

基于专利地图的我国肿瘤免疫细胞治疗领域技术情报分析

刘月, 李雪, 曾莹莹, 袁红梅

(沈阳药科大学工商管理学院, 沈阳 110016)

[摘要] 技术情报分析是识别领域技术趋势和预测技术机会的有效参考。本文基于我国肿瘤免疫细胞治疗领域的专利数据, 针对不同数据源构建科学的技术情报分析模型, 探究该领域新药研发的技术现状以及识别技术机会。研究发现我国肿瘤免疫细胞治疗领域正处于技术的成长期, 技术创新主导地区主要分布在东部, 创新主体以企业为主; 技术热点集中在 A61P35, C12N5 等领域, 专利技术功效价值度较高, 并且识别到的技术研发机会与领域背景息息相关。为更好地推动该行业发展, 企业和科研机构应加强技术创新合作, 同时注重技术功效分析, 提高技术机会识别能力, 从而有效指导创新战略决策。

[关键词] 专利地图; 肿瘤免疫细胞治疗; 技术情报分析; 技术机会

[中图分类号] R979.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)05-0448-07

Technical intelligence analysis of cell immunotherapy in cancer based on patented map

LIU Yue, LI Xue, ZENG Ying-ying, YUAN Hong-mei

(School of Business Administration, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

[Abstract] Technical intelligence analysis is an effective reference for identifying technical trends and predictive technical opportunities in the field. Based on the patented data in the field of cell immunotherapy in cancer in China, scientific intelligence analysis model of different data sources is used to explore the technical status of new drug research and development in this field, in order to identify potential opportunities. Studies have found that China's cell immunotherapy in cancer is in the growth period of the technology. The technical innovation region is mainly distributed in eastern and innovative entities with enterprises. The hotspots are concentrated in the areas such as A61P35 and C12N5, and the patented technical efficacy is high. The identified opportunities in technical research and development are closely related to the background of the domain. In order to better promote the development of the industry, enterprises and research institutions should strengthen technological innovation cooperation, and pay attention to technical efficacy analysis, improve technical opportunities to identify the ability, so as to effectively guiding innovation strategic decisions.

[Key words] patented map; tumor immunocyte treatment; technical intelligence analysis; technical opportunity

近年来随着科技的不断进步, 肿瘤免疫细胞治疗领域蓬勃发展, 已经在多种恶性肿瘤中展现出显著的临床疗效^[1]。目前免疫细胞治疗技术主要有

树突状细胞(dendritic cell, DC)、细胞因子诱导的杀伤细胞(cytokine-induced killer, CIK)、淋巴因子激活的杀伤细胞(lymphokine-activated killer, LAK)、肿瘤浸润性淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes, TIL)、自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)、细胞毒性T细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)、经基因修饰改造的T细胞[嵌合抗原受体(CAR)-T、T细胞抗原受体(TCR)-T]等。从2017年国家药品监督管理局(NMPA)正式受理首个程序性死亡受体-1(PD-1)抑

[基金项目] 沈阳药科大学工商管理学院学科建设课题“基于专利数据的制造产业技术情报分析”(2021-sygsxk-01)

[作者简介] 刘月, 女, 硕士研究生, 研究方向: 药品知识产权, 专利分析。E-mail: 1501952048@qq.com。

[通讯作者] 袁红梅, 女, 教授, 博士生导师, 研究方向: 药事管理, 药品知识产权。E-mail: yuanhm612@163.com。

制剂上市申请,到2021年我国首款CAR-T免疫细胞治疗产品阿基仑赛获批上市,国内细胞免疫疗法取得里程碑式的进展,但我国免疫细胞治疗药物的技术研发仍然处在探索阶段,如何更好地把握战略性新兴产业的发展脉搏与技术研发机会,对助力肿瘤免疫细胞治疗产业的发展发挥着至关重要的作用。

专利是研发活动的直接产出,专利数据库已被用作识别技术趋势和预测新技术机会的代表性信息来源^[2]。因此本研究基于我国肿瘤免疫细胞治疗药物领域的专利信息,运用专利地图方法对该领域的专利申请趋势、技术创新主体分布、技术热点以及潜在技术机会等方面进行分析,以期为国家制定战略决策和企业确定研发布局提供新思路。

1 数据来源与研究方法

1.1 数据来源 本研究从Incopat专利检索数据库中收集专利,以(TIAB=(细胞治疗 OR 自然杀伤细胞 OR 嵌合抗原受体 OR T细胞受体 OR LAK OR TIL OR NK OR CIK OR CTL OR CAR-T OR TCR-T)) AND ((PNC=(“CN”))) AND ((TIABC=(癌症) OR TIABC=(肿瘤)))为检索式,检索日期为2021年11月,专利类型限定为发明专利和实用新型专利,经数据清洗筛选后,收集到3667项专利。

1.2 研究方法设计 专利数据包括结构化数据和

非结构化数据,前者主要有申请日期、申请人、分类号等统一格式的信息,后者有标题、摘要等文本信息^[3]。本文基于专利地图的方法,首先对结构化专利数据进行描述性统计分析,结合技术生命周期理论,探究目标领域技术创新情况,对其技术主体等研发现状进行分析;其次对非结构化专利数据进行文本挖掘并可视化,分析并评估技术功效价值,识别潜在的技术机会,最后得出结论和建议。

2 基于结构化数据的专利地图

2.1 申请趋势分析 根据图1显示的专利申请趋势,结合技术生命周期理论,将肿瘤免疫细胞治疗领域技术的发展历程大致分为3个阶段:第一阶段为1988—2007年,该领域处于萌芽期,专利申请数量较少,还未受到学界重视;第二阶段为2008—2013年,在2008年专利申请数量首次达到50件后,虽经历一次回落,但一直处于稳步发展的状态;第三阶段为2014年至今,专利申请数量在2014年急剧上升,突破100件后增速仍然未减,逐年攀升,领域整体势头向好,其中可能由于专利存在公开滞后期等问题,2020年申请的专利未完全公开,数据仅作参考。总体来说,我国肿瘤免疫细胞治疗领域正处于技术的成长期,随着全球医药企业不断地加大研发投入,该领域将迎来更加迅猛的发展^[4]。

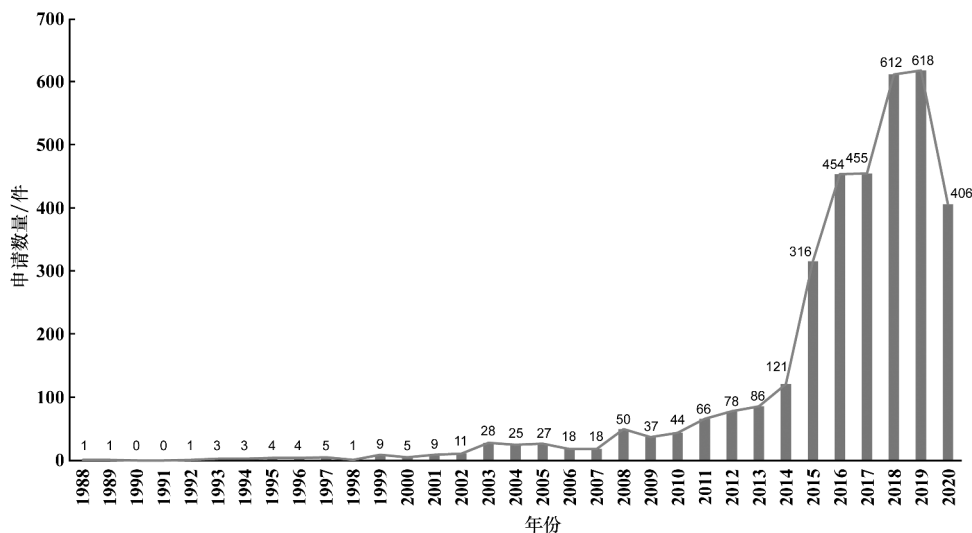


图1 我国肿瘤免疫细胞治疗领域专利申请趋势

2.2 技术创新主导地区分布 技术创新主导地区的专利申请数量越多,地图中对应的区域颜色越深。在我国肿瘤免疫细胞治疗专利申请量前10位的地区中,广东省位居第1位,主要申请人为深圳宾德生

物技术有限公司;上海市居第2位,主要申请人为上海细胞治疗研究院,见表1。其余的主导地区为江苏省、北京市、浙江省等。从整体来讲,我国肿瘤免疫细胞治疗领域的专利主要来源于东部地区,尤其

分布在东南沿海,呈地理性聚集,多为经济发达省份,科研机构和人才优势集中,并且专利的申请人以企业为主。

表 1 技术创新地区主要申请人

技术创新主导地区	专利数量 / 件	主要申请人
广东省	549	深圳宾德生物技术有限公司
上海市	447	上海细胞治疗研究院
江苏省	336	苏州普罗达生物科技有限公司
北京市	310	北京鼎成肽源生物技术有限公司
浙江省	106	浙江大学
山东省	97	山东兴瑞生物科技有限公司
天津市	60	天津亨佳科技发展有限公司
重庆市	55	重庆精准生物技术有限公司
安徽省	51	安徽未名细胞治疗有限公司
河南省	49	郑州大学

2.3 技术创新主体类型 在肿瘤免疫细胞治疗领域的所有技术创新主体类型中,企业排在第 1 位,占比 68.07%;大专院校排第 2 位,占比 16.83%;机关团体占比 9.74%,排在第 3 位,主要有政府部门、医院、联合会等。其余创新主体专利申请数量相差不大,其他类型主体专利申请仅 11 个,与企业相比有较大差距。见图 2。说明企业的经济实力较强,技术创新能力相对较高,更有利于发明创造的实施,能

够满足高科技产业的创新所需,并且企业直接对接市场,能够及时做出战略调整,由此肿瘤免疫细胞治疗领域的技术主体形成了以企业为主、科研机构和个人为辅的创新模式,共同助力产业发展。

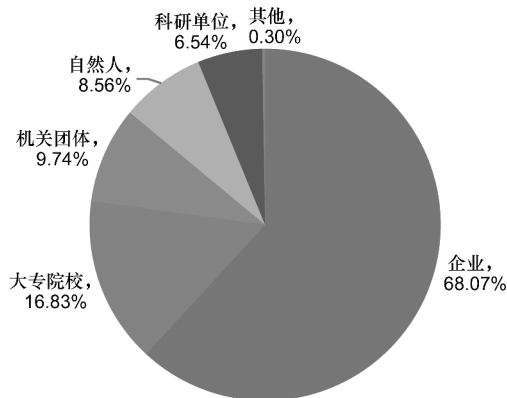


图 2 技术创新主体

2.4 技术热点分析 对肿瘤免疫细胞治疗领域专利的国际专利分类(IPC)进行统计,见表 2。结果表明,我国的免疫细胞治疗药物研究主要集中在 A61P35(抗肿瘤药)、C12N5(未分化的人类、动物或植物细胞以及培养或维持)、C12N15(突变或遗传工程)等领域,专利数量占比分别为 67.5%、62.7%和 47.2%,其余的技术主题都属于 A61 和 C07 大类下,说明该领域的研究热点集中在医用配制品、化合物或药物制剂、微生物以及肽等技术领域。

表 2 领域技术热点

序号	IPC 分类号	技术含义	专利占比/%
1	A61P35	抗肿瘤药	67.5
2	C12N5	未分化的人类、动物或植物细胞以及培养或维持	62.7
3	C12N15	突变或遗传工程	47.2
4	A61K35	含有其他不明结构的原材料或其反应产物的医用配制品	37.5
5	A61K39	含有抗原或抗体的医药配制品	36.4
6	C07K19	杂合肽	23.0
7	C07K14	具有多于 20 个氨基酸的肽;促胃液素;生长激素释放抑制因子	21.5
8	C07K16	免疫球蛋白,例如单克隆或多克隆抗体	19.5
9	A61K38	含肽的医药配制品	12.0
10	A61P37	治疗免疫或过敏性疾病的药物	7.5

本文在此基础上进一步分析前 4 位 IPC 小类专利申请数量的变化趋势,见图 3。结合图 3 的分析结果可知,A61K(医用、牙科用或梳妆用的配制品)、C12N(微生物或酶,其组合物,繁殖、保藏或维持微生物,变异或遗传工程,培养基)、A61P(化合物或药

物制剂的特定治疗活性)、C07K(肽)这 4 类 IPC 的专利申请趋势基本一致,在 2000—2014 年,专利申请量增长平缓;2014 年增速突然加快,申请量剧增;之后在 2017 年经过短暂的下跌之后,A61K 和 A61P 小类的申请量又继续回升,C12N 和 C07N 热度略有

下降。其中 A61K 小类的专利申请增速较为突出，大部分时期都处于领先地位。

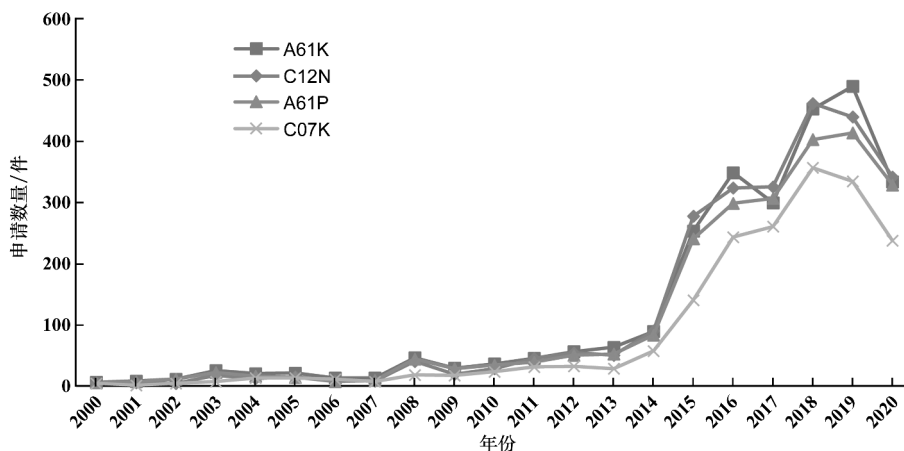


图 3 IPC 小类专利申请数量变化趋势

3 基于非结构化数据的专利地图

3.1 技术功效分析 对专利文献的标题以及摘要部分进行文本挖掘,总结专利技术的功效词。通过对各技术领域不同功效的专利数量分布情况进行统计,结果表明,肿瘤免疫细胞治疗领域的专利技术功效专注于细胞、免疫力提高、效率提高、特异性增强等方面,在 A61P35 技术领域,技术功效主要是解决细胞培养/扩增、提高免疫力、提高效率、增强特异性

等问题,在 C12N5, C12N15, A61K35 等其他技术领域基本也以这几类技术功效为主,解决同样的技术问题;而在 C07K14 和 C07K16 技术领域中每个技术功效下专利数量分布区别不是很大。这些功效都与免疫细胞治疗领域的技术重点和难点紧密相关,预计未来的专利技术研发路线也会根据功效分布进行调整^[5],见图 4。

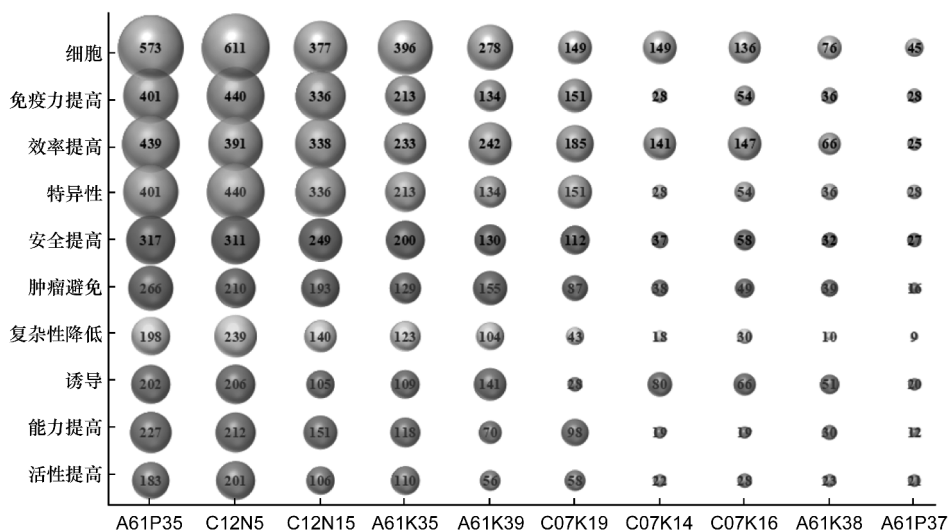


图 4 技术功效分布图

在上述研究的基础上,本文借鉴 Incopat 数据库的专利价值度评估模型,选用包括专利类型、被引证次数、权利要求个数等在内的 23 个对专利价值影响较大的参数,根据样本函数关系获得权重系数,通过

迭代和优化,获得每个技术功效专利价值度分值^[6],见图 5。纵坐标 1~10 为专利价值度评分,气泡大小表示专利数量。肿瘤免疫细胞治疗领域的技术功效专利价值评分较高,免疫力提高、特异性增

强、诱导这 3 个功效下价值度为 10 的专利数量远远大于其他功效。由此可以看出肿瘤免疫细胞治疗是药物研发热门领域,该领域专利技术功效的应用价

值较高,企业应科学参考技术功效的专利价值度分布来进行战略决策。

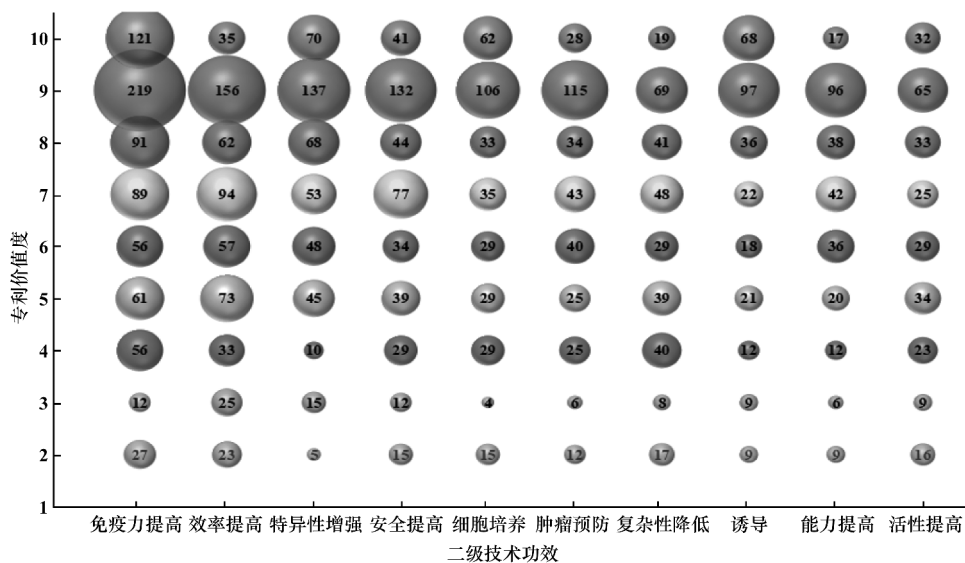
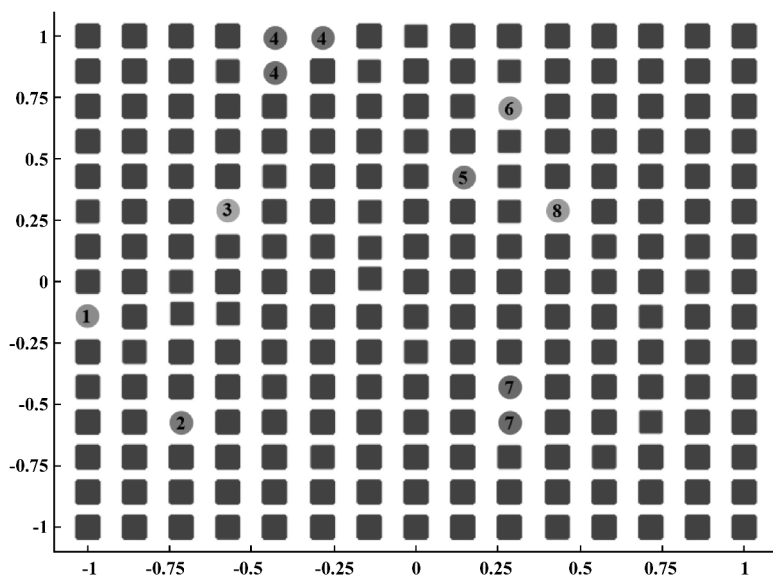


图 5 技术功效的专利价值度分布

3.2 技术机会识别 本文通过文本挖掘获取技术关键词后,利用生成式拓扑映射(GTM)算法绘制专利地图,将复杂的多维关键词向量变换到二维空间

进行可视化,以探索技术空白区域和技术密集区域,识别技术机会^[7],见图 6。经专利地图可视化后得到 8 个技术空白区域,表示最终识别到的技术机会。



“■”表示目前技术创新过程中的密集区域,“●”表示目前尚待开发的技术空白点。

图 6 基于 GTM 算法的专利地图

在上述专利地图的基础上,采用逆映射函数实现空白区域到技术关键词的逆映射,通过技术空白

点对应的关键词来解读技术机会,见表 3。

表3 技术机会识别结果

编号	技术词组合	技术含义
1	胚胎抗原, CTL, DC, CIK, 培养, 特异性, 免疫反应	DC-CIK-CTL 联合疗法的优化
2	TIL, 白介素, 扩增, 培养, 增殖	TIL 培养扩增的技术攻破
3	CTL, 氨基酸序列, 靶向, 培养, 特异性, 组合物	靶向新抗原的 CTL 疗法
4	人类白细胞抗原, TCR, 靶向, 复合物, 高亲和力, 治疗剂 CTL, TCR, 表位肽, 复合物, 联用, 编码, 呈递 人类白细胞抗原, TCR, 靶向, 高亲和力, 细胞表面, 载体, 转导	TCR 链表达载体设计
5	靶向, CAR, 特异性, CD3, 结构域, 免疫治疗, 组合物	CAR 结构域设计
6	CAR-T, PD-1, CAR, 特异性, 制备 CAR-T, PD-L1, CAR, 制备	CAR-T 疗法与 PD-1 抗体联用
7	CAR-T, 多肽, CAR, 结构域, 白介素	CAR-T 细胞的改造
8	PD-1, CAR, 特异性, 免疫治疗, 转导	抑制免疫检查点分子 PD-1 的信号转导

技术机会 1 被概括为 DC-CIK-CTL 联合疗法的优化。DC-CIK 疗法将 DC 细胞和 CIK 细胞在体外共同培养, 加强其杀伤肿瘤细胞的作用, 但这种疗法未能在临床应用中展现出良好的疗效, 有研究表明 CTL 细胞和 CIK 细胞可以协同作用, 显著提高肿瘤杀伤活性, 所以 DC-CIK-CTL 联合疗法的优化值得进一步开发^[8]。

技术机会 2 被概括为 TIL 培养扩增的技术攻破。TIL 细胞疗法是从肿瘤组织中分离肿瘤浸润的淋巴细胞, 通过体外培养和扩增后回输到体内^[9]。该疗法虽然在临床中有诸多优势, 但目前的首要局限性是 TIL 细胞的培养扩增, 主要体现在用来提取 TIL 细胞的肿瘤组织样本难以获取且 TIL 细胞扩增和培养难度大, 由此证明 TIL 培养扩增的技术攻破是改善 TIL 细胞疗法的当务之急。

技术机会 3 被概括为靶向新抗原的 CTL 疗法。CTL 细胞是指细胞毒性 T 淋巴细胞, 具有抗原特异性, 可以分泌细胞因子参与免疫过程, 但其具有自身主要组织相容性复合体 (MHC) 限制性^[10]。CTL 细胞免疫疗法的研究重点之一就是寻找肿瘤特异性的抗原, 活化能够杀伤肿瘤细胞的特异性 CTL 细胞, 增强机体对肿瘤的排斥反应, 由此证明寻找新抗原是 CTL 疗法的重要创新方向。

技术机会 4 被概括为 TCR 链表达载体设计。TCR 可以识别抗原激活 T 细胞, 引入新基因使 T 细胞有效识别并杀伤肿瘤细胞, TCR-T 疗法在靶点的选择上更为广谱, 但由于 TCR-T 脱靶以及外源 TCR 与内源 TCR 链之间的错配带来了安全性风险, 需要创新 TCR 改构策略^[11], 而 TCR 链表达载体的设计是提高细胞表面受体表达质量的重要辅助手段。

技术机会 5 被概括为 CAR 结构设计。CAR 是识别特定抗原的细胞表面受体, 可以激活 T 细胞杀死靶标, 主要包含胞外结构域、跨膜结构域和胞内结构域, 胞外结构域由抗原识别结构域和铰链区组成, 影响 T 细胞特异性识别并结合靶向抗原的能力, 跨膜结构域促进受体在细胞表面的表达, 胞内结构域发挥 T 细胞信号转导功能并提高其抗肿瘤能力, 所以 CAR 结构的设计优化十分具有研究前景。

技术机会 6 被概括为 CAR-T 疗法与 PD-1 抗体的联用。目前有 2 种特异性治疗肿瘤的途径被广泛认可, 一是针对免疫检查点的抗体, 二是 CAR-T 疗法, 这 2 种疗法都具有突破性疗效, 但都遇到了治疗用药单一性的瓶颈, 有研究表明在体外共培养时表达 PD-1 抗体的 CAR-T 细胞杀伤力更强, 在不同的肿瘤模型展现出较大的生存优势^[12]。CAR-T 疗法与 PD-1/PD-L1 抗体的联用是未来更有前景的研发方向。

技术机会 7 被概括为 CAR-T 细胞的改造。CAR-T 疗法是指嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法, 是一种治疗肿瘤的新型精准靶向疗法, 在治疗的整个过程中, T 细胞改造是非常重要的一步, 将 CAR 基因导入活化后的 T 细胞中进行基因修饰, 可以得到能够表达 CAR 基因的 CAR-T 细胞, 提高 T 细胞的精准杀伤能力, 目前从临床需求角度出发, 改造出功能更加优化的 CAR-T 细胞极具创新潜力。

技术机会 8 被概括为抑制免疫检查点分子 PD-1 的信号转导。PD-1 在肿瘤的免疫逃逸和免疫耐受中充当重要角色, 对 T 细胞的信号转导过程具有关键作用, 肿瘤通过上调 PD-L1 的表达持续激活信号通路, 从而抑制 T 细胞的增殖分化^[13-16], 由此寻找

免疫检查点 PD-1/PD-L1 小分子抑制剂阻断信号传导已经成为新药研发的热点。

4 结论与建议

本文基于上述专利情报分析发现,肿瘤免疫细胞治疗领域正处于技术的成长期;技术创新主导地区主要分布在东部,多为经济发达省份,科研机构 and 人才优势集中并且龙头企业带动效应明显;创新主体以企业为主、科研机构和个人为辅,共同助力产业发展;研究热点集中在 A61P35, C12N5 以及 C12N15 等领域,申请趋势基本一致;该领域发明专利中免疫力提高、特异性增强、诱导这 3 个技术功效价值度较高,有发展潜力;识别到的肿瘤免疫细胞治疗领域新药研发的技术机会有 DC-CIK-CTL 联合疗法的优化、TIL 培养扩增的技术攻破、靶向新抗原的 CTL 疗法、TCR 链表达载体设计、CAR 结构域设计等 8 个方向,与领域背景息息相关。针对得出的结论,提出以下建议。

4.1 加强技术创新合作,探索产业成果转化和合作新模式 推动肿瘤免疫细胞领域的发展,实现科技飞跃,技术创新是根本前提。为促进各地区间均衡发展,进一步削弱区域差异,政府应在有利于技术研发集中的同时鼓励东部地区的劳动密集型医药企业逐步向中西部区域梯度转移,加强区域间的创新合作,充分发挥优势地区带头作用。在科研成果转化方面,企业在今后的发展中应注重产学研深度合作,形成合理的创新主体结构。

4.2 注重技术功效分析,及时调整研发路线 研究结果显示,目前技术研发重点集中在 A61P35, C12N5, C12N15 等技术领域,尤其是实现细胞培养/扩增、提高免疫力、提高效率、增强特异性等功效的技术方案探究,对未来技术研发能够起到一定指导作用。企业和科研机构可以参考技术功效分析的结果结合专利价值评价,综合考量准确把握高价值专利,捕获高价值技术功效,进而抓住领域内有前景的核心技术点,迎合实际技术需求,及时调整研发路线。

4.3 提高技术机会识别能力,有效指导创新战略决策 技术机会识别是技术创新的关键因素,与国家

发展密切相关,对促进社会进步具有重大影响。企业应该提高技术机会识别的能力,聚集并培养专业人才,有效运用描述统计、文本挖掘和机器学习等系统技术进行数据分析,定量地支持探索有前景的技术机会的过程,为技术创新战略决策提供有效的指导。

[参 考 文 献]

- [1] 黄迪, 龚畅, 宋尔卫. 从“个体化”到“精准化”的肿瘤免疫细胞治疗[J]. 生命科学, 2019, 31(7): 651-659.
- [2] 杨辰, 王楚涵, 陶琬莹, 等. 基于专利的技术机会识别:深度学习领域的案例分析[J]. 科技管理研究, 2021, 41(12): 172-176.
- [3] 李红, 杨向飞. 专利地图在 R&D 机会发现领域的应用综述[J]. 科技进步与对策, 2015, 32(16): 155-160.
- [4] 聂泽文, 张文凤, 李倩, 等. 专利视角下中药抗抑郁领域技术机会分析[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(22): 2042-2048.
- [5] 张昕宸. 基于专利分析的压电陶瓷作动器技术现状及产业发展策略研究[J]. 中国发明与专利, 2021, 18(9): 36-43.
- [6] 杨武, 孙世强, 陈培. 技术锁定视角下的专利价值影响因素分析[J]. 科学学研究, 2022, 40(6): 1024-1033.
- [7] TENG F, SUN YL, CHEN F, et al. Technology opportunity discovery of proton exchange membrane fuel cells based on generative topographic mapping[J]. *Technol Forecast Soc Chang*, 2021, 169: 120859.
- [8] 马天蕾. DC-CIK-CTL 免疫疗法联合化疗介入疗法治疗晚期癌症患者的临床疗效评价[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2020.
- [9] STINA W, TANJA L. Expansion of tumor-infiltrating lymphocytes from melanoma tumors [J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 1913: 105-118.
- [10] KIAIE SH, SANAEI MJ, HESHMATI M, et al. Immune checkpoints in targeted immunotherapy of pancreatic cancer: new hope for clinical development[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(5): 1083-1097.
- [11] 徐隆昌, 韦薇. TCR T 细胞疗法的研究挑战和审评考虑[J]. 中国生物制品学杂志, 2020, 33(3): 355-360.
- [12] 张静, 王建勋. CAR-T 细胞治疗多发性骨髓瘤优化策略[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(8): 1520-1523.
- [13] 程斌斌. 用于肿瘤免疫治疗的新型免疫检查点 PD-1/PD-L1 小分子抑制剂的研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2021.
- [14] 李柯, 余飞, 沈振铎, 等. 靶向 PD-L1/TGF- β 双特异性抗体 N538 位点糖基化差异研究 [J]. 中国新药杂志, 2022, 31(11): 1119-1124.
- [15] 刘自威. PD-1/PD-L1 抑制剂联合 PC 化疗方案对 EGFR 野生型晚期肺腺癌患者疾病控制率及生存质量的影响[J]. 今日药学, 2022, 32(5): 383-386.
- [16] 高恩惠, 张瑞霞, 黄应峰, 等. 定量检测人血清中可溶性 PD-L1 蛋白浓度的方法开发及验证[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(15): 1374-1380.

编辑:王宇梅/接受日期:2022-09-08