

组织工程用水凝胶研发现状和发展趋势：基于专利信息分析

<https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-4344.3152>刘利永^{1,2}, 周雷^{1,2}

2095-4344.3152

投稿日期: 2020-05-06

送审日期: 2020-06-02

采用日期: 2020-07-06

在线日期: 2020-10-27

中图分类号:

R452; R456; R459.9

文章编号:

2095-4344(2021)22-03527-07

文献标识码: B

文章快速阅读:

文章亮点一

△ 基于专利技术代码的共现社区网络对组织工程用水凝胶进行分析, 识别出 4 个研发重点子领域, 分别是填充剂、释控载体、生物高分子水凝胶和制备技术, 从结果看, 此次研究所得出的子领域与传统文献分类基本相符, 说明这种方法具有较好的适用性, 可以将以往定性研究进行量化;

△ 对 4 个研发重点领域进行了技术开发热点分析, 利用引证关系和近 5 年核心专利, 揭示了组织工程用水凝胶的发展技术路径和未来发展趋势。同时, 分析了组织工程用水凝胶的全球竞争态势, 可为国内相关领域技术开发、政策制定提供新的视角。

目的:

(1) 利用专利信息分析水凝胶在组织工程中的技术分布、研发重点、趋势发展;

(2) 揭示全球竞争态势, 及中国实力水平。

方法:

(1) 使用社区聚类方法进行领域内主要技术分布识别;

(2) 使用统计分析、发展路径分析, 对领域内国别优势、保护范围、核心专利和主要专利权利人进行研究分析。

结论:

(1) 水凝胶在组织工程中的主要研发领域可分为填充剂、释控载体、生物高分子水凝胶和制备技术等 4 个部分;

(2) 在研发重点上, 以蛋白质/多肽及植物多糖等为代表的生物高分子水凝胶设计为主;

(3) 干细胞和纳米技术是未来发展的趋势, 纳米纤维素和多潜能干细胞在近 5 年的核心专利中普遍出现;

(4) 在竞争态势上, 中国专利数量领先, 但主要以制备技术为主, 在核心专利、核心研发机构上还处于空白, 技术的原创性较低, 与美国差距明显。

文题释义:

基于专利信息的组织工程用水凝胶研发现状和发展趋势研究的意义: 在组织工程中, 水凝胶由于其独特的高含水性、韧性和生物相容性在空间损伤填充、传递生物活性物质以及实现组织发育的三维结构等领域具有广泛的应用。因此, 利用专利信息对领域内主要技术分布、技术路径、核心专利、主要专利权和国别优势进行系统分析, 对技术开发和创新发展战略都是重要的参考。

生物相容性: 是指生物材料植入人体后, 生命体组织对非活性材料产生反应的一种性能。生物相容性表现为生物反应和材料反应两部分, 其中生物反应包括血液反应、免疫反应和组织反应; 材料反应则主要为材料的物理、化学性质的改变。生物相容性主要决定于材料的性质, 包括形状、大小、制备过程残留物和材料降解产物等。

摘要

背景: 水凝胶由于其独特的柔韧性和生物相容性, 而使得其在组织工程中发挥重要作用。而专利是最为重要的技术信息载体, 因此, 利用专利信息计量学对其中所含的信息进行统计、萃取和比较, 对于研究具有重要参考价值。

目的: 利用专利信息识别和发现水凝胶在组织工程中的技术分布、研发重点、发展趋势, 以及国别竞争态势。

方法: 利用德温特专利数据库为数据源, 检索近 30 年相关领域所有专利申请, 并使用统计分析、社区聚类分析以及发展路径分析, 对领域内主要技术分布、国别优势、保护范围、技术路径、核心专利和主要专利权人进行研究分析。

结果与结论: 文章通过对组织工程中水凝胶领域的专利分析, 客观反映了水凝胶在组织工程中专利技术的规模、布局和趋势: ①在专利技术分布上, 水凝胶在组织工程中的主要研发领域可分为填充剂、释控载体、生物高分子水凝胶和制备技术等 4 个部分, 其中生物高分子水凝胶技术是研发的主体; ②在专利研发重点上, 良好的生物相容性和可降解性是设计的主要目标, 并且在技术上, 以蛋白质/多肽及植物多糖等为主要材料、金属配位键交联和辐射法为主要合成工艺; ③在专利发展趋势上, 干细胞和纳米技术深度介入, 纳米纤维素和多潜能干细胞在近 5 年的核心专利中普遍出现; ④在专利国别分布上, 中国专利数量领先, 但主要以制备技术专利为主, 结构较为单一, 在核心专利、核心研发机构方面还处于空白, 水凝胶制备的原创性较低, 应集中力量, 在具有基础优势的机构中开展原创性研发。

关键词: 材料; 水凝胶; 专利分析; 专利计量; 干细胞; 生物相容性; 组织工程; 填充剂

Research and development status and development trend of hydrogel in tissue engineering based on patent information

Liu Liyong^{1,2}, Zhou Lei^{1,2}

¹Beijing Institute of Science and Technology Information, Beijing 100044, China; ²Beijing Science and Technology Strategic Decision Consulting Center, Beijing 100044, China

Liu Liyong, PhD, Associate researcher, Beijing Institute of Science and Technology Information, Beijing 100044, China; Beijing Science and Technology Strategic Decision Consulting Center, Beijing 100044, China

Corresponding author: Zhou Lei, Master, Associate researcher, Beijing Institute of Science and Technology Information, Beijing 100044, China; Beijing Science and Technology Strategic Decision Consulting Center, Beijing 100044, China

¹北京市科学技术情报研究所, 北京市 100044; ²北京科技战略决策咨询中心, 北京市 100044

第一作者: 刘利永, 男, 1982 年生, 河南省安阳市人, 汉族, 博士, 助理研究员。

通讯作者: 周雷, 硕士, 助理研究员, 北京市科学技术情报研究所, 北京市 100044; 北京科技战略决策咨询中心, 北京市 100044

<https://orcid.org/0000-0003-2971-3138> (周雷)

引用本文: 刘利永, 周雷. 组织工程用水凝胶研发现状和发展趋势: 基于专利信息分析 [J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(22):3527-3533.



Abstract

BACKGROUND: Hydrogels play an important role in tissue engineering due to their unique flexibility and biocompatibility. Patent is the most important carrier of technical information. Therefore, it has important reference value for research to use patent information metrology to count, extract and compare the information contained in it.

OBJECTIVE: To identify and discover hydrogel in tissue engineering technology distribution, research & development focus, trend development, and national competition situation using patent information.

METHODS: The Derwent Patent Database as a data source was used to search all patent applications in related fields in the past 30 years. Statistical analysis, community clustering analysis and development path analysis were utilized to conduct research and analysis on the main technology distribution, country advantages, scope of protection, technology path, core patent, and main patentees in the field.

RESULTS AND CONCLUSION: The patent analysis of hydrogels in tissue engineering objectively reflects the scale, layout and trend of the patent technology of hydrogels in tissue engineering: (1) Technically, the main research & development fields of hydrogels in tissue engineering are mainly fillers, drug carriers, bio-polymer hydrogels and preparation technologies. Among them, bio-polymer hydrogel technology is the main part. (2) In the focus of research and development, good biocompatibility and degradability are the main goals of the design, and technically using protein/peptide and plant polysaccharides as the main material, metal coordination bond cross-linking and radiation method are the main synthetic process. (3) In the development trend, stem cells and nanotechnology are deeply involved, and nanocellulose and pluripotent stem cells have generally appeared in the core patents in the past 5 years. (4) In terms of country, the number of patents in China is leading, but mainly based on preparation technology patent. The structure is relatively simple. There is still a gap in core patents and core research & development institutions. The original preparation of hydrogel is relatively low. It is necessary to concentrate on developing original research & development in institutions with fundamental advantages.

Key words: materials; hydrogel; patent analysis; patent metrology; stem cells; biocompatibility; tissue engineering; filler

How to cite this article: LIU LY, ZHOU L. Research and development status and development trend of hydrogel in tissue engineering based on patent information. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2021;25(22):3527-3533.

0 引言 Introduction

水凝胶是一类极为亲水的三维网络结构凝胶，它在水中能迅速溶胀并在溶胀状态下保持大量水而不溶解。而正是由于其独特的高含水性、柔软性和柔韧性以及生物相容性，而使得水凝胶在生物医学领域变得非常受欢迎。目前，水凝胶已经用于制造隐形眼镜、卫生用品、组织工程支架、药物输送系统和伤口敷料，特别是在组织工程中，水凝胶可在空间损伤填充、传送生物活性物质以及利用刺激组织细胞实现所需组织发育的三维结构等领域使用^[1]。由于因创伤、衰老和先天性畸形导致的软组织损伤影响的人数巨大，如每年在美国就进行超过 800 万例外科手术以治疗这些患者，并估计产生每年约为 4 000 亿美元的经济总成本^[2]。因此，水凝胶技术在组织工程中具有广阔的应用前景。

目前，针对水凝胶在组织工程中的应用及发展现状，还较少涉及。首先从分析来源角度看，多是基于传统科学期刊文献进行概述^[3-7]，而利用专利针对实际技术层面却较少；而从使用目的，即组织工程应用角度，一些学者只是基于专利分析了水凝胶在组织工程某一领域的发展现状，例如生物可降解血管支架的现状分析等^[8]，缺少针对水凝胶在组织工程中技术分布及现状趋势的整体分析。

基于此，文章基于专利信息对水凝胶在组织工程的发展时间曲线、优先权国、研发热点和核心技术进行研究，旨在为相关机构提供借鉴参考。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 文献检索策略

1.1.1 检索者 数据的检索在北京市科学技术情报研究所信息资源部内完成。

1.1.2 资料库 文中专利数据来源自科睿唯安公司的德温特专利数据库 (Derwent Innovation)(<https://www.derwentinnovation.com/login/>)。

1.1.3 中英文检索词及策略 经过相关文献和专家咨询建议，使用如下检索式进行检索：采用标题 / 摘要 TAB=(((hydrogel*) AND (tissue ADJ engineering)) OR (hydrogel* ADJ scaffold*))。

1.1.4 检索时间范围 检索近 30 年专利申请，数据检索日期为 2020-03-20，由于专利公开的滞后性，2019 年的专利数量仅供分析参考。

1.2 入组筛选 共计检索出专利申请 3 128 条，经过同族归并后，共 1 536 条专利申请纳入研究。

1.3 数据及分析方法 文章使用统计分析、社区聚类分析及发展路径分析，对领域内主要技术分布、国别优势、保护范围、技术路径、核心专利和主要专利权人进行研究分析。

1.4 主要观察指标 文章使用的主要观测指标包括：专利的引证信息、同族专利数、国别信息、技术代码信息、专利权人和技术主题等。

2 结果 Results

2.1 专利申请趋势 1960 年捷克科学家 WICHTERLE 等^[9]通过自由基聚合法，在世界上首先合成出了聚甲基丙烯酸-2-羟乙酯水凝胶材料，并成功应用于隐形眼镜。此后，水凝胶被广泛研究应用于生物医学领域，如伤口敷料、药物输送系统和卫生产品等。随着 1988 年组织工程的概念被确定，这种使用工程材料和合成策略来改善或替换特定的组织或器官的研究和技术逐步兴起^[2]。水凝胶在组织工程中的技术发展主要起始于概念确立之后，即 20 世纪 90 年代中期，此后开始快速发展，见图 1(总计部分)。2000 年之后，组织工程随着器官移植需求的激增而迅速引起注意^[10]。特别是近 10 年来随着组织工程的研究受到越来越多的关注，发达国家都将其列为重点发展的战略性新兴产业，中国也将组织工程技术和产品分别列入《“十二五”国家战略性新兴产业发展规划》和《“十三五”国家科技创新规划》^[11-12]。而水凝胶由于其高度含水、物理性质类似于细胞外基质的特性，被作为支持细胞生长的三维组织工程支架而被广泛研究，因此，专利申请数量也伴随产生较快增长。

2.2 专利来源国别 / 地区 从图 1(“总计”部分)中可以看出，美国是水凝胶在组织工程应用发展的起源，并长期保持领先地位。中国在该领域起步晚，发展快，在 2013 年，中国专利申请数量首次超过美国。此后，中国专利增长迅速，目前

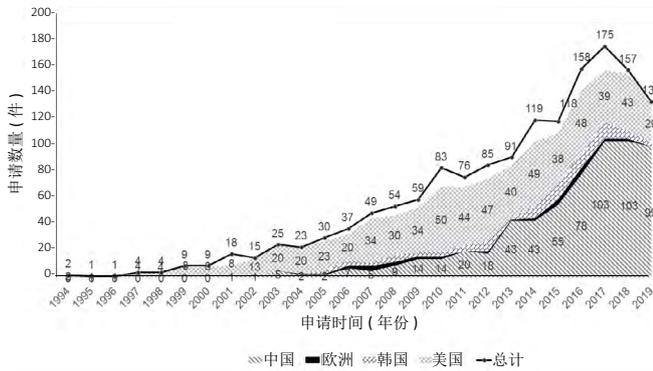


图 1 | 全球组织工程用水凝胶专利及主要专利来源国/地区申请数量趋势
Figure 1 | Global tissue engineering hydrogel patents and the number of main source countries of patents

申请数量累计超过 600 件, 已占总数的 40%(累计), 在 2018 年, 申请数量也达 103 件, 约占当年的 2/3(2018 年), 成为水凝胶在组织工程应用领域第一大国。中国水凝胶应用的增加也是随组织工程在中国的快速发展而增长的。据相关研究数据, 中国组织工程近 10 年, 专利申请复合增长率超过 25%, 并且在 2013 年后开始快速增长^[13], 与文章趋势相同。探寻其原因, 作者认为自 20 世纪 90 年代末期开始, 国家自然科学基金对中国组织工程基础研究予以资助, 并据《Science》杂志报道, 中国政府至 2009 年对于组织工程研究投资超过 5 亿元, 因此, 专利申请随着迅速增长。2013 年国家自然科学基金对于组织工程的资助达到近些年最高峰, 专利作为应用研究的测度, 具有滞后效应, 所以 2013 年后中国相关专利增速有所提高。

2.3 专利保护范围 专利家族既可以表现专利的保护范围, 也可以从侧面反映专利的质量。水凝胶在组织工程领域相关专利的国际布局情况见表 1。中国虽然此类专利数量遥遥领先, 但无论是保护范围还是专利家族数都较低, 专利主要集中在本国, 其他国家几乎为零, 而其他主要专利来源国(美国、韩国和欧洲)虽然专利数量与中国存在较大差距, 但专利具有广泛分布, 专利家族数也遥遥领先。分析其中的原因主要在于专利质量问题。中国专利普遍存在数量多, 而质量偏低的情况, 而专利家族数量是专利质量的重要特征。

2.4 技术布局

2.4.1 分析方法 专利申请数量及趋势虽然可以表示技术的发展程度, 但从技术本身发展而言还需要从其内部进行更加深层次的挖掘。技术分布是产业部门内基于知识的结构关系, 而形成的不同技术领域, 技术分布分析可以及时发现技术优势和短板, 并对发展态势做出基本判断, 是科学规划发展战

表 1 | 水凝胶在组织工程领域相关专利的国际布局情况 [专利数量 (件)]
Table 1 | International layout of patents related to hydrogels in the field of tissue engineering

同族专利国	优先权国				
	中国	美国	韩国	欧洲	英国
英国	0	1	0	0	28
印度	0	25	2	3	2
加拿大	0	97	1	7	2
日本	0	90	5	16	5
欧洲	0	174	7	93	23
韩国	0	29	119	4	0
美国	3	889	13	34	17
中国	633	59	7	9	3

略、合理进行技术部署、有效提升竞争力和谋求更好发展的有效手段^[14]。在德温特专利数据中, 德温特技术代码 (DW-PI-Code, 以下简称技术代码) 是该数据库最重要的特性之一, 其由科睿唯安公司开发, 通过人工进行标注, 其代码较国际专利分类号 (IPC 代码) 具有更加接近科学技术体系的特点。利用专利信息构建领域技术布局的方法主要包括: 社会网络分析法、多数据库关联使用、隐狄利克雷分配模型法 (LDA 法) 等^[15]。文章使用社会网络分析法进行技术分布分析, 该方法可以有效构建行业技术链条^[16], 其过程基本可以概括为利用任意两点 (技术代码) 间的权重值 (共现次数) 来计算的社区模块度值 (Q)。当稠密的点划分在一个社区中, 模块度值会变大。当 Q 数值范围 0.3-0.7, 社区划分显著, 结果较优。

2.4.2 划分结果 经过计算, $Q=0.453$, 社区分布典型, 见表 2。从中不难看出, 水凝胶在组织工程中的研究主要可以分为 4 个技术领域: ①缺损组织填充物支架等水凝胶一般应用技术 (G1); ②用于传递生物活性分子的水凝胶控制释放载体技术 (G2); ③应用组织细胞转接系统的生物高分子水凝胶技术 (G3) 以及水凝胶支架制备技术 (G4)。根据每个社区所包括的技术代码, 便可由该代码反向确定每个专利所涉及的技术领域, 并进行归类, 其中对于部分跨领域专利, 即一份专利的技术代码超过 1 个技术社区的, 文章则按照包含最多技术代码的技术领域进行归并, 见图 2。

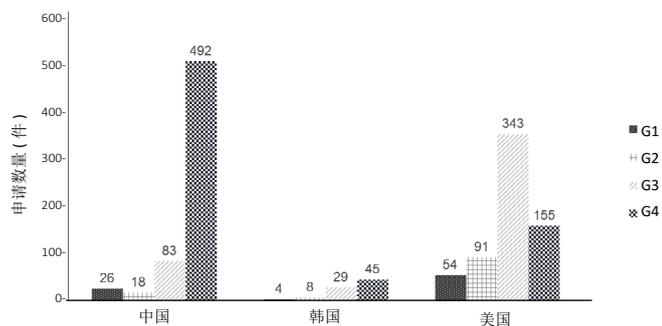
2.5 研究重点及国别分析

2.5.1 研究重点 研发重点可以通过排名靠前的技术代码获得。由于篇幅限制, 表 2 仅列出技术分布中度中心性最高的 5 个代码, 由于度中心性较高的值是网络社区中最重要的点, 所以这些最高取值的点可以代表其技术领域核心, 各领域核心专利见表 3。在缺损组织填充物支架领域 (G1), 填充剂是水凝胶在医用组织工程中最常规和简单的应用, 其主要用于填充, 防止黏附等作用。其主要的研发重点包括: 材料: 以

表 2 | 不同技术分布的 DWPI 技术代码

Table 2 | DWPI technical codes of different technology distributions

技术代码	缺损组织填充物支架 G1	技术代码	生物活性分子控制释放载体 G2	技术代码	生物高分子水凝胶技术 G3	技术代码	水凝胶支架制备技术 G4
B04-C02E3	甲壳素	A12-V01	医药, 药品	B04-N02	动物蛋白 / 多肽 (无序列)	D09-C01E	组织工程支架
D09-C01	假体和填充物	B14-A01	抗菌 (一般)	B11-C04G	组织工程技术	A08-S02	溶剂、膨胀剂
B05-A01B	第 1A, 2A, 3A 组金属和化合物	B14-A02	抗病毒药物 (一般)	B04-N04	未定义来源的蛋白质 / 多肽 (无序列)	A11-C02	交联、固化、硫化
B04-C01	多肽 [一般]	B14-H01	抗癌药一般及其他	B04-C02D	植物多糖	A11-A03	混合、复合、均质、混合
B14-C03	抗炎 [一般]	B14-S18	药物组合	B04-F01	细胞, 微生物, 转化因子, 生长因子, 细胞系, 组织 [一般]	A03-C01	蛋白质聚合物



图注: G1-4 分别为缺损组织填充物支架、生物活性分子控制释放载体、生物高分子水凝胶技术和水凝胶支架制备技术领域

图2 | 主要技术来源国家专利技术分布数量对比

Figure 2 | Comparison of patent technology distribution in main technology source countries

表3 | 各技术分布中主要高被引专利 (篇幅限制只列出各类别排名前3的专利)

Table 3 | Main highly cited patents in each technology distribution

类别	公开号 (最早)	技术主题	专利权人
G1	US6271278B1	利用崩散剂合成不饱和单体和多烯烃交联剂聚合形成的超多孔水凝胶复合物	PURDUE UNIVERSITY(美国普渡大学)
	US5859150A	包含共价连接至可聚合区域的脂族聚氧杂酸酯的预聚物	ETHICON INC.(美国强生爱惜康公司)
	US7033603B2	可生物降解聚合物纤维支架填充物	UNIVERSITY OF TEXAS(美国德克萨斯大学)
G2	US5700583A	含氨基或酰胺基交联的氧杂酯聚合物	ETHICON INC.(美国强生爱惜康公司)
	US6074660A	可生物降解的聚氧杂酸酯共聚物	ETHICON INC.(美国强生爱惜康公司)
	US6100346A	包含二价基团的重复单元聚草酰胺共聚物	ETHICON INC.(美国强生爱惜康公司)
G3	US20070155010A1	用作活细胞组织工程支架的生物可吸收的聚乙醇酸和碳酸三亚甲基酯嵌段共聚物	W L GORE & ASSOCIATES INC.(美国戈尔公司)
	US5716404A	通过植入游离细胞(如脂肪细胞)形成重建乳腺组织	MIT(美国麻省理工学院)
	US20040048796A1	从具有绒毛膜的胎盘制备进行血管修复、构建的胶原蛋白生物纤维	CELGENE CORP.(美国赛尔基因集团)
G4	US6656488B2	用于软组织工程应用如乳房再造、生物吸收结合凝胶的设备	ETHICON ENDO-SURGERY INC.(美国爱惜康内镜外科公司)
	US6818732B2	将β-内酰胺单体与包含过渡金属和亲核配体的过渡金属配合物结合制备用于药物递送的聚(β-肽)	UNIV CALIFORNIA(美国加州大学)
	US6537569B2	辐照聚合物以引起聚合物交联	TERUMO CORP.(日本泰尔茂集团)

表注: G1-4 分别为缺损组织填充物支架、生物活性分子控制释放载体、生物高分子水凝胶技术和水凝胶支架制备技术领域

甲壳素作为聚壳糖的主要来源还是该领域的主要基材,在其他辅助材料主要包括金属离子的传统交联方法,以及利用多肽、核酸对聚壳糖进行枝接,避免了因交联剂的引入带来的副反应和毒性作用。从核心专利看,该领域主要技术研发还体现在水凝胶的机械性能改良上。如利用崩散剂可迅速吸收水分,从而显著增强超多孔水凝胶机械强度,脂族聚氧杂酸酯等也都可以增强水凝胶的力学性能和溶胀性能,一般来说利用人工聚合物可以增强其力学性能^[17],但由于其和细胞间作用力不足,易导致发炎和血栓等不良反应,这就是为什么在代码中有多肽和抗炎的关键代码。但多肽可能导致免疫

原性及自组织力学性能不佳的问题还有待解决。因此,在未来应用研究中,如何在保障力学性能的前提下抗菌消炎是其发展方向。

在生物活性分子控制释放载体(G2)领域,水凝胶主要的研发方向是将药物传递到指定组织的载体或支架。从关键的技术代码看,面向的疾病或者传递的药物种类,如癌症、抗病毒、抗菌药物及相关药物组合。这些药物或者疾病都要求通过选定的组织载体或支架将治疗药物传输到规定位置,而不会产生对其他组织的不良反应。从核心专利看,这部分材料主要是一些如草酰胺、杂酸酯等聚合物,其主要原因是更加容易进行分子修饰,从而引入生物活性小分子。但其力学性能和稳定性还有待加强,针对不同药物及作用部位也要求更多的功能设计^[18-19]。

生物高分子水凝胶技术领域(G3)从关键技术代码看主要用作组织细胞转载系统。组织工程用水凝胶既要求生物相容性,又期望有细胞和分子响应性,这也是目前面临的最大挑战,如在组织工程中如何使用聚合物来刺激所需组织中血管网络的形成,或是许多类型的组织(骨骼和肌肉)需要优异的机械性能。而这些从技术代码也可以得到印证。具体看,关键技术代码包括蛋白质/多肽、聚合物及植物多糖等主要的功能基材,为组织细胞的黏附和增殖提供三维空间。此外,通过加入“生长因子”,水凝胶可以提供化学信号。而这些代码也代表了水凝胶技术在组织工程的基础。因为无论是用作填充物支架或输送生物活性因子,还是组织细胞转载系统,都要求水凝胶具备优良的性能,比如良好的生物相容性、可降解性和易于调控的物理化学性质和结构等,而生物相容性是未来材料领域可持续发展的主要思路。为了得到所需性能的水凝胶,其设计和合成应从物理性能、传质性能和生物相互作用等多方面综合考虑。从核心专利里看,也充分体现了生物相容性和细胞分子响应性,如使用活细胞且生物可吸收的材料或是从胎盘中制备胶原蛋白生物纤维。同时也说明,从生物机体中获取相关特征生物高分子是一种重要来源,值得更加深入的研究。

在水凝胶支架制备技术领域(G4),水凝胶的制备依照方法和黏合制主要可以分为化学交联、物理交联、化学和物理协同交联,以及生物和生化结合交联^[20]。从关键技术代码看,该领域的研究重点为工艺技术和材料。在材料中,“多糖”“蛋白质聚合物”多出现在制备领域。由于良好的相容性,领域材料使用的重点还是多糖、蛋白质和多肽类天然水凝胶。而工艺上看,出现的关键技术代码如“混合”“固化”和“溶胀剂”等,说明控制过程主要通过相关工艺或试剂完成。从核心专利看,制备的方法包括金属配位键交联和辐射方法。金属配位键交联具有动态响应性,可赋予水凝胶良好的加工性、自修复及形状记忆等功能等。辐射交联则可有效减少交联剂在水凝胶合成的弊端,如上所述的发炎等不良反应,但从以往研究看,辐射会造成某些水凝胶基材的降解,如辐射法交联壳聚糖水凝胶中其含量普遍较低^[21]。

2.5.2 国别分析 不同技术领域专利申请数量趋势见图2,水凝胶在组织工程领域的主要研发领域为水凝胶支架制备技术(G4)和生物高分子水凝胶技术(G3)。特别是水凝胶支架制备

技术 (G4) 近些年增长迅速, 而生物高分子水凝胶技术 (G3) 发展水平较为平稳, 一直保持一定力度。主要技术来源国家专利技术分布数量对比结果见图 3, 可以发现, 水凝胶支架制备技术的大力发展主要由于中国在该领域专利申请大量增多。但在其他领域中国相关技术发展不足, 反观美国水凝胶技术的发展, 其主要技术优势领域位于生物高分子水凝胶技术 (G3), 在其他较小领域, 如 G1 和 G2 美国也具有优势地位。所以, 虽然中国在水凝胶的专利申请数量具有绝对优势, 但在从技术的原创性上看, 还有所欠缺, 开发领域相对单一, 主要还是材料制备工艺。

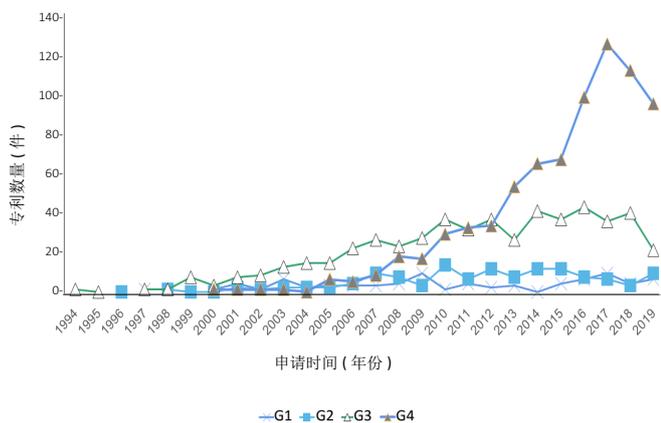
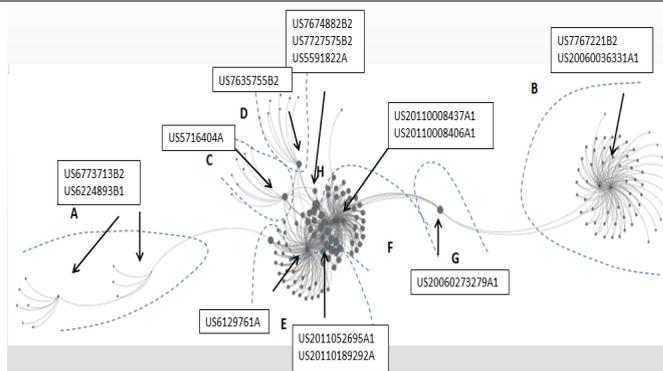


图 3 | 不同技术领域专利申请数量趋势
Figure 3 | Trend of patent applications in different technical fields

2.6 发展路径及趋势 技术分布和研究重点可以为相关领域从横向刻画较为全面的技术图谱, 而发展路径分析则可以从纵向探究技术的起源和现阶段使用发展水平。专利引证关系是在专利撰写和审查中参考的重要基础文献, 反映了技术在改进过程中的一个传递过程, 体现了原始技术基础和局部优化改进。而专利引证网络是由专利和其引证关系构成的联系网, 是分析技术进化路线, 探索发展趋势的重要工具。从水凝胶在组织工程的技术发展趋势看, 其重要的引证关系集中在图 4 区域 E, H, F, 从而组成了当前研发的重要区域, 而处于其周边的专利则是这些中心区域技术的最初来源。具体来看, 在技术的起源阶段 (图 4 外围部分) 主要涉及水凝胶作为组织支架的基本功能方案。最早引用的专利为 MIT (麻省理工学院, 以下简称 MIT) US5716404A (位于图 4 区域 D), 提出使用聚合物水凝胶和细胞来重建乳房组织; ReprGenesis Inc 公司的专利 US6129761A (位于图 4E 区), 专利提出利用水凝胶注入技术为细胞提供生长模板。在 A 区, 这部分专利主要是 MIT 和麻省总医院开发 US6773713B2 和 US6224893B1, 其主要利用水凝胶制造用于药物递送限定形状组织支架。可以看出, 上述专利基本奠定了水凝胶在组织工程用途的基础。此后随着技术的发展, 蛋白质、多肽等物质由于其具有良好的生物相容性和机械性能, 且本身及其降解产物对机体无毒性、无刺激, 在组织工程用水凝胶体系中变得越来越重要。此阶段具有重要基础性作用的专利包括: 塔夫茨大学的 US7635755B2, 提出使用蛋白水溶液制备在组织工程用水凝胶的方法, 以及在制备过程中涉及工艺的专利, 如 US7674882B2 (MIT, 生物纤维的使用方法)、US7727575B2 (塔



图注: 箭头就是指出这个区域内的核心专利 (方块内), 其中的黑点为专利。A-H 标号是文中所述的不同技术区域。在区域 E, H, F 组成的中心区域是上述技术的汇集区域, 引证网络最为密集, 发展“分枝”最多
图 4 | 水凝胶在组织工程中的技术发展路线图

Figure 4 | Technical development roadmap of hydrogel in tissue engineering

夫茨大学, 蛋白质无机涂层技术)、US5591822A (桑福德伯纳姆普利贝斯医学研究所, 黏附肽的疏水点位) 等 (图 4 区域 H)。区域 B 主要涉及组织工程用支架制备方法, 如哥伦比亚大学 US7767221B2、US20060036331A1 (软骨修复支架制备技术) 等。另一个重要的技术来源是 US20060273279A1 (G 区), MIT 和塔夫茨大学关于多孔丝素蛋白水凝胶用作组织工程, 逐渐受到重视。在图 4 区域 E, H, F 组成的中心区域是上述技术的汇集区域, 引证网络最为密集, 发展“分枝”最多, 其中中心位置的专利包括: US2011052695A1, US20110189292A1 等, 都是利用丝素蛋白水凝胶开展相关组织工程研究。

目前水凝胶在技术发展水平方面具有以下特点: ①丝素蛋白水凝胶是目前技术开发的重要基础; ②其他来源技术本身发展 (分支) 较少。丝素蛋白具有良好的生物相容性和机械性能, 既无毒无害, 又能够生物降解, 具有广阔前景。从论文领域也得到了侧面印证, 丝素蛋白水凝胶已引起广泛关注, 并产生大量研究成果^[22-23], 在实践中也开发出多种丝素蛋白支架^[24-25]。由于生物高分子蛋白水凝胶还是目前研发的主要领域, 而通过制备高强度多级有序结构水凝胶, 争取优异的机械性能, 以满足多种组织修复的需要是水凝胶在组织工程领域研究的重点。因此, 丝素蛋白作为优良的有序结构, 对于其他技术开发具有重要意义。目前, 从该技术衍生发展出来的主要专利技术见表 4。从技术针对性看, 还主要围绕机械强度和生物相容性开展。在机械强度方面, 如 US20180243475A1 提出利用冷冻凝胶, 其具有更优的尺寸和分布, 从而增强了丝素蛋白水凝胶在机械强度方面较为薄弱的方面, US20160095695A1 则利用包含贫水蛋白的丝素蛋白和两性肽提高强度。在处理上普遍使用超声处理引发胶凝 (US20180243475A1, US9254333B2), 提升抗菌性能。

2.7 近 5 年核心专利 通过近期核心专利的共性分析可以了解新的技术要素, 获取是否否在相关领域或研究方向中使用新的方法和手段。通常来说, 核心技术是具有较强原创性的关键技术。一般来说, 专利家族数量越多, 专利被引频次越高, 该专利在领域内的影响力也就越大。综合利用数据库中被引数量和家族数量, 筛选出下列领域内核心专利见表 5。

表 4 | 丝素蛋白发展衍生重要专利

Table 4 | Important patents derived from the development of silk fibroin

公开号 (最早)	技术主题	专利权人	法律状态
US20180243475A1	用于治疗皮肤伤口、骨组织工程的丝素蛋白冷冻凝胶	ST. LOUIS UNIVERSITY(美国圣路易斯大学)	发明授权
US10314938B2	用于支架和药物输送的具有特定纤维蛋白浓度的丝素蛋白水溶液	TUFTS UNIVERSITY(美国塔夫茨大学)	发明授权
US20160095695A1	可用于皮肤外观的包含贫水蛋白的丝素蛋白和两亲肽的水凝胶	ALLERGAN PLC(美国艾尔建公司)	同族专利有效
US9254333B2	涉及将丝素蛋白超声处理的可用于生物传递的丝素蛋白凝胶化制备方法	TUFTS UNIVERSITY(美国塔夫茨大学)	发明授权
US20150220304A1	用于递送活性物质包含丝素材料和活性剂丝素颗粒	TUFTS UNIVERSITY(美国塔夫茨大学)	发明授权

专利 1 提出使用致孔剂和模板制备反蛋白石结构水凝胶，而模板又可以无害去除，水凝胶形貌对于本身应用具有重要意义，而这种使用致孔剂和模板的制备方法，在多孔隙的基础上又能实现对尺寸的控制。

专利 2 利用干细胞提取物作为活性成分使用在用于脂肪细胞分化/再生的水凝胶中，而专利 5 也类似，其使用一种骨形态发生蛋白和转化生长因子来获取多层皮肤组织，干细胞具有分化潜能，而水凝胶的三维结构为其提供了生长空间，因此在组织工程中具有广阔空间。

专利 3 提供了一种 3 维培养模板，这种模板利用磁场操作纳米级材料，防止在细胞、水凝胶等操作时污染的风险。

专利 4, 6, 9 都是涉及利用丝素蛋白和/或肽类物质制备水凝胶。丝素蛋白水凝胶具有高硬度、高弹性模量、高拉伸强度等优势，而肽类具有优良的生物相容性和可降解性，但如何形成目标网络结构和肽类物质的组配是关键。专利 4, 9 使用丝素蛋白和肽类物质联合使用，既保证了高强度又形成 β - 折叠结构有利于促进分化；专利 6 则给出一种新的两亲肽合成含有特定功能氨基酸序列的组配方法。

专利 7 使用纳米原纤化纤维素和专利 10 使用大豆衍生物活性肽组合物都是利用自然界现有物质获取特定多肽，其既具有强度高、结构好，又来源广及无毒无害的特点。目前，寻找并从天然物质中“自上而下”的提取目标蛋白/肽类物质都是快速获取相关功能的重要手法；

表 5 | 近 5 年核心专利汇总

Table 5 | Summary of core patents in the past 5 years

序号	技术主题	公开号 (最早)	专利权人	被引次数 (家族数量)
1	细胞友好的反蛋白石结构水凝胶	US20140178964A1	HARVARD UNIVERSITY(美国哈佛大学)	27(127)
2	用于分化诱导和脂肪组织再生的包含源自干细胞外来体的脂肪细胞组合物	KR2016055682A	HANYANG UNIVERSITY(韩国汉阳大学)	8(131)
3	三维组织细胞培养的磁力引导装置	US20160137974A1	GREINER BIO-ONE NORTH AMERICA INC. (奥地利 GREINER BIO-ONE 公司)	6(125)
4	丝素蛋白水凝胶及其用途	US20160095695A1	ALLERGAN PLC(美国艾尔建公司)	6(125)
5	从多潜能干细胞衍生人皮肤组合物	WO2017070506A1	INDIANA UNIVERSITY(美国印第安纳大学)	6(133)
6	使用交联的超短肽水凝胶膜构建分层的仿生组织和器官	US20170182113A1	AGENCY FOR SCIENCE TECHNOLOGY & RESEARCH (新加坡科技研究局)	5(125)
7	纳米原纤化纤维素	WO2016177395A1	UPM-KYMMENE CORP(芬兰芬欧汇川集团)	5(131)
8	用于将肌肉骨骼软组织多相、可生物降解和骨整合的复合支架	US9427495B2	COLUMBIA UNIVERSITY(美国哥伦比亚大学)	4(108)
9	组织工程用丝素蛋白和两亲肽水凝胶	US20140206839A1	ALLERGAN PLC(美国艾尔建公司)	4(125)
10	用于伤口愈合、组织工程和再生医学的大豆衍生物活性肽组合物和方法	WO2017015488A1	TEMPLE UNIVERSITY(美国天普大学)	4(131)

专利 8 给出了一种用于肌肉骨骼组织工程支架，其特点是微球组成是分层且具有尺寸梯度的，便于支架在多种组织类型之间提供功能接口。

总体看具有以下特点，首先还是以水凝胶的设计为主，包括反蛋白石结构水凝胶、丝素蛋白水凝胶、超短肽水凝胶等，如表 5 中的专利 1, 4, 6, 9, 10；其次，在基材领域，蛋白基和肽基水凝胶仍是研发的重点，如表 5 中的专利 1, 4, 6, 9, 10；最后，从所转载的组织细胞看，干细胞应用较多，如表 5 中的专利 2, 5, 专利 3 的摘要也有所提及。

干细胞具有体外长期更新、分化为其他体细胞的独特潜能，在组织工程和再生医学等领域具有广泛的应用前景。水凝胶的三维结构为获取大量干细胞提供可能^[26]，因此在干细胞用水凝胶领域值得重点关注，特别是材料本身的理化特性对干细胞的行为和分化具有重要影响^[27]，如果表面物化特性和微观结构选择不当对于干细胞增值不利，在表 5 中的专利 1, 3, 8 也都提到了尺寸控制；此外，在表 5 中的专利 1, 4, 7, 10 都应用了纳米技术。近些年研究，纳米水凝胶具有独特的优势^[28]，能够更容易地透过皮肤和生物膜，同时明显改善水凝胶的机械性能和自修复能力^[29]，增强其智能特性，但由于可能残留小分子化合物所带来的安全性问题或是天然聚合物机械性能欠缺的问题，在未来还需持续关注。

2.8 主要研发机构 组织工程用水凝胶领域专利申请数量前 10 位的机构见表 6。从机构属性来看，基本以高校为主，说明目前该领域的研发还处于原始创新阶段；从技术来源国来看，仍以美国为主，在前 10 个上榜机构中，有 7 所美国大学。从上节关于技术演进的分析看，重要关键节点主要来自美国麻省理工学院、塔夫茨大学和哥伦比亚大学等高校，其在数量上也都位于前列，是领域内研发创新的极点。中国只有 2 个机构入围，分别为四川大学和天津工业大学，与中国在专利上的优势不相符，说明中国在组织工程用水凝胶领域，一方面重点机构实力还不强，另一方面专利介入者较多，力量较为分散。

3 小结 Conclusions

专利是最为重要的技术信息载体，世界上 90% 的技术以专利的形式发布，而 80% 的科技成果仅仅出现在专利上^[30]。

表 6 | 主要研发机构

Table 6 | Main research & development institutions

序号	机构	专利数量
1	MIT(美国麻省理工学院)	31
2	UNIV CALIFORNIA(美国加州大学)	20
3	UNIV TEXAS(美国德克萨斯大学)	20
4	UNIV SICHUAN(中国四川大学)	19
5	UNIV TUFTS(美国塔夫茨大学)	18
6	UNIV TIANJIN POLYTECHNIC(中国天津工业大学)	18
7	AGENCY SCIENCE TECH & RES(新加坡科技研究局)	17
8	UNIV JOHNS HOPKINS(美国约翰斯·霍普金斯大学)	17
9	UNIV COLUMBIA(美国哥伦比亚大学)	16
10	UNIV RICE WILLIAM M(美国莱斯大学)	16

因此,利用计量法对其中所含的信息进行统计、萃取和比较,能够客观反映技术的规模、布局和趋势。文章通过对组织工程中水凝胶领域的专利分析,可以得出以下结论:

(1) 组织工程中水凝胶领域的技术分布主要可以分为:缺损组织填充物支架领域、释控载体领域、生物高分子水凝胶技术以及水凝胶制备技术。这 4 个领域的研发侧重不尽相同,分别为:抗菌消炎设计、针对不同药物及作用部位的功能生物小分子设计及蛋白质/多肽等天然生物高分子的结构设计以及减少工艺不良反应。

(2) 从发展趋势上看,生物高分子水凝胶由于其良好的生物相容性还是未来研究的重点和热点。而在具体技术上,主要从包括分子的尺寸、分布及材料的复合方面进行设计合成。此外,近些年干细胞和纳米材料这 2 项技术由于独特的分化潜能和优良的通透性、低免疫原性而在水凝胶研发中备受关注,未来还应注重两者之间的相互关系研究。干细胞的行为会受到环境的影响,而纳米材料具备特殊的表面性质,因此,应从干细胞种类和来源全方位考察纳米技术在水凝胶合成中的作用。

(3) 中国在组织工程中水凝胶领域发明数量最多,特别是近些年,已经成为该领域世界上最大的专利产出国。从整体上看,此类专利质量偏低,保护范围主要集中在国内,国际布局几乎为零。

(4) 从结构上看,中国在组织工程中水凝胶领域技术主要集中在水凝胶制备技术,类型相对单一。相对生物高分子水凝胶技术属于较为下游的技术。同时中国鲜有各自技术领域的核心专利以及技术发展路径的重要节点专利,说明中国在技术的原创性上还较低。

(5) 从机构维度看,无论是技术发展路径的重要节点,还是近 5 年核心专利,都缺少中国相关领域核心机构。所以,中国应集中力量在四川大学、天津工业大学、浙江大学和华南理工大学等具有基础优势的机构,开展原创性科学研究。

致谢: 感谢北京市科学技术研究院信息资源服务团队给予的资源和工具帮助。

作者贡献: 论文的研究设计、文献检索和撰写为第一作者。论文的审核和修改为通讯作者。

经费支持: 该文章没有接受任何经费支持。

利益冲突: 文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程,没有因其岗位角色影响文章观点和对数据结果的报道,不存在利益冲突。

文章查重: 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。

文章外审: 文章经小同行外审专家双盲外审,同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

- [1] 杨连利,梁国正.水凝胶在医学领域的热点研究及应用[J].材料导报,2007,21(2):112-115.
- [2] KIKUCHI IS, CARDOSO GALANTE RS, DUA K, et al. Hydrogel based drug delivery systems: a review with special emphasis on challenges associated with decontamination of hydrogels and biomaterials. *Curr Drug Deliv*. 2017; 14(7):917-925.
- [3] 罗晓燕,尹玉姬,娄翔,等.水凝胶在组织工程中的应用进展[J].天津工业大学学报,2004,23(4):88-93.
- [4] 宫政,丁珊珊,尹玉姬,等.组织工程用水凝胶制备方法研究进展[J].化工进展,2008,27(11):1743-1749.
- [5] 符旭东,郭家平.壳聚糖类水凝胶在组织工程领域的研究进展[J].中国医院药学杂志,2010,30(15):1308-1310.
- [6] 傅月荷,吕青.生物来源水凝胶在组织工程中的应用与进展[J].中国修复重建外科杂志,2014,28(8):1030-1036.
- [7] 张恩勉,李紫秀,孙蕾,等.自愈合水凝胶在组织工程中的研究进展[J].中国科学:生命科学,2019,49(3):250-265.
- [8] 张晓东,孙晶.生物可降解血管支架的专利分析[J].中国组织工程研究,2018,22(2):303-309.
- [9] WICHTERLE O, LÍ MD. Hydrophilic Gels for Biological Use. *Nature*. 1960; 185(4706):117-118.
- [10] DRURY JL, MOONEY DJ. Hydrogels for tissue engineering: scaffold design variables and applications. *Biomaterials*. 2003;24(24):4337-4351.
- [11] 国务院关于印发“十二五”国家战略性新兴产业发展规划的通知[EB/OL].[2012-07-20].http://www.gov.cn/jwqk/2012-07/20/content_2187770.htm.
- [12] 国务院关于印发“十三五”国家科技创新规划的通知[EB/OL].[2016-08-08].http://www.gov.cn/zhengce/content/2016-08/08/content_5098072.htm.
- [13] 张婷,陈娟,欧阳昭连,等.组织工程与再生医学领域的专利竞争态势[J].中国组织工程研究,2019,23(34):5479-5485.
- [14] TAKEHARA L, SILVEIRA FV, SANTOS RV. Chapter 4-potentiality of rare earth elements in Brazil. *Rare Earths Industry*.2016. Doi:10.1016/B978-0-12-802328-0.00004-8.
- [15] 周雷,杨洋,龚奕,等.结合商业数据库的行业关键垄断技术识别研究—以半导体行业为例[J].情报杂志,2019,38(6):30-37.
- [16] 李昌,吴红,伊惠芳,等.基于改进 LDA 主题模型的中日氢能产业链技术布局研究[J].情报杂志,2019,38(7):78-84,110.
- [17] 王见伟,宋利锋,赵瑾,等.基于多肽结构的聚合物水凝胶[J].化学进展,2015,27(4):373-384.
- [18] 丁晓亚,王宇,李杲,等.基于亚胺硼酸盐和硼酸酯键的可注射自修复水凝胶及其多重响应性能研究[J].高分子学报,2019,50(5):505-515.
- [19] 李永三,徐艳双,陶磊,等.基于动态共价键的自愈性水凝胶及其在医学领域的应用[J].高分子学报,2020,51(1):30-38.
- [20] 高凤苑,韦东来,张鑫,等.水凝胶的研究进展及在生物医学方面的应用[J].化工新型材料,2018,46(5):6-10.
- [21] 倪茂君,陈屿恒,陈竹平,等.层状壳聚糖水凝胶的制备与性能[J].辐射研究与辐射工艺学报,2017,35(1):29-36.
- [22] 李加乐,谭云飞,谭绪林,等.丝素蛋白水凝胶材料在组织工程中的应用研究进展[J].材料导报,2018,32(S2):176-182.
- [23] 郭小兰,左保齐.丝素蛋白复合水凝胶的研究进展[J].丝绸,2020,57(6):45-51.
- [24] 帅亚俊,王捷,张青,等.丝蛋白在生物材料领域的最新研究进展[J].蚕业科学,2017,43(6):889-897.
- [25] 强娜,郭燕玲,廖芳丽,等.丝素蛋白-壳聚糖共混支架的制备及性能研究[J].化工新型材料,2019,47(S1):184-187,192.
- [26] 王旗,杨晓双,王达利.水凝胶三维培养对人羊膜间充质干细胞特性及旁分泌效应的影响[J].中国组织工程研究,2020,24(22):3460-3466.
- [27] 杨雪,高华丽,张鲁鲁,等.水凝胶的理化特性对干细胞行为的影响[J].口腔医学研究,2018,34(5):474-476.
- [28] 叶成红,奚廷斐.纳米技术在医用材料领域中的应用[J].中国组织工程研究与临床康复,2008,12(45):8897-8900.
- [29] 罗静,樊俊兵,王树涛.纳米生物仿生技术研究进展[J/OL].中国科学:生命科学:1-19.[2020-07-10].<http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5840.q.20200506.1514.005.html>.
- [30] 黄立业,赵辉,王坚,等.基于专利分析的产业竞争情报分析框架研究[J].情报科学,2015,33(4):59-63.

(责任编辑: WJ, ZN, TXY)