

基于专利视角的遗传病生物标志物国内创新态势研究

鲁璟哲¹,代绍兴²,杨耐雪²

(1.国家知识产权局专利局 医药生物发明审查部,北京 100080;

2.昆明理工大学 灵长类转化医学研究院,昆明 650500)

摘要:基于专利文献数据研究我国遗传病生物标志物领域专利申请的现状及特点,对涉及家系研究的生物标志物领域从专利申请人、所研究的遗传性疾病、生物标志物涉及的基因以及研究手段等方面进行文献标引和特征分析。研究发现该领域的专利申请呈现出申请量随测序技术的发展和应用明显增加、申请的发明过程主要基于临床案例研究以及大量研究仅涉及基因测序及生物信息学分析而缺乏对标志物致病性或致病机制的生物学实验验证的特点。研究结果表明该领域的科研探索应充分考虑上述研发特点及创新趋势,在积极开展基于测序技术的遗传病生物标志物研究时,注重将研究模式从对标志物的高通量筛选逐步过渡为对标志物的致病性及致病机理的深入探究,从创新源头提升生物标志物领域发明的质量,推动我国遗传病诊断筛查产业蓬勃而有序地发展。

关键词:专利分析;生物标志物;家系研究;基因组测序

中图分类号:Q319.3

文献标志码:A

文章编号:1000-2367(2026)01-0134-05

基因组携带了个体的全部遗传信息,为了对基因组进行解析,通过实验手段确定 DNA 分子中碱基的排列顺序的基因测序技术应运而生。基因测序技术是现代生物学、医学和遗传学研究的核心技术之一,为理解遗传信息、诊断疾病、开发个性化治疗等提供了重要基础^[1]。基因测序技术具有通量大、自动化程度高和所需样本量少等特点,能够检测包括点突变、基因拷贝数变异和基因重组等在内的多种不同类型的基因突变^[2]。近年来,随着基因测序技术的快速发展,遗传病的精准诊疗已成为现代医学的重要议题^[3]。生物标志物作为疾病筛查、诊断和疗效评估的关键指标,在单基因遗传病(如亨廷顿舞蹈病^[4])和复杂遗传病(如阿尔茨海默病^[5])研究中展现出巨大潜力。

然而,遗传病的生物标志物研究仍面临多重挑战,包括罕见遗传病样本量不足导致标志物验证困难,多基因互作使得标志物特异性降低,以及动态生物标志物的时序监测技术尚未成熟等^[6]。家系研究是一种常用于遗传病生物标志物研究的方法,能够追踪遗传信息在家族中的传递,有助于发现具有作为生物标志物潜力的致病基因^[7]。由于同一家系中的多个患者可能同时携带同样的致病基因,因此,采用基因测序技术对遗传病家系进行生物标志物研究能够为遗传病的诊断筛查提供更多可参考、可检测的靶点,从而推动遗传病诊断准确性的提升以及产前诊断等相关体系的完善^[8]。

本研究以能够充分反映国内遗传病生物标志物领域的技术发展现状及创新态势的专利文献为研究对象,通过对专利文献进行检索、标引和统计,深入剖析涉及家系研究的遗传病生物标志物领域的专利申请现状及特点,全面了解该领域的技术发展现状和创新态势,为该领域的创新发展提供研发方向与技术信息,推动该领域创新质量的提升,助力我国遗传病诊断筛查技术及相关产业的发展。

收稿日期:2025-01-06;修回日期:2025-06-09。

基金项目:云南省教育厅科学基金(2023J0141)。

作者简介(通信作者):鲁璟哲(1995—),女,河南原阳人,国家知识产权局专利局专利审查员,博士,研究方向为医药生物领域发明专利审查,E-mail:ljzbioinfo@126.com。

引用本文:鲁璟哲,代绍兴,杨耐雪.基于专利视角的遗传病生物标志物国内创新态势研究[J].河南师范大学学报(自然科学版),2026,54(1):134-138.(Lu Jingzhe, Dai Shaoxing, Yang Naixue. Research on the domestic innovation trends of genetic disease biomarkers from a patent perspective[J]. Journal of Henan Normal University(Natural Science Edition), 2026, 54(1): 134-138. DOI:10.16366/j.cnki.1000-2367.2025.01.06.0001.)

1 资料与方法

本研究旨在分析国内涉及家系研究的生物标志物专利的申请现状及相关特点,制定合理的检索策略以筛选出符合研究要求的专利文献以提升研究质效.在专利数据库检索时以 CNTXT(中文专利全文数据库)中的数据及信息为准.CNTXT 数据库是用于研究中国专利文献的权威数据库,收录国家知识产权局、知识产权出版社公布公告的专利项目,准确地反映中国最新的、最全面的专利数据.首先,选取“家系”“先证者”的准确表达,以及“家族”“家谱”等拓展表达作为关键词;并结合分类号“C12Q”及“诊断”“筛查”“治疗”等应用表达作进一步限定.然后,利用分类号“A01H”剔除涉及植物家系及遗传性状研究的相关申请,得到约 1 200 篇专利文献.接着,为了进一步确定需要人工阅读和标引的文献范围,使用相关申请的申请号作为语义基准进行排序.排序后,按照顺序依次浏览和标引文献.

在阅读专利文献时提取及标引的信息有:1)申请人的性质及组合模式;2)本申请研究的疾病所属的遗传类型;3)本申请所研究的疾病的名称;4)本申请涉及的致病突变所涉及的基因;5)本申请涉及的致病突变的类型;6)本申请涉及的致病突变位于外显子/内含子;7)本申请涉及的致病突变是否为新发突变;8)本申请涉及的家系数量;9)本申请涉及的家系中的总人数;10)本申请除了测序及分析这一研究手段外,是否还涉及实验验证等研究手段.本研究人工阅读并标引了语义排序后的前 600 篇文献,最终保留 303 件各项需要收集的信息都基本完整明确的专利申请,并对其进行统计与分析.

2 结果

2.1 申请量趋势

对 CNTXT 中涉及家系研究的生物标志物申请共计 303 件进行申请量的统计分析,统计结果如图 1 所示.统计结果显示,该领域专利的申请量在 2011 年以前较低,而 2011 年后,该领域的专利申请量逐步增加.

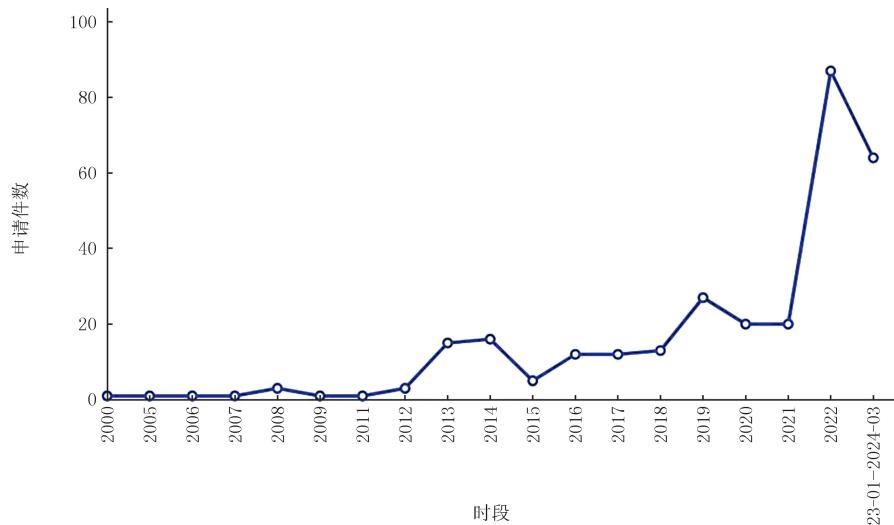


图1 303件涉及家系研究生物标志物专利的申请量趋势

Fig.1 Trends in 303 patent applications involving family-based biomarker studies

基于测序技术的发展历程可知,在 2009 年以前个体基因组测序成本较高,且该领域没有建立起成熟的基于外显子测序技术进行致病基因突变挖掘的研究框架^[9].故在 2011 年以前该领域专利申请量较低的原因可能是受限于测序技术的高昂成本及其在疾病研究中应用的不足.然而,随着测序成本的不断降低,以及全外显子组测序技术在疾病研究,尤其是遗传病研究中的进一步应用^[2],该领域的专利申请量逐渐抬升,并在近两年呈现一个明显增加的态势,说明高通量测序技术对临床研究起到促进作用.

2.2 申请人类别

上述对该领域专利申请态势的分析反映出测序技术发展与应用程度与该领域专利申请量之间明显的相

关性.进一步地,本研究还对该领域的申请人进行分析,以了解该领域的申请人的性质占比以及申请人的组合模式数量分布,分析结果如图 2 所示.

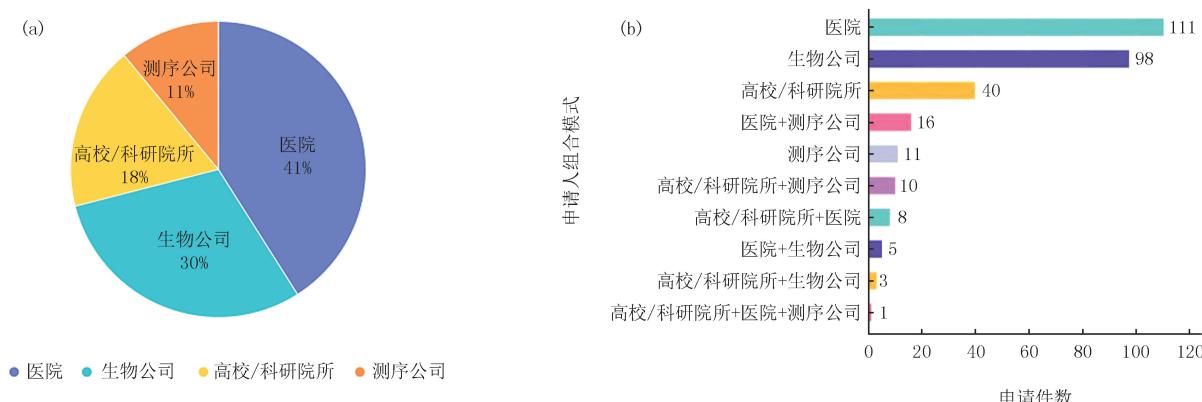


图2 303件涉及家系研究生物标志物专利的申请人类别

Fig.2 Proportion of applicant types in 303 patent applications involving family-based biomarker studies

本研究将申请人分为:医院、高校/科研院所、生物公司、测序公司(主要涉及华大基因)这4种类型并进行统计分析.从申请人性质占比情况可以看出(图 2(a)),该领域的申请人主要来自医院和生物公司,分别占 41%、30%,其次是高校/科研院所占比 18%,测序公司占 11%.该领域的申请人主要来自医院,这可能是由于涉及家系研究的生物标志物专利其研究和分析的测序样本是来自患有某种遗传病的家系,而在这种家系的发现以及测序样本的收集方面,医院相较于高校或科研院所明显更具优势.

该领域专利常呈现多个申请人共同申请的模式,申请人组合模式统计结果见图 2(b).在多个申请人共同提起专利申请时,测序公司的深度参与是该领域专利申请在申请人方面的一个突出特点.这主要是由于该领域对于生物标志物的研究通常需要进行测序及测序后的数据分析,而测序公司能够提供上述服务,并参与研究.上述研究结果反映出该领域的申请人与研究所需样本的可及性之间的关联性.这种关联性提示在遗传病的生物标志物研究方面,临床一线的研究人员应当注重对临床案例的随访以及对临床信息以及基因组学信息的整合分析,充分利用便于获取和收集可用于测序分析的病理样本这一显著的研究资源优势,对案例及临床样本建立系统且完备的档案数据库、临床信息库、测序数据库、候选标志物库等综合性信息库,实现对临床研究资源的最大化利用^[10].

2.3 授权/驳回情况

专利申请量及申请人特点反映出的是一个技术领域的创新态势,而专利申请的授权率则能够一定程度上反映出一个技术领域的创新研发空间的大小以及饱和程度.本研究对专利的授权和驳回情况进行了统计,在已结案专利中,该领域授权案件的比率占 70%以上,驳回及撤回共占比 13%.该领域较高的专利申请授权率说明该领域仍然具有较为广阔的研发空间,这主要是由于科研人员对于遗传病基因层面致病机制的研究仍处于探索阶段,仍未全面深入地掌握基因的遗传变异与疾病发生发展机制之间的复杂关联^[11].因此,创新主体应当重视该领域的创新研发,把握住该领域创新空间较大这一发展机遇,充分利用基因测序技术,充分发挥临床一线研究收集获取患病家系的资源优势,在该领域选择具有研发潜力的方向积极开展研究.

2.4 疾病与基因

为了进一步分析该领域专利申请所涉及的疾病和基因,本研究对专利申请所研究的遗传病以及挖掘出的致病突变所涉及的基因进行研究(附录图 S1),涉及专利数量相对较多的遗传病主要为:耳聋、先天性白内障、智力障碍、马凡氏综合征等.上述几种疾病均具有明显的遗传属性且常采用家系研究的研究模式.涉及专利数量相对较多的基因有:FBN1、ATP7B、SCN11A 等.整体上,303 件专利涉及的疾病和基因均高达 100 余种.由此可见,该领域的专利申请并未集中于研究某几个特定的疾病或基因,而是广泛涉及大量不同的遗传病及基因.

对专利申请所涉及的遗传病的遗传类型进行统计分析,结果见附录图 S2.涉及伴常染色体遗传疾病的申请数量明显多于涉及伴性染色体遗传疾病的申请数量,且涉及常染色体显性遗传的疾病的申请数量最多.这是由于涉及常染色体显性遗传的疾病本身发病率较高,其发病会在家系代际中呈现明显的聚集态势,故成

为家系研究中广泛涉及的遗传类型.综上,该领域的创新研究涉及大量不同的遗传病以及标志物基因,这不仅表明创新主体积极将基因测序技术、生物信息学分析及家系研究方法应用于遗传病的标志物研发之中,也体现遗传病致病机制中基因变异和调控的复杂性^[8].

2.5 家系研究的样本量

在遗传病生物标志物研究领域,家系研究是利用一个或几个家系中具有亲缘关系的患者或健康人的测序数据进行分析.为了进一步分析该领域家系研究的统计学效力,本研究对专利申请中记载的家系个数以及家系人员数量进行统计.如图3所示,其中176件申请仅研究一个患病家系,165件申请所研究的家系人数在10人以下.由此可知,该领域的专利申请所研究的家系个数和家系人员数均较少,过半数的申请仅基于一个患病家系中不足3名成员的临床信息及测序数据进行研究.上述分析结果表明,该领域所研究的部分遗传病其发病率较低,尤其是罕见病,导致收集患病家系样本存在困难,能够用于研究的家系及人员数量较少,故该领域广泛采用“案例研究”的模式开展的生物标志物挖掘.综上,该领域专利申请呈现出研究样本量普遍较少的特点,虽然聚焦单个家系或少数患者的遗传病生物标志物研究一定程度上有助于了解罕见遗传病的致病机制,但是研究样本量的不足可能会导致研究结论存在偏差,以及统计学效力较低等问题.因此,该领域的创新主体应当在研究的顶层设计及实验数据分析中充分考量上述问题,并设计更为科学合理的研究方案.

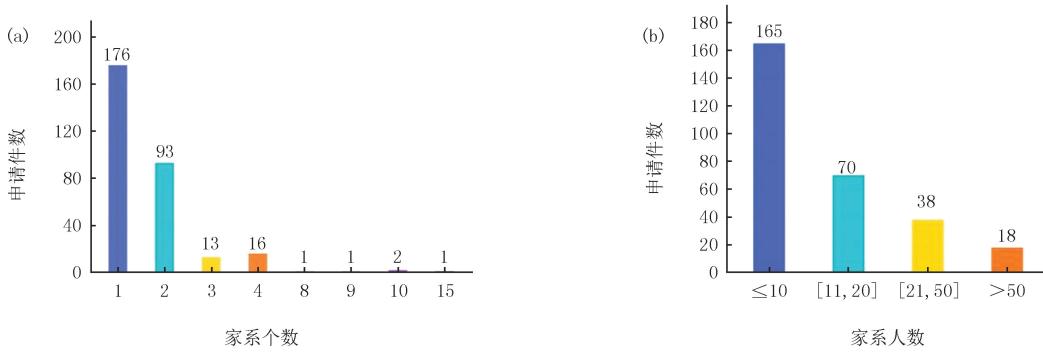


图3 家系数量统计
Fig. 3 Famliy cohort statistics

2.6 研究手段

研究发现该领域的申请还会涉及用于验证生物标志物致病性的验证方法,包括非生物学实验验证方法(如蛋白质结构预测^[12]、散发病例筛查),和生物学实验验证方法(如细胞实验、动物实验).结果表明,只有10%的申请采用细胞实验或动物实验方法,而90%的申请仅采用全外显子测序结合Sanger测序的方法.该领域专利申请通常仅基于个别家系的研究分析进行生物标志物的挖掘,而不会进行系统的生物学实验验证,缺乏对生物标志物的致病性及致病机制的深入研究,也缺少对生物标志物的诊断或筛查效能严谨可靠的确证.因此,该领域的创新主体应当逐步加强遗传病标志物研究的系统性和深入性,积极采用生物学实验方法,对标志物的致病性程度及致病分子机制进行探索.

3 结论与展望

本研究聚焦涉及家系研究的遗传病生物标志物领域,该领域基于临床实践采用高通量测序技术对患病家系成员的基因组进行测序并挖掘潜在的能够应用于遗传病诊断筛查的生物标志物.该领域的专利申请呈现以下特点:1)该领域的申请量在2011年后逐渐增加,预计未来该领域的申请量会保持增长态势;2)该领域广泛研究各种遗传病和致病基因,不仅涉及耳聋等常见遗传病,也涉及马凡氏综合征等罕见遗传病;涉及FBN1、ATP7B等遗传病热点基因;3)该领域研究涉及的样本量较少,并且90%的研究不涉及对生物标志物的致病机理的研究以及生物学实验验证,研究深度不足,创新质量有待提升.

基于基因测序技术挖掘遗传病生物标志物是一个新兴研究领域,该领域的发明过程主要是基于循证医学,该领域专利申请的目的是希望能够建立具有自主知识产权的遗传病生物标志物体系,并用于遗传病的诊

断筛查。未来,该领域的创新主体在研究方向布局以及研究方案制定方面,应当综合考量该领域专利申请所反映出的技术发展现状及创新态势,充分发挥临床一线家系样本收集整理的资源优势,积极畅通与科研院所以及基因测序企业的交流,结合临床样本研究分析以及生物学实验验证,拓展研究深度,提升该领域的创新质量,助力我国遗传病诊断筛查产业蓬勃而有序地发展。

附录见电子版(DOI:10.16366/j.cnki.1000-2367.2025.01.06.0001)。

参 考 文 献

- [1] DORADO G, GÁLVEZ S, ROSALES T E, et al. Analyzing modern biomolecules: the revolution of nucleic-acid sequencing-review[J]. Biomolecules, 2021, 11(8): 1111.
- [2] HU T S, CHITNIS N, MONOS D, et al. Next-generation sequencing technologies: an overview[J]. Human Immunology, 2021, 82(11): 801-811.
- [3] OWUSU R, SAVARESE M. Long-read sequencing improves diagnostic rate in neuromuscular disorders[J]. Acta Myologica, 2023, 42(4): 123-128.
- [4] TABRIZI S J, FLOWER M D, ROSS C A, et al. Huntington disease: new insights into molecular pathogenesis and therapeutic opportunities[J]. Nature Reviews Neurology, 2020, 16(10): 529-546.
- [5] BATEMAN R J, XIONG C J, BENZINGER T L S, et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease[J]. New England Journal of Medicine, 2012, 367(9): 795-804.
- [6] GUPTA S, VENKATESH A, RAY S, et al. Challenges and prospects for biomarker research: a current perspective from the developing world[J]. Biochimica et Biophysica Acta(BBA)-Proteins and Proteomics, 2014, 1844(5): 899-908.
- [7] MARON J L, KINGSMORE S, GELB B D, et al. Rapid whole-genomic sequencing and a targeted neonatal gene panel in infants with a suspected genetic disorder[J]. JAMA, 2023, 330(2): 161-169.
- [8] JELIN A C, VORA N. Whole exome sequencing: applications in prenatal genetics[J]. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America, 2018, 45(1): 69-81.
- [9] NG S B, TURNER E H, ROBERTSON P D, et al. Targeted capture and massively parallel sequencing of 12 human exomes[J]. Nature, 2009, 461(7261): 272-276.
- [10] UNGER J M, LEBLANC M, GEORGE S, et al. Population, clinical, and scientific impact of national cancer institute's national clinical trials network treatment studies[J]. Journal of Clinical Oncology, 2023, 41(11): 2020-2028.
- [11] TRUJILLANO D, BERTOLI-AVELLA A M, KUMAR KANDASWAMY K, et al. Clinical exome sequencing: results from 2819 samples reflecting 1000 families[J]. European Journal of Human Genetics, 2016, 25(2): 176-182.
- [12] MARSH J A, TEICHMANN S A. Predicting pathogenic protein variants[J]. Science, 2023, 381(6664): 1284-1285.

Research on the domestic innovation trends of genetic disease biomarkers from a patent perspective

Lu Jingzhe¹, Dai Shaoxing², Yang Naixue²

(1. Pharmaceutical and biological invention examination department, Patent Bureau, China National Intellectual Property Administration, Beijing 100080, China; 2. Institute of Primate Translational Medicine, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China)

Abstract: Based on patent literature data, this study investigates the current status and the characteristics of patent applications in the field of genetic disease biomarkers in China. It conducts literature indexing and feature analysis on the biomarker field involving family-based studies, focusing on patent applicants, genetic diseases studied, genes involved in the biomarkers, and research methods. The study finds that patent applications in this field have significantly increased with the development and application of sequencing technologies, the inventive process of these applications is mainly based on clinical case studies, and a large number of studies involve only gene sequencing and bioinformatics analysis, lacking biological experimental validation of the pathogenicity or pathogenic mechanisms of the biomarkers. The research results indicate that scientific research in this field should fully consider the above-mentioned development characteristics and innovation trends. While actively conducting genetic disease biomarker research based on sequencing technologies, it is important to shift the research model from high-throughput screening of biomarkers to in-depth investigation of their pathogenicity and pathogenic mechanisms. This will enhance the quality of inventions in the biomarker field at the source of innovation and promote the vigorous and orderly development of Chinese genetic disease diagnosis and screening industry.

Keywords: patent analysis; biomarker; family study; genome sequencing

[责任编辑 刘洋 赵晓华]

附录

遗传性乳光牙本质 先天性无虹膜症 肌萎缩侧索硬化症 Keppen-Lubinsky综合症
 CHARGE综合征 先天性青光眼 短指症 高脂血症 家族性肝内胆汁淤积症
 Wiskott-Aldrich综合征 精神分裂症 短指症 Glass综合征 肝豆状核变性 杜氏肌营养不良症
 外胚层发育不良 Usher综合征 Carvaljal综合征
 非综合征型唇腭裂 视网膜疾病 人类周围神经发作性疼痛 多发性软骨瘤
 眼白化病
 地方性心脏病 智力障碍 先天性白内障 小头畸形
 Joubert综合征 耳聋 Alport综合征 低镁血症
 家族性高胆固醇血症 女性不孕症 苯丙酮尿症 Malan综合征
 扩张型心肌病 男性不育症 马凡氏综合征 低钾血症
 血小板无力症 糖尿病 脑骨症 非梗阻性无精子症 肥厚型心肌病
 Seckel综合征 多发性骨骼发育不良 癫痫 线粒体病 Stargardt病 垂体肿瘤
 儿童肺高压 特发性基底节钙化 Angelman综合征 冠心病 先天性脊柱畸形
 CAlI缺陷综合征 不动纤毛综合症 德朗热综合征 多囊肾病 Cowchock综合征
 自身炎症性疾病 低血磷性佝偻病 佝偻 骨硬化症 遗传性痉挛性截瘫
 Axenfeld-Rieger综合症 非综合征型先天缺牙 遗传性非肉病性大肠癌
 Charcot-Marie-Tooth病 家族性腺瘤性息肉病 3-甲基戊二酸尿症VII型
 癫痫性脑病 Bohring-Optz综合征 3M综合征 Bainbridge-Ropers综合征

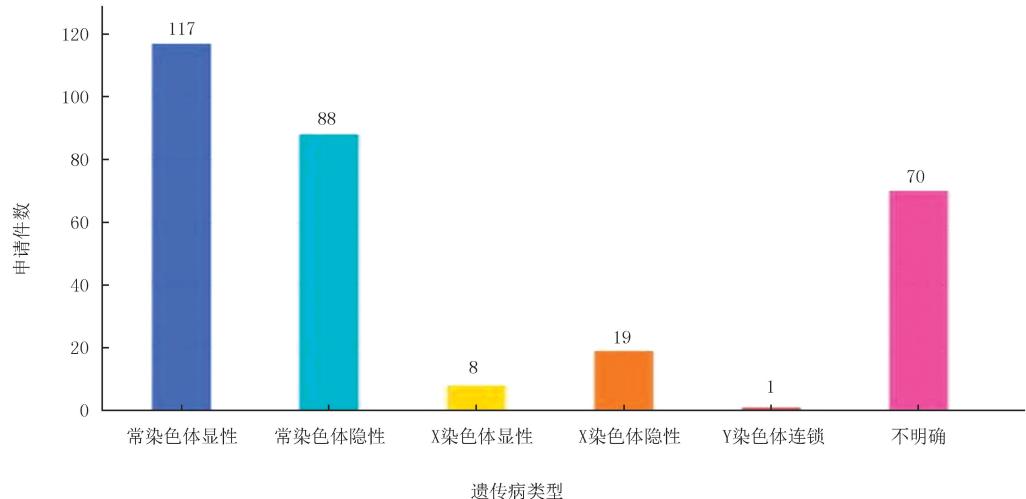
DYNC1H1 CYBB CRB1
 CDON CDH23 CCM2
 BRC2 ACADS CRYBA4 AGL
 LDLR COL4A5 CRYBB3
 CRYAA AKAP9 CYP4V2 USH2A
 ATP8B1 ITGA2B APOB APC CEP152
 SLC26A2 POU3F4 CEP13
 CLCN7 ROR2 ABCB8 LOXHD1
 CHD1 ABCA3 TTN COL7A1
 CRTAP DSPP BEST1 ACE ACVRL1 COL4A4
 CRYGC MYH3 CREBBP COL1A1 CNNM2
 CDK5RAP2 MYH3 CREBBP SCN11A UBE3A CALM2
 PKD1 MYH3 CREBBP ATP7B ATP6V1B2
 CHST3 CAST PRR2 SPAST DMD CUL7
 CEP78 BMPR2 CASK ASXL1 ATP7B
 CFAP410 AIFM1 EVA1 MYO15A SATB2 CC2D2A
 LPL LIM2 ASH1L AGPAT5 ASXL3 ADGRV1 CHCHD2
 COL4A2 ALOXE3 ADAD2 ASXL3 ADGRV1 CFAF70 DNAAF5
 CPLANE1 CLCN4 APM ATRX CATSPERG DDX3X
 CYP1B1 DYSK1A AUTS2 CDKL5 CLPB DIAPH1
 CHRNA17RPM8 DYRK1A

(a) 遗传病词频图

(b) 基因词频图

图S1 303件涉及家系研究生物标志物专利所研究的词频图

Fig. S1 Visualized term frequency in 303 patent applications involving family-based biomarker studies



图S2 遗传病类型的统计

Fig. S2 Statistics of genetic disease types