

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2016.04.013

基于专利地图的国外基因芯片技术分析

田永晓 王倩飞 朱启贞 吕少妮 赵胜男
(济宁医学院医学信息工程学院,日照 276826)

摘要 基因芯片技术是后基因组时代重要的实验手段。由于其自动化程度高、效率高、准确率高等优点,已经应用于多个领域。本文利用专利地图方法,对国外基因芯片技术的专利申请数量、发展重点、基因芯片技术的国家(地区)分布以及基因芯片技术行业中的竞争对手等进行分析,通过专利信息深入挖掘基因芯片领域的技术分布和发展趋势,为相关技术领域的人员提供一定的参考。

关键词 基因芯片;专利地图

中图分类号:G353.1 文献标识码:A 文章编号:1000-9760(2016)08-271-05

Analysis of foreign gene chip technology based on patent map

TIAN Yongxiao, WANG Qianfei, ZHU Qizhen, LV Shaoni, ZHAO Shengnan
(School of Medical Information Engineering, Jining Medical University, Rizhao 276826, China)

Abstract: Gene chip technology is an important experimental means in the post genome era because of its advantages of high automation, high efficiency and high accuracy, which has been used in many fields. Using patent map theory and method, this work mainly expounds the general development trend of the gene chip technology, patent number, development priorities, the country (region) distribution of gene chip technology, and gene chip technology in the industry competitors, etc. by in-depth excavation of the gene chip technology and patent information to provide certain reference for the relevant technical field.

Keywords: Gene chip; Patent map

专利作为最先进技术的载体,是衡量产业技术创新的重要指标^[1]。专利地图(patent map)是一种专利分析研究方法和表现形式,它将专利情报所包含的科技、经济、法律情报等进行加工剖析,并通过各种可分析解读的可视化图表形式反映蕴涵在专利数据内错综复杂的信息,分析技术分布态势,指明技术发展方向^[2]。基因芯片技术已成为“后基因组时代”基因功能分析研究的最重要技术之一^[3]。本文将利用专利地图方法对国外有关基因芯片技术专利的年代、国家、专利申请人、IPC(international patent classification, IPC)分布与变化规律等进行统计分析,希望借此了解国外基因芯片技术的发展变化趋势,为我国相关领域的技术人员提供借鉴。

1 资料与方法

1.1 一般资料

利用中国知识产权网高级检索,选择摘要为检索项,以“gene and chip”为检索词,以除中国大陆外的国家和地区为数据范围进行检索(检索日期为2015年4月1日)。共检索出专利899篇,通过阅读摘要排除不相关专利24篇,以剩下的875篇专利作为本文的研究对象。

1.2 方法

应用专利地图方法,对所检出的875篇专利的年代、国家(地区)分布、专利申请人、IPC分布等进行统计分析。

2 结果

2.1 时间变化趋势

时间变化趋势分析是通过专利数量的变化来揭示行业技术创新的速度和趋势。专利申请数量

在一定程度上反映基因芯片技术创新活动的水平和创新投入,是衡量技术创新能力强弱的一个重要指标^[4]。基因芯片专利申请始于 1995 年,大致分为 3 个阶段:第 1 阶段为 1995—1999 年,属于起步阶段。基因芯片相关专利开始出现,专利量缓慢增长。第 2 阶段为 2000—2004 年,属于快速发展阶段。关于基因芯片的研究呈急速上升趋势。这与当时的大环境是分不开的,2000 年 6 月 26 日由美国、英国、法国、德国、日本和中国科学家同时向世

界宣布人类基因组工作草图已基本完成^[5]。人类基因组测序工作的完成及后续其他物种的测序工作作为基因芯片技术提供了良好的数据支撑。2005 年以后为第 3 个阶段。专利申请量虽然在 2009 年有一个小幅反弹,但整体处于下降趋势,一定程度上可以推断基因芯片技术已经相对成熟,基因芯片的研究到达了瓶颈期,需要在发展中寻找新的契机。见图 1。

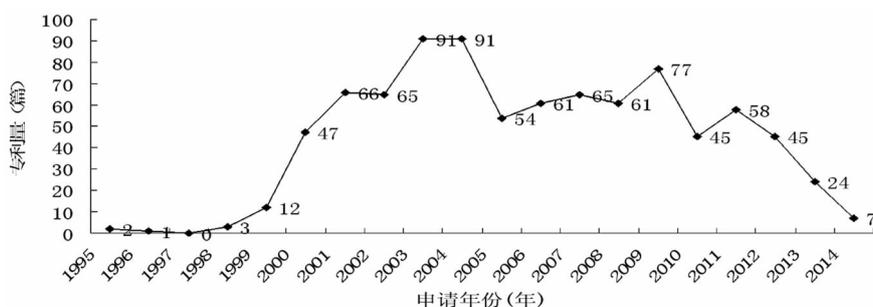


图 1 基因芯片技术专利申请量变化图

2.2 国家与申请人分布

通过分析专利的国家分布,能够发现国外基因芯片技术领域创新能力的分散情况。国家数据根据专利公开号进行统计,对公开号以 WO 和 EP 开头的,查阅其优先权号确定所属国家。基因芯片这一领域各国专利数量相差很大,除了韩国、美国、日本等,其他国家的专利数量都很少(见表 1)。对于基因芯片的研究,世界发达国家显然处于领先地位。在这些专利中,美国专利量遥遥领先,但处在专利公开量第 1 位的韩国更值得深入探究。相对于美、日这些发达国家,韩国是一个地少人少的国家,然而其基因芯片技术的发展却很迅猛,这可能与其国家政策有关。韩国政府与企业高度重视专利战略与经营战略的一体化,通过重视专利申请与专利授权;加快专利审查速度;应用现代化技术加强专利保护;政府引导重点产业的发展等手段以专利战略作为强国手段等,促进科技和经济发展^[6]。

表 1 各国基因芯片技术专利量统计表

国家	韩国	美国	日本	加拿大	法国	德国	澳大利亚	英国	奥地利	其他
专利量	326	199	191	36	23	20	12	10	4	54
所占比例(%)	38	23	22	4	3	2	1.3	1.1	0.4	6

科学专利的申请人或发明者群体是专利的生产者和提供者,其群体的数量和质量与专利的发展

紧密地联系在一起(见表 2)。因此,有必要对申请人进行分析。表 2 所显示的结果与专利分布国家基本一致,其中 Korea Institute of Science and Technology 即韩国科学技术研究院(简称 KIST)。自 1966 年成立以来,就致力于高新工业核心技术的研发,是带领韩国科学技术复兴和发展的领导性机构之一。此机构吸纳了多名科学研究员,其中包括科技专家、行政人员、技术员等。此外,KIST 另有包括访问学者、研究助理和外国专家等的临时工作人员达到千人^[7]。正是由于其吸纳了国内外的先进技术和专业人才,才使韩国在基因芯片技术领域处于领先地位。

表 2 各国基因芯片技术专利主要申请人所在单位

单位名称	专利数量	所属国家
Korea Institute of Science and Technology	42	韩国
Genomictree, INC.	37	韩国
Hitachi, LTD.	31	日本
International Institute of Cancer Immunology, INC.	19	美国
Korea Institute of Bioscience and Biotechnology	15	韩国
Commissariat à l'Énergie Atomique	12	法国
Institut Pasteur	12	法国
Cambridge University Technical Services LTD	11	英国

Medigenes CO., LTD	11	韩国
Genocheck CO., LTD.	10	韩国

C07K 肽	18	2.06
C40B 组合化学;化合物库,如化学库、虚拟库	18	2.06
C07H 糖类;及其衍生物;核苷;核苷酸;核酸	16	1.83
B01L 通用化学或物理实验室设备	9	1.03

2.3 IPC 分布

2.3.1 专利类别总体分布 将专利按国际专利分类标准^[8]进行划分,以了解基因芯片领域的技术构成,以及各个国家关注的技术焦点。因为同一个专利分类号可以有多个,本文仅对主分类号进行分析。统计结果显示,基因芯片技术专利主要分布在 C 部。在 C12Q、C12N、G01N 等 3 个小类中,共有专利 693 篇,占专利总数的 79.2%。从表 3 可看出 C 部专利最多,主要集中在 C12Q、C12N、C12M、C07K 等几个小类。其中 C12Q 类的专利主要集中在 C12Q1/68 即包含核酸的检验方法下,这与基因芯片专利主要用于基因检测工作一致。另外, C12N 是有关微生物或酶及其组合物方面的专利研究, C12M 酶学或微生物学装置方面的专利,反映了基因芯片制备以及突变检测、基因多态性分析方面也受到了研究人员的关注。

其次是 G 部,主要集中在 G01N 和 G06F 两个类目里。其中 G01N 类目下的专利主要集中在 G01N33/53。包括免疫测定法、生物特有结合方法的测定、相应的生物物质等。表明基因芯片技术在细胞因子的检测方面有较大应用空间。G06F 类目下的专利主要集中在 G06F19,即专门用于特定应用的数字计算或数据处理的设备或方法,可见国外对芯片数据的储存、管理和深度信息挖掘也很重视。

除了 C、G 两个部占据了基因芯片专利申请的绝大部分外, A、B 也有部分专利。A 部主要是基因芯片用于人类生活必需的相关专利。这些专利集中在诊断疾病、药物筛选和新药开发等方面。B 部主要集中在通用化学或物理实验室设备。这也为以后的基因芯片发展提供了思路。

表 3 基因芯片专利 IPC 分布表(n/%)

IPC 分类号	技术主题	专利数量
C12Q	包含酶或微生物的测定或检验方法	347 39.66
C12N	微生物或酶;其组合物	195 22.23
G01N	借助于测定材料的化学或物理性质来测试或分析材料	151 17.26
C12M	酶学或微生物学装置	29 3.31
A61K	医用、牙科用或梳妆用的配制品	24 2.74
G06F	电数字数据处理	23 2.63

2.3.2 各国专利类别分布 通过分别分析各国基因芯片技术的热门专利分布情况可以看出这些国家技术研发的侧重点和优势。韩国专利比较集中,主要分布在 C12Q、C12N 和 G01N 3 个类别,说明韩国的优势集中在基因检测、基因多态性分析等方面,同时在 G06F 电数字数据处理这个类中,韩国拥有专利也是最多的,表明其在专利数据处理领域也有较强的竞争力。相对其他国家而言,美国在 C40B 即组合化学、化合物库这个类别中专利数量最多,表明美国在检测样品的制备方面具有优势。而日本拥有专利最多的是 G01N 即借助于测定材料的化学或物理性质来测试或分析材料。法国虽然专利总量不多,但在 C07K 即肽类方面优势突出。在芯片制备中以多肽骨架取代糖磷酸主链的 DNA 类似物,而后使用亚甲基酰来完成碱基的连接,使用这种分子合成方式难度较低,稳定性和特异性都很高,具有很强的信号^[9]。见表 4。

表 4 各国专利分布表(n)

IPC 分类号	C12Q	C12N	G01N	C12M	A61K	G06F	C07K	C40B	C07H	B01L
韩国	170	91	29	2	2	13	4	0	6	1
美国	88	26	22	4	11	6	2	18	6	2
日本	36	37	85	19	2	2	1	0	2	4
加拿大	12	9	5	2	2	0	0	0	0	0
法国	3	9	0	0	4	0	7	0	0	0
德国	9	2	3	0	0	0	1	0	1	1
澳大利亚	1	7	0	1	1	0	0	0	0	1
英国	4	0	1	0	0	0	0	0	0	0
其他	23	10	6	1	2	2	3	0	1	0

2.3.3 各类专利变化趋势 通过对几个重点类别专利申请量随时间变化趋势的分析,可以推断各类专利的发展前景,为该领域研究人员开展研究提供借鉴。在基因芯片技术最集中的 3 个专利类别中,专利申请量均呈下降趋势。C12Q 类专利的峰值出现在 2007 年。2008—2014 年间,专利申请量缓慢下降。C12N 类专利峰值出现在 2011 年,之前专利数量虽然有反复,但整体呈上升趋势,2012 年开

始专利数量迅速下降。G01N 类专利的峰值出现在 2004 年,之后专利量一直在维持在一个相对较低的水平。见图 2。

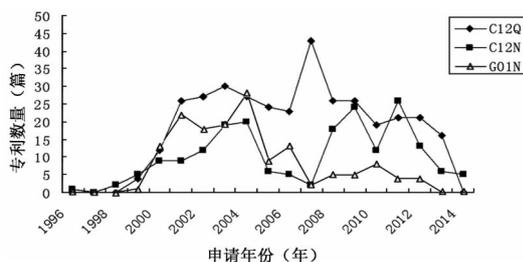


图 2 各类别专利申请量变化图

另外,本文也尝试通过技术生长率(V)、技术成熟系数(A)等参数进行技术发展程度分析,列出了 V 和 A 的计算方法和统计意义^[10]。见表 5。

表 5 技术发展程度计量参数

计量参数	计算公式	统计意义
技术生长率(V)	$V = a/A$	连续计算数年,若 V 值递增,该领域技术正在萌芽或生长阶段
技术成熟系数(A)	$A = a/(a+b)$	连续计算数年,若 A 值递减,则反映技术日趋成熟

注: a 为当年某技术领域的发明专利申请(公布)数量; b 为当年某技术领域的实用新型专利申请(公布)数量; A 为某技术领域连续倒推 5 年的发明专利申请(公布)总量

近几年这 3 个技术领域 V 值都有所下降,其中 C12Q 和 G01N 下降趋势比较明显,C12N 类在下降中有一些起伏,说明该领域技术正趋于成熟。这些领域以发明专利为主,实用新型专利数量相对较少,说明技术虽已不在萌芽和生长阶段,但并未完全成熟,还有一定的发掘空间。从曲线上推断,G01N 类专利发展后劲不足,作为企业应尽量减少相关领域的投入。C12Q 类专利虽然前期数量较多,但生长率一直在下降。C12N 类专利虽然近两年有下降趋势,但前期相对处于上升状态,有可能是基因芯片技术后期发展的重要方向。见图 3。

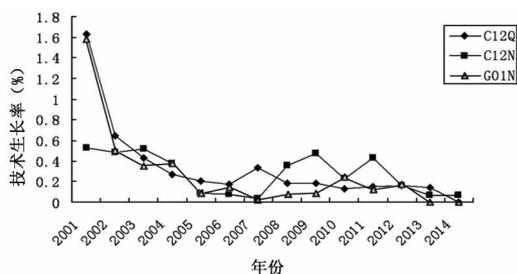


图 3 各类专利技术生长率变化图

3 讨论

通过对专利的分析,发现国外基因芯片技术的发展具有以下特点,可以为我国基因芯片领域的研究人员提供参考。

3.1 基因芯片技术正趋于成熟

2005 年以后,基因芯片相关专利数量一直处于稳中有降的态势,而且基因芯片所处的主要技术领域 C12Q 和 G01N 类专利生长率一直处于下降趋势,表明相关领域的技术正趋于成熟。C12N 类专利虽然近两年有所下降,但前期处于上升趋势,有可能是基因芯片技术未来的发展方向。随着人们对于基因芯片技术研究的日益深入,研究难度也日益加大,这要求相应领域的技术人员必须投入更多的资金和精力,才能在这个领域找到新的生机。同时很多领域国外已经申请了专利。国内的研究人员可以在吸收、借鉴的基础上提高,避免研究的重复和浪费。

3.2 专利集中性强

基因芯片技术的研究主要集中在基因检测、基因多态性分析、基因芯片制备等领域,这和基因芯片的现实应用是一致的,这些领域仍可能是以后基因芯片技术研究重点。同时研究人员也要积极寻找新的突破口,敢于创新,开发出新的研究领域。

3.3 专利发展的国家(地区)分布不均

基因芯片技术的研究主要集中在发达国家,这与其科技、经济、社会发展水平一致。我国相关领域的研究人员可以借鉴、吸收韩国、美国、日本、加拿大等发展成熟的国家的专业技术。由于政府支持力度大,韩国才能成为专利数量最多的国家,这也提醒我国政府要加强对相关领域的政策支持才能更有效地取得相应研究成果。

3.4 各国技术优势各有不同

各个国家关于基因芯片技术的专利类别分布各不相同。每个国家都有自己优势的技术领域。如韩国 C12Q(包含酶或微生物的测定或检验方法)类专利优势明显;美国在 C40B(组合化学、化合物库)类优势明显;法国在 C07K(肽)类具有优势。对于相关领域的企业和研究人员来讲,可以根据自己的研究方向,有针对性地选择到实力更强的国家学习和借鉴,在技术开发中少走弯路。

本文数据主要从中国知识产权网检索、下载,存在相关国家专利数据收录不全(下转第 279 页)

强。这提示枸骨叶水提物内含有非常强的生物活性物质,这种物质可能具有 β 受体拮抗剂的作用。钙离子是心肌细胞电活动和机械活动的关键离子,我们进一步观察枸骨水提物对心肌的抑制作用与灌流液中钙离子浓度之间的关系^[9-10]。本文结果显示,在低钙、高钙以及正常钙离子浓度任氏液灌流液条件下其抑制率均在 20% 左右。因此枸骨叶水提物对心肌收缩力的抑制作用并不受细胞外钙离子浓度的影响。

我们的研究表明枸骨叶水提物可以显著抑制心肌收缩力,这可能是其降低血压的原因之一。此外,我们发现枸骨叶水提物对心肌收缩力的抑制作用不受细胞外钙离子浓度的影响,其作用机制可能与阻断 β 受体有关。本文为枸骨叶在心血管方面的应用提供了实验依据,对于促进枸骨中药材的开发和综合利用具有重要意义。

参考文献:

[1] 江苏省植物研究所. 新华本草纲要-第三册[M]. 上海:上海科学技术出版社,1990:148.
 [2] 彭国全,杨冬梅. 枸骨的药用功效与保健作用[J]. 江西农业学报,2011,23(6):79-82,85. DOI:10.3969/j.

issn.1001-8581.2011.06.025.
 [3] 杨卫华,赵玉丛. 中药枸骨叶化学成分和药理作用的研究进展[J]. 医药世界,2007(3):103-105.
 [4] 朱莉芬,李美珠,钟伟新,等. 苦丁茶的心血管药理作用研究[J]. 中药材,1994,17(3):37-40.
 [5] 张艳霞. 生理学实验指导[M]. 北京:人民卫生出版社,2005.
 [6] 刘梅芳,刘世东. 蛙心灌流实验中心肌收缩力不稳定的原因分析与对策[J]. 生物学通报,2015,50(7):45-47.
 [7] 李维林,吴菊兰,任冰如,等. 枸骨中 3 种化合物的心血管药理作用[J]. 植物资源与环境学报,2003,12(3):6-10. DOI:10.3969/j. issn. 1674-7895. 2003. 03. 002.
 [8] 付锋,张海锋,高峰. 离体心脏灌流系统今昔谈[J]. 生理科学进展,2010,41(3):238-233.
 [9] 董帅,唐泽耀,张冬梅,等. 茶色素在低钙及高钙浓度下对离体蟾蜍心肌收缩力的影响[J]. 中药新药与临床药理,2013,24(6):561-564.
 [10] 马英淇,张冬梅,李壮,等. 鹿茸在正常和低钙条件下对离体蟾蜍心肌收缩力和心率影响[J]. 辽宁中医药大学学报,2014,16(7):40-42.

(收稿日期 2015-12-12)

(上接第 274 页)

的可能;专利内容主要通过阅读摘要来判断是否相关。由于水平限制,可能有些判断不准确。另外,本文只是针对专利数量,未对专利质量进行分析和判断。因此,存在一定的限制,使得分析结果还有商榷的余地。

参考文献:

[1] 刘佳佳,董旻,方曙. 国外专利分析工具的比较研究[J]. 现代图书情报技术,2007(2):67-74. DOI:10.3969/j. issn. 1003-3513. 2007. 02. 015.
 [2] 张帆,肖国华,张娴. 专利地图典型应用研究[J]. 科技管理研究,2008,28(2):190-193. DOI:10.3969/j. issn. 1000-7695. 2008. 02. 068.
 [3] 熊伟. 基因芯片技术在生命科学研究中的应用进展及前景分析[J]. 生命科学仪器,2010,8(2):32-36. DOI:10.3969/j. issn. 1671-7929. 2010. 02. 009.
 [4] 汪传雷,王艳,李从春. 基于专利地图的物流识别标识技术创新研究[J]. 中国科技论坛,2014(10):28-34. DOI:10.3969/j. issn. 1002-6711. 2014. 10. 006.

[5] 滕晓坤,肖华胜. 基因芯片与高通量 DNA 测序技术前景分析[J]. 中国科学(C 辑:生命科学),2008(10):891-899.
 [6] 侯巧玲,傅文奇. 韩国专利战略的特点分析[J]. 科技情报开发与经济,2006,16(11):174-175. DOI:10.3969/j. issn. 1005-6033. 2006. 11. 098.
 [7] 韩国科学技术院. [EB/OL]. (2015/06/11). <http://baike.baidu.com/>
 [8] 国际专利分类表. [EB/OL]. (2015/02/02). <http://www.sipo.gov.cn/wxfw/zlwxxxggfw/zsyd/bzyfl/gjzlf/>
 [9] 田美慧,杨洪一. 基因芯片技术在诊断微生物学中的研究进展及应用[J]. 黑龙江农业科学,2015(7):168-170,171. DOI:10.11942/j. issn1002-2767. 2015. 07. 0168.
 [10] 彭爱东,朱小聪. 基于专利地图的专利分析实证研究--以 6 所农业类高校申请专利为例[J]. 江西农业学报,2010,22(6):188-193. DOI:10.3969/j. issn. 1001-8581. 2010. 06. 061.

(收稿日期 2016-02-11)