·新药述评与论坛·

基于专利分析的肿瘤疫苗领域技术创新态势研究

张　婷,陈　娟,欧阳昭连
(中国医学科学院/北京协和医学院 医学信息研究所/图书馆,北京 100020)

[摘要] 肿瘤疫苗在肿瘤免疫治疗中有巨大潜力,有效、可控和长效的肿瘤疫苗治疗将在治疗肿瘤、防止肿瘤复发、延长患者生存期及肿瘤预防方面发挥更大的作用。本研究通过全球肿瘤疫苗领域的发明专利申请与授权、技术发源地、目标市场、技术创新实体及技术创新主题等进行分析,揭示技术创新态势。研究结果显示,全球肿瘤疫苗领域共有发明专利申请5 635组,其中已获得授权的发明专利有1 839组,技术创新活跃;美国和中国是主要的技术发源地和目标市场;全球肿瘤疫苗领域的技术创新实体以企业和高校/研究所为主,德国Immatics Biotechnologies公司、日本Oncotherapy Science公司及英国葛兰素史克公司引领全球肿瘤疫苗研发;中国的技术创新实体以高校/研究所为主,但企业也开始发挥重要作用;技术创新主题聚焦于肿瘤疫苗相关的抗原研究、肿瘤免疫活性、多肽修饰技术、疫苗相关生物技术。本研究通过对全球肿瘤疫苗领域的发明专利进行分析,揭示技术创新态势,明确技术创新方向,为我国肿瘤免疫治疗研究提供信息服务支持,同时从情报学角度为技术开发提供新的研究视角。

[关键词] 肿瘤疫苗;发明专利;专利分析;技术创新
[中图分类号] R95　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003－3734(2021)17－1537－09

Research on technological innovation of tumor vaccine field based on patent analysis

ZHANG Ting, CHEN Juan, OUYANG Zhao-lian
(*Institute of Medical Information/Medical Library, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing* 100020, *China*)

[**Abstract**] Tumor vaccines have great potential in tumor immunotherapy. Effective, controllable and long-acting tumor vaccine therapy will play a greater role in treating tumors, preventing tumor recurrence, prolonging patient survival and tumor prevention. This research analyzes the applications and grants of invention patents in the global tumor vaccine field, from the technology birthplaces, target markets, technology innovation entities, technology innovation topics and other aspects, to reveal the technology innovation trend. There are 5 635 invention patent applications in the global tumor vaccine field, with 1 839 having been granted, close to one third, indication that technological innovation is active. The United States and China are both the main technology birthplaces and also the target market. In addition, the markets in Europe and Japan are also attracting much attention. The global technological innovation entities in the field of tumor vaccines are mainly enterprises and universities/institutes. Immatics Biotechnologies in Germany, Oncotherapy Science in Japan, and Glaxo Smith Kline in the United Kingdom are leading the research and development of global tumor vaccines. The technological innovation entities in China are mainly universities/institutes, but enterprises are also beginning to play an important role. The technology innovation topics focus on antigens related to tumor vaccines, tumor immune activity, polypeptide modification, and vaccine-

[基金项目] 中国工程院咨询研究项目"天津市生物医药创新与产业发展战略研究";国家重点研发计划(2016YFC0104805);中国医学科学院/北京协和医学院医学信息研究所/图书馆新冠肺炎疫情专项课题(2020XG010);中国医学科学院/北京协和医学院医学信息研究所/图书馆新冠肺炎疫情专项课题(2020XG012)

[作者简介] 张婷,女,理学博士,副研究员,主要从事药物专利分析、技术预测、战略情报等研究。联系电话:(010)52328705,E-mail:brenda-tingting@126.com。

related biotechnology. This research analyzes the global invention patents in the field of tumor vaccines, reveals the trend and direction of technological innovation, and provides information support for tumor immunotherapy research. At the same time, it provides a new research perspective for technology development from the angle of information science.

[**Key words**] tumor vaccine; invention patent; patent analysis; technological innovation

癌症是导致人类死亡的原因之一,严重威胁人类健康和生活质量。近些年,WHO 提出 40% 的恶性肿瘤可预防,40% 的恶性肿瘤可治愈,20% 的恶性肿瘤可姑息治疗。早诊早治可以延长患者存活时间,提高生命质量[1-2]。2013 年 *Science* 将肿瘤免疫治疗列为十大突破之首,再次让免疫治疗成为肿瘤治疗领域的焦点[3-5]。肿瘤疫苗是通过肿瘤抗原诱导机体产生针对于肿瘤的特异性免疫应答,同时能够降低毒副作用,因而是一种有效且精准的抗肿瘤免疫治疗方法[2,6]。肿瘤疫苗分为预防性肿瘤疫苗和治疗性肿瘤疫苗,在肿瘤免疫治疗中有巨大的潜力。提高肿瘤的免疫原性,制备高效的肿瘤疫苗是肿瘤免疫治疗的研究热点。随着对肿瘤免疫调控的进一步研究,有效、可控和长效的肿瘤疫苗治疗将在治疗肿瘤、防止肿瘤复发、延长患者生存期及肿瘤预防方面发挥更大的作用[7-8]。

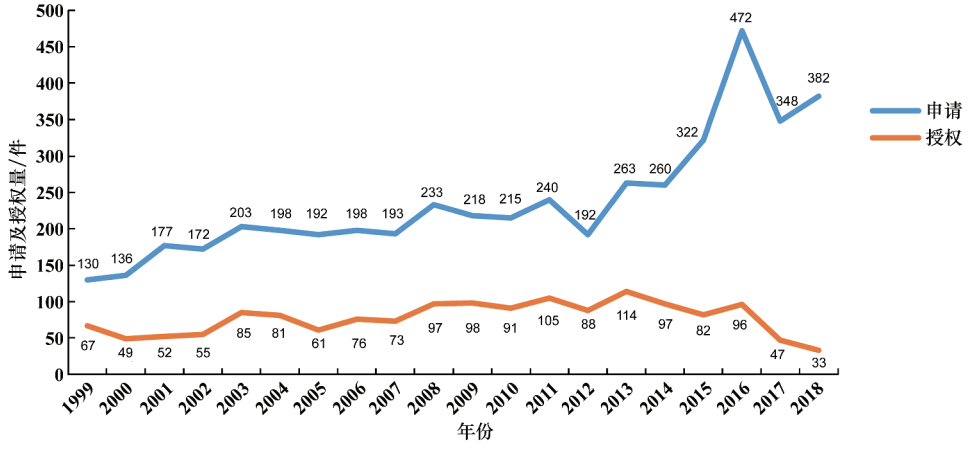
随着技术更新步伐的加快,技术创新的不确定性也在不断增加,从海量数据中提取有效信息,挖掘技术间隐藏的关联关系,可以辅助技术预测。专利作为技术信息最有效的载体,囊括了全球 90% 以上的最新技术情报[9-10]。通过对某一领域的专利分析,能够客观反映技术创新的整体概况和发展态势[11-14]。本研究通过全球肿瘤疫苗领域的发明专利申请与授权、技术发源地、目标市场、技术创新实体及技术创新主题等进行分析,宏观把握技术创新态势,明确技术创新的方向,为我国肿瘤免疫治疗研究提供信息服务支持,同时从情报学角度为技术开发提供新的研究视角。

1 数据来源与方法

数据来源于智慧芽专利数据库,数据采集时间为 2020 年 9 月 11 日。智慧芽专利数据库收录了从 1790 年至今的全球 116 个国家/地区的 1.4 亿多件专利,为本研究提供全面可靠的数据来源。在开展技术分析时通常基于合并同族后的专利数量,同族专利是指具有共同优先权的在不同国家或国际专利组织多次申请、多次公布或批准的内容相同或基本相同的一组专利文献,一组专利即代表一个技术[9]。本研究采用合并同族后的专利数量进行技术开发态势分析。

2 发明专利的申请及授权

全球肿瘤疫苗领域共有发明专利申请 18 085 件,有 5 635 组同族专利,其中已获得授权的发明专利共有 1 839 组,占比 32.64%,接近 1/3。1999—2018 年全球发明专利申请量及授权量的年度分布如图 1 所示。肿瘤疫苗领域发明专利申请活跃,增长速度快,2010—2019 年这 10 年复合增长率 6.43%。



由于专利申请到公开有 18 个月的滞后期,图中未纳入 2019 年和 2020 年的数据

图 1 全球肿瘤疫苗领域专利申请量及授权量年度分布

3 区域分布

3.1 技术发源地 通过专利申请人所在国家/地区分析可以在一定程度上反映专利技术发源地。全球肿瘤疫苗领域共有发明专利申请18 085件,有5 635组同族专利,其中已获得授权的发明专利共有1 839组。专利申请数量排名前10位的技术发源地如图2所示。美国有发明专利申请1 460组,处于第1位,占全球该领域发明专利申请总量的25.91%,超过1/4,是主要的技术发源地。中国排名第2位,有发明专利申请976组,占全球该领域发明专利申请总量的17.32%,接近1/5,也是重要的技术发源地。德国和日本发明专利申请数量分别有523组和191组,位列第3和第4位。其他国家/地区发明专利申请量都在200组以下,分别是:韩国(145组)、英国(126组)、法国(122组)、比利时(83组)、俄罗斯(77组)和瑞士(75组)。

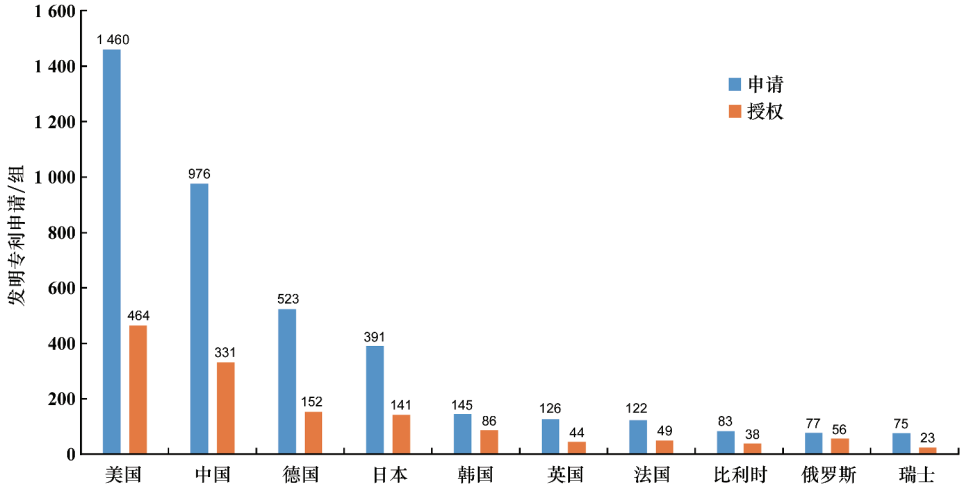


图2 全球肿瘤疫苗领域排名前10位的技术发源地

美国发明专利授权量也是全球排名第1位,有464组,全球占比25.23%,超过1/4,占美国发明专利申请量的31.78%。中国发明专利授权量也是全球第2位,发明专利授权量331组,全球占比18.00%,接近1/5,占中国发明专利申请量的34.53%。德国和日本发明专利授权量依然位列第3和第4位,分别有152组和141组。其他国家/地区发明专利授权量都在100组以下。

美、中、德、日、韩这5国肿瘤疫苗领域1999—2018年发明专利申请的时间趋势如图3所示。美国和中国申请人在该领域的发明专利年申请量也处于较明显的领先地位,稳居全球前两位,美中两国的年申请量呈现此消彼长的特点。2015年以前,德国在该领域的发明专利量不及日本,2015年后超越日本,且与日本差距逐渐拉大,同时其申请态势与中国较为一致。韩国在这5个国家中发明专利年申请量一直居于最末位。

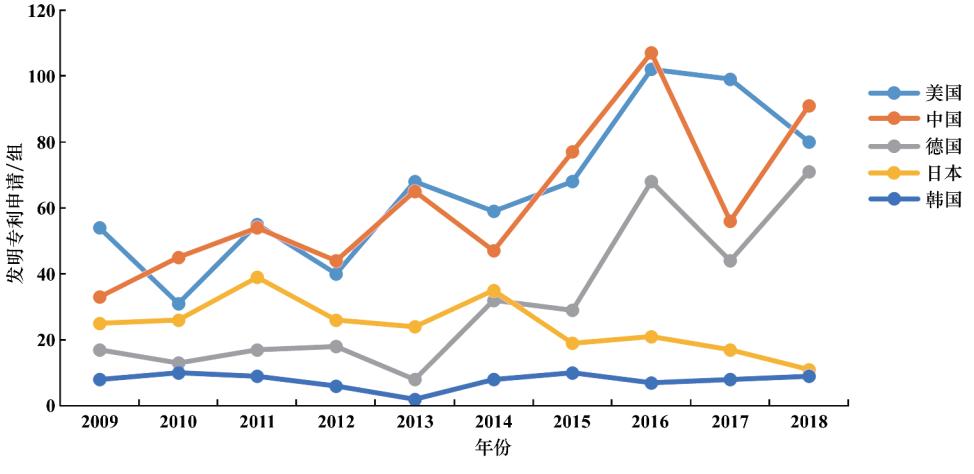


图3 美、中、德、日、韩肿瘤疫苗领域专利申请态势

3.2　目标市场　通过对专利申请受理局分析可以在一定程度上反映目标市场的分布，可以了解专利的战略布局及专利技术的流向性。从目标市场分布来看，全球肿瘤疫苗领域共有发明专利申请 18 085 件，发明专利申请数量超过 400 件的目标市场如图 4 所示，共有 9 个。美国排在第 1 位，发明专利申请量有 2 996 件，全球专利布局数量最多，占全球该领域专利申请总量的 16.57%，是全球最受关注的目标市场。中国排在第 2 位，发明专利申请数量 1 671 件，全球占比为 9.24%，中国也是全球重要的目标市场。欧洲专利局排在第 3 位，发明专利申请量 1 534 件，欧洲市场也是各国关注的重点。日本（1 227 件）、澳大利亚（1 092 件）和加拿大（944 件）分别位列全球 4，5，6 位，其他目标市场的发明专利申请量在 600 件以下，分别是：韩国（599 件）、中国香港地区（504 件）和印度（414 件）。美国是全球肿瘤疫苗领域最受关注的目标市场，此外，中国市场和欧洲市场也是各国重点关注对象。

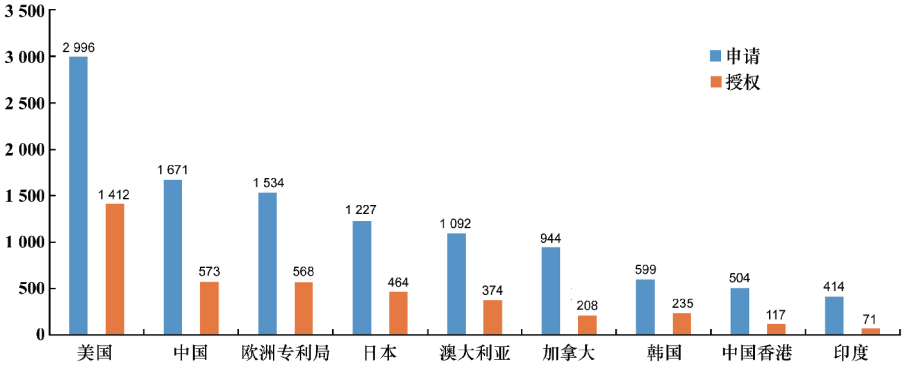


图 4　全球肿瘤疫苗领域主要目标市场

从发明专利授权量来看，全球肿瘤疫苗领域共有发明专利授权 6 565 件，美国依然是全球最受关注的目标市场，发明专利授权量有 1 421 件，占全球该领域发明专利授权总量的 21.65%，超过 1/5。中国排在第 2 位，发明专利授权量有 573 件，全球占比 8.73%。欧洲专利局排在第 3 位，发明专利授权量 568 件。其他国家/地区均不足 500 件，分别是：日本（464 件）、澳大利亚（374 件）、加拿大（208 件）、韩国（235 件）、中国香港地区（117 件）和印度（71 件）。

综合发明专利申请量与授权量来看，美国是全球肿瘤疫苗领域最受关注的目标市场，此外，中国市场、欧洲市场和日本市场也备受关注。

4　技术创新实体

4.1　全球主要技术创新实体　通过对肿瘤疫苗领域技术创新实体进行分析，可以反映该领域的竞争对手情况。全球肿瘤疫苗领域的技术创新实体类别及其发明专利申请量和授权量如图 5 所示，共有 6 种类别，分别是企业、高校/研究所、医院、政府机构、个人、其他。全球肿瘤疫苗领域的技术创新实体以企业和高校/研究所为主，企业发明专利申请量占比超过 1/2，发明专利授权量占比接近 1/2；高校/研究所发明专利申请量占比超过 1/4，发明专利授权量占比接近 30%；企业和高校/研究所在全球肿瘤疫苗领域的技术创新发挥重要作用，尤其是企业，全球肿瘤疫苗领域约一半的技术创新是由企业主导。

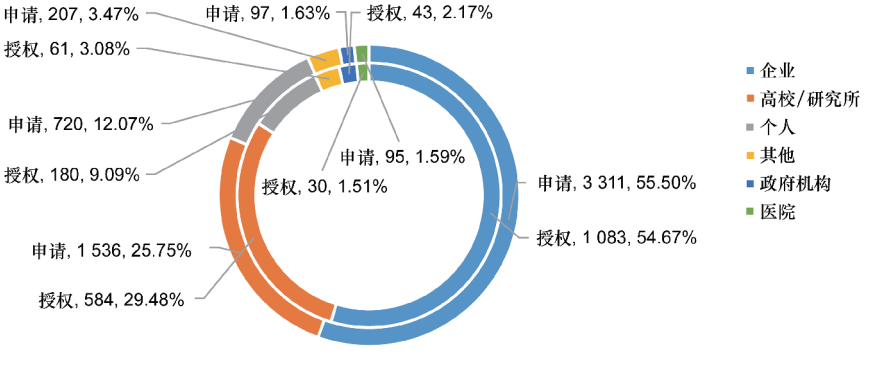


图 5　全球肿瘤疫苗领域技术创新实体类型

全球肿瘤疫苗领域发明专利申请数量排名前25位的技术创新实体如图6所示,包括13家企业,其中德国企业、美国企业、日本企业各3家,中国企业2家,英国企业、俄罗斯企业各1家;还包括11家高校/研究所及1家政府机构。美国机构接近一半,有12家,除了3家企业,还有9家高校/研究所及1家政府机构。中国机构共有4家,除2家企业外,还有2家高校。此外,还有古巴1家研究机构入围全球前25位。

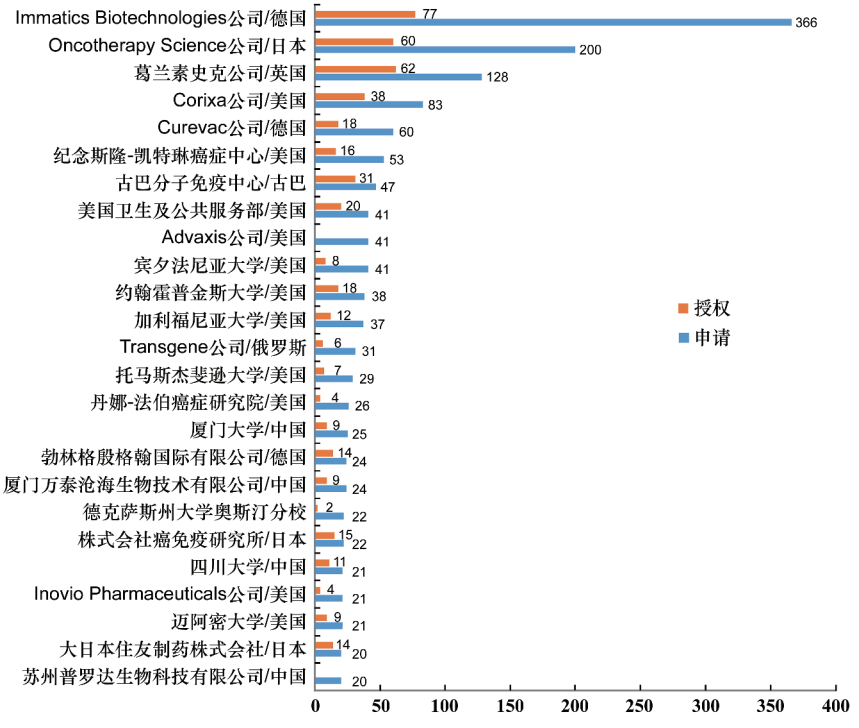


图6 全球肿瘤疫苗领域专利申请数量排名前25位的技术创新实体

德国Immatics Biotechnologies公司发明专利申请量(366组)和授权量(77组)均居于全球第1位,尤其是发明专利申请量领先优势明显,发明专利授权量占申请量的21.04%,有超过1/5的发明专利获得授权。发明专利申请量排在第2位的是日本Oncotherapy Science公司,有200组,发明专利授权量有60组,全球排名第3位,发明专利授权(60组)占比30.00%。英国葛兰素史克公司发明专利申请量(128组)排在第3位,发明专利授权量比日本Oncotherapy Science公司多2组,有62组,全球排名第2位,其发明专利授权占比48.44%,接近一半的发明专利获得授权。日本的大日本住友制药株式会社和株式会社癌免疫研究所、古巴分子免疫中心、德国的勃林格殷格翰国际有限公司及中国的四川大学的发明专利申请量和授权量在全球前25位的机构中排名相对落后,但其发明专利授权占比有优势,超过一半的发明专利获得授权,分别是70.00%,68.18%,65.96%,58.33%,52.38%。然而,美国的Advaxis公司和中国的苏州普罗达生物科技有限公司还未有发明专利获得授权。

4.2 中国主要技术创新实体 中国肿瘤疫苗领域发明专利申请数量排名前10位的技术创新实体如图7所示,包括7家高校/研究所、3家企业,其中中国台湾地区的机构有2家。发明专利授权数量最多的是中国台湾地区中央研究院,有13组,分别是在欧洲(2组)、印度(2组)、中国台湾地区(2组)、美国(2组)、澳大利亚(1组)、加拿大(1组)、中国(1组)、捷克(1组)的专利局申请的发明专利,可以看出,中国台湾地区中央研究院非常注重海外市场的布局,其在中国国家知识产权局获得的发明专利授权只有1组(CN105535955B),该发明是"GLOBO H及含新颖糖脂质佐剂的相关抗癌疫苗",提供免疫原性组合物、癌症疫苗以及用以治疗癌症的方法。排在第2位的是四川大学,有11组;并列排在第3

位的是郑州大学和中国人民解放军空军军医大学（原中国人民解放军第四军医大学），发明专利授权数量各有 10 组。这 3 家高校均是在中国国家知识产权局申请的专利，主要关注国内市场的布局。厦门大学（25 组）和厦门万泰沧海生物技术有限公司（24 组）的发明专利申请数量分别位列全国第 1 位和第 2 位，但是发明专利授权数量均只有 9 组，这 9 组发明专利是厦门大学和厦门万泰沧海生物技术有限公司共同申请的专利，均是关于人乳头瘤病毒的专利，这 9 组专利分别是在中国（4 组）、美国（3 组）、中国香港地区（2 组）、丹麦（1 组）的专利局申请的发明专利，技术布局以国内市场为主，同时积极拓展海外市场。苏州普罗达生物科技有限公司的发明专利申请数量（20 组）跻身全球前 25 位，但是还未有专利获得授权，这 20 组专利目前均处于实质审查阶段，主要涉及免疫原多肽及其用途。此外，还有中国台湾地区浩鼎生技股份有限公司（17 组）、南开大学（16 组）、中国药科大学（1 组）的发明专利申请数量进入全国前 10 位，但获得授权的发明专利数量相对较少，均不及 5 组。

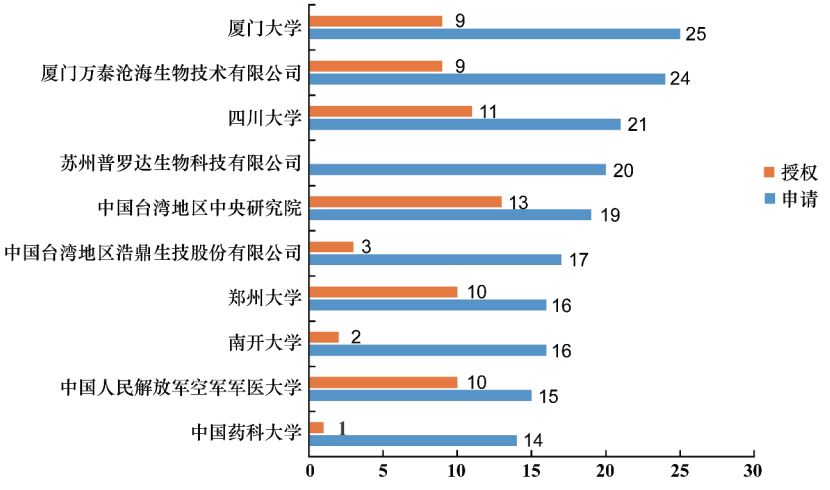


图 7　中国肿瘤疫苗领域专利申请数量排名前 10 位的技术创新实体

中国肿瘤疫苗领域发明专利申请数量排名前 10 位的技术创新实体中，厦门大学和厦门万泰沧海生物技术有限公司、郑州大学、中国台湾地区中央研究院各有 3 组、1 组、3 组发明专利发生权利转移，详细信息如表 1 所示。

表 1　中国肿瘤疫苗领域主要技术创新实体发生权利转移的专利信息

专利权人	公告号	标题	申请年	授权年	同族专利
厦门万泰沧海生物技术有限公司，厦门大学	US9364529B2	Truncated L1 protein of human papillomavirus type 18 截短的人乳头瘤病毒 18 型 L1 蛋白	2008	2016	BRPI0815818A2，**CN101570571A**，**CN101570571B**，DK2147926T3，EP2147926A1，EP2147926A4，EP2147926B1，HK1133892A，HK1133892A1，US20100272751A1，US9364529B2，WO2008134935A1
	US9428555B2	Truncated L1 protein of Human Papillomavirus type 16 截短的人乳头瘤病毒 16 型 L1 蛋白	2008	2016	BRPI0811016A2，**CN101293918A**，**CN101293918B**，DK2154147T3，EP2154147A1，EP2154147A4，EP2154147B1，HK1124868A，HK1124868A1，US20100255031A1，US9428555B2，WO2008134934A1
	US10513541B2	Mutant of L1 protein of human papillomavirus type 11 人乳头瘤病毒 11 型 L1 蛋白的突变体	2016	2019	BR112018011331A2，**CN106831958A**，EP3385274A1，EP3385274A4，JP2019502404A，JP2019502404A5，KR1020180084139A，US10513541B2，US20190062379A1，WO2017092711A1

续表 1

专利权人	公告号	标题	申请年	授权年	同族专利
中国台湾地区中央研究院	US8268974B2	Process to produce fibrillar proteins 生产纤维状蛋白质过程	2008	2012	US20080300186A1，US20120316117A1，US8268974B2，US8685923B2
	US10307470B2	Antibody-mediated anti-tumor activity induced by Reishi mushroom polysaccharides 灵芝多糖诱导的抗体介导的抗肿瘤活性	2014	2019	**CN105473149A**，JP2016525552A，TW201542224A，TWI599370B，US10307470B2，US20160166661A1，WO2015026484A1，WO2015026484A9
	EP3013365B1	Rm2 antigens and use thereof Rm2 抗原及其用途	2014	2019	EP3013365A1，EP3013365A4，EP3013365B1，US10086054B2，US20160193310A1，WO2014210397A1
北京锺特生物科技有限公司，郑州大学	CN101643750B	靶向性溶肿瘤腺病毒载体 Ad-TD-gene 的构建方法及应用	2009	2010	**CN101643750A，CN101643750B**

黑体字代表中国同族专利

厦门大学和厦门万泰沧海生物技术有限公司 3 组专利，有 1 组是由北京万泰生物药业股份有限公司转让而来，还有 2 组是由发明人转移而来。US9364529B2（Truncated L1 protein of human papillomavirus type 18）和 US9428555B2（Truncated L1 protein of Human Papillomavirus type 16）均是 2008 年申请的专利，经历了多次权利转移，最初由发明人将其转让给北京万泰生物药业股份有限公司和厦门大学，后来北京万泰生物药业股份有限公司又将其专利权转让给了厦门万泰沧海生物技术有限公司，目前是厦门大学和厦门万泰沧海生物技术有限公司共同拥有该专利权。其中 US9364529B2 有 2 件中国同族专利（CN101570571A，CN101570571B），分别是发明专利的公开文本和授权文本，该发明涉及一种截短的人乳头瘤病毒 18 型 L1 蛋白及由其组成的类病毒颗粒，含该类病毒颗粒的疫苗及其在预防宫颈癌中的用途。US9428555B2 也有 2 件中国同族（CN101293918A，CN101293918B），分别是发明专利的公开文本和授权文本，该发明涉及一种截短的人乳头瘤病毒 16 型 L1 蛋白及由其组成的类病毒颗粒，含该类病毒颗粒的疫苗及其在预防宫颈癌中的用途。US10513541B2（mutant of L1 protein of human papillomavirus type 11）由发明人转移而来，该发明的药物组合物或疫苗用于预防至少 2 种 HPV 类型的感染及疾病，其中国同族专利 CN106831958A（一种人乳头瘤病毒 11 型 L1 蛋白的突变体），目前还处于实质审查状态。从技术特点可以看出，厦门大学和厦门万泰沧海生物技术有限公司涉及权利转移的 3 组专利均涉及人乳头瘤病毒，用于预防宫颈癌，主要是关于预防性肿瘤疫苗的技术。

中国台湾地区中央研究院的 3 组专利都是由发明人转让给中国台湾地区中央研究院，3 组专利涉及的主题有所不同。其中只有 US10307470B2（antibody-mediated anti-tumor activity induced by Reishi mushroom polysaccharides）在中国有同族专利，该同族专利为 CN106831958A（灵芝多醣诱发的抗体介导抗肿瘤活性），但目前已经撤回。US8268974B2（antibody-mediated anti-tumor activity induced by Reishi mushroom polysaccharides）是一种将球状蛋白质结构变为纤维状蛋白质结构的方法，以及一种生产疫苗佐剂或抗原佐剂的方法，包括提供蛋白质和将蛋白质改变成纤维状结构的步骤。EP3013365B1（Rm2 antigens and use thereof）该发明描述了合成聚糖缀合物，其免疫原性组合物、疫苗及其试剂盒，还提供了使用合成聚糖缀合物、免疫原性组合物或其疫苗来治疗和/或预防和/或诊断增殖性疾病如癌症的方法。

郑州大学的专利 CN101643750B（靶向性溶肿瘤腺病毒载体 Ad-TD-gene 的构建方法及应用）发生权利转移后，由北京锺特生物科技有限公司和郑州大学共同作为专利权人，该发明涉及一种肿瘤靶向性腺病毒载体 Ad-TD-gene 的构建方法及应用，可用于各种实体瘤的治疗，为肿瘤靶向性基因工程药物推向临床应用打下了基础，将为肿瘤患者提供一种

有效的治疗方法。

5 技术创新主题

专利由审查员依据其对技术方案的理解赋予若干代表其创新点的国际专利分类号(IPC),通过 IPC 可以了解该专利涉及的相关技术创新主题。通过对全球肿瘤疫苗领域发明专利申请的 IPC 进行分析,来揭示其技术创新主题分布(如表 2 所示)。肿瘤疫苗领域技术创新主题聚焦于肿瘤疫苗相关的抗原研究、肿瘤免疫活性、多肽修饰技术、疫苗相关生物技术。

表 2 全球肿瘤疫苗领域发明专利的技术创新主题(IPC)

技术开发热点	IPC 分类号	分类号含义
肿瘤疫苗相关的抗原研究	A61K39/00	含有抗原或抗体的医药配制品
	A61K39/39	以免疫刺激添加剂,例如化学佐剂为特征的
	A61K39/395	抗体;免疫球蛋白;免疫血清,例如抗淋巴细胞血清
	A61K39/12	病毒性抗原
	A61K35/12	来源于哺乳动物的材料的;包括非特定组织或细胞的组合物;包括非胚胎干细胞的组合物;基因重组细胞
	A61K39/385	半抗原或抗原,联结载体者
肿瘤免疫活性	A61P35/00	抗肿瘤药
	A61P37/04	免疫兴奋剂
	A61P31/12	抗病毒剂
	A61P37/00	治疗免疫或过敏性疾病的药物
	A61P37/02	免疫调节剂
	A61P31/20	用于 DNA 病毒的
	A61P35/04	对转移瘤有特异性的
多肽修饰技术	C07K14/47	来自哺乳动物
	A61K38/00	含肽的医药配制品
	C07K7/06	含有 5 ~ 11 个氨基酸
	C07K14/705	受体、细胞表面抗原;细胞表面决定因子
	C07K16/28	抗受体,细胞表面抗原或细胞表面决定因子
	C07K19/00	杂合肽
	C07K16/30	来自肿瘤细胞
疫苗相关生物技术	A61K48/00	含有插入到活体细胞中的遗传物质以治疗遗传病的医药配制品;基因治疗
	C12N15/09	DNA 重组技术
	C12N5/10	经引入外来遗传物质而修饰的细胞,如病毒转化的细胞
	C12N5/0783	T 细胞;NK 细胞;T 细胞或 NK 细胞的前体
	C12N15/12	编码动物蛋白质的基因

肿瘤疫苗根据疫苗抗原的不同,分为基于病毒抗原的疫苗和基于肿瘤抗原的疫苗。某些肿瘤与病毒感染具有高相关性[15]。因此,通过接种诱导癌症发生的病原体疫苗,可以降低相关肿瘤的发病率。目前已发现的大多数肿瘤是由于自身基因突变等原因造成,细胞癌变过程中出现异常肿瘤细胞或过度表达的物质均可作为抗原,刺激机体产生不同程度的免疫应答,以此为基础开发的疫苗可归为肿瘤抗原疫苗。肿瘤抗原疫苗是目前肿瘤疫苗领域研发的难点,仍处于探索阶段[6]。

肿瘤免疫活性主要涉及肿瘤疫苗的免疫作用机制,利用其免疫原性,刺激机体的特异性免疫反应,使之产生抗肿瘤作用。肿瘤免疫治疗的直接靶点是免疫细胞,其目的是恢复或增强免疫细胞识别和消除肿瘤细胞的能力。例如可以通过改善抗原提呈激活更多免疫细胞。树突状细胞(DC)是人体免疫系统最有效的抗原提呈细胞,DC 细胞疫苗能够从广度和强度上提高肿瘤新型抗原特异性的免疫反应[16]。

多肽疫苗是常见的肿瘤疫苗,由于肿瘤细胞抗原免疫原性一般较弱,通过多肽修饰技术以提高多

肽疫苗的免疫原性[17]，主要有以下几种方法：① 将选定的肿瘤相关抗原序列进行改造，提高其结合能力从而提高免疫原性。② 同时靶向多个肿瘤相关抗原提高免疫原性和疗效。③ 将靶点肿瘤相关抗原序列和免疫刺激分子共同表达。肿瘤疫苗的多肽修饰制备简单，肽段序列分明，且免疫原性和靶向性均增强，对肿瘤疫苗的疗效非常重要。

疫苗相关生物技术主要涉及核酸疫苗，核酸疫苗（DNA 疫苗和 RNA 疫苗）也是肿瘤疫苗的常见类型[18]。DNA 疫苗是继灭活疫苗、弱毒疫苗和亚单位疫苗之后，20 世纪 90 年代发展起来的“第三代疫苗”。RNA 疫苗近年来也受到越来越多的关注。DNA 疫苗由抗原编码的基因和载体质粒两部分组成，其主要涉及外源目的基因的选择和载体的选择，载体的选择是 DNA 疫苗高效表达的主要因素之一。

6 结语

本研究通过对肿瘤疫苗领域的专利分析得出以下结论：全球肿瘤疫苗领域技术创新活跃；美国和中国是全球肿瘤疫苗领域主要的技术发源地和目标市场；国外大型跨国制药企业在肿瘤疫苗领域的技术创新占据主导地位；中国企业技术创新能力相对较弱，而高校/研究所技术创新更为活跃。全球肿瘤疫苗领域技术创新主题聚焦于肿瘤疫苗相关的抗原研究、肿瘤免疫活性、多肽修饰技术、疫苗相关生物技术。肿瘤疫苗领域技术创新活跃，在肿瘤免疫治疗中有巨大的潜力，其最大优势是通过诱发机体全身性抗肿瘤的主动特异性免疫并形成免疫记忆，监测肿瘤的复发，产生有效而持久的抗肿瘤作用，从而有效地治疗和预防肿瘤复发和转移。尽管目前肿瘤疫苗研究取得了明显的进展，但均未显示出更加明显的疗效，因此提高肿瘤疫苗疗效是目前的研究热点。个性化肿瘤疫苗治疗是今后临床治疗的发展方向。

[参 考 文 献]

[1] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer statistics, 2019 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(1): 7 - 34.

[2] DONG HD, MARKOVIC SN. The basics of cancer immunotherapy[M]. Cham: Springer International Publishing, 2018.

[3] 张婷, 欧阳昭连. 基于 cortellis 数据库的肿瘤免疫治疗药物研发态势分析[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(1): 1 - 9.

[4] 袁瑕, 王琳, 涂杰霞, 等. 1 例 COVID-19 危重型患者免疫治疗的疗效评估[J]. 今日药学, 2021, 31(1): 53 - 56.

[5] 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.

[6] 殷保兵, 彭智主译. 肿瘤免疫治疗概要[M]. 北京: 北京科学技术出版社, 2019.

[7] 贺庆, 高华, 王军志. 个体化治疗性肿瘤疫苗的临床前药效学研究进展[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(21): 2401 - 2409.

[8] IGARASHI Y, SASADA T. Cancer vaccines: toward the next breakthrough in cancer immunotherapy [J]. *J Immunol Res*, 2020(5): 5825401.

[9] 张婷, 卢岩, 陈娟, 等. 我国生物医药领域技术创新态势研究[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(22): 2521 - 2527.

[10] 张婷, 欧阳昭连. 基于专利分析及可视化的抗肿瘤药竞争态势研究[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(20): 2337 - 2345.

[11] 张婷, 卢岩, 陈娟, 等. PD-1/PD-L1 抑制剂领域技术创新态势及其科学基础研究[J]. 中国药事, 2020, 34(10): 1171 - 1179.

[12] ZHANG T, CHEN J, OUYANG Z. Key fields and key technical points of pharmaceuticals: a perspective from patent analysis. BIBE 2018. International Conference on Biological Information and Biomedical Engineering[C]. 2018: 1 - 13.

[13] RANGANATHAN B, MILLER C, SINSKEY A. Biocompatible synthetic and semi-synthetic polymers-A patent analysis [J]. *Pharm Nanotechnol*, 2018, 6(1): 28 - 37.

[14] ZHANG T, CHEN J, JIA X. Identification of the key fields and their key technical points of oncology by patent analysis [J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0143573.

[15] 黄可, 周俊, 李玉杰, 等. 基于市场与专利分析的肿瘤疫苗发展趋势研究[J]. 科技通报, 2019, 35(5): 225 - 229.

[16] 黄聪, 白丽. 树突状细胞肿瘤疫苗及其联合应用的研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2019, 35(12): 1141 - 1145.

[17] 张叔人. 肿瘤免疫治疗进展[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2017.

[18] 闻玉梅. 治疗性疫苗[M]. 第 2 版. 北京: 科学出版社, 2020.

编辑：杨青/接受日期：2021 - 03 - 12