

· 肿瘤疫苗专题 ·

编者按:癌症是各国政府重点关注的研究领域之一。作为一种免疫治疗手段,肿瘤疫苗通过增强癌症患者自身免疫系统的功能杀灭肿瘤细胞,在临床试验中展示出显著的抗癌效果,受到学界和市场的密切关注。中国医学科学院医学信息研究所欧阳昭连主任带领研究团队,对肿瘤疫苗领域进行了系统情报研究。本专题特邀该团队分享其研究成果,包括肿瘤疫苗领域的全球科学研究态势、专利中请态势、临床转化现状、产品研发进展,以及美国政府的科技投入情况,希望为读者呈现全球肿瘤疫苗领域的科技创新态势,促进我国相关技术和产业创新发展。

团队简介:欧阳昭连研究团队长期从事医学科技领域的综合性和前瞻性战略研究,持续开展药械政策、科技及产业情报研究,在药械科技创新力评估领域有深厚的研究积累。团队近 5 年承担国家重点研发计划、国家科技支撑计划、国家自然科学基金,以及国家药品监督管理局、国家卫生健康委员会、中国工程院等委托国家级或省部级项目 10 余项,承担医药企业委托课题 10 余项,相关课题包括“面向 2035 的我国再生医学创新与产业发展战略研究”“乳腺三维超声容积成像系统应用模式与标准研究”“国外医疗器械注册体系研究”“我国疫苗创新研发能力评估”“新冠疫苗全球科研进展监测体系构建研究”“突发公共卫生事件下传染病疫苗管理要素与策略研究”“我国药械科技与产业发展决策咨询研究”等。团队近 5 年在国际国内核心期刊发表论文 40 余篇,撰写并出版《中国医疗器械创新力发展报告》《组织工程与再生医学创新力发展报告》《全球医疗人工智能创新力发展报告》《天津市生物医药产业创新力发展报告》等系列专著。



专题主持人:欧阳昭连,女,博士,副研究员,硕士研究生导师,现任中国医学科学院医学信息研究所医疗器械与药物战略情报研究室主任。2004 年同济医科大学临床医学系本科毕业,2007 年获北京协和医学院情报学硕士学位,2020 年获北京航空航天大学博士学位。2007 年至今,从事药械科技评价及决策咨询工作,近 5 年主持多项国家重点研发计划、国家科技支撑计划、国家自然科学基金项目,以及国家药品监督管理局、国家卫生健康委员会等委托国家级或省部级课题,作为第一作者或通信作者在国际及国内核心期刊发表论文 40 余篇,带领团队撰写并出版创新力评估系列专著 4 部。

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.22.001

全球肿瘤疫苗科学研究态势分析*

陈娟,杨潇逸,卢岩,张婷,欧阳昭连[△]

(中国医学科学院医学信息研究所,北京 100020)

专家简介:陈娟,女,助理研究员,北京大学医学硕士。主要从事药械科技情报研究,主持“我国疫苗创新研发能力评估”“我国创业板制药上市公司科技创新力评价研究”“中国药品紧急使用授权制度研究与政策建议”等课题,作为骨干成员参与科技创新力评估相关课题 10 余项。作为第一作者发表 SCI 论文 4 篇,EI 论文 1 篇,中文核心期刊论文 10 余篇,参与发表论文 20 余篇,参编创新力评估系列专著 4 部。



摘要:目的 分析全球治疗性肿瘤疫苗领域的科学研究态势。方法 检索 Web of Science 数据库中治疗性肿瘤疫苗相关科技论文,以文献计量学方法分析全球论文数量变化和研究热点,以及主要国家和机构的发文数量和影响力。结果 1970 年至 2020 年,发表全球肿瘤疫苗科技论文共 13 555 篇,近 10 年的论文数量占比超 50%,黑色素瘤相关论文数量最多。美国(6 103 篇)和中国(2 047 篇)论文数量居全球前两位;论文总被引频次中国为 36 996 次,美国为 283 783 次;论文篇均被引频次中国为 18.07 次,美国为 46.50 次;高被引论文数量中国为 12 篇(0.76%),美国为 105 篇(3.30%)。全球发文量超过 120 篇的机构共 30 家,其中美国 16 家,中国 1 家。结论 全球治疗性肿瘤疫苗领域科学研究活跃,超过 50% 的成果出现在近 10 年;中国虽已取得了一定的研究成果,但成果影响力仍较弱,中国机构的科学研究实力有待进一步提升。

关键词:文献计量学;治疗性肿瘤疫苗;科学研究;发文数量;影响力

中图分类号:R95;R979.1

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)22-0001-05

Worldwide Status of Scientific Researches on Tumor Vaccines

CHEN Juan, YANG Xiaoyi, LU Yan, ZHANG Ting, OUYANG Zhaolian

(Institute of Medical Information, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing, China 100020)

Abstract: **Objective** To analyze the worldwide status of scientific researches on therapeutic tumor vaccines. **Methods** Scientific papers

*基金项目:国家自然科学基金[L1924064];中国工程院咨询研究项目[2019C1-0001];北京协和医学院教育基金[2021DLX005]。

第一作者:陈娟,女,硕士,助理研究员,研究方向为医药科技情报,(电子信箱)trudy_chen@163.com。

[△]通信作者:欧阳昭连,女,博士,副研究员,研究方向为医药科技情报,(电子信箱)zoeouyang@163.com。

on therapeutic tumor vaccines were retrieved from the Web of Science database, and the changes in the number of papers published in the worldwide, international research hotspots, and the number and impact of papers published by the main countries and institutions were analyzed by the bibliometric method. **Results** From 1970 to 2020, 13 555 scientific papers on tumor vaccines were published in the worldwide, more than half of which were published in the past ten years, and the largest number of papers were related to melanoma. The top two countries with the most publications were the United States (6 103 papers) and China (2 047 papers), and there was a gap between China and the United States in terms of total citation frequency (36 996 times vs. 283 783 times), average citation frequency (18.07 times vs. 46.50 times), number of highly cited papers [12 papers (0.76%) vs. 105 papers (3.30%)]. There were 30 institutions with more than 120 papers published, of which 16 institutions in the United States and one institution in China. **Conclusion** The scientific researches on therapeutic tumor vaccines are active, with more than half of the research outputs appearing in the past ten years. China has achieved a certain scale of research results, but the impact power is still weak. The research capacity of Chinese institutions needs to be further improved.

Key words: bibliometrics; therapeutic tumor vaccines; scientific research; the number of papers published; effect

世界卫生组织(WHO)国际癌症研究机构发布的《2020 全球癌症报告》显示,2020 年全球新发癌症约 1 929 万例,死亡约 996 万例,中国癌症新发病例和死亡人数均居全球首位^[1]。手术、化学治疗(简称化疗)和放射治疗(简称放疗)3 种传统治疗手段均是通过外部手段杀死肿瘤细胞,对于晚期转移性癌症疗效较差,且可能伤及正常组织细胞。近年发展起来的癌症免疫治疗是通过调动宿主的免疫反应发挥抗肿瘤作用,具有见效快、缓解期长、对转移性癌症有效,且较少伤及正常组织细胞等优点^[2]。肿瘤疫苗属癌症免疫治疗手段,具有特异性强、毒性低、耐药性少见、疗效持久等优势^[3-4]。近年来,全球主要国家都在肿瘤疫苗领域进行了研究布局,以推动该领域的研究突破。美国近 10 年间通过全球健康协会(NIH)向肿瘤疫苗领域资助了数十亿美元的科研经费^[5]。我国同样通过国家自然科学基金、重大新药创制专项、“精准医学研究”和“重大慢性非传染性疾病防控研究”国家重点研发计划向肿瘤疫苗领域提供了大量科研资助^[6]。在各国的大力推动下,全球肿瘤疫苗科学研究取得了大量成果,该领域快速发展。本研究中拟采用文献计量学方法分析全球肿瘤疫苗领域的科学研究态势及各国竞争情况。现报道如下。

1 资料与方法

本研究中所提及肿瘤疫苗专指治疗性肿瘤疫苗。在 Web of Science(WOS)数据库中检索治疗性肿瘤疫苗相关科技论文,检索范围包括文章题目、摘要、关键词或扩展关键词,检索词包括“治疗”“肿瘤”“疫苗”,以及上述词汇的英语变体。检索时间为 2020 年 10 月 14 日,仅纳入文献类型为论著的文献。以检索到的论文为分析集行如下分析:1)分析全球肿瘤疫苗论文数量变化趋势;2)根据关键词词频总结全球肿瘤疫苗研究热点;3)对比主要国家的论文数量、总被引频次、篇均被引频次、高被引论文数量及比例;4)展示全球领先机构的国别分布,在全球背景下分析中国机构的发文数量和影响力。篇均被引频次是指每篇论文截至检索日期平均被引用的次数,高

被引论文是指被引频次在同一领域内排前 1% 的论文。

2 结果

2.1 全球科研论文概况

论文数量及趋势:1970 年至 2020 年,全球肿瘤疫苗领域发表的科研论文共 13 555 篇,其中近 10 年发文数量超过论文总量的 50%,复合增长率为 3.54%。1991 年起该领域论文数量明显增多,此后论文数量平稳增长,详见图 1(第 1 篇文献于 1974 年发表,受制于检索时间且数据库收录存在延迟,2020 年数据不全,均未纳入该年数据)。2010 年至 2020 年,全球肿瘤疫苗领域的高被引论文占该时间段该领域论文总量的 1.63% (129/7 913),每年均发表高被引论文约 10 篇。

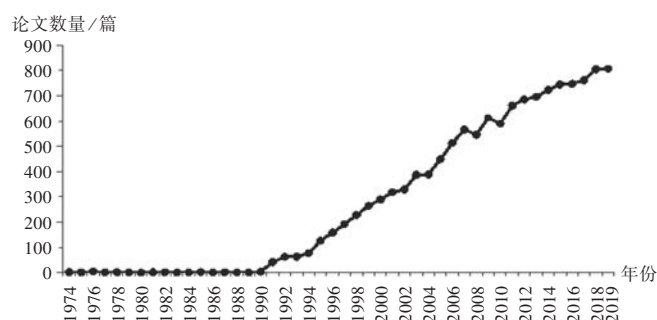


图 1 全球肿瘤疫苗领域论文数量年度分布

Fig. 1 Distribution of the annual number of papers related to tumor vaccines in the worldwide

研究热点:全球肿瘤疫苗领域论文数量排名前 10 的肿瘤分别为黑色素瘤、宫颈癌/肿瘤、前列腺癌/肿瘤、结直肠癌/肿瘤、乳腺癌/肿瘤、淋巴瘤/白血病、膀胱癌/肿瘤、肺癌/肿瘤、肾癌/肿瘤、肝癌/肿瘤,其中居前 5 位的均超过 300 篇,详见表 1。

2.2 各国发文分析

论文数量:1970 年至 2020 年,论文总量排名前 10 的国家依次为美国、中国、德国、日本、英国、意大利、法国、加拿大、荷兰和韩国,其中美国居首(6 103 篇),中国次之(2 047 篇)。近 10 年,中国在肿瘤疫苗领域的论文数量复合增长率为 8.54%,高于美国(2.08%),也高于

表 1 全球肿瘤疫苗领域论文数量排名前 20 的适应证(篇)

Tab.1 Top 20 indications of tumor vaccines in the terms of the number of papers published in the worldwide(paper)

适应证	1991 年至 1995 年	1996 年至 2000 年	2001 年至 2005 年	2006 年至 2010 年	2011 年至 2015 年	2016 年至 2020 年	合计
黑色素瘤	49	98	116	139	165	187	754
宫颈癌/肿瘤	4	13	37	93	126	125	398
前列腺癌/肿瘤	7	34	43	90	108	83	365
结直肠癌/肿瘤	17	32	51	65	72	94	331
乳腺癌/肿瘤	9	16	30	56	69	135	315
淋巴瘤或白血病	17	22	46	78	71	62	296
膀胱癌/肿瘤	54	50	27	25	74	45	275
肺癌/肿瘤	9	9	20	43	74	95	250
肾癌/肿瘤	9	24	40	46	45	38	202
肝癌/肿瘤	8	9	23	25	63	51	179
胶质瘤	0	12	36	41	46	34	169
胰腺癌/肿瘤	1	6	10	20	55	50	142
卵巢癌/肿瘤	2	6	14	17	46	41	126
胶质母细胞瘤	0	2	4	16	35	50	107
骨髓瘤	1	7	10	16	23	12	69
脑癌/肿瘤	1	5	10	17	15	16	64
头颈癌/肿瘤	0	3	5	11	19	18	56
胃癌/肿瘤	1	3	5	8	18	18	53
成神经细胞瘤	2	8	8	11	10	7	46
纤维肉瘤	2	3	5	7	2	2	21

表 2 肿瘤疫苗领域论文数量全球排名前 10 国家的综合发文情况

Tab.2 Comprehensive publication of papers in the top 10 countries in the worldwide in terms of the number of papers related to tumor vaccine

国家	论文数量		总被引		篇均被引		高被引论文		高被引论文	
	数量	排名	频次	排名	频次	排名	数量	排名	占比(%)	排名
美国	6 103	1	283 783	1	46.50	5	105	1	3.30	6
中国	2 047	2	36 996	4	18.07	9	12	5	0.76	9
德国	1 109	3	47 574	2	42.90	6	26	2	4.45	3
日本	992	4	25 104	8	25.31	8	6	8	1.02	7
英国	774	5	37 225	3	48.09	4	21	3	4.61	2
意大利	662	6	21 509	9	32.49	7	3	9	0.77	8
法国	614	7	35 173	6	57.29	3	16	4	4.97	1
加拿大	469	8	27 690	7	59.04	2	12	5	4.08	5
荷兰	448	9	35 264	5	78.71	1	11	7	4.15	4
韩国	398	10	6 734	10	16.92	10	2	10	0.68	10

全球平均水平(3.54%)。中国论文数量逐年趋近美国,2010 年约为美国的 1/3,2019 年已接近美国的 2/3。详见表 2(受制于 WOS 数据库分析时段设置,论文数量、总被引频次和篇均被引频次的统计时间范围为 1970 年至 2020 年,高被引论文数量和高被引论文占比的统计时间范围为 2010 年至 2020 年,表 3、表 4 同)。

论文影响力:1970 年至 2020 年,科技论文的总被引频次中国为 36 996 次,美国为 283 783 次。篇均被引频次美国为 46.50 次,中国为 1807 次。2010 年至

表 3 全球肿瘤疫苗领域论文数量超过 120 篇的机构

Tab.3 Institutions with more than 120 papers on tumor vaccine published in the worldwide

国家	机构	论文数 量(篇)	论文数 量排名	总被引 (次)	篇均被引 (次/篇)	高被引论文 数量(篇)
美国	美国国立卫生研究院	633	1	38 393	60.65	15
	加州大学	428	2	26 805	62.63	18
	哈佛大学	378	3	34 211	90.51	22
	得克萨斯大学	377	4	14 613	38.76	7
	约翰斯·霍普金斯大学	358	5	26 411	73.77	19
	宾夕法尼亚联邦高等教育系统	336	6	17 873	53.19	6
	匹兹堡大学	289	7	16 335	56.52	6
	纪念斯隆-凯特琳癌症中心	244	10	22 410	91.84	5
	宾夕法尼亚大学	228	11	12 918	56.66	11
	梅奥医学中心	189	13	9 915	52.46	1
	杜克大学	175	14	13 486	77.06	5
	达纳法伯癌症研究所	162	16	22 889	141.29	10
	佛罗里达州立大学系统	159	17	16 514	103.86	9
	华盛顿大学	155	18	13 347	86.11	7
	密歇根大学系统	130	24	6 945	53.42	5
德国	贝勒医学院	128	26	4 260	33.28	0
	德国亥姆霍兹联合会	265	9	18 048	68.11	10
	德国癌症研究中心	175	14	15 051	86.01	6
	柏林自由大学	129	25	4 446	34.47	2
	图宾根大学	126	27	6 390	50.71	5
法国	柏林洪堡大学	120	30	4 461	37.18	2
	法国国家健康与医学研究院	276	8	12 764	46.25	6
	法国巴斯德研究所	144	19	4 561	31.67	0
	法国公立医院集团	143	21	14 563	101.84	5
	法国国家科学研究中心	141	22	5 381	38.16	1
英国	伦敦大学	202	12	7 779	38.51	8
荷兰	莱顿大学	145	19	11 214	77.34	3
瑞典	卡罗林斯卡医学院	132	23	7 527	57.02	5
中国	中国科学院	124	28	2 116	17.06	1
日本	大阪大学	122	29	4 117	33.75	2

2020 年,全球肿瘤疫苗领域共有高被引论文 129 篇,其中美国机构参与 105 篇(81.40%),中国机构参与 12 篇(9.30%)。

2.3 机构发文分析

全球领先机构:全球肿瘤疫苗领域论文数量超过 120 篇的机构共 30 家(见表 3),1970 年至 2020 年平均发表论文 220.43 篇,篇均被引频次为 61.67 次,2010 年至 2020 年各机构高被引论文数量平均达 6.73 篇。

中国领先机构:中国肿瘤疫苗领域论文数量排名前 10 的机构平均发表论文 85.80 篇,篇均被引频次为 21.63 次,2010 年至 2020 年各机构的高被引论文数量平均为 0.6 篇(见表 4)。中国科学院发表肿瘤疫苗科技论文 124 篇,居中国第 1 位、全球第 28 位,其篇均被引频次为 17.06 次,高被引论文数量为 1 篇。

表 4 中国肿瘤疫苗领域论文数量排名前 10 的机构

Tab. 4 Top 10 institutions in China in terms of the number of papers related to tumor vaccine

机构	论文数量		总被引 (次)	篇均被引 (次/篇)	高被引论文 数量(篇)
	篇数	排名			
中国科学院	124	1	2 116	17.06	1
四川大学	115	2	2 272	19.76	1
中国医学科学院北京协和医学院	100	3	1 429	14.29	1
台湾大学	96	4	3 966	41.31	0
复旦大学	86	5	1 248	14.51	0
上海交通大学	77	6	1 479	19.21	1
浙江大学	71	7	2 022	28.48	1
南方医科大学	65	8	520	8.00	0
中国人民解放军海军军医大学	63	9	2 178	34.57	1
华中科技大学	61	10	1 164	19.08	0
$\bar{x}$	85.80		1 839.40	21.63	0.60

3 讨论

全球肿瘤疫苗领域科学研究活跃,超 50% 的成果出现在近 10 年,热点集中于黑色素瘤、宫颈癌、前列腺癌、结直肠癌和乳腺癌的治疗,部分适应证已有肿瘤疫苗产品获批上市,如 2010 年 FDA 批准的前列腺癌疫苗 Sipuleucel-T。但由于不同肿瘤类型、不同患者间癌症关键基因表达和突变存在广泛差异,目前确定有效的癌症类型有限,肿瘤疫苗对多数常见癌症的疗效有待更多试验证实。未来,肿瘤疫苗将由靶向肿瘤相关抗原(TAA)的通用性疫苗向靶向肿瘤特异性抗原(TSA)的个性化疫苗过渡,随着相关研究取得突破,适应证有望进一步扩展^[7-9]。

美国在肿瘤疫苗领域的科学研究规模领跑全球,成果质量普遍较高,且顶尖成果最多。美国国立卫生研究院、加州大学、哈佛大学、得克萨斯大学系统、约翰斯·霍普金斯大学、宾夕法尼亚联邦高等教育系统、匹兹堡大学等高校和科研院所在肿瘤疫苗领域的科研实力均处于全球领先地位。究其原因,美国癌症相关研究起步较早,早在 20 世纪 70 年代就颁布了《国家癌症法案》,目前美国在国家层面有多个针对癌症防治的研究计划,如《癌症登月计划》《21 世纪治愈法案》《精准医学计划》等,政府资助力度大。另外,美国在肿瘤疫苗领域拥有大量实力较强的科研团队,如美国国立卫生研究院的 Schlom Jeffrey 团队、Gulley James L 团队和 Hodge James W 团队,约翰斯·霍普金斯大学的 Wu Tzyy-Choou 团队和 Hung Chien-Fu 团队,宾夕法尼亚大学的 Weiner David B 团队和 Paterson Yvonne 团队等^[10-11]。科学研究推动产业发展,美国已有 7 款原研肿瘤疫苗获批上市,如 AVAX Technologies 公司治疗黑色素瘤的 M-Vax 疫苗、Dendreon 公司治疗激素难治性前列腺癌的 Sipuleucel-T 疫苗、Organon 公司治疗膀胱肿瘤的 BCG 疫苗等。

我国同样从国家层面布局肿瘤防治研究,《“健康中

国 2030”规划纲要》《“十三五”卫生与健康规划》《中国防治慢性病中长期规划(2017-2025 年)》等重要文件中均重点强调癌症防治技术攻关,与肿瘤疫苗开发相关的免疫学、肿瘤学、合成科学、纳米科学研究均在快速持续推进。我国已有部分团队在肿瘤疫苗领域积累了一定量的科研成果,如四川大学魏于全团队(前列腺癌治疗性腺病毒疫苗)^[12]、第二军医大学免疫学研究所曹雪涛团队(结肠癌治疗性树突状细胞疫苗)^[13]、北京协和医学院马雁冰团队(HPV16 治疗性疫苗)等^[14]。

虽然我国学者发表的肿瘤疫苗论文数量逐渐增多,但整体来看研究质量尚未达到世界较高水平,且无一机构在该领域跻身全球领先地位。肿瘤疫苗作为一项新兴技术,在我国研究起步较晚,需加大基础研究布局,尤其是在新型肿瘤抗原、疫苗佐剂、疫苗评价模型、个体化疫苗等方面,同时引导以成果转化为导向的基础研究^[15-16]。此外,对于实力相对突出的团队,需加大扶持力度,尽快培养一批具有国际领先水平的研究团队,以期在肿瘤领域进一步提升科研能力。

为提升我国肿瘤疫苗的科学研究的水平,建议如下:

1)我国科技管理部门应系统研究常见多发肿瘤,进行有针对性的研究布局,大力扶持优势团队,引导、提升领先机构和团队的研究实力;2)我国肿瘤疫苗相关研究人员应把握国际肿瘤疫苗研发重点,针对我国常见多发肿瘤,寻找疾病发病机制,对于肿瘤免疫原性、异质性和微环境开展深入研究;3)管理部门应引导、提升研究质量,并引导研究人员以成果转化为目的开展基础研究,以推进我国肿瘤疫苗产品上市。

参考文献

- [1] CANCER IARC. Global Cancer Burden in 2020[EB/OL]. (2021-02-04)[2021-05-06]. <https://gco.iarc.fr/today/home>.
- [2] 薛润韬. 癌症免疫治疗的方法及其研究进展[J]. 当代化工研究, 2019(1):177-179.
- [3] HOLLINGSWORTH RE, JANSEN K. Turning the corner on therapeutic cancer vaccines[J]. NPJ Vaccines, 2019, 4:7.
- [4] EMENS LA. Cancer vaccines: on the threshold of success[J]. Expert Opin Emerg Drugs, 2008, 13(2):295-308.
- [5] 杜君, 陈万青, 赵鹤玲, 等. 美国国家癌症研究所资助情况分析及其对我国癌症防控科技布局的启示[J]. 中国医药导报, 2020, 17(15):173-176.
- [6] 洪微, 徐岩英, 孙瑞娟. 重大疾病疫苗研究的关键科学问题——第 224 期双清论坛学术综述[J]. 中国科学基金, 2020, 34(5):537-547.
- [7] BLASS E, OTT PA. Advances in the development of personalized neoantigen-based therapeutic cancer vaccines[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2021, 18(4):215-229.
- [8] LOPES A, VANDERMEULEN G, PREAT V. Cancer DNA vaccines: current preclinical and clinical developments and future perspectives[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1):146.