·新药述评与论坛·

我国新药研发合作网络演化特征及影响因素识别

滕堂伟,闫怡澜*
(华东师范大学中国现代城市研究中心,上海 200062)

[摘要] 选取我国2015—2021年新药研发合作数据,运用社会网络分析、负二项模型等方法,探索了新药研发不同环节在主体构成和空间结构上的分异性,识别城市新药研发合作的不同类型,进一步探讨了驱动我国新药研发合作的主要因素。研究发现:① 新药研发各环节主体构成存在差异。大学和科研机构是临床前研究阶段的关键主体类型,企业在临床试验阶段占主导地位;② 整体而言,我国新药研发合作网络拓扑结构由"双核"驱动向"双核+多极"驱动演化,其中"双核"指北京市与上海市,"多极"指苏州市、广州市、成都市、南京市等城市。而新药研发合作网络空间格局在临床前研究和临床试验阶段差异较大;③ 在临床前研究阶段,城市研发合作类型具有由内部转向外部合作的倾向,而临床试验阶段,新药研发合作类型转变方向相反;④ 地理邻近在新药研发合作的各环节均作用显著,而技术邻近、制度邻近等因素则表现出一定的阶段性差异与环节差异。

[关键词] 创新网络;新药研发;研发环节;邻近性;中国
[中图分类号] R95 [文献标志码] A [文章编号] 1003-3734(2026)08-0827-14

Evolution characteristics and influencing factors of new drug research and development collaboration network in China

TENG Tang-wei, YAN Yi-lan*
(*The Center for Modern Chinese City Studies*, *East China Normal University*, *Shanghai* 200062, *China*)

[**Abstract**] Based on the new drug research and development (R&D) cooperation data of different stages from 2015 to 2021, this study explored the heterogeneity in the composition of entities and spatial structure across different stages of new drug research and development by using social network analysis, negative binomial models and other methods. It identified various types of collaborations in new drug research and development and further discussed the main factors driving such collaborations in China. The main results are as follows: firstly, there are differences in actor composition across various stages of new drug R&D. Universities and research institutions are key actors in the pre-clinical trial phase, whereas enterprises play a dominant role during the clinical trial phase. Secondly, overall, the topological structure of China's new drug R&D collaboration network has evolved from a "dual-core" driven pattern to a "dual-core + multi-polar" driven pattern. The "dual-core" refers to Beijing and Shanghai, while the "multi-polar" nodes include cities such as Suzhou, Guangzhou, Chengdu, and Nanjing. Moreover, the spatial configuration of the collaboration network differs significantly between the pre-clinical and clinical trial phases. Thirdly, in the pre-clinical trial phase, urban R&D collaborations tend to shift from internal to external partnerships, whereas the direction of this shift is reversed during the clinical trial phase. Fourthly, geographical proximity plays a significant role in all stages of new drug R&D collaboration, while factors such as technological and institutional proximity exhibit certain phase-specific and stage-dependent variations.

[基金项目] 教育部人文社科重点研究基地重点项目"双重视角下长三角战略性新兴产业融合集群发展策略研究"(401215-22056/002)
[作者简介] 滕堂伟,男,博士,主要从事集群创新与区域经济发展研究。联系电话:(021)62233639,E-mail: twteng@re.ecnu.edu.cn。
[通讯作者] *闫怡澜,女,硕士,主要从事经济地理与区域创新研究。联系电话:(021)62233639,E-mail: yanyilan0608@163.com。
[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.08.006

[**Key words**] innovation network; new drug research and development; stages of research and development; proximity; China

新药研发是医药创新发展的关键环节,是新一轮生命科技革命和生物经济变革的核心领域[1],新药作为生物医药产业创新发展的核心占据世界科技前沿[2]。新药研发具有难度大、环节多、周期长、投入高等特点,研发一种新药需要大量的资金、人力资源和技术投入[3],研发活动的高成本和高风险推动了新药研发模式的演变,由过去单一团队在实验室进行封闭的创新转变为越来越依靠创新主体之间的合作创新[4]。同时,在世界范围内面临日益凸显的创新效率危机,研发支出规模快速增长但成功上市的新药数量增速较慢[5-6]。我国新药研发面临多重挑战:① 基础研究薄弱,原创性和颠覆性科技成果较少;② 医药企业资金不足,难以支撑长期、高投入的科技创新;③ 产学研协同不畅,产业整体协同融合创新不充分,制约创新效率提升;④ 研发同质化现象突出,热门靶点"扎堆"问题明显[7-8]。私营部门、学术界和非营利机构之间的强大合作对于构建药物发现网络、进行新药研发具有重要意义[9],构建多主体合作的创新网络是提高医药产业创新效率的重要举措[10-11]。

在"健康中国 2030"背景下,我国生物医药产业的创新发展迎来了机遇,经济地理学者对于生物医药产业创新的研究一直在持续,相关研究主要关注医药企业地理空间格局、企业-大学联系、合作创新等议题[10,12-15]。现有研究发现,新药研发过程中制药企业与学术机构和合同研究组织(contract research organization, CRO)的合作逐渐普遍,这些合作有助于实现资源整合,助推创新疗法的开发[16];从推动新药研发的要素来看,新靶点的挖掘已成为新药创新的核心驱动力之一;此外,生物技术、信息技术、材料技术等新技术的深度融合也进一步为新药研发赋能[17]。在开放式创新的范式下,单一主体仅依靠自身掌握的知识难以实现关键创新,因此通过主体间的合作构建创新网络,使得知识在不同主体之间充分流动成为创新的关键[18]。在研究对象上,相关研究涉及众多不同产业,研究热点目前主要包括生物技术、电子信息、新能源等高技术行业,也有部分文献关注文化创意产业[19-21]。在研究方法上,主要依靠社会网络分析和复杂网络分析,也有一部分研究借助引力模型间接测度区域间创新联系的水平[22-25]。在研究的空间尺度上,相关研究主要包括全球创新网络、区域创新网络以及跨越不同空间尺度的全球-地方创新网络[26-27]。

上述医药产业创新网络研究范式为本文奠定了理论基础和技术方法,但在以下 2 个方面仍有待进一步完善:① 当前医药产业创新网络在研究数据上多以合作专利或论文为数据源探讨网络结构,但专利和论文仅能反映医药产业创新过程中的阶段创新成果,与产出的最终产品仍有一定距离;② 已有大部分研究忽略了医药产业所具有的创新环节高度细分以及研发过程强烈依赖创新合作等特点,尤其是涉及全环节和全主体的研究仍匮乏,内在环节分异中所蕴含的生产关系逻辑有待进一步探讨。基于此,本文以不同环节的新药研发合作数据刻画创新网络,以新药研发环节对创新过程进行划分,对比不同环节的新药研发合作网络差异,并从主体类型多样性和内部合作倾向 2 个维度划分我国城市新药研发合作的类型,深入探讨驱动我国新药研发合作的影响因素。一方面,为当前创新网络研究提供基于新的数据源的实证案例,对已有研究进行有益补充;另一方面,尝试为我国建设新药研发创新体系提供科学支撑与实践范例。

1 文献综述

1.1 生物医药创新网络的主体及构建

在当前资源与知识加速流动的背景下,全球生物医药产业已逐步由企业内部独立研发转向合作创新阶段,而构建创新网络已成为推动科研知识互通最高效的组织方式[28-29]。高校等研究机构、医药科技企业、医药制造企业、大型跨国制药企业等创新主体是生物医药产业实现产品创新的关键参与者,这些创新主体间的交流和联系方式包括联合研发、技术转让、项目开发等多种形式[30-34]。已有关于创新网络的研究既关注同类主体间的合作,也探讨异类主体间的联系,包括高校与科研机构合作、产学研合作等[35-37]。合作研发新药一方面有助于降低制药企业研发成本和风险,缩短研发周期;另一方面则有助于中小生物技术企业从合作中获取资金和经营经验,促进自身的存活与成长[38]。已有研究探究了高校与企业在生物医药创新网络中的作用及关联机制,并对企业类型进行细分[11],但对于不同研发环

节,生物医药创新主体类型是否存在差异以及联系模式等还需要进一步深入研究。

已有创新网络相关研究主要依靠创新主体之间联合申请专利、合著论文、专利转移等联系构建网络,也有学者根据问卷访谈等一手数据刻画主体之间创新联系[39-40]。聚焦生物医药创新网络研究,合作论文是学者科研合作最直接的反映,由于论文数据往往能够反映知识的交流与合作,学者较多利用论文合作数据构建生物医药创新网络[41-42],合作专利数据则被用于反映主体间技术合作[11]。也有学者通过多源联系的建立,同时将专利合作和论文合作等数据纳入构建的网络,探究生物技术产业快速增长阶段领先区域与其他区域特征差异[43],也可以拓展论文和专利以外的数据,使用全球生物医药产品进出口贸易数据构建矩阵,利用社会网络分析法分析生物医药产品贸易网络的结构特征[44]。

1.2 生物医药创新网络特征

现有研究主要从拓扑结构和空间结构等角度揭示创新网络中主体之间的创新合作关系、主体在网络中所处的网络地位以及空间格局。

从拓扑结构来看,既有研究在全球、全国、区域、本地等不同空间尺度下对生物医药产业创新网络结构进行探究[29,45-47],明晰了创新主体地位在生物医药创新网络中的变化态势[48]。作为典型的解析型知识密集型产业,生物医药领域的科学知识易于在地域间产生流动[49],非本地合作能够为其创新合作提供互补性知识以及更丰富的多样性[50],从而有效避免产业发展过程中可能产生的路径依赖问题。虽然信息技术拓展了主体间交流的形式,但面对面交流仍然无法被取代,本地化交流与合作仍十分重要,因此生物医药产业早期研究多强调集群、组织间合作网络的重要性[13]。此外,也有部分研究从产业链视角切入,在界定产业链上下游各环节的基础上对生物医药创新网络进行刻画以及更加细致地分析[51]。

从空间结构来看,学者们对生物医药创新网络的尺度存在不同观点,往往从本地和跨地方联系的视角出发,对网络空间格局进行了多尺度的刻画和分析[52-54]。从全球尺度看,生物医药产品贸易网络节点空间分布不均,“核心-边缘”结构由美国、德国、法国、比利时形成的“四足鼎立”局面向美国、法国、比利时形成的“三足鼎立”局面转变[44]。从全国尺度看,我国生物医药产业发展形成了以长三角、京津冀、粤港澳大湾区、成渝经济圈等城市群为核心的产业集群,呈现出区域性空间集群发展态势[55]。从城市群尺度看,长三角生物医药技术合作网络呈现“一核(沪)三心(宁杭合)多点”的核心-边缘结构,省域差异显著但省际协同较弱[56]。朱勇萍等[57]的研究涉及生物医药创新网络的尺度效应,既展现了长三角地区生物医药产业发展的梯度分化态势,又从省(市)尺度对比了长三角地区“三省一市”生物医药产业发展布局。

1.3 生物医药创新网络形成与演化机制

拥有良好生命科学产业发展的各地区所遵循的演化路径截然不同,当地历史、地理和制度条件的差异可能会以独特的方式塑造和限制特定地区生命科学产业的实际发展[58]。现有研究从多维度探讨了创新网络形成与演化的驱动因素,主要可归纳为3个方面:网络要素特征、多维邻近性以及网络内生效应[59]。

网络要素的规模、性质、地位和节点中心度等属性对创新网络的形成演化具有一定作用。企业规模与创新间存在复杂关系:Bobulescu 等[60]研究发现大企业具备资源优势但可能缺乏灵活性,而小企业则因面临资源约束而需要通过合作实现互补;Owen-Smith 等[61]的研究证实了主体要素性质对生物医药创新网络的影响,核心企业对于网络的整体结构和信息流的流向具有改变作用;针对生物医药产业产学研专利合作网络的研究显示,高校在其中占有重要地位,围绕高校形成了多个合作子网络,而且有越来越多高校参与产学研专利合作,形成多中心合作网络趋势[62]。

多维邻近性框架可用于分析节点间关系特征,早期研究强调地理邻近性对集群发展的重要性[63],后续以 Boschma[64] 为代表的学者提出多维邻近性框架,涵盖地理、认知、组织、社会与制度邻近性。集群的发展为生物医药企业与不同组织之间建立初始联系提供了重要平台,这种集聚在一定程度上影响了成熟生物医药创新网络的形成[65]。随着时间推移,本地知识的循环重复会使其价值逐渐衰减并冗余,进而产生技术锁定[66],集群中的医药企业与跨国企业形成了正式与非正式的联系,以获取多样化知识保持竞争优势[67]。在跨本地合作网络中,认知、组织、社会和文化邻近性等非地理邻近性因素是降低长距离合作产生摩擦成本的关键[68]。

网络要素特征与节点间关系特征均为外部动

因,亦有研究从网络内部演化动因切入,探讨网络整体特征和要素间联系程度对生物医药创新网络形成与演化的影响。例如:二元互惠关系的发展体现了长三角地区生物医药技术合作网络演化过程具有典型的结构依赖性[56];长三角地区城市间生物医药产业创新网络的构建受到城市内部创新网络密度的影响[14];曾婧婧等[69]从结构嵌入性维度出发,研究发现中介中心度和聚簇度促进了企业技术创新能力的提升,而结构洞的存在对其呈现削弱效果;许吉黎等[31]认为生物医药创新网络的作用机制取决于网络类型,不同类型知识的溢出在多尺度空间上表现出强度和结构的异质性。

2 研究数据和方法

2.1 数据来源

新药研发合作数量是衡量主体或区域研发合作的主要定量指标。本文选取的新药研发数据来自药融云全球药物研发数据库(www.pharnexcloud.com),该数据库收录了全球处于不同研发环节的药物详细信息。研究以药融云数据库为基础,获取我国不同研发环节的新药数据,在此基础上筛选合作研发的新药数据,并据此对研发主体间的合作关系进行两两配对提取。在对主体类型的划分上,研究主要识别了大学和科研机构、医院、医药科技企业、医药制造企业和大型医药企业5类主体。大学和科研机构拥有高素质的研究人员,是新药研发的创新源;医院是临床试验的组织者和承担者;医药科技企业指以创新药研发为主要目的且尚没有完成从研发型企业转变为同时具有生产制造和利润支撑的特定阶段的企业;医药制造企业指已具备药品制造生产能力的企业,业务仅限于国内;大型医药企业则具备强大的销售能力和研发能力,业务往往遍布全球(大型医药企业通过《美国制药经理人杂志》公布的全球医药企业50强榜单进行确定[70])。同时研究通过国家药品监督管理局网站(www.nmpg.gov.cn)对所涉及企业主体进行查询,若有药物许可证的企业即为医药制造企业,否则为医药科技企业,并依据主体名称,通过企查查网站将其匹配到城市层面(研究不含我国港澳台地区数据)。

环节划分方面,新药研发大致可划分为药物发现、临床前研究及Ⅰ期/Ⅱ期/Ⅲ期临床试验等5个环节。药物发现环节主要为靶点确定、先导化合物的发现等。在临床前研究阶段进行一系列的研究,包括药动学、药物毒理学等相关研究。在相关研究进行之后,需要进行临床试验的验证,一般分为3期,全部流程结束才可向监管部门递交新药申请资料。

研究时间段方面,考虑新药研发与国家出台政策关系密切:2015年国务院印发《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》,由此拉开了我国鼓励新药研发政策的序幕。2019年新修订的《中华人民共和国药品管理法》正式施行,则将我国近年来鼓励政策实践成果以法律的形式确定,推动新药研发进入新的发展阶段,因此本文将研究期界定为2015—2021年,并将其划分为2015—2018、2019—2021年2个时间段进行对比分析。

2.2 研究方法

2.2.1 社会网络分析 社会网络分析已被学者经常运用于创新网络的研究。本文运用社会网络分析法,借助Gephi软件对我国新药研发网络的特征进行分析,从主体和城市2个层面,定量计算网络整体和节点的相应指标。网络构建方面先以研发主体为节点,以主体之间的研发合作为边,建立新药研发的主体合作网络。然后,将主体间的合作映射到城市层面,以城市为节点,以城市之间的研发合作为边构建城市合作网络。

2.2.2 内部化联系指数 Binz等[71]提出了Nationalization Index这一指标衡量全球网络中国家内外部联系的比率,本文借鉴这一指数,并将其应用到城市层面衡量城市内部合作和城市间合作的倾向性[14]。

$$CI_n = \frac{\sum LI_n - \sum LE_n}{\sum LI_n + \sum LE_n} \qquad 式(1)$$

式中,CI_n表示城市合作内部化指数;LI_n表示某一城市内部合作的频次;LE_n表示该城市与其他城市合作的频次;若CI_n为正,表示该城市倾向于内部合作,该值越趋向于1表示该城市内部联系的主导性越强;若CI_n为负,表示该城市倾向于外部合作,该值越趋向-1则该城市外部联系的主导性越强。

2.2.3 主体结构的信息熵指数 信息熵已被用于产业结构复杂度、土地利用结构复杂度计算之中[72-73],本文借鉴这一方法,度量城市参与新药研发网络的主体结构复杂度。

$$H_c = -\sum_i^n (A_i/\sum_i^n A_i)\log(A_i/\sum_i^n A_i) \qquad 式(2)$$

式中,H_c为城市c主体结构信息熵指数;A_i为城市c中第i种类型的主体数量。H_c值越高,意味着主体结构更加复杂、类型更加多样。

2.3 模型构建与变量选取

本文选取城市间新药研发合作数量作为被解释变量。由于新药研发合作数量为非负整数,且其方差明显大于期望,即存在“过度分散”效应,参考已有研究采用负二项回归方法探讨合作网络的影响因素[14],同时结合多维邻近性框架,选取解释变量进行分析,并控制相应的城市属性变量,具体回归模型如下。

$$Cooperation_{ijt} = \alpha_{ijt} + \beta_1 Geo_{ijt} + \beta_2 Tec_{ijt} + \beta_3 Ins_{ijt} + \beta_4 \ln pat_{it} + \beta_5 \ln pat_{jt} + \beta_6 \ln Tecgap_{ijt} + \beta_7 Project_{ijt} + \beta_8 Clinical_{ijt} + \varepsilon_{ijt} \quad 式(3)$$

式中,因变量 $Cooperation_{ijt}$ 是城市对 ij 在年份 t 药品研发合作数量;Geo_{ijt} 是城市对 ij 在 t 年份处于整体网络中的地理邻近性系数;Tec_{ijt} 是城市对 ij 在 t 年份的技术邻近性系数;Ins_{ijt} 是城市对 ij 在 t 年份的制度邻近性系数;$\ln pat_{it}$ 和 $\ln pat_{jt}$ 分别是城市 i 和 j 在 t 年份生物医药专利申请量的对数值;$\ln Tecgap_{ijt}$ 为城市 i 和城市 j 在 t 年的技术差距对数值,以 2 个城市在 t 时间生物医药专利申请量之差的绝对值衡量;$Project_{ijt}$ 为城市 i 和城市 j 在年份 t 获得国家科技重大专项资助的机构数量;$Clinical_{ijt}$ 表征城市 i 和城市 j 在年份 t 已备案的临床试验机构的数量;此外,α_{ijt} 为常数项,ε_{ijt} 为随机误差项。具体模型变量定义与表征见表 1。

表 1 计量模型变量定义与表征

变量类型	变量名称	含义	参考文献
被解释变量	新药研发合作数量(*Cooperation*)	城市 i 和城市 j 药品研发合作数量	—
解释变量	地理邻近性(*Geo*)	城市 i 与城市 j 之间的地理距离	江凯乐等[76]
	技术邻近性(*Tec*)	城市 i 与城市 j 在技术领域上的相似性	Jaffe 等[74]
	制度邻近性(*Ins*)	城市 i 与城市 j 在制度上的相似性	周锐波等[75]
	城市 i 技术水平($\ln pat_i$)	城市 i 在生物医药领域获得专利授权量	任传堂等[15]
	城市 j 技术水平($\ln pat_j$)	城市 j 在生物医药领域获得专利授权量	—
	技术水平差距($\ln Tecgap$)	城市 i 和城市 j 在生物医药领域的专利授权量差值	段德忠等[77]
	国家科技重大专项支持(*Project*)	城市 i 和城市 j 获得国家科技重大专项支持的机构数量	—
	临床试验机构备案数量(*Clinical*)	城市 i 和城市 j 已备案的临床试验机构数量	—

邻近性方面,本文引入城市 i 和城市 j 的地理距离测度地理邻近性;技术邻近则参考 Jaffe 等[74]对技术邻近性的测度方法进行计算,选取 IPC 分类中小组这一类别,对生物医药已授权发明专利中涉及数量最多的前 30 个小组,计算城市 i 与城市 j 专利类型构成向量的余弦相似性。IPC 分类号来源于国家知识产权局印发的战略性新兴产业分类与国际专利分类参照关系表,专利数据来源于 incoPat 数据库(www.incopat.com)。计算公式如下。

$$Tec_{ijt} = \frac{\sum_{k=1}^{30} Pat_{ikt} Pat_{jkt}}{\sqrt{\sum_{k=1}^{30} Pat_{ikt}^2} \sqrt{\sum_{k=1}^{30} Pat_{jkt}^2}} \quad 式(4)$$

式中,Pat_{ikt}、Pat_{jkt} 分别为城市 i 和城市 j 在 t 年第 k 个 IPC 小组的发明专利授权量。本文借鉴周锐波等[75]的方法,构建城市行政级别虚拟变量表征制度邻近,若城市 i 和 j 同属于副省级及以上城市取值为 2,仅有一个为副省级及以上城市取值为 1,否则为 0。城市之间的技术差距以 2 个城市在 t 时间生物医药专利授权量之差的绝对值衡量。

本文考虑到城市自身技术水平的影响,故将城市 i 和城市 j 在 t 年的生物医药专利授权量也纳入模型之中。同时选取城市 i 和城市 j 获得“重大新药创制”这一国家科技重大专项支持的机构数量作为政策支持的代理变量,相应成果数据来自国家科技报告服务系统(www.nstrs.cn)。临床试验机构备案数据则来源于国家药品监督管理局(www.nmpa.gov.cn),包括机构名称和地址等信息,将地址信息手动对应到所属城市。

3 中国新药研发合作网络演化特征

3.1 中国新药研发合作网络的主体特征

中国新药研发合作网络由各研发主体间的知识流组成,已有研究多聚焦城市层面的创新网络,对主体层面的网络关注较少。因此本文通过中国新药研发合作数据构建新药研发合作网络,对参与新药研发合作网络的主体进行数量特征和联系特征分析。

3.1.1 主体数量特征 2015—2021 年参与新药研发合作网络的主体数量逐渐增多,各主体在不同环节的数量及占比存在明显差异(见图 1)。从总体数量来看,医药科技企业是网络中参与数量最多的主

体类型。究其原因可能在于,医药科技企业的核心竞争力是其研发与转化能力,包括技术、平台和产品管线,成为其在医药产业创新体系中的独特优势。2015—2018 年,大学和科研机构、制药企业在新药研发中也发挥重要作用,分列主体类型数量排名的第 2、3 位,而参与新药研发合作网络的大型医药企业和医院数量较少。2019—2021 年,医药科技企业仍是这一时期参与网络数量最多的主体类型,制药企业的数量则反超大学和科研机构,成为排名第 2 位的主体,这说明了企业的创新主体地位进一步增强。

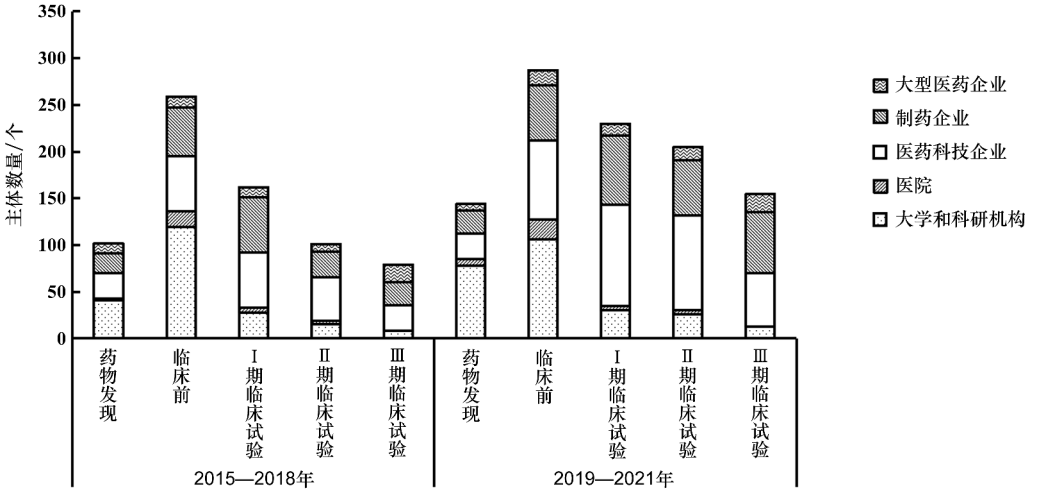


图 1 2015—2021 年不同环节新药研发参与主体数量

对于不同的研发环节,各类型主体数量及占比的分异表现也十分明显。具体来看,大学和科研机构在药物发现环节和临床前环节占比最高,表现出绝对优势;医药科技企业和制药企业在临床试验的 3 个环节占据主导,且医药科技企业的优势总体来看高于制药企业;医院在各环节中的占比均较低,其参与程度有待进一步提升;大型医药企业则主要从临床前环节开始逐步凸显其作用,Ⅲ期临床试验环节其占比已超过 20%。

总的来看,在药物研发的不同环节,各类型的主体参与数量存在较大差异,在药物发现和临床前环节,占主导的主体类型是大学和科研机构,而在Ⅰ期、Ⅱ期和Ⅲ期临床试验这 3 个环节,企业则是主要的参与主体。从各主体类型占比的时间演变来看,占据主导地位的主体类型占比均有所提升,主导地位呈现加强态势,一定程度上表明各环节的主体专业化分工导向更加明显。

3.1.2 主体联系特征 借助 Gephi 软件分别计算 2015—2018 和 2019—2021 年 2 个时间段不同研发环节的新药研发网络的节点平均加权度(见表 2)以及节点加权度在平均加权度以上的主体类型数量(见表 3)。从网络整体来看,新药研发网络呈现不断密集化趋势,各主体之间的研发合作联系日趋紧密。从网络节点加权度来看,2015—2018 年,在药物发现和临床前环节,大学和科研机构占据网络的核心位置,在节点加权度排名前 5 位的节点中至少有 3 个主体属于此类型。在临床试验的 3 个环节,节点加权度排名较为靠前的主体大部分属于企业这一类型,并且Ⅱ期和Ⅲ期临床试验环节以医药科技企业为主要的主体类型。2019—2021 年,在药物发现环节,大学和科研机构仍占据重要地位,与前一时期较为相似;与 2015—2018 年相比,临床前阶段大学和科研机构网络中心地位有所下降,医院与企业的加权中心度提升明显;在临床试验的 3 个环节,大型医药企业在网络中的地位得到提升,尤其在Ⅱ期和Ⅲ期临床试验环节,加权度排前 5 名的节点中有 3 个是大型医药企业。

表 2 2015—2021 年新药研发合作网络平均加权度

研发环节	平均加权度	
	2015—2018 年	2019—2021 年
药物发现	1.689	2.270
临床前	2.346	2.357
Ⅰ期临床试验	1.691	1.655
Ⅱ期临床试验	1.340	1.990
Ⅲ期临床试验	1.805	2.080

表 3 2015—2021 年新药研发合作网络平均加权度以上各类型主体数量

时期	研发环节	平均加权度以上主体类型数量/个					
		医院	大学和科研机构	医药科技企业	医药制造企业	大型医药企业	合计
2015—2018 年	药物发现	2	27	8	7	4	48
	临床前	2	36	6	6	2	52
	Ⅰ期临床试验	1	16	21	18	7	63
	Ⅱ期临床试验	0	3	15	6	3	27
	Ⅲ期临床试验	0	4	13	7	8	32
2019—2021 年	药物发现	0	31	1	2	1	35
	临床前	10	22	18	18	2	70
	Ⅰ期临床试验	1	12	28	33	7	81
	Ⅱ期临床试验	3	12	49	25	7	96
	Ⅲ期临床试验	0	3	11	12	9	35

从主体合作的类型来看(见表 4),2015—2018 年在药物发现和临床前环节,大学和科研机构之间的同类型合作是这 2 个环节数量最多的合作类型,与此同时大学和科研机构分别与医药科技企业和医药制造企业之间的跨类型合作数量是该环节中仅次于大学和科研机构之间的同类型合作。在临床前环节,同类型之间的合作比例继续上升,占据前 3 名合作类型中的两席。而在临床试验的 3 个环节,合作类型以跨类型合作为主,除了Ⅱ期临床试验中医药科技企业之间的同类型合作,其余均是跨类型合作。具体来看,在Ⅰ期临床试验环节,大学和科研机构与企业之间的合作在该环节占据了最大的比重,而对于Ⅱ期临床试验环节,数量最多的合作类型均有医药科技企业的参与。在Ⅲ期临床试验环节,大型医药企业与医药科技企业和医药制造企业之间的合作占据合作数量排名的前 2 名。2019—2021 年,主体合作类型呈现进一步分化态势,在药物发现和临床前环节,合作数量最多的主体类型是大学和科研机构之间的同类型合作,而在临床试验的 3 个环节,医药科技企业和医药制造企业之间的合作数量最多。医药科技企业在不同环节中均发挥了比较重要的作用,参与的合作在 5 个环节的主体合作类型数量排名中始终占据前 3 名。

表 4 2015—2021 年新药研发合作网络主体合作类型

时期	研发环节	主体合作类型数量排名		
		第 1 名	第 2 名	第 3 名
2015—2018 年	药物发现	大学和科研机构-大学和科研机构	大学和科研机构-医药制造企业	医药科技企业-医药制造企业
	临床前	大学和科研机构-大学和科研机构	大学和科研机构-医药科技企业	医药科技企业-医药科技企业
	Ⅰ期临床试验	大学和科研机构-医药制造企业	医药科技企业-医药制造企业	大学和科研机构-医药科技企业
	Ⅱ期临床试验	医药科技企业-医药制造企业	医药科技企业-医药科技企业	大学和科研机构-医药科技企业
	Ⅲ期临床试验	医药科技企业-大型医药企业	医药制造企业-大型医药企业	医药科技企业-医药制造企业
2019—2021 年	药物发现	大学和科研机构-大学和科研机构	大学和科研机构-医药科技企业	大学和科研机构-医药制造企业
	临床前	大学和科研机构-大学和科研机构	大学和科研机构-医药科技企业	医药科技企业-医药制造企业
	Ⅰ期临床试验	医药科技企业-医药制造企业	大学和科研机构-医药科技企业	大学和科研机构-医药制造企业
	Ⅱ期临床试验	医药科技企业-医药制造企业	医药科技企业-医药科技企业	大学和科研机构-医药科技企业
	Ⅲ期临床试验	医药科技企业-医药制造企业	医药制造企业-大型医药企业	医药科技企业-大型医药企业

3.2 中国新药研发城市合作网络的地理空间特征

为刻画新药研发合作网络的空间格局,将新药研发主体地址投射、归并至城市层面,构建出城市层面的中国新药研发城市合作网络,从网络拓扑结构和网络空间格局演化 2 个方面探究其地理空间特征。

3.2.1 拓扑结构 利用 Gephi 软件绘制城市创新

网络的拓扑结构图(见图 2 和图 3)。节点大小与节点的度数中心度呈正比,即该城市与其他城市的合作数量越多,节点越大;边粗细与 2 个城市节点之间在此时间段内合作次数呈正比。

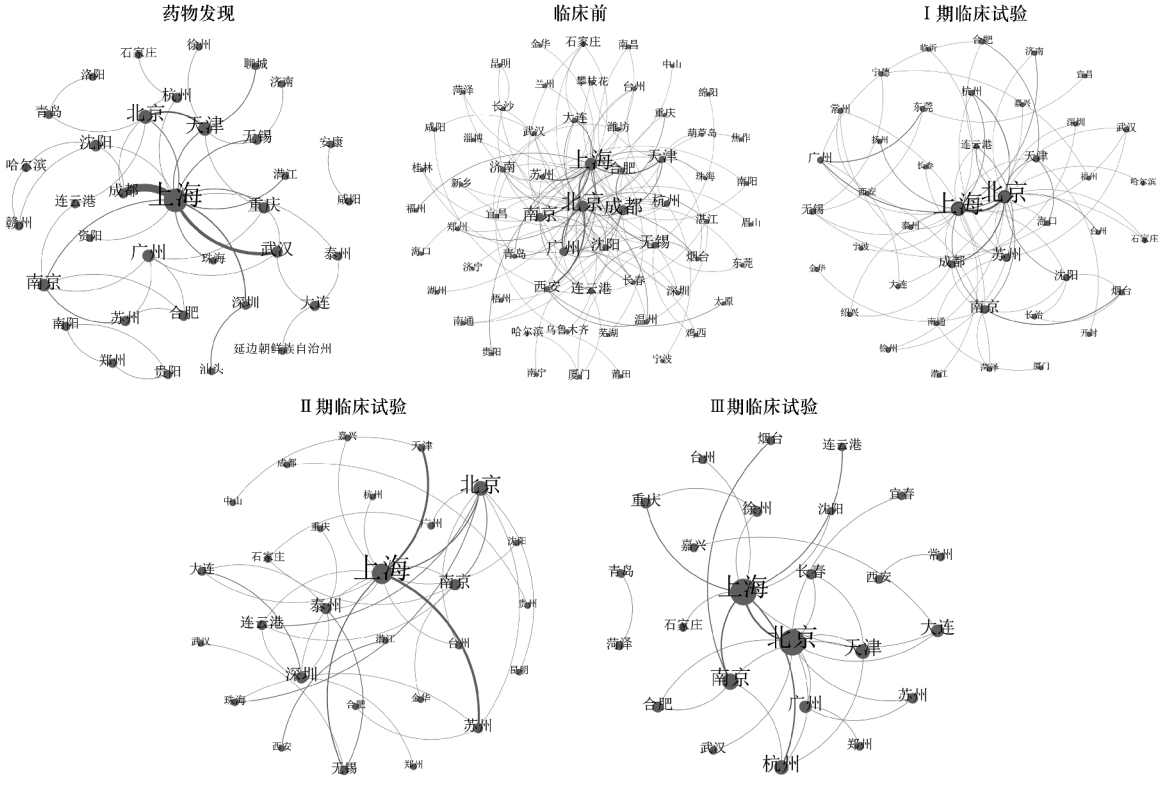


图 2 2015—2018 年不同环节新药研发城市合作网络拓扑结构图

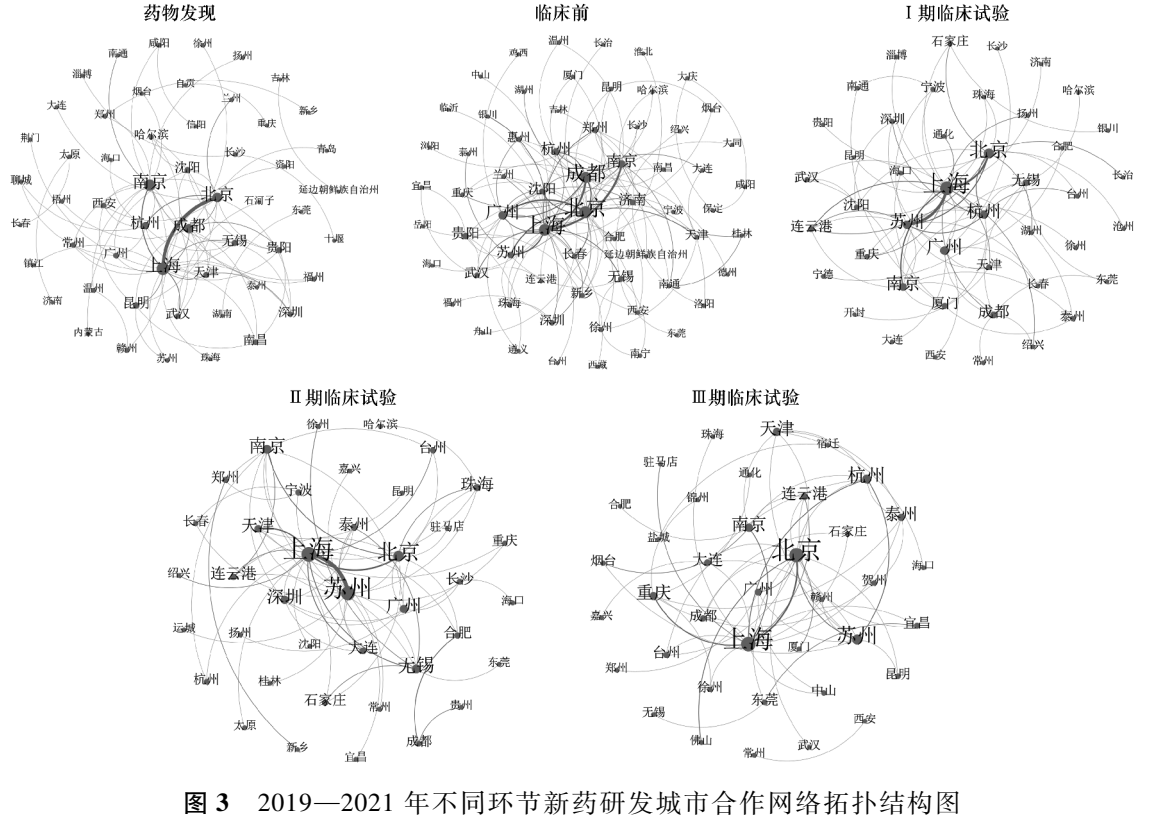


图 3 2019—2021 年不同环节新药研发城市合作网络拓扑结构图

2015—2021 年,不同研发环节的城市合作网络整体上均呈现网络逐渐稠密的趋势,各环节参与网络的城市增多,节点之间的联系逐渐密集。同时各环节的城市合作网络也表现出差异,从网络结构来看,2015—2018 年,在药物发现环节,上海市是网络的核心;而在临床前这一环节形成了以上海市、北京市为主要核心,成都市、广州市、南京市为次核心的多极结构;在临床试验的 3 个环节,则呈现以上海市和北京市为核心的双核结构,与其他城市的差距较大。2019—2021 年,药物发现环节和临床前环节较前一时期网络的核心节点数量有所增加,上海市和北京市仍是网络的核心,同时苏州市、广州市、成都市、南京市等节点的地位逐渐提升,成为网络不断扩大的“增长极”,网络结构逐渐向多核心构型演化;而在临床试验的 3 个阶段,网络的核心数量小于药物发现和临床前环节,上海市和北京市仍然保持自身的领先地位,苏州市的地位逐渐提升,基本呈现上海市、北京市、苏州市的三核心结构。从网络的规模来看,药物发现环节和临床前环节的网络规模整体上大于临床试验 3 个环节的城市网络,尤其在网络的节点数量即参与网络城市数量方面,这一特征更为凸显。在药物发现和临床前环节,如前文所述,大学和科研机构这一类型主体的数量在其中占据主导地位,某些具有独特资源的城市中,大学和科研机构可以凭借自身优势参与网络,如延边朝鲜族自治州凭借中医药研发的特色融入网络之中。

3.2.2 空间格局 基于前文分析的 5 个研发环节在主体结构特征和拓扑结构特征方面表现出的相似情况,本文进一步将 5 个环节按照是否进入临床划分为临床前研究和临床试验 2 个阶段,考察其地理空间特征。2015—2021 年,在临床前研究阶段,随着参与新药研发合作的城市数量不断增多和合作数量不断增加,新药研发城市合作网络呈现出菱形格局不断强化的趋势,京津冀、长三角、珠三角和成渝地区成长为中国新药研发合作网络的枢纽,这与已有研究利用专利和合作论文表征的城市创新网络表现的特征具有一致性[42]。同时西北地区和东北地区参与到网络中的城市也在增多,尤其是东北地区的城市在合作数量方面增加较为明显。在此阶段,“上海-成都”“北京-上海”“北京-广州”“北京-成都”的联系最为密切。而在临床试验阶段,中国新药研发城市合作网络呈现出以三角格局向菱形格局逐渐演化的趋势,2015—2018 年初步呈现以京津、长三角和珠三角地区为节点的三角结构,成渝地区在这一时期与其他地区的联系较弱。在 2019—2021 年,随着成渝地区与其他地区的合作加强,新药研发城市合作网络的菱形结构逐渐形成。在临床试验阶段,节点涉及的地域范围较临床前研究阶段更为集中,各合作流主要集中在菱形架构内,同时地区不均衡性显著,整体呈现“东强西弱、东密西疏”的空间格局,合作数量较多的节点主要集中在东部地区的省会城市与经济发展状况较好的城市,如北京市、天津市、上海市、南京市、广州市、苏州市等,而西部地区尤其是西北地区的研发合作联系有待强化。

3.3 中国新药研发城市合作类型划分

根据城市内部化联系指数、参与主体类型复杂程度对临床前研究和临床试验 2 个阶段的城市新药研发合作类型进行划分。首先计算各城市内部化联系指数与主体结构信息熵指数,进一步计算各阶段全部城市的均值,以内部化联系指数和信息熵指数均值作为划分依据,最终可将创新网络类型划分为四大类,包括主体类型多样的内部合作倾向型、主体类型多样的外部合作倾向型、主体类型单一的内部合作倾向型、主体类型单一的外部合作倾向型,同时根据单一的主体类型又可将四大类进一步划分成 6 种类型。

3.3.1 主体类型多样的内部合作倾向型 此类型研发合作在城市内部进行的倾向更大,且参与的主体类型较多。在新药研发城市合作网络中,节点度排前 10 名的城市基本属于这种类型,包括上海市、北京市、成都市、广州市、南京市等城市,仅有 2019—2021 年临床前研究阶段的沈阳市属于主体类型多样的外部合作倾向型。这些城市基本是直辖市或省会城市,大部分属于国家生物医药产业基地,在医药研发上有先发优势,各类创新资源密集,不仅大学和科研机构的综合研发实力较强,且有充足的临床条件可以满足药物研发的需求,较容易在城市内部通过与其他主体的合作,获取药物研发需要的各种资源。

3.3.2 主体类型多样的外部合作倾向型 此类型研发合作更多依靠跨城合作,涉及的主体类型数量较多。这种类型的城市主要包括郑州市、石家庄市、大连市、厦门市、南通市等省会城市及区域中心城市,往往创新资源比较充足,但整体实力处于中等水平,与高等级的城市仍存在差距,往往需要与高等级城市进行合作,在此过程中形成跨城联系。同时也

辐射了区域内的其他低等级城市,进一步增强外部合作联系,整体上以跨城合作为主。

3.3.3 主体类型单一的外部合作倾向型 该类型可进一步根据其主体类型划分为企业主导的外部合作倾向型、大学和科研机构主导的外部合作倾向型2种细分小类。这种类型的城市以跨城合作为主,参与网络的主体类型数量少,往往由一种类型的主体主导城市间的合作。细分类型的城市数量在2个环节呈现出明显的差异性,与前文讨论的主体差异相符,大学和科研机构主导的外部合作倾向型城市主要在临床前研究环节较多,与临床试验环节的数量差异悬殊。大多数创新资源较为稀缺,如南阳市、延边朝鲜族自治州、咸阳市、湛江市等,主要凭借大学和科研机构这一类型的主体与其他城市的大学和科研机构开展合作。企业主导内部合作倾向型的城市则是更多依靠本地企业与异地的其他类型主体建立联系,这一类型的城市数量呈现出临床试验阶段大于临床前研究阶段的特征,但二者之间的差距小于大学和科研机构主导的外部合作倾向型。该类型城市总体属于经济发达的城市,如东莞市、宁波市、哈尔滨市、连云港市等。连云港市在2015—2018年的临床前研究阶段属于此类型,主要依靠本地的头部制药企业与其他城市主体开展合作,形成外部联系。2019—2021年的临床试验阶段中,长春市、哈尔滨市、贵阳市、太原市、银川市等省会城市以及宁波市等经济发达城市也属于此类型。

3.3.4 主体类型单一的内部合作倾向型 该类型也可进一步根据其主体类型划分为企业主导内部合作倾向型、大学和科研机构主导的内部合作倾向型2种细分小类。这类城市数量较少,仅有2015—2018年临床前研究阶段的福州市以及2019—2021年临床前研究阶段的济南市属于大学和科研机构主导的内部合作倾向型。而企业主导内部合作倾向型则只有2015—2018年临床试验环节的深圳市属于此类型。

从新加入网络的城市创新类型来看,新加入网络的城市以单一主体引导加入合作网络为主。2019—2021年,在临床前研究阶段有24个城市加入新药研发合作网络中,其中有9个城市是通过企业主导的外部合作加入新药研发合作网络,13个城市是通过大学和科研机构主导的外部合作加入到新药研发合作网络,仅有2个城市是通过多主体的参与进而加入网络。在临床试验阶段有19个城市融入药物研发合作网络中,其中15个城市是通过企业主导的外部合作加入网络之中,2个城市通过大学和科研机构主导的合作加入网络中,还有2个城市则是通过多主体的带动加入网络之中。从城市创新类型演化来看,2015—2021年,在临床前研究阶段,有21个城市的合作类型发生了改变,其中有9个城市由内部合作倾向型向外部合作倾向型转变,是该阶段主要的演变路径,包括合肥市、厦门市、沈阳市、天津市等城市。在临床试验阶段,有14个城市的创新类型发生了改变,整体数量少于临床前研究阶段,且城市合作路径的演变也存在差异,有8个城市由主体类型多样的外部合作倾向型向主体类型多样的内部合作倾向型转变,包括武汉市、郑州市、重庆市、石家庄市等城市,一定程度上体现了城市内部创新能力的提升。

4 中国新药研发合作网络演化影响因素

本文基于负二项模型对临床前研究和临床试验2个阶段的网络分别进行回归,探讨其影响因素的差异,回归结果见表5。

表5 负二项回归结果

自变量	2015—2018年临床前研究	2015—2018年临床试验	2019—2021年临床前研究	2019—2021年临床试验
Geo	−0.454[c]	−0.385[c]	−0.356[c]	−0.397[c]
Tec	−0.884[b]	−0.231	−0.240	0.385[c]
Ins	0.418[b]	−0.200	0.112	−0.517[b]
lnpat_i	0.278[c]	0.152	0.499[c]	0.305[c]
lnpat_j	0.361[c]	0.492[c]	0.367[c]	0.415[c]
ln*Tecgap*	−0.023	0.289[b]	0.031	0.531[c]
Project	0.007	0.016[b]	−0.003	−0.026[c]
Clinical	0.030[c]	0.013	0.033c	0.020[a]
常数	−1.555	−3.771	−4.387[b]	−5.751[c]
样本量/*n*	2 627	1 176	3 076	1 829

a、b、c分别表示在10%、5%、1%的显著性水平下显著

多维邻近性相关指标是影响新药研发网络的形成与发展重要因素,不同维度的邻近性在影响机制以及程度方面存在差异。在地理邻近方面,城市之间的地理距离与城际药物研发合作的数量呈显著的负相关,即地理距离对新药研发的城际合作存在约束作用,这与已有的研究结果相一致[11,78]。从药物研发的不同环节来看,地理邻近约束作用的演化存在差异,在临床前研究这一阶段,地理距离对新药研发的城际合作的约束作用在逐步减弱,而在临床试验阶段则反之。这一结果与前文讨论的不同阶段城市合作类型的演化特征相符:在临床前研究阶段,多数城市转变为外部合作型,而在临床试验阶段,则是内部合作型占主导。技术邻近对新药研发合作的影响存在差异,在 2015—2018 年临床前研究环节,技术邻近对城际药物研发合作数量呈显著负向影响,即城市间技术相似度越大,在该阶段城市间新药研发合作数量则越少。而在 2019—2021 年临床试验阶段,技术邻近的影响系数为正,这表明城市技术邻近性对城际药物研发合作的作用机制呈现出由负转正的变化过程,表现出城市间技术相似度越大,则城市间药物研发合作数量也越大。城市间相似技术结构能够有效减少合作阻碍,同时城市间创新的方向和目标较为一致,便于合作创新。制度邻近的作用也存在环节差异特征,在 2015—2018 年临床前研究阶段,制度邻近的系数显著为正,即城市间偏向于高行政级别的合作,行政级别越高意味着可以调动的资源越丰富,越有利于药品研发的开展。在 2019—2021 年临床前研究阶段,系数依然为正,但未通过 10% 的显著性检验。而对于临床试验阶段来说,制度邻近性对药物研发合作表现出负向的影响,尤其在 2019—2021 年临床试验阶段,制度邻近的系数为 −0.517 且通过 5% 水平的显著性检验,究其原因可能是相似的行政等级可能会导致城市之间产生激烈的竞争,因此不利于高等级城市间创新活动的发生。

城市生物医药专利授权量也是影响城际新药研发合作的重要因素。城市间新药研发合作规模与 2 个城市的生物医药专利授权数量均呈正相关,即城市获得授权的生物医药专利数量越多,2 个城市之间存在新药研发合作规模越大,表明城际新药研发合作存在强强联合的“富人俱乐部”特征,这与已有关于城市创新合作研究的结论相一致[77]。

城市间技术差距对于城际药物研发合作的影响仅在 2015—2018 年临床试验和 2019—2021 年临床试验阶段显著为正,而在临床前研究阶段则不显著。即在临床试验阶段,城市之间的技术差距越大,城市间新药研发合作的可能性也就越大,在临床试验阶段对于技术的要求更高,对于技术水平较低的城市更需要与高技术水平的城市开展合作,弥补自身的劣势。

国家专项支持水平对城际药物研发合作的影响呈现时间异质性,在 2015—2018 年这一时期,不论是临床前研究还是临床试验,其影响系数为正,但仅在临床试验环节通过 5% 的显著性检验。而在 2019—2021 年这一时期,国家专项支持水平的系数由正变负,且在临床试验阶段尤为显著,通过 1% 水平的显著性检验。究其原因,可能是已经实施的重大新药创制专项重点放在新药研发的中下游,以满足临床的需求,因此对于临床试验阶段的网络影响更为显著。同时基金支持新药研发合作的创新效应随时间减弱,本文选取 2008 年起实施的国家科技重大专项支持项目,自项目实施到 2018 年已有 10 年,其创新效应存在一定的边际递减现象,故而其在 2019—2021 年间出现明显减弱,这与田人合等[79]对科技政策的创新效应研究较为吻合。

城市已备案的临床试验机构数量对城际药物研发合作也存在正向影响。拥有开展临床试验资质的医疗机构绝大多数为三级医院,数量较少。临床试验机构可以充分整合临床试验资源,更好地满足药物研发的需求,促进药物创新以及产业健康发展,是城市综合实力的体现,为药物研发提供重要支撑。城市间临床试验机构数量越多,城际新药研发合作的规模也越大。

5 结论与讨论

5.1 结论

推动新药研发合作网络建设、促进新药研发全链条发力是完善医药产业创新体系、提升产业创新能力的关键,也为实现高水平科技自立自强以及“健康中国”建设提供坚实支撑。本文通过对中国新药研发合作网络的系统分析,基于创新环节分异视角,探讨了不同研发阶段中国新药研发合作网络的特征及其驱动因素的差异,主要研究结论如下。

中国新药研发合作网络呈现明显的环节分异特征,主体构成与功能分工差异显著。本文基于新药研发合作数据,对各研发环节的主体结构进行了比较,所得结果与基于专利数据对中国生物医药合作网络的已有研究形成印证,但本文在新药研发数据

的基础上进一步区分了医药科技企业和研究机构在不同环节的作用差异,是对相关研究的深化和补充。首先,从新药研发的不同环节来看,在药物发现环节和临床前阶段,大学和科研机构的参与数量占绝对优势,同时在网络中处于核心位置,是这 2 个环节的关键主体类型;在Ⅰ期、Ⅱ期、Ⅲ期临床试验这 3 个环节,医药科技企业和制药企业占据数量上的主导地位,且医药科技企业占比总体上高于制药企业。大型医药企业虽在数量上较少,但在网络中的地位逐渐提高。其次,从各主体类型数量占比的时间演变来看,各环节占据主导地位的主体类型占比均有所提升,主导作用呈现加强态势,不同研发环节的主体差异化分工导向更加明显。最后,从主体合作类型来看,大学和科研机构之间的同类型合作是药物发现和临床前环节数量最多的合作类型,而在临床试验的 3 个环节,合作类型以企业间的合作为主。

中国新药研发合作网络拓扑结构呈现由“双核驱动”向“双核 + 多极”的演化趋势。在研究期内,北京市和上海市始终处于网络核心地位,为中国新药研发合作网络拓扑结构的“双核”;苏州市、广州市、成都市、南京市等城市节点的地位逐渐提升,成为区域性创新枢纽和网络不断扩大的“增长极”。从地理空间视角来看,中国新药研发合作活动高度集聚在京津、长三角、珠三角、成渝 4 个核心地区,新药研发城市合作网络的空间结构整体呈现以京津、长三角、珠三角、成渝地区为核心的菱形格局特征。但在不同研发环节,网络空间结构演化存在一定的差异:在临床前研究阶段,中国新药研发城市合作网络空间结构呈现出菱形格局不断强化的趋势,而在临床试验阶段,则呈现出以京津、长三角、珠三角地区为顶点的三角格局向菱形格局逐渐演化的态势。

各城市新药研发合作类型存在差异且演化路径不同,新药研发合作数量较多的城市一般均为主体类型多样的内部合作倾向型。新加入网络的城市,其融入路径以单一主体引导加入合作网络为主。从城市合作类型演化来看,不同研发环节也存在差异。在临床前研究阶段,城市研发合作类型主要由内部合作倾向型向外部合作倾向型转变,如合肥市、厦门市、沈阳市、天津市等;在临床试验阶段,部分城市如武汉市、郑州市、重庆市、石家庄市等新药研发合作类型由主体类型多样的外部合作倾向型向主体类型多样的内部合作倾向型转变,反映了这些城市药物研发资源与转化能力的显著增强。该结果与基于对英国等发达国家的已有研究结果存在差异,究其原因可能在于中国新药研发在药物发现等领域的基础研究较为薄弱,因而更加依赖外部合作提高效率。

地理距离显著负向影响不同研发环节的城际新药研发合作,产业集群实践强调的地理邻近对于中国新药研发合作来说仍有深刻的指导意义,地理邻近的重要性仍不容忽视。技术邻近和制度邻近在新药合作网络不同研发环节中的影响则不相同。此外,城市的专利授权数量对城市新药研发合作存在正向影响,验证了中国新药研发合作网络存在显著的强强合作特征。重大专项支持和临床试验机构数量对不同研发环节的网络影响存在差异。

基于上述结论,本文认为应依据药物研发的不同环节特征分类施策,不断完善药物创新体系建设。提升以大学和科研机构为主的源头创新能力,以企业为主的技术创新水平,更好发挥医院作用,用好临床平台优势,推动形成上中下游紧密结合、产学研医深度融合的创新网络;支持医药产业集群建设,提高产业集中度,汇聚各类医药创新要素,合理优化医药园区布局,探索医药联合研发平台,更好畅通临床需求、大学和科研机构的基础研究成果与企业产品开发决策之间的交流合作渠道,促进交流和降低合作成本;深挖不同类型城市比较优势,推动跨城市协同分工合作,实现资源共享、优势互补,推动各城市研发合作,提高城市间的创新水平,进而提高整体研发效率。

5.2 讨论

本文以不同研发环节的新药合作构建网络,并将主体尺度的研发合作拓展至城市尺度,从创新的不同环节切入,对各研发环节的网络特征及其差异进行对比,虽然细化了特定产业视角下创新网络的相关研究,但也同样意识到:① 本文从主体复杂度和内部合作倾向度 2 个维度对不同城市在新药研发网络中的类型进行识别并比较了类型间的差异,但其划分仍然较为简单,未来可通过引入其他维度对其进行更精确的划分;② 本文将全部类型的新药视为一个整体进行研究,但对于不同种类的新药而言,其研发网络也可能存在一定差异,不同类型的新药研发合作可能在创新主体类型、合作的空间尺度等方面呈现不同特征。因此,不同类型的新药研发合作网络对比研究也是未来需要关注的问题。

[参 考 文 献]

[1] 徐萍, 许丽, 杨若南, 等. 新药研发发展态势分析[J]. 中国

科学院院刊, 2024, 39(5): 821 – 831.
[2] GITTELMAN M. The revolution re-visited: Clinical and genetics research paradigms and the productivity paradox in drug discovery [J]. *Res Policy*, 2016, 45(8): 1570 – 1585.
[3] DICKSON M, GAGNON JP. The cost of new drug discovery and development[J]. *Discov Med*, 2004, 4(22): 172 – 179.
[4] 王玉芬. 创新网络: 在资源流动中破解新药研发难题[J]. 开放导报, 2017(6): 44 – 48.
[5] MAZZOLA E, PERRONE G, KAMURIWO DS. The interaction between inter-firm and interlocking directorate networks on firm's new product development outcomes[J]. *J Bus Res*, 2016, 69(2): 672 – 682.
[6] BLOOM N, JONES CI, VAN REENEN J, *et al*. Are ideas getting harder to find? [J]. *Am Econ Rev*, 2020, 110(4): 1104 – 1144.
[7] 陈凯先. 生物医药科技创新前沿、我国发展态势和新阶段的若干思考[J]. 中国食品药品监管, 2021(8): 4 – 17.
[8] 孙琪, 李勇. 新质生产力赋能医药产业高质量发展: 理论逻辑与实践路径[J]. 中国新药杂志, 2025, 34(5): 465 – 472.
[9] SINGH N, VAYER P, TANWAR S, *et al*. Drug discovery and development: introduction to the general public and patient groups[J]. *Front Drug Discov*, 2023, 3: 1201419.
[10] 滕堂伟. 生物医药产业集群创新网络结构演化及其空间特性[J]. 兰州学刊, 2015(12): 185 – 191.
[11] 万媛媛, 王秋玉, 曾刚, 等. 高校与生物医药企业创新结网的影响机制: 以长三角为例[J]. 经济地理, 2022, 42(7): 146 – 158.
[12] 王欢芳, 张幸, 熊曦, 等. 中国生物产业的空间集聚度及其变动趋势: 基于上市公司的经验数据[J]. 经济地理, 2018, 38(8): 101 – 107.
[13] 于璠, 于涛, 葛纯宝. 地方化产业集群空间演化及影响机制实证分析: 基于泰州市生物医药产业微观数据考察[J]. 经济地理, 2022, 42(7): 135 – 145.
[14] 马菁, 曾刚, 胡森林, 等. 长三角生物医药产业创新网络结构及其影响因素[J]. 长江流域资源与环境, 2022, 31(5): 960 – 971.
[15] 任传堂, 章屹祯, 王璐玮, 等. 基于"蜂鸣-管道"理论的显、隐性知识流动与影响机理对比研究[J]. 地理研究, 2023, 42(9): 2369 – 2385.
[16] 韩佳, 曾文晔, 史彤, 等. 2023 年新药研发发展现状与未来趋势[J]. 生命科学, 2024, 36(1): 94 – 101.
[17] 李荣, 范月蕾, 赵晓勤, 等. 新药研发进展与发展态势分析[J]. 生命科学, 2025, 37(1): 86 – 96.
[18] STUART TE, OZDEMIR SZ, DING WW. Vertical alliance networks: The case of university-biotechnology-pharmaceutical alliance chains[J]. *Res Policy*, 2007, 36(4): 477 – 498.
[19] 王琳, 肖勤, 曾刚. 上海浦东新区电子信息与生物医药企业创新合作网络比较研究[J]. 地域研究与开发, 2005, 24(5): 34 – 37.
[20] 叶琴, 曾刚. 解析型与合成型产业创新网络特征比较: 以中国生物医药、节能环保产业为例[J]. 经济地理, 2018, 38(10): 142 – 154.
[21] 张凯煌, 千庆兰, 陈清怡. 多尺度视角下中国新能源汽车产业创新空间格局及网络特征[J]. 地理科学进展, 2021, 40(11): 1824 – 1838.
[22] 陈清怡, 千庆兰, 姚作林. 广东省城市创新发展水平及其网络结构演化[J]. 经济地理, 2021, 41(4): 38 – 47.
[23] 周灿, 曾刚, 宓泽锋, 等. 区域创新网络模式研究: 以长三角城市群为例[J]. 地理科学进展, 2017, 36(7): 795 – 805.
[24] 马双, 曾刚. 长江经济带城市间的创新联系及 其空间结构分析[J]. 世界地理研究, 2018, 27(4): 57 – 65.
[25] 黄永春, 钱昕怡, 严翔, 等. 长三角绿色技术转移空间关联网络演化及驱动因素研究[J]. 科技进步与对策, 2022, 39(21): 45 – 55.
[26] BINZ C, TRUFFER B. Global Innovation Systems: a conceptual framework for innovation dynamics in transnational contexts[J]. *Res Policy*, 2017, 46(7): 1284 – 1298.
[27] 司月芳, 曾刚, 曹贤忠, 等. 基于全球-地方视角的创新网络研究进展[J]. 地理科学进展, 2016, 35(5): 600 – 609.
[28] LIEBESKIND JP, OLIVER AL, ZUCKER L, *et al*. Social networks, learning, and flexibility: sourcing scientific knowledge in new biotechnology firms[J]. *Organ Sci*, 1996, 7(4): 428 – 443.
[29] 王飞. 生物医药创新网络演化机理研究: 以上海张江为例[J]. 科研管理, 2012, 33(2): 48 – 54.
[30] 刘凤朝, 刘靓, 马荣康. 区域间技术交易网络、吸收能力与区域创新产出: 基于电子信息和生物医药领域的实证分析[J]. 科学学研究, 2015, 33(5): 774 – 781.
[31] 许吉黎, 杨帆, 薛德升. 德国汉堡生物医药集群研发和商务知识的网络结构与空间流动[J]. 地理科学, 2019, 39(2): 325 – 333.
[32] ZHOU Y, SUN FX. Creating knowledge assets under biocapitalism: analyzing China's biomedical industry and its patent networks[J]. *Econ Geogr*, 2022, 98(5): 411 – 437.
[33] 王璐玮, 汪涛, 张晗. 全球生产网络与本土创新网络的战略耦合动态: 以中国生物医药产业为例[J]. 地理研究, 2021, 40(12): 3314 – 3332.
[34] 曹湛, 戴靓, 杨宇, 等. 基于"蜂鸣-管道"模型的中国城市知识合作模式及其对知识产出的影响[J]. 地理学报, 2022, 77(4): 960 – 975.
[35] 滕堂伟, 赵培. 科学研究与高等教育"三重融合"的国家知识创新体系优化[J]. 科技进步与对策, 2015, 32(9): 128 – 131.
[36] 覃柳婷, 滕堂伟, 张翌, 等. 中国高校知识合作网络演化特征与影响因素研究[J]. 科技进步与对策, 2020, 37(22): 125 – 133.
[37] 叶雷, 张婷, 曹贤忠, 等. 中国校企技术转移网络的时空特征及形成机制[J]. 经济地理, 2023, 43(4): 105 – 113.
[38] ZELLER C. The pharma-biotech complex and interconnected regional innovation Arenas[J]. *Urban Stud*, 2010, 47(13): 2867 – 2894.
[39] BOSCHMA RA, TER WAL ALJ. Knowledge networks and innovative performance in an industrial district: the case of a footwear district in the south of Italy[J]. *Ind Innov*, 2007, 14(2): 177 – 199.
[40] 马海涛. 知识流动空间的城市关系建构与创新网络模拟[J]. 地理学报, 2020, 75(4): 708 – 721.
[41] CALERO C, VAN LEEUWEN TN, TIJSSEN RJW. Research cooperation within the bio-pharmaceutical industry: Network analyses of co-publications within and between firms[J]. *Scientometrics*, 2007, 71(1): 87 – 99.
[42] 李丹丹, 汪涛, 魏也华, 等. 中国城市尺度科学知识网络与技术知识网络结构的时空复杂性[J]. 地理研究, 2015(3): 525 – 540.
[43] LECOCQ C, VAN LOOY B. What differentiates top regions in the field of biotechnology? An empirical study of the texture characteristics of biotech regions in North America, Europe, and Asia-Pacific[J]. *Ind Corp Change*, 2016, 25(4): 671 – 688.
[44] 张梅, 孙烨懿, 梁双陆. 全球生物医药产品贸易网络结构特征与中国地位演变[J]. 世界地理研究, 2024, 33(11): 1 – 15.
[45] BIRCH K. Alliance-driven governance: applying a global commodity chains approach to the U.K. biotechnology industry[J]. *Econ Geogr*, 2008, 84(1): 83 – 103.
[46] 周青, 梁超. 创新网络视角下产学研协同创新演化过程: 基于绿色制药协同创新中心的案例研究[J]. 科技管理研究, 2017, 37(23): 200 – 206.
[47] 王嘉炜, 曾刚, 陈鹏鑫, 等. 长三角生物医药产业非本地创新网络演化机制研究[J]. 地理科学进展, 2025, 44(4): 754 – 767.
[48] 林柄全, 孙斌栋. 战略耦合与区域新兴产业演化: 以苏州工业园区生物医药产业为例[J]. 地理科学进展, 2025, 44(9): 1793 – 1806.
[49] CANTNER U, RAKE B. International research networks in pharmaceuticals: Structure and dynamics[J]. *Res Policy*, 2014, 43(2): 333 – 348.
[50] 覃柳婷, 曾刚. 长三角地区不同空间尺度创新合作对城市创新绩效的影响研究[J]. 地理科学, 2022, 42(10): 1747 – 1756.
[51] 单卓然, 谭玉莲, 袁满, 等. 武汉都市圈生物医药产业链空间格局及空间组织模式[J]. 经济地理, 2025, 45(1): 122 – 133.
[52] 邹伟. 新质生产力视角下区域战略产业创新链空间布局特征与优化策略: 以上海及周边城市为例[J]. 规划师, 2025, 41(1): 26 – 34.
[53] 周胜男, 申俊龙, 李洁. 基于社会网络理论的生物医药产业集群创新组合模式研究: 以江苏省为例[J]. 科技管理研究,

2023, 43(10): 127 – 135.
[54] 王璐玮, 汪涛, 张晗. 城市双元创新驱动因素的时空异质性: 以生物医药多元创新要素耦合分区为例[J]. 地理科学, 2021, 41(9): 1556 – 1568.
[55] 李洁, 蒋凯杰, 王永辉. 基于产业价值链视角生物医药产业集群升级模式探析[J]. 中国卫生事业管理, 2017, 34(12): 884 – 887, 894.
[56] 刘通, 毛炜圣, 刘承良. 长三角地区生物医药技术合作网络的空间演化及驱动机制[J]. 地理研究, 2024, 43(1): 86 – 104.
[57] 朱勇萍, 张天天. 长三角地区生物医药产业发展比较分析[J]. 健康发展与政策研究, 2025, 28(4): 450 – 456.
[58] GERTLER MS, VINODRAI T. Life sciences and regional innovation: one path or many? [J]. *Eur Plan Stud*, 2009, 17(2): 235 – 261.
[69] 顾伟男, 刘慧, 王亮. 国外创新网络演化机制研究[J]. 地理科学进展, 2019, 38(12): 1977 – 1990.
[60] BOBULESCU R, SOULAS C. Innovation and firm size in the pharmaceutical industry[J]. *Int J Bus Environ*, 2006, 1(2): 253.
[61] OWEN-SMITH J, POWELL WW. Knowledge networks as channels and conduits: the effects of spillovers in the Boston biotechnology community[J]. *Organ Sci*, 2004, 15(1): 5 – 21.
[62] 李树祥, 褚淑贞, 杨庆, 等. 江苏省生物医药产业产学研专利合作网络演化分析[J]. 科技管理研究, 2021, 41(14): 73 – 80.
[63] COOKE P. Regional innovation systems: Competitive regulation in the new Europe[J]. *Geoforum*, 1992, 23(3): 365 – 382.
[64] BOSCHMA R. Proximity and innovation: a critical assessment[J]. *Reg Stud*, 2005, 39(1): 61 – 74.
[65] GITTELMAN M. Does geography matter for science-based firms? epistemic communities and the geography of research and patenting in biotechnology[J]. *Organ Sci*, 2007, 18(4): 724 – 741.
[66] BATHELT H, MALMBERG A, MASKELL P. Clusters and knowledge: local buzz, global pipelines and the process of knowledge creation[J]. *Prog Hum Geogr*, 2004, 28(1): 31 – 56.
[67] GUGLER P, KELLER M, TINGUELY X. The role of clusters in the global innovation strategy of MNEs: Theoretical foundations and evidence from the Basel pharmaceutical cluster[J]. *Compet Rev*, 2015, 25(3): 324 – 340.
[68] 曹湛, 朱晟君, 戴靓, 等. 多维邻近性对区域创新合作网络形成的影响: 基于江浙沪医学科研机构的实证[J]. 地理研究, 2022, 41(9): 2531 – 2547.
[69] 曾婧婧, 刘定杰. 产业集群集聚效应能促进企业创新绩效提升吗: 对武汉市生物医药产业集群的实证分析[J]. 科技进步与对策, 2016, 33(18): 65 – 71.
[70] 李国平, 方晓晖. 基于价值链分工的跨国生物医药企业在华布局模式[J]. 地域研究与开发, 2016, 35(4): 6 – 11.
[71] BINZ C, TRUFFER B, COENEN L. Why space matters in technological innovation systems: Mapping global knowledge dynamics of membrane bioreactor technology[J]. *Res Policy*, 2014, 43(1): 138 – 155.
[72] 刘春霞, 朱青. 信息熵在产业结构演变研究中的应用: 兼论我国制造业结构演变的时空分异[J]. 城市发展研究, 2005, 12(4): 20 – 25.
[73] 曾忠平, 裴韬, 彭兰霞. 武汉南湖湖区土地利用结构信息熵与湖泊形态变化分形分析[J]. 资源科学, 2008, 30(7): 1061 – 1067.
[74] JAFFE AB, TRAJTENBERG M, HENDERSON R. Geographic localization of knowledge spillovers as evidenced by patent citations[J]. *Q J Econ*, 1993, 108(3): 577 – 598.
[75] 周锐波, 邱奕锋, 胡耀宗. 中国城市创新网络演化特征及多维邻近性机制[J]. 经济地理, 2021(5): 1 – 10.
[76] 江凯乐, 梁双波. 长江经济带技术创新网络格局演化及其多维邻近性机制[J]. 长江流域资源与环境, 2023, 32(9): 1796 – 1805.
[77] 段德忠, 金红. 中国城市绿色技术扩散的时空过程与形成机制[J]. 地理学报, 2023, 78(8): 2001 – 2018.
[78] MASKELL P, MALMBERG A. Localised learning and industrial competitiveness[J]. *Cambridge J Econ*, 1999, 23(2): 167 – 185.
[79] 田人合, 张志强, 王非, 等. 基于 DID 模型的科技政策创新能力资助效应实证研究: 以杰青基金地球科学项目为例[J]. 情报学报, 2018, 37(8): 782 – 795.

编辑: 毕晓帆/接受日期: 2026 – 01 – 07