

# 基于专利分析和社会网络分析的天然抗肿瘤药研究

张 婷<sup>1,2</sup>

(1.中国医学科学院/北京协和医学院医学信息研究所/图书馆,北京 100020;2.中国医学科学院/北京协和医学院药物研究所,天然药物活性物质与功能国家重点实验室,北京 100050)

**摘要:** [目的] 基于专利文献分析天然抗肿瘤药的发展态势。 [方法] 采用专利计量分析、社会网络分析等方法从专利申请数量、专利生命周期、专利技术领域、网络密度、中心性等方面对天然抗肿瘤药的发展态势进行深入分析。 [结果] 全球天然抗肿瘤药领域共有专利申请 57 728 件,近几年处于稳定的发展时期;美国和中国专利数量处于绝对领先地位,专利申请量分别为 21 227 件和 18 172 件;专利申请最多的机构是中国上海 BODE 基因发展有限公司和瑞士罗氏制药公司,专利数量分别为 1172 件和 862 件;专利技术领域主要集中在抗肿瘤活性和剂型的相关研究;研究主题主要涉及肿瘤相关的基因克隆表达及其编码蛋白的特征与功能研究、细胞生长因子及其受体对肿瘤细胞的影响及机制研究等 14 个领域。 [结论] 天然抗肿瘤药是肿瘤领域非常重要的研究方向。通过对天然抗肿瘤药的专利进行深入分析,可以了解该领域的研究现状和发展态势,为肿瘤研究和新药研发提供一定的借鉴和参考。

**关键词:** 天然抗肿瘤药;专利计量分析;社会网络分析;中心性;结构洞

中图分类号:R9;G35 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2017)08-0642-08

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2017.08.A011

## The Development Trends of Natural Antitumor Agents Based on Patent Analysis and Social Network Analysis

ZHANG Ting<sup>1,2</sup>

(1. Institute of Medical Information/Medical Library, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100020, China; 2. State Key Laboratory of Bioactive Substance and Function of Natural Medicines, Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100050, China)

**Abstract:** [Purpose] To discuss the situation and development trends of natural antitumor agents by patent analysis. [Methods] This paper retrieved patents of natural antitumor agents in the Thomson Innovation database, and discussed the development trends from the quantities of patent applications, life circle, country/region distributions, technical fields, network density, degree centrality and other aspects by the method of patentometrics and social network analysis. [Result] There were 57 728 patent applications, being in a steady increasing period; patent applications were concentrated in the United States and China; Shanghai Bode Gene Development Co Ltd and Roche were the two patent assignees with the most patent applications, 21 227 and 18 172 respectively; technical fields were mainly concentrated in antitumor activity and preparation; research topics focused on fourteen aspects, such as tumor-related gene cloning and expression and the features and functions of their encoding protein, mechanism and effects of cell growth factor and their inhibitors on cancer cell. [Conclusion] Through the patent analysis of natural antitumor agents, this paper could reveal the current situation and development trends, and also provide a reference for tumor research and drug discovery.

**Key words:** natural antitumor agents; patentometrics; social network analysis; degree centrality; structural holes

天然抗肿瘤药是肿瘤领域非常重要的研究方

收稿日期:2016-08-25;修回日期:2016-11-08

基金项目:中国医学科学院/北京协和医学院药物研究所天然药物活性物质与功能国家重点实验室开放课题(GTZK201508);北京协和医学院协和青年基金和中央高校基本科研业务费专项(3332013151)

通讯作者:张 婷, E-mail: bren datingting@126.com

向<sup>[1-3]</sup>。从药用植物、中草药、海洋生物中发现结构新颖且具有药理活性的天然产物,并进一步开发成新药,是国际药学领域广泛关注的研究方向<sup>[4]</sup>。天然产物来源丰富、结构新颖且生物活性多样,以天然产物为基础寻找先导化合物为抗肿瘤药研究带来新的发

展前景<sup>[2]</sup>。天然产物涵盖物种数量巨大,从陆地到海洋均有分布,为发现新的抗肿瘤药提供了丰富的资源条件。本研究采用专利分析、社会网络分析等方法,对天然抗肿瘤药的研究现状和发展态势进行追踪研究,从情报学角度为天然抗肿瘤药的发现提供信息支撑,为我国肿瘤研究和新药研发提供一定的借鉴和参考。

## 1 数据来源

数据来源于 Thomson Innovation(TI)平台, TI 平台是国际权威的专利数据库,可提供全球专利信息<sup>[5]</sup>。本研究对 TI 专利数据库(检索范围:增值专利信息—DWPI 和 DPCI)中的天然抗肿瘤药专利数据进行检索和采集,采用专利分类号进行检索,结合德温特分类号(DC)和国际专利分类号(IPC),检索式为“DC=B04 AND IPC=A61P003500”。使用专利分类号检索可以得到有效的检索结果,噪声数据小,可信度高<sup>[6]</sup>。数据检索及下载时间是 2016 年 1 月 11 日,得到天然抗肿瘤药专利 57 728 件。

## 2 研究方法

### 2.1 专利计量分析

专利计量分析法是指利用数学、统计学的方法对专利文献信息进行分类数据统计分析,以统计的数据来描述专利信息并揭示其在数量上的变化特征。本研究采用专利计量分析的方法,从专利申请情况(专利申请数量和专利申请人数)、专利生命周期、国家/地区分布、专利申请机构、专利技术领域等多个角度对天然抗肿瘤药的发展态势进行研究。

### 2.2 社会网络分析

社会网络是由多个点和各点之间的连线组成的集合。社会网络分析(social network analysis, SNA)是综合运用图论、数学模型来研究行动者与行动者、行动者与其所处社会网络、以及一个社会网络与另一社会网络之间关系的一种结构分析方法<sup>[7]</sup>。采用社会网络分析方法对天然抗肿瘤专利的 IPC 从网络密度、中心性、结构洞角度进行分析,可以揭示技术研究的网络规模、技术领域的相互关系及其在网络中的地位 and 影响作用等。

### 2.2.1 网络密度

网络密度(network density)可以用来度量网络成员之间联系的紧密程度,密度高的网络信息沟通性较高、较强,而密度低的网络信息不畅<sup>[8]</sup>。

### 2.2.2 中心性

中心性是社会网络分析的重点之一,包括度中心性、中介中心性、接近中心性等。度中心性(degree centrality)定义了一个结点的重要性,其他大量结点都连接到该结点上。一个结点有越多的连接,表明它越重要<sup>[7]</sup>。本研究采用度中心性来研究 IPC 在技术网络中的重要性。度中心性越高,表明在网络中拥有很多直接的联系,具有较高的影响力,处于核心地位。

### 2.2.3 结构洞

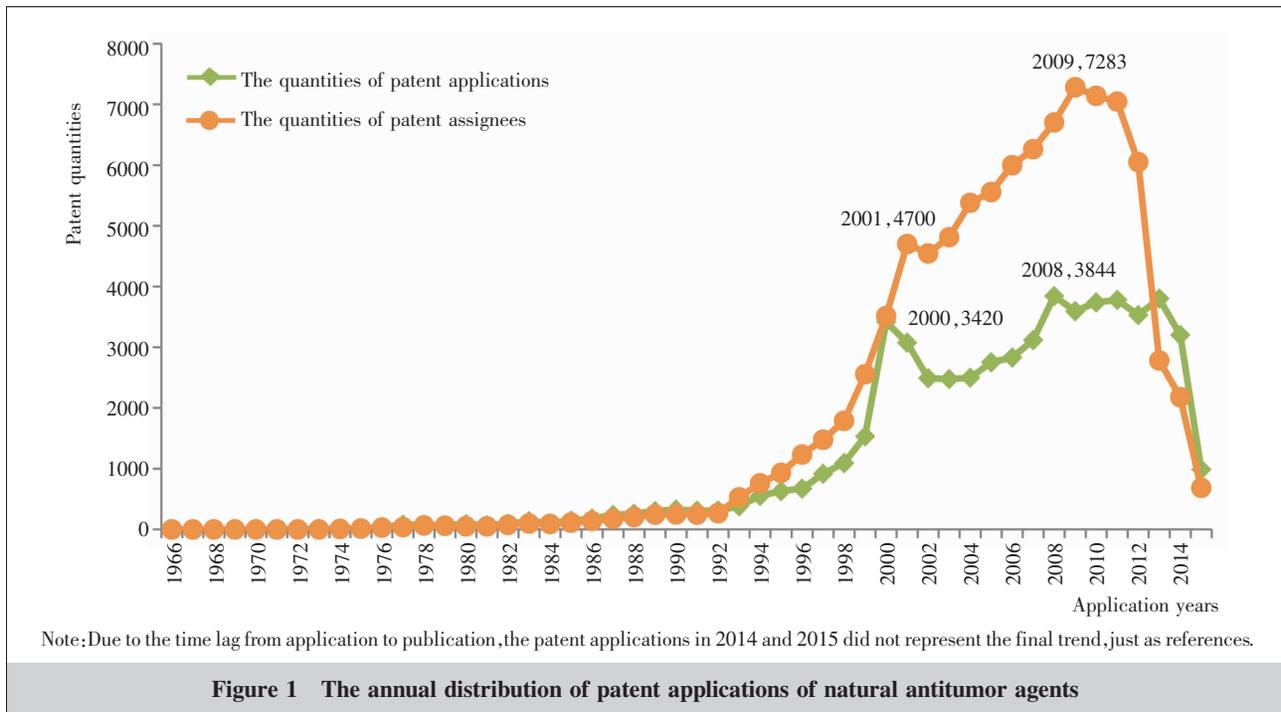
Burt 用结构洞来表示非冗余的联系,认为“非冗余的联系人被结构洞所连接,一个结构洞是两个行动者之间的非冗余的联系”<sup>[9]</sup>。社会网络中某个或某些个体和有些个体发生直接联系,但与其他个体不发生直接联系,即无直接关系或关系间断,从网络整体看好像出现了网络结构中的洞穴,这就是结构洞(structural holes),结构洞可以代表一个个体的竞争优势。结构洞的测算有 4 个指标<sup>[7]</sup>:有效规模(effective size)、效率(efficiency)、限制度(constrain)和等级(hierarchy),其中限制度这个指标最重要,一个行动者受到的限制度是指该行动者在其网络中拥有的运用结构洞的能力。等级度指的是限制性在多大程度上集中在一个行动者身上。一个节点的等级度越大,说明该节点越受限制。

## 3 结果与分析

### 3.1 专利计量分析

#### 3.1.1 专利申请情况

截至 2016 年 1 月 11 日, TI 数据库共收录天然抗肿瘤药专利 57 728 件。近几年专利申请量处于稳定的发展时期。1998 年后专利年申请数量呈快速增长的趋势,专利申请进入快速发展时期,于 2000 年专利申请达到第一个峰值 3420 件;2001 年后专利申请数量稍有回落,但仍维持在较高水平,并维持稳定的增长态势;2008 年专利申请达到第二个峰值 3844 件,此后专利申请数量趋于平稳,保持年申请量在 3000 件以上(Figure 1)。

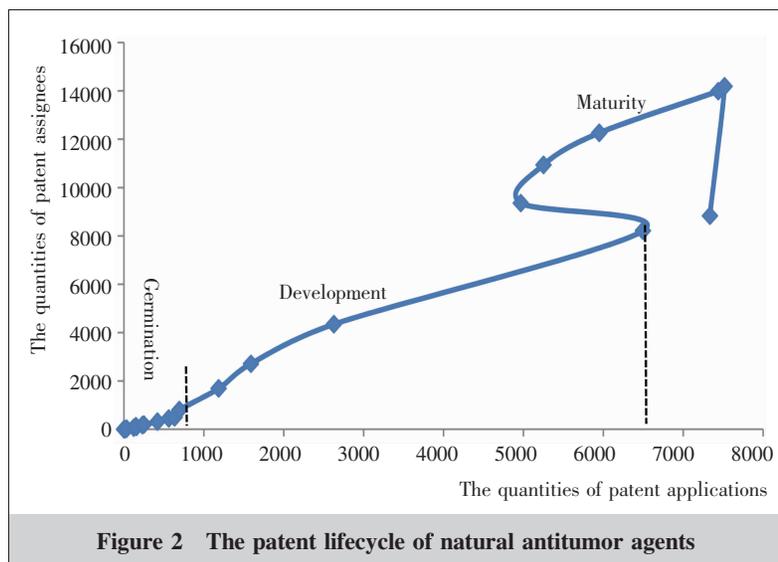


**Figure 1 The annual distribution of patent applications of natural antitumor agents**

专利申请人数量与专利申请数量的变化趋势基本一致(Figure 1)。1994年后,专利申请人数量进入快速增长阶段,2001年达到第一个峰值4700个,2002年稍有回落后,之后进入第二个快速增长时期,于2009年达到第二个峰值7283个,此后数量稍有下降,但仍维持在一个较高水平。2000~2012年间,申请人数量远远超过专利申请的数量,且申请人数量逐年增长,而专利申请数量则处于一个稍有波动但基本平稳的发展时期。2013年之后,专利申请数量和专利申请人数量有所下降(由于专利文献从应用到公开需要一段时间的滞后期,因此2014年和2015年的数量仅供参考,不代表最终趋势)。

### 3.1.2 专利生命周期

生命周期的概念应用很广泛,在诸多领域经常出现。其基本内涵可以概括理解为:任何事物的发展都具有其生命周期,即事物都具有萌芽/酝酿、出生/生长、成熟、直到衰老的周期过程。大量研究表明,专利技术在理论上一般会遵循技术生命周期的4个阶段进行周期性变化,即:引入期、发展期、成熟期和衰退期<sup>[6]</sup>。



**Figure 2 The patent lifecycle of natural antitumor agents**

天然抗肿瘤药发展主要经历了三个阶段(Figure 2):

第一阶段:技术萌芽期,1966~1993年。这一时期,专利申请数和专利申请人数量都处于低水平缓慢增长态势,天然抗肿瘤药发展还不成熟。

第二阶段:技术发展期,1994~2000年。这一阶段的专利申请数和专利申请人数量大大增加,大致呈线性增长,表明这一时期的技术研究受到广泛重视,出现许多突破性进展。

第三阶段:技术成熟期,2000年至今。这一时期专利申请数量有所回落,但绝对值仍处于较高水平;

专利申请人数量远远超过专利申请的数量,且申请人数量逐年增长。专利申请数量处于一个稍有波动但基本平稳的发展时期,表明这一时期天然抗肿瘤药已经取得长足发展,并得到广泛关注,因此申请人数量依然呈现逐年增长的趋势。专利申请数量在较高水平维持平稳的波动,表明这一时期天然抗肿瘤药发展已经较为成熟,但仍然存在一些技术难题,处于一个比较稳定的发展时期。

### 3.1.3 国家/地区分布

专利数量排名前 20 位的国家/地区,从地域分布看,天然抗肿瘤药研究主要集中在美国和中国,专利数量分别为 21 227 件和 18 172 件,分别占该领域专利总量的 36.77%和 31.48%,两国专利总和超过该领域专利总量的一半,表明美国和中国的天然抗肿瘤药专利申请处于绝对优势地位。日本专利数量 7493 件,排在第 3 位;其他国家/地区的专利数量均不及 3000 件,其专利数量之和仅占全球专利数量的 1/4(Figure 3)。

### 3.1.4 专利申请机构

天然抗肿瘤药专利申请数量排名前 30 位的机构,其中美国 14 家,日本 5 家,中国 4 家,瑞士 2 家,法国 2 家;此外,英国、以色列和列支敦士登各占 1 家(Table 1)。美国的优势地位非常明显,排名前 30 位的机构中数量接近一半,体现出美国技术创新十分活跃,在全球天然抗肿瘤药市场占据重要地位。在排名前 30 位的机构中,排名第 1 位的是中国上海

BODE 基因发展有限公司(BODE GENE),专利数量 1172 件,是唯一一个专利数量超过 1000 件的机构;此外,排在第 3 位的是中国上海博德基因开发有限公司(BIOWINDOW GENE),专利数量 612 件,表明中国在天然抗肿瘤药领域已经具备一定的优势,也说明中国的企业逐渐在科技创新中发挥重要作用。排在第 2 位的是瑞士罗氏制药公司(ROCHE),专利数量 872 件,该公司注重研发与创新,在肿瘤研究领域一直处于领先地位。排在第 4、5、6 位的均是美国机构,分别是因赛特制药公司(INCYTE,466 件)、加州大学(UNIV CALIFORNIA,421 件)和美国卫生与公众服务部(US DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES,372 件)。

### 3.1.5 专利技术领域

通过揭示天然抗肿瘤药的专利技术领域分布,可以掌握该领域的研究热点。按照国际专利分类号(IPC)分类统计的结果(只列出前 15 位),排在前 4 位的 IPC 分别是 A61K、A61P、C12N 和 C07K,专利数量占据绝对优势,均在 2 万件以上(Table 2)。由此表明,天然抗肿瘤药研究在这四个领域投入较多。排在前 2 位的 A61K 和 A61P 专利数量均在 4 万件以上,其含义分别是“药物制剂”和“治疗活性”,可以看出天然抗肿瘤药的研究重点是抗肿瘤活性及其药物剂型的研究。C12N 含义是“微生物或酶及其组合物的保存、培养等;突变或基因工程”,是天然抗肿瘤药相关生物技术研究。C07K 的含义是“肽”,是天然

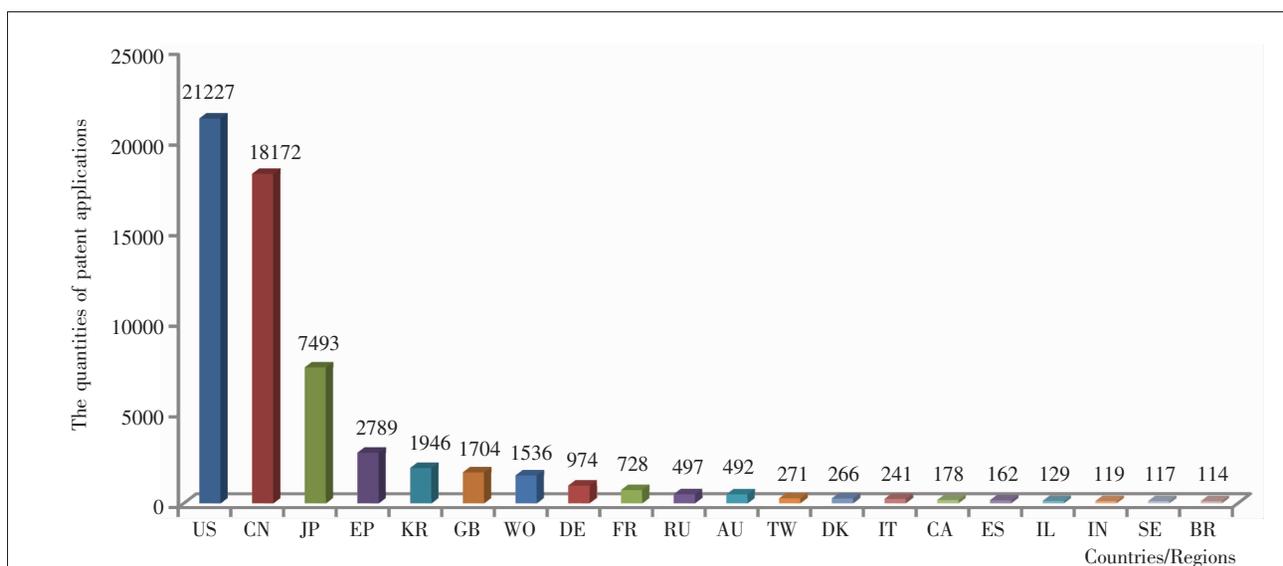


Figure 3 The top 20 countries/regions of natural antitumor agents

**Table 1 The top 30 patent assignees of natural antitumor agents**

No.	PA	Records	Country	No.	PA	Records	Country
1	BODE GENE	1172	CN	16	MERCK & CO.	248	US
2	ROCHE	872	CH	17	INST NAT SANTE RECH MED (INSERM)	245	FR
3	BIOWINDOW GENE	612	CN	18	KYOWA HAKKO KIRIN	204	JP
4	INCYTE	466	US	19	AMGEN	190	US
5	UNIV CALIFORNIA	421	US	20	CHUGAI PHARMACEUTICAL	186	JP
6	US DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES	372	US	21	UNIV ZHEJIANG	180	CN
7	UNIV FUDAN	336	CN	22	LUDWIGCANCER RESEARCH	176	US
8	HUMAN GENOME SCIENCES INC	324	US	23	DANA FARBER CANCER INSTITUTE	172	US
9	MONDOBIOTECH LAB AG	310	LI	24	ONCO THERAPY SCIENCE (OTS)	171	JP
10	TAKEDA	306	JP	25	ISIS PHARMACEUTICALS	153	US
11	UNIV TEXAS	287	US	26	UNIV TOKYO	148	JP
12	GSK	284	UK	27	UNIV PENNSYLVANIA	138	US
13	NOVARTIS AG	284	CH	28	YEDA RES & DEV	136	IL
14	UNIV JOHNS HOPKINS	267	US	29	CHIRON CORP	134	US
15	CENTRE NAT RECH SCIENT (CNRS)	250	FR	30	GEN HOSPITAL CORP	133	US

来源抗肿瘤活性肽的研究。

### 3.2 社会网络分析

通过 Netdraw 软件得到天然抗肿瘤药排名前 15 位 IPC 的网络图 (Figure 4)。天然抗肿瘤药各专利技术领域之间关系密切, 形成了一个以 A61K、A61P、C12N 和 C07K 四个领域为中心的网络图, 表明这四个技术领域在天然抗肿瘤药领域占据核心地位。

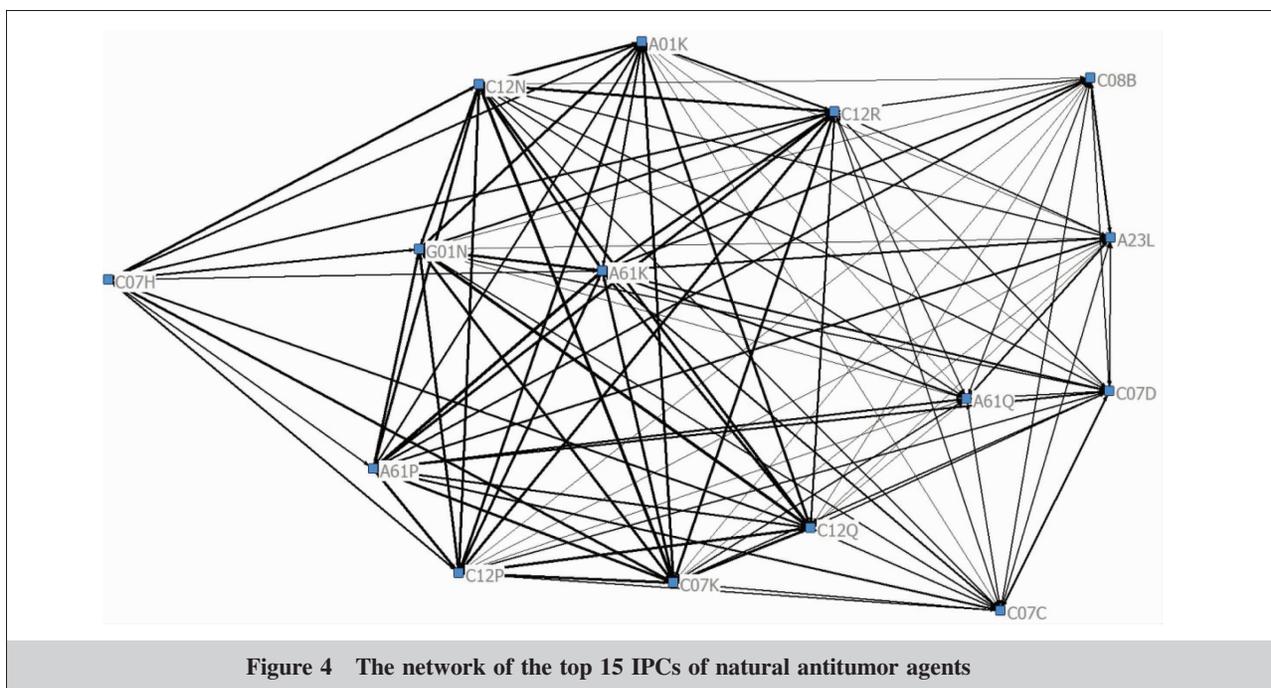
#### 3.2.1 网络密度

通过 Ucinet 软件得到网络密度为 0.7059, 密度

值较高, 表明各技术领域之间关系密切。网络关系标准差为 0.1407, 表明网络稳定性较好, 天然抗肿瘤药的专利技术领域之间维持一个稳定的网络关系。

#### 3.2.2 中心性

通过 Ucinet 软件得到排名前 15 位 IPC 的度中心性 (Table 3), 可以看出, A61K、A61P、C12N 和 C07K 这四个专利技术领域不仅专利数量高, 而且度中心性也很高, 说明这四个技术领域在天然抗肿瘤药领域不仅专利数量占据优势, 同时在网络中具有



**Figure 4 The network of the top 15 IPCs of natural antitumor agents**

**Table 2 The top 15 IPCs of natural antitumor agents**

No.	IPC	Meaning	Records
1	A61K	Preparations for medical, dental, or toilet purposes	49632
2	A61P	Therapeutic activity of chemical compounds or medicinal preparations	43895
3	C12N	Micro-organisms or enzymes; compositions thereof; propagating, preserving, or maintaining micro-organisms; mutation or genetic engineering; culture media	20601
4	C07K	Peptides	20397
5	G01N	Investigating or analysing materials by determining their chemical or physical properties	8410
6	C12Q	Measuring or testing processes involving enzymes or micro-organisms; compositions or test papers therefor; processes of preparing such compositions; condition-responsive control in microbiological or enzymological processes	6920
7	C12P	Fermentation or enzyme-using processes to synthesise a desired chemical compound or composition or to separate optical isomers from a racemic mixture	6407
8	C07H	Sugars; derivatives thereof; nucleosides; nucleotides; nucleic acids	4455
9	C12R	Indexing scheme associated with subclasses - see cross reference ipc C12C To - see cross reference ipc C12Q or - see cross reference ipc c12s, relating to micro-organisms	2559
10	A23L	Foods, foodstuffs, or non-alcoholic beverages, not covered by subclasses - see cross reference ipc A23B to - see cross reference ipc A23J; their preparation or treatment, E.G. Cooking, modification of nutritive qualities, physical treatment; preservation of foods or foodstuffs, in general	2328
11	C07D	Heterocyclic compounds	1661
12	C08B	Polysaccharides; derivatives thereof	916
13	A01K	Animal husbandry; care of birds, fishes, insects; fishing; rearing or breeding animals, not otherwise provided for; new breeds of animals	838
14	C07C	Acylic or carbocyclic compounds	530
15	A61Q	Specific use of cosmetics or similar toilet preparations; section A—human necessities; health; life-saving; amusement; medical or veterinary science; hygiene	511

较高的影响力,处于核心地位。从中心性的排名可以看出,有些 IPC 专利数量较多,但是中心性相对有所下降,表明这些技术领域虽然数量具有一定优势,但是影响力相对较低。例如,C07H 专利数量排在第 8 位,但是中心性下降到 11 位。C07H 处于网络的边缘,对其他 IPC 影响力相对较低(Figure 4)。

### 3.2.3 结构洞

专利数量排名前 15 位 IPC 的有效规模都是 15 (Table 4),表明他们在网络中地位差别不大。从限制度来看,C12N 和 C07K 是限制度最小的两个 IPC;限制度最大的是 A23L、C07C 和 A61Q,表明这三个技术领域处于网络中的相对边缘位置。效率最高的是 A23L 和 A61Q,表明对网络中的其他成员影响较大。可见,A23L 和 A61Q 虽然专利数量不是最多,且在网络中处于相对边缘的位置,但是对网络中的其他成员具有较高的影响力。

## 4 研究主题

通过对摘要部分进行内容分析来反映专利的研究主题。本研究选择“Abstract NOVELTY (NLP

**Table 3 The degree centrality of the top 15 IPCs of natural antitumor agents**

No.	IPC	Degree	NrmDegree	Share
1	A61K	11.354	81.508	0.077
2	A61P	11.345	81.443	0.077
3	C12N	11.003	78.988	0.074
4	C07K	10.802	77.545	0.073
7	C12P	10.649	76.447	0.072
5	G01N	10.409	74.724	0.070
6	C12Q	10.277	73.776	0.069
9	C12R	10.260	73.654	0.069
13	A01K	10.018	71.917	0.068
11	C07D	8.949	64.243	0.060
8	C07H	8.845	63.496	0.060
14	C07C	8.759	62.879	0.059
15	A61Q	8.674	62.268	0.059
10	A23L	8.611	61.816	0.058
12	C08B	8.291	59.519	0.056

Note: No. was the ranking of patent applications in the top 15 IPCs.

(Words)”这个字段进行分析,选择记录数大于 400 的高频词(名词)作为共现分析的对象,共有 426 个。对 426 个高频词进行整理、筛选,选取与研究目的相关的名词,最终得到 358 个词。利用 TDA 软件生成 358×358 的高频词共现矩阵,导入到 SPSS 软件进行

**Table 4 The results of structural holes of the top 15 IPCs of natural antitumor agents**

No.	IPC	Eff size	Efficiency	Constrain	Hierarchy
1	A61K	15.000	3.911	0.261	0.249
2	A61P	15.000	3.914	0.261	0.249
3	C12N	15.000	3.877	0.258	0.252
4	C07K	15.000	3.882	0.259	0.252
5	G01N	15.000	3.896	0.260	0.253
6	C12Q	15.000	3.907	0.260	0.254
7	C12P	15.000	3.896	0.260	0.253
8	C07H	15.000	4.096	0.273	0.257
9	C12R	15.000	3.949	0.263	0.253
10	A23L	15.000	4.350	0.290	0.253
11	C07D	15.000	4.307	0.287	0.252
12	C08B	15.000	4.415	0.294	0.253
13	A01K	15.000	3.971	0.265	0.254
14	C07C	15.000	4.329	0.289	0.253
15	A61Q	15.000	4.337	0.289	0.253

Note: Only bold values meant low constrains, and both bold and italic values meant high constrains.

聚类分析。基于聚类分析结果,再结合专业知识进行定性分析,对得到的类簇进行归纳总结,最终共得到14个研究主题(Table 5),分别是肿瘤相关的基因克隆表达及其编码蛋白的特征与功能研究、细胞生长因子及其受体对肿瘤细胞的影响及机制研究、天然抗肿瘤药提取分离条件研究、一氧化氮合酶反义寡核苷酸的抗肿瘤研究、天然来源抗肿瘤肽的设计及合成研究、肿瘤治疗性病毒疫苗研究、重组多肽受体拮抗剂的制备及其抗肿瘤研究、肿瘤相关的单克隆抗体的制备及其抗原识别表位研究、天然抗肿瘤药的活性成分及其制剂研究、具有免疫调节作用的核苷酸抗肿瘤活性研究、天然抗肿瘤药的免疫应答机制研究、基因遗传变异对肿瘤发生发展的影响及机制研究、肿瘤相关的基因表达调控研究、长循环给药系统在肿瘤治疗中的应用研究。14个研究主题涉及肿瘤的基因表达、药物设计、疫苗研究、免疫应答等各个方面,均是肿瘤领域倍受关注的研究热点。

## 5 小结与讨论

通过对天然抗肿瘤药的专利分析,我们可以得出以下几个结论:

从发展趋势看,近几年天然抗肿瘤药的专利申请处于一个比较稳定的发展时期,专利年申请数量维持在接近4000件的较高水平,专利申请人数量也

维持在每年7000个左右,表明该领域的发明和创新十分活跃。

从国家层面看,美国、中国和日本的专利数量排在前3位,远远领先于其他国家,在天然抗肿瘤药领域研发活跃,具备较强的实力。

从技术领域来看,天然抗肿瘤药的研究重点是抗肿瘤活性及其药物剂型的研究。

从研究主题看,天然抗肿瘤药涉及肿瘤的基因表达、药物设计、疫苗研究、免疫应答等各个方面,是天然抗肿瘤药领域值得关注的研究方向。

本文以TI数据库中天然抗肿瘤药专利为分析对象,采用专利计量分析和社会网络分析等方法从情报学角度对天然抗肿瘤药进行全面分析,有助于了解天然抗肿瘤药的全球发展态势,为药学领域研究人员提供不同的研究视角。本研究运用科学的研究方法以实现资源的最优配置,选择重点领域优先发展,为我国新药研发工作指明发展方向,逐步提高我国药物研发领域的国际影响力,进而提高我国医学科技发展远期水平和竞争力。

## 参考文献:

- [1] Zhang T, Chen J, Jia XF. Identification of the key fields and their key technical points of oncology by patent analysis[J]. PLoS One, 2015, 10(11):e143573.
- [2] Yu DQ. Natural products and innovative drug discovery[J]. Chinese Journal of Natural Medicine, 2005, 3(6):321. [于德泉. 天然产物与创新药物研究开发[J]. 中国天然药物, 2005, 3(6):321.]
- [3] Yu DQ. Prospect in the study of creating new drugs from Chinese herbal medicine[J]. Acta Academiae Medicinae Sinicae, 2002, 24(4):335-338. [于德泉. 展望从天然产物创新药物研究[J]. 中国医学科学院学报, 2002, 24(4): 335-338.]
- [4] Fang QC. Chemical Research in natural medicine [M]. Beijing: China Union Medical University Press, 2006. [方起程. 天然药物化学研究[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2006.]
- [5] Zhang T, An JL, Cao MJ, et al. Identification of medical key technology frontiers by patent analysis [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2015, 15(32):6371-6376. [张婷, 安嘉璐, 曹敏军, 等. 基于专利分析的医学科技重点技术前沿领域的识别研究[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(32):6371-6376.]

**Table 5 The subjects in the field of natural antitumor agents**

No.	Research subjects	Words(Records)
1	Tumor-related gene cloning and expression and the features and functions of their encoding protein	comprising(14272),protein(9483),encoding(229),expression(4029),nucleic (3490),molecule (2921),sequences (2509),genes (593),transcription(544)
2	Mechanism and effects of cell growth factor and their inhibitors on cancer cell	cell (8364),cancer (7071),receptor (4090),factor (3884),growth (3617),kinase(1350),cytotoxic(756),tyrosine(530)
3	Extraction and isolation of natural antitumor agents	extract (4443),water (3237),ethanol (1507),solvent1 (295),mixture (1279),pH (951),crushing (859),column (660),chromatography (645),heating (625),gel (544),resin (534),filtrate (518),supernatant (487),phase(456),pressure(456),crude(400)
4	The antitumor research of nitric oxide synthase antisense oligonucleotide	gene (4178),compound (2889),recombinant (1992),target(1599),function (1075),antisense (822),oligonucleotide (819),nucleotides (786),mRNA(543),cDNA(498),NOs(430),siRNA(415)
5	Design and synthesis of natural antitumor peptides	peptide (4251),residue (1553),salts (1161),formula(1145),group (939),bond(508),linker(478),covalently(469),alkyl(465),synthetic (419)
6	Development of therapeutic virus vaccine against tumors	polypeptide (6897),tumor (4451),treatment (3047),virus (1547),system(1184),vaccine(770),disorder(741)
7	Preparation of recombinant peptides and their antitumor research	binds (2680),polynucleotide(2370),antagonist (1878),recombination (1356),coding (1246),action (922),antibodies (757),polypeptide-human(589)
8	Preparation of the monoclonal antibodies against tumors and analysis of their antigen recognition epitope	antibody (5623),binding (3931),fragment (3627),antigen(2885),specific (2462),domain (2110),monoclonal (1498),epitope (817),regions(487),line(482)
9	Active ingredients and their formulations of natural antitumor agents	active (4060),ingredient (1679),compounds (1013),structure (778),derivatives(751),injection(738),oral(634),formulation(618),capsule (597),tablet(473)
10	Anti-tumor activities of polynucleotides with immunoregulatory effects	effect (1919),ligand (1183),enzyme (786),polynucleotides (591),antigen-binding (539),immunological (506),immunogenic (499),antitumor(497),cytokine(410)
11	The immune response mechanism of natural antitumor agents	immune (1326),response (1169),anticancer (1040),inducing (968),natural(869),immunoglobulin(664),interleukin(495),activating (437),pathway(420)
12	The association and function between genetic variants and tumors	region(2253),chain(1977),variable(1024),promoter(752),apoptosis (692),signal(509),activation(506),complementarity(429)
13	Regulation of gene expression related to tumors	inhibitor (2350),carrier (1679),variant (1109),proteins (967),polypeptides (552),agonist (494),mutant (486),delivery (476),metastasis (456),plasmid (434)
14	Long-circulation drug delivery system in tumor therapy	derivative(1493),complex(1325),combination(1100),polysaccharide (921),polymer(888),conjugate(864),bind(611) covalently(469)

[6] Zhang T,Yan RY,Cui SN,et al. A patentometric analysis on several common scientific instruments in field of pharmaceutical research[J]. China Pharmaceuticals,2014,23(2): 12-15. [张婷,晏仁义,崔胜男,等. 药学科研领域几种常用仪器的专利计量分析[J]. 中国药业,2014,23(2):12-15.]

[7] Liu J. Social network analysis introduction [M]. Beijing: Social Sciences Academic Press,2004. [刘军. 社会网络分析导论[M]. 北京:社会科学文献出版社,2004.]

[8] Sparrowe RT,Liden RC,Wayne SJ. Social networks and the performance of individuals and groups [J]. Academy of Management J,2001,44(2):316-325.

[9] US Burt (Author). Ren Min (Translator). Structural holes: competitive social structure [M]. Shanghai:Polytechnic Press,Shanghai People's Publishing House,2008. [伯特著,美.任敏译. 结构洞:竞争的社会结构[M]. 上海:格致出版社,上海人民出版社,2008.]