

• 药事管理 •

基于专利分析的中药关键技术发展轨迹

张文凤, 马俊红, 于慧娴, 袁红梅*

沈阳药科大学, 辽宁 沈阳 110016

摘要: 具有稳健性的技术轨迹可以作为研究技术发展和确定最新技术的工具, 精准绘制技术发展轨迹有助于推动我国中药产业持续高质量发展。以 1987—2018 年中国中药行业发明授权专利为数据源, 基于专利分析提出一种新的中药产业技术轨迹测绘方法。首先, 应用突变级数法将我国中药产业发展划分为 4 个阶段; 其次, 构建专利引文网络并应用核心-边缘模型识别各阶段中药行业的核心专利和边缘专利; 然后, 以核心专利为数据源, 采用关键路径算法搜索中药核心关键路径; 最后, 利用核心专利和边缘专利扩充核心关键路径, 进而绘制我国中药产业关键技术发展轨迹。研究结果展示了中药产业的 5 条关键技术轨迹, 实现了中药产业的传承与创新。

关键词: 技术轨迹; 专利分析; 核心-边缘模型; 关键路径分析; 中药产业

中图分类号: R288 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)16-5098-08

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.16.034

Development trajectories of key technologies of traditional Chinese medicine based on patent analysis

ZHANG Wen-feng, MA Jun-hong, YU Hui-xian, YUAN Hong-mei

Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

Abstract: Robust technology trajectory can be used as a tool for researching technology development and determining the most emerging and promising inventions. Accurately drawing technology trajectories will help promote the sustainable and high-quality development of traditional Chinese medicine industry. The patents granted for inventions in the Chinese medicine industry from 1987 to 2018 were used as the data source, and a new technology trajectory mapping method for the Chinese medicine industry proposes was based on patent analysis. Firstly, the development of traditional Chinese medicine was divided into four stages by applying the catastrophe progression method; Secondly, the patent citation network was constructed and the core-periphery mode was used to identify the core patents and edge periphery of traditional Chinese medicines in each stage; Then, the core patents were used as data source and the critical path method was used to search the core critical path of traditional Chinese medicine; Finally, the key technology trajectory of traditional Chinese medicine industry was drawn by core patents and periphery patents according to reference relationship. Research results showed the five key technological trajectories of the traditional Chinese medicine industry and realized the inheritance and innovation of traditional Chinese medicine.

Key words: technological trajectories; patent analysis; core-periphery model; critical path method; traditional Chinese medicine industry

新一轮科技革命和产业变革方兴未艾, 世界竞争格局面临着重新洗牌, 对我国而言是实现赶超的难得机遇。中药作为承载着我国本土化特色的高技

术依托性产业, 在政府政策的鼓励下其宏观前景持续拓宽, 随着中医药现代化的推进, 中医药在国际上的地位也不断提高, 正面临着国际化发展的大好

收稿日期: 2021-03-11

基金项目: 国家药品监督管理局药品监管科学研究基地-沈阳药科大学药品监管科学研究院专项基金资助项目 (2020jgkx006)

作者简介: 张文凤 (1998—), 女, 蒙古族, 硕士, 研究方向为药品知识产权。Tel: 15541989201 E-mail: 1814093894@qq.com

*通信作者: 袁红梅 (1968—), 女, 教授, 博士生导师, 主要研究方向为药品知识产权、新药研发及市场策略。

Tel: 13604027062 E-mail: yuanhm612@163.com

时机。技术轨迹作为理解技术进化的重要概念,一方面为技术发展提供有价值的信息,另一方面利用技术轨迹回顾技术演进历程,有助于指明技术发展趋势,为逐步开发潜在的经济或技术机会提供前进的方向。目前国内外对技术轨迹的研究较多,并在许多领域得到了应用,如电动汽车^[1]、3D 打印技术^[2]、激光加工^[3]和石墨烯^[4]等领域,但针对中药领域的技术轨迹研究较少。因此在全球技术创新格局下,精准绘制中药产业技术轨迹,厘清技术演变脉络,挖掘中药技术发展前沿,实现中药产业“走出去”,对我国在国际竞争中立于不败之地至关重要。

1 研究方法与数据来源

1.1 研究方法

本文基于专利分析提出一种技术轨迹识别方法,该方法能够在不丢失任何重要专利的情况下显著降低网络复杂度,精准绘制技术轨迹。由于技术发展具有阶段性,因此本文首先借鉴邓飞飞等^[5]提出的突变级数法对中药产业技术演变的不同阶段进行划分。其次,识别技术发展各阶段的核心专利和边缘专利。专利的引用数据反映特定技术在一定时间的流动状态,使测量和跟踪知识流成为可能,因此本文构建专利引文网络,揭示中药技术创新过程跟踪技术知识传播,并引入核心-边缘模型识别专利引文网络中的核心节点和边缘节点。核心-边缘模型是 1966 年由弗里德曼正式提出的,主要利用原矩阵与理想矩阵的相似程度判断核心与边缘的界限^[6],是最受社会网络分析研究者关注的结构之一。接下来,以上述中药核心技术为数据源,利用搜索路径链接计数(search path link count, SPLC)方法计算链接权重,并对链接进行关键路径搜寻核心关键路径,最后,根据引用关系追踪核心关键路径的引用链接,对核心关键路径进行扩展测绘中药产业技术轨迹。

1.2 数据收集

专利作为技术的代理,80%技术信息仅能从专利信息中获取,因此将专利数据作为数据源展开研究。从 Incopat 数据库收集中药专利数据,制定检索式 TIAB=(中药 OR 草药 OR 天然药物 OR 植物药 OR Traditional Chinese Medicine OR TCM OR Chinese material medicine OR herbal medicines OR natural medicine OR botanical) AND IPC=(A61K35 OR A61K36 OR A61P),并将公开日限制在 1987—2018 年。获取 35 832 条专利,清洗不相关专利,最终获得中国中药领域 34 075 项发明专利专利作为中

药领域专利数据库进行后续研究。

2 中药产业技术轨迹测绘

2.1 中药领域技术演化阶段

表征技术发展的专利指标,可以细分为专利数量和专利质量 2 个维度。其中,专利数量是某领域一定时期内授权的专利数量,专利质量是中药产业在一定时期内专利的发明人数量和同族专利数量。据此,构建中国中药产业技术演进状态的突变级数评价模型,如图 1 所示。

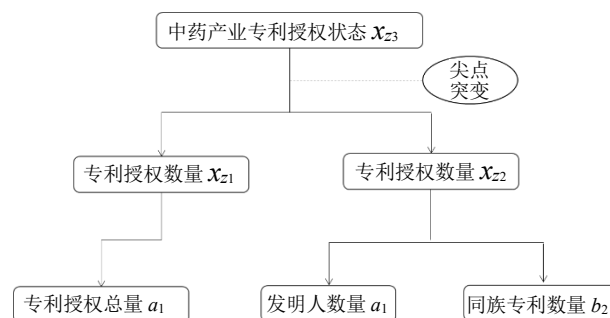


图 1 中药产业技术演变状态的突变级数评价模型

Fig. 1 Catastrophe progression evaluation model of technological evolution state of traditional Chinese medicine industry

根据突变级数评价模型进行如下操作:首先将底层指标的数据正规化,将数值范围转换为[0, 1]内,正规化公式为 $t_{ij}=t_{ij}/\max(t_{ij})$, t_{ij} 代表第 j 个底层指标的第 i 个原始数据, $\max(t_{ij})$ 代表第 j 个底层指标的原始数据中的最大值。然后,由下至上按照突变类型计算各层次指标的归一化值,折叠突变系统模型为 $f(x)=x^3+ax$, x 为状态函数, a 为控制变量,归一化公式: $x_a=a^{1/2}$ 。尖点突变系统模型为 $f(x)=x^4+ax^2+bx$, x 为状态函数, a 和 b 为控制变量,归一化公式为 $x_a=a^{1/2}$, $x_b=b^{1/3}$ 。当本层各控制变量之间属于互补关系时,需求其状态变量归一化值的综合值,采用算数平均值,公式为 $x_z=\text{average}(x_a, x_b)$ 。最后对中药产业的技术演进状态的综合值 x_z 进行 k -均值聚类分析,判断不同阶段之间是否发生状态改变。中药产业技术演变状态的突变级数评价模型结果显示,1987—1992 年被聚为第 1 类,1993—1999 年被聚为第 2 类,2000—2005 年被聚为第 3 类,2006—2018 年被聚为第 4 类。聚类结果的方差分析显示, F 统计量为 182.907,显著性水平为 0.000,即 4 个时间阶段之间存在显著性差异,应当相互分离。

2.2 中药领域核心专利和边缘专利

提取 4 个阶段的中药发明授权专利的引用信息,构建专利引文网络,识别中药领域内的知识流

动。随着时间的推移, 中药领域的技术流动逐渐增强, 网络中的节点逐渐增加, 连接更加紧密。接下来基于相关系数算法构建离散的核心——边缘网络结构模型, 识别中药领域各阶段的核心专利和边缘专利, 4个阶段引文网络的核心边缘模型结果具体信息见表1。并利用 Pajek 对各阶段核心-边缘结果可

视化, 三角形节点代表核心专利, 正方形节点代表边缘专利, 4个阶段核心边缘网络可视化结果分别如图2~5所示。4个阶段专利引文网络的离散核心——边缘模型拟合优度指数较好, 存在明显的核心边缘区, 核心节点整体上位于网络的中心且联系紧密, 边缘节点位于网络的外围, 链接疏松。

表1 各阶段核心-边缘模型结果

Table 1 Core-periphery model results at each stage

时间	节点个数	核心专利数量	边缘专利数量	最终拟合优度
1987—1992 年	129	36	93	0.889
1993—1999 年	404	115	289	0.863
2000—2005 年	4107	1119	2988	0.875
2006—2018 年	46 800	5009	41 791	0.999

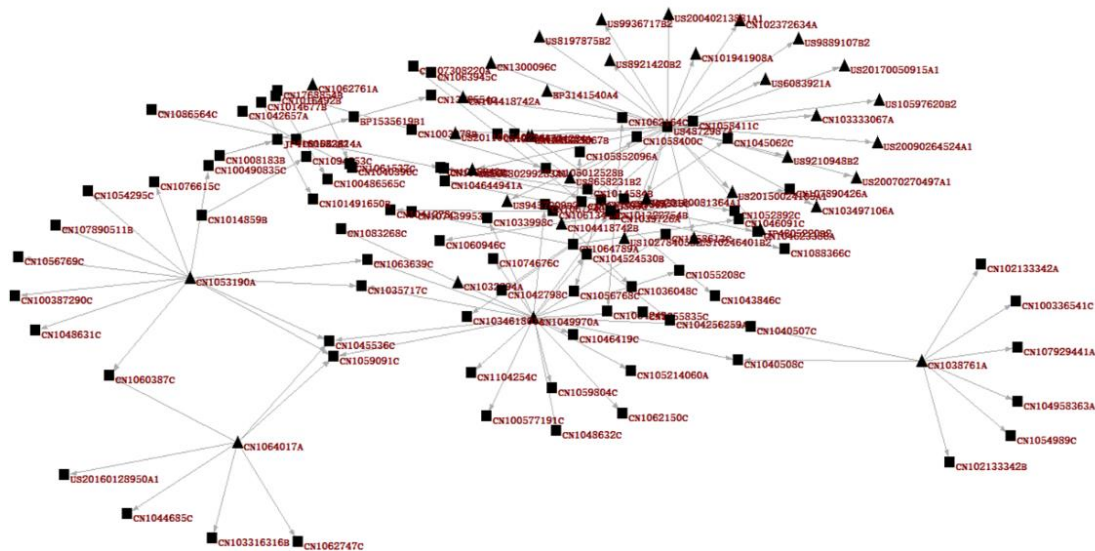


图2 第1阶段核心-边缘模型结果

Fig. 2 Core-periphery model results at first stage

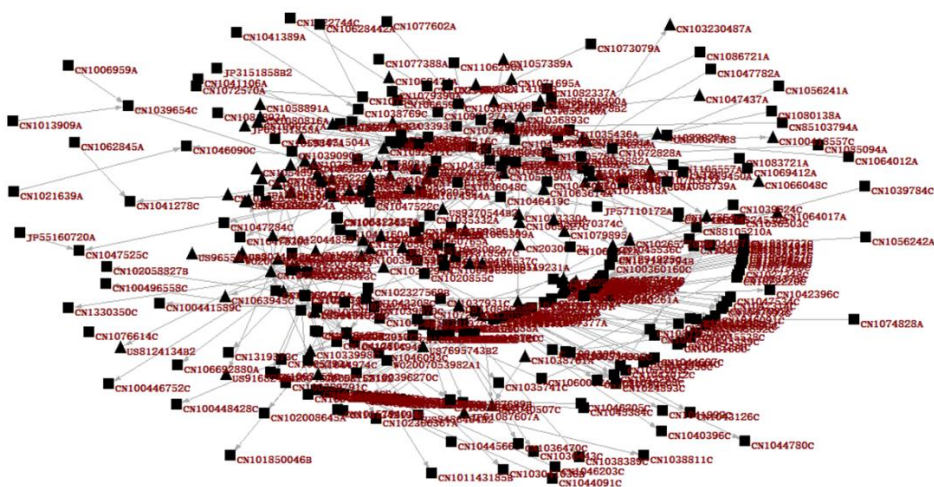


图3 第2阶段核心-边缘模型结果

Fig. 3 Core-periphery model results at second stage

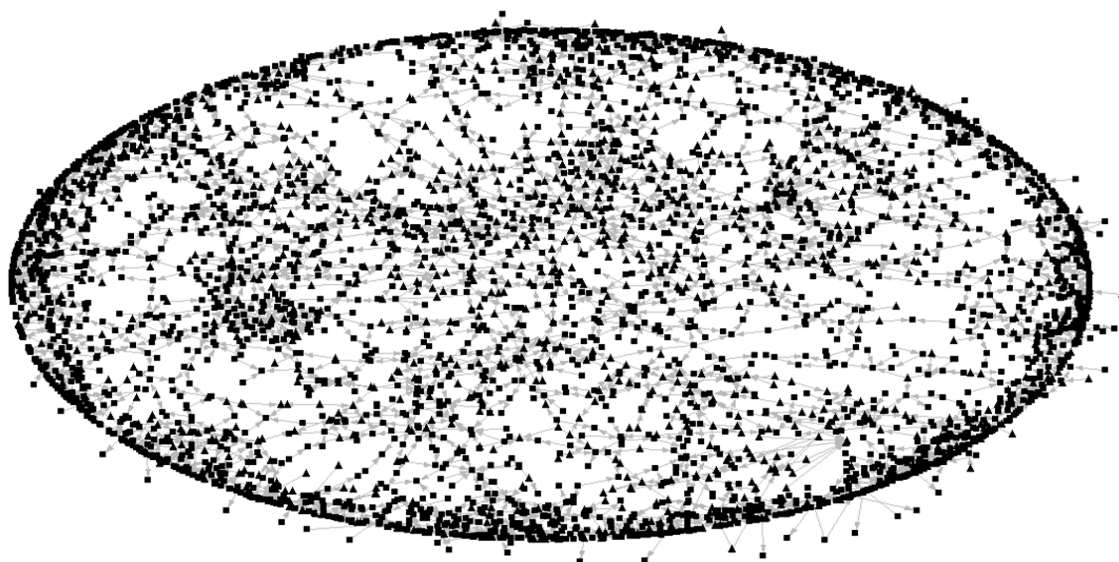


图 4 第 3 阶段核心-边缘模型结果
Fig. 4 Core-periphery model result at third stage

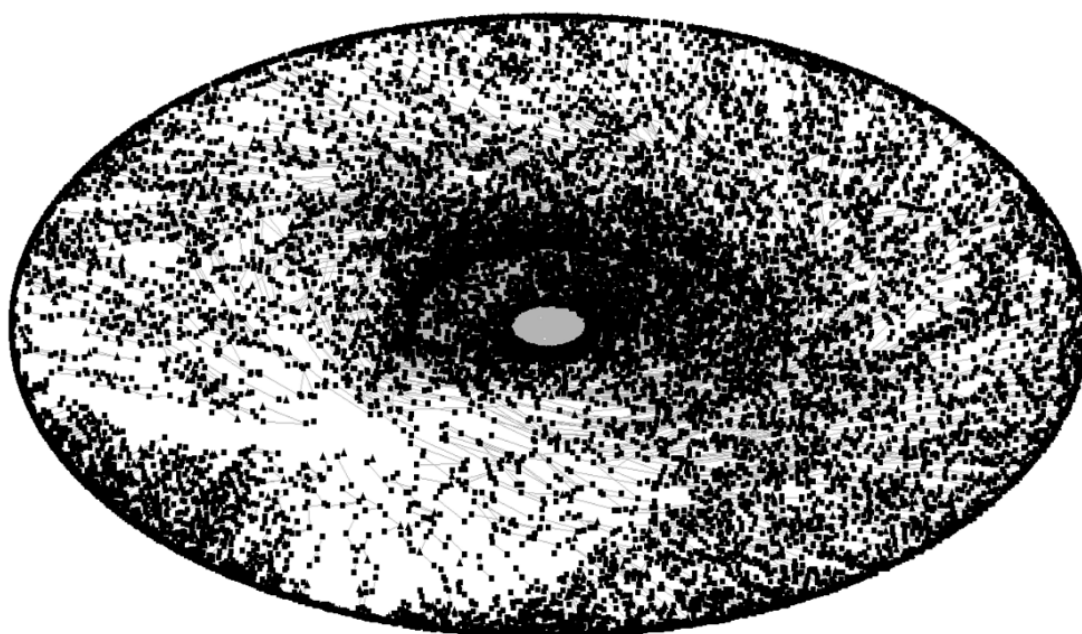


图 5 第 4 阶段核心-边缘模型结果
Fig. 5 Core-periphery model results at fourth stage

第 1 阶段的核心专利主要围绕治疗腰椎间盘突出、顽固性骨质增生、关节炎肿痛等骨关节疾病的中药外敷软膏，如专利 CN1040322A（一种中药原子化坚膏的制作方法）、CN1064017A（一种快速止痛和促进骨痂快速生成的药剂制作方法）、CN1038761A（骨伤科外敷药粉药酒的配制及其用法）等。除此之外还涉及人工皮肤的生产和红曲的制备方法，如专利 CN1032294A（人工皮肤的生产方法）、CN1062761A

（以淀粉渣为原料制取红曲的方法）。

第 2 阶段的核心专利可以划分为治疗骨关节病的药品、烧烫伤药物、增强免疫力的保健品、医疗器械等。如 CN1107712A（用于治疗骨质增生的太极神膏）与 CN1114886A（筋骨复原膏）等为治疗骨关节疾病的药品专利；CN1078895A（一种烧烫伤油的配方及制备方法）与 CN1043261A（“无痕烧灼粉”的生产方法）等为治疗烧烫伤的药物专利；

CN1064789A (益寿养生粉) 与 CN1061133A (一种金针菇营养奶粉的生产工艺) 等为增强免疫力的保健品专利; CN85105221A (场效应治疗仪以 CN2030093U 全方位电磁振荡治疗仪) 是用于治疗疾病的理疗仪器相关专利。

第 3 阶段的核心专利相较于第 2 阶段来说, 在医药用途上更加丰富, 除了第 2 阶段包含的治疗骨关节疾病、烧烫伤外用药物之外, 还增加了治疗肿瘤、风湿病、肝炎等用途, 同时中药制备方法和中药提取技术也进一步发展。如 CN1400199A (一种从杜仲叶中连续提取活性物质的方法)、CN102743417A (红曲提取物在制备防治乳腺癌的保健食品和药品中的应用)、CN1425643A (金银花中绿原酸的提取纯化方法) 等专利均涉及中药的提取技术。CN1112191C (一种治疗风湿性关节炎、骨质增生的药物及其制备方法)、CN1100556C (一种用于治疗风湿痹证的舒筋活络液中药及其制备方法) 等是关于风湿疾病的治疗和制备方法的专利; CN100356960C (治疗肝炎的协同药用组合物)、CN101850046B (一种治疗慢性肝炎的中药) 等专利涉及治疗肝炎的用途; CN101700369B (一种治疗胃肠癌症的组合物)、CN100335092C (一种治疗癌症疼痛的外敷中药) 等专利显示中药在治疗癌症上有显著作用。

第 4 阶段是 2006—2018 年, 中药产业得到了快速的发展, 核心专利的技术范围较第 3 阶段也有所增大, 在医疗用途、制备工艺、提取技术等方面均有所提升。在这一阶段发展较快的技术是中药提取技术和制备工艺, 随着科技水平的提升, 提取设备的不断升级, 中药提取技术逐渐精进, 提取有效物浓度逐渐升高, 如 CN104402897B (超临界二氧

化碳萃取法提取高纯度细辛脂素的方法及用途)、CN106606697A (一种高效提取红曲有效成分的方法)、CN104857031B (一种刺头复叶耳蕨总黄酮提取物的制备方法) 等中药提取技术相关的专利在技术演变过程中逐渐占据重要位置。除此之外, 治疗心血管疾病和防脱发的医疗用途也逐渐增多, 这与医药需求的发展趋势相吻合, 如 CN102078402B (治疗高血压、高血脂和高血糖的中药组合物)、CN104095957A (一种降血脂中药颗粒的制备方法)、CN101301393B (治疗脱发、斑秃的外用中药制剂) 等专利。

2.3 中药领域核心关键路径

识别出不同技术发展阶段的核心专利后, 借助 Pajek 运用 SPLC 算法计算引用链接权重, 采用关键路径搜索中药领域的核心关键路径提取, 共提取 5 条核心关键路径, 具体路径见图 6。核心关键路径①主要涉及治疗烧烫伤的药物及其制备方法; 核心关键路径②和③是治疗骨关节疾病的药物及其制备方法, 核心关键路径②偏重于外用药, 核心关键路径③侧重于剂型的改进; 核心关键路径④集中在绿原酸的分离提取方法; 核心关键路径⑤围绕红曲的制备及红曲有效成分的提取展开。

2.4 中药领域关键技术发展轨迹

2.4.1 技术轨迹 1: 烧烫伤药物及其制备方法 技术轨迹主要涉及治疗烧烫伤的药物, 技术发展围绕疗效的提升, 具体专利信息如图 7 所示。在第 1 阶段, 我国专利法的保护客体不保护药品, 因此这一时期无烧烫伤药物的专利, 治疗只能利用中草药制备人工皮肤。第 2 阶段的核心技术是治疗烧烫伤的外用膏剂及配方。第 3 阶段在现有外用膏剂制备的基础

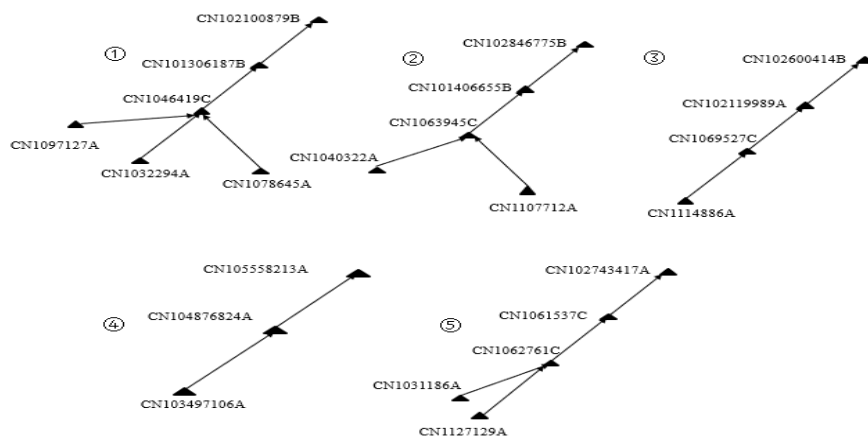


图 6 中药产业核心关键路径

Fig. 6 Core critical path of traditional Chinese medicine industry

上,优化处方,增加了去腐生肌功效,加速创伤面修复,烧烫伤膏剂的疗效进一步提升。同时简化烧烫伤药物的制备工艺,缩短生产周期,节能减排。第4阶段对治疗烧烫伤药物的制备工艺进行改进,简化工艺,缩短生产周期,节能减排。

2.4.2 技术轨迹 2: 治疗骨关节疾病的药物及其制备方法 技术轨迹 2 围绕治疗骨关节疾病的药物及其制备方法。技术发展缓慢,集中在中药处方的改进,核心和边缘区分不甚明显,具体专利信息如图 8 所示。前 2 个阶段仅有 2 个专利,是治疗骨关节

疾病的中药外敷软膏及其制备方法,处方简洁,工艺简单。第 3 阶段进入发展期,第 3、4 阶段对原有配方优化,吸收舒筋生肌、接骨续损等功效,并采用现代器械例如频谱仪改进制备工艺,提高疗效,减少治疗过程中不良反应。

2.4.3 技术轨迹 3: 治疗骨关节疾病的药物剂型改进 技术轨迹 3 与技术轨迹 2 的发展趋势和技术主题相似,均是针对骨关节疾病展开,区别在于前者是对药物制备工艺的改进,后者则是药物剂型的改进,具体专利信息如图 9 所示。治疗骨关节疾

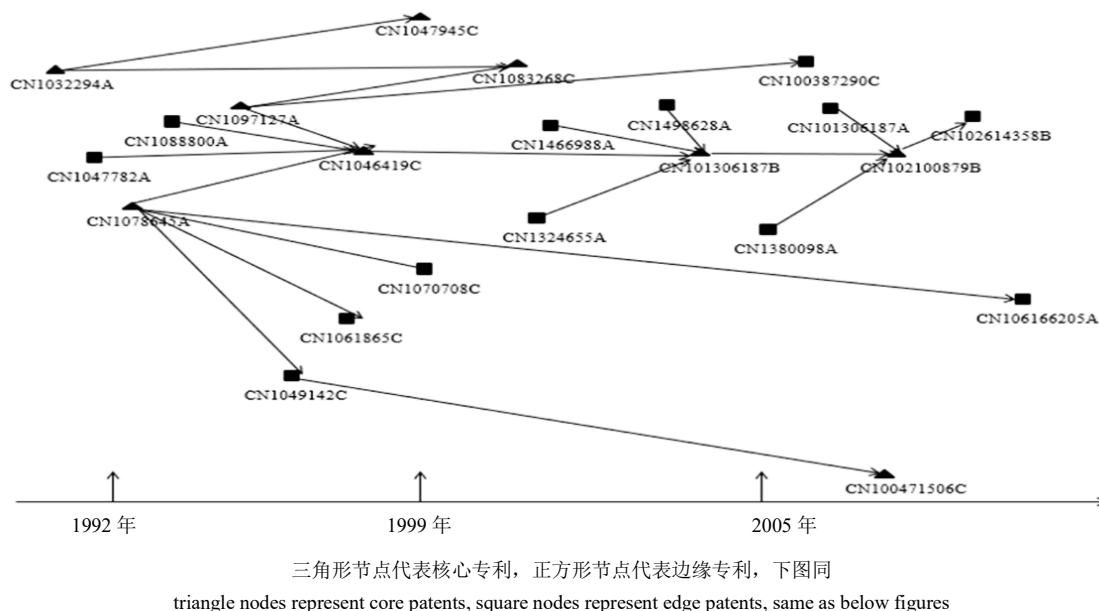


图 7 烧烫伤药物及制备方法的技术轨迹

Fig. 7 Technological trajectory of burn and scald medicine and preparation methods

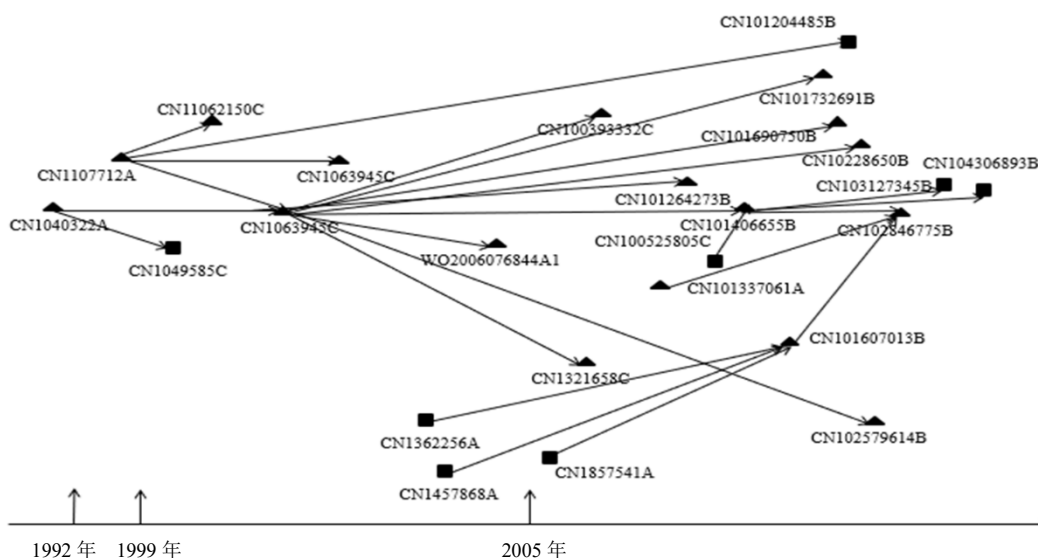


图 8 治疗骨关节疾病的药物及其制备方法技术轨迹

Fig. 8 Technological trajectory of medicine for treating bone and joint diseases and its preparation methods

病的药物初始为外用膏剂, 源头专利是 1996 年公开的中药筋骨复原膏; 伴随制药技术的提高, 治疗骨关节疾病的药物剂型在第 3 阶段由最初的膏剂, 扩展到胶囊、贴剂等; 第 4 阶段进一步将剂型扩展到丸剂和片剂。整条技术轨迹围绕剂型的改进, 改善药物吸收, 提高药物生物利用度, 增强疗效且便于服用。

2.4.4 技术轨迹 4: 绿原酸的分离提取技术 这一技术轨迹发展较为丰富, 绿原酸的提取技术起源于美国, 后期被我国和日本进一步改善, 具体专利信息如图 10 所示。绿原酸的分离提取起源于吸附技术, 1989 年美国专利首次公开绿原酸的水提取法。在第 2、3 阶段, 日本推进绿原酸的用途研究和提取技术改善, 较突出的是抗氧化、防止风化的用途。我国于 2003 年开始绿原酸提取技术研究, 在已有

研究的基础上, 扩展绿原酸的提取源。第 4 阶段, 我国进一步对绿原酸提取技术进行改善, 由最开始的水提取转变为醇提取, 同时得益于吸附技术的创新, 利用合成树脂吸附分离洗脱精制绿原酸, 绿原酸的浓度大幅度升高。提取技术不断优化的同时, 扩展和丰富绿原酸的提取源和挖掘绿原酸的用途, 目前已有提取源包括咖啡、杜仲叶和金银花, 已发掘的用途有抗氧化、减肥、调脂等。

2.4.5 技术轨迹 5: 红曲的制备及红曲有效成分的提取 技术轨迹 5 与红曲有关, 前 3 个阶段主要涉及红曲的制备方法, 第 4 个阶段围绕红曲有效成分的提取展开, 见图 11。前 2 个阶段发展较慢, 处于起步阶段, 1992 年我国以淀粉渣为原料发酵提取红曲, 1993 年相较于 1992 年有了较大改进, 采用微生物发

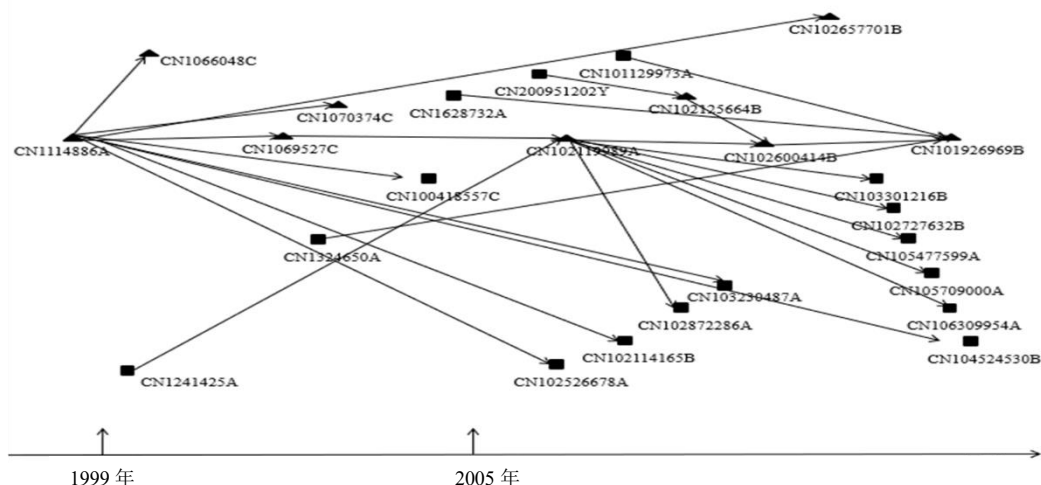


图 9 治疗骨关节疾病的药物剂型技术轨迹

Fig. 9 Technological trajectory of drug dosage forms for treatment of bone and joint diseases

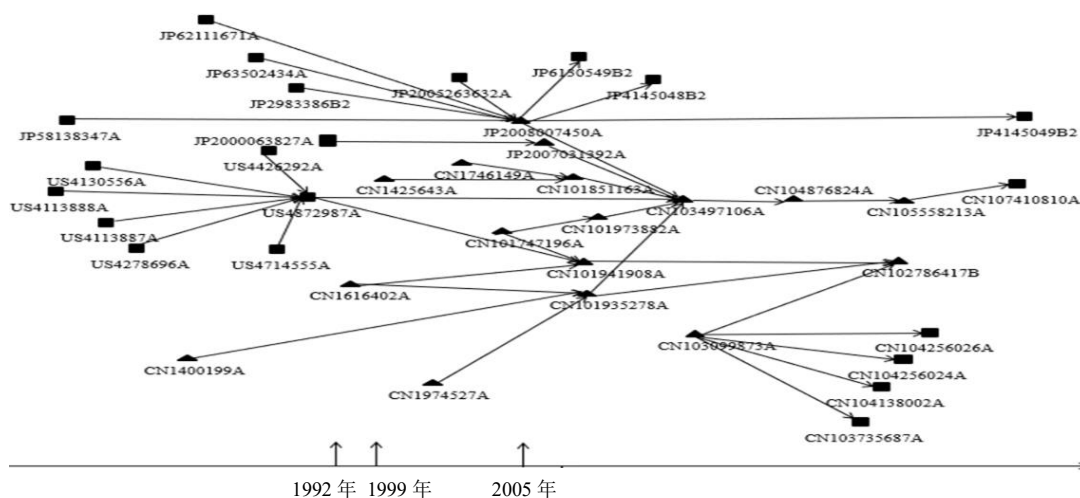


图 10 绿原酸的分离提取技术轨迹

Fig. 10 Technological trajectory of chlorogenic acid separation and extraction

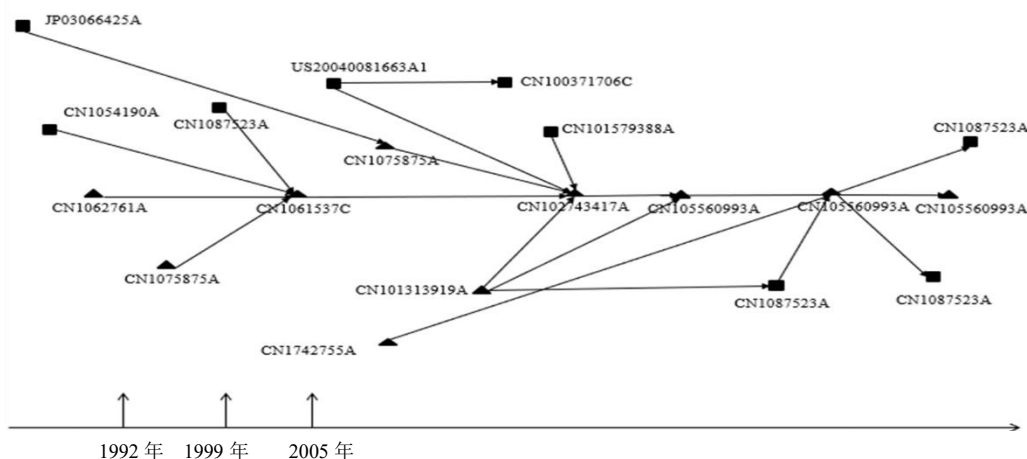


图 11 红曲提取技术轨迹

Fig. 11 Technological trajectory of red yeast rice extraction

醇制备调血脂红曲。第 3 阶段借鉴地衣芽孢杆菌生态制剂的制备方法和从金黄色葡萄球菌的代谢产物中提取的预防和治疗恶性肿瘤的生物反应调节剂制备方法,研究抗癌红曲制剂的制备。第 4 阶段在获悉红曲用途的基础上,对红曲的有效成分进行探索。首先利用加热回流提取红曲的有效成分。后来随着提取技术的发展,改用超声和渗漉法提取红曲的有效成分,减少能耗,有效提高提取纯度。

3 结语与启示

本文以 1987—2018 年在 Incopat 检索的中药领域中国授权发明专利为样本,测绘中药产业的关键技术发展轨迹,并以此来厘清中药产业的技术发展脉络。

(1) 中药产业的 5 条核心关键技术轨迹呈现 2 种演变趋势,其一是纵向发展,在原有的基础上改进剂型,简化工艺,提高疗效,包括烧烫伤药物及其制备方法、治疗骨关节疾病的外用药物及其制备方法和治疗骨关节疾病的药物剂型改进 3 条技术轨迹;其二是横向、纵向一体发展,在精进提取技术下,增加提取源,挖掘药物临床用途,红曲和绿原酸分离提取及用途这 2 个技术轨迹体现横向、纵向一体化发展。

(2) 分析中药核心关键技术轨迹可知,无论其演变趋势如何,技术均围绕提升药物疗效为核心展开,因此我国中药产业发展应从中药产业现代化和国际化的需求出发,发挥中药治疗优势,增强中医药的服务能力。中药新药的研究开发应以药物的安全有效为核心,推进中药产业数字化、智能化、绿

色建设,加强技术集成和工艺创新,提升中药疗效,减少资源消耗。

(3) 通过分析中药产业的技术发展脉络,可知随着科学技术的发展,中药专利数量逐渐增加,创新水平逐渐升高,技术领域内的交流逐渐加深,关键核心技术不断吸收新颖边缘技术,激发中药领域的生命力。我国中药产业的发展,要坚持继承与创新并重,以中医理论为指导,坚持中药核心特色技术,使得中药传统工艺技术得以延续。同时注重现代科学技术的应用,吸收医药科技前沿技术,将前沿技术与核心特色技术相融合,促进中医药科技创新能力提升,加快形成自主知识产权。

参考文献

- [1] Wang L L, Jiang S, Zhang S Y. Mapping technological trajectories and exploring knowledge sources: A case study of 3D printing technologies [J]. *Technol Forecast Soc Chang*, 2020, 161: 120251.
- [2] Feng S D, Magee C L. Technological development of key domains in electric vehicles: Improvement rates, technology trajectories and key assignees [J]. *Appl Energy*, 2020, 260: 114264.
- [3] 金丹. 基于专利信息分析的激光加工技术发展趋势预测 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2015.
- [4] 戚筠, 唐恒, 石俊国. 基于小世界网络特性的核心技术识别研究: 以石墨烯为例 [J]. *情报杂志*, 2020, 39(2): 50-55.
- [5] Borgatti S P, Everett M G. Models of core/periphery structures [J]. *Soc Networks*, 2000, 21(4): 375-395.
- [6] 邓飞飞, 袁红梅. 中国中药产业技术流动状态分析: 以专利转移数据为样本 [J]. *情报杂志*, 2016, 35(6): 91-95.

[责任编辑 崔艳丽]