

中图分类号: R95 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)22-0027-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.22.005



学术与专利视角下中药配方颗粒研究现状分析*

肖鹏, 李新辰[△], 赵志刚

(首都医科大学附属北京天坛医院, 北京 100070)

摘要:目的 了解中药配方颗粒相关研究开展现状。方法 检索1993年至2022年中药配方颗粒相关专利文献与学术论文。其中专利文献通过检索 incoPat 全球专利数据库获得; 学术论文中, 中文文献来自中国知网数据库, 英文文献来自 Web of Science 核心合集数据集; 对中药配方颗粒历年专利申请及公开数量、专利权人排名、专利技术功效分布、历年论文发表量、热点关键词、发文机构进行汇总及可视化分析。结果 当前中药配方颗粒领域论文发文量与专利申请及公开数量均处于其发展历程中的高位; 药品生产企业是专利的主要持有者; 专利技术功效专注于便利性提高、复杂性降低、效率提高等; 学术论文的主要发表者是中医药院校, 中文文献研究热点集中于中药配方颗粒的质量控制、临床应用等, 英文文献则集中于药物化学成分、随机对照试验等。结论 中药配方颗粒的研究热度处在历史较高水平, 且热度预计将仍会持续。

关键词: 中药配方颗粒; 专利分析; 文献计量学

Analysis of Research Status of Traditional Chinese Medicine Formula Granules from the Perspectives of Academia and Patents

XIAO Peng, LI Xinchun, ZHAO Zhigang

(Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing, China 100070)

Abstract: Objective To understand the research status of traditional Chinese medicine (TCM) formula granules. **Methods** TCM formula granules - related patent literature (from incoPat database) and academic literature (from CNKI and Web of Science core datasets) from 1993 to 2022 was searched. The quantity of patent applications and disclosures for TCM formula granules over the years, ranking of patent holders, distribution of patent technical efficacy, quantity of publications, hot keywords, and publishing institutions were collected for visual analysis. **Results** The current quantities of publication, patent application and disclosure in the field of TCM formula granules were larger in its development history. Pharmaceutical manufacturing enterprises were the main patent holders. The patent technical efficacy focused on increasing convenience, reducing complexity, and improving efficiency. The main authors of academic literature were Chinese medical colleges and universities; Chinese literature focused on the quality control and clinical application of TCM formula granules, while English literature focused on the drug chemical composition and randomized controlled trials. **Conclusion** The research popularity of TCM formula granules is at a historically high level, it is expected that the popularity will continue.

Key words: traditional Chinese medicine formula granules; patent analysis; bibliometrics

中药配方颗粒由单味中药饮片经水提、分离、浓缩、干燥、制粒而成^[1]。1993年, 国家中医药管理局与国家科学技术委员会将其列入“星火计划”, 中药配方颗粒由此正式进入研发阶段。此后不同时期的文献中, 其也被称为中药免煎颗粒、单味中药浓缩颗粒、中药新型颗粒饮片、免煎饮片等^[2-3]。伴随其应用的推广及试点应用的结束, 这一中药新剂型以其携带服用简便、便于调剂与储存的特点, 被越来越多的患者所接受和使用^[4], 同时被更多研发企业与高校院所所关注, 成为近些年来中药领域研发的关注热点之一。为了使医师、药师、研究人员及中药配方颗粒产业相关从业人员更全面地认识该领域学术研究与发展历程和态势, 本

研究中采用文献计量分析与专利分析相结合的方式, 对中药配方颗粒相关学术论文发表与专利布局情况做系统性定量描述, 以更清晰展示该领域的发展热点与态势, 为研究者制订更精准的研发策略提供参考。

1 检索策略与分析方法

1.1 检索策略

专利文献: 选择 incoPat 全球专利数据库作为数据来源。采用关键词作为字段, 检索专利名称、摘要中包含相关关键词, 确定检索策略如下: 限定检索申请时间为1993年至2022年; 检索式为 (ALL = (中药配方颗粒) OR ALL = (中药免煎颗粒) OR ALL = (单味中药浓缩颗粒) OR ALL = (中药新型颗粒饮片) OR ALL = (免

*基金项目: 北京市属医院科研培育计划项目 [PG2024011]。

第一作者: 肖鹏, 男, 大学本科, 主管药师, 研究方向为药品调剂, (电子信箱) 13939121@qq.com。

[△]通信作者: 李欣辰, 男, 硕士, 主管药师, 研究方向为药事管理, (电子信箱) lixinchentty@163.com。

煎饮片)) AND (AD = [19930101 to 20221231])。其中检索范围包括数据库收录的国家和地区,专利类型限发明专利。

学术论文:检索中国知网数据库1993年1月1日至2022年12月31日发表的中文文献。以主题(SU) = “中药配方颗粒” + “中药免煎颗粒” + “单味中药浓缩颗粒” + “中药新型颗粒饮片” + “免煎饮片”进行高级检索。排除会议、报纸和明显不符合研究主题的文献。检索Web of Science核心合集数据库1993年1月1日至2022年12月31日发表的英文文献,以主题(TS) = (traditional Chinese medicine formula granule) OR (concentrated granulation of single Chinese drug) OR (granules of Chinese herbal medicine) OR (new type of granular decoction pieces of traditional Chinese medicine) OR (free-boiling decoction pieces)为检索式进行高级检索。

1.2 分析方法

使用Excel软件统计研究时间段各年度中英文论文发表数量。应用CiteSpace 6.1.R2软件对国家/地区、作者、研究机构、关键词进行可视化分析。

2 结果

2.1 专利申请数量与公开数量的时间趋势

中药配方颗粒专利申请量自2006年开始有明显上升,其中2016年至2018年呈爆发式增长。由于专利公开比专利申请滞后,发明专利一般会在申请后3~18个月内公开,故公开专利数量2018年至2022年迎来爆发式增长。有5年的公开专利数量均超过50件,最多为122件(2021年),该年专利申请量同样过百(130件)。详见图1。

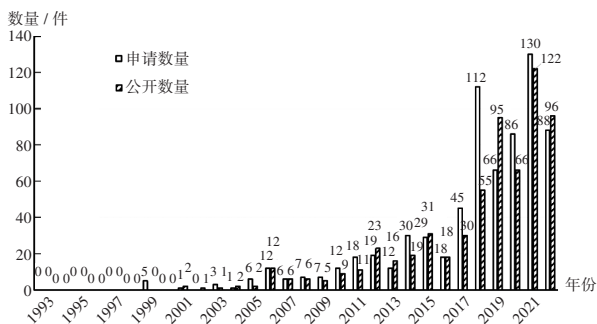


图1 相关专利申请与公开趋势

2.2 主要专利权人分析

分析中药配方颗粒相关专利权人的目的为了解该领域基本竞争情况。排名前10的专利申请人包括制药企业4家,高校、医疗机构、技术企业各1家,以及个人专利权人3名,以广东一方制药有限公司专利数量最多且优势明显,详见图2。同时,排名前3的申请人均为2001年《中药配方颗粒管理暂行规定》正式出台后得到

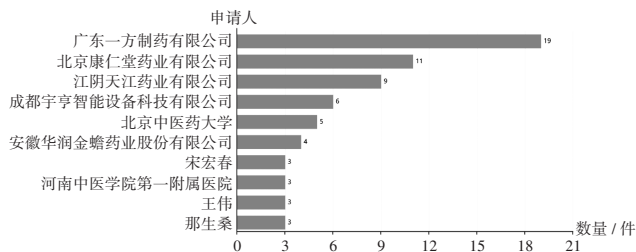


图2 相关专利拥有数量排名前10的专利权人及专利数量

Fig.2 Top 10 patent holders and the quantity of patents they hold 试点资格的制药企业;排名第4的成都宇亨智能设备科技有限公司则为专业从事中药配方颗粒调剂设备等相关技术的企业。

2.3 专利的技术功效及申请年份分析

以中药配方颗粒技术专利为数据源绘制技术功效图(见图3)。可见,研究期间相应专利技术功效主要集中在便利性提高、复杂性降低、效率提高、确定性提高、质量提高等方面。2021年单年申请量达到最高(55项)。

2.4 中药配方颗粒相关文献年发表量

论文年发文章量能反映每年领域研究的趋势。共检索得中文文献1714篇,其从1997年后整体呈波浪式上升趋势,到2019年底达单年最高发文章量(117篇);英文文献460篇,2009年至2019年逐年递增,2020年断崖式下降至6篇,此后2年连续递增,且均超过此前最高发文章量,2022年达单年最高发文章量(70篇)。详见图4。

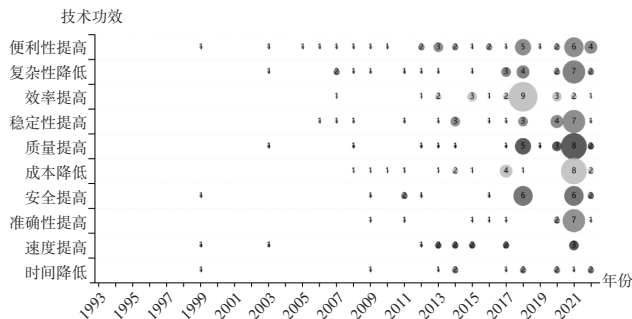


图3 技术功效构成及申请年份分布

Fig.3 Composition of technical efficacy and distribution of application years

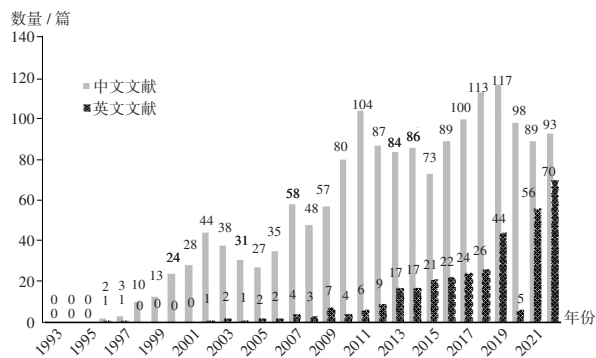


图4 年发文章情况

Fig.4 Annual quantity of publications

2.5 文献关键词统计分析

关键词是文献内容的精炼概括,高频次出现的关键词可视为该领域的研究热点。除检索词外,质量控制、临床观察、临床应用为中文文献中高频次关键词; randomized controlled trial (随机对照试验)、chemical constituents(化学成分)、disease(疾病)等则为英文文献中高频次关键词。文献中数量排名前10的关键词详见表1。

表1 文献中数量排名前10的关键词

Tab.1 Top 10 keywords with higher frequency in literature

排序	中文关键词		英文关键词	
	名称	频次	名称	频次
1	中药饮片	237	traditional Chinese medicine	16
2	配方颗粒	112	randomized controlled trial	7
3	中药	89	Chinese herbal medicine	5
4	免煎颗粒	46	disease	4
5	传统饮片	43	medicine	4
6	临床应用	42	chemical constituents	3
7	中药汤剂	39	diagnosis	3
8	质量控制	36	flavonoids	3
9	临床观察	32	therapy	3
10	优势	30	ablation	2

2.6 研究机构分析

通过统计研究机构的发文量,可发现该领域高产出的重点研究机构,从而了解该领域的发展趋势和研究动态。发文量排名前10的研究机构,中文文献包括中医药专业院校5家,制药企业、医疗机构各2家,中医研究所1家;英文文献除1家为医疗机构外,其余均为医学院校。综合中英文论文发文总量,北京中医药大学居首(93篇)、中国中医科学院(56篇)、上海中医药大学(45篇)分列第2名、第3名。发文量排名前10的机构详见表2。

表2 发文量排名前10的机构

Tab.2 Top 10 institutions publishing more literature

排序	中文文献		英文文献	
	机构	发文量	机构	发文量
1	广东省一方制药有限公司	22	BEIJING UNIVERSITY OF CHINESE MEDICINE	73
2	南京中医药大学	22	CHINA ACADEMY OF CHINESE MEDICAL SCIENCES	56
3	北京中医药大学	20	SHANGHAI UNIVERSITY OF TRADITIONAL CHINESE MEDICINE	45
4	广东省第二中医院	19	GUANGZHOU UNIVERSITY OF CHINESE MEDICINE	43
5	广东省中医研究院	18	NANJING UNIVERSITY OF CHINESE MEDICINE	28
6	广州中医药大学	15	CAPITAL MEDICAL UNIVERSITY	27
7	成都中医药大学	14	XIYUAN HOSPITAL CACMS	22
8	解放军第102医院	13	CHENGDU UNIVERSITY OF TRADITIONAL CHINESE MEDICINE	20
9	神威药业集团	13	TIANJIN UNIVERSITY OF TRADITIONAL CHINESE MEDICINE	17
10	河北中医院	11	NAVAL MEDICAL UNIVERSITY	15

3 讨论

从政策节点看,中药配方颗粒的发展经历了3个阶段,即1993年至2000年的科研试点阶段,其标志是“星火计划”的启动;2001年至2021年的生产、使用试点阶段,期间政府主管部门先后印发了《中药配方颗粒管理暂行规定》(国药监注[2001]325号)、《关于严格中药饮片炮制规范及中药配方颗粒试点研究管理等有关事宜的通知》(食药监办药化管[2013]28号)等文件,且国务院于2016年将中药配方颗粒纳入《中医药发展战略规划纲要(2016—2030年)》;2021年随着《关于结束中药配方颗粒试点工作的公告》的发布,中药配方颗粒结束试点工作,正式进入全面有序发展阶段^[5-6]。

研究期间领域内专利申请数量及论文发文量总体势头良好。需特别指出的是,尽管2020年的数据出现了下滑,但这并不意味着领域的研究和发展停滞不前。由于许多科研机构和企业积极探索新的研究方法和合作模式,数字化、远程合作等技术的应用加快^[7],专利申请数量和论文发文量反而超过之前的最高水平。

而专利权人的结构与论文发文机构排名的结构有明显差异。专利申请中绝大部分申请人为制药和技术企业,其中排名第1的广东一方制药有限公司与排名第3的江阴天江药业有限公司,是1993年经国家中医药管理局指定的较早的“全国中药饮片改革试点单位”,且排名前3的公司均为2001年至2004年经原国家药品监督管理局批准的6家试点生产企业之一(同时获批的还有华润三九药业有限公司、四川新绿色药业科技发展股份有限公司和培力<南宁>药业有限公司)^[8-9],反映出较早参与试点生产的企业在技术积累方面占据了更大的优势。

企业希望通过获得专利权来保护其创新成果,成果转化直接与商业目标挂钩。而论文发文机构则更多是医学院校,追求传播知识、推动学术交流和提高机构声誉。发文量排名前10机构发表的论文中,英文文献明显多于中文论文。英语作为全球通用的语言,其在科学出版物中的使用更广泛。同时,发表在国际化的期刊上,通常具有较高的影响因子、较高的引用频率和广泛的读者群体,这会导致英文论文数量相对较多^[10-11]。

在中文文献发文量排名前10名统计中8家医学院校上榜,表明医学院校在此领域的研究中扮演着重要的角色。医学院校拥有丰富的科研资源和人才优势,能从药效学、临床应用、临床观察等方面对中药配方颗粒进行系统和深入的研究。与此同时,企业通常拥有较强的技术实力和研发团队,能专注于中药配方颗粒的生产工艺和质量控制等方面的研究。这些研究直接关系到中药配方颗粒的生产效率、成本和产品质量,对于推动中药配方颗粒产业的发展提供重要的技术支持和参

考,企业在产出研究中的作用不可替代。

英文文献作为国际学术交流的重要渠道,对于中药配方颗粒的国际化 and 标准化具有重要意义。医学院校仍然是主要的研究机构,这可能是因为英文文献的发表需要经过国际化的审稿和认可,因此需要具备一定的国际化水平和科研实力。而医学院校通常拥有较好的科研资源和人才优势,因此在英文文献发表方面占据主导地位。同时,医疗机构的参与也很重要,因其更接近临床,更了解药物在实际应用中的效果和问题,其参与可以推动中药配方颗粒更好地与临床需求相结合,加速成果的转化和应用。

需要注意的是,虽然中英文文献在中药配方颗粒的研究方面均有一定成果,但关注点仍存在差异。如,中文文献更关注中药配方颗粒的质量控制和临床应用等方面的研究,而英文文献则更加注重中药配方颗粒的药效学研究、药物相互作用,以及随机对照试验等方面的探索。这种差异反映了中西医药学在中药配方颗粒领域的研究重点和方法上的不同特点。可在保持中药传统特点和优势的基础上,借鉴西药研究的先进理念和技术手段,进一步完善中药配方颗粒的生产工艺和质量控制体系,提高其药效和安全性,推动中药配方颗粒在全球范围内的应用和发展。同时,也需要加强对中药配方颗粒的基础研究,深入探讨其作用机制和药效物质,为中药的现代化和国际化提供更加科学和可靠的支撑^[12-13]。

中药配方颗粒专利技术功效的主要涉及降低制备复杂性,提高制备及服用携带方便性等方面优势。在生产中药配方颗粒的过程中,提高生产效率,不仅节省时间和资源,也有助于降低生产成本。其次是药品质量、稳定性、准确性、均匀性的提高,确保药品的质量更可靠。从而使疗效更加一致和稳定^[14-16]。

中英文关键词存在一定差异,反映出中英文论文研究侧重点有所不同。中文文献更注重中药配方颗粒在临床实践中的应用和观察,以及其生产过程中的质量控制。英文文献则更注重采用严格的随机对照试验方法来评估中药配方颗粒的疗效和安全性,化学成分分析,及其在特定疾病治疗中的潜在价值^[17-18]。

得益于国家政策的支持及人们对于中医药认可度的不断提高,中药配方颗粒产业的发展呈逐年上升的趋势,2021年中药配方颗粒市场规模约350.82亿元,2022年增至419.90亿元。同时,随着科技的不断进步,中药配方颗粒的研制也在不断努力,新技术的引入使得配方颗粒的提取工艺、制粒工艺和质量标准均有了很大发展。现代提取技术在提高生产效率的同时,也减少了有效物质的损失。超临界流体萃取技术(SFE-CO₂)用于萃取含有挥发性、脂溶性、热敏性有效成分的中药均有很大的优越性^[19]。超微粉碎技术、微滤膜技术

有效改善了配方颗粒的溶解性,并提升了其品质^[20]。β-环糊精包合工艺可通过增强配方颗粒的稳定性,提高难溶药物的溶解度,促进药物吸收,增强中药配方颗粒稳定性等优点^[21]来保证临床药效。喷雾干燥、干法制粒使得制粒过程得到简化,提高了生产效率^[22]。由于配方颗粒无传统饮片对于外观性状的鉴别,多采用定性鉴别和多成分同时定量分析方法综合判断中药配方颗粒真伪优劣,如指纹图谱研究、特征图谱研究、活性成分含量测定研究^[23]。

中药配方颗粒不但在提取、制粒工艺和质量标准上有了很大突破。其药理、药效、临床疗效等方面的研究也在不断深入,这将加速建立科学规范的质量标准和指标体系^[24-26],使中药真正走向全世界。不断探索和改进的生产方法,也使制备过程实现了自动化、智能化生产^[27],提高了生产效率,降低了人力成本,使得中药配方颗粒更易于制备,在提高便利性的同时降低了复杂性。相关技术专利的推广和应用,也有利于提高中药配方颗粒产业的整体技术水平,共同推动中药产业的发展。

中药配方颗粒产业的发展趋势和研究方向日益明晰。本文中通过对国内外30年的中药配方颗粒产业专利和论文的计量分析,量化描述了该领域的研究现状和热点,为其研发提供了参考。未来,可以进一步加强对配方制备技术、物质基础、质量控制等方面的研究,以提高中药配方颗粒的疗效和安全性。应鼓励更多的医学院校和企业参与中药配方颗粒的合作开发和人才培养。同时,也需加强领域的国际化合作和交流,学习和借鉴国际先进的研究方法和技术,进一步提高中药配方颗粒的研究水平和国际影响力。

参考文献

- [1] 陈舒忆,唐艺,唐艺玲,等. 贵州省中药配方颗粒现状与发展[J]. 科技视界,2022(36):29-31.
- [2] 张红梅,宋景政,谭红胜,等. 从汤剂到颗粒剂:中药配方颗粒20年回顾与展望[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2012,14(4):1740-1753.
- [3] 董力嘉,傅舒. 中药配方颗粒现状研究[J]. 中药与临床,2021,12(4):85-89.
- [4] 王红英. 中药调剂管理中中药配方颗粒与中药饮片应用对比[J]. 光明中医,2021,36(18):3032-3034.
- [5] 鲁萍,邓勇. 中药配方颗粒行业试点20年政策梳理与优化建议[J]. 中草药,2022,53(4):1277-1284.
- [6] 徐玉玲,雷燕莉,曾立,等. 中药配方颗粒品种统一标准的有关问题探讨[J]. 中草药,2020,51(20):5389-5394.
- [7] 陈健,郭焱焱,罗进城. 基于新型冠状病毒肺炎的临床数据治理和科研平台建设实践[J]. 中国数字医学,2021,16(3):83-87.
- [8] 张佳佳,李海洋,杨允爱,等. 多剂量中药配方颗粒混合供应与调配方法[J]. 医药导报,2023,42(2):297-298.
- [9] 岳佑淞,张璐,王艳丽,等. 中药配方颗粒汤剂与传统汤剂对比研究进展与有关问题分析[J]. 医药导报,2023,42(7):1033-1038.