

五环三萜类化合物全球创新合作网络的图谱构建与演化研究

高 艺¹, 南敏伦², 胥皓为¹, 张凯月², 高 原², 赫玉芳^{1*}

1. 长春中医药大学管理学院, 吉林 长春 130117

2. 吉林省中医药科学院中药化学研究所, 吉林 长春 130012

摘要: **目的** 揭示五环三萜类化合物领域全球创新合作网络的动态演化规律, 解析网络结构、国家创新策略与主体行为在技术生命周期不同阶段的协同演变机制。**方法** 基于1945—2025年全球专利数据, 运用社会网络分析方法, 构建并分析该领域的创新合作网络, 依据技术生命周期理论划分4个发展阶段进行动态比较。**结果** 合作网络结构呈现阶段性演变, 从萌芽期封闭的“核心小世界”经成长期扩张最终收敛为“战略聚焦型”紧密结构; 国家创新策略分为“持续开放型”“先升后降型”“低位平稳型”3类路径, 国际合作强度随技术成熟呈“倒U型”衰减; 微观主体存在显著的“结构性割裂”, 产业界形成高密度协作闭环, 而关键学术机构多处于网络边缘的“双边孤立”状态, 导致“产学脱钩”的生态失衡。**结论** 从网络结构、国家创新策略与主体行为3个层面, 系统揭示五环三萜类化合物领域创新合作网络的动态演进机制, 深化对技术生命周期中合作竞争关系的理论认识, 为构建更具韧性的创新生态系统提供实证依据与政策启示。

关键词: 五环三萜类化合物; 创新合作网络; 社会网络分析; 演化机制; 专利分析; 技术生命周期

中图分类号: G350; R284 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2026)10-3912-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.10.020

Mapping construction and evolution research of global innovation cooperation network of pentacyclic triterpenoids

GAO Yi¹, NAN Minlun², XU Haowei¹, ZHANG Kaiyue², GAO Yuan², HE Yufang¹

1. School of Management, Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, China

2. Institute of Chinese Medical Chemistry, Jilin Provincial Academy of Chinese Medical Sciences, Changchun 130012, China

Abstract: Objective To reveal the dynamic evolution of the global innovation cooperation network in the field of pentacyclic triterpenoids, and analyze the collaborative evolution mechanism of network structure, national innovation strategies and individual behaviors at different stages of the technology lifecycle. **Methods** Based on global patent data from 1945 to 2025, social network analysis method is used to construct and analyze the innovation cooperation network in this field. According to the theory of technology lifecycle, four development stages are divided for dynamic comparison. **Results** The cooperative network structure presents a phased evolution, from a closed “core small world” in its infancy to a long-term expansion, ultimately converging into a “strategic focused” tight structure; The national innovation strategy is divided into three types of paths: “sustained openness” “first rising and then falling” “low-level stability”. The intensity of international cooperation decreases in an “inverted U-shape” as technology matures; There is a significant “structural fragmentation” among micro entities, with the industry forming a high-density collaborative closed loop, while key academic institutions are often in a “bilateral isolation” state at the edge of the network, leading to an ecological imbalance of “industry academia decoupling”. **Conclusion** This study systematically reveals the dynamic evolution mechanism of innovation cooperation networks in the field of pentacyclic triterpenoids from three levels: network structure, national strategy, and subject behavior. It deepens the theoretical understanding of cooperation and competition relationships in the technology lifecycle and provides empirical evidence and policy implications for building a more resilient innovation ecosystem.

Key words: pentacyclic triterpenoids; innovation cooperation networks; social network analysis; evolutionary mechanisms; patent analysis; technology lifecycle

收稿日期: 2026-01-03

基金项目: 吉林省科学技术厅资助项目 (20250601031RC)

作者简介: 高 艺, 硕士研究生, 研究方向为社会发展与管理药学。E-mail: 19805484600@163.com

*通信作者: 赫玉芳, 博士生导师, 研究方向为药学。E-mail: hyf_1992@163.com

五环三萜类化合物是由6个异戊二烯单元构成的天然萜类成分,其结构包含典型的五环骨架^[1-3]。该类化合物广泛存在于自然界中,尤其在高等植物、真菌以及某些海洋生物中含量丰富,是许多传统药用植物的主要活性成分,具有降血糖、抗肝损伤、抗肿瘤及抗真菌等多种药理活性^[4-7]。根据环系结构、取代基类型及氧化程度,五环三萜类化合物分为齐墩果烷型^[8-22]、羽扇豆烷型^[23-24]、乌苏烷型^[25-31]等多种亚型,其结构多样性为其生物活性的广泛性奠定了化学基础^[32-34]。

在全球医药产业升级与自主创新战略深化的背景下,五环三萜类化合物的技术创新已成为推动产业结构优化与资源高值转化的关键力量,其研发日益呈现跨学科、长周期、高投入的系统化特征^[35]。研发合作网络作为整合知识、资源与能力的重要载体,其结构与演化间接影响该领域的创新绩效与生态健康。当前,学术界围绕该领域的研发形成2种理论:一是秉持“开放创新论”,强调通过跨国界、跨机构的协作整合研发资源,加快从基础研究到药物开发的转化效率^[36];二是主张“自主深耕论”,认为在生物资源主权与核心技术竞争日益凸显的背景下,必须构建以内生能力为主导的完整创新链,以保障产业自主与安全^[37-39]。

现有研究多聚焦于五环三萜类化合物的化学结构、药理活性或特定领域的专利分析,缺乏基于技术全生命周期的合作网络动态追踪,难以系统揭示其结构形成与演变机制,未对不同创新主体在技术发展各阶段的合作策略、网络角色及其演变过程进行系统性比较,未能将宏观国家层面的合作趋势与微观创新主体的网络行为有机结合,难以阐释“技术演进-主体行为-网络结构”之间的协同作用机制。为回应上述研究缺口,本研究基于全球专利数据,运用社会网络分析与计量方法,系统刻画其全球研发合作网络的动态演化路径,比较与解析其在网络构建中的策略差异与角色变迁。本研究力图在理论上揭示合作网络随技术生命周期演化的内在逻辑与重构机制;在实践中为各类创新主体在开放协作与自主发展之间寻求动态平衡与路径优化提供依据。

1 数据与方法

1.1 数据来源

本研究数据来源于 Incopat 专利数据库,该库数据源自各国知识产权官方及商业机构,在全球科

技专利检索领域具有广泛认可度与权威性^[40-41]。检索式为 Title/Abstract=五环三萜 OR 五环三萜类 OR pentacyclic triterpenoid OR pentacyclic triterpene OR 齐墩果烷 OR 乌苏烷 OR 羽扇豆烷 OR 木栓烷 OR oleanane OR ursane OR lupane OR friedelane OR 齐墩果酸 OR 熊果酸 OR 白桦脂酸 OR 刺囊酸 OR 马斯里酸 OR 山楂酸 OR oleanolic acid OR ursolic acid OR betulinic acid OR echinocystic acid OR maslinic acid OR crategolic acid AND international patent classification (IPC)=(A61K OR C07J OR A23L OR A61Q)。发明专利申请通常包含更高的创新技术与更完整的技术披露信息,能够更为准确地反映五环三萜类化合物在合成工艺、结构修饰、药理活性等核心技术层面的演进脉络,契合本研究依据技术主题演变与创新生态特征划分发展阶段的内在需求^[42],故本研究数据筛选聚焦于发明专利申请。实用新型与外观设计专利更侧重于产品形态或实用结构,难以系统揭示该领域深层次的技术发展规律与创新合作逻辑,未纳入本研究的分析范围。截至2025年12月,剔除缺失申请人和申请人国家的记录,共检索到五环三萜类化合物发明专利申请专利7067条。经统计,因信息缺失剔除的专利共12条,占比较低,对样本总体代表性与研究结论的稳健性不构成实质性影响。

1.2 研究方法

基于1945—2025年全球五环三萜类化合物专利数据集,采用社会网络分析(social network analysis, SNA)方法构建创新合作网络。以国家、企业及科研机构作为网络节点,将专利联合申请行为定义为节点间的无向连接边,边权重通过合作频次赋值以表征合作强度^[43]。选择“专利联合申请”作为合作关系核心衡量指标,主要基于其数据客观性强、可量化分析且能反映深度技术协作的优势,为长时段合作网络的动态演变分析提供稳定支撑。

为系统揭示该领域技术演进路径,本研究将五环三萜类化合物的发展历程划分为4个阶段:萌芽期(1945—1982年),标志着该领域从理论探索到初步实验研究的缓慢积累;起步期(1983—1998年),专利申请开始系统增长,主流技术路线逐步形成;成长期(1999—2010年),专利数量呈指数级上升,应用场景迅速拓展;发展期(2011—2025年),创新活动从数量扩张转向质量提升与生态系统构建。

2 五环三萜类化合物创新态势分析

2.1 时间演进态势分析

1945—2025 年五环三萜类化合物领域的专利申请趋势呈现从萌芽、起步、成长到发展的 4 阶段技术生命周期演进规律 (图 1)。合作率是指某一时期内合作申请专利数量占专利申请总量的比例,用于衡量该领域创新活动中多主体联合研发与协同创新的活跃程度。结合专利申请数量与合作率的变化,全面揭示五环三萜类化合物领域技术演进与创新组织方式的动态特征。第 1 阶段 (1945—1982 年) 为萌芽期,历时 38 年。该阶段年均专利申请仅 1~2 件,累计不足总量的 1%,平均合作率为 2.26%,表明技术尚处基础探索与零星创新阶段。创新主体以个别研究机构或独立发明人为主,研发体系尚未系统化,技术方向分散,未形成明确的技术路线。第 2 阶段 (1983—1998 年) 进入起步期,历时 16 年。自 1983 年专利数首次突破 30 件起,该阶段年均申请量升至 15 件,累计占比达 4.6%,平均合作率提升至 13.79%,呈现稳定增长态势。这一转变得益于科技政策支持、相关学科理论突破及产业界关注度提升。技术发展趋于系统化,主流方向初步确立,研发活动由个体探索转向团队与企业参与,专利申请覆盖技术链多个环节,初步构建

技术体系。第 3 阶段 (1999—2010 年) 为成长期,历时 12 年。1999 年专利量突破 100 件,年均申请量跃升至约 150 件,累计占比 21.4%,呈现指数级增长。平均合作率进一步升至 31.11%,达到 4 个阶段中的最高水平。信息技术普及、全球化知识扩散以及资本市场助力共同驱动此阶段发展。技术路线逐步分化,形成多个并行分支;企业、高校及科研机构共同参与,创新生态系统初步形成;技术应用场景不断拓展,从实验室走向市场实践。第 4 阶段 (2011—2025 年) 步入发展期,历时 15 年。2011 年专利量突破 300 件后,年均申请量维持在约 300 件的高位平台,累计占比高达 73.0%,成为技术产出的主要阶段。与此同时,平均合作率为 20.05%,较成长期有所回落,但仍明显高于萌芽期和起步期,发展重心由“数量扩张”转向“质量提升”,专利质量、技术复杂度与商业价值显著提高;创新更注重系统集成与跨领域融合,突破性与渐进式创新并存;专利布局更具战略性与全球性,核心与外围专利组合日趋完善。

2.2 国家层面创新态势分析

五环三萜类化合物领域的全球专利布局呈现出明显的国家集中态势 (图 2)。中国以 3 052 件位居全球首位,显著领先于其他国家;美国 (1 574 件)

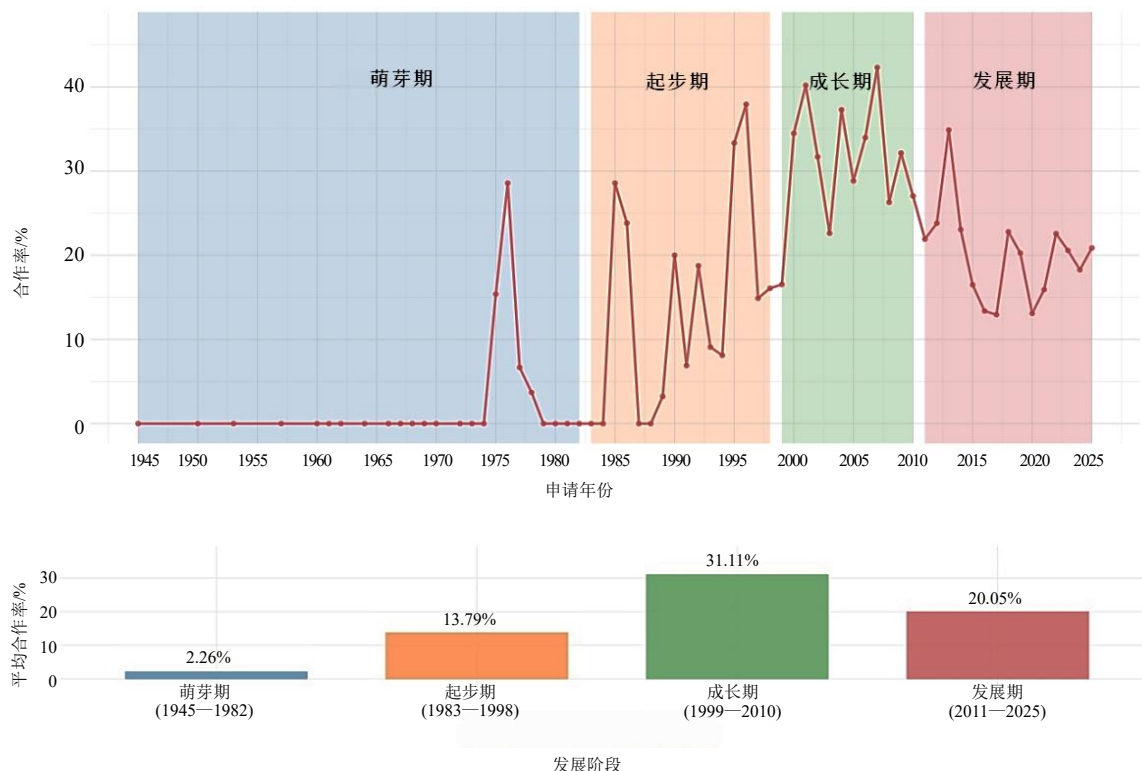


图 1 专利合作趋势综合分析

Fig. 1 Comprehensive analysis of patent cooperation trends

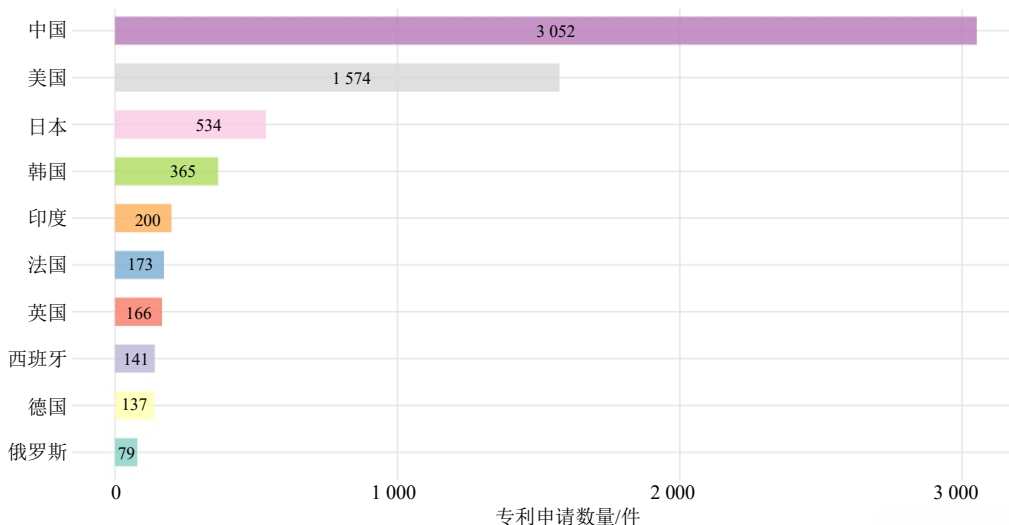


图2 Top 10 国家专利申请数量

Fig. 2 Number of patent applications by top 10 countries

与日本（534 件）分列第 2、3 位，构成第 2 层级。韩国（365 件）、印度（200 件）、法国（173 件）、英国（166 件）、西班牙（141 件）属于第 3 层级；德国（137 件）与俄罗斯（79 件）的申请量相对较低。上述数据表明中国在中药专利总量上具有绝对优势，但美、日、韩等国家亦形成一定技术储备与竞争实力。

五环三萜类化合物技术领域的全球创新经历从“西方主导、多点萌芽”到“东亚崛起、中美双核”，最终演变为“中国引领、多极协同”的深刻变迁（图 3）。在技术萌芽期，创新活动高度集中于少

数传统科技强国，美国、英国、法国构成核心，日本与德国初显身影，中国等国家尚未形成专利产出。进入起步期，美、日双强格局初步形成，两国专利数量显著领先；法国占比维持高位，中国、韩国开始有微量产出，标志着技术扩散的启动。至快速成长期，格局发生根本性扭转：中国实现跨越式增长，专利数量跃居首位，占比大幅提升至 19.4%；美国保持强劲产出；韩国、印度等国加速追赶；而英、法等国占比显著下降，表明全球创新重心开始转移。发展到成熟期，中国的领先地位进一步巩固，其专利数量与占比均占据绝对优势，呈现出单极引

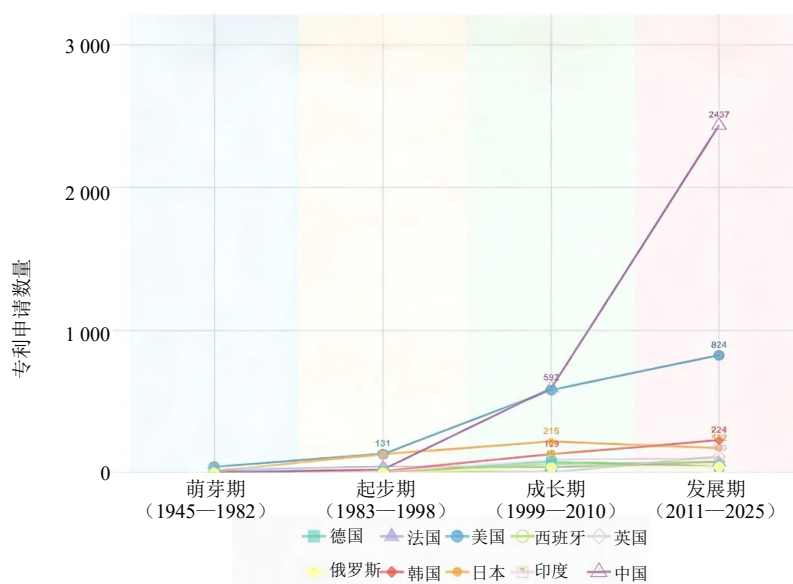


图3 Top 10 国家专利申请数量趋势变化

Fig. 3 Trend changes in patent application volumes for top 10 countries

领态势;美国维持规模第2但占比趋于稳定的状态;韩国、英国、印度等国在特定阶段占比达到高峰,显示出差异化的战略聚焦;传统强国如日本、德国的相对占比持续回落。

五环三萜类化合物领域的跨国合作态势从2个维度加以刻画:一是合作率,涵盖国内机构协同与跨国研发合作,用以表征创新活动的整体开放性与协作密度;二是外部合作率,作为合作率的子集,聚焦于跨越国界的知识链接方面,用以衡量特定国家融入全球创新网络、吸纳国际知识溢出的深度。

如图4所示的各国合作率时序变化,五环三萜类化合物领域的创新协作呈现出多样化的演进轨迹。主要国家可归纳为3种不同的变化形态:一是

持续开放形态,以美国和西班牙为代表,其合作率随技术成熟而稳步提升并维持高位;二是先升后降形态,如日本与韩国,合作率在成长期冲高后于发展期显著回落;三是低位平稳形态,以中国和德国为典型,其合作率在整个技术生命周期中均维持在约15%的水平,波动较小。

为了更精准地剖析各国嵌入全球创新网络的程度,引入“外部合作率”指标,以剥离国内合作的影响,聚焦于跨国知识流动的动态演变。该领域跨国合作率的演进呈现显著“倒U型”轨迹,折射出异质化的国家创新策略(图5)。整体上国际协作强度在起步期与成长期初步显现,在技术成熟的发展期普遍衰退,显示出从早期知识互通向后期产权竞争的战略转变。英国在成长期合作率高达75%,

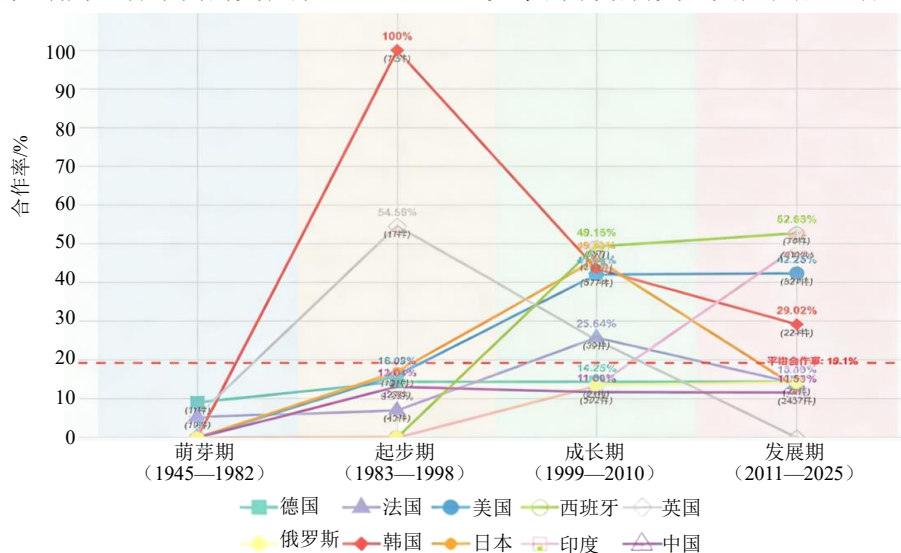


图4 Top 10 国家合作率趋势变化

Fig. 4 Trend changes in cooperation rates of top 10 countries

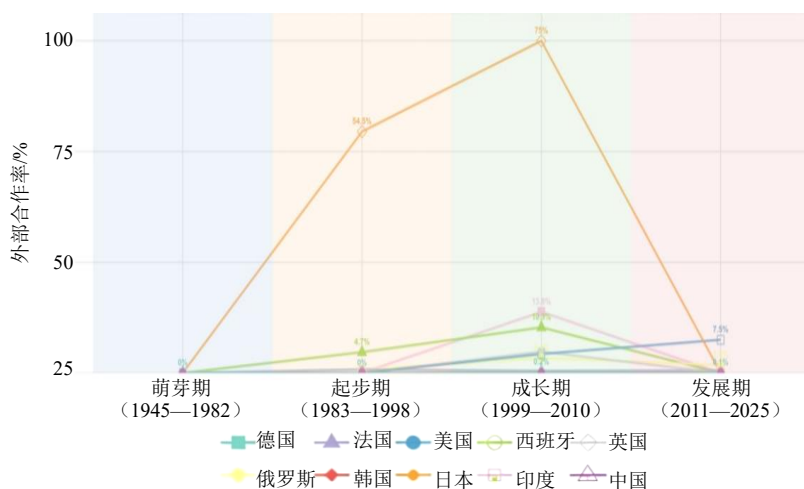


图5 Top 10 国家外部合作率趋势变化

Fig. 5 Trend changes in external cooperation rates of top 10 countries

呈现典型的“网络依赖型”路径，依赖国际链接实现技术追赶；以中、美为代表的专利主导国家则始终维持极低合作率（发展期均低于2%），表明其采取以自主可控为根本特征的“独立主导型”内生创新路径。这种普遍性的合作收缩表明当技术逼近产业化与市场分配阶段，知识的竞争性显著增强，合作动力让位于产权壁垒的构建。

外部合作率=国际合作专利数/总专利数

2.3 创新主体层面态势分析

该领域创新主体呈现出显著的“头部高度集中与多元主体并存”的结构特征（图6）。Reata Pharmaceuticals Inc 以268件专利申请遥遥领先，形

成单极主导格局，反映企业在特定技术方向上的高强度专利布局与战略聚焦；以 Bristol-Myers Squibb Company、Viiv Healthcare Uk (No.5) Limited 为代表的跨国药企及 Pola Chem Ind Inc 等专业研发机构构成第2梯队，共同支撑起产业界的创新主体矩阵。中国药科大学、福州大学等高校以总量89件、88件跻身前列，与南通大学、浙江大学等学术机构合计贡献逾3成榜单份额，凸显高校在基础研究积累中的基底作用。

该领域的专利被引频次如图7所示。中国药科大学以620次被引显著领先，构成第1梯队；Reata Pharmaceuticals Inc（367次）、Meleain（341次）、

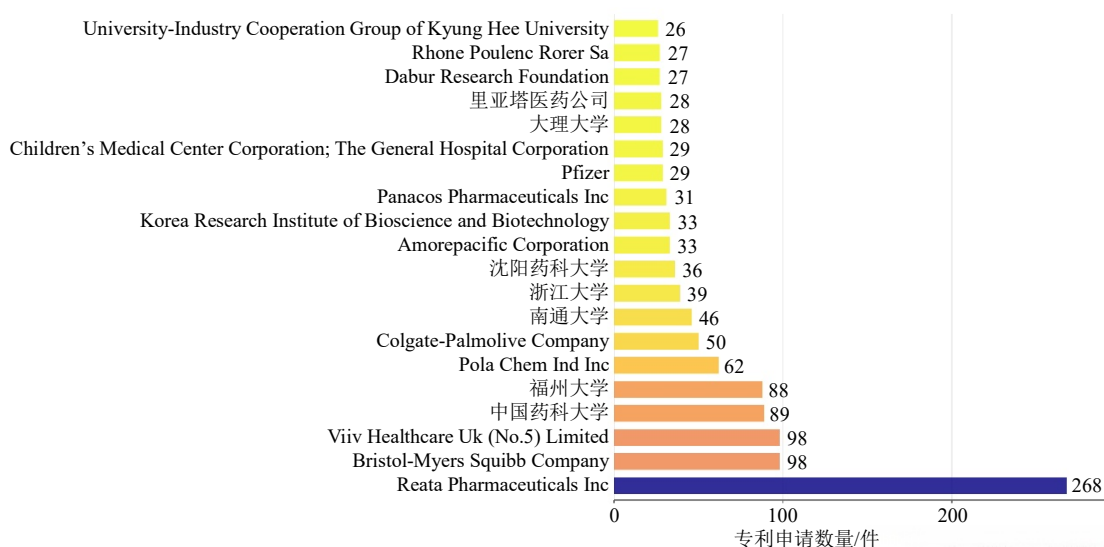


图6 Top 20 创新主体申请专利数量趋势变化

Fig. 6 Trend changes in patent application volumes by top 20 innovation entities

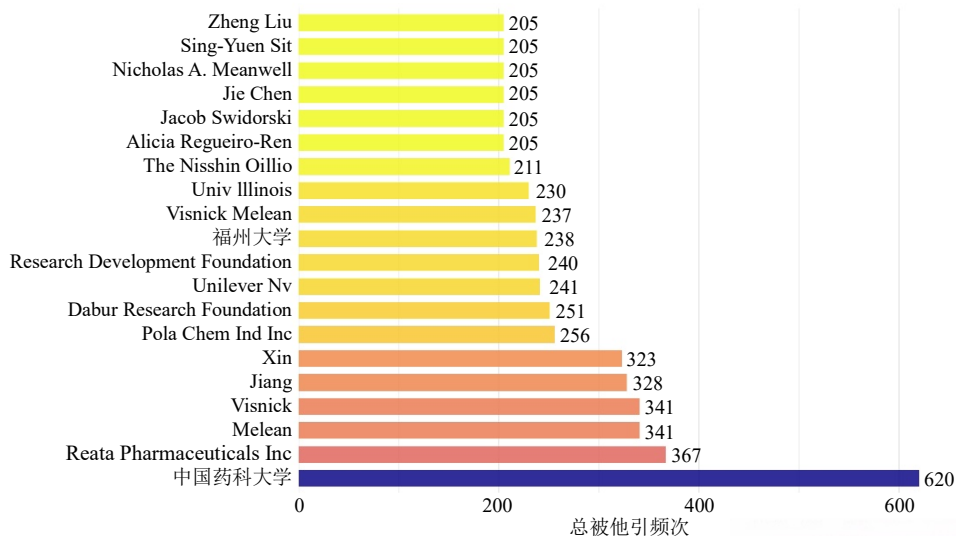


图7 Top 20 申请人专利总被他引频次

Fig. 7 Citation frequencies of patents from top 20 applicants

Visnick (341次)、Jiang (328次)及Xin (323次), 构成第2梯队, 被引频次介于320~370次; 其余主体被引频次均低于260次, 呈现明显的“核心-边缘”分层结构。从集中度看, 排名前6位的申请人合计被引频次占前20位的比例超过40%, 表明被引资源高度集中于少数头部机构, 反映出生物医药领域知识生产的不均衡性。中国高校(中国药科大学、福州大学)与跨国药企(Reata Pharmaceuticals Inc、Unilever Nv等)共同占据榜单前列, 揭示出该领域产学研深度融合的特征。

3 创新合作网络的动态演变分析

3.1 整体网络拓扑结构

选取的整体网络特征指标包括节点数、边数、平均度、平均加权度、网络密度、平均聚类系数、平均路径长度。在复杂网络研究中, 节点(node)是构成网络的基本单元, 边(edge)则代表节点间的关联关系。节点数(记为n)是网络中最基本的

拓扑参数, 指网络中独立行为主体的总数。具体指标计算公式如表1所示。

基于整体合作网络的拓扑结构演化分析(表2), 五环三萜类化合物领域的创新协作网络呈现出阶段性变化。在萌芽期(1945—1982年), 网络规模极小, 节点数为12, 边数为9, 平均聚类系数高达1, 平均路径长度最短(1.167)。进入起步期与成长期(1983—2010年), 网络规模急剧扩张, 节点数从135增至1270, 边数从291增至5566, 平均度从4.311升至8.765; 此阶段网络密度从0.03217持续下降至0.00691, 平均路径长度从1.568显著增加至2.846。至发展期(2011—2025年), 网络规模与连接活跃度出现收缩, 节点数降至1011, 边数降至2599, 平均度回落至5.141; 网络密度进一步降至最低点(0.00509), 平均路径长度保持稳定(2.747), 平均聚类系数在各阶段始终维持在0.9以上的高位。

表1 网络结构分析指标

Table 1 Network structure analysis indicators

指标	计算公式	含义
平均度	$k = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n k_i = \frac{2S}{n}$	描述网络中每个节点平均拥有的连接数, 反映网络的整体连接密集程度
平均加权度	$k^w = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n k_i^w = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^n w_{ij}$	是加权网络中的核心拓扑指标, 综合考虑节点的连接数量与连接强度, 反映网络中节点关联的“质量”而非单纯的“数量”
网络密度	$\text{density} = \frac{S}{n(n-1)}$	网络中实际存在的边数与理论上可能存在的最大边数之比, 其可反映网络内部节点间连接的紧密程度, 取值范围通常介于0到1之间。
平均聚类系数	$Q(i) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \frac{2v_i}{n(n-1)}$	主要描述网络中某节点与其邻居节点之间相互连接的情况, 可用来刻画网络聚集程度, 取值范围通常介于0到1之间。
平均路径长度	$L_{\text{ave}} = \frac{1}{n(n-1)} \sum_{i \neq j} d_{ij}$	网络中所有节点之间最短路径长度的平均值, 可用来刻画网络的整体连通性

表2 整体合作网络指标

Table 2 Overall collaborative network metrics

阶段	节点数	边数	平均度	平均加权度	网络密度	平均聚类系数	平均路径长度
1945—1982年	12	9	1.500	1.667	0.13636	1.000	1.167
1983—1998年	135	291	4.311	5.363	0.03217	0.915	1.568
1999—2010年	1270	5566	8.765	13.294	0.00691	0.936	2.846
2011—2025年	1011	2599	5.141	8.633	0.00509	0.911	2.747

3.2 国家层面的动态角色演变

萌芽期(1945—1982年), 国家合作网络规模极为有限, 节点数为11, 边数为26(图8)。拓扑图显示合作密集区域主要出现在西欧国家之间(如德国、法国、英国、意大利、瑞士), 形成紧密的合

作网络; 同时美国与日本之间构成1条高权重的双边连接。

起步期(1983—1998年), 节点数增至24, 边数增至140(图9), 拓扑图显示合作密集发生在欧洲(如英国、德国、荷兰、比利时、瑞士、西班

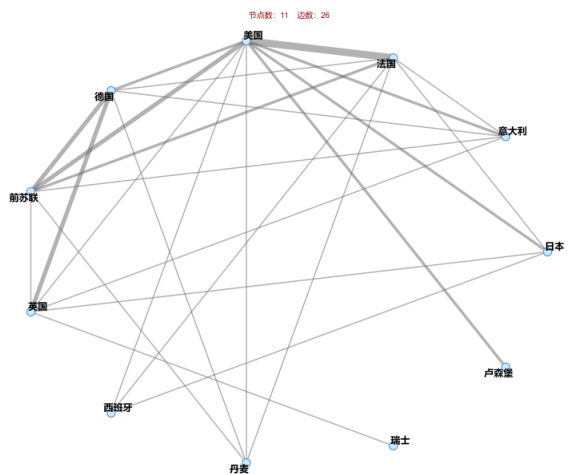


图 8 1945—1982 年国家合作网络

Fig. 8 National cooperation network from 1945 to 1982

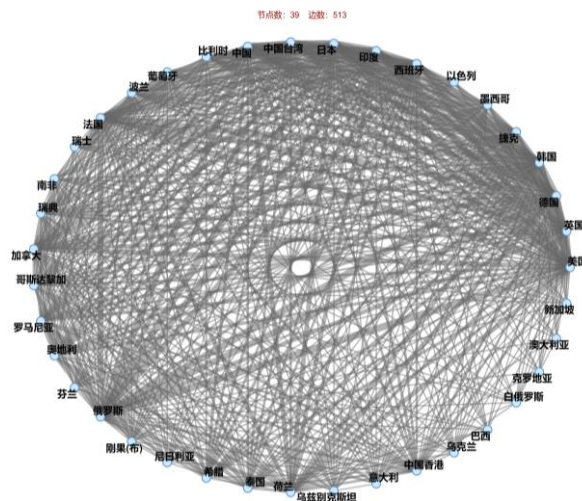


图 10 1999—2010 年国家合作网络

Fig. 10 National cooperation network from 1999 to 2010

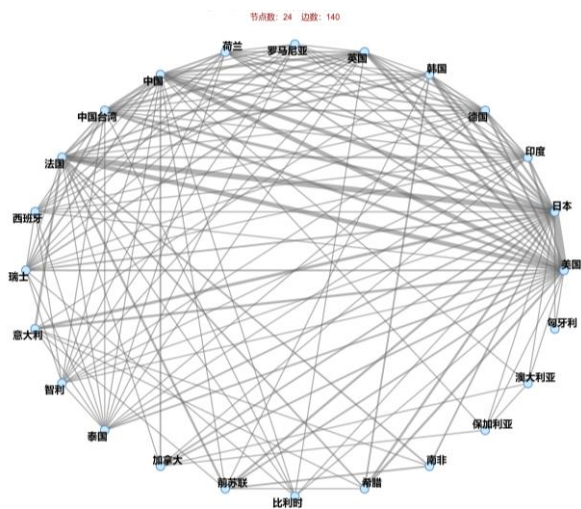


图 9 1983—1998 年国家合作网络

Fig. 9 National cooperation network from 1983 to 1998

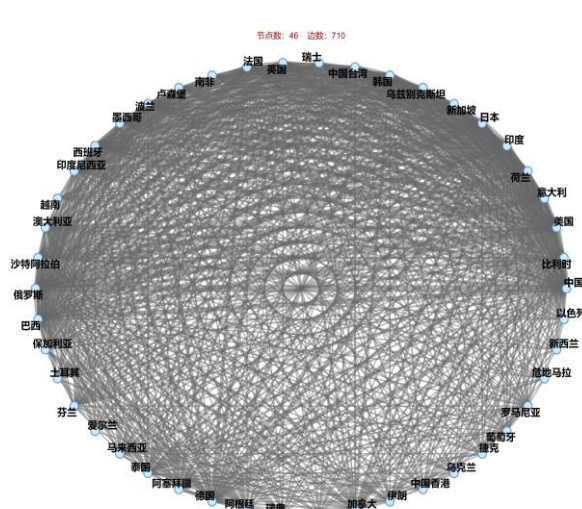


图 11 2011—2025 年国家合作网络

Fig. 11 National cooperation network from 2011 to 2025

牙、意大利)与亚洲(中国、日本、韩国、印度、泰国)之间,同时南非、智利等形成跨洲连接,整体呈现高度聚合、无明显孤立双边链接的紧密网络结构。

成长期(1999—2010年),节点数39个,边数513条(图10),呈现出典型的多中心、高密度国际合作格局。整体网络连通性强,以欧洲、东亚等国家为核心形成密集合作集群,反映出这一时期该领域全球专利合作的快速扩张与跨区域协作深化。

发展期(2011—2025年),节点数增至46个,边数增至710条(图11),网络规模与合作密度均较前一阶段显著扩张,呈现出更高连通性、更强网络化的全球合作格局。以中美为核心枢纽,欧洲、东亚、东南亚、非洲及拉美国家广泛参与,跨区域

合作联系大幅增强,反映出该领域专利研发的全球化协作进入深化阶段。

3.3 头部申请人创新合作网络动态演变

在厘清国家层面在五环三萜类化合物创新合作网络中的动态角色与结构特征后,微观层面的创新主体行为成为深化理解该领域创新生态的关键视角。本研究进一步聚焦于专利申请量最高的4个创新主体,其合作网络结构如图12~15所示。

基于头部创新主体合作网络的拓扑指标分析(表3),五环三萜类化合物领域的创新体系呈现出显著的“结构异质性”。以 Reata Pharmaceuticals Inc 和 Pola Chem Ind Inc 为代表的企业主体构建出高密度、高效率的内生型协作网络,二者的网络密度分

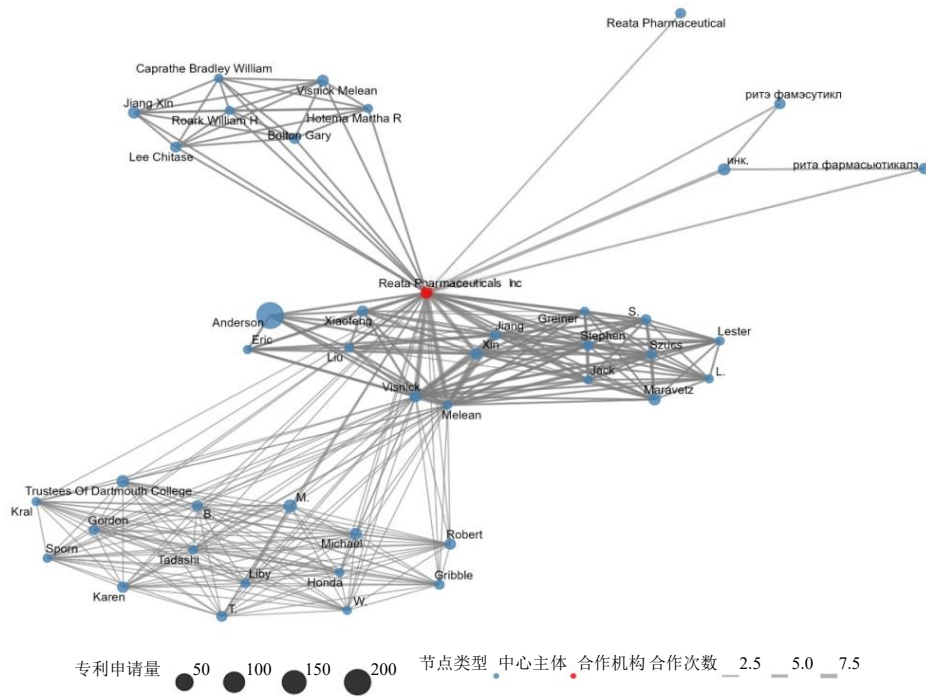


图 12 Reata Pharmaceuticals Inc 合作网络
 Fig. 12 Collaboration network of Reata Pharmaceuticals Inc

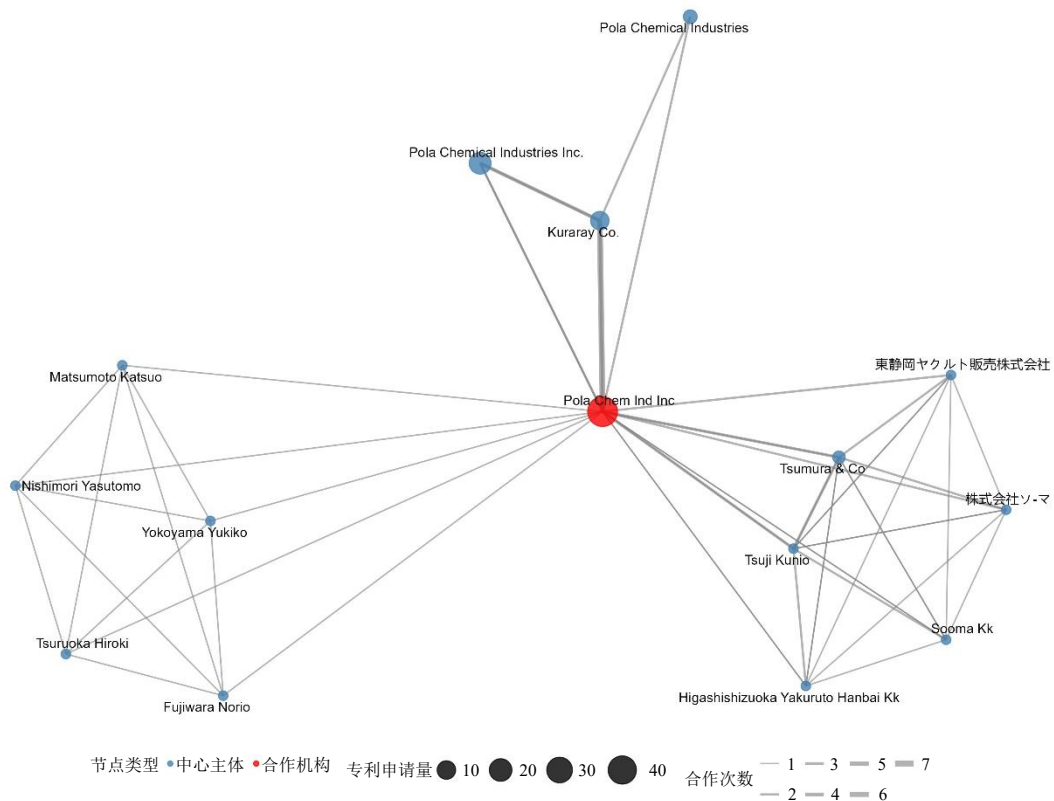


图 13 Pola Chem Ind Inc 合作网络图
 Fig. 13 Cooperation network diagram of Pola Chem Ind Inc

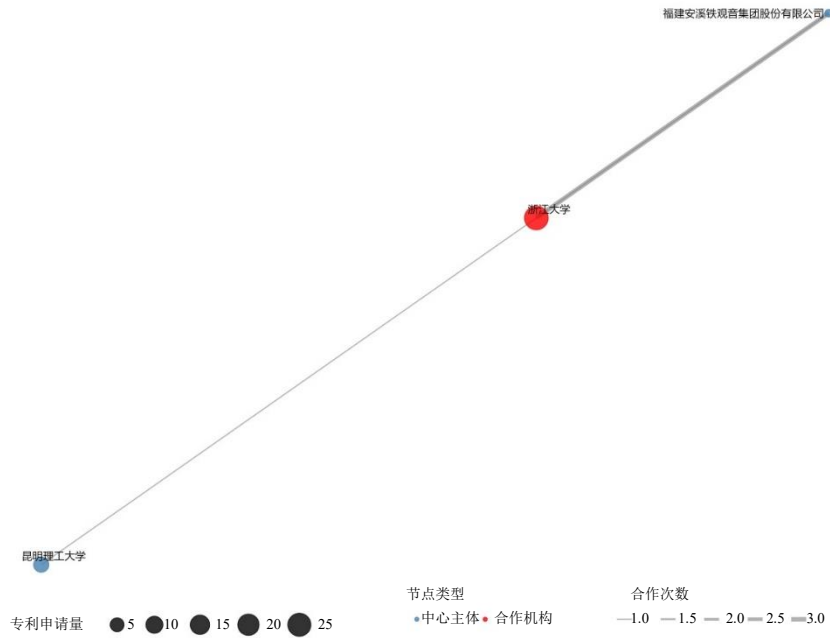


图 14 浙江大学合作网络

Fig. 14 Collaboration network of Zhejiang University

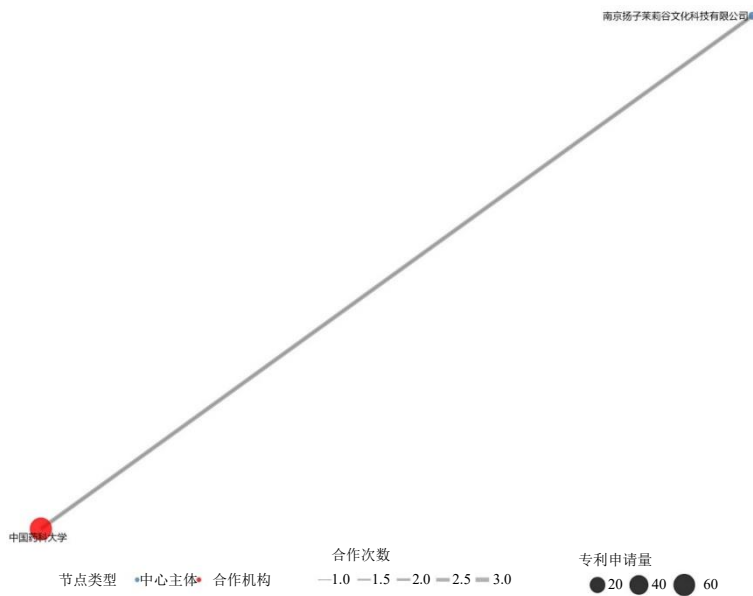


图 15 中国药科大学合作网络图

Fig. 15 Collaborative network of China Pharmaceutical University

表 3 头部创新主体合作网络指标

Table 3 Collaborative network metrics for leading innovation entities

创新主体	节点数	边数	平均度	平均加权重度	网络密度	平均聚类系数	平均路径长度
ReataPharmaceuticals	43	454	21.116	43.163	0.502 77	0.907 29	2.217
Pola Chem Ind Inc	15	58	7.733	15.067	0.552 38	0.930 89	2.314
中国药科大学	2	4	4.000	32.000	4.000 00	0.000 00	1.000
浙江大学	3	5	3.333	14.000	1.666 67	0.000 00	1.333

别高达 0.503 和 0.552, 平均聚类系数均超过 0.9, 平均路径长度介于 2.2~2.3, 其中 Reata Pharmaceuticals Inc 凭借 43 个节点与 454 条边形成规模更大、连接更为稠密的研发协作生态, 其平均加权重度 (43.163) 远高于其他主体, 反映出合作关系的深度与强度; Pola Chem Ind Inc 则以 15 个节点构成紧凑型网络, 在较小范围内实现极高的协作效率。以中国药科大学和浙江大学为代表的学术机构呈现出典型的“双边孤立”网络形态, 两所高校的节点数分别为 2 和 3, 边数分别为 4 和 5, 网络结构极度稀疏, 平均聚类系数均为 0, 表明其创新活动高度依赖个别封闭的双边合作关系, 尚未形成多边互联的协同网络。

从头部创新主体的技术领域分布来看(图 16),

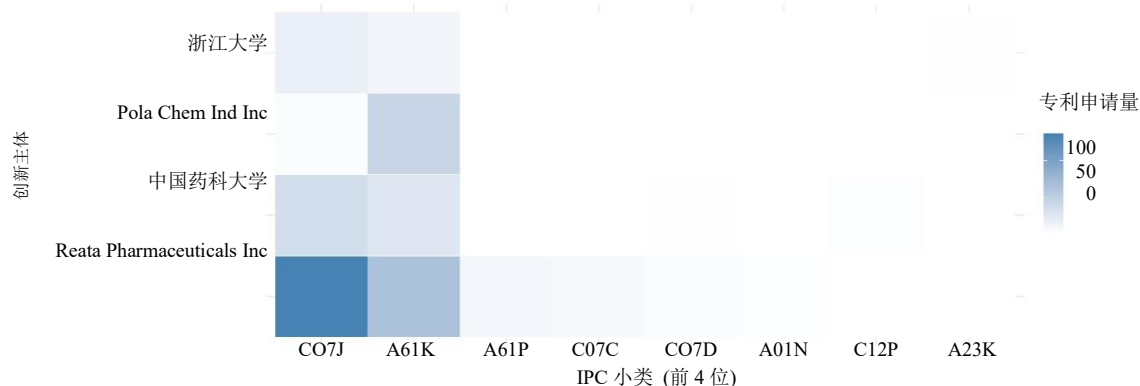


图 16 技术领域分布热力图

Fig. 16 Distribution heatmap of technology field

4 讨论

4.1 技术生命周期与合作网络形态的动态演化机制

五环三萜类化合物领域的合作网络结构呈现“萌芽期封闭小世界-成长期规模扩张-发展期效率重构”的阶段演化特征, 与技术生命周期理论高度契合。在技术萌芽期, 网络呈现高聚类系数、短路径长度的“核心小世界”结构, 契合技术探索初期少数先驱者进行小范围深度协作的需求, 通过封闭式协作有效降低技术不确定性与知识泄露风险。进入技术成长期, 网络规模急剧扩张、密度持续稀释、路径长度显著增加, 这种结构松散化为多元化技术路线的并行探索提供充足空间, 符合该阶段“多点突破”与知识跨界融合的内在需求。至技术发展期, 网络规模出现战略性收缩, 密度降至历史最低点, 但聚类系数维持高位, 标志着技术轨道趋于明朗, 创新活动从“广泛探索”转向“聚焦深化”。

颜色越深、数值越大表示该主体在相应 IPC 小类中的专利申请数量越多, 可较为直观地反映不同创新主体在细分技术领域上的专利布局差异。其中, Reata Pharmaceuticals Inc 在 C07J 领域的专利申请量最为突出, 并在 A61K 领域也表现出较强的布局力度, 说明其专利活动主要集中于相关核心技术方向。中国药科大学在 C07J 和 A61K 领域均有一定布局, 体现出高校主体在相关方向上的持续研究积累。相比之下, Pola Chem Ind Inc 的专利布局相对集中于 A61K 领域, 呈现出一定的聚焦特征。整体而言, 不同创新主体在技术领域选择与专利布局程度上存在较为明显的差异, 反映出其在研发重点、知识积累与技术路线上的异质。

根据“合作-竞争”平衡理论, 合作网络的结构演变本质上是创新主体在知识共享收益与产权独占收益之间动态权衡的结果。本研究所得出的国际合作强度随技术成熟呈现“倒 U 型”的演化轨迹: 起步期至成长期合作率显著提升, 体现技术社群形成阶段对知识互联的迫切需求; 发展期合作率普遍回落, 揭示技术成熟背景下创新主体从“开放协作”向“自主深耕”的战略转移。

4.2 国家创新策略的差异根植于制度基础与路径依赖

从国家创新系统理论审视, 各国在合作率演化轨迹上呈现的“持续开放”“先升后降”“低位平稳”三种差异化路径, 反映出其制度基础、发展禀赋与技术追赶模式的深层差异。以美国和西班牙为代表的“持续开放”路径, 根植于其企业主导、资本驱动、全球资源配置的开放式创新生态。这类国家的创新系统具有高度外部开放性, 企业作为创新主体

在全球范围内整合知识资源，大学与产业界深度互动，风险资本为跨界协作提供充足支撑。日本与韩国呈现的“先升后降”轨迹，揭示新兴国家技术追赶的典型路径依赖：初期需深度嵌入全球网络获取知识溢出实现跨越式发展；随着本土能力积累，战略转向构建自主专利体系，合作网络随之收缩。以中国和德国为代表的“低位平稳”路径，则是特定制度情境下的理性选择。中国在政府主导与国内大市场支撑下，为保障产业链安全采取自主研发为主的内敛式路径；德国依托本土隐性知识积累与产学研协同，外部合作仅作补充。两国合作率的长期低位稳定，反映其创新系统在特定发展阶段保持战略自主性的内在要求。

4.3 主体分化与“开放式创新”的系统性挑战

微观层面的创新主体分析揭示出深刻的“结构性割裂”：以 Reata Pharmaceuticals Inc 和 Pola Chem Ind Inc 为代表的领先企业构建高密度、短路径的内生型协作网络，形成高度凝聚的产业研发闭环；而以中国药科大学和浙江大学为代表的学术机构则呈现典型的“双边孤立”网络形态，创新活动高度依赖个别封闭的双边合作关系，尚未形成多边互联的协同网络，构成该领域创新生态的系统性张力。

基于开放创新理论，造成“产学脱钩”的成因是多维的：从企业角度看，技术成熟期对知识产权保护与商业回报的考量，促使其构建私有协作网络，将核心研发锁定在内部闭环以规避知识外溢风险；从学术机构角度看，现行科研评价体系对应用导向成果的评价权重偏低，技术转移机制仍不健全，利益分配机制有待完善。这种割裂阻碍知识在基础研究与应用开发之间的双向流动，削弱国家创新系统整体效能，也可能导致技术路径锁定与创新活力衰退。

5 结论与建议

5.1 研究结论

本研究基于 1945—2025 年全球专利数据，运用社会网络分析方法，系统探究五环三萜类化合物领域创新合作网络的演化规律，主要得出以下结论。

第一，合作网络结构呈现与技术生命周期协同的阶段性演化特征。网络形态从萌芽期封闭的“核心小世界”，经历成长期规模扩张，最终收敛为发展期的“战略聚焦型”紧密结构。这一“扩张-收敛”的演化路径，揭示创新合作从早期探索性知识共享

向后期竞争性产权布局的动态转型规律。第二，国家创新策略表现出显著的异质化路径。基于合作率的时序特征，主要国家可归纳为 3 类模式：以美、西为代表的“持续开放型”，以日、韩为代表的“先升后降型”，以及以中、德为代表的“低位平稳型”。3 类路径的差异反映各国在制度基础、发展禀赋与技术追赶阶段约束下的适应性选择。第三，创新主体在网络嵌入中呈现结构性分化。领先企业构建高密度协作闭环，实现技术快速转化与市场控制；而关键学术机构多处于网络边缘的“双边孤立”状态，尚未有效融入产业协作体系。这种“产业闭环”与“学术孤岛”并存的格局，构成该领域创新生态的系统性张力。第四，国际合作强度随技术成熟呈“倒 U 型”演化。从起步期至成长期合作率显著上升，体现技术社群形成阶段对知识互联的需求；进入发展期后普遍回落，表明随着技术逼近产业化，竞争性产权布局逐步取代开放性知识共享，成为主导创新逻辑。

5.2 研究建议

本研究从平台构建、主体激励与制度保障 3 个层面，提出以下具有系统性与操作性的政策建议。

第一，构建“政府-机构-企业”协同的区域性产业技术转化平台。为破解学术机构网络孤立与产业化对接薄弱的结构性困境，建议由重点区域（如长三角、京津冀等）地方政府主导，整合区域内顶尖高校（如中国药科大学、沈阳药科大学）与行业龙头企业，共同组建实体化运行的“五环三萜类化合物产业技术研究院”。该平台应聚焦三大功能：一是建设标准化化合物库与药效数据库，对高校分散的研究成果进行系统整合与数据标准化，降低企业研发中的信息获取与筛选成本；二是设立概念验证与中试转化专项基金，重点支持具有应用潜力的早期成果完成技术可行性与工艺稳定性验证；三是推行“旋转门”式人才双向流动机制，鼓励企业研发人员进入平台开展合作研究，支持高校教师携带成果进入企业研发体系，通过“人员流动”催化“知识流动”。

第二，为防止领先企业因封闭式合作网络导致技术路径锁定与创新活力衰退，建议国家科技与产业部门通过研发费用加计扣除、创新导向的政府采购等政策工具，激励生物医药产业链中的龙头企业实施开放创新战略。具体路径包括：鼓励链主企业面向高校、中小企业发布“揭榜挂帅”式产业技术

需求,适度开放其非核心研发平台与资源,支持链主企业与高校共建前沿探索联合实验室,形成“企业定义应用场景与需求、高校负责前沿探索与原理验证、双方共享知识产权与转化收益”的深度协作模式,将高校的创新能力系统性地接入产业创新主循环。

第三,深化以质量和转化为导向的科研评价与激励机制改革。建议在相关机构试点推行以“专利质量与转化绩效”为核心的科研评价体系。在职称晋升、团队考核、项目验收中,显著提升高价值专利(如实现海外布局、完成许可转让或作价入股)的权重,弱化对专利数量的简单考核。同时,应推动大学技术转移机构提升专业化运营能力,完善市场化激励与收益分配机制,通过提高成果转化收益留成比例、引进具有产业经验的专业化运营团队等举措,增强其连接学术前沿与产业需求的枢纽功能,使其由行政辅助单元转向成果转化服务平台。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 黄玮超,叶惠焯,刘向前.五加属植物中三萜类化合物的研究进展 [A]//第三届中国中药商品学术年会暨首届中药葛根国际产业发展研讨会论文集 [C].北京:中国商品学会中药商品专业委员会,2012:337-347.
- [2] Liu J. Pharmacology of oleanolic acid and ursolic acid [J]. *J Ethnopharmacol*, 1995, 49(2): 57-68.
- [3] 高佳琪,焦顺刚,马瑾煜,等.丁香属植物中萜类成分研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(10): 2343-2352.
- [4] 张玉朝.五环三萜化合物降血糖活性评价 [D].承德:承德医学院,2020.
- [5] 宁娱,张润,邹子军,等.齐墩果烷及熊果烷型五环三萜抗肝损伤作用及其构效关系研究 [J]. *天然产物研究与开发*, 2013, 25(10): 1346-1351.
- [6] 刘新华.五环三萜类天然产物抗肿瘤新药的开发 [D].天津:南开大学,2019.
- [7] 朴英兰,沈亮亮,叶元康,等.五环三萜类柴胡皂苷单体对白念珠菌伊曲康唑耐药株活性研究 [J]. *中国真菌学杂志*, 2012, 7(1): 8-11.
- [8] Honda T, Rounds B V, Gribble G W, et al. Design and synthesis of 2-cyano-3, 12-dioxolean-1, 9-dien-28-oic acid, a novel and highly active inhibitor of nitric oxide production in mouse macrophages [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 1998, 8(19): 2711-2714.
- [9] Liby K, Hock T, Yore M M, et al. The synthetic triterpenoids, CDDO and CDDO-imidazolide, are potent inducers of heme oxygenase-1 and Nrf2/ARE signaling [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(11): 4789-4798.
- [10] Ai Y, Kang F H, Huang Z J, et al. Synthesis of CDDO-amino acid-nitric oxide donor trihybrids as potential antitumor agents against both drug-sensitive and drug-resistant colon cancer [J]. *J Med Chem*, 2015, 58(5): 2452-2464.
- [11] Wang Y Y, Ma H, Huang J X, et al. Discovery of bardoxolone derivatives as novel orally active necroptosis inhibitors [J]. *Eur J Med Chem*, 2021, 212: 113030.
- [12] Tong B Q, Luo M, Xie Y, et al. Bardoxolone conjugation enables targeted protein degradation of BRD4 [J]. *Sci Rep*, 2020, 10: 15543.
- [13] Hoever G, Baltina L, Michaelis M, et al. Antiviral activity of glycyrrhizic acid derivatives against SARS-coronavirus [J]. *J Med Chem*, 2005, 48(4): 1256-1259.
- [14] Csuk R, Schwarz S, Kluge R, et al. Synthesis and biological activity of some antitumor active derivatives from glycyrrhetic acid [J]. *Eur J Med Chem*, 2010, 45(12): 5718-5723.
- [15] Csuk R, Schwarz S, Siewert B, et al. Synthesis and antitumor activity of ring A modified glycyrrhetic acid derivatives [J]. *Eur J Med Chem*, 2011, 46(11): 5356-5369.
- [16] Schwarz S, Siewert B, Xavier N M, et al. A “natural” approach: Synthesis and cytotoxicity of monodesmosidic glycyrrhetic acid glycosides [J]. *Eur J Med Chem*, 2014, 72: 78-83.
- [17] Song H, Sun Y X, Xu G L, et al. Synthesis and biological evaluation of novel hydrogen sulfide releasing glycyrrhetic acid derivatives [J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2016, 31(6): 1457-1463.
- [18] Li Y, Feng L, Song Z F, et al. Synthesis and anticancer activities of glycyrrhetic acid derivatives [J]. *Molecules*, 2016, 21(2): 199.
- [19] Moustafa G O, Shalaby A, Naglah A M, et al. Synthesis, characterization, *in vitro* anticancer potentiality, and antimicrobial activities of novel peptide-glycyrrhetic-acid-based derivatives [J]. *Molecules*, 2021, 26(15): 4573.
- [20] Parra A, Rivas F, Lopez P E, et al. Solution- and solid-phase synthesis and anti-HIV activity of maslinic acid derivatives containing amino acids and peptides [J]. *Bioorg Med Chem*, 2009, 17(3): 1139-1145.
- [21] Siewert B, Pianowski E, Csuk R. Esters and amides of maslinic acid trigger apoptosis in human tumor cells and alter their mode of action with respect to the substitution pattern at C-28 [J]. *Eur J Med Chem*, 2013, 70: 259-272.
- [22] Siewert B, Pianowski E, Obernauer A, et al. Towards cytotoxic and selective derivatives of maslinic acid [J].

- Bioorg Med Chem*, 2014, 22(1): 594-615.
- [23] Meira C S, Barbosa-Filho J M, Lanfredi-Rangel A, *et al.* Antiparasitic evaluation of betulinic acid derivatives reveals effective and selective anti-*Trypanosoma cruzi* inhibitors [J]. *Exp Parasitol*, 2016, 166: 108-115.
- [24] Yang S J, Liu M C, Xiang H M, *et al.* Synthesis and *in vitro* antitumor evaluation of betulin acid ester derivatives as novel apoptosis inducers [J]. *Eur J Med Chem*, 2015, 102: 249-255.
- [25] Bo T Y, Li X Y, Juan F Z, *et al.* Research progress of resource distribution of bioactive compound ursolic acid [J]. *Chem Ind Forest Prod*, 2012, 32:119-126.
- [26] Do Nascimento P G G, Lemos T L G, Bizerra A M C, *et al.* Antibacterial and antioxidant activities of ursolic acid and derivatives [J]. *Molecules*, 2014, 19(1): 1317-1327.
- [27] Li W, Zhang H X, Nie M X, *et al.* A novel synthetic ursolic acid derivative inhibits growth and induces apoptosis in breast cancer cell lines [J]. *Oncol Lett*, 2018;15(2):2323-2329.
- [28] Sycz Z, Tichaczek-Goska D, Jezierska-Domaradzka A, *et al.* Are uropathogenic bacteria living in multispecies biofilm susceptible to active plant ingredient: Asiatic acid? [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(12): 1754.
- [29] Nagoor Meeran M F, Goyal S N, Suchal K, *et al.* Pharmacological properties, molecular mechanisms, and pharmaceutical development of asiatic acid: A pentacyclic triterpenoid of therapeutic promise [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 892.
- [30] Liew K Y, Hafiz M F, Chong Y J, *et al.* A review of Malaysian herbal plants and their active constituents with potential therapeutic applications in sepsis [J]. *Evid Based Complementary Altern Med*, 2020, 2020: 8257817.
- [31] Sun B J, Wu L L, Wu Y, *et al.* Therapeutic potential of *Centella asiatica* and its triterpenes: A review [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 568032.
- [32] Brinker A M, Ma J, Lipsky P E, *et al.* Medicinal chemistry and pharmacology of genus *Tripterygium* (Celastraceae) [J]. *Phytochemistry*, 2007, 68(6): 732-766.
- [33] Lan G C, Zhang J, Ye W B, *et al.* Celastrol as a tool for the study of the biological events of metabolic diseases [J]. *Sci China Chem*, 2019, 62(4): 409-416.
- [34] Ng S W, Chan Y H, Chellappan D K, *et al.* Molecular modulators of celastrol as the keystones for its diverse pharmacological activities [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 1785-1792.
- [35] 韦春玲, 肖瑾, 肖珊, 等. 具有抗菌活性的天然五环三萜类化合物研究进展 [J]. *中成药*, 2023, 45(4): 1231-1240.
- [36] 班玉娟, 陈瑞, 张宇, 等. 五环三萜类化合物的口服吸收与代谢研究进展 [J]. *化学试剂*, 2021, 43(7): 11.
- [37] 李传旺, 张贺, 饶攀, 等. 植物五环三萜类化合物生物合成途径研究进展 [J]. *中草药*, 2021, 52(11): 3436-3452.
- [38] 何诗能, 张清, 谭珍媛, 等. 三萜类化合物结构修饰及活性研究进展 [J]. *化学试剂*, 2023, 45(5): 41-50.
- [39] 赵青峰, 孙大洋, 何毓新. 湖泊沉积脱-A-三萜类化合物在环境重建中的研究进展与展望 [J]. *地球科学进展*, 2023, 38(3): 256-269.
- [40] 保继栋, 党景丽, 张龙. 基于科技创新情报平台的生物农药领域专利分析 [J]. *草业科学*, 2017, 34(10): 2164-2170.
- [41] 孙传良, 孙立冰. 基于 incoPat 的中国药科大学专利分析 [J]. *中国药科大学学报*, 2019, 50(3): 374-378.
- [42] 熊焰, 李祥宇, 胡锴. 全球芯片产业创新态势与合作网络动态演变研究: 以逻辑芯片为例 [J]. *中国科技论坛*, 2025(12): 177-188.
- [43] 乔永忠. 基于专利数据测度技术创新的指标准确性研究 [J]. *中国科技论坛*, 2025(6): 46-54.

[责任编辑 潘明佳]