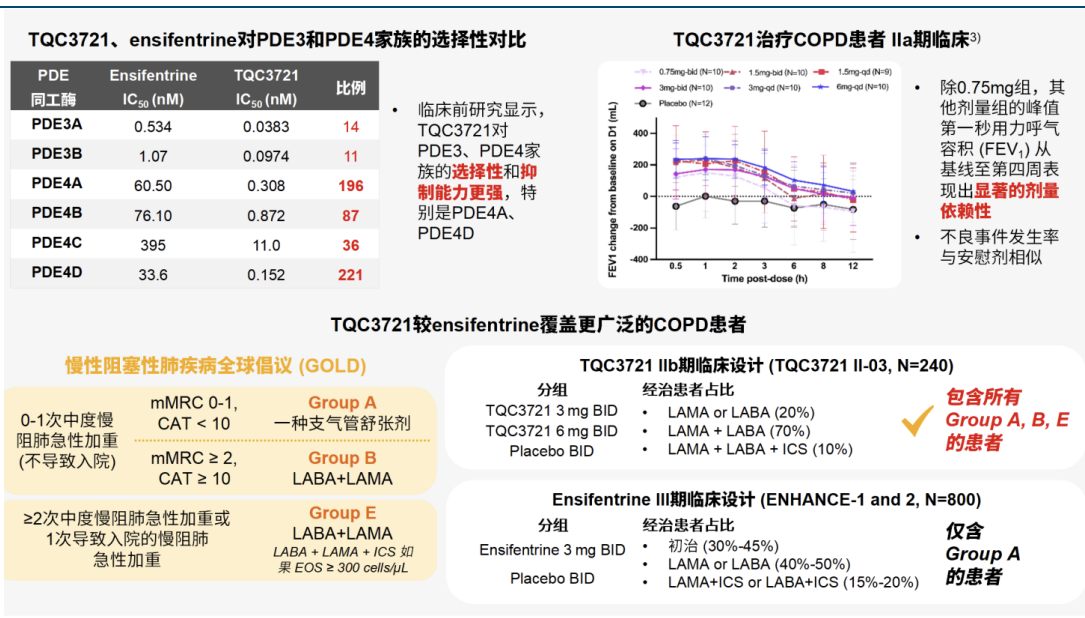
图表43：中国生物制药在 COPD 领域布局 TSLP 单抗、PDE3/4 抑制剂等多款创新药物

靶点/作用机制	药物类型	适应症	I	II	III
IL-4Ra 单抗	大分子	慢性鼻窦炎伴/不伴息肉、特应性皮炎、季节性过敏性鼻炎			
TSLP 单抗	大分子	重度哮喘、慢性鼻窦炎伴息肉、慢性阻塞性肺病 (COPD)			
PDE3/4 抑制剂	小分子	慢性阻塞性肺病 (COPD)			
ST2 单抗	大分子	哮喘、慢性阻塞性肺病 (COPD)			
ROCK2 抑制剂	小分子	特发性肺纤维化 (IPF)、移植抗宿主病 (GVHD)			
III 型干扰素 (IL-29)	大分子	呼吸道合胞病毒 (RSV) 感染			
P2X3 拮抗剂	小分子	难治性慢性咳嗽			
MABA 双靶	小分子	慢性阻塞性肺病 (COPD)			
多粘菌素 E2	小分子	碳青霉烯耐药革兰阴性菌 (CRO) 感染			
美罗培南阿维巴坦钠	小分子	碳青霉烯耐药革兰阴性菌 (CRO) 感染			
布地奈德吸入喷雾剂	小分子	哮喘			

来源：中国生物制药，国金证券研究所

截至 2024 年年底，集团共有 11 个呼吸系统领域的创新候选药物处在临床及以上开发阶段，包括 2 个产品处在临床 III 期，5 个产品处在临床 II 期，以及 4 个产品处在临床 I 期。预计呼吸系统领域未来三年（2025-2027 年）将有 2 个创新药和 8 个生物类似药或仿制药获批上市。

图表44：TQC3721 临床试验方案覆盖 COPD 人群较恩司芬群更加广泛



来源：中国生物制药，国金证券研究所

TQC3721 (PDE3/4 抑制剂) 是一款 PDE3/4 双重抑制剂，目前已在中国完成 II 期临床试验，用于治疗中重度慢性阻塞性肺病。PDE3 主要作用于支气管平滑肌，PDE4 主要在各种炎症细胞中表达，TQC3721 通过双靶点抑制，可以降低脱靶效应，并在一个化合物中结合支气管扩张和抗炎的双重活性。目前，国内尚无同靶点药物获批上市，TQC3721 是中国研发进度最快的国产 PDE3/4 双重抑制剂。

TQC2731 (TSLP 单抗) 是一款靶向 TSLP 的人源化单克隆抗体，目前正在中国开展 III 期临床试验，拟开发适应症包括重度哮喘、慢性鼻窦炎伴有息肉和慢性阻塞性肺疾病，是研发进度最快的国产 TSLP 单抗。目前，国内尚无 TSLP 单抗获批上市，集团将大力推进 TQC2731 的临床开发，解决尚未被满足的临床需求。

海思科：管线储备丰富，PDE3/4 抑制剂吸入粉雾剂/混悬液已进入 II 期临床

海思科是集新药研发、生产制造、推广营销业务于一体的专业化医药公司，致力于成为最受信赖的国际化制药企业。公司在特定细分领域针对特定靶点开发具有国际竞争力的创新药，聚焦于围手术期、肿瘤、代谢系统疾病、自身免疫、呼吸等疾病领域，搭建了多样的药物技术开发平台。



图表45：海思科呼吸领域部分在研管线

药物名称	靶点	适应症	IND	临床I期	临床II期	临床III期
▽ HSK31858	二肽基肽酶1 (DPP1)	非囊性纤维化支气管扩张症 (中)				
		支气管哮喘				
		慢性阻塞性肺疾病				
		祛痰				
▽ HSK39004	暂未公布	慢性阻塞性肺疾病				
▽ HSK44459	暂未公布	间质性肺疾病				
▽ HL231	2.2类创新药	慢性阻塞性肺疾病				

来源：海思科，国金证券研究所

呼吸系统药物中，HSK31858 片的非囊性纤维化支气管扩张症适应症国内III期临床研究已经启动，新增支气管哮喘和慢性气道炎症性疾病两项适应症已启动II期临床研究，此外，慢性阻塞性肺疾病适应症已获得临床批准通知书。

图表46：海思科 PDE3/4 抑制剂 HSK39004 吸入粉雾剂/吸入混悬液 II 期临床试验进行中

药品名称	分期	临床试验标题	试验状态	首次公示日期	受试者年龄	目标入组人数 (国内)	登记号
HSK39004吸入粉雾剂	II期	一项评价HSK39004吸入粉雾剂治疗慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 的有效性和安全性的多中心、随机、双盲、安慰剂对照、平行设计的II期临床研究	尚未招募	2025-07-03	40-80岁	180	CTR20252641
HSK39004吸入混悬液	II期	一项评价HSK39004吸入混悬液在COPD患者中药物代动力学和药效学的临床研究	尚未招募	2025-06-10	40-80岁	12	CTR20252186
HSK39004吸入粉雾剂	II期	一项评价HSK39004吸入混悬液和HSK39004吸入粉雾剂治疗慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 的药代动力学、有效性和安全性的多中心、随机、双盲、安慰剂对照、平行设计的II期临床研究	已完成	2025-04-14	40-80岁	48	CTR20251411
HSK39004吸入粉雾剂	I期	评估HSK39004吸入粉雾剂在健康受试者中的安全性、耐受性和药代动力学特征的I期临床研究	已完成	2025-02-08	18-45岁	24	CTR20250383
HSK39004吸入混悬液	I期	评估HSK39004吸入混悬液在健康受试者及COPD患者中的安全性、耐受性、药代动力学和药效动力学的I期临床研究	已完成	2024-08-19	18-45岁	115	CTR20243097

来源 insight,：国金证券研究所

HSK39004 是公司自主研发的全新的具有独立知识产权的靶向 PDE3/4 的小分子抑制剂，临床前研究结果显示，HSK39004 在离体气管环和体内疾病模型中表现出显著的气道舒张和抗炎作用，且安全性良好，是一款极具开发潜力的小分子阻塞性肺疾病治疗药物。目前 HSK39004 吸入混悬液和吸入粉雾剂剂型均已处于 II 临床试验阶段。

健康元：前瞻布局呼吸领域，创新管线全面突破

健康元药业集团始创于 1992 年，作为一家创新科研型的综合医药集团，公司聚焦未被满足的临床需求，始终坚持以科技创新为基点，以 AI 深度应用为核心引擎，实施创新发展战略。集团旗下拥有健康元、丽珠医药两家大型上市公司，20 余家主要控股子公司。



图表47：健康元已有多款吸入制剂获批上市



来源：健康元，国金证券研究所

公司早在 2013 年便前瞻布局呼吸领域，目前已构建吸入制剂全剂型技术平台，覆盖哮喘、COPD 等核心适应症。2024 年公司相继推出了靶向 TSLP 的单抗创新药（治疗中重度哮喘/慢阻肺）、靶向 IL-4R 的长效单抗（治疗中重度哮喘/慢阻肺），以及靶向 PREP 的口咽慢阻肺创新药。

图表48：健康元在 COPD 领域布局多款创新药物

主要研发项目	注册分类	临床项目适应症	研发进展				
			临床前研究	临床 I 期	临床 II 期	临床 III 期 /BE	申报上市
玛帕西沙韦胶囊	化药 1 类	甲流、乙流					
TSLP 单抗	治疗用生物制品 1 类	哮喘、COPD					
IL-4R 单抗	治疗用生物制品 1 类	哮喘、COPD					
MABA 吸入溶液	化药 1 类	COPD					
GSNOR 抑制剂	化药 1 类	哮喘					
PREP 抑制剂	化药 1 类	COPD					
新一代 ICS	化药 1 类	哮喘、COPD					
PDE4 抑制剂	化药 1 类	哮喘、COPD					

来源：健康元，国金证券研究所

2024 年 1 月，健康元与荃信生物联合宣布，双方就 QX008N 单抗达成战略合作并签署中国（含港澳）区的独占许可协议。根据协议，健康元将获得 QX008N 单抗在合作区域（中国大陆+中国香港+中国澳门）用于呼吸系统等治疗领域所有可开发剂型和适应症的独家研发、生产及商业化权益，荃信生物将保留 QX008N 单抗在合作区域外的研发、生产及商业化的权益。QX008N 注射液是一种重组人源化抗胸腺基质淋巴细胞生成素（TSLP）单克隆抗体制剂，为治疗用生物制品 1 类创新药，该产品已获得 2 项国内临床试验许可，适应症分别为哮喘（Asthma）和中重度慢性阻塞性肺病（COPD），以及 1 项适应症为重度哮喘（Asthma）的美国 FDA 临床试验许可。

同月，健康元同博安生物就抗 IL-4R α 长效单抗 BA2101 注射液用于治疗哮喘和慢性阻塞性肺疾病（COPD）等呼吸系统疾病的中国大陆独家权利达成合作。BA2101 注射液是 IL-4R α 靶点的药物，创新的长效全人源单克隆 IgG4 型抗体，靶向白细胞介素-4 受体亚基 α （IL-4R α ），可同时抑制 IL-4 及 IL-13 信号通路，调节 Th2 型炎症，降低嗜酸性粒细胞含量及 IgE 水平。该产品拟用于治疗特应性皮炎、哮喘、COPD、慢性鼻窦炎伴鼻息肉、结节性痒疹、慢性自发性荨麻疹等 Th2 型炎症引起的过敏性疾病。目前，BA2101 已获得上述所有适应症的临床试验批准。

2024 年 11 月，健康元与启元生物共同宣布，双方就针对慢性阻塞性肺疾病（COPD）的吸入型 PDE4 抑制剂达成授权合作协议。根据协议，健康元获得这款创新药的吸入剂在中国区开发和商业化权利授权，启元生物将继续保留其皮肤外用乳膏的开发权利，双方将共同推进这一创新药物的开发和市场推广。



三生国健：深耕自免领域多年，COPD 适应症领跑内资企业

三生国健是中国首批专注于抗体药物的创新型生物医药高新技术企业之一。公司拥有研、产、销一体化成熟平台，专注于单抗、双抗、多抗及多功能重组蛋白等新技术研究，拥有丰富的规模化抗体产业化和质量控制经验。公司专注创新和患者价值本源，持续打造自免领域竞争优势，进行差异化竞争。

公司已构建了遍及全国的销售网络，形成了专业、规范、有序、完善的销售体系，2024 年公司销售覆盖超过 4900 家医疗机构，其中三级医院 2100 多家。同时，公司与国内知名医院及医疗专家已建立并维持着稳固的合作关系，该等经验及渠道的积累亦为公司后续产品的持续发展和未来逐步推出新产品的上市奠定了基础。

图表49：SSGJ-611 布局多个自免适应症，COPD 2 期临床中期结果积极

自免重点管线-611（抗IL-4R 单抗）



来源：三生制药，国金证券研究所

SSGJ-611 是三生国健自主研发设计、筛选并人源化的抗 IL-4R α 单克隆抗体，具有全新序列。611 能够通过特异性的结合 IL-4R α，阻断 IL-4 和 IL-13 的信号传导达到缓解特应性皮炎等疾病的作用。SSGJ-611 具有全新的抗体可变区序列，对抗原靶点的亲和力较高。并且在体外细胞实验中显示出和已上市同靶点抗体 Dupixent（度普利尤单抗）相当的生物活性。

2024 年公司完成 COPD 适应症的临床 II 期所有受试者入组，并进行了中期分析，数据结果积极，计划 2025 年完成 COPD 适应症临床 III 期研究，并启动临床 III 期入组。

康诺亚：潜在最优 TSLPxIL-13 双抗，关注 CM512 研发进展

康诺亚生物医药科技有限公司作为专注创新药物自主研发和生产的综合性生物制药公司，致力于为患者提供更具世界范围竞争力、高质量、可负担的创新疗法。

公司针对自身免疫疾病、肿瘤、慢性疾病治疗领域搭建起差异化、多元化的产品管线，在研 1 类创新药逾 30 项，其中 13 项已进入不同临床阶段，自主研发的核心产品司普奇拜单抗（康悦达®）成人中重度特应性皮炎、慢性鼻窦炎伴鼻息肉、季节性过敏性鼻炎三项适应症已获批上市，呼吸相关疾病目前处于 2 期临床阶段。



图表50: CM512 具备多重差异化优势

有望进一步降低患者给药频率	临床前研究体现出良好的效能及安全性	里程碑 & 未来开发计划
CM512同时阻断TSLP和IL-13，从早期抑制炎症级联反应的启动，有效减少Th细胞分化和IL-13等细胞因子释放，同时直接抑制由IL-13驱动的病理症状 CM512在Fc引入延长半衰期的突变，有望降低患者给药频率	- 在食蟹猴的13周重复给药毒性试验中，每周注射CM512最高剂量150毫克/公斤，表现出良好耐受性 - 在食蟹猴药代动力学试验中，CM512半衰期较CM310显著延长	- 持续推进一项评价CM512在健康受试者和中重度特应性皮炎患者中的随机、双盲、单次/多次剂量递增、安慰剂对照的I期临床研究 - 即将启动CM512治疗中重度特应性皮炎及哮喘的临床II期试验

来源：国金证券研究所

CM512 是一种重组抗胸腺基质淋巴细胞生成素 (TSLP) 和抗白介素-13 (IL-13 双特异性抗体，同时靶向 TSLP 和 IL-13。作用机制和体外药效学研究表明，CM512 高亲和力结合 TSLP 和 IL-13，阻断 TSLP 与胸腺基质淋巴细胞生成素受体 (TSLPR) 结合及 IL-13/IL-13R α 1 复合物与 IL-4R α 受体结合，协同抑制由 TSLP 和 IL-13 诱导的下游信号通路和效应细胞活化。体内药效试验显示，CM512 可以有效抑制过敏性炎症反应。此外，CM512 还具有低免疫原性和长半衰期的特点，有望在临床上取得更好的治疗效果，进一步提高患者依从性。

2024 年 7 月，成都康诺亚与 Belenos Biosciences, Inc. 订立许可协议。许可协议授予 Belenos 在全球（不包括大中华地区）开发、生产及商业化本集团候选药物 CM512 及 CM536 的独家权利。作为对价，康诺亚将收取 15 百万美元的首付款和近期付款，一桥香港将收取 Belenos 约 30.01% 的股权。在达成若干开发、监管及商业里程碑后，成都康诺亚亦可收取最多 170 百万美元的额外付款。目前 Belenos 正在计划开展一项评价 CM512 治疗哮喘的临床 I 期试验。

投资建议

COPD 发病人群基数大，传统治疗方案局限性强，近年来创新疗法密集获批有望改写疾病治疗格局，有望带来可观商业化市场增量。中国创新药企广泛布局 COPD 研发关键靶点，研发进度紧追全球第一梯队，并且以恒瑞医药 HRS-9821 为代表的创新管线已经彰显出卓越的创新价值，我们推荐：

- 1) 关注 PDE3/4 赛道潜在对外授权机会潜在受益标的，PDE3/4 抑制剂为近 20 年来首个新机制吸入剂，默克、GSK 已经先后完成对相应管线资产的引进，中国创新药企研发进度排名全球前列，BD 潜力突出。
- 2) 关注在生物制剂赛道具有差异化优势的管线的标的，目前已获批用于治疗 COPD 生物制剂覆盖人群有限，TSLP、IL-33/ST2 等上游通路有望进一步拓宽适用人群范围并进一步提升疗效，建议持续关注相应分子临床进展。

重点标的：恒瑞医药、中国生物制药、海思科、健康元、三生国健、康诺亚等。

风险提示

- 研发进度不及预期的风险。创新药研发具有较大的不确定性，早期小样本量的积极数据不一定能在大型的 III 期实验中被重复，可能会导致新品无法顺利获批或是上市后因疗效不佳而退市。
- 商业化进度不及预期的风险。COPD 适应症尽管患病人群规模较大，但仍然存在知晓率低、规范治疗率低的客观情况，新型药物的商业化推广需要同步进行相应的医患教育，存在商业化进度不及预期的风险。
- 竞争加剧的风险。目前全球范围内针对 COPD 适应症已有众多企业密集布局，未来可能面临较为严重的同质化竞争。



行业投资评级的说明：

买入：预期未来 3—6 个月内该行业上涨幅度超过大盘在 15%以上；

增持：预期未来 3—6 个月内该行业上涨幅度超过大盘在 5%—15%；

中性：预期未来 3—6 个月内该行业变动幅度相对大盘在 -5%—5%；

减持：预期未来 3—6 个月内该行业下跌幅度超过大盘在 5%以上。



特别声明：

国金证券股份有限公司经中国证券监督管理委员会批准，已具备证券投资咨询业务资格。

形式的复制、转发、转载、引用、修改、仿制、刊发，或以任何侵犯本公司版权的其他方式使用。经过书面授权的引用、刊发，需注明出处为“国金证券股份有限公司”，且不得对本报告进行任何有悖原意的删节和修改。

本报告的产生基于国金证券及其研究人员认为可信的公开资料或实地调研资料，但国金证券及其研究人员对这些信息的准确性和完整性不作任何保证。本报告反映撰写研究人员的不同设想、见解及分析方法，故本报告所载观点可能与其他类似研究报告的观点及市场实际情况不一致，国金证券不对使用本报告所包含的材料产生的任何直接或间接损失或与此有关的其他任何损失承担任何责任。且本报告中的资料、意见、预测均反映报告初次公开发布时的判断，在不作事先通知的情况下，可能会随时调整，亦可因使用不同假设和标准、采用不同观点和分析方法而与国金证券其它业务部门、单位或附属机构在制作类似的其他材料时所给出的意见不同或者相反。

本报告仅为参考之用，在任何地区均不应被视为买卖任何证券、金融工具的要约或要约邀请。本报告提及的任何证券或金融工具均可能含有重大的风险，可能不易变卖以及不适合所有投资者。本报告所提及的证券或金融工具的价格、价值及收益可能会受汇率影响而波动。过往的业绩并不能代表未来的表现。

客户应当考虑到国金证券存在可能影响本报告客观性的利益冲突，而不应视本报告为作出投资决策的唯一因素。证券研究报告是用于服务具备专业知识的投资者和投资顾问的专业产品，使用时必须经专业人士进行解读。国金证券建议获取报告人员应考虑本报告的任何意见或建议是否符合其特定状况，以及（若有必要）咨询独立投资顾问。报告本身、报告中的信息或所表达意见也不构成投资、法律、会计或税务的最终操作建议，国金证券不就报告中的内容对最终操作建议做出任何担保，在任何时候均不构成对任何人的个人推荐。

在法律允许的情况下，国金证券的关联机构可能会持有报告中涉及的公司所发行的证券并进行交易，并可能为这些公司正在提供或争取提供多种金融服务。

本报告并非意图发送、发布给在当地法律或监管规则下不允许向其发送、发布该研究报告的人员。国金证券并不因收件人收到本报告而视其为国金证券的客户。本报告对于收件人而言属高度机密，只有符合条件的收件人才能使用。根据《证券期货投资者适当性管理办法》，本报告仅供国金证券股份有限公司客户中风险评级高于 C3 级（含 C3 级）的投资者使用；本报告所包含的观点及建议并未考虑个别客户的特殊状况、目标或需要，不应被视为对特定客户关于特定证券或金融工具的建议或策略。对于本报告中提及的任何证券或金融工具，本报告的收件人须保持自身的独立判断。使用国金证券研究报告进行投资，遭受任何损失，国金证券不承担相关法律责任。

若国金证券以外的任何机构或个人发送本报告，则由该机构或个人为此发送行为承担全部责任。本报告不构成国金证券向发送本报告机构或个人的收件人提供投资建议，国金证券不为此承担任何责任。

此报告仅限于中国境内使用。国金证券版权所有，保留一切权利。

上海
 电话：021-80234211
 邮箱：researchsh@gjzq.com.cn
 邮编：201204
 地址：上海浦东新区芳甸路 1088 号
 紫竹国际大厦 5 楼

北京
 电话：010-85950438
 邮箱：researchbj@gjzq.com.cn
 邮编：100005
 地址：北京市东城区建内大街 26 号
 新闻大厦 8 层南侧

深圳
 电话：0755-86695353
 邮箱：researchsz@gjzq.com.cn
 邮编：518000
 地址：深圳市福田区金田路 2028 号皇岗商务中心
 18 楼 1806



【小程序】
 国金证券研究服务



【公众号】
 国金证券研究