基于专利分析的硒医药技术发展研究

周洪[1,2]，魏凤[1,2*]，黄开耀[3]，石德太[4]（1.中国科学院武汉文献情报中心，武汉 430071；2.科技大数据湖北省重点实验室，武汉 430071；3.中国科学院水生生物研究所，武汉 430072；4.湖北省恩施州科技局，湖北 恩施 445000）

摘要：目的 梳理全球硒医药技术专利的发展态势，为中国硒医药技术研发创新、市场开拓、专利申请与保护提供参考。**方法** 以全球硒医药技术专利为研究对象，通过文献调研法、专利分析法、文本挖掘法对专利进展进行归纳与分析。**结果与结论** 硒医药技术专利整体呈现增长态势，涉及代谢性疾病、神经系统疾病、抗肿瘤等。抗肿瘤药物是当前研究热点，国外机构已重点布局，中国需要进一步推进生化、生理、临床及机理研究。

关键词：硒；硒蛋白；医药；专利分析

中图分类号：R979.9　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1007-7693(2021)03-0377-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.03.022

引用本文：周洪，魏凤，黄开耀，等. 基于专利分析的硒医药技术发展研究[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(3): 377-384.

Research on the Development of Selenium Medicine Technology Based on the Patent Analysis

ZHOU Hong[1,2], WEI Feng[1,2*], HUANG Kaiyao[3], SHI Detai[4]（*1.Wuhan Library and Intelligence Centre of Chinese Academy of Science, Wuhan 430071, China; 2.Hubei Key Laboratory of Science and Technology Big Data, Wuhan 430071, China; 3.Institute of Hydrobiology, Chinese Academy of Sciences, Wuhan 430072, China; 4.Enshi Autonomous Prefecture Science and Technology Bureau of Hubei Probince, Enshi 445000, China*）

ABSTRACT: OBJECTIVE To comb the development trend of global selenium medicine technology patents, and provide reference for Chinese selenium medicine technology research and development innovation, market development, patent application and protection. **METHODS** The paper summarized and analyzed the progress of patents by literature research method, patent analysis method and text mining method. **RESULTS & CONCLUSION** Selenium medicine technology patents show an overall growth trend, involving metabolic diseases, nervous system diseases, anti-tumor and so on. Anti-tumor drugs are the current research hotspots, and foreign institutions have been focusing on the layout. China needs to further promote biochemical, physiological, clinical and mechanism research.

KEYWORDS: selenium; selenoprotein; medicine; patent analysis

硒是人体所必需的重要微量营养元素，在人体组织内主要以硒和蛋白质结合的复合物形式存在[1-2]。硒能够替换半胱氨酸中的硫原子形成硒代半胱氨酸(selenocysteine，SeCys)，直接合成蛋白质[3]，是谷胱甘肽过氧化物酶、甲状腺素脱碘酶、硒蛋白 K、硒蛋白 W 等多达 25 种硒蛋白的重要组分[4-6]。

硒蛋白广泛参与细胞生理过程，与抗氧化、激素调节、矿质元素代谢等功能密切相关[7]。这些生理过程涉及碳水化合物代谢[8]、氧化还原稳态[9-10]、心血管[11]、甲状腺激素调节[12]、免疫反应[13-14]、脑功能维持[15-17]、生殖健康[18-19]等。硒的缺乏与多种人类疾病有关[20-21]，例如克山病和大骨节病常发生在硒缺乏地区的人群中[22-24]。过量的硒可能导致健康风险[25]。目前，中国修订标准《WS/T 578.3-2017 中国居民膳食营养素参考摄入量 第 3 部分：微量元素》规定成人建议硒膳食摄入量 60 μg·d^{-1}，世界卫生组织、美国、欧盟、英国、澳大利亚纷纷制定硒摄入量推荐标准[26-29]。

目前，硒化合物新药研发越来越受到关注，涉及心血管疾病、抗肿瘤、免疫调节、神经保护等领域，依布硒、乙烷硒啉、福沙坦是目前进行临床研究、具有应用前景的硒类候选药物[30-32]。其中，抗肿瘤药是目前硒化合物研发的热点。尽管一些临床试验表明硒在预防肿瘤方面无显著益处[33-34]，但大量证据表明，硒化合物作为抗癌剂具有巨大潜力，无机形式硒和有机形式硒都表明硒具有很强的抗氧化能力[35-37]，例如硒代甲基半胱氨酸微克级浓度就能有效抑制结肠癌及乳腺癌细胞的生长。除肿瘤治疗外，硒化合物已被证明

基金项目：中国科学院文献情报中心青年人才项目(Y9KZ301002)；中国科学院武汉文献情报中心一三五择优项目(Y8KZ391006)

作者简介：周洪，男，硕士，副研究员　Tel: (027)87199180　E-mail: zhouh@mail.whlib.ac.cn　***通信作者：**魏凤，女，博士，研究员　Tel: (027)87199180　E-mail: weif@mail.whlib.ac.cn

在其他医药领域非常有效[38-40]。

本文以全球硒医药技术专利为研究对象，分析硒医药主要领域的关键技术发展趋势和技术领域分布，研究当前硒医药技术成熟度、关键技术最新动向，研判国内外主要机构的专利布局和竞争优势。希望通过专利分析，为中国硒医药技术研发创新、市场开拓、专利申请与保护提供参考借鉴。

1　专利申请趋势和技术领域分布

全球硒医药领域专利(基于优先权专利)1990年开始快速发展，整体呈现增长态势。专利发展可以分为3个阶段：第一阶段(1970—1995年)是起步萌芽期，专利申请较少；第二阶段(1996—2009年)是高速增长期，全球相关专利增长迅速，从年均150件增长到年均800件以上的水平；第三阶段(2010年至今)是平缓发展期，专利申请数量有增有降，每年申请数量在800件左右波动。见图1。

硒医药技术专利涉及的主要领域见图2。从各领域专利总数量来看，代谢性疾病的药物专利数

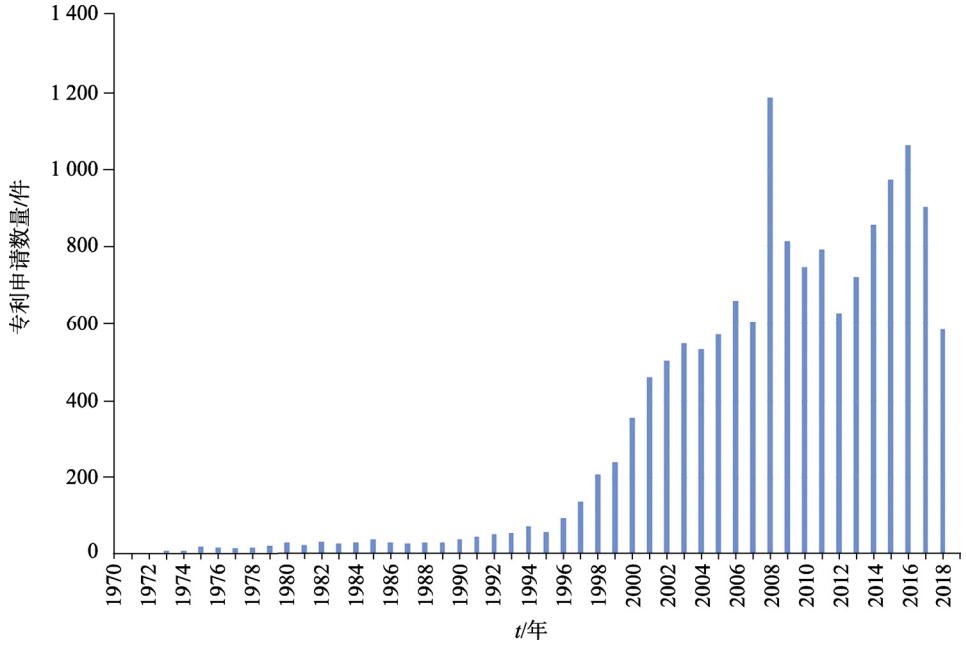

图1　硒医药技术专利发展趋势

检索时间为1970年1月1日—2019年6月30日，由于从专利申请到公开存在约18个月的滞后，2018年和2019年的数据仅作参考。

Fig. 1　Development trend of selenium medicine technology patents

The patent dataset time is from January 1, 1970 to June 30, 2019. Due to the 18-month lag between patent application and publication, the data of 2018 and 2019 is just for reference.

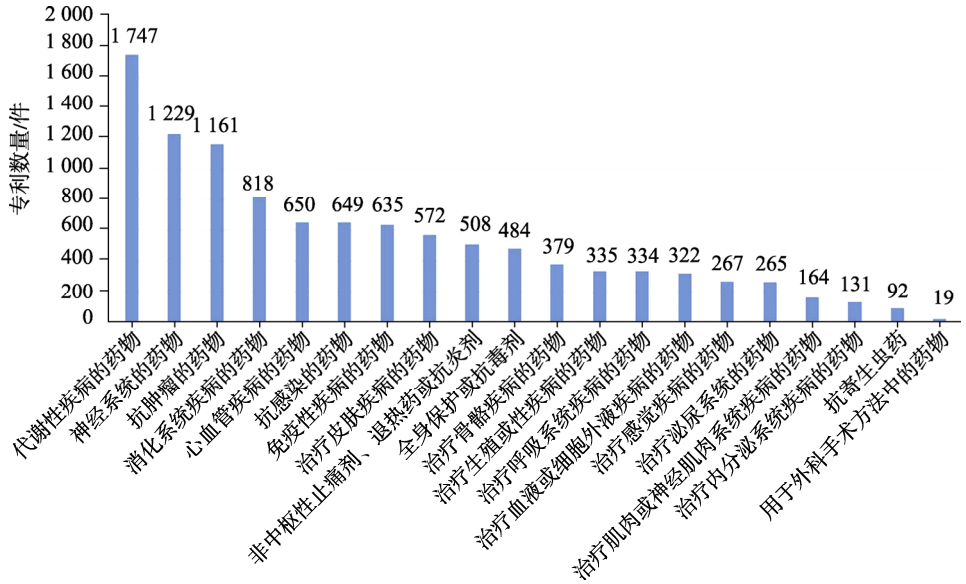

图2　专利涉及的主要医药领域

Fig. 2　Main medical fields covered by the patent

量最多，达到 1 747 件；神经系统药物、抗肿瘤药物的专利数量>1 000 件，分别为 1 229 件和 1 161 件。本文围绕代谢性疾病、神经系统、抗肿瘤、消化系统疾病、心血管疾病、抗感染、免疫性疾病开展具体分析。

根据国际上公认的学科、技术与专利分类方法(IPC 分类法)，对专利技术涉及领域、申请数量、热点开展分析，见表 1。由于存在具体专利对应多个技术领域的情况，各技术领域专利数量的相加不等于相对应的药物专利数量。

代谢性疾病的药物专利集中在治疗代谢疾病的营养物，治疗代谢疾病的药物，治疗高血糖症的药物，抗高血脂药，减食欲剂、抗肥胖剂等领域。近年来，用于电解质体内平衡的药物、减食欲剂、抗肥胖剂、治疗高血糖症的药物是热点技术领域。

神经系统疾病的药物专利集中在治疗神经系统疾病的药物、治疗中枢神经系统神经变性疾病的药物(精神功能改善剂、早老性痴呆)、抗帕金森病的药物、抗抑郁药、治疗异常运动的药物。近

表 1 主要医药领域的 IPC 分类小组前 5 个专利技术领域及其申请情况

Tab. 1 Top 5 patent technical fields and their application status of the IPC classification group in the main medical fields

药物	序号	主要专利技术领域	专利总数量	近 3 年申请量占比(热点)/%
代谢性疾病的药物	1	治疗代谢疾病的营养物，例如维生素、矿物质	974	6
	2	治疗代谢疾病的药物	872	3
	3	治疗高血糖症的药物	517	14
	4	抗高血脂药	334	13
	5	减食欲剂、抗肥胖剂	159	16
神经系统疾病的药物	1	治疗神经系统疾病的药物	903	8
	2	治疗中枢神经系统神经变性疾病的药物	366	17
	3	抗帕金森病的药物	139	12
	4	抗抑郁药	87	18
	5	治疗异常运动的药物	83	23
抗肿瘤的药物	1	抗肿瘤药	1 149	18
	2	治疗白血病的抗肿瘤药	97	11
	3	治疗转移瘤的抗肿瘤药	63	27
消化系统疾病的药物	1	治疗肝脏或胆囊疾病的药物	290	21
	2	治疗消化道或消化系统疾病的药物	250	15
	3	助消化药	215	22
	4	治疗溃疡、胃炎或回流性食管炎的药物	170	17
	5	口腔用制剂	79	22
心血管疾病的药物	1	治疗心血管系统疾病的药物	383	14
	2	治疗局部缺血或动脉粥样硬化疾病的药物	316	13
	3	抗高血压药	177	15
	4	影响肌收缩的药剂、治疗心力衰竭的药物	51	8
	5	抗心率失常药	39	5
抗感染的药物	1	抗细菌药	227	21
	2	抗感染药	201	14
	3	抗病毒剂	151	14
	4	抗真菌剂	87	28
	5	用于 HIV 的抗病毒剂	87	18
免疫性疾病的药物	1	免疫兴奋剂	311	26
	2	免疫调节剂	157	15
	3	治疗免疫或过敏性疾病的药物	138	10
	4	抗过敏剂	104	17
	5	免疫抑制剂	89	26

年来，安眠药、镇静药、抗精神病药、用于治疗狂躁或精神分裂症的药物、治疗周围神经病的药物是热点技术领域。

抗肿瘤的药物专利集中在抗肿瘤药、治疗白血病的抗肿瘤药、治疗转移瘤的抗肿瘤药。近年来，治疗转移瘤的抗肿瘤药是研究热点。

消化系统疾病的药物专利集中在治疗肝脏或胆囊疾病的药物，治疗消化道或消化系统疾病的药物，助消化药，治疗溃疡、胃炎或回流性食管炎的药物，口腔用制剂，止泻药，治疗恶心、晕动病或者眩晕的药物等领域。近年来，助消化药、口腔用制剂、治疗肝脏或胆囊疾病的药物是热点技术领域。

心血管疾病的药物专利集中在治疗心血管系统疾病的药物，治疗局部缺血或动脉粥样硬化疾病的药物，抗高血压药，影响肌收缩的药剂、治疗心力衰竭的药物，抗心率失常药，血管保护药，治疗痔疮药，治疗曲张的药物，毛细血管稳定剂等领域。近年来，血管保护药、治疗痔疮药、治疗曲张的药物、毛细血管稳定剂发展较快。

抗感染的药物专利集中在抗细菌药、抗感染药、抗病毒剂、抗真菌剂、用于 HIV 的抗病毒剂、用于流行性感冒或鼻病毒的抗病毒剂、用于 RNA 病毒的抗病毒剂、用于 DNA 病毒的抗病毒剂、用于疱疹病毒的抗病毒剂、局部抗菌剂、用于结核病的抗细菌药等领域。近年来，局部抗菌剂、用于 RNA 病毒的抗病毒剂、抗真菌剂是热点技术。

免疫性疾病的药物专利集中在免疫兴奋剂、免疫调节剂、治疗免疫或过敏性疾病的药物、抗过敏剂、免疫抑制剂(如用于移植排斥的药物)等领域。近年来，免疫兴奋剂、免疫抑制剂是热点技术。

2　技术最新动向

2017 年以来，硒医药技术得到一定发展，本文基于 2017—2019 年硒医药技术专利的 IPC 分类小组，通过 *t* 分布随机邻域嵌入(*t*-SNE)降维算法[41-42]和 DBSCAN 聚类算法[43]，构建可视化图谱，见图 3。可视化图谱从一定程度上能够反映专利技术结构和研究热点，其中每个点代表 1 件专利，点的类型代表所属的技术领域。其中，抗肿瘤的药物专利数量最多，达到 210 件，是 2017—2019 年硒医药技术的研究应用热点；治疗高血糖症的药物、抗高血脂药达到 115 件；非中枢性止痛剂、退热药达到 88 件；免疫兴奋剂达到 79 件。

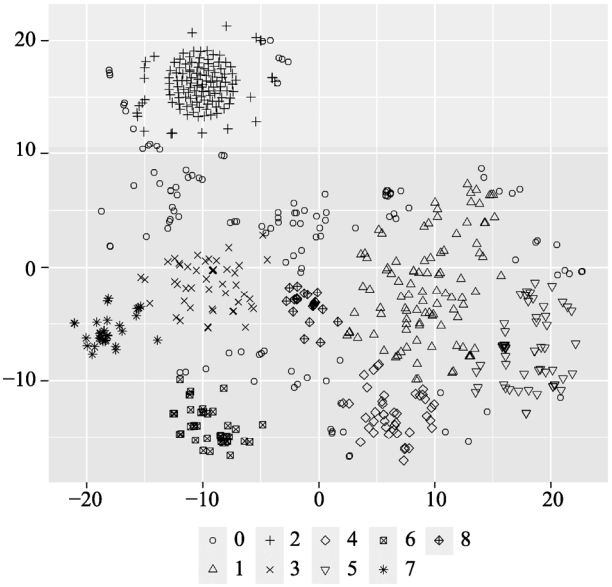

图 3　2017 年—2019 年硒医药技术专利的可视化图谱

1–治疗心血管疾病的药物、性腺疾病的药物；2–抗肿瘤的药物；3–免疫兴奋剂、自由基清除剂或抗氧化剂；4–非中枢性止痛剂、退热药；5–治疗神经系统疾病的药物、用于特殊目的的药物；6–治疗代谢疾病的营养物；7–治疗高血糖症的药物、抗高血脂药；8–治疗消化系统疾病的药物；0–其他药物。

Fig. 3　Visual map of selenium medicine technology patents from 2017 to 2019

1–drugs for the treatment of cardiovascular diseases and gonadal diseases; 2–anti-tumor drugs; 3–immune stimulants, free radical scavengers or antioxidants; 4–non-central analgesics, antipyretics; 5–drugs for the treatment of neurological diseases , drugs for special purposes; 6–nutrients for the treatment of metabolic diseases; 7–drugs for the treatment of hyperglycemia and anti-hyperlipidemia; 8–drugs for the treatment of digestive diseases; 0–other drugs.

2017—2019 年，各技术领域都出现了新技术，本文基于 IPC 分类号的演化路径分析，发现出现了睡莲科、真菌、软体动物等成分来源，麦角硒因的分离、硒蛋白提取等制作方法，有机硒营养片、糖果等产品形式，二氢杨梅素硒化合物、苯并呋喃类衍生物、苯并咔唑类化合物等产品应用，见表 2。具体来看，代谢性疾病方面，成分来源包括真菌、软体动物、睡莲科，制作方法出现了麦角硒因的分离，产品形式出现了有机硒营养片。神经系统疾病方面，成分来源包括块茎或类似淀粉的根茎作物、蛛形纲、木兰纲、矿泉水、睡莲科等，产品形式出现了含植物或其部分的糖果等。抗肿瘤方面，在抗致肿瘤基因的转移产物、空心合金纳米材料上得到新应用，产品形式出现了加调味配料制备酒、以成分为特征的糖果等，成分来源涉及睡莲科、原料回收或精制香精油，并出现了二氢杨梅素硒化合物等。消化系统疾病方面，成分来源包括大戟科、柑橘属，并出现了硒在胰岛素-转铁蛋白-亚硒酸钠混合补充液、天然有机微量元素浓缩液、苯并咔唑类

表 2 专利新技术分析

Tab. 2 Analysis of new patent technologies

药物	时间/年	涉及的技术和机构
代谢性疾病的药物	2018	健脾养胃、促进儿童智力发育及身体成长的面条及其制备方法，含麦芽硒(中景盛国际中医药科技股份有限公司)
	2017	分离麦角硒因(elenoneine)方法，可加入用于 2 型糖尿病和抗衰老等药剂中(日本 FISHERIES 研究所)； 含青钱柳的降血糖的中药组合物及其制备方法(河南省中医药研究院)； 具有降血糖作用的食品及其制备方法，添加富硒玉米粉(青岛青杰生物科技有限公司)； 治疗痛风的中药组合物，乌鸡含有硒等微量元素(威海昊同医药科技有限公司)
神经系统疾病的药物	2018	预防或改善老年痴呆症的组合物及其应用，含有硒(横琴恩健生物科技有限公司)； 含有酵母硒的牡蛎肽虫草素制品(徐州八百寿生物科技有限公司)； 细胞营养液的制备及使用方法，结合小分子水细胞液促进细胞对硒元素的吸收，有效治疗风湿性关节疾病(刘威)； 保健液在制备防治阿尔茨海默病药物中的应用，保健液是经脱盐处理后的海洋深层水(山东中医药大学)
	2017	治疗心脑血管疾病的锗功能口服液及其制备方法，含有天然锗矿泉水、硒酵母等(杜志政、张伟)
抗肿瘤的药物	2019	抗体药物偶联物(ADC)，可用于治疗肿瘤疾病，包含抗体或保留靶标结合特性的抗体片段或衍生物(NBE therapeutics 公司)
	2018	光响应量子点药物递送系统(QD-DDS)，包含水溶性量子点纳米颗粒，在量子点吸收波长下可从 QD-DDS 释放的药物分子(Nanoco 技术公司)； 具有过氧化氢酶活性的合金空心纳米材料的制备方法，能够直接装载药物分子、具有近红外二区吸收峰、且无生物毒性，能够用于生物医学应用(华中科技大学)； 用于治疗、预防和/或修复癌症的复方小球藻组合物，含富硒灰树花真菌多糖提取物等(武春风)； 通城虎挥发油在制备防治癌症和/抑菌产品中的应用(山东大学)
	2017	包含抗体的新型可激活抗体，可用于治疗治膀胱癌、脑癌、乳腺癌、宫颈癌和结直肠癌(Scalmibio 公司)； 治疗肝癌及相关肝脏疾病的二氢杨梅素硒化合物(上海爱启生态科技有限公司)； 能够抑制癌细胞的增长蛹虫草压片糖果，含富硒黄精、富硒菊花、富硒葛根等成分(河南科腾生物医药科技有限公司)
消化系统疾病的药物	2018	治疗短肠综合征或分泌性腹泻，包含来自巴豆的原花色素聚合组合物(Napo 医药公司)； 调理婴幼儿腹泻的组合物，含硒(天津晶然科技有限公司)
	2017	一类苯并咔唑类化合物及其制备方法和应用，制备中氧化剂含有二氧化硒(中国科学院上海药物研究所、温州医科大学)； 个性化肝细胞的培养和扩增方法及其应用，涉及胰岛素-转铁蛋白-亚硒酸钠混合补充液(上海赛立维生物科技有限公司)； 中药青皮饮片，浸泡溶液中含有亚硒酸钠(安徽鹤芝泰药业有限公司)
心血管疾病的药物	2018	用于心脏病患者的特殊医学用途配方食品，其中复合矿物质含亚硒酸钠(山东中医药大学附属医院)； 从富硒谷物与富硒野油菜中提取的硒蛋白，使各种含硒代蛋氨酸与硒代半胱氨酸的硒蛋白质生物效应相互配合(天津礼人健康咨询有限公司)
	2017	5[2 羟基 3(异丙胺基)丙氧基]苯并呋喃类衍生物，用于制备治疗血管平滑肌痉挛性疾病药物，含有硒酸盐(沈阳药科大学)； 消除 98%糖化反应链发生源的源头型抗糖化配方，自由基清除剂制作中加入微量元素硒(上海新肌生物科技有限公司)； 供心脑血管病患者食用的含短肽食品，含富硒酵母(西安美格森生物科技有限公司)； 具有降血功效的压珍珠李果醋、果酒的加工，采用菌种混合发酵，提高发酵液中硒的含量(广西农科院农产品加工研究所)
抗感染的药物	2018	通城虎挥发油在制备抑菌产品中的应用(山东大学)； 妇科凝胶剂及其制备方法(湖南金朋医疗器械有限公司)； 营养肠道菌群预防和/或治疗过敏性疾病的矿物类中药和无机盐复合制剂，涉及氧化硒(东南大学)
	2017	针对男性抗菌、消炎、延时的药物组合物(天马国药科技股份有限公司)； 天然植物纳米银系蛇胆祛痘霜，含富硒灵芝纳米粉(南通蛇类治疗研究所)； 用于放射室的消毒剂及其制备方法，原料含富硒茶叶(杨润)； 微生态妇科洗液及其制备方法，含硒酸钠(毕节市七星关区八寨镇卫生院)
免疫性疾病的药物	2018	营养肠道菌群预防和/或治疗过敏性疾病的矿物类中药和无机盐复合制剂(东南大学)； 含亚硒酸钠的特殊医学用途全营养配方，可应用于增强免疫力的食品(哈尔滨拜仑斯特临床营养有限公司)
	2017	针对免疫调控能力相关基因个体化配方食品及其制备方法，硒选用硒化卡拉胶(上海中优医学检验所有限公司)； 含高纯度鼠李糖脂的基础水剂及其应用，其中饮用级别矿泉水含硒(西安瑞捷生物科技有限公司)； 具有修复受损皮脂膜、舒缓皮肤过敏的绿豆发酵液及其制备方法(重庆雅素生物科技有限公司)； 含硒的延缓衰老的营养组合物及应用(大连金斧生物科技发展有限公司)

化合物中的应用。心血管疾病方面，制作方法出现了植物乳杆菌混合发酵，并出现了硒在含茶提取物的β-葡聚糖胶体、苯并呋喃类衍生物、源头型抗糖化配方中的应用。抗感染方面，成分来源涉及原料回收或精制香精油、蛇、多足类，并出现了硒在阴道疾病、放射室消毒剂上的应用。免疫性疾病方面，出现了硒蛋白的提取和制备方法。

3 国内外机构专利技术布局和特点

近年来，国内外机构积极申请硒医药相关专利，进行技术布局。国外机构早在二十世纪八九十年代开始相关专利申请，已覆盖主要疾病领域。中国企业专利申请时间较晚，整体上与国外主要机构还存在较大差距，在抗感染、免疫性疾病、心血管疾病的硒医药产品上布局较少。见表 3。

表 3 国内外主要机构的技术特点分析

Tab. 3 Analysis of technical characteristics of major domestic and foreign institutions

机构名称	专利数量/件	时间跨度/年	技术特点
雀巢公司(瑞士)	73	1995—2019	①主要布局代谢性疾病硒治疗(26 件)、消化系统疾病硒治疗(21 件)，将硒作为矿物质添加到营养成分中 ②在代谢性疾病方面，关注治疗代谢疾病的营养物、治疗代谢疾病的药物、减食欲剂、抗肥胖剂等；核心技术涉及老年患者的营养成分、减轻婴儿腹泻的肠内配方核糖核苷酸、含蛋白质源的营养补充剂、降低婴儿肥胖风险的营养组合物，这些成分中添加了硒； ③在消化系统疾方面，关注治疗消化道或消化系统疾病的药物、治疗溃疡、胃炎或回流性食管炎的药物、助消化药。核心技术涉及肠内配方核糖核苷酸、包含乳铁蛋白和益生菌的营养组合物、长期管饲营养的营养组合物、提高食物团块聚结性的营养物、治疗剖宫产婴幼儿坏死性小肠结肠炎的组合物等，这些营养物中添加了硒； ④此外，雀巢公司在免疫性疾病、抗感染也有一些专利布局，涉及免疫系统的肠内配方核糖核苷酸、预防机会性感染的组合物、预防/减少食物过敏的低聚糖混合物等
纽迪希亚公司(荷兰)	68	1998—2018	①主要布局神经系统硒治疗(35 件)、代谢性疾病硒治疗(15 件)，将硒添加到营养组合物中； ②在神经系统疾病方面，关注用于治疗神经变性疾病的药物、抗帕金森病的药物。核心技术包括含 DHA 的营养药物、使用核糖和叶酸盐的营养组合物、治疗抑郁症的营养组合物； ③在代谢性疾病方面，关注治疗代谢疾病的营养物、治疗代谢疾病的药物、减食欲剂、抗肥胖剂等。核心技术包括含脂质部分的营养药物、使用核糖和叶酸盐的组合的营养物、制备刺激肠屏障完整性的多不饱和脂肪酸
南通蛇类治疗研究所(中国)	66	2014—2018	①较多消化系统疾病硒治疗(13 件)、皮肤疾病硒治疗(11 件)； ②在消化系统方面，关注助消化药。核心技术包括富硒纳米阴离子天然植物唇膏、富硒锗强体益寿颗粒； ③在皮肤疾病方面，关注护肤裂冻膏、纳米银系蛇胆霜等； ④此外，南通蛇类治疗研究所还将硒应用于局部抗菌剂、抗细菌药中
雅培制药公司(美国)	55	1986—2018	①关注代谢性疾病硒治疗(15 件)、抗肿瘤硒治疗(9 件)，将硒作为营养素添加到产品中； ②在代谢性疾病方面，关注治疗代谢疾病的营养物、减食欲剂。核心技术涉及糖尿病患者的营养棒、厌食症的脂肪酸混合物、减轻腹泻的肠内配方核糖核苷酸、减少糖尿病患者的餐后血糖反应的双组分碳水化合物混合物，这些产品中添加硒等矿物质和维生素； ③在抗肿瘤方面，核心技术包括 B -羟基-B-甲基丁酸盐在调节 1-型和 2-型细胞因子生成失衡中的应用、改善妇女的乳房健康和治疗纤维囊性乳腺疾病、治疗以细胞凋亡功能障碍和抗凋亡 Bcl-2 蛋白过量表达为特征的疾病的组合物，添加 N-乙酰硒代半胱氨酸、硒酸钠等； ④此外，雅培制药公司还关注抗感染药
加利福尼亚大学(美国)	44	1972—2019	①关注抗肿瘤硒治疗(8 件)，并布局神经系统硒治疗(5 件)； ②在硒治疗方面，核心技术涉及原纤维聚集体的构象表位的新组合物，硒是组成组合物的载体的多种材料中的一种。除了药物外，加利福尼亚大学还开发了检测癌细胞及其药物的探针，纳米颗粒中含有硒的化合物； ③涉及包含原纤维聚集体的构象表位的新组合物、减轻玻璃疣或玻璃疣样沉积物。加利福尼亚大学还开发出可用于产生神经胶质细胞的新分化细胞群，细胞在含有甲状腺激素和硒的培养基中培养
暨南大学(中国)	34	2005—2018	①主要布局抗肿瘤硒治疗(20 件)、代谢性疾病硒治疗(7 件)； ②在抗肿瘤方面，核心技术包括纳米硒在抗肿瘤药物载体中的应用、硒化琼枝麒麟菜多糖的制备、液相氨基酸偶合的纳米单质硒的制备、活性蛋白复合型纳米硒的制备等、纳米硒-金属有机骨架化合物负载 siRNA。此外，还研究了二-邻菲罗啉-1,10-菲罗啉硒二唑合钌配合物，可以作为识别肿瘤细胞的荧光探针； ③在代谢性疾病方面，关注治疗高血糖症的药物。核心技术涉及吡嗪类衍生物，涉及活性二氧化硒将吡嗪的起始化合物氧化为醛
Immunomedics 公司(美国)	28	1999—2019	①主要布局抗肿瘤硒治疗(14 件)、免疫性疾病硒治疗(9 件)； ②在抗肿瘤方面，布局抗肿瘤药，特别关注治疗白血病的抗肿瘤药。核心技术包括可用于六价 DNL 复合物的融合蛋白、用于靶向癌症治疗的缀合至抗体的高效 2-吡咯啉多柔比星的前药形式、递送核酸酶诊断剂或治疗剂、新型人源化抗人白细胞抗原-DR 抗体、含抗 Trop-2 抗体或其抗原结合片段的抗体-药物偶联物等； ③在免疫性疾病方面，关注免疫调节剂和免疫抑制剂。核心技术包括 P2PDOX-肽或 ADC 缀合物用于治疗多种疾病，可用于自身免疫疾病
德克萨斯大学(美国)	26	1998—2019	①主要布局抗肿瘤硒治疗(11 件)； ②在抗肿瘤方面，核心技术包括治疗剂分配到局部区域，可用于肿瘤的基因治疗，涉及硒酵母；治疗癌症的化合物、双重显像和放射化疗的缀合物
希望医药公司(美国)	19	2009—2019	①核心技术为含有碳酸钠或抗结块剂的亚硝酸钠，以及新型药物级五水硫代硫酸钠，可用于处理心血管疾病、氰化物中毒等
Sirtris 制药公司(美国)	13	2005—2015	①在抗肿瘤方面，特别关注治疗转移瘤的抗肿瘤药。核心技术包括稠合杂环衍生物、sirtuin 活化化合物、咪唑(2,1-b)噻唑衍生物、N-苯基苯甲酰胺衍生物、苯并咪唑衍生物、喹啉衍生物、恶唑并吡啶衍生物、苯并噻唑和噻唑并吡啶衍生物的组合物等多种物质。这些药物除了可用于治疗癌症，还可用于胰岛素抵抗、代谢综合征、心血管疾病、关节炎、高血压和失血性休克等多种疾病。其中，硒作为多种营养物质中的一种，参与疾病的治疗
深圳福山生物科技有限公司(中国)	11	2012—2017	①主要布局抗肿瘤硒治疗(10 件)，开发多种治疗肿瘤的含硒化合物； ②核心技术包括磷酸硒盐复合物、含硒化合物的胆碱盐、Ar1-A-C(M)-Se-Ar2 含硒有机化合物、含硒化合物的虫草素盐等

国外主要机构有雀巢公司、纽迪希亚公司、雅培制药公司、加利福尼亚大学、Immunomedics 公司、德克萨斯大学、希望医药公司、Sirtris 制药公司等。雀巢公司布局代谢性疾病、消化系统疾病，纽迪希亚公司布局神经系统疾病、代谢性疾病，雅培制药公司布局代谢性疾病、抗肿瘤，这些公司将硒添加到营养组合物中。加利福尼亚大学、Immunomedics 公司、德克萨斯大学等美国机构重视抗肿瘤领域，重点研发硒化合物抗肿瘤物质。

国内主要机构有南通蛇类治疗研究所、暨南大学、深圳福山生物科技有限公司等。北京冠五洲生物科学研究院、苏州知微堂生物科技有限公司、北京利千秋科技发展有限公司等机构在 2008 年前后申请了较多专利，但基本都为无效专利。暨南大学、深圳福山生物科技有限公司主要布局抗肿瘤硒治疗，在抗肿瘤硒化合物、纳米硒的制备和应用上积极布局。

4 小结与展望

近年来，硒医药的研发越来越受到关注，专利数量总体上呈现增长态势，涉及代谢性疾病、神经系统疾病、抗肿瘤、消化系统疾病、心血管疾病、抗感染、免疫性疾病等。国外主要机构的技术布局各有侧重，例如雅培制药公司、加利福尼亚大学、西门子公司、Immunomedics 公司等国外主要机构关注抗肿瘤的药物，雀巢公司关注代谢性疾病的药物、消化系统疾病的药物，纽迪希亚公司关注神经系统的药物、代谢性疾病的药物。国内主要机构是近年来推动专利增长的重要力量，较多关注抗肿瘤硒治疗、代谢性疾病硒治疗，但专利布局较窄、保护力度较弱。

硒化合物作为抗癌剂具有巨大潜力，是当前的研发热点，国外主要机构已重点布局，中国相关机构应积极开发新的靶向肿瘤的硒化合物，进一步推进生化、生理、临床及机理研究；硒在心血管疾病方面具有一定的应用潜力，国内外机构已开展较多学术研究，但相关专利布局还较少，需要进一步深入开展应用研究；中国无效专利比例较高，硒添加到食品中发挥医药作用的专利较多，硒医药技术专利的质量亟需提高。

REFERENCES

[1] LAU A T Y, TAN H W, XU Y M. Epigenetic effects of dietary trace elements[J]. Curr Pharmacol Rep, 2017, 3(5): 232-241.

[2] PAN L B, FAN H Z, JIANG J D, et al. Advance in the *in vivo* metabolism and the biological effects of selenium[J]. Acta Pharm Sin(药学学报), 2017, 52(12): 1849-1858.

[3] STADTMAN T C. Selenoproteins: tracing the role of a trace element in protein function[J]. PLoS Biol, 2005, 3(12): e421. Doi:10.1371/journal.pbio.0030421.

[4] BROWN K M, ARTHUR J R. Selenium, selenoproteins and human health: A review[J]. Public Heal Nutr, 2001, 4(2b): 593-599.

[5] SCHWEIZER U, DEHINA N, SCHOMBURG L. Disorders of selenium metabolism and selenoprotein function[J]. Curr Opin Pediatr, 2011, 23(4): 429-435.

[6] TURANOV A A, SHCHEDRINA V A, EVERLEY R A, et al. Selenoprotein S is involved in maintenance and transport of multiprotein complexes[J]. Biochem J, 2014, 462(3): 555-565.

[7] MOUSA R, NOTIS DARDASHTI R, METANIS N. Selenium and selenocysteine in protein chemistry[J]. Angewandte Chemie Int Ed, 2017, 56(50): 15818-15827.

[8] KOHLER L N, FLOREA A, KELLEY C P, et al. Higher plasma selenium concentrations are associated with increased odds of prevalent type 2 diabetes[J]. J Nutr, 2018, 148(8): 1333-1340.

[9] FOROOTANFAR H, ADELI-SARDOU M, NIKKHOO M, et al. Antioxidant and cytotoxic effect of biologically synthesized selenium nanoparticles in comparison to selenium dioxide[J]. J Trace Elem Med Biol, 2014, 28(1): 75-79.

[10] XIAO Y D, HUANG Q L, ZHENG Z M, et al. Construction of a *Cordyceps sinensis* exopolysaccharide-conjugated selenium nanoparticles and enhancement of their antioxidant activities [J]. Int J Biol Macromol, 2017(99): 483-491.

[11] CASARIL A M, IGNASIAK M T, CHUANG C Y, et al. Selenium-containing indolyl compounds: Kinetics of reaction with inflammation-associated oxidants and protective effect against oxidation of extracellular matrix proteins[J]. Free Radic Biol Med, 2017(113): 395-405.

[12] WU Q, RAYMAN M P, LV H, et al. Low population selenium status is associated with increased prevalence of thyroid disease[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(11): 4037-4047.

[13] NARAYAN V, RAVINDRA K C, LIAO C, et al. Epigenetic regulation of inflammatory gene expression in macrophages by selenium[J]. J Nutr Biochem, 2015, 26(2): 138-145.

[14] WU F F, CAO W, XU H P, et al. Treatment with a selenium-platinum compound induced T-cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma cells apoptosis through the mitochondrial signaling pathway[J]. Oncol Lett, 2017, 13(3): 1702-1710.

[15] VARIKASUVU S R, PRASAD V S, KOTHAPALLI J, et al. Brain selenium in Alzheimer's disease (BRAIN SEAD study): A systematic review and meta-analysis[J]. Biol Trace Elem Res, 2019, 189(2): 361-369.

[16] JIN N, ZHU H Z, LIANG X, et al. Sodium selenate activated Wnt/β-catenin signaling and repressed amyloid-β formation in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. Exp Neurol, 2017(297): 36-49.

[17] SKRÖDER H, KIPPLER M, TOFAIL F, et al. Early-life selenium status and cognitive function at 5 and 10 years of age

in Bangladeshi children[J]. Environ Heal Perspect, 2017, 125(11): 117003.
[18] AHSAN U, KAMRAN Z, RAZA I, et al. Role of selenium in male reproduction: A review[J]. Animal Reprod Sci, 2014, 146(1/2): 55-62.
[19] RIAZ M, MAHMOOD Z, SHAHID M, et al. Impact of reactive oxygen species on antioxidant capacity of male reproductive system[J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2016, 29(3): 421-425.
[20] BROWN K M, ARTHUR J R. Selenium, selenoproteins and human health: A review[J]. Public Heal Nutr, 2001, 4(2b): 593-599.
[21] VINCETI M, FILIPPINI T, CILLONI S, et al. Health risk assessment of environmental selenium: Emerging evidence and challenges[J]. Mol Med Rep, 2017, 15(5): 3323-3335.
[22] JABLONSKA E, VINCETI M. Selenium and human health: Witnessing a copernican revolution?[J]. J Environ Sci Heal Part C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev, 2015, 33(3): 328-368.
[23] 杨光圻. 微量元素硒的人体需要量和安全摄入量范围[J]. 生理科学进展, 1992, 23(2): 184-186.
[24] 杨光圻, 周瑞华, 荫士安, 等. 我国人民硒需要量的研究——一、生理需要量、最低需要量和最低供给量标准[J]. 卫生研究, 1985(5):26-30.
[25] MACFARQUHAR J K. Acute selenium toxicity associated with a dietary supplement[J]. Arch Intern Med, 2010, 170(3): 256.
[26] OTTEN J J, HELLWIG J P, MEYERS L D. Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements[M]. Washington, D. C. : National Academies Press, 2006.
[27] EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies. Scientific opinion on dietary reference values for selenium[J]. EFSA J, 2014, 12(10): 3846.
[28] Joint Food Safety and Standards Group. Food Surveillance Information Sheet No. 126[DB]. Joint Food Safety and Standards Group; Ministry of Agriculture, Fisheries, and Food: London, UK, 1997: 58.
[29] Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds, Subcommittee on Upper Reference Levels of Nutrients, Subcommittee on Interpretation and Uses of Dietary Reference Intakes, et al. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids[M]. Washington, D.C.: National Academies Press, 2000.
[30] GRANGE R L, ZIOGAS J, ANGUS J A, et al. Selenofonsartan analogues: Novel selenium-containing antihypertensive compounds[J]. Tetrahedron Lett, 2007, 48(36): 6301-6303.
[31] TAN Q, LI J, YIN H W, et al. Augmented antitumor effects of combination therapy of cisplatin with ethaselen as a novel thioredoxin reductase inhibitor on human A549 cell *in vivo*[J]. Investig New Drugs, 2010, 28(3): 205-215.
[32] 周鹏, 仇佩虹, 陈翔. 有机硒药物研究进展[J]. 医药导报, 2008, 27(9): 1086-1089.
[33] TAN H, MO H Y, LAU A, et al. Selenium species: Current status and potentials in cancer prevention and therapy[J]. Int J Mol Sci, 2018, 20(1): 75.
[34] VINCETI M, ROVESTI S, BERGOMI M, et al. The epidemiology of selenium and human cancer[J]. Tumori, 2000, 86(2): 105-118.
[35] NILSONNE G, OLM E, SZULKIN A, et al. Phenotype-dependent apoptosis signalling in mesothelioma cells after selenite exposure[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2009(28): 92.
[36] MISRA S, BOYLAN M, SELVAM A, et al. Redox-active selenium compounds: From toxicity and cell death to cancer treatment[J]. Nutrients, 2015, 7(5): 3536-3556.
[37] GHOSE A, FLEMING J, EL-BAYOUMY K, et al. Enhanced sensitivity of human oral carcinomas to induction of apoptosis by selenium compounds: involvement of mitogen-activated protein kinase and Fas pathways[J]. Cancer Res, 2001, 61(20): 7479-7487.
[38] PARNHAM M J, SIES H. The early research and development of ebselen[J]. Biochem Pharmacol, 2013, 86(9): 1248-1253.
[39] MAY S W, POLLOCK S H. Selenium-based antihypertensives [J]. Drugs, 1998, 56(6): 959-964.
[40] CORCORAN N M, MARTIN D, HUTTER-PAIER B, et al. Sodium selenate specifically activates PP2A phosphatase, dephosphorylates tau and reverses memory deficits in an Alzheimer's disease model[J]. J Clin Neurosci, 2010, 17(8): 1025-1033.
[41] MAATEN L V D, HINTON G. Visualizing data using t-SNE [J]. J Mach Learn Res, 2008, 9(2605): 2579-2605.
[42] PEZZOTTI N, LELIEVELDT B P F, VAN DER MAATEN L, et al. Approximated and user steerable tSNE for progressive visual analytics[J]. IEEE Trans Visual Comput Graphics, 2017, 23(7): 1739-1752.
[43] YAO C Q, DU Y P. Research on the dimension reduction technique in patent text clustering[J]. J China Soc Sci Andtechnical Inf(情报学报), 2014, 33(5): 491-497.

收稿日期：2020-01-09
(本文责编：曹粤峰)