·新药述评与论坛·

基于专利视角的流感疫苗研发态势分析

张志远,董　丽*
(沈阳药科大学工商管理学院,沈阳 110016)

[摘要] 接种流感疫苗是预防流感的重要手段,能够显著降低流感对社会和经济的影响。本文通过智慧芽全球专利数据库检索全球流感疫苗相关专利,结合专利申请趋势、地域分布、专利类型及重点申请人排名等维度展开分析,并对现有专利的技术热点以及重点申请人的专利技术进行分析,旨在为我国流感疫苗研发及专利布局提供建议。通过统计分析发现,流感疫苗专利申请数量呈阶段性增长,中美两国在技术来源地和目标市场中占主导地位;葛兰素史克等跨国企业主导产业化,而我国申请人以高校及科研机构为主,产业转化率较低。建议加强国际合作研发通用疫苗,强化质量监管体系,并优先布局核酸疫苗等新一代疫苗技术专利,以提升我国流感疫苗产业竞争力。

[关键词] 疫苗;流感病毒;专利分析;发展趋势
[中图分类号] R95　[文献标志码] A　[文章编号] 1003-3734(2026)08-0804-08

Analysis of influenza vaccine development trends from a patent perspective

ZHANG Zhi-yuan, DONG Li*
(*School of Business Administration*, *Shenyang Pharmaceutical University*, *Shenyang* 110016, *China*)

[**Abstract**] Vaccination against influenza serves as a critical measure for disease prevention, significantly mitigating the socio-economic impacts of influenza epidemics. This study conducted a comprehensive analysis of global influenza vaccine-related patents retrieved from the PatSnap global patent database, examining multiple dimensions including patent application trends, geographical distribution, patent classifications, and rankings of key applicants. Furthermore, it investigated the technological focal points in existing patents and analyzed the patent portfolios of major applicants, with the aim of providing strategic recommendations for domestic influenza vaccine R&D and patent deployment. Statistical analysis revealed a phased growth pattern in influenza vaccine patent applications, with China and the United States dominating both technology origination and target markets. While multinational corporations like GlaxoSmithKline lead in industrial applications, China's applicants primarily consist of universities and research institutions, demonstrating lower industrialization rates. The study proposes three strategic initiatives: enhancing international collaboration for universal vaccine development, strengthening quality supervision systems, and prioritizing intellectual property protection for next-generation vaccine technologies such as nucleic acid vaccines. These recommendations aim to bolster the global competitiveness of China's influenza vaccine industry.

[**Key words**] vaccine; influenza virus; patent analysis; development trend

流感是由正黏病毒科流感病毒引发的高传染性呼吸道疾病,对人类健康构成重大威胁[1]。该病毒依据核蛋白(nucleoprotein,NP)与基质蛋白(matrix protein,M)的抗原特征可分为A、B、C、D这4种类型,其中对人类影响最为显著的是A型与B型病毒。A型流感中的H1N1、H3N2亚型以及B型流感中的Victoria和Yamagata遗传谱系共同构成了季节性流感暴发的主要致病源[2-3]。全球每年高达50万人死于与流感有关的并发症,我国每年因流感导

[作者简介] 张志远,男,硕士研究生,主要从事药品知识产权研究。E-mail:z862292571@163.com。
[通讯作者] *董丽,女,硕士生导师,主要从事药品知识产权、技术转移研究。E-mail:sydongli@163.com。
[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.08.003

致的超额死亡约 8.8 万人[4-5]。

目前为止,还没有理想的预防和控制流感的药物。流感疫苗接种作为公共卫生体系中的关键性策略,在减轻季节性流行疾病对社会经济运行造成的冲击方面具有显著效能。该预防性干预措施通过建立群体免疫屏障,不仅能有效预防流感病毒感染,更能显著遏制重症病例及致死风险的发生概率。从流行病学角度分析,疫苗的广泛应用可有效控制病毒扩散规模,进而降低社会健康成本和医疗系统负荷压力[6]。当前应用较为广泛的流感疫苗有采用鸡胚胎培养技术生产的传统疫苗、重组流感疫苗以及细胞基质流感疫苗[7]。我国人群整体接种率不高,仅约 3%[8]。免疫接种覆盖率下降可能削弱流感疫苗的防护效果,致使婴幼儿、老年群体及基础疾病患者等易感人群更易出现流感继发感染[9]。据 WHO 估计,全球未接种流感疫苗的儿童中流感感染率约 20%,在未接种的成年人中感染率约 10%[10]。每年因流感引发的感染病例接近 10 亿,其中发展为重症的患者数量在 300~500 万例,而由呼吸系统并发症引发的死亡在 29~65 万例[11]。

1 数据检索与评估

本研究以智慧芽(PatSnap)全球专利检索数据库作为数据来源。采用流感、流行性感冒、influenza 等关键词与疫苗、vaccines 等关键词进行组合,检索时间截至 2024 年 12 月 31 日,完成专利信息初步检索。对初步检索的专利文献,采用人工浏览手工去噪、去重、分类号筛选识别、关键词筛选和标引等方法,最终得到全球共 41 352 件专利申请,合并简单同族后共 8 426 组专利申请。发明专利自申请至公开需要经历 18 个月审查期,即使选择提前公开的申请也需要 6 个月。根据专利合作条约(patent cooperation treaty,PCT)的规定,相关专利申请需要经过 30 个月或更长时间才能进入各国审查阶段,因此 2023 年以后的专利数据仅供参考,不代表最终趋势。

2 流感疫苗专利申请现状分析

2.1 专利申请趋势分析

专利申请趋势可以预测未来一段时间内的发展趋势,反映了技术生命周期的具体阶段和技术的发展历程,流感疫苗的年申请趋势见图 1。由图 1 可知,第一件流感疫苗的专利申请出现在 1941 年,该专利由美国宾夕法尼亚大学理事会在 1941 年 12 月 5 日申请,1948 年 7 月 13 日首次公开,公开号为 US2445301A。流感疫苗的专利发展大致可分为以下阶段:① 1941—1987 年为流感疫苗专利技术生命周期中的萌芽期,这一阶段疫苗采用全病毒灭活技术,存在免疫原性低和不良反应明显的问题,专利申请量与专利申请人数量较少;② 1988 年后进入流感疫苗研发的成长期,19 世纪 80 年代杆状病毒-昆虫细胞蛋白表达系统开发,推动重组疫苗发展,专利申请量与专利申请人数量开始快速增加;③ 此后迎来爆发式增长时间点:1997 年首个基于哺乳动物细胞培养的流感疫苗(非鸡蛋依赖)在欧洲获批,解决鸡蛋过敏者疫苗接种问题并提高产能,专利申请量开始爆发式增长;2003 年减毒活流感疫苗(LAIV)获美国 FDA 批准,首次实现鼻内给药;2013 年,重组蛋白疫苗(如 Protein Sciences 公司的 Flublok)利用昆虫细胞表达 HA 蛋白,生产周期缩短至 2 个月,专利申请量再次爆发式增长;2015 年后,mRNA 疫苗技术快速发展,专利申请量又开始呈现快速增长趋势。鉴于专利公开的延迟,2023 和 2024 年专利申请量偏低,数据仅供参考。

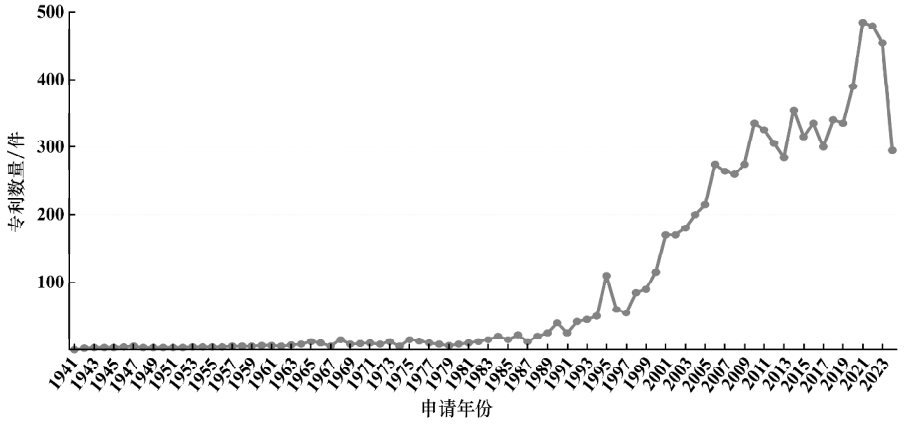


图 1 流感疫苗相关专利年度申请量趋势

2.2 专利地域分布

2.2.1 技术来源地分析 技术来源地分析有助于掌握核心技术企业主要集中地域,同时评估该地区的研发水平和创新能力,全球流感疫苗专利申请区域分布情况见图 2。流感疫苗相关领域的专利申请主要集中在美国和中国,美国的相关专利申请量占总样本量的 32.14%,位居榜首。中国的相关专利申请量占总样本量的 28.43%,位居第 2 名,其次是英国、韩国、比利时。中美两国相关专利申请量占总样本量的 60.57%,可见美国和中国流感疫苗相关领域的技术较活跃。

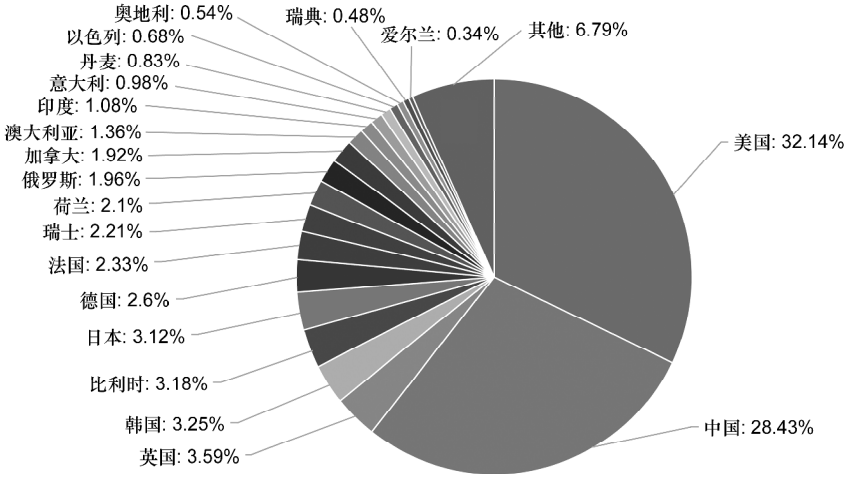


图 2 流感疫苗相关专利申请技术来源地分布

2.2.2 技术目标地分析 技术目标地分析可直观反映目标市场的竞争热度。企业进行技术规划时,可据此评估重点拓展区域,同时识别尚未开发的空白区域,挖掘潜在市场机遇,全球专利受理局中流感疫苗专利数量占比情况见图 3。前 5 个技术目标地依次为中国、美国、欧洲专利局、世界知识产权组织以及澳大利亚。其中中国和美国专利受理局的专利申请数量远超其他国家/地区,可见中国和美国市场活跃度较高。

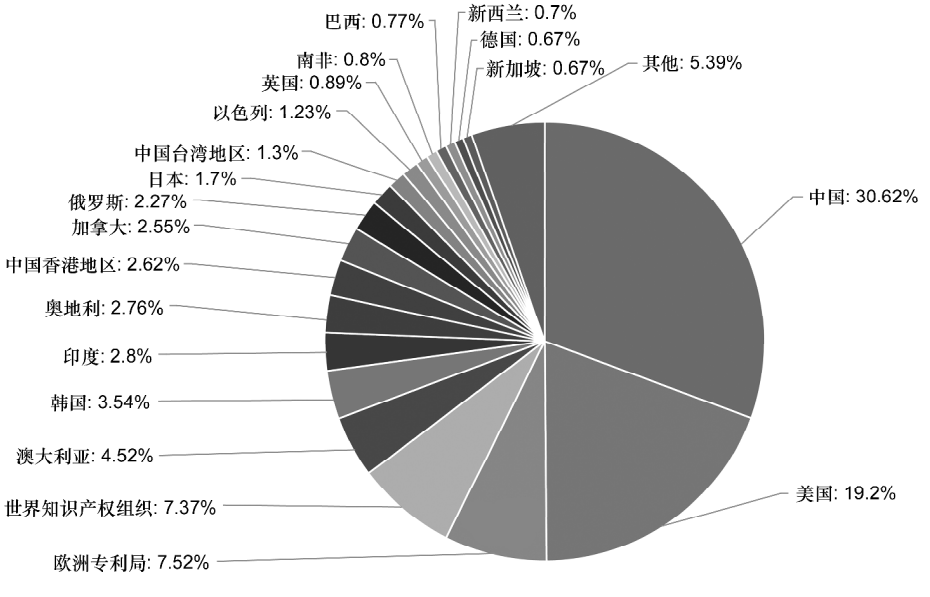


图 3 流感疫苗相关专利技术目标地分布

2.3 重要专利申请人分析

重要专利申请人分析有助于识别该领域的核心参与者及潜在竞争风险,流感疫苗相关专利全球重点申请人排名见图 4。由图 4 可知,葛兰素史克公司申请的流感疫苗相关专利最多,有 260 组,专利数量大幅领先于其他公司或科研机构,说明该企业的技术活跃程度很高。排名第二位的是美国卫生及公众服务部,有 92 组。诺华股份有限公司和普莱柯生物工程股份有限公司并列排名第三位,有 73 组。前 10 名申请人中,国外申请人占 7 家,其中 6 家为公司,1 家为国家政府组织,说明多数专利由国外公司主导产业化。我国仅占 3 家,均为高校或研究院所,说明我国高校聚焦创新技术,企业涉及该技术领域较少,相关专利的转化程度低,我国在流感疫苗产业化方面与其他国家还存在一定差距,需要进一步加强高校、科研院所与企业之间的交流。

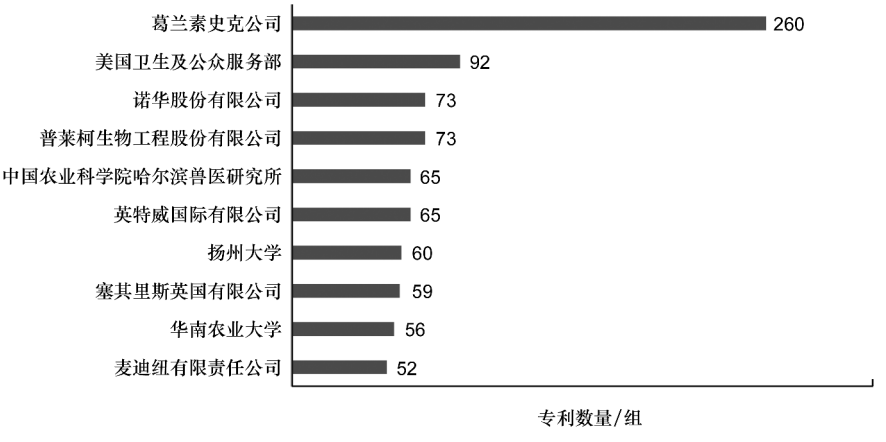


图 4 流感疫苗相关专利全球重点申请人排名

2.4 专利类型分析

专利类型的构成情况体现该领域申请人对于技术功能或外观设计的侧重点保护。通常,发明专利与实用新型专利的数量比例能够体现该技术领域的创新能力水平。通过分析专利的类型,研究者和企业能够识别技术发展趋势、商业化潜力和市场需求,从而优化研发与投资策略。从图 5 可知,流感疫苗专利主要集中在发明专利上,发明专利占专利总数的 98.73%,而实用新型授权专利数量仅占专利总数的 1.14%。发明申请(占比 55.77%)是指对新的、有技术水平的技术方案提出的专利申请,要求所申请的发明在技术上具有创造性和实用性,能够解决实际问题并产生技术效益。发明申请需要经过严格的审查过程,包括初审和实审,对创造性的要求较高,因此更难获得授权,这表明流感疫苗领域相关专利的申请具有高度的创新性;发明授权(占比 42.96%)则是指经过审查并满足授权条件的发明申请被正式授予专利权的状态,这意味着发明人对其发明享有独占权,可以阻止他人在专利保护范围内进行制造、使用、销售、进口等行为。

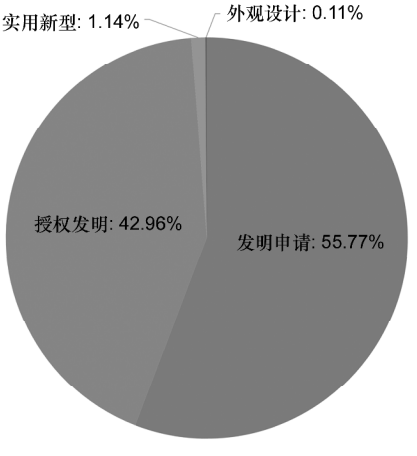


图 5 流感疫苗相关专利类型分布

3 专利技术分析

3.1 IPC 技术领域分布趋势分析

《国际专利分类表》IPC 分类 2024.01 版是世界知识产权组织推出的国际标准分类体系,作为全球通用的专利分类与检索工具,主要用于界定发明专利所属的技术领域及主题方向,我国长期沿用该分类法进行专利管理。通过 IPC 分类数据可统计不同技术分支的分布比例,从而研判各细分领域的技术

创新活跃程度,同时识别现有技术体系中尚未覆盖的空白区域,为挖掘潜在技术机遇提供参考依据。对全球流感疫苗相关专利的主要 IPC 小组及其涉及的技术领域进行统计,各 IPC 分类号所表示的含义见表 1,全球 IPC 技术领域分布见图 6。可以看出全球的企业、高校和科研院所对流感疫苗进行技术研发和专利申请的重点较为集中,主要分布在 A61K39(含有抗原或抗体的医药配制品)以及 A61P31(抗感染药,即抗生素、抗菌剂、化疗剂)。其中,A61K39/145(正黏液病毒科,如流感病毒属)、A61K39/00(含有抗原或抗体的医药配制品)以及 A61P31/16(用于流行性感冒或鼻病毒)是全球流感疫苗研究的热点。

表 1 疫苗各 IPC 技术领域分类号含义

IPC 分类号	技术领域
A61K39/145	正黏液病毒科,如流感病毒属
A61K39/00	含有抗原或抗体的医药配制品
A61P31/16	用于流行性感冒或鼻病毒
A61P37/04	免疫兴奋剂
A61P31/12	抗病毒剂
C07K14/11	正黏病毒科,如流感病毒
A61P31/14	用于 RNA 病毒
C12N7/00	病毒,如噬菌体;其组合物;其制备或纯化
A61K39/39	以免疫刺激添加剂如化学佐剂为特征
A61K39/12	病毒性抗原

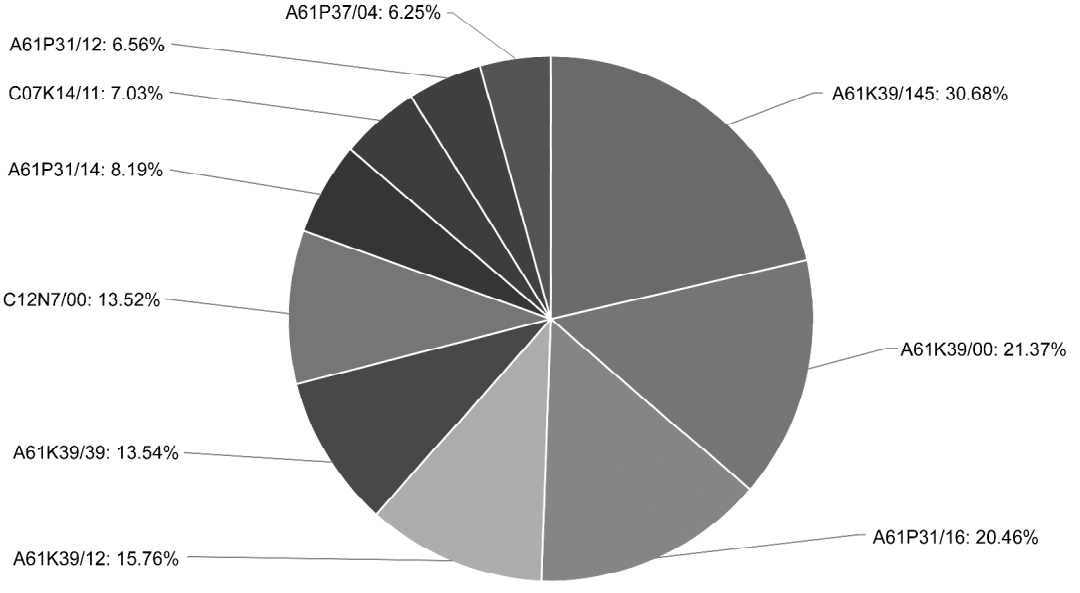


图 6 流感疫苗相关专利 IPC 技术领域分布

3.2 重点申请人的流感疫苗相关专利 IPC 技术分布

为了更加深入地了解流感疫苗领域研发的重点和发展方向,本文分析全球重点申请人的技术布局现状,旨在明确该领域内重点申请人各自聚焦的细分研发方向及其竞争力。全球主要申请人在各 IPC 技术分支上的专利数统计结果气泡图如图 7 所示。作为全球研发热点的 A61K39/145(正黏液病毒科,如流感病毒属)和 A61P31/16(用于流行性感冒或鼻病毒)2 个技术领域,全球排名前 10 位的重要申请人有较多专利数量申请。而作为另一个全球研发热点的 A61K39/00(含有抗原或抗体的医药配制品)技术领域,除葛兰素史克公司和美国卫生与公众服务部有较多专利申请以外,其他企业或科研机构专利申请数量不多。葛兰素史克公司不仅专利申请数量多,而且技术主题分布相对均衡,尤其在 A61K39/39(免疫刺激添加剂)技术领域的专利申请数量远超其他公司和科研机构,可见该公司在免疫刺激添加剂研发方面已经处于领先地位。我国的高校、研究机构主要集中在重组疫苗的研制领域,华南农业大学在 mRNA 疫苗的研究领域也取得一定成就。在申请量排名前 5 位的申请人中未见有中国申请人,可见,虽然我国申请量较大,但是申请人相对分散,并没有出现具有较大影响力的申请人。

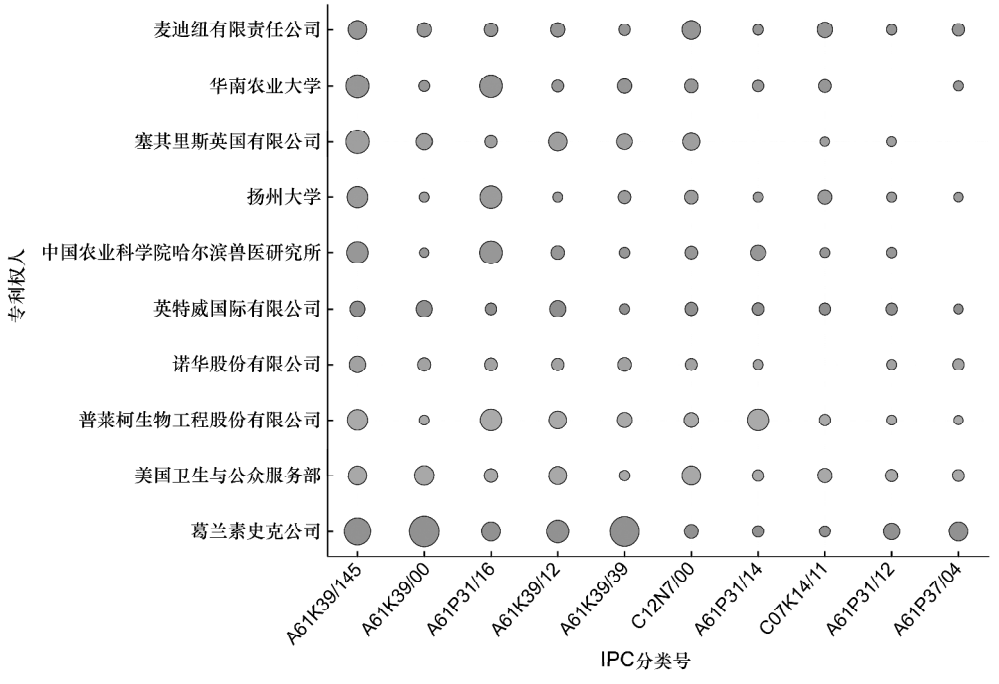


图 7 全球重点申请人 IPC 技术分布

3.3 重点申请人核心专利分析

3.3.1 葛兰素史克公司 葛兰素史克公司在流感疫苗领域首个专利(US4278662A)于 1979 年 10 月 16 日在美国受理局提出申请。此发明发现 RIT4265 菌株表现出高免疫原性、高安全性和高稳定性,在临床试验中具有成功的血清转化和可接受的排泄模式,表明鼻腔给药的活疫苗可靠且有效。葛兰素史克公司在流感疫苗领域高被引用专利(WO2005113756A1)于 2005 年在世界知识产权组织提出申请,并在 2005 年 12 月 1 日首次公开。该发明显著增加了流感病毒和抗原的产量(如更高的血凝素滴度和蛋白质含量),减少了疫苗生产所需的鸡蛋数量并增强了流感大流行的防范能力。

葛兰素史克公司专利佐剂系统是其流感疫苗的核心技术之一。在疫苗佐剂技术领域,WO2008009309A1 涉及单价流感免疫原性组合物,包含流感抗原或其抗原制剂,其来自与流感大流行爆发相关或具有与流感大流行爆发相关潜力的流感病毒株,并与油包油组合[水乳剂佐剂,包括可代谢油、甾醇或生育酚(如 α 生育酚)和乳化剂]。WO2019032463A1 嵌合 HA 多肽与 AS01 佐剂显著增加了流感特异性 T 细胞反应和 IgG2a/IgG1 比率,表明具有更强的免疫反应和针对各种流感病毒株更广泛保护的潜力。

葛兰素史克公司对于多联疫苗的重点专利(AU2001281895B2)于 2002 年首次公开,包含百日咳组分、破伤风类毒素、白喉类毒素、乙型肝炎表面抗原、流感嗜血菌 b 荚膜多糖缀合物和脑膜炎奈瑟氏球菌 A 型/C 型/A 型和 C 型的荚膜多糖缀合物的多价疫苗组合物。

葛兰素史克公司近年加速布局 mRNA 技术。WO2024068545A1 涉及免疫原性组合物,包括编码第一 HA 抗原的 mRNA 以及编码第二 HA 抗原的 mRNA,该组合物可诱导强大的免疫反应,提供针对甲型和乙型流感病毒(包括新出现的变种)的有效保护,具有快速起效和持久的免疫力,同时保持安全性和耐受性。US11291682B2 发明的方法触发双重先天免疫途径,产生以 I 型干扰素和促炎细胞因子分泌为特征的强效免疫反应,这些细胞因子产生局部佐剂效应,作用于表达免疫原的非免疫细胞上调主要组织相容性复合物的表达,从而增加翻译蛋白向 T 细胞增强所递送 RNA 的免疫原性效果,并为免疫识别提供有效的抗原呈递。US20220056449A1 提供了一种在大型哺乳动物中引起免疫反应的方法。该方法通过优化 RNA 递送、减少所需剂量并提高流感核酸疫苗的效率,有效提高大型哺乳动物的免疫反应,使其免疫更加可行且更具成本效益。

3.3.2 诺华股份有限公司 诺华股份有限公司首

个针对流感病毒的专利(CA2250078A1)于 1997 年首次公开,在细胞感染之前或感染期间,使用胰蛋白酶于降低的温度下(30 ~ 36 ℃)在细胞培养中复制流感病毒,首选温度为 32 ~ 34 ℃,并利用 MDCK33016 的适应性细胞系,以降低污染的风险,并达到较高的疫苗功效和抗原性。

为应对甲型流感病毒 H5 亚型由于抗原转变而引起的潜在流感大流行,诺华股份有限公司于 2009 年首次公开专利 WO2009068992A1。该发明使用甲型流感病毒 H5 亚型的多个进化枝的初免-加强免疫计划,其中受试者用一个进化枝初免并用另一个进化枝加强或同时用来自多个进化枝的血凝素抗原进行免疫,以提供针对不同 H5 病毒株的广谱保护。这种方法可诱导快速、持久的免疫反应,提供针对抗原多样化 H5 病毒的血清保护滴度,并通过增强交叉反应性记忆 B 细胞和抗体产生降低流感大流行传播的风险。

WO2008068631A2 是诺华股份有限公司高被引专利,于 2008 年首次公开。该发明的疫苗生产使用细胞培养物代替鸡蛋,掺入至少 4 种流感病毒毒株的抗原,包括 2 ~ 3 种 A 毒株和 1 或 2 种 B 毒株,并可选用佐剂以增强抗原数量和毒株匹配,并排除鸡蛋蛋白质和鸡 DNA 残留。这种方法可以更灵活、更有效地生产与流行毒株更好匹配的流感疫苗,提高抗原可用性并降低过敏原性,从而提高免疫效果。

在佐剂疫苗方面,高被引专利 WO2013057715A1 于 2013 年首次公开。该发明中亚微米水包油乳液的佐剂流感疫苗可以启动免疫系统,增强对不同毒株和谱系的乙型流感病毒抗原的反应,从而改善对循环病毒的保护。佐剂疫苗可诱导对后续暴露的强烈免疫反应,针对乙型流感病毒株和漂移株提供更好的保护,从而可能减少抗原谱系变化时第二次疫苗接种的需要。

诺华股份有限公司在流感疫苗领域还涉及给药方式的改变,WO2012023044A1 于 2012 年首次公开。该发明开发含有固体可生物降解微针的皮肤贴剂,该微针由生物可溶性和可生物降解的基质材料与流感疫苗结合制成,可穿透皮肤并溶解以释放疫苗,无须医务人员即可进行皮内递送,能够自我管理输送流感疫苗,提供免疫反应,提高可及性并降低管理成本,确保疫苗代谢为无害的最终产品。

4 对策与建议

通过上述分析可以看出,流感疫苗的研发和专利申请热度高,申请量持续稳步增长。从 1935 年美国研发出首个灭活甲型流感疫苗距今已 90 年,伴随着对流感病毒新的认识以及疫苗研发系统的不断发展和优化,流感疫苗始终作为研发热点,其对应的专利申请数量也保持稳定的增速。

流感疫苗市场活跃,国内外研发主体热情高涨。我国流感疫苗虽然研发起步较晚,但在专利申请数量上已追赶甚至超越欧美等地区。同时中国国家知识产权局作为流感疫苗专利主要受理机构之一,专利受理数量全球领先,说明我国是全球流感疫苗重要的目标市场。

在全球范围内,中国、美国、韩国、欧洲、印度、日本等传统制药大国均重视流感疫苗的产品开发,其中,中国和美国领先优势明显,是流感疫苗主要的技术来源和目标市场。市面上大多数流感疫苗主要采用鸡胚工艺生产[12],但目前鸡胚流感疫苗保护率仅为 40% ~60%[13]。鉴于以上分析,提出以下建议:① 加强国际合作,研发通用疫苗。目前全球使用的流感疫苗多数为裂解灭活疫苗以及减毒活疫苗,但流感病毒易发生抗原转变和抗原漂移,抗原漂移和抗原转变产生的新型流感病毒易对宿主已建立的免疫保护发生逃逸,显著影响疫苗接种的免疫效果及持续时间。因此,针对流感病毒的共有保守区域,开发保护力持久、保护范围广的通用流感疫苗势在必行。研究发现,美国、英国、德国和俄罗斯是流感疫苗领域的科技强国,与其开展深入且广泛的合作将有助于我国提升该领域的整体研究水平[14]。各国应加强国际合作,开发出具有强大保护作用的通用流感疫苗;② 加强质量监管,保障质量安全。安全性和有效性是疫苗研究和生产考虑的重要因素。与鸡胚基质流感疫苗相比,目前使用的细胞基质流感疫苗表现出更好的安全性和免疫原性,因此未来的流感疫苗以细胞为培养基是大势所趋[15]。疫苗研发相关机构应与企业构建完善质量管理体系,严格监管把控各环节,保障研发生产全流程质量可控[16-20]。应以强烈社会责任感与自律意识推动行业规范发展,并着力提高优质创新疫苗的可及性;③ 致力研发创新,专利优先布局。新一代流感疫苗包括病毒载体疫苗、病毒样颗粒疫苗和核酸疫苗等[21]。当前,全球对新一代流感疫苗领域的相关研究还处于起步阶段,国际上尚无新一代流感疫苗上市,而申请人在新一代流感疫苗方面的专利布局也不多。因此,我国科研人员可侧重于新一代流感疫

苗的研发,并进行专利布局,力争在新的发展领域取得重大突破。

本文通过分析流感疫苗的专利申请情况和重点申请人的专利技术,初步揭示了流感疫苗的发展方向,为我国后续流感疫苗研发工作提供一定的参考。伴随蛋白质工程与抗原设计技术的进步,疫苗研发已迈入新阶段,计算模拟技术展现出重要的应用潜力。相信未来能通过更深入的研究探索下一代流感病毒疫苗的新技术,有望在新型疫苗研发领域实现突破性进展。

[参 考 文 献]

[1] 中国疾病预防控制中心. 中国流感疫苗预防接种技术指南(2023－2024)[J]. 中国病毒病杂志, 2024, 14(1): 1－19.

[2] AIRA C, KLETT-MINGO JI, RUIZ T, *et al*. Development of an antigen Enzyme-Linked AptaSorbent Assay (ELASA) for the detection of swine influenza virus in field samples[J]. *Anal Chim Acta*, 2021, 1181: 338933.

[3] BIXING H, WEST N P, JELENA V, *et al*. Diagnosis and typing of influenza using fluorescent barcoded probes[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1－4): 18092.

[4] NYPAVER C, DEHLINGER C, CARTER C. Influenza and influenza vaccine: a review[J]. *J Midwifery Womens Health*, 2021, 66(1): 45－53.

[5] LI L, LIU YN, WU P, *et al*. Influenza-associated excess respiratory mortality in China, 2010-15: a population-based study[J]. *Lancet Public Health*, 2019, 4(9): e473－e481.

[6] GROHSKOPF LA, OLSEN SJ, SOKOLOW LZ, *et al*. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): United States, 2014-15 influenza season[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2014, 63(32): 691－697.

[7] MANINI I, TROMBETTA CM, LAZZERI G, *et al*. Egg-independent influenza vaccines and vaccine candidates[J]. *Vaccines*, 2017, 5(3): 18.

[8] 刘晓雪, 宋祎凡, 张肇南, 等. 2014—2021 年流感季中国流感疫苗估算报告接种覆盖情况分析[J]. 中国病毒病杂志, 2023, 13(3): 226－232.

[9] 程凯丽, 曹婧婧, 郑献智, 等. 2019—2023 年江苏省常州市流行性感冒流行特征分析[J]. 上海预防医学, 2023, 35(11): 1063－1067.

[10] SOMES MP, TURNER RM, DWYER LJ, *et al*. Estimating the annual attack rate of seasonal influenza among unvaccinated individuals: a systematic review and meta-analysis[J]. *Vaccine*, 2018, 36(23): 3199－3207.

[11] IULIANO AD, ROGUSKI KM, CHANG HH, *et al*. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study[J]. *Lancet*, 2018, 391(10127): 1285－1300.

[12] RAUL LDO, EMANUELE M, RADEK W, *et al*. Estimation of Reduction in influenza vaccine effectiveness due to egg-adaptation changes—systematic literature review and expert consensus[J]. *Vaccines*, 2021, 9(11): 1255.

[13] SCHILD GC, OXFORD JS, DE JONG JC, *et al*. Evidence for host-cell selection of influenza virus antigenic variants[J]. *Nature*, 1983, 303(5919): 706－709.

[14] 程旖婕, 刘云, 闫哲, 等. 全球流感疫苗技术资源分布与发展特征研究[J]. 科研管理, 2017, 38(S1): S592－S601.

[15] 李双丽, 吴雅楠, 吴雯西, 等. 细胞来源培养的流感疫苗研究进展[J]. 病毒学报, 2024, 40(6): 1411－1419.

[16] 孙绪堃, 吴方, 陈伟, 等. 日本疫苗全生命周期监管模式的经验与启示[J]. 中国现代应用药学, 2025, 42(5): 783－790.

[17] 张磊, 高易娥, 王凌. WHO 对我国疫苗生产企业现场检查中变更控制缺陷分析[J]. 中国医药工业杂志, 2024, 55(5): 725－730.

[18] 冯添, 张锐智, 管庆虎, 等. 疫苗临床试验研究机构质量管理实践[J]. 中国新药杂志, 2026, 35(2): 177－182.

[19] 都艳茹, 陆颖, 曹明, 等. 我国疫苗生产企业数字化转型升级实施路径探析[J]. 中国医药导刊, 2025, 27(12): 1354－1357.

[20] 王远征, 刘波, 殷霄, 等. 流感疫苗临床保护效力研究设计的一般考虑[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(17): 1952－1956.

[21] 程诗洋, 刘庆伟, 李士坡, 等. 预防甲型流感的新型及通用疫苗研发新进展[J]. 中国生物工程杂志, 2024, 44(11): 54－65.

编辑:祁媛/接受日期:2025－05－15