

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.08.034

基于专利计量分析的抗 HIV 药物发展趋势研究 *

张 婷 贾晓峰

(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:近年来,艾滋病感染人数急剧增加,已成为威胁人类健康的重大疾病。为了对抗 HIV 药物的研究现状和发展趋势进行深入分析,本文通过在 Derwent Innovations Index 数据库中检索 2006-2012 年的抗 HIV 药物专利。对采集的专利信息用 TDA 软件进行数据清洗,利用专利计量分析方法,借助可视化的分析工具,从专利申请数量、优先权国、专利技术机构和专利技术领域等方面进行分析。研究发现近几年抗 HIV 药物专利申请数量较为平稳;专利申请主要集中在美国、加拿大和中国;抗 HIV 药物的技术领域主要集中在天然产物、发酵工业和杂环化合物等方面。美国在专利申请数量方面远远领先于其他国家,足以见美国在抗 HIV 药物研发的活跃和强劲的技术实力。我国虽然在专利申请数量方面具有一定优势,但是与国外相比仍有较大差距。

关键词:抗 HIV 药物;专利;计量分析;发展趋势

中图分类号:G306 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)08-1540-07

Study on Development Trends of Anti-HIV Drugs Based on Patentometric Analysis*

ZHANG Ting, JIA Xiao-feng

(Institute of Medical Information & Medical Library, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing, 100020, China)

ABSTRACT: In recent years, there is a sharp increase in the number of HIV infections, which have become a major threat to human health diseases. In order to research deeply the status and development trends of anti-HIV drugs, we retrieved the anti-HIV drugs' patents in the Derwent Innovations Index, and used the TDA to cleaning the data. We used the method of patentometrics by visual analysis tools to analyze patent literatures of anti-HIV drugs on number of patent application quantity, priority countries, patent assignees and technical fields. After analyzing and processing, we found that the number of anti-HIV drugs' patent applications is relatively stable in recent years; patent applications are mainly in the United States, Canada and China; technical fields of anti-HIV drugs are mainly concentrated in natural products, fermentation industry and heterocyclic compounds. The number of patent applications in the United States is far ahead of other countries, owing strong technical strength. Although China has certain advantages in the number of patent applications, there is still a wide gap as compared with foreign countries.

Key words: Anti-HIV drugs; Patent; Quantitative analysis; Development trends

Chinese Library Classification(CLC): G306 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)08-1540-07

前言

艾滋病又称获得性免疫缺陷综合征 (acquired immunodeficiency syndrome, AIDS), 是由人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染人体淋巴细胞所导致的传染性疾病^[1]。自 1981 年美国发现和报告获得性免疫缺陷综合征 (AIDS) 患者以来, 人类免疫缺陷病毒 (HIV) 在全球范围内快速传播, 已有 2200 万人因艾滋病死亡, 艾滋病已成为当今世界造成人类死亡的第四大疾病^[2]。近年来, 艾滋病感染人数急剧增加, 且呈现逐年上升的严峻形势。目前抗 HIV 药物是世界药物

研究领域的热点, 因其需要的特殊性和紧迫性已被美国 FDA 作为加速批准的药物^[3]。尽管在抗 HIV 药物研发上已经取得了一定的成绩, 但是现有的抗 HIV 药物存在毒副作用大、口服利用度低、成本高等缺点, 因此寻找新的高效低毒的抗 HIV 药物是当务之急。本研究利用专利计量分析方法, 从专利申请数量、优先权国、专利技术机构和专利技术领域等方面, 探讨分析抗 HIV 药物的研究现状和发展趋势。

1 数据来源与分析方法

数据来源于 Derwent Innovations Index (DII) 专利数据库。

* 基金项目: 协和青年基金资助和中央高校基本科研业务费专项 " 基于专利分析的制药技术领域发展趋势研究 " (3332013151)

作者简介: 张婷 (1983-), 女, 理学博士, 助研, 主要研究方向: 医药专利预警技术研究, 药品专利计量分析,

基于专利分析的重点技术趋势预测, 电话: 010-52328704, E-mail: brendatingting@126.com

(收稿日期: 2014-06-20 接受日期: 2014-07-15)

该数据库将原来的德温特世界专利索引 (Derwent World Patents Index, 简称 WPI) 与专利引文索引 (Patents Citation Index, 简称 PCI) 加以整合, 它收录的信息涵盖全球 40 多个国家与地区的专利机构的专利信息, 它是世界上国际专利信息收录最全面的数据库之一, 包括 1000 多万条的基本专利和 2000 多万条的专利情报^[9]。数据检索及下载时间是 2013 年 7 月 15 日, 对时间范围在 2006-2012 年的抗 HIV 药物专利进行检索, 得到相关专利 4635 件。

2 结果与分析

2.1 专利逐年申请量分析

从图 1 可见, 从 2006-2012 年专利申请量波动不大, 总体上较为平稳, 保持在年申请量 1000 件左右。由于专利文献从申请到公开需要一段时间的滞后期, 2011 年度和 2012 年度的专利量仅供参考, 不代表最终趋势。

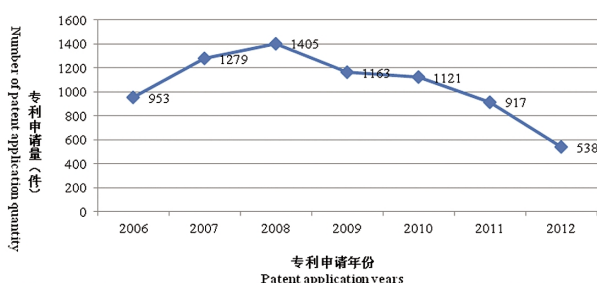


图 1 2006-2012 年抗 HIV 药物专利逐年申请量变化情况

Fig.1 Annual changes patent application of anti-HIV drugs from 2006 to 2012

2.2 专利申请人数量分析

由图 2 可见, 专利申请人数量与专利申请量的变化趋势基本保持一致, 呈现比较平稳的发展态势, 每年的申请人数保持在 2000 人左右。

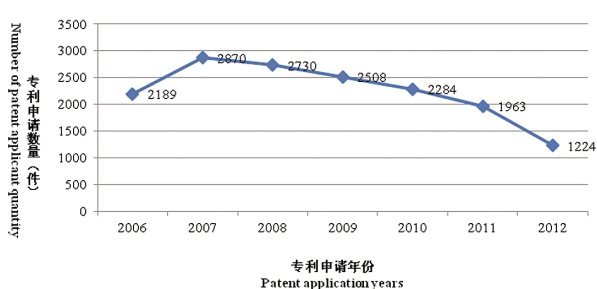


图 2 2006-2012 年抗 HIV 药物专利申请人数量变化情况

Fig.2 Quantity changes of patent applicants related to anti-HIV drugs from 2006 to 2012

2.3 专利优先权国家情况

2.3.1 总体情况分析 在专利优先权所属国家分布中, 排名前三位的分别是美国 (US)、加拿大 (CA) 和中国 (CN)。排名第一的美国专利数量为 2117 件, 占抗 HIV 药物专利总量的 45.67%; 加拿大专利排名第二, 约 1257 件, 占总量的 27.12%; 中国专利排名第三, 约 881 件, 占总量的 19.01%。其后依次为

欧洲专利局 (EP)、韩国 (KR)、日本 (JP)、英国 (GB)、WOUS、澳大利亚 (AU) 和德国 (DE), 均不足总量的 10%。只有美国和加拿大在 2006-2012 年专利申请数量均超过了 1000 件, 远远领先于其他国家。美国的专利数量是排名第二位的加拿大专利数量的 1.67 倍, 领先优势十分明显, 足以见美国在抗 HIV 药物研发的活跃和强劲的技术实力。我国虽排名第三位, 但专利数量占美国和加拿大专利数量的百分比分别为 41.62% 和 70.09%, 与发达国家相比仍然存在着较大差距。

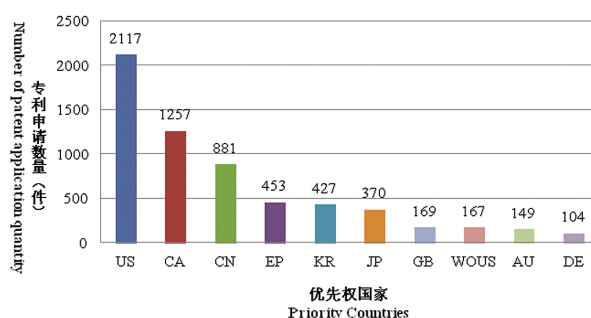


图 3 专利优先权国家排名前十位国家专利数量情况

Fig.3 Top 10 priority countries that receiving patent applications and the patent application quantity

2.3.2 逐年申请情况 图 4 是排名前十位的优先权国家 2006-2012 年专利逐年申请量, 可以看出美国和加拿大的优势地位非常明显。这两个国家不仅在专利申请总量具有明显的优势, 同时专利年申请量也处于绝对的领先地位。美国的专利总量和专利年申请量均是处于世界第一位, 明显领先于排在第二位的加拿大, 年申请量在 500-800 件之间, 发展比较稳定, 充分体现了美国雄厚的研究实力。

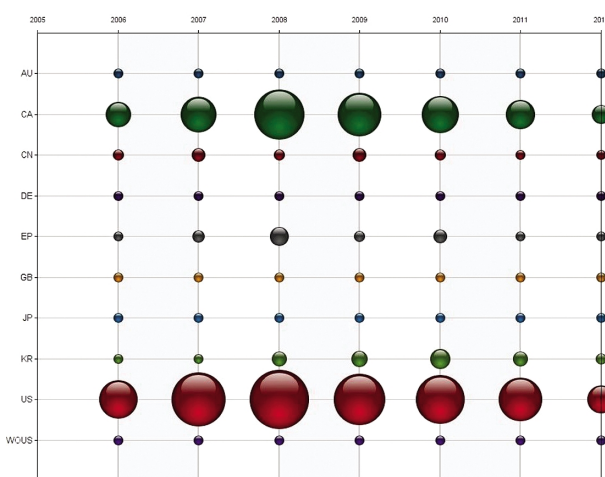


图 4 抗 HIV 药物专利前十位优先权国家的逐年申请情况

Fig.4 Annual application quantity of top 10 patent priority rights countries of anti-HIV drugs

2.4 专利申请技术领域

2.4.1 德温特分类代码分析 通过揭示抗 HIV 药物的具体技术分类, 以识别其研究领域分布情况, 从而掌握抗 HIV 药物的技术现状。对德温特分类代码进行分析, 从表 1 可以看出, 排在

前三位的分别是 B04、D16 和 B02,在前十位中占据绝对优势,其专利数量均超过了 1000 件。由此表明,抗 HIV 药物的研究在这三个领域投入较多。

B04 和 D16 的含义分别是 "天然产物和聚合物" 和 "发酵工业",代表了抗 HIV 药物的来源。这表明抗 HIV 药物主要是来源于天然产物和微生物发酵工业,这也是目前很多药物的研究方向。天然产物来源丰富,含有结构多样的化合物,能够为抗 HIV 药物提供新颖的化学结构类型^[5-9];而微生物发酵则由于其特定的代谢途径可以得到高效专一的产物,提高最终的产率,加快新药发现的进程^[10-13]。从天然产物中获取以及微生物的

发酵技术是未来抗 HIV 药物发展的重要方向。

B02 的含义是 "稠合杂环化合物",代表了抗 HIV 药物的结构类型。稠合杂环化合物是指苯环与杂环稠合或杂环与杂环稠合在一起的化合物,常见的有喹啉、吲哚和嘌呤^[14]。稠合杂环化合物是抗 HIV 药物重要的化学结构类型^[15-20],这提示我们对已有的稠合杂环化合物进行结构改造和修饰是发现抗 HIV 药物的一个重要途径。

通过以上分析可以看出,抗 HIV 药物的研究热点主要集中在杂环化合物、天然产物以及微生物发酵技术。

表 1 抗 HIV 药物专利前十位的德温特分类代码
Table 1 Top 10 patent derwent classifications of anti-HIV drugs

德温特分类	中文含义	英文注释	专利数量
DC	Chinese meanings	Meanings	Patent Quantity
B04	天然产物和聚合物	Natural products and polymers	1969
D16	发酵工业	Fermentation industry	1367
B02	稠合杂环化合物	Fusedring heterocyclics	1354
B03	其他杂环化合物	Other heterocyclics	924
B05	其他有机物 - 芳香族,脂肪族,有机金属元素	Other organics-aromatics, aliphatic, organo-metallics	634
A96	医疗,牙科,兽医,化妆品	Medical, dental, veterinary, cosmetic	481
B07	普通药 - 片剂,配药,导管	General-tablets, dispensers, catheters	405
D13	其他食品材料 and 治疗方法	Other foodstuffs and treatment	223
C06	生物技术 - 包括植物遗传学和兽用疫苗	Biotechnology-including plant genetics and veterinary vaccines	163
C02	杂环	Heterocyclic	157

对排名前三位国家的德温特分类代码分别进行分析,以识别各国的研究重点。从表 2 可以看出,美国和中国排名第一的都是 B04(天然产物和聚合物),加拿大排名第一的是 B02(稠合杂环化合物)。同时也可看出,美国、加拿大和中国研究排在前三位的都是 B04、B02 和 D16,可见三个国家的研究重点是相同的。需要注意的是,美国和加拿大在这三个领域的专利数量差别不是很大;而中国只在 B04 拥有较多的专利数量,远远

大于其他领域的专利数量,说明中国的研究重点主要放在 B04,在其他方面的研究力量比较薄弱,只在很小的领域有比较突出的成就。这与我国有着丰富的中草药资源有着密切关系,天然产物是药物发现的一个重要来源,天然产物有着丰富的化学结构类型和多样的药理活性,充分利用我国的资源优势发现新药是我国新药研发的重要方向。

表 2 专利优先权排名前 3 位的国家其不同技术领域的专利申请量(DC)
Table 2 Patent quantity of derwent classifications in top 3 priority countries(DC)

美国(US)		加拿大(CA)		中国(CN)	
德温特分类	专利数量	德温特分类	专利数量	德温特分类	专利数量
DC	Patent Quantity	DC	Patent Quantity	DC	Patent Quantity
B04	901	B02	509	B04	471
B02	786	B04	477	B02	195
D16	767	D16	403	D16	157
B03	508	B03	295	B03	147
B05	327	B05	187	B07	137
A96	241	A96	147	A96	124
B07	169	B07	96	B05	123
C06	104	C02	68	D13	24
C02	101	C06	61	C06	15
D13	39	D13	28	C02	12

2.4.2 德温特手工代码分析 德温特手工代码(Derwent Manual Code,简称 MC),又称指南代码,比德温特分类代码更为详细,相当于广义的叙词表,根据专利文献的文摘和全文对发明的应用和发明的重要特点进行独家标引。主要是能提高检索的全面性和准确性,非常适应于科研人员的习惯和应用^[2]。为进一步了解抗 HIV 药物的特点,本研究又对德温特手工代码进行了分析,以此找出抗 HIV 药物的研发重点。

表 3 是排名前十位的德温特手工代码,其中超过 1000 件专利的手工代码有 5 个,分别是:B14-A02B1(逆转录病毒)、

B14-H01(抗癌)、B14-A02(抗病毒)、B14-C03(抗炎)和 B14-G01B(免疫刺激剂)。抗 HIV 药物专利最多的是针对逆转录病毒,有 2134 件;其余则是针对并发症的研究。其并发症包括^[2]:出现机会性感染和各种肿瘤;持续性全身淋巴结肿大,免疫功能低下和 HIV 嗜神经细胞;出现多种神经系统损害;长期发热、腹泻和消瘦等。从德温特手工代码的分析可以看出,在并发症的治疗方面以抗癌最多。有效控制并发症是延长生命、降低病死率的重要环节。因此,针对 HIV 并发症的研究也是抗 HIV 药物需要重点关注的方面。

表 3 抗 HIV 药物专利前十位的德温特手工代码
Table 3 Top 10 patent derwent manual code of anti-HIV drugs

手工代码 MC	中文含义 Chinese Meanings	英文注释 Meanings	专利数量 Patent Quantity
B14-A02B1	逆转录病毒	RETROVIRUS	2134
B14-H01	抗癌	ANTICANCER	1506
B14-A02	抗病毒	ANTIVIRAL	1315
B14-C03	抗炎	ANTIINFLAMMATORY	1237
B14-G01B	免疫刺激剂	AIDS TREATMENT	1206
B14-K01	呼吸系统活动	RESPIRATORY ACTIVE	952
B14-N17	皮肤治疗	SKIN TREATMENT	933
B14-A01	抗菌	ANTIBACTERIAL	894
B14-N16	脑和脊髓	BRAIN AND SPINAL CORD	886
B14-S04	糖尿病	DIABETES	878

表 4 专利优先权排名前 3 位的国家其不同技术领域的专利申请量(MC)
Table 4 Top 3 patent derwent manual code of anti-HIV drugs(MC)

美国(US)		加拿大(CA)		中国(CN)	
手工代码 MC	专利数量 Patent Quantity	手工代码 MC	专利数量 Patent Quantity	手工代码 MC	专利数量 Patent Quantity
B14-A02B1	1033	B14-A02B1	572	B14-A02B1	544
B14-H01	815	B14-H01	567	B14-G01B	360
B14-C03	736	B14-C03	511	B04-A10	214
B14-A02	714	B14-A02	462	B04-A09	170
B14-N17	571	B14-K01	396	B04-A08C2	142
B14-K01	554	B14-N17	396	B14-H01	136
B14-L06	546	B14-S04	377	B14-A02	136
B14-N16	543	B14-S01	368	A12-V01	108
B14-S04	529	B14-N16	367	B14-C03	89
B14-S01	521	B14-J01	359	B14-S18	75

从表 4 可以看出,美国、加拿大和中国排名第一的都是 B14-A02B1(逆转录病毒)。分析三个国家排名前十位的德温特手工代码,可见美国和加拿大的研究重点基本相同,均是 B14(PHARMACEUTICAL ACTIVITIES, 药物活性)的领域,说明美国和加拿大对抗 HIV 药物的研究重点在药物活性;其中只

有一个不同,分别是美国排在第七位的 B14-L06(ANTAGONIST/INHIBITOR/ANTIMETABOLITE, 拮抗剂/抑制剂/抗代谢药)和加拿大排在第十位的 B14-J01(CNS ACTIVE, 中枢神经系统活性),这两个均是针对 HIV 并发症的研究。从表 4 也可以看出,我国与美国和加拿大的研究领域差别较大,美国和

加拿大排在前十位的德温特手工代码均是分布在 B14。而我国的德温特手工代码分布情况则比较分散,有 6 个分布在 B14,3 个分布在 B04 (NATURAL PRODUCTS OR GENETICALLY ENGINEERED, POLYMERS; 天然产物或基因工程, 聚合物), 还有一个分布在 A12 (POLYMER APPLICATIONS, 聚合物的应用)。除了排在第一位与美国和加拿大相同, 是 B14-A02B1 (逆转录病毒), 其他则存在较大差别,6 个不同于美国和加拿大的手工代码分别是: B14-G01B (AIDS TREATMENT, 艾滋病治疗)、B04-A10 (PLANT EXTRACTS, 植物提取物)、B04-A09 (PLANT PARTS, 植物部分)、B04-A08C2 (ANGIOSPERMS, 被子植物)、A12-V01 (MEDICINES, PHARMACEUTICALS, 药剂, 药品) 和 B14-S18 (DRUG COMBINATION, 联合用药)。由此可见, 我国抗 HIV 药物的研究重点很大部分放在天然产物的研究与开发, 这是由于我国拥有丰富的中草药资源。需要注意的是, 美国和加拿大排在前十位的手工代码数量差别不是很大, 说明这两个国家的研究力量分布比较均衡; 而我国只在 B14-A02B1 拥有较多的专利数量, 其他方面的研究力量则比较薄弱, 与美国和加拿大相比还存在很大差距。

2.5 专利申请机构

抗 HIV 药物专利申请数量排名前十位的机构如表 5 所示, 申请的专利数量共 750 件, 占世界该领域专利数量(4635 件)的 16.18%。排名前十位的机构中, 美国有 5 家, 占了一半, 分别为: MSD(默沙东)、BRISTOL-MYERS SQUIBB(百时美施贵宝)、US DEPT HEALTH&HUMAN SERVICES (美国卫生及公共服务部)、TIBOTEC (蒂博泰克公司) 和 JANSSEN(杨森制药), 全球排名第 1 的 MSD 也是美国的公司, 这体现出美国的技术创新非常活跃, 在全球医药市场占据重要地位。这 5 家机构申请专利数量共 384 件, 占世界该领域专利数量(4635 件)

的 8.28%, 占本国申请专利数量(2117 件)的 18.28%, 这说明在美国并不是几个大公司垄断了该领域, 其他公司的研究实力并不逊色; 还需要注意的是 TIBOTEC (蒂博泰克公司) 和 JANSSEN(杨森制药)均是被美国强生公司(Johnson & Johnson)收购, 因此这两家公司的专利均归强生所有。强生对 TIBOTEC 公司的收购就是为了增强其抗病毒领域的实力, 通过收购, 强生公司获得几个处于研发阶段的产品和一个核心技术平台。强生对 JANSSEN 的收购也是为了使业务能力得到加强。可以看出很多制药公司通过收购合并等方式扩大和提高自身在制药领域的影响力和地位。

排名前十位的机构中, 瑞士有 3 家, 分别为: MONDO-BIOTECH LAB AG、NOVARTIS (诺华) 和 F. Hoffmann-La Roche(罗氏)申请专利数量共 214 件, 占世界该领域专利数量(4635 件)的 4.62%。诺华和罗氏是非常知名的医药企业, 在全球医药领域占有非常重要的地位。MONDOBIOTECH LAB AG 是一家药物发现公司, 专注于治疗慢性或危及生命的罕见和被忽视的疾病, 其抗 HIV 药物相关专利数量仅次于美国的默沙东, 在全球排名第二, 具有很大的发展潜力。同时也可看出该公司的研发重点十分明确, 集中于抗 HIV 药物的研发, 使其该领域占据十分重要的地位。英国占了 2 家, 分别为: GLAXO SMITHKLINE(葛兰素史克)和 ASTRAZENECA(阿斯利康), 申请数量 152 件, 占世界该领域专利数量(4635 件)的 3.28%, 占本国申请专利数量(169 件)的 89.94%, 可见英国这两个公司在本国该领域专利申请方面占了很大优势, 具有很强的竞争力。值得注意的是, 排名前 10 位的机构基本都是企业, 体现了国外企业雄厚的研究实力, 这也印证了国外科技创新的主体是企业。

表 5 抗 HIV 药物专利申请数量排名前十位的机构

Table 5 Top 10 patent assignees of patent application quantity of anti-HIV drugs

序号 No.	中文名称 Chinese Name	机构 Patent Assignees	国别 Country	数量 Quantity
1	默沙东	Merck Sharp & Dohme (MSD)	美国(US)	144
2	MONDOBIOTECH LAB AG	MONDOBIOTECH LAB AG	瑞士(CH)	87
3	葛兰素史克	GLAXO SMITHKLINE (GSK)	英国(UK)	79
4	百时美施贵宝公司	BRISTOL-MYERS SQUIBB (BMY)	美国(US)	76
5	阿斯利康	ASTRAZENECA	英国(UK)	73
6	诺华	NOVARTIS	瑞士(CH)	71
7	美国卫生及公共服务部	US DEPT HEALTH&HUMAN SERVICES (HHS)	美国(US)	65
8	罗氏	F. Hoffmann-La Roche	瑞士(CH)	56
9	蒂博泰克公司(被强生收购)	TIBOTEC	美国(US)	51
10	杨森制药公司(被强生收购)	JANSSEN	美国(US)	48

对专利数量排名前十位机构的研究领域进行分析发现, 大多数机构的技术焦点都集中在 B02 (稠合杂环化合物)。除了 B02, 还有一个重点是 B03(其他杂环化合物), 可见杂环化合物

是寻找抗 HIV 药物的一种重要化学结构类型。MONDO-BIOTECH LAB AG 和 HHS 的研究重点是 B04 (天然产物和聚合物) 和 D16 (发酵工业)。这提示天然产物和微生物发酵是

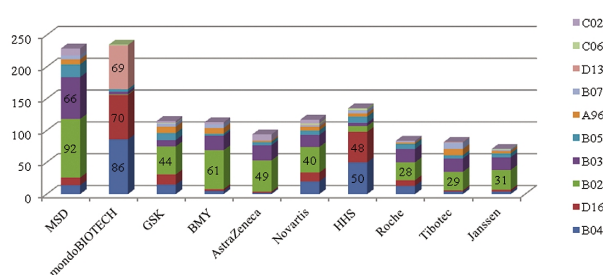


图5 专利数量排名前十位的机构的德温特分类代码分布情况

Fig.5 Top 10 derwent classifications distribution of top 10 patent assignees

发现抗 HIV 药物的重要途径。分析排名前十位机构的德温特分类代码,可以看出这些机构的研究重点差别不大,主要是针对杂环化合物、天然产物和微生物发酵技术的研究。

仅从专利申请数量并不能说明一个公司的技术实力,还要结合其被引频次情况。被引用的频次越高,则说明其重要性越强,该专利越有价值。专利被引频次排名前十位的机构如表 6

所示。MSD 在被引频次依然排在第一位,这充分说明了美国默沙东在抗 HIV 药物方面拥有非常强的技术实力,不仅本身专利数量排名第一,其专利被引用情况依然排在第一位,被引频次 1935 次,这也说明 MSD 拥有较多的重要有价值的专利,在抗 HIV 药物研究方面占据绝对的主导地位。阿斯利康、诺华、百时美施贵宝、葛兰素史克和罗氏公司,在专利数量和被引频次情况均进入了前 10 名,可见其在抗 HIV 药物的研究方面拥有很强的实力。

3 小结

通过对抗 HIV 药物的专利计量分析,我们可以得出以下几个结论:

从发展趋势看,抗 HIV 药物的专利申请量保持稳定,维持在每年 1000 件左右的较高水平,发明和创新十分活跃。

从国家层面看,美国、加拿大和中国的专利数量排在前三位,远远领先于其他国家,在抗 HIV 药物研究领域研发活跃,

表 6 专利被引频次排名前十位的机构

Table 6 The top 10 cited patent assignees

序号 No.	中文名称 Chinese Name	机构 Patent Assignees	国别 Country	被引频次 Citations
1	默沙东	Merck Sharp & Dohme (MSD)	美国(US)	1935
2	阿斯利康	ASTRAZENECA	英国(UK)	1626
3	诺华	NOVARTIS	瑞士(CH)	1330
4	百时美施贵宝	BRISTOL-MYERS SQUIBB(BMY)	美国(US)	1153
5	辉瑞	Pfizer	美国(US)	980
6	葛兰素史克	GLAXO SMITHKLINE (GSK)	英国(UK)	812
7	勃林格殷格翰	BOEHRINGER INGELHEIM	德国(DE)	775
8	顶点医药	VERTEX PHARM	美国(US)	638
9	3M 创新	3MINNOVATIVE PROPERTIES CO	美国(US)	594
10	罗氏	F. Hoffmann-La Roche AG	瑞士(CH)	470

具备较强的实力。

从机构分布看,全球抗 HIV 药物专利申请集中在欧美著名的医药公司,充分说明企业是创新的主体。排名前 10 位的机构中,有 5 家是美国企业,占了一半;被引频次排名前 10 位的机构美国依然有 5 家,占了一半,可以看出美国整体的研究实力很强,不仅专利申请数量很多,且质量很高,有重要价值。需要注意的是我国在专利申请数量排名第 3 位,具有一定优势,但是在排名前 10 位的机构和在被引频次前 10 位的机构中,均没有一家我国机构入围,说明我国与国外相比依然存在很大差距。

从技术发展趋势来看,天然产物和微生物发酵是抗 HIV 药物的重要来源,这也是药物研发的重要方向。传统的合成药

物存在产率低、费用高等诸多缺点,使得抗 HIV 药物的发展面临很多难题。天然产物结构新颖且具有多样的药理活性,是国际药学领域关注的研究方向。药用植物、中草药及海洋生物资源是天然产物的重要来源,尤其是海洋生物资源,因其生活的特殊生态环境,很多海洋生物在生命过程中代谢产生一些结构特殊、生物活性显著的化学物质,且有更大的化学多样性,对人类很多疾病有着很好的疗效。微生物发酵也是抗 HIV 药物的重要来源,可较大幅度地提高疗效,降低毒副作用,是新药发现的重要途径。这些都为抗 HIV 药物带来新的发展前景。

在抗 HIV 药物研究领域,发达国家占据着较大的研究优势和成果,发展中国家的实力还需要加强。我国在该领域专利申请总量具有一定优势,但与发达国家相比仍有较大差距。我

国有着丰富的药用植物资源和海洋生物资源,要充分利用我国的资源优势,加大创新力度,提高我国在药物研发领域的地位。

参考文献(References)

- [1] 王霞, 马洪涛, 温瑞兴. 抗 HIV 药物及其靶点的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(11): 1454-1459
Wang Xia, Ma Hong-tao, Wen Rui-xing. Advance on targets and drugs for anti-HIV [J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2009, 34(11): 1454-1459
- [2] Celia FO, Marta D, Yudith R, et al. Non-induced leukocyte extract reduces HIV replication and TNF secretion[J]. Biochem Biophys Res Comm, 2004, 325(3): 1075-1081
- [3] 毕毅, 徐进宜, 吴晓明. 抗艾滋病药物的研究进展[J]. 中国现代应用药学杂志, 2005, 22(6): 461-465
Bi Yi, Xu Jin-yi, Wu Xiao-ming. The advances of anti-HIV-1 drugs [J]. Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy, 2005, 22 (6): 461-465
- [4] 仇玉芹. 利用德温特创新索引数据库分析研究行业专利[J]. 情报杂志, 2009, 28(6): 35-36
Qiu Yu-qin. Analysing industry patents based on Derwent Innovation Index database[J]. Journal of Intelligence, 2009, 28(6): 35-36
- [5] Vidal V, Poterat O, Louvel S, et al. Library-based discovery and characterization of daphnane diterpenes as potent and selective HIV inhibitors in *Daphne gnidium* [J]. Journal of Natural Products, 2012, 75(3): 414-419
- [6] Duan HQ, Takaishi Y, Imakura Y, et al. Sesquiterpene alkaloids from *Tripterygium hypoglaucum* and *Tripterygium wilfordii*: a new class of potent anti-HIV agents [J]. Journal of Natural Products, 2000, 63(3): 357-361
- [7] Yang SS, Cragg GM, Newman DJ, et al. Natural product-based anti-HIV drug discovery and development facilitated by the NCI developmental therapeutics program [J]. Journal of Natural Products, 2001, 64(4): 554-554
- [8] Singh SB, Ondeyka JG, Schleif WA, et al. Chemistry and structure-activity relationship of HIV-1 integrase inhibitor integracide B and related natural products [J]. Journal of Natural Products, 2003, 66(10): 1338-1344
- [9] Lu ZY, Harper MK, Pond CD, et al. Thiazoline peptides and a tris-phenethyl urea from *Didemnum molle* with anti-HIV activity[J]. Journal of Natural Products, 2012, 75(8): 1436-1440
- [10] Plaza A, Garcia R, Bifulco G, et al. Aetheramides A and B, potent HIV-inhibitory depsipeptides from a *Myxobacterium* of the new genus "Aetherobacter"[J]. Organic Letters, 2012, 14(11): 2854-2857
- [11] Deshmukh L, Schwieters CD, Grishaev A, et al. Structure and dynamics of full-length HIV-1 capsid protein in solution [J]. Journal of the American Chemical Society, 2013, 135(43): 16133-16147
- [12] Herath KB, Jayasuriya H, Bills GF, et al. Isolation, structure, absolute stereochemistry, and HIV-1 integrase inhibitory activity of integrasone, a novel fungal polyketide[J]. Journal of Natural Products, 2004, 67(5): 872-874
- [13] Ma XH, Li LT, Zhu TJ, et al. Phenylspirodrimanones with anti-HIV activity from the sponge-derived fungus *Stachybotrys chartarum* MXH-X73[J]. Journal of Natural Products, 2013, 76(12): 2298-2306
- [14] 邢其毅, 裴伟伟, 徐瑞秋, 等. 基础有机化学 (第三版)[M]. 北京: 高等教育出版社, 2005: 872-873
Xing Qi-yi, Pei Wei-wei, Xu Rui-qiu, et al. Basis of organic chemistry (The Third Edition) [M]. Beijing: Higher Education Press, 2005: 872-873
- [15] Sadagopan R, Krishnaiah Vand Sridhar B. Asymmetric synthesis of the potent HIV-protease inhibitor, nelfinavir [J]. The Journal of Organic Chemistry, 2010, 75(2): 498-501
- [16] Bonini C, Chiumminto L, Bonis MD, et al. Synthesis of new thienyl ring containing HIV-1 protease inhibitors: promising preliminary pharmacological evaluation against recombinant HIV-1 proteases[J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2010, 53(4): 1451-1457
- [17] Blacker AJ, Roy M, Hariharan S, et al. Convenient method for synthesis of N-protected α -amino epoxides: key intermediates for HIV protease inhibitors [J]. Organic Process Research & Development, 2011, 15(2): 331-338
- [18] Lee WG, Gallardo-Macias R, Frey KM, et al. Picomolar inhibitors of HIV reverse transcriptase featuring bicyclic replacement of a cyanovinylphenyl group [J]. Journal of the American Chemical Society, 2013, 135(44): 16705-16713
- [19] Pendri A, Troyer TL, Sofia MJ, et al. Solid phase synthesis of novel pyrrolidinedione analogs as potent HIV-1 integrase inhibitors[J]. ACS Combinatorial Science, 2010, 12(1): 84-90
- [20] Santo RD, Costi R, Roux A, et al. Novel quinolinonyl diketo acid derivatives as HIV-1 integrase inhibitors: design, synthesis, and biological activities[J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2008, 51(15): 4744-4750
- [21] 郑伟. DerwentInnovations Index 数据库的主要特点及其检索方法 [J]. 中国索引, 2009, 7(1): 56-60
Zheng Wei. The main features and retrieval methods of DerwentInnovationsIndex database [J]. Journal of The China Society of Indexers, 2009, 7(1): 56-60
- [22] 谢世平, 张森, 李素香, 等. 艾滋病并发症的治疗现状 [J]. 中医研究, 2007, 20(3): 62-64
Xie Shi-ping, Zhang Miao, Li Su-xiang, et al. The treatment status of AIDS complications [J]. Traditional Chinese Medicinal Research, 2007, 20(3): 62-64

(上接第 1504 页)

- Zeng Lang-qing, Chen Yun-feng, Li Yuan-chao, et al. The advantages of locking plate in treatment of proximal humerus fracture in the biomechanical [J]. Journal of Medical Biomechanics, 2013, 28 (3): 338-343
- [19] Holtby R, Razmjou H. Relationship between clinical and surgical

findings and reparability of large and massive rotator cuff tears: a longitudinal study[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2014, 15(1): 180

- [20] Bannuru RR, Flavin NE, Vaysbrot E. High-energy extracorporeal shock-wave therapy for treating chronic calcific tendinitis of the shoulder: a systematic review[J]. Ann Intern Med, 2014, 160(8): 542-549