

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.23.043

· 文献计量学 ·

基于专利分析的干细胞技术创新趋势研究*

赵蕴华¹ 周立娟^{1,2Δ} 张旭¹ 傅俊英¹ 李柏志³

(1 中国科学技术信息研究所 北京 100038; 2 吉林省科学技术信息研究所 吉林 长春 130033;

3 吉林大学再生医学科学研究所 吉林 长春 130021)

摘要:干细胞(Stem Cells)是当今世界科学研究的热门领域。本文对 Derwent Innovation Index(DII)专利数据库收录的 1975-2013 年世界范围内申请的干细胞技术专利进行了数据计量分析,给出了干细胞专利的年度分布、地区分布、研发重点分布、机构分布等,揭示了已展现出明显优势的干细胞技术的创新现状和发展趋势,所得到的结果可为这种新技术的研发决策提供支持依据。研究发现,干细胞技术近年来发展迅速,美国和中国对干细胞领域研究资助力度持续加大,美国和日本在干细胞研究领域占据主导地位,目前正处新一轮发展阶段。

关键词:干细胞技术;创新现状;发展趋势;专利分析

中图分类号:Q9;G35 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)23-4553-05

A Study of the Trends of Stem Cell Technology Innovation Based on Patent Analysis*

ZHAO Yun-hua¹, ZHOU Li-juan^{1,2Δ}, ZHANG Xu¹, FU Jun-ying¹, LI Bai-zhi³

(1 Institute of Scientific and Technical Information of China, Beijing, 100038, China;

2 Institute of Scientific and Technical Information of Jilin, Changchun, Jilin, 130033, China;

3 Institute of Frontier Medical Science of Jilin University, Changchun, Jilin, 130021, China)

ABSTRACT: Stem Cells is the world's most popular areas of scientific Research. The paper metrologically analyzes the data of the Stem cell technology patents(1975-2013)collected worldwide by the Derwent Innovation Index database, and investigates the variation of the annual patent amount in the period, the patent amount of each major country, the key techniques of the patents, and the patent amount of each major enterprise, and finally, elaborates the innovation status and development trends of the Stem Cells technology, the performance superiority of which is obviously emerging. The results of the study can provide the support and basis for decision on the new technology research. After analysis, the author finds out that Stem Cell Technology develops swiftly in recent years, US and China had invested a large amount of money on stem cells, US and Japan played a dominant role on stem cells, and enters a new stage of growth.

Key words: Stem cell technology; Innovation status; Development trends; Patent analysis

Chinese Library Classification(CLC): Q9; G35 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)23-4553-05

前言

干细胞(Stem Cells)是一类具有自我更新和分化潜能的细胞,可以作为肿瘤、移植和心血管疾病及其他人类疾病资源的研究或治疗,干细胞在生命科学、新药试验和疾病研究这三大领域中具有的巨大研究和应用价值,现已广泛应用于医药再生细胞替代治疗和药物筛选等研究领域^[1],成为世界关注的焦点。

干细胞技术是当今生命科学最受关注的技术领域之一。早在 20 世纪 60 年代,科学家们就开始对干细胞进行研究。1981 年,英国科学家 Evans 和 Kaufman 及美国科学家 Martin 等人就培养出鼠胚胎干细胞株;1998 年,美国科学家 Thomson 培养

出世界上第一个人类胚胎干细胞株;随着世界上各国对干细胞的重视,投入加大,之后干细胞研究又多次入选 Science 杂志,体现了干细胞技术在生命科学领域的前沿性。2006 年,日本京都大学山中伸弥教授 Yamanaka Shinya 实验室小组首次向小鼠皮肤成纤维细胞中稳定转染了 4 种基因,使其成功重编程产生了类似胚胎干细胞的诱导性多能干细胞(iPS 细胞)^[2],并在世界著名学术杂志《Cell》上首次报道,这些细胞和人胚胎干细胞有着相似的全能性。2007 年,Yamanaka Shinya 实验室^[3]与美国威斯康星大学的 Thomson 实验室^[4]同时报导了人体细胞成功重编程的 iPS 细胞,从而为干细胞的研究与应用开辟了一个全

* 基金项目:北京市科委软课题"干细胞技术领域全球产业与创新资源调查研究"(Z131108001613087)

作者简介:赵蕴华(1967-),女,硕士,副研究馆员,主要研究方向:重点科技领域分析,科技情报研究,E-mail: zhaoyh@istic.ac.cn

Δ 通讯作者:周立娟,E-mail: zhoulj@istic.ac.cn

(收稿日期:2014-04-02 接受日期:2014-04-25)

新的领域。2013年,美国哥伦比亚大学医学研究中心的科学家首次成功地将人体干细胞转化成了功能性的肺细胞和呼吸道细胞,大大的推动了再生医学的发展。干细胞技术的应用,无论在药物研发^[5]、疾病治疗和再生医学等领域^[6]的潜力而得到国际高度重视,掀起了干细胞研究新的热潮。

中国对干细胞技术领域的研究非常重视,《国家中长期科学和技术发展规划纲要(2006--2020)》中明确提出,"基于干细胞的人体组织工程技术"将成为未来15年中国前沿技术的重点研究领域^[7],包括干细胞临床基础研究,植物细胞全能性与器官发生等方面的研究,尤其在伦理学方面中国对干细胞技术的研究有很好的支持度^[8,9],中国目前在干细胞的基础性研究、移植和脐带血临床应用方面,处于世界上的相对领先地位,并发挥着重要作用^[10-13]。目前,正在广泛开展试验性干细胞治疗疾病的有脊损伤、脑卒中、大脑损伤和大脑性麻痹等^[14-17],使得干细胞研究成为中国与世界各国最为接近的研究领域和产业发展领域^[18],为了更清楚地了解当今世界干细胞研究热点领域和未来的发展方向,本文基于专利分析方法研究了全球干细胞技术的创新发展趋势,专利在一定程度上反映目前研究的重点领域、技术的发展状况及未来趋势^[19],以期对相关干细胞研究开发决策提供支持和依据。

1 数据来源与分析方法

1.1 数据来源

本研究数据来源以美国科学情报研究所(ISI)出版的 Derwent Innovation Index(DII)数据库为数据来源,利用主题词检索的方法,检索并下载了1975-2013年期间世界34个国家、地区和知识产权组织公布的干细胞技术专利,共计11,801件。检索策略如下所示:

TS;Ts= ("stem cell" or "stem cells" or "reprogramming somatic cell" or "reprogramming somatic cells" or "Somatic Cell Nuclear Transfer" or "pluripotent stem" or "totipotent cell" or "totipotent cells" or "pluripotent cell" or "pluripotent cells" or "multipotent cell" or "multipotent cells" or "progenitor cell" or "progenitor cells" or "precursor cell" or "precursor cells" or "embryonic germ cell" or "embryonic germ cells" or "Primordial germ cell" or "Primordial germ cells" or "somatic cell nuclear transplant")。

1.2 研究方法

对检索结果的标题、摘要、申请人、申请日、以及专利分类号等必要的字段进行了保存和数据加工。利用 Thomson Data Analyzer 分析软件对其进行数据清洗整理、数据挖掘和可视化分析。数据下载截止日期是2013年6月30日。由于专利从申请到公开一般需要十几个月的时间,因此2012-1013年的数据仅供参考。

2 结果与讨论

下面分别对1975-2013年世界干细胞技术专利的年度分布、地区分布、研发重点分布、企业分布等情况进行分析。

2.1 专利的年度分布

截止至2013年6月,共检索得到11,801件干细胞技术专

利。如图1所示,从1975年开始,出现了全球第一件干细胞相关的专利申请,直至1992年专利数量一直处于较低水平,这是干细胞领域研究的萌芽阶段;1993-2000年,全世界的干细胞专利数量有了较快速稳定增长;2001-2006年出现了一个增长平台期,但其每年专利申请数量维持在900件左右的较高水平。因此,从1993年到2006年全世界干细胞技术专利处在稳定增长阶段;随后,从2007年开始,专利申请呈现快速增长的趋势,并于2010年达到峰值2,174件,这充分表明了干细胞技术具有的巨大科学价值和商业价值,得到世界各国的政府、研究机构和企业等认可和关注。

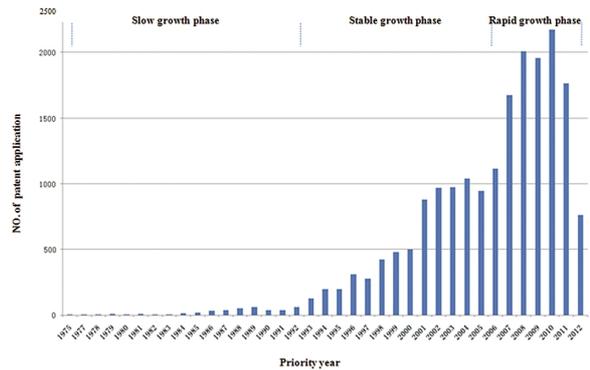


图1 干细胞技术领域相关专利的逐年申请情况

Fig.1 Stem cell technology related patents of yearly applications in the field

2.2 专利的地区分布

图2中可看到:发达国家引领世界干细胞技术领域的研究进展,尤其美国的专利数量远远超越其他国家,占到世界总量的43.6%,排名第一位。虽然美国联邦政府对干细胞研究投入有所限制,但是有当地政府和私人资金的大力支持,及美国联邦资助的干细胞研究的限制不严格,所以美国这方面的研究依然是领导者。日本、中国、韩国和加拿大排在前二至五位,日本在干细胞技术研究投入较大,也取得了丰硕的成果。韩国这个新兴工业化经济体投入大量的科研经费,并取得了显著成绩;中国由于政府对干细胞研究的一贯积极支持态度,其专利数量处于世界前列。

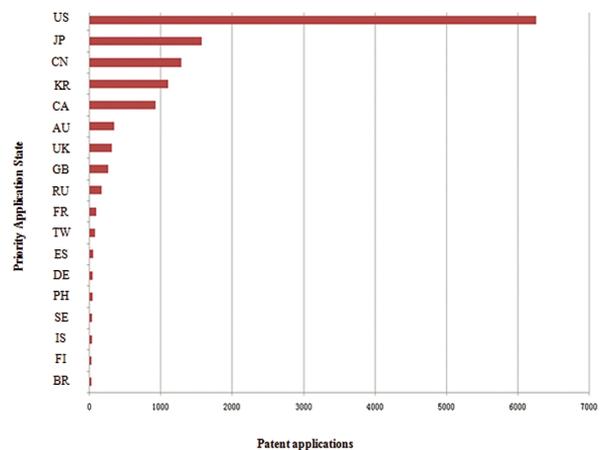


图2 干细胞技术专利优先权国家排名情况

Fig.2 Stem cell technology patent priority national ranking

2.3 专利的研发重点分布

专利分类反映了专利申请的内容特征。通过对干细胞技术专利数据的国际专利分类(IPC)分类号进行统计分析,可以帮助识别世界干细胞技术的研发重点。由于一件专利可归属于不同IPC类别,因此根据IPC分类号统计的专利总量会超过实际专利总量。表1显示了干细胞技术领域排名前10位的技术类别(IPC小类)。从全球来看,干细胞技术研发主要集中在动物细胞或组织的未分化细胞(C12N-005/06)、人类的细胞或组织的未分化细胞(C12N-005/08)、未分化的人类、动物或植物细胞(C12N-005/00)、含有来源于哺乳动物或鸟类的材料(A61K-035/12)等方向。其中动物细胞或组织的未分化细胞(C12N-005/06)、人类的细胞或组织的未分化细胞

(C12N-005/08)、未分化的人类、动物或植物细胞(C12N-005/00)的专利申请量明显高于其它类别,是干细胞技术最为重要的研发方向。

主要的专利技术集中在美、日、加、中、韩和澳大利亚等国。美国在干细胞技术的各个领域都处在绝对优势的地位;日本在肿瘤学和细胞生物学领域比较领先;加拿大申请的干细胞技术专利则主要集中在肿瘤学和移植学领域;中国和韩国比较相似,更加关注肿瘤学、细胞生物学及移植学等领域的干细胞技术开发;欧洲国家在干细胞技术创新方面的整体研发实力落后于北美、亚洲和澳洲地区,从图3可以看出,肿瘤学和移植学是其干细胞技术的主要攻克领域。

表1 干细胞技术专利前10位IPC小类专利数量及分类注释

Table 1 Stem cell technology patents before 10 patent number and classification of IPC Class Notes

序号 NO	IPC 小组 IPC Team	专利数量(件) Patent Quantity	中文注释 Chinese Notes
1	C12N-005/06	2391	动物细胞或组织的未分化细胞,如细胞系;组织;它们的培养或维持;其培养基 Undifferentiated cells or tissues of an animal cell, such as cell lines; tissue; or maintain their culture; its medium
2	C12N-005/08	2104	人类的细胞或组织的未分化细胞,如细胞系;组织;它们的培养或维持;其培养基 Undifferentiated cells or tissues of human cells, such as cell lines; tissue; or maintain their culture; its medium
3	C12N-005/00	1857	未分化的人类、动物或植物细胞,如细胞系;组织;它们的培养或维持;其培养基 Undifferentiated human, animal or plant cells, such as cell lines; tissue; or maintain their culture; its medium
4	A61K-035/12	1604	含有来源于哺乳动物或鸟类的材料或其与不明结构之反应产物的医用配制品 Containing material derived from the reaction product of a mammal or bird, or a structure with medical preparations unknown
5	C12N-005/10	1551	经引入外来遗传材料而修饰的未分化的人类、动物或植物细胞,如病毒转化的细胞;它们的培养或维持;其培养基 The introduction of foreign genetic material modified undifferentiated human, animal or plant cells, such as virus-transformed cells; or maintain their culture; its medium
6	C12N-005/02	1378	未分化的人类、动物或植物单细胞或悬浮细胞的增殖;它的维持;其培养基 Suspension of single cells or proliferation of human undifferentiated cells, animals or plants; maintain it; the medium
7	C12N-015/09	1367	突变或遗传工程;遗传工程涉及的DNA重组技术 Mutation or genetic engineering; genetic engineering involving recombinant DNA technology
8	A61P-035/00	1304	抗肿瘤药物 Antineoplastic
9	C12N-005/071	1218	脊柱动物细胞或组织 Animal cells or tissues of the spine
10	A61K-048/00	1190	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 Into living cells containing genetic material to treat genetic diseases of the pharmaceutical formulation; gene therapy

2.4 专利的主要申请机构

表2是全球干细胞技术专利申请量排名前20位的申请机构,从统计结果中可以看出,申请数量排名第一的是美国加州大学(California University),其专利申请量达到141件;其次为日本京都大学,其专利申请量也达到98件;排名第三位的是美国国家卫生研究院(Nat Health Research Institutes)。20所居世

界前列的研究机构中,有12家机构属于大学或科研院所,前5个主要机构有4家非企业,研究表明干细胞技术仍处于实验室为基础的研究。前20名的机构在美国共有14个机构,并在美国5所高等机构拥有所有3个机构。有3个机构在日本,英国,韩国和中国已经进入前20名的机构。显示,美国是处在干细胞研究的世界领先地位。

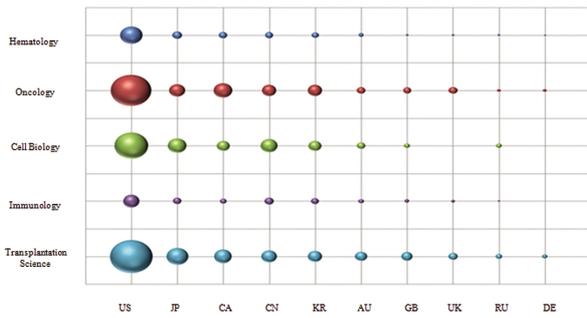


图 3 干细胞技术领域的主要国家分布

Fig.3 Stem cell technology major distribution areas

3 结论

通过对 1975-2013 年世界干细胞技术专利的分析发现, 2001 年干细胞相关专利数量呈现快速增长趋势, 申请数量出现了井喷式的增长, 进入快速发展阶段, 在 2010 年达到高峰。可见世界各国积极投身干细胞技术的研发热潮中来, 其中美国尤为突出。

美国政府及企业在干细胞技术领域进行了持续多年的投入, 使得美国在干细胞技术领域拥有统治地位, 研发实力最强, 专利申请量遥遥领先于其他国家。在美国, 众多研发机构和公司依托自身的市场大力发展干细胞产业, 技术研发与公司业务紧密相连。

日本在肿瘤学和细胞生物学领域比较领先; 加拿大申请的干细胞技术专利则主要集中在肿瘤学和移植学领域; 中国和韩国比较相似, 更加关注肿瘤学、细胞生物学及移植学等领域的干细胞技术开发; 欧洲国家在干细胞技术创新方面的整体研发实力落后于北美、亚洲和澳洲地区。

中国企业的专利申请数量与国外企业存在明显的差距。企业是最接近市场的创新主体, 中国企业专利数量很少, 布局不充分, 很有可能会导致中国干细胞发展落后于美国、日本、韩国以及其他国家和地区。因此在发展过程中, 中国应该采取措施积极扶持行业龙头企业, 加强基础研究, 提升自主创新能力, 加紧进行专利布局, 增强其国际竞争力, 力争在全球干细胞技术市场占居一席之地。

表 2 全球干细胞技术专利申请量排名前 20 位的机构

Table 2 Top 20 institutions of worldwide stem cell technical patent applications

排名 Ranking	机构名称 Organization Name	专利数量(件) Patent Quantity
1	美国加州大学(California University)	141
2	日本京都大学(Kyoto University)	98
3	美国国家卫生研究院(Nat Health Research Institutes)	97
4	美国麻省总医院(General Hospital Corp)	94
5	日本电学工业公司(OLYMPUS OPTICA CO LTD)	85
6	英国国史克必成公司(葛兰素史克)(Smithkline Beecham)	70
7	日本科技振兴机构(Japan Science And Technology Agency)	67
8	美国马萨诸塞州技术研究院(Massachusetts Institute of Technology)	64
9	美国 Osiris 治疗公司(Osiris Therapeutics, Inc.)	60
10	美国约翰霍普金斯大学(Hopkins Johns University)	56
11	美国德州大学系统(University of Texas System)	54
12	中国浙江大学(Zhejiang University)	54
13	美国哥伦比亚大学(Columbia University)	53
14	韩国汉城大学(Seoul National University)	50
15	美国哈佛大学(Harvard University)	49
16	美国人类基因组科学有限公司(Human Genome Sciences Limited)	49
17	美国杰龙公司(Geron Corporation)	47
18	美国威斯康星校友研究基金会(Wisconsin Alumni Research Foundation)	47
19	美国密歇根大学(Michigan University)	42
20	美国先进细胞技术公司(Advanced Cell Technology, Inc.)	40

参考文献(References)

[1] 朱宛宛, 于洋, 周琪, 等. 国际新格局下的干细胞研究发展与展望[J]. 中国科学院院刊, 2009, 24(3): 284-289

Zhu Wan-wan, Yu Yang, Zhou Qi, et al. The development and expectation of stem cell research with new pattern[J]. Bulletin Of The Chinese Academy Of Sciences, 2009, 24(3): 284-289

- [2] 刘菲菲, 侯宗柳. 诱导性多潜能干细胞的研究进展及应用前景[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(1): 149-154
Liu Fei-fei, Hou Zong-liu. Research progress and application prospect of induced pluripotent stem cells[J]. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research, 2014, 18(1): 149-154
- [3] Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors [J]. Cell, 2007, 131(05): 861-872
- [4] Yu Jun-ying, Maxim A Vodyanik, Kim Smuga-Otto, et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells [J]. Science, 2007, 318(5858): 1917-1920
- [5] Inoue H, Yamanaka S. The use of induced pluripotent stem cells in drug development[J]. Clin Pharmacol Ther, 2011, 89(5): 655-661
- [6] Wu SM, Hochedlinger K. Harnessing the potential of induced pluripotent stem cells for regenerative medicine [J]. Nat Cell Biol, 2011, 13(5): 497-505
- [7] 王敏, 林杰, 孙长凯, 等. 诱导性多能干细胞及其转化医学的信息分析[J]. 基础医学与临床, 2013, 33(12): 1554-1559
Wang Min, Lin Jie, Sun Chang-kai, et al. Information analysis of iPSCs and its translational medicine [J]. Basic&Clinical Medicine, 2013, 33(12): 1554-1559
- [8] Rosemann A. Modalities of value, exchange, solidarity: the social life of stem cells in China[J]. New Genetics and Society, 2011, 30(2 SI): 181-192
- [9] Tang PH. Controversy on adult stem-cell plasticity and rules governing the use of fetal tissue in China[J]. Journal Of Laboratory and Clinical Medicine, 2004, 143(4): 199-200
- [10] Salter B, Cooper M, Dickins A. China and the global stem cell bioeconomy: an emerging political strategy [J]. Regenerative Medicine, 2006, 1(5): 671-683
- [11] Qiu J. Injection of hope through China's stem-cell therapies [J]. Lancet Neurology, 2008, 7(2): 122-123
- [12] Liao LM, Zhao RC. An overview of stem cell-based clinical trials in China[J]. Stem Cells and Development, 2008, 17(4): 613-618
- [13] Dai JW, Gao SR. Stem cell research is coming of age in China[J]. Journal of Genetics And Genomics, 2010, 37(7): 413-413
- [14] Saltce B, Cooper M, Dickins A, 等. 英中印三国的干细胞战略[J]. 生物技术世界, 2007, 1(2): 78-83
Saltce B, Cooper M, Dickins A, et al. Britain and India stem cell strategy[J]. Biotech World, 2007, 1(2): 78-83
- [15] Pan FH, Ding Xin-sheng, Ding Hai-xia, et al. Stem cell transplantation for treatment of cerebral ischemia in rats Effects of human umbilical cord blood stem cells and human neural stem cells [J]. Neural Regeneration Research, 2010, 5(7): 485-490
- [16] Thomas KE, Moon LDF. Will stem cell therapies be safe and effective for treating spinal cord injuries? [J]. British Medical Bulletin, 2011, 98(1): 127-142
- [17] Jiao JW. Embryonic and adult neural stem cell research in China[J]. Science China-Life Sciences, 2010, 53(3): 338-341
- [18] 陈涛, 钱万强. 国内外干细胞研究和产业发展态势分析[J]. 中国科技论坛, 2011, 10(10): 150-153, 160
Chen Tao, Qian Wan-qiang. Comparative analysis of stem cell research and industry development between china and foreign countries[J]. Forum Sci Technol China, 2011, 10(10): 150-153, 160
- [19] 陈燕, 黄迎燕, 方建国. 专利信息采集与分析 [M]. 北京: 清华大学出版社, 2007: 23
Chen Yan, Huang Ying-yan, Fang Jian-guo. Collection and Analysis of Patent Information [M]. Beijing: Tsinghua University Press, 2007: 23

(上接第 4549 页)

- Gong Yao-xian, Editor. Chinese Modified Wechsler Adult Intelligence Scale [M]. The First Edition. Changsha: Hunan Map Press, 1992
- [11] 龚耀先主编. 中国修订韦氏成人记忆量表. 第一版. 长沙: 湖南地图出版社, 1992 年
Gong Yao-xian, Editor. Chinese Modified Wechsler Adult Memory Scale[M]. The First Edition. Changsha: Hunan Map Press, 1992
- [12] 倪宗瓚主编. 医学统计学. 第一版. 北京: 高等教育出版社, 2008: 230-239
Ni Zong-zan. Editor. Medical Statistics [M]. The First Edition. Beijing: Higher Education Press, 2008: 230-239
- [13] Rasmussen LS, Siersma VD, the ISPOCD group. Postoperative cognitive dysfunction: true deterioration versus random variation[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2004, 48(9): 1137-1143
- [14] Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction[J]. Lancet, 1998, 351(9106): 857-861
- [15] 王春燕, 吴新民. 全身麻醉术后对中老年病人认知功能的影响. 中华麻醉学杂志, 2002, 22(6): 332-335
Wang Chun-yan, Wu Xin-min. Effect in middle and old-age patients After General Anesthesia[J]. Chin J Anesthesiol, 2002, 22(6): 332-335
- [16] Newnan SP. Analysis and interpretation of neuropsychologic tests in cardiac surgery[J]. Ann Thorac Surg, 1995, 59: 1351-1355
- [17] 郭安梅. 不同神经心理学测验评估术后认知功能变化的重测信度分析. 中国现代医学杂志, 2010, 20(15): 2315-2317
Guo An-mei. Analysis of test-retest reliability of different neuropsychological tests in assessing postoperative cognitive function change [J]. China Journal of Modern Medicine, 2010, 20(15): 2315-2317
- [18] 郭安梅, 张素芹, 郭素香, 等. 小手术青年患者围手术期认知功能的变化. 现代生物医学进展, 2010, 10(19): 3678-3681
Guo An-mei, Zhang Su-qin, Guo Su-xiang, et al. Perioperative cognitive function change in young patients undergoing minor surgery [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2010, 10(19): 3678-3681
- [19] 谭刚, 郭向阳, 罗爱伦. 评价手术后病人神经心理改变时值得注意的几个问题[J]. 中华麻醉学杂志, 2004, 24(6): 477-479
Tan Gang, Guo Xiang-yang, Luo Ai-lun. Issues needed to be paid more attention in assessing neuropsychological change in patients after operation[J]. Chin J Anesthesiol, 2004, 24(6): 477-479
- [20] Hanning CD. Postoperative cognitive dysfunction [J]. British Journal of Anaesthesia, 2005, 95(1): 82-87
- [21] Newman S, Stygal J, Hirani S, et al. Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review [J]. Anaesthesiology, 2007, 106(3): 572-590