

# 专利视角下国际干细胞领域 发展态势剖析\*

韩 晔<sup>1,2</sup> 刘 强<sup>1,2</sup> 齐 燕<sup>\*,3</sup> 张 雪<sup>1,2</sup> 段力萌<sup>4,2</sup> 曹玲静<sup>1,2</sup>

(1. 中国科学院成都文献情报中心, 成都 610041;

2. 中国科学院大学经济与管理学院图书情报与档案管理系, 北京 100190;

3. 中国医学科学院医学信息研究所/图书馆, 北京 100020;

4. 中国科学院武汉文献情报中心, 武汉 430071)

**摘要:**以干细胞为主题的相关研究是现今生命科学的前沿和热点之一, 本文从专利分析视角出发, 以德温特专利分析和评估数据库(TI)中收录的1999—2018年国内外干细胞领域专利数据为研究对象, 综合运用文献计量和可视化方法, 对检索出来的全球干细胞技术专利数量、地域分布、技术类别、专利权人机构、技术主题等进行统计及可视化分析, 并着重对近十年的专利技术主题图景进行定性解读, 力图多方位、多层次剖析干细胞领域研究现状, 旨在为促进我国干细胞与再生医学研究的未来发展提供参考。分析结果表明, 目前干细胞领域研究渐趋平稳, 美国在该方面的研究处于领导地位, 是干细胞最重要的专利布局地, 其相关大学、企业等在干细胞技术领域拥有较多的专利数量; 目前研究主题集中在干细胞培养、治疗(心脏疾病)、材料和装置、提取物衍生物、基因序列及表达等方面。

**关键词:**干细胞; 文献计量; 专利分析; 专利地图

中图分类号: G306 文献标识码: A doi: 10.16507/j.issn.1006-6055.2019.08.010

## Analysis of the Development Trend of International Research on Stem Cell from the Perspective of Patent\*

HAN Ye<sup>1,2</sup> LIU Qiang<sup>1,2</sup> QI Yan<sup>\*,3</sup> ZHANG Xue<sup>1,2</sup>

DUAN Limeng<sup>4,2</sup> CAO Lingjing<sup>1,2</sup>

(1. Chengdu Library and Information Center, Chinese Academy of Sciences, Chengdu 610041, China;

2. Department of Library Information and Archives Management, School of Economics and Management, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China;

3. Institute of Medical Information, Chinese Academy of Medical Sciences/Library, Beijing 100020, China;

4. Wuhan Document and Information Center, Chinese Academy of Sciences, Wuhan 430071, China)

**Abstract:** The research on stem cell is one of the frontiers and hotspots of life sciences. This study attempts to explore the

\* 中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费(2017PT63008), 中国科学院“十三五”信息化专项(XXH13506-203)资助

\*\* 通讯作者, E-mail: qi.yan@imicams.ac.cn; Tel: 17090887972

research hotspots and development trends of global stem cell technology from the perspective of patents, aiming to promote the research of stem cells and regenerative medicine in China, and provide references for future development. Based on the patent data of stem cell from 1999 to 2018 collected by TI (Thomson Innovation) database, the paper comprehensively use bibliometric and visualization methods, and conducts a quantitative statistical analysis from the application year, country, institution and its research and development layout. The paper focuses to provide a qualitative interpretation and comparison at home and abroad based on patent technology theme map in the past ten years, trying to analyze the status quo of stem cell research in a multi-faceted and multi-level perspective. The results of the analysis indicate that stem cell research is becoming more stable. The current research focuses on stem cell culture, treatment, heart disease, materials and devices, extract derivatives, gene sequences and expression.

**Key words:** stem cells; bibliometrics; patent analysis; patent map

干细胞(Stem Cell)是一种具有自我更新能力的原始细胞,某些条件下可分化为多种功能细胞<sup>[1]</sup>,基于此类特征,可通过移植、分化、组织再生等方式促进创伤修复以治理疾病。基于干细胞修复与再生能力的再生医学将颠覆传统医学对于坏死、损伤疾病的治疗手段<sup>[2]</sup>,并有望解决人类面临的许多重大医学难题。干细胞研究的巨大应用前景已经得到了世界各国的支持,众多国家大力发展干细胞领域技术以占领领域制高点,再生医学成为国际生物学和医学界关注的焦点。随着该领域竞争日趋激烈,全球干细胞市场规模逐渐扩大,干细胞技术逐步成为衡量生命医学发展水平的重要测度指标。了解国际干细胞领域动向对于我国再生医疗行业的发展和科学研究具有重要作用,可以进一步完善国内的干细胞研究体系,促进我国干细胞领域现有布局和基础的发展。

本研究从专利角度出发,利用文献计量方法和可视化分析技术对1999—2018年间干细胞技术领域整体发展态势进行分析,追踪该技术领域发展的核心地域、主要技术类别、领先机构的优势技术、技术主题图景,旨在揭示该技术领域专利活动的特点,展现全球干细胞研究的技术研发态势以及国际专利区域布局,以期为我国干细胞领域的研发和产业化提供知识产权情报支撑,进而服务我国的布局规划和进一步发展。

## 1 数据来源与分析工具

本研究采用的数据来源于TI数据库及其分析平台,检索式为:(ALLD = (("stem cells" OR "stem cell") NOT ("stem cellulose" or "stem. Cellular" or "cello" or "cellar" or "cellphone"))) OR ALLD = ((ESC or ASC or iPS or PGC or MSC or CSC or LSC or TSC or ADSC or HSC) near (cells OR cell)) OR ALLD = (("totipotent" or "pluripotent" or "multipotent" or "unipotent" or "progenitor" or "precursor" NOT "non-pluripotent") ADJ (cells OR cell))。检索时间为2019年1月20日,时间跨度为1999—2018年,获得总计152951件专利、35235项德温特世界专利索引(Dewent World Patent Index, DWPI)同族专利。以该数据集为研究对象,运用专利计量方法从申请年、国家、专利权人、技术趋势等方面进行统计分析,以了解领域整体发展态势;截取2009—2018年数据(24535项专利家族)制作专利地图,基于TI平台的聚类分析归纳近十年的技术主题及类别。

## 2 干细胞领域整体发展态势

### 2.1 全球干细胞专利申请时间趋势

从全球专利申请数量趋势图(图1)可以看出,干细胞领域专利申请数量总体呈现持续增长

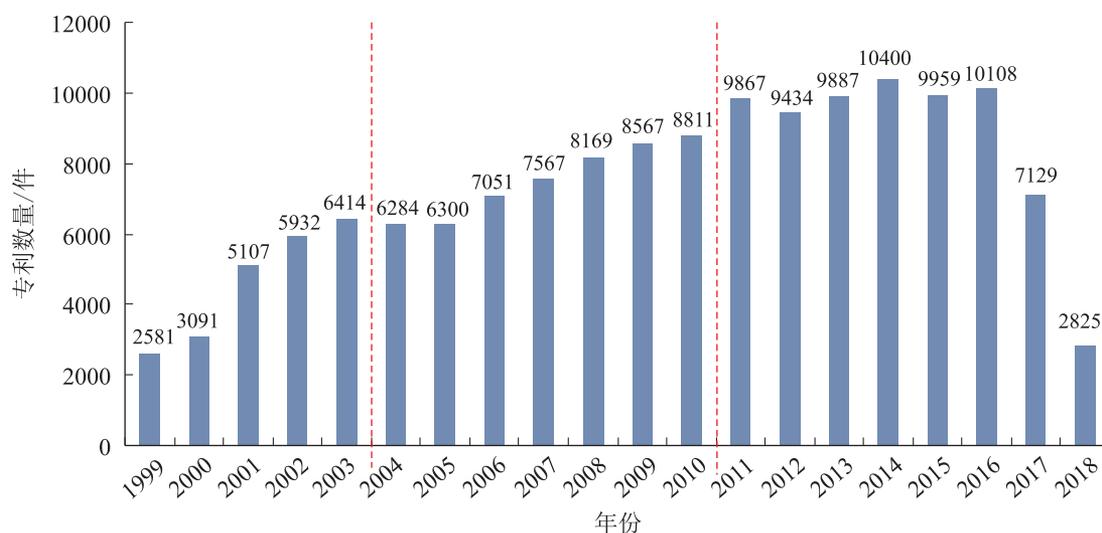


图1 干细胞研究专利申请趋势

Fig. 1 Stem cell research patent application trends

态势,并可划为三个阶段:第一阶段(1999—2003)是干细胞领域专利的快速成长期,由1999年的2581件发展到2003年的6414件,增长速度发展较快;第二阶段(2004—2010)是稳步发展期,专利申请量平稳持续增长,但是年申请量增长幅度不大;第三阶段(2011—2016)处于平缓发展期,专利申请量连续增加,但是年申请数量有增有减,2011—2016年的专利申请数量均超过9000件,2017—2018年的申请数量有所下降。需要指出的是,由于2017—2018年申请专利尚未完全公开,所以数据比实际偏小,按照变化规律推测应该依然处于平缓发展期。

## 2.2 全球专利申请地域分布

对干细胞专利的受理国家/地区情况进行分析,可以在一定程度上反映干细胞技术和干细胞疗法未来潜在的市场区域布局。统计TOP10国家/地区的受理专利数量(图2)发现,美国第一,数量为33616件;中国第二,数量为14627件,与位居第三的日本(14182)相差不大;其次是澳大利亚、韩国、加拿大等,中国的干细胞专利与美国相比有较大的数量差距。总体而言,美国、中国、

日本等一直是重要市场,干细胞领域在这些国家有着更加稳健的投资和广阔的市场前景。需要指出的是,美国专利局(USPTO)、世界知识产权组织(WIPO)、欧专局(EP)受理的专利申请最多。

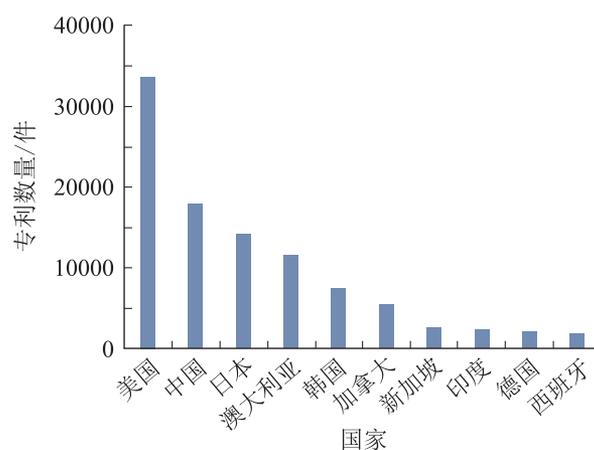


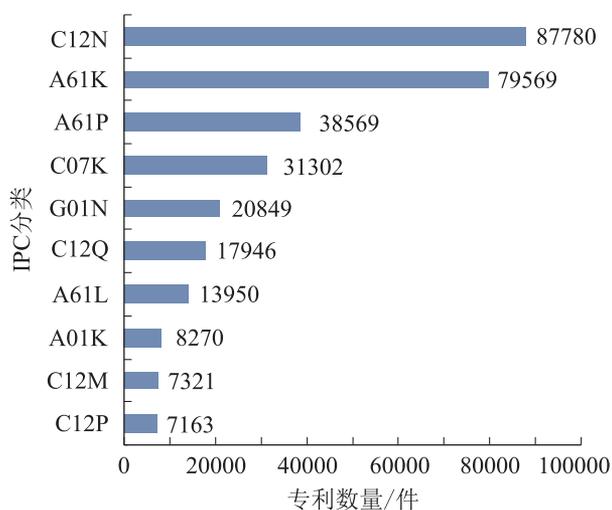
图2 干细胞研究的TOP10国家专利申请量

Fig. 2 Distribution of country patents for stem cell research

## 2.3 技术类别及趋势

干细胞领域是典型的新兴技术创新驱动产业,且其同时属于生物学、医学等领域,因此其国际专利分类表(IPC分类)分布不尽相同。前10的主要技术领域如图3所示,这10个领域是干细胞的主要研究方向,对干细胞产业的发展尤为重

要。其中“C12N”、“A61K”两个类别 IPC 所占比重最高,超过专利总量的 50%,可见,干细胞及其培养制备、基于干细胞的医用配置品等是当前干细胞领域的研究重点。



注:C12N-生物化学、酒、醋、微生物学、酶学、突变或遗传工程;A61K-医用、牙科用或梳妆用的配制品;A61P-化合物或药物制剂的特定治疗活性;C07K-肽;G01N-借助于测定材料的化学或物理性质来测试或分析材料;C12Q-包含酶或微生物的测定或检验方法;A61L-材料或消毒的一般方法或装置,绷带、敷料、吸收垫或外科用品的材料;A01K-畜牧业,动物的新品种;C12M-酶学或微生物学装置;C12P-发酵、使用酶的方法合成目标化合物、从外消旋混合物中分离旋光异构体

图3 干细胞领域专利 IPC 类别及数量分布

Fig. 3 Types and number distribution of patented IPCs in the field of stem cells

由 TI 平台统计基于本文数据集的干细胞领域关键技术类别年度专利数量及发展趋势如图 4 所示,干细胞领域的重点关键技术是“细胞”“癌症”“治疗”“药物”“感染”“药物的控制释放”这几个领域,说明“细胞”“癌症”“药物”“控制释放”和“感染”是干细胞领域专利解决的主要问题;前 10 项关键技术的发展路径和趋势基本相似,1992—2001 年间逐渐开始发展,2001—2004 年达到顶峰,之后有所减缓,基本保持稳定;2004—2018 年,“细胞”“癌症治疗”“药物”等方

向的专利逐年上升,较其他类别专利数量相对较高。

### 3 重要专利权人机构及其优势领域

全球干细胞领域相关专利申请量较多的前 10 位专利权人为:加利福尼亚大学、京都大学、麻省总医院、斯坦福大学、ANTHROGENESIS CORP、麻省理工学院、哈佛大学、再生元制药( REGENERONPHARMA)、AGENCY SCIENCE TECH & RES(A \* STAR)、IMMUNOMEDICS Inc。这些机构包含 8 所美国机构、1 所新加坡机构、1 所日本机构,再次印证美国的干细胞技术研发走在世界前列。

通过分析申请机构在特定 IPC 分类号中专利数量的比例可以看出该机构的技术侧重点,将其与其他机构对比则可以评估机构在技术类别上的竞争力。TOP10 专利权人机构各自的重点技术布局类别及关键细类如图 5 所示。总体看,“细胞类”“药物、癌症、疾病”“干细胞、嵌合抗原受体、培养、免疫治疗、再生、分化”和“CRISPR、ADENO 相关病毒”等类别专利数量最多,说明 TOP10 机构在这几种干细胞技术上竞争力较强。

1)“细胞类”(C12N)领域:京都大学所拥有的专利数量在自身所拥有专利中的占比最高,达到了 46%,其次是 ANTHROGENESIS CORP(31%)、AGENCY SCIENCE TECH & RES(30%)、再生元制药公司(28%)、哈佛大学(27%)等;

2)“药物、癌症、疾病”(A61K)技术领域:IMMUNOMEDICS Inc 的专利占比最高(33%),其次是 ANTHROGENESIS CORP(31%)、麻省总医院(23%)等机构;

3)“CRISPR、ADENO 相关病毒”(C12N0015)

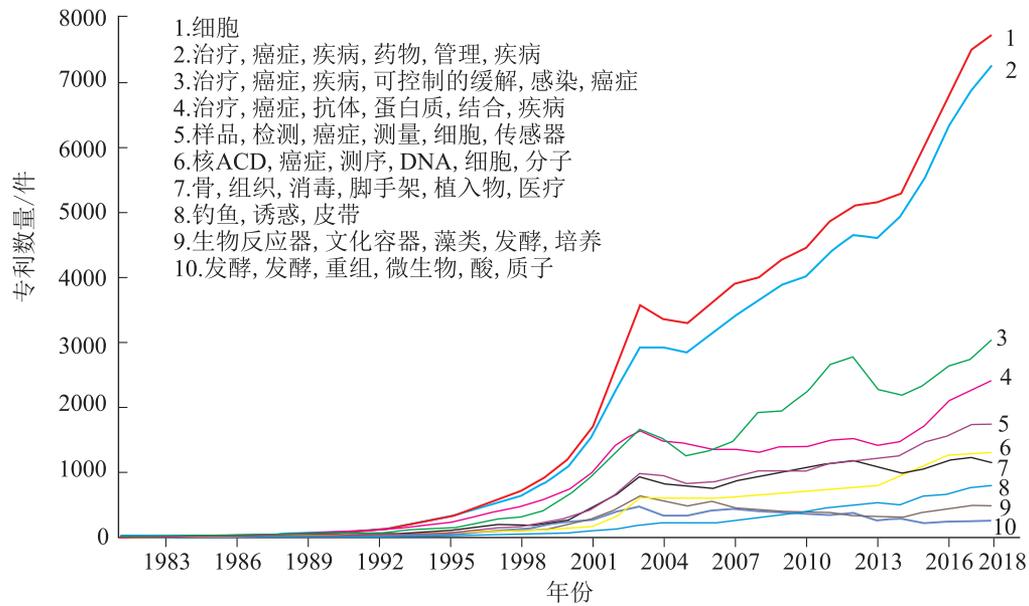


图4 干细胞领域不同IPC技术类别下专利申请量的年度变化趋势

Fig. 4 Annual trend of patent application amount in different IPC technology categories in stem cell

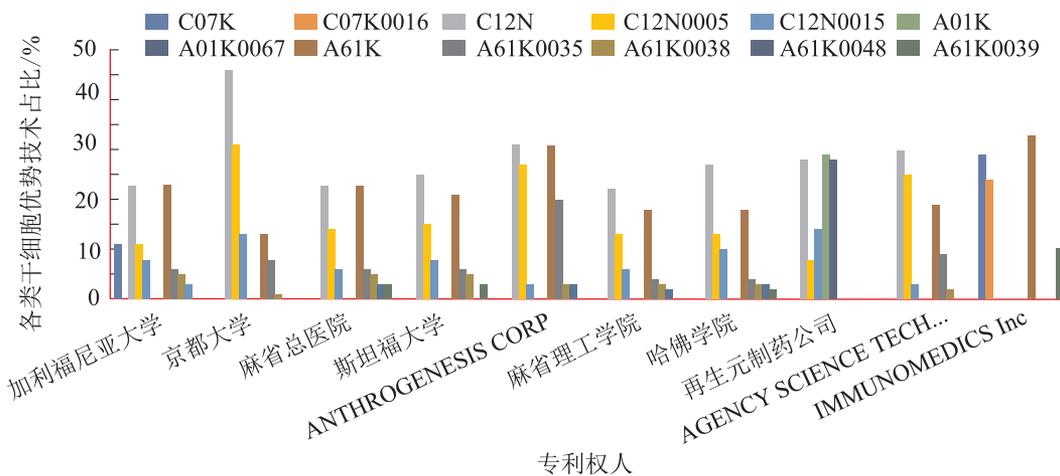


图5 干细胞领域TOP10机构专利技术类别比例分布

Fig. 5 Proportion distribution of patented technology categories of TOP10 institutions in the field of stem cells

技术领域:再生元制药公司的专利占比最高,达到14%,其次是京都大学(13%)、哈佛大学(10%)等;

4)“干细胞、嵌合抗原受体、培养、免疫治疗、再生、分化”(C12N0005)技术领域:京都大学专利占比最高,达到了31%,其次是ANTHROGENESIS CORP(27%)、AGENCY SCIENCE TECH & RES(25%)等;

分析各机构优势技术领域(表1)可知,IMMUNOMEDICS Inc在“抗体、蛋白质”(C07K)领域的专利占29%,其中“嵌合抗原受体、分化群、双歧杆菌、免疫球蛋白、T细胞、癌症治疗、抗体药”是主要优势技术;再生元制药公司在“动物新品种、畜牧”(A01K)领域的专利占29%,其中“治疗分子、免疫球蛋白重链、遗传修饰、啮齿动物、转基因”(A01K0067)占28%。

表1 干细胞领域TOP10专利权利人机构专利技术类别分布明细

Tab.1 TOP10 patent owner institutions in the stem cell field

国家	机构名称	干细胞领域优势技术
美国	加利福尼亚大学	<p>主要优势技术是嵌合抗原受体、免疫治疗、再生和分化以及CRISPR、ADENO相关病毒的研究。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•属于细胞类专利占23%：“嵌合抗原受体、培养、免疫治疗、再生分化”占11%，“CRISPR、ADENO相关病毒”占8%；</li> <li>•属于药物治疗、癌症等疾病领域的专利占23%：“嵌合抗原受体、益生菌、羊水、细菌、乳酸杆菌”占6%，“肽、药物、癌症”占5%，“重组ADENO相关病毒、AAV、血友病、CAPSID、RNA”占3%；</li> <li>•属于抗体、蛋白质领域的专利占11%：“嵌合抗原受体、特异性氨基酸序列、肽、治疗癌症、结合域”占5%，“嵌合抗原受体、分化簇、治疗癌症、抗体药物、双特异性、免疫球蛋白、T细胞”占3%。</li> </ul>
	麻省总医院	<p>研究优势在于癌症治疗方面，其癌症中心是全美公认的权威癌症治疗中心，也是美国国立癌症研究院指定的综合性癌症中心。主要优势技术是嵌合抗原受体、细菌、肽、癌症等相关研究。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•属于药物、癌症、疾病领域的专利占23%：“嵌合抗原受体、益生菌、羊水、细菌、乳酸杆菌”占6%，“肽、药物、癌症”占5%，“CHIMERIC ANTIGEN、治疗癌症、疫苗、分化群、登革热、免疫治疗、抗体”占3%，“重组ADENO相关病毒、AAV、血友病、CAPSID、RNA”占3%；</li> <li>•属于细胞类领域的专利占23%：“嵌合抗原受体、培养、免疫治疗、再生分化”占14%，“CRISPR、ADENO相关病毒”占6%。</li> </ul>
	斯坦福大学	<p>其医学院在心脏内外科、肿瘤、放射诊断及神经科学等许多学科取得医学成果；其干细胞与再生医学研究所为全球最大的干细胞中心之一，在iPS研究领域处于前沿地位。主要优势技术是嵌合抗原受体、免疫治疗、CRISPR、ADENO相关病毒等相关研究。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•属于细胞类领域的专利占25%：“嵌合抗原受体、培养、免疫治疗、再生分化”占15%，“CRISPR、ADENO相关病毒”占8%；</li> <li>•属于药物、癌症、疾病领域的专利占21%：“嵌合抗原受体、益生菌、羊水、细菌、乳酸杆菌”占6%，“肽、癌症、药物”占5%，“CHIMERIC ANTIGEN、治疗癌症、疫苗、分化群、登革热、免疫治疗、抗体”占3%。</li> </ul>
	ANTHROGENE-SIS CORP	<p>主要优势技术是癌症治疗的嵌合抗原受体、细菌、杆菌等方向以及细胞类的嵌合抗原受体、免疫治疗、再生分化等方向，免疫、肿瘤医学相关及农业化学领域是其产品的主要方向。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•属于药物、癌症、疾病领域的专利占31%：“嵌合抗原受体、益生菌、羊水、细菌、乳酸杆菌”占20%，“重组ADENO相关病毒、AAV、血友病、CAPSID、RNA”占3%，“肽、癌症、药物”占3%；</li> <li>•属于细胞类专利占31%：“干细胞、嵌合抗原受体、培养、免疫治疗、再生、分化”占27%，“CRISPR、ADENO相关病毒”占3%。</li> </ul>
	麻省理工学院	<p>主要优势技术是细胞类的免疫治疗、嵌合抗原受体、CRISPR、ADENO相关病毒以及癌症治疗的嵌合抗原受体、细菌、杆菌等。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•属于细胞类领域的专利占22%：“嵌合抗原受体、免疫治疗、再生分化”占13%，“CRISPR、ADENO相关病毒”占6%；</li> <li>•属于药物、癌症、疾病领域的专利占18%：“嵌合抗原受体、益生菌、羊水、细菌、乳酸杆菌”占4%，“肽、癌症、药物”占3%。</li> </ul>
	哈佛大学	<p>作为美国最大的干细胞研究中心，其用核转移技术（即体细胞克隆技术）培育针对不同疾病的胚胎干细胞系。主要优势技术是嵌合抗原受体、免疫治疗、再生分化以及CRISPR、ADENO相关病毒等方向。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•属于细胞类专利占27%：“嵌合抗原受体、免疫治疗、再生分化”占13%，“CRISPR、ADENO相关病毒”占10%；</li> <li>•属于药物、癌症、疾病领域的专利占18%：“嵌合抗原受体、益生菌、羊水、细菌、乳酸杆菌”占4%，“肽、癌症、药物”占3%。哈佛大学是美国最大的干细胞研究中心，用核转移技术培育针对不同疾病的胚胎干细胞系。</li> </ul>
	再生元制药公司（REGENERON PHARMA）	<p>主要优势技术在于“治疗分子、免疫球蛋白重链、遗传修饰、啮齿动物、转基因”方向。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•属于动物新品种、畜牧领域的专利占29%：“治疗分子、免疫球蛋白重链、遗传修饰、啮齿动物、转基因”占28%；</li> <li>•属于细胞类领域的专利占28%：“CRISPR、ADENO相关病毒”占14%，“嵌合抗原受体、培养、免疫治疗、再生分化”占8%，“聚集的常规间隔短片、CRISPR、特异性氨基酸序列、多核苷酸编码、工程、溶酶体、重组”占3%。</li> </ul>
	IMMUNOMED-ICS Inc	<p>专注于为癌症、自身免疫缺陷以及其他严重疾病的专门治疗研发单细胞克隆和基于抗体的产品。主要优势技术是嵌合抗原受体、分化群、抗体药、双歧杆菌、免疫球蛋白、T细胞等方向。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•属于药物、癌症、疾病领域的专利占33%：“CHIMERIC ANTIGEN、治疗癌症、疫苗、分化群、登革热、免疫治疗、抗体”占10%，“前列腺特异性膜抗原、抗体药物、成像剂、癌症、PSMA、共轭物、放射性核素”占8%，“抗体药、制剂、共轭、VASOPRESSIN、药物治疗”占4%，“治疗管理、癌症、抑制剂、激酶抑制剂”占3%，“对比剂”占3%；</li> <li>•属于抗体、蛋白质领域的专利占29%：“嵌合抗原受体、分化群、治疗癌、抗体药、双歧杆菌、免疫球蛋白、T细胞”占24%。</li> </ul>



为成体干细胞在特异性组织普遍存在,且有研究表明神经组织仍含有神经干细胞,如何分离和扩增用于细胞治疗应用的各种组织特异性干细胞是一个亟待解决的问题。由于神经干细胞在中枢神经系统疾病和药物检测方面具有广阔的应用前景,近年来学者对于神经干细胞等的研究关注较多,包括针对不同类型干细胞分离培养等<sup>[3]</sup>。在培养装置方面,研究人员分析和探索了不同功能和不同方法的干细胞培养装置,用于研究不同类型的干细胞。同时,由于目前干细胞的诱导、培养和筛选过程只能通过人工操作完成,如何实现同质化培养和扩增干细胞自动化规模是干细胞技术突破的瓶颈<sup>[4]</sup>。中科院广州生物院开发的“全自动干细胞诱导培养设备研制”国家重大科研设备开发项目,利用业内领先的诱导多能干细胞技术、干细胞分化技术与自动化技术相结合,成功开发出世界上第一台自动干细胞诱导培养设备<sup>[5]</sup>。

## 2) 干细胞治疗

干细胞治疗指的是通过干细胞移植替代、修复缺失或损坏细胞,恢复细胞组织功能,具体分为干细胞移植、干细胞再生技术和自体干细胞免疫疗法<sup>[6]</sup>。干细胞可以用于治疗各种类型的血液相关疾病,造血干细胞通过分化成各种类型的血细胞来促进血液再生,可用于治疗血液肿瘤疾病(白血病、恶性淋巴瘤、骨髓增生异常综合征、多发性骨髓瘤)、遗传性血液病、免疫系统疾病(地中海贫血、联合免疫缺陷病或结缔组织病)、造血功能衰竭疾病(如再生障碍性贫血、阵发性睡眠性血红蛋白尿)以及实体瘤、下肢缺血等多种疾病。同时,干细胞可用于结构组织再生和修复,其通过形成干细胞复合支架材料、间充质干细胞移植、骨髓间充质干细胞注射及植入等,在

骨、软骨、脊髓损伤、肌腱韧带损伤、椎间盘退行性疾病的治疗上表现出相当的优势。

## 3) 干细胞材料和装置

在干细胞材料方面,由于干细胞技术主要应用于再生医学领域,因此大多用于生产各种生物材料以满足人类在医学上的使用需求。最具代表的是干细胞3D打印技术,通过使用可降解生物材料生成的“支架”来搭建,用干细胞分化成的细胞来帮助组织或器官恢复到原来的形态。通过使用干细胞技术和3D打印技术,未来可以在骨组织修复与再生方面实现临床应用。随着干细胞技术的发展与应用,细胞和组织能够通过改造来替换已经损伤或者死亡的细胞和组织;而成体干细胞能够替换掉那些受伤病变的细胞,得益于干细胞技术的发展和干细胞材料的产生,未来人体器官的体外再生和移植将会有更广阔的应用前景。在干细胞装置方面,与干细胞技术相关的材料和装置多种多样,根据不同的用途可以分为冷冻、存储、提取、分离、融合等装置。

## 4) 心脏治疗

心脏是人的重要器官,推动血液流动并维持细胞代谢,一旦受损基本很难修复。心脏治疗是干细胞治疗的一个主要领域,从专利的主题山峰来看,也自成一峰,因此本文将其单独作为一类进行讨论。传统医学中还没有任何逆转变性坏死心肌的治疗方法,而利用干细胞治疗可修复心脏组织和治疗心肌梗死等疾病,在恢复心脏结构功能上取得较好的效果。这也是人类第一次拥有根本性治疗心脏病的医疗技术,是目前治疗心脏病的最高水平,且随着哈佛医学院再生医学研究中心前主任皮耶罗“心肌干细胞”相关研究被撤稿,越来越多的科研人员致力于寻找干细胞技术带给心脏的希望。因心脏是人体最为重要

的器官之一,所以与之相关的一切药物、疗法都需要经过更多的试验才能进行推广应用,目前针对这方面的专利也较多,从受试者、剂量、给药等多个方面进行创新<sup>[7-9]</sup>,产生了各种各样的专利。值得指出的是,干细胞治疗心脏疾病的机制可能有多种,需要更为严谨地进行这个领域的相关研究,深入阐明其具体作用机制。

#### 5) 提取物和衍生物

干细胞技术涉及很多相关的提取物和衍生物,这些物质有些是某些干细胞技术的产物,有些是干细胞疗法所需的材料或者培养添加物,有些是能够杀死某些特定类型的肿瘤干细胞,例如中药及其提取物诱导骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化<sup>[10]</sup>、人脐带间充质干细胞提取物对 A549 的作用<sup>[11]</sup>、龟板提取物对骨髓间充质干细胞等<sup>[12]</sup>。不同的提取物和衍生物拥有不同的作用,可应用于不同的场景。干细胞提取物和衍生物与干细胞的培养与治疗密切相关,对干细胞的定向诱导分化及基因表达具有重要的影响。

#### 6) 基因序列及表达

干细胞技术和基因序列的表达是密不可分的。胚胎干细胞可分化为体内任何类型细胞,因此是研究早期人类发育和细胞治疗的理想工具,非常适合临床使用<sup>[13]</sup>,但传统的胚胎干细胞获取方法会破坏胚胎,具有很大的伦理争议。2006年日本科学家山中伸弥提出的 iPSC 技术解决了这一问题,他利用逆转录病毒将四种转录因子(OSKM)引入专门的成体细胞,将其重新编程为诱导多能干细胞,并在实验室中表现出与胚胎干细胞相当的能力,避免了相关的伦理问题,因此具有很大的应用前景<sup>[14]</sup>,被视为细胞治疗的新希望。CRISPR 是规律成簇的间隔短回文重复序列<sup>[15]</sup>,细菌通过由 CRISPR 和内切核酸酶 Cas 组成的防

御系统对抗外来入侵者。CRISPR - Cas 可以根据靶向 RNA 的指导切割入侵者的遗传物质。研究者们利用这一特点,将 CRISPR 系统发展成了强大的基因组编辑工具,简便易学且能精确地编辑基因组,实践证明新手可在一周内学会用 CRISPR 编辑传统的永生细胞系(比如 HeLa 或 HEK293)。此外,研究人员开发了基于 CRISPR 调控基因表达的新工具, iPSC 和 CRISPR,这两种流行技术的结合带来了  $1 + 1 > 2$  的效应,可以揭示基因在特定疾病中的作用,甚至可以纠正患者细胞中的遗传缺陷。

## 5 结论与建议

基于专利视角分析国际干细胞技术领域的发展态势,可以得出以下几点结论:

1) 从专利数量上看,干细胞研究经历了成长期的规模式增长后近几年的发展速度相对较为平缓,学者们的研究视角更向纵深化发展,针对具体问题攻坚克难取得了具有很多具有临床应用价值的成果;

2) 美国是干细胞最重要的专利布局地,其次是中国和日本,以及欧洲、澳大利亚、韩国、加拿大等国家和地区;

3) TOP10 专利权人机构中包括 5 所大学、1 家医院、4 家企业,美国占 8 席,日本和新加坡各占 1 席,美国的大学、企业等在干细胞技术领域拥有较多的专利数量。各机构优势技术侧重各有不同,干细胞培养、分化等基础性研究以及疾病治疗的应用性研究获关注较多;

4) 根据相关专利文献蕴含的技术主题,目前干细胞专利研发主题包含干细胞培养、干细胞治疗、心脏疾病、干细胞材料和装置、提取物衍生物、基因序列及表达等。

目前我国的干细胞研究相较于国际水平仍有很大的进步空间,机遇与挑战并存,如果不抓住机会发展关键技术,致使其被国外公司垄断,未来在治疗疾病方面会支付更多的产权费用。

根据以上研究,基于现有专利的分析,针对国内干细胞领域的发展,提出以下几点建议:

1)今后需进一步加强安全性及应用基础研究,推进基础研究进入临床试验,解决基础研究与临床研究间的鸿沟;

2)建立完善的干细胞相关法规和法律体系,加快完善技术指导、技术规范和伦理规范,建立健全再生医学以及转化医学相关技术规范与质控体系;

3)推进政策引导,做好专利整体布局,把握关键干细胞技术的发展,与国际接轨,大力提高我国干细胞相关研究的国际学术地位以及专利优势;

4)建立干细胞库(包括iPS细胞),对其分化潜能、分化类型、如何调控以及新生成细胞的特性进行深入研究,建立符合临床级标准并可国际共享的干细胞资源库;

5)针对干细胞领域研究前沿和热点问题,有规划地建立系统开放的干细胞研究团队,组织技术培训,健全人才培养制度,带动我国干细胞研究的整体发展。

#### 参考文献

- [1]杨向斌,熊明松,唐智勇,等. 干细胞立体定向颅内移植治疗高血压脑出血后遗症的临床效果[J]. 中国伤残医学,2014,22(9):21-22.  
YANG Xiangbin, XIONG Mingsong, TANG Zhiyong, et al. Effects of the Sequelae of Hypertensive Intracerebral Hemorrhage Treated by Stereotaxic Transplantation of Stem Cells [J]. Chinese

Journal of Trauma and Disability Medicine, 2014, 22(9):21-22.

- [2]肖茂. 生物医药行业投资风险评估研究[D]. 西安:陕西科技大学,2013.

XIAO Mao. The Research of Investment risk Evaluation on Bio-pharmaceutical Industry [D]. Xi'an: Shaanxi University of Science & Technology, 2013.

- [3]许敏华. 促神经分化活性化合物筛选方法构建及神经分化与微管蛋白表达关联性研究[D]. 浙江大学,2010.

XU Minhua. Construction of Screening Technique Promoting Neuro-Differentiation Induced by Active Compounds and Correlation Research on Neuro-Differentiation and Expression of Tubulins [D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2010.

- [4]新华网. 世界首台全自动化干细胞诱导培养设备通过验收[EB/OL]. [2018-05-16]. [http://www.xinhuanet.com/politics/2018-05/16/c\\_1122838344.htm](http://www.xinhuanet.com/politics/2018-05/16/c_1122838344.htm).

Xinhua net. The World's First Fully Automated Stem Cell Induction Culture Equipment Passed Acceptance [EB/OL]. [2018-05-16]. [http://www.xinhuanet.com/politics/2018-05/16/c\\_1122838344.htm](http://www.xinhuanet.com/politics/2018-05/16/c_1122838344.htm).

- [5]中国科学院广州生物医药与健康研究院. 国家重大科研装备研制项目“全自动干细胞诱导培养设备研制”通过验收[EB/OL]. [2019-03-21]. [http://m.cas.cn/gfzjz/201805/t20180518\\_4646247.html](http://m.cas.cn/gfzjz/201805/t20180518_4646247.html).

Guangzhou Institute of Biomedicine and Health, Chinese Academy of Sciences. National Major Scientific Research Equipment Development Project "Development of Fully Automatic Stem Cell Induction Culture Equipment" Passed Acceptance [EB/OL]. [2019-03-21]. [http://m.cas.cn/gfzjz/201805/t20180518\\_4646247.html](http://m.cas.cn/gfzjz/201805/t20180518_4646247.html).

- [6] 上海交通大学. 干细胞治疗——医学的新曙光? [EB/OL]. [2019-03-21]. <https://wenku.baidu.com/view/1e405302482fb4daa58d4b39.html>  
Shanghai Jiao Tong University. Stem Cell Therapy-A New Dawn of Medicine? [EB/OL]. [2019-03-21]. <https://wenku.baidu.com/view/1e405302482fb4daa58d4b39.html>.
- [7] MARC M. Method for Heating Treatment Region of Subject e. g. Human Body, Involves Activating Generator to Apply Alternating Electric Field between Electrodes and across Treatment Region to Heat Treatment Region; USA, US9901742B2 [P]. 2018-02-27 [2019-03-21].
- [8] FRANCO W P. Treatment of Heart Disease Brought on by e. g. Myocardial Infarction, Unstable Angina, Thrombolytic Therapy, bypass Surgery or Angioplasty, Comprises Multi-Tiered Administration of Growth Factors; USA, US9694038B2 [P]. 2017-07-04 [2019-03-21].
- [9] KOYANAGI M, YAMANAKA S. Producing Induced Pluripotent Stem Cell, e. g. Myocardial Cell Useful in Stem Cell Transplantation for Treating Diseases, e. g. Heart Failure, Involves Nuclear Reprogramming Somatic Cell with Nuclear Reprogramming Factors and microRNA; USA, US9683232B2 [P]. 2017-06-20 [2019-03-21].
- [10] 王雨, 陈龙菊. 中药及其提取物诱导脐带间充质干细胞分化的研究进展[J]. 时珍国医国药, 2017(8):196-198.  
WANG Yu, CHEN Longju. Research progress of traditional Chinese medicine and its extracts inducing differentiation of umbilical cord mesenchymal stem cells[J] Lishizhen Medicine and Materia Medica Research, 2017(8):196-198.
- [11] 李晓琴, 张祥, 刘瑞花, 等. 人脐带间充质干细胞提取物对人肺癌细胞 A549 作用的研究[J]. 中国细胞生物学学报, 2016(9):1110-1117.  
LI Xiaoqin, ZHANG Xiang, LIU Ruihua, et al. Effects of Human Umbilical Cord-derived Mesenchymal Stem Cells Extracts on Human Lung Cancer Cells A549 [J] Chinese Journal of Cell Biology, 2016(9):1110-1117.
- [12] 张海玲, 陈金锋, 陈东风, 等. 龟板提取物对骨髓间充质干细胞中分化抑制蛋白 1 表达的影响[J]. 药物评价研究, 2013, 36(5):346-350.  
ZHANG Hailing, CHEN Jinfeng, CHEN Dongfeng, etc. Effect of Plastrum Testudinis Extracts on Expression of Inhibitor of Differentiation 1 in Bone Marrow Derived Mesenchymal Stem Cells [J]. Drug Evaluation Research, 2013, 36(5):346-350.
- [13] 搜狐网. 山中伸弥 Nature 综述:iPS 重编程这十年 [EB/OL]. [2016-02-20]. [http://www.sohu.com/a/59759496\\_183834](http://www.sohu.com/a/59759496_183834)  
Sohu. Summary of Nobuyuki Yamanaka: iPS Reprogramming for Ten Years [EB/OL]. [2016-02-20]. [http://www.sohu.com/a/59759496\\_183834](http://www.sohu.com/a/59759496_183834).
- [14] 陈瑞平, 谢庆, 刘菁, 等. 山中伸弥四因子替代者行诱导多能干细胞重编程的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2017(12):2699-2704.  
CHEN Ruiping, XIE Qing, LIU Jing, et al. Research Progress in the Substitutes of Yamanaka Four Factors in Reprogramming Induced-Pluripotent Stem Cell [J] Journal of Clinical and Pathological Research, 2017(12):2699-2704.
- [15] 刘志国. CRISPR/Cas9 系统介导基因组编辑的研究进展[J]. 畜牧兽医学报, 2014, 45(10):1567-1583.  
LIU Zhiguo. Research Progress on CRISPR/Cas9 Mediated Genome Editing [J] Chinese Journal of Animal and Veterinary Sciences, 2014, 45(10):1567-1583.