

基于政府投入的美国肿瘤疫苗研究态势分析*

严舒, 卢岩, 陈娟, 杨潇逸, 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:严舒,女,助理研究员,美国佐治亚大学公共卫生硕士。主要从事生物医药科技战略、政策与管理研究,主持“研究型医院转化医学中心管理机制研究”“突发公共卫生事件下传染病疫苗管理要素与策略研究”等课题,作为第一作者发表论文10余篇,参编创新力评估系列专著4部。

摘要:目的 为我国肿瘤疫苗学科布局与科技投入提供参考。方法 以美国国立卫生研究院的肿瘤疫苗研究项目为研究对象,分析项目数量、资助金额、被资助机构、研究方向等,了解美国肿瘤疫苗的研究态势。结果 美国政府资助的肿瘤疫苗研究项目数量和金额较大,近年来呈缓慢上升趋势,高校及下设医学院系和附属医院是获得项目最多的机构类型。资助项目包含免疫学、遗传学等方面的基础理论研究和生物技术、生物工程、纳米科学等疫苗共性技术研究项目,与其他传染病疫苗研究项目存在交叉,黑色素瘤、乳腺癌、前列腺癌、白血病等癌症领域的疫苗研究项目较多。结论 肿瘤疫苗的研究与其他类型疫苗的研究在理论上具有相似性,存在大量共性技术。我国应在关注肿瘤疫苗开发的同时,加大在疫苗相关理论基础方面的研究力度,重视共性技术的开发。

关键词:肿瘤疫苗;美国国立卫生研究院;发展态势;资助项目

中图分类号:R95;R979.1

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)22-0020-05

Research Status of Tumor Vaccines Based on United States Federal Government Funded Projects

YAN Shu, LU Yan, CHEN Juan, YANG Xiaoyi, OUYANG Zhaolian

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

Abstract: Objective To provide a reference for the discipline layout and science and technology(S&T) input of tumor vaccines in China. **Methods** Taking the National Institutes of Health(NIH)-funded tumor vaccine research projects as the research subjects, the number, funding amount, funded agency, research direction and other information of projects were analyzed to understand the research status of tumor vaccines in the United States. **Results** The number and funding amount of NIH-funded tumor vaccine research projects were relatively large, which showed a slow upward trend in recent years. Universities and their affiliated medical schools and hospitals were the types of institutions funded most. The funded research projects supported basic theoretical studies in immunology and genetics, and general vaccine-related technologies such as biotechnology, bioengineering, nanoscience, and etc., which were interrelated with other infectious diseases vaccine research projects. There were more funded projects focused on melanoma, breast cancer, prostate cancer and leukemia vaccines. **Conclusion** The research of tumor vaccines shares many basic theories and generic technologies with other types of vaccines. China should continuously strengthen the research on vaccine-related basic research and generic technologies while paying more attention to the research and development of tumor vaccines.

Key words: tumor vaccines; National Institutes of Health; development status; funded projects

肿瘤疫苗是通过增强癌症患者自身免疫系统杀灭肿瘤细胞的新技术,在一些临床试验中已显示出良好的抗肿瘤效果,市场空间较大,受到了学界和市场的双重关注^[1-2]。但肿瘤疫苗的研究尚不成熟,其作用机制、技

*基金项目:国家自然科学基金[11924064];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:严舒,女,硕士,助理研究员,研究方向为生物医药科技战略、政策与管理,(电子信箱)yan.shu@imicams.ac.cn。

[△]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)ouyang.zhaolian@imicams.ac.cn。

- [12] BERD D. M - Vax; an autologous, hapten - modified vaccine for human cancer[J]. Expert Opin Biol Ther, 2002, 2(3): 335 - 342.
- [13] SOSMAN JA, SONDAK VK. Melacine: an allogeneic melanoma tumor cell lysate vaccine[J]. Expert Rev Vaccines, 2003, 2(3): 353 - 368.
- [14] LUCA S, MIHAESCU T. History of BCG Vaccine[J]. Maedica (Bucur), 2013, 8(1): 53 - 58.
- [15] 马 瑜, 嵇承栋, 许 畅, 等. 产学研体系下医院专利研发与转化[J]. 解放军医院管理杂志, 2018, 25(7): 619 - 623.
- [16] 王江哲, 刘 益, 陈晓菲. 产学研合作与高校科研成果转化: 基于知识产权保护视角[J]. 科技管理研究, 2018, 38(17): 119 - 126.
- [17] 杜海洲. 国际治疗性肿瘤疫苗的开发与研究进展[J]. 药学进展, 2018, 42(9): 685 - 696.

(收稿日期: 2021-07-02)

术路径、材料佐剂、与其他肿瘤治疗方式的联用效果等仍是重要的研究内容,也是后期技术开发与产品化的基础^[3-4]。美国在国家层面有多个针对肿瘤的研究计划,研究起步较早,政府科研资助力度较大,其中肿瘤疫苗也是重要的研究方向之一^[5]。美国研发经费主要来源于政府、企业、民间其他组织或个人,政府研发资金主要用于基础性、公益性和国家战略性前沿领域的研发工作,起到指导领域发展和引导资金投入的作用^[6]。美国国立卫生研究院(NIH)作为卫生与公共服务部的下属机构,负责管理约90%由政府主导的医学科研经费^[7]。NIH的项目分多个项目类型,其中非中小企业研究项目(Non-SBIR/STTR RPGs)主要用于资助NIH以外机构的研究人员开展独立、具体、定向研究,常占NIH项目数量总量的65%、经费总量的60%,其中的R01项目是NIH设立较久的项目类型,主要资助以研究人员主导申请的非连续竞争性研究项目,通常可体现研究的前沿与重点方向^[8-9]。NIH资助的其他项目类型还包括培训项目、研发合同等。本研究中通过分析NIH资助的肿瘤疫苗研究项目,以整体把握美国肿瘤疫苗资助对象和研究态势,为我国肿瘤疫苗开发相关基础理论与技术研究的宏观布局与经费投入提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

NIH项目数据库(RePORT)检索截至2020年底由NIH资助的肿瘤疫苗研究项目(non-SBIR/STTR Research Program Grant)。检索入口词为癌症(含cancer, tumor, neoplasm, oncology, carcinoma)和疫苗(vaccine),检索字段包括项目题目、摘要、支出分类和项目术语,检索日期为2021年4月28日,共获得项目数据9775条,通过人工判读排除仅提到检索词但与肿瘤疫苗研究相关性较低的条目,最终纳入数据4615条,包括首年资助和延续资助的项目数据。对项目数据中的项目获批年份、资助金额、被资助机构、支出分类标签词、项目术语等字段进行描述性统计与分析、高频词分析、共现聚类分析及可视化,以揭示美国NIH对肿瘤疫苗研究项目的资助情况和该领域的研究态势。

支出分类标签系统是NIH为管理和统计NIH项目投入,采用文本数据挖掘方法,并参考专家意见,按研究领域或疾病为项目标记标签,目前NIH共有292种不同标签,且标签间存在一定交叉^[10]。一个项目常会被标记上多个支出分类标签,证明该项目涉及多个学科领域,或与多种疾病有关。NIH资助的肿瘤疫苗研究项目有针对特定肿瘤的疫苗研究、疫苗共性技术研究、疫苗免疫机理研究等多个方向,从标签词出现频率和共同在一个项目出现的频次可分析美国肿瘤疫苗研究涉及的

学科领域,针对的肿瘤类型,以及其他相关疾病情况。

对支出分类标签词进行共现聚类可更直观地表现肿瘤疫苗研究项目的研究领域和涉及疾病情况。用VOSviewer可视化软件对项目标签词进行共现聚类分析,标签词共现聚类网络中2个节点间的连线表示2个标签词共同出现在1个项目中,连线粗细表示共现频率高低,圆点大小表示标签词出现频次多少。

项目术语词是NIH项目管理系统从项目题目、摘要等字段抽提的科学术语,比支出分类标签更详尽、具体,包含大量领域专业及技术词汇,1条项目记录会抽取多至数十个术语词,通过对术语词的分析可更深度挖掘项目研究内容^[11]。

2 结果

2.1 资助项目年度分布

NIH项目数据库资料显示,NIH在1995年至2020年共资助肿瘤疫苗研究项目4615个,资助总金额17亿美元,平均每个项目约37万美元。1995至2009年,NIH资助的肿瘤疫苗研究项目的数量和金额呈明显上升趋势,在2009年达第1个高峰(284项,9724万美元)。此后,项目数量波动变化,资助金额波动上升,并于2017年和2020年出现2次高峰,其中2020年资助金额首次超过1亿美元,创下1.27亿美元的新高。详见图1。

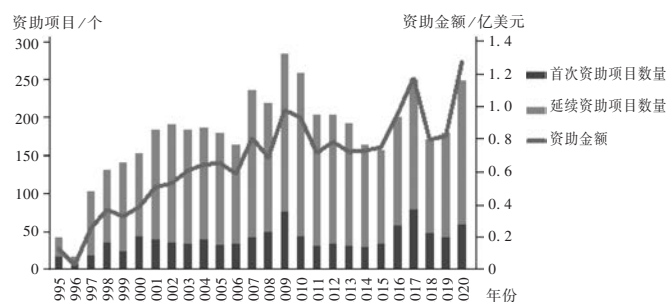


图1 NIH资助肿瘤疫苗研究项目年度资助情况

Fig. 1 Annual funding of NIH-funded tumor vaccine research projects

2.2 被资助机构

NIH共资助262家机构开展肿瘤疫苗相关研究工作,资助对象以高校、高校下设学院和高校附属医学中心为主,详见图2。99.11%的项目支持给予美国境内机构开展的研究,少量项目给予了法国、加拿大等国家的研究机构,但未资助开展该方向研究的中国机构。同时,肿瘤疫苗的研究资助机构对象相对集中,项目数排名前50的机构获得项目数量总量的70%。其中,匹兹堡大学、约翰斯·霍普金斯大学和杜克大学是获得项目数量排名前3的机构,共获得611个项目、近2亿美元资助。除高校外,纪念斯隆-凯特琳癌症中心、福瑞德·哈金森癌症研究中心、丹娜法伯癌症研究所等以癌症为主要

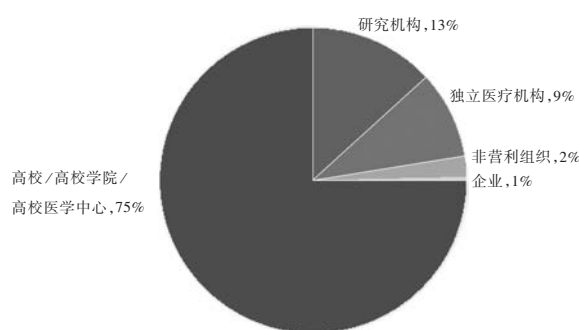


图 2 NIH 肿瘤疫苗研究项目资助机构类型

Fig. 2 Types of NIH-funded institutions undertaking tumor vaccine research projects

研究方向的研究机构和研究型医院也是获得 NIH 肿瘤疫苗研究项目较多的机构。详见表 1。

2.3 研究主题

NIH 资助肿瘤疫苗研究项目高频支出分类标签词中,除癌症、疫苗等项目检索入口词外,免疫学、生物技术、遗传学、生物工程、血液学、儿科学、神经科学等标签词出现频率较高,说明肿瘤疫苗研究涉及这些学科领域的基础知识与技术。传染病、罕见病、性传播疾病、艾滋病、女性疾病等肿瘤以外疾病,以及预防、干细胞研究、移植等标签词的出现,说明 NIH 资助的部分肿瘤疫苗研究项目是基于疫苗基础理论或共性技术,并非仅针对肿瘤这类疾病的疫苗研究。从癌症相关分类标签词可大致看出研究涉及的癌症类型,但由于 NIH 标签词仅包含部分癌症类型,对项目所涉及癌症类型将通过项目其他字段分析获得。详见表 2。

由 NIH 肿瘤疫苗项目标签词共现聚类网络。得到 5 个聚类簇,分布较分散,代表词分别是免疫学(Immunization)、传染病(Infectious Disease)、生物技术(Biotechnology)、罕见病(Rare Disease)及消化系统疾病(Digestive Diseases)。在免疫学簇中,包含癌症、疫苗、预

防等多个共性高频标签词,且分布居中,意义不明显。在传染病簇中共现频率较高的标签词为宫颈癌、宫颈癌疫苗、性传播疾病、艾滋病、儿科学等,说明涉及肿瘤疫苗的研究常包含在疫苗共性研究中,并且 NIH 同时也资助大量宫颈癌、艾滋病、儿童疾病疫苗的研究。生物技术簇中共现频率较高的标签词是遗传学、生物工程和纳米科学等,可见,肿瘤疫苗涉及此类相关学科与技术领域。罕见病簇中出现孤儿药、神经科学、脑病、血液病、干细胞、移植等标签词,项目主要针对白血病和脑肿瘤的治疗与辅助治疗。消化系统疾病簇中节点较小且分散,有新发传染病、肝炎、肝病、生物防御、流感、肺炎等,这一簇同样也是共性技术研究,主要是与消化系统疾病疫苗和呼吸系统疾病疫苗的共性基础与技术研究。详见图 3。

1995 年至 2020 年,NIH 资助肿瘤疫苗研究项目涉及癌症类型中,黑色素瘤和乳腺癌相关癌症疫苗研究一直是热点。前列腺癌和白血病也有大量研究,其研究热度在 2001 年至 2010 年下降后又有所回升。肺癌、肝癌和宫颈癌的研究热度上升明显,2006 年后持续有大量研究开展。胶质瘤的疫苗研究出现较晚,在 2006 年后逐渐成为热点研究方向。此外,NIH 还资助了大量卵巢癌、肠癌、胰腺癌、肉瘤、成纤维细胞瘤、肾癌等类型癌症疫苗的研究。详见表 3。

3 讨论

美国 NIH 对肿瘤疫苗研究的资助已超过 20 年,在 2000 年后,每年资助研究项目数量约 200 个,经费投入约 1 亿美元。高校及下属学院和医学中心是 NIH 资助肿瘤疫苗研究项目的主要承担机构。匹兹堡大学、约翰斯·霍普金斯大学、杜克大学等高校是获得项目较多的机构,在肿瘤疫苗研究方面具有较强实力。肿瘤疫苗研究涉及免疫、生物技术、遗传学等多个学科领域

表 1 NIH 肿瘤疫苗研究项目数量排名前 20 的被资助机构

Tab. 1 Top 20 NIH-funded institutions undertaking tumor vaccine research projects in the terms of quantity

排名	机构名称	项目数量(个)	资助金额(万美元)	排名	机构名称	项目数量(个)	资助金额(万美元)
1	匹兹堡大学	241	6 694	11	加州大学洛杉矶分校	92	4 272
2	约翰斯·霍普金斯大学	229	8 169	12	弗吉尼亚大学	88	2 943
3	杜克大学	141	5 010	13	得克萨斯大学 MD 安德森癌症中心	83	2 347
4	纪念斯隆-凯特琳癌症中心	138	6 734	14	H. Lee 莫菲特癌症中心和研究所	70	3 736
5	宾夕法尼亚大学	110	4 344	15	斯坦福大学	67	3 090
6	密歇根大学	108	3 502	16	加州大学旧金山分校	66	2 406
7	福瑞德·哈金森癌症研究中心	99	6 488	17	阿拉巴马大学	63	1 802
8	丹娜法伯癌症研究所	96	4 809	18	普罗维登斯波特兰医疗中心	62	1 561
9	华盛顿大学	96	4 071	19	明尼苏达大学	60	2 513
10	罗斯维尔帕克癌症研究所	94	3 397	20	韦恩州立大学	59	1 457

Tab.2 Tag classification of high frequency expenditure of NIH – funded tumor vaccine research projects

序号	标签名称	频次	序号	标签名称	频次	序号	标签名称	频次
1	免疫学	3 078	19	干细胞研究	227	37	年龄	104
2	疫苗相关	3 076	20	血液学	221	38	肝病	98
3	癌症	2 893	21	乳腺癌	220	39	性传播感染	97
4	预防	1 672	22	移植	205	40	口腔和颅面疾病	97
5	生物技术	1 612	23	儿科	198	41	人类基因组	93
6	临床研究	1 235	24	神经科学	192	42	自身免疫性疾病	89
7	感染性疾病	953	25	脑部疾病	184	43	健康服务	85
8	罕见病	584	26	脑癌	173	44	肝炎	70
9	遗传学	544	27	女性健康	168	45	卵巢癌	70
10	孤儿药	498	28	健康差异	163	46	前列腺癌	69
11	宫颈癌	411	29	少数民族健康	160	47	肺病	67
12	人乳头瘤病毒/宫颈癌疫苗	408	30	淋巴瘤	144	48	慢性肺病与硬肝化	67
13	性传播疾病/疱疹	374	31	行为与社会科学	133	49	癌症基因组学	65
14	消化系统疾病	296	32	泌尿系统疾病	132	50	肝癌	63
15	艾滋病	270	33	纳米技术	128	51	胰腺癌	58
16	生物工程	269	34	基因治疗	127	52	小儿癌症	53
17	免疫治疗	242	35	生物防御	110	53	放射肿瘤学	53
18	新发传染病	236	36	再生医学	109			

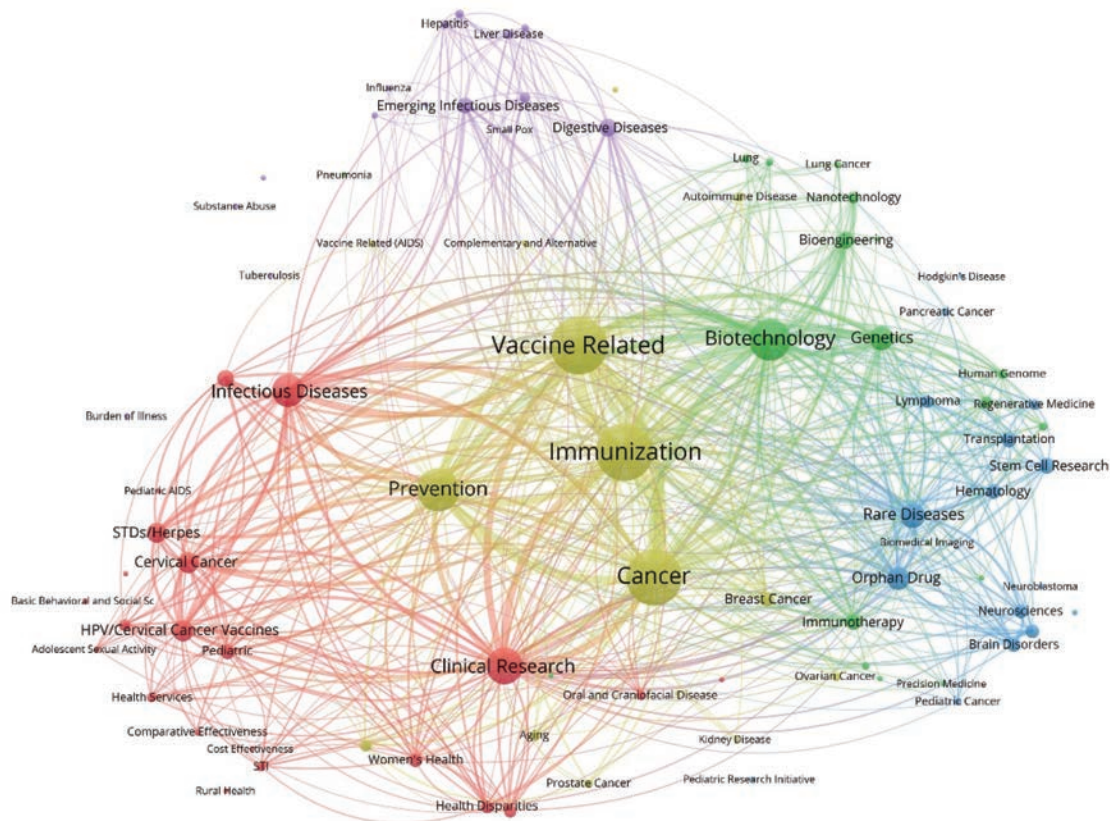


Fig. 3 Clustering network of tag co – occurrence of NIH – funded tumor vaccine research projects

较多,也有大量前列腺癌、白血病、肺癌、宫颈癌等相关疫苗研究。

表 3 1995 年至 2020 年 NIH 资助肿瘤疫苗研究项目涉及癌症类型
Tab. 3 Types of cancer involved in NIH-funded tumor vaccine research projects from 1995 to 2020

排名	1995 年至 2000 年	2001 年至 2005 年	2006 年至 2010 年	2011 年至 2015 年	2016 年至 2020 年
1	黑色素瘤(185)	黑色素瘤(164)	黑色素瘤(299)	黑色素瘤(208)	黑色素瘤(220)
2	乳腺癌(98)	乳腺癌(106)	乳腺癌(111)	肝癌(126)	乳腺癌(149)
3	前列腺癌(30)	淋巴瘤(62)	肝癌(107)	肺癌(99)	宫颈癌(143)
4	白血病(25)	肺癌(43)	淋巴瘤(106)	乳腺癌(84)	肝癌(139)
5	淋巴瘤(24)	白血病(29)	肺癌(82)	宫颈癌(80)	白血病(138)
6	肉瘤(18)	肝癌(29)	神经胶质瘤(81)	淋巴瘤(55)	肺癌(90)
7	卵巢癌(14)	肉瘤(24)	宫颈癌(79)	白血病(55)	淋巴瘤(80)
8	肺癌(13)	卵巢癌(24)	白血病(73)	神经胶质瘤(51)	前列腺癌(72)
9	肝癌(10)	前列腺癌(23)	卵巢癌(57)	前列腺癌(50)	神经胶质瘤(66)
10	宫颈癌(4)	宫颈癌(18)	前列腺癌(56)	胰腺癌(35)	卵巢癌(59)

注:词频统计时对具有包含关系和同类属性的术词语进行合并及去重处理。

Note: During the statistics of word frequency, term words with inclusion relationship and similar attributes shall be merged.

我国从国家层面重视肿瘤的防治研究,并于 20 世纪 80 年代开始进行癌症的科研技术攻关,“健康中国”战略中将提高癌症的诊断和治疗能力、延长癌症患者的 5 年生存率作为战略目标之一^[12]。相比于美国,我国生物医药研发虽然起步较晚,但随着“863”“973”等科技计划的陆续开展,我国的生物医药技术发展驶入“快车道”^[13]。近 10 年来,肿瘤疫苗及相关研究逐渐受到关注,国家科技投入不断增加。我国对于肿瘤疫苗及相关领域的资助主要来自国家自然科学基金、国家重点研发计划和国家科技重大专项中的重大新药创制专项^[14]。其中,国家自然科学基金项目主要支持肿瘤疫苗相关基础研究,支持的研究方向包括肿瘤生物治疗、肿瘤免疫机理、疫苗及佐剂效果研究等。项目主要来自医学科学部与生命科学部,申请代码主要分布在肿瘤学(H16)、医学免疫学(H10)、免疫学(C08)、药理学(H30)、血液系统(H08)等方向,针对肿瘤类型包括消化系统肿瘤、神经系统肿瘤、泌尿系统肿瘤、女性生殖系统肿瘤、淋巴瘤等;国家重点研发计划设立于 2016 年,是国家针对关乎国计民生的重大社会公益性问题,以及事关产业核心竞争力、整体自主创新能力和国家安全的重大科学技术问题,突破国民经济和社会发展主要领域技术瓶颈所设立的科技研发计划,其对肿瘤疫苗相关领域的资助主要来自“精准医学研究”“重大慢性非传染性疾病防控研究”“纳米科技”“蛋白质机器与生命过程调控”等专项,研究方向包括肿瘤免疫机制、免疫治疗技术、肿瘤分子分型、肿瘤微环境、纳米递送系统等。

肿瘤疫苗作为一种新兴的疫苗类型,为癌症的预

防和治疗提供了新途径,医疗需求和市场潜力巨大。目前,全球肿瘤疫苗的开发仍处于初级阶段,需要持续积累疫苗免疫机制、肿瘤靶点筛选、基因工程、癌症微环境等理论基础研究和载体、佐剂、纳米材料、疫苗构建和工艺等共性技术,不断改进产品生产工艺,开展临床前试验和临床转化验证。由于肿瘤疫苗开发具有周期长、投入高、难度高等特点,我国应从基础理论研究、共性技术开发和基础设施平台建设方面给予持续资助,强化我国疫苗研发基础,畅通产学研医合作畅通转化路径,促进我国包括肿瘤疫苗在内的疫苗产业持续、稳健发展。

参考文献

- [1] SONG Q, ZHANG CD, WU XH. Therapeutic cancer vaccines: From initial findings to prospects[J]. Immunol Lett, 2018, 96: 11 - 21.
- [2] 梁霄,陈枢青. 新生抗原在精准肿瘤免疫治疗中的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(8): 897 - 903.
- [3] 凌媛,李敏. 嵌合型病毒样颗粒疫苗的研究进展及药学研发思路[J]. 中国药业, 2021, 30(6): 96 - 102.
- [4] 刘玉婷,吴晶晶,杨琪帆,等. 新生抗原在肿瘤免疫治疗中的研究进展[J]. 肿瘤, 2019, 39(4): 312 - 316.
- [5] 杜海洲. 国际治疗性肿瘤疫苗的开发与研究进展[J]. 药学进展, 2018, 42(9): 685 - 696.
- [6] 程如烟,许诺,蔡凯. 中美研发经费投入对比研究[J]. 世界科技研究与发展, 2018, 40(5): 13 - 22.
- [7] 严舒,汪楠,贾晓峰. 美国国家医学科研项目特点分析[J]. 科技管理研究, 2016, 36(5): 172 - 175.
- [8] National Institutes of Health. Types of Grant Programs[EB/OL]. (2019-02-27) [2021-05-08]. https://grants.nih.gov/grants/funding/funding_program.htm.
- [9] BERG EJ, ASHURST J. Patterns of Recent National Institutes of Health Funding in Family Medicine: Analysis Using the NIH Research Portfolio Online Reporting Tools Expenditures and Results System[J]. Cureus, 2019, 11(10): e5847.
- [10] National Institutes of Health. Categorization Process [EB/OL]. (2021-02-24) [2021-05-27]. <https://report.nih.gov/funding/categorical-spend-ing/#/>.
- [11] National Institutes of Health. RePORT Frequently Asked Questions[EB/OL]. (2018-08-19) [2021-05-08]. <https://report.nih.gov/faqs>.
- [12] 中国政府网. 中共中央国务院印发“健康中国 2030”规划纲要[EB/OL]. (2021-02-24) [2021-05-27]. http://www.gov.cn/xinwen/2016-10/25/content_5124174.htm.
- [13] 李秀梅,杨培龙. 我国生物制药产业的发展现状及优势[J]. 中国药业, 2016, 25(18): 8 - 11.
- [14] 国家科技管理信息系统公共服务平台. 计划专项公示[EB/OL]. [2021-05-31]. <https://service.most.gov.cn/jhxxgs>.

(收稿日期:2021-06-01;修回日期:2021-07-02)