微生物学通报

Microbiology China

tongbao@im.ac.cn http://journals.im.ac.cn/wswxtbcn

研究报告



Jun. 20, 2019, 46(6): 1470-1484

DOI: 10.13344/j.microbiol.china.180510

基于国际专利数据的真菌黑色素创新发展趋势分析

侯若琳¹ 王丹亭² 刘鑫¹ 麦梦贤² 吴小平^{2,3} 林文雄² 郑明锋^{*1} 傅俊生^{*2}

- 1 福建农林大学食品科学学院 福建 福州 350002
- 2 福建农林大学生命科学学院 福建 福州 350002
- 3 福建农林大学菌物研究中心 福建 福州 350002

摘 要:【背景】黑色素具有抗肿瘤、抗辐射等多种生物活性,在生产和生活中具有巨大的应用潜力,通过真菌生产是获取黑色素的一条重要途径,它与动植物相比具有更短的生产周期和更高的产量,并且易于实现商业应用。【目的】揭示真菌黑色素的生产及应用发展情况和创新趋势,为致力于真菌黑色素产业的科研人员和企业提供参考。【方法】基于 IncoPat 科技创新情报平台,通过对全球真菌黑色素相关专利进行检索统计,从专利涉及的菌株、专利技术构成、申请人专利价值等多维度对真菌黑色素相关专利进行深入分析。【结果】真菌黑色素在生产制备领域申请专利数量最多(50.56%),作为化工染料和化妆品原料应用的专利申请数量最少(13.48%),涉及的真菌菌属主要有层孔菌属、短梗霉属、木耳属、纤孔菌属、粒毛盘菌属、灵芝属和曲霉属。目前真菌黑色素专利技术申请的热点领域主要在C12(微生物发酵、培养基、突变或遗传工程)类和 A61(医学)类,并且在未来一段时间内,C12和 A61将继续作为热点技术申请领域。中国申请的真菌黑色素专利数量最多,但拥有的高价值专利比例较低,较国外仍具有一定差距。【结论】我国科研人员需要加强在医药和化工领域核心专利技术的创新应用与海外布局,增强与企业的合作研发和技术转移,以抢占真菌黑色素在这些领域的应用市场,并推动真菌黑色素相关专利向高质量发展。

关键词: 国际专利, IncoPat, 真菌, 黑色素, 发展趋势

Foundation items: National Key Research and Development Program of China (2018YFD0400200); National Natural Science Foundation of China (81503187); Fund for the Construction of Modern Seed Industry Engineering Research Institute of Fujian Agriculture and Forestry University

Received: 03-07-2018; Accepted: 19-11-2018; Published online: 10-12-2018

基金项目: 国家重点研发计划(2018YFD0400200); 国家自然科学基金(81503187); 福建农林大学现代种业工程研究院 建设经费

*通信作者: 郑明锋: Tel: 0591-83789348; E-mail: vanzheng@163.com

傅俊生: Tel: 0591-83789367; E-mail: fujunsheng81@163.com

收稿日期: 2018-07-03; 接受日期: 2018-11-19; 网络首发日期: 2018-12-10

^{*}Corresponding authors: ZHENG Ming-Feng: Tel: 86-591-83789348; E-mail: vanzheng@163.com FU Jun-Sheng: Tel: 86-591-83789367; E-mail: fujunsheng81@163.com

Analysis of innovation trend of fungal melanin based on international patent data

HOU Ruo-Lin¹ WANG Dan-Ting² LIU Xin¹ MAI Meng-Xian² WU Xiao-Ping^{2,3} LIN Wen-Xiong² ZHENG Ming-Feng^{*1} FU Jun-Sheng^{*2}

- 1 College of Food Science, Fujian Agriculture and Forestry University, Fuzhou, Fujian 350002, China
- 2 College of Life Science, Fujian Agriculture and Forestry University, Fuzhou, Fujian 350002, China
- 3 Mycological Research Center, Fujian Agricultural and Forestry University, Fuzhou, Fujian 350002, China

Abstract: [Background] Melanin has many biological activities such as anti-tumor and anti-radiation, which make it of great application potential in production and life. Fungi is an important source of melanin, and it has shorter production cycle and higher yield compared with animals and plants, which make it easy to achieve commercial application. [Objective] The application, development and innovation trend of fungal melanin were revealed to provide references for researchers and enterprises that dedicated to fungal melanin industry. [Methods] Based on IncoPat scientific and technological innovation platform, we searched and counted the related patents of fungal melanin around the world, and made comprehend analyses of them from the aspects of involved strains, the composition of patent technology, and patent values of the applicants. [Results] The results of analysis showed that the number of patent applications for production and preparation was the largest in the field of fungal melanin (50.56%), while the number of applications as chemical dyes and cosmetics was smallest (13.48%). The main strains involved the following genus: Fomes, Aureobasidium, Auricularia, Inonotus, Lachnum, Ganoderma and Aspergillus. At present, the hot technical fields of patent applications of fungal melanin are mainly C12 (microbial fermentation; medium; mutations or genetic engineering) and A61 (medicine), and we predict that both of them will continue to be hot fields of technical applications for quite a while to come; China has the largest number of fungal melanin patents, but the percentage of high-value patents was relatively low, and there is still a certain gap compared with foreign countries. [Conclusion] Chinese researchers need to enhance creative application and overseas layout of core patent technologies in medicine and chemical industry, strengthen cooperative research with enterprises and technology transfer, in order to seize the application market of fungal melanin in these fields, and promote the development of fungal melanin related patents related to a higher quality.

Keywords: International patent, IncoPat, Fungi, Melanin, Development trend

黑色素是广泛存在于自然界中的一类色素,是目前已知生物色素中含量最多、分布最广的一类色素^[1]。天然黑色素是由酚或吲哚类化合物氧化聚合形成的非均质高分子量化合物^[2],主要包括 3 类: (1) 真黑色素,一般不含硫元素,且颜色一般为深黑; (2) 棕黑色素,含有硫元素,颜色一般较真黑色素浅,偏向于棕黑色、黄棕色、棕色; (3) 异黑色素,呈棕色、黑色或黄色,主要存在于植物体中^[3-6]。已有研究证实,黑色素具有良好抗菌^[7]、抗辐射^[8]、抗肿瘤^[9]等生物活性,而这些活性使黑色素在生产和生活中具有巨大的应用潜力和价值。

真菌是获取黑色素的一条重要途径,由于真菌可以迅速和大量地繁殖,它与植物和动物相比,具

有更短的生产周期和更高的产量,并且所生产的黑色素性质更加均一,易于实现产业化^[10-12]。

专利文献是科学研究、技术发展和商业经济最为重要的信息来源,据统计全球有超过 80%的技术信息会在专利文献中展现,并且通常不会在其它地方出现^[13]。专利文献中蕴含着丰富的技术、法律和经济信息,是一种非常重要的战略资源,对专利信息的有效利用不仅可以使科学研究人员和生产经营者掌握最前沿的技术发展趋势、市场机会和可能的法律风险,而且还能为产业发展政策的制定提供可靠的依据^[14]。因此本文旨在通过专利分析,揭示真菌黑色素领域当前的专利活动特点,为我国在该领域的科技创新和产业化提供参考。

1 研究方法

本文使用 IncoPat 专利检索系统。该系统数据 包含来自美国、日本、韩国、俄罗斯和欧洲等112个 国家组织或地区的专利, 其专利总量已超过 1.24 亿 件,涵盖了申请国家、申请人、专利号、专利类别、 专利状态和诉讼状态等数据。IncoPat 系统全球专利 信息每周更新 4 次, 并基于大数据对专利进行了深 度整合。这些专利数据可以帮助人们了解相关技术 市场分布,掌握行业竞争态势,指导技术研发创新, 制定自身经营策略和规避专利侵权风险。IncoPat 独创的合享价值度是专利价值评判的综合指标,主 要通过技术稳定性、技术先进性和保护范围三大指 标综合计算得出, 衡量的具体指标涵盖了专利法律 状态、诉讼行为、质押行为、复审请求、无效请求、 同组专利数、被引证数、许可转让行为、研发人数、 权利要求数、专利有效期和专利年龄等, 能够较为 全面地对专利质量进行评价。因此, IncoPat 系统在 专利统计领域得到了广泛使用[14-16]。

专利检索中常采用《国际专利分类表》(International Patent Classification, IPC, http://www.sipo.gov.cn/wxfw/zlwxxxggfw/zsyd/bzyfl/gjzlfl/201608/t2016083 1_1289458.html)分类号对专利进行检索,但由于真菌在《国际专利分类表》的分类中不构成单独分类,因此本文采用检索式检索。在 IncoPat 高级检索栏下的指令检索中,构建检索式并不断修正,将检索结果依次添加入库,比较检索结果是否有增加,以最大限度提高黑色素相关专利的查全率,最后确定采用以下 2 个检索式(检索日期截止到 2018 年 3 月 30 日):

- (1) TIAB=(真菌 OR fungi OR fungus OR 蘑菇 OR mushroom OR 霉菌 OR mould OR mold OR 酵母 OR yeast OR 菌丝 OR hypha* OR mycelium) AND TIAB=(黑色素 OR *melanin);
- (2) TIAB=(*耳 OR *芝 OR *霉 OR *蘑 OR * 菇 OR *菌 NOT 细菌) AND TIAB=(黑色素 OR *melanin)。

合并检索结果,去除重复专利,共检索到专利 1909件。经人工反复阅读检验筛选,排除无关结 果后,得到真菌黑色素相关专利共154件,合并同 族后共89件。

2 结果与讨论

2.1 统计归类

对筛选后得到的专利文献进行人工标引,按照应用前景划分,可将真菌黑色素专利文献主要划分为生产制备、化工原料和食品医药这 3 个方面。其中,在黑色素生产制备领域申请的专利数量最多,达到 45 件,主要涉及提取工艺方法、培养基配方的设计、高产菌株培育、黑色素改性等方面;将其应用于食品医药领域研究的专利数量次之,有32 件,主要涉及食品添加剂、着色剂等方面,在生物活性上具有增加免疫力、降血脂、抗肾衰、抗肿瘤、促进愈合、杀菌抗病毒等作用;将黑色素作为化工原料应用的专利数量较少,共 12 件,主要涉及染色剂和化妆品。研究应用的真菌菌属主要有层孔菌属、短梗霉属、木耳属、纤孔菌属、粒毛盘菌属、灵芝属和曲霉属(表 1)。

在黑色素生产制备领域申请的专利数量所占 比例最大,而其中出芽短梗霉在这方面的相关专利 数量和类型最多,最具代表性,为了更好地了解真 菌黑色素相关专利的技术内涵,本文以出芽短梗霉 的黑色素生产制备相关专利为例, 具体分析了这些 专利的技术特点(表 2)。从表 2 中可以得知, 出芽短 梗霉在黑色素生产制备领域相关的专利可以细分 为发酵培养基优化、高产菌株培育、黑色素体外生 物合成、黑色素提取、与其他活性物质联产和黑色 素改性等方面。其中值得关注的是: (1) 在发酵培 养基优化方面, 主要是通过优化发酵培养基的组分, 以提高菌株黑色素发酵产量,较为特殊的是在专利 CN102517336A 中添加了适量非营养物质 H₂O₂, 菌 株为避免受到氧化应激伤害,会通过合成大量黑色 素来保护自身,这为胁迫诱导其它菌株增产黑色素 提供了一个新思路; (2) 在高产菌株培育方面,

表1 真菌黑色素专利涉及的主要菌株及其技术应用 Table 1 Main fungal strains involved in fungal melanin patents and their technical application

菌株	生产制备 化工原料	化工原料	食品医药
Strains	Production preparation	Chemical raw materials	Food and medicine
木蹄层孔菌	-	1. 化妆品配料	1. 医药材料类 Medical materials
Fomes fomentarius		Cosmetic ingredients: E202015008216U1, DE202007008295U1 2. 中空纤维反应器	 中空纤维材料,免疫保健促愈合 Hollow fiber material, health promotional or curative: DE202015008104U1, DE202014006763U1, E202006011650U1, DE202014003607U1 CGM 医用织物 CGM medical textile: DE202006018367U1
		Hollow fiber reactor: DE202006019633U1	(3) CGM 卫生制品 CGM sanitary article: DE202007013650U1 2. 抗菌抗病毒剂 Antiseptic and antiviral agents
			(1) CGM 抗白色念珠菌剂 CGM anti-Candida complex: DE202007005522U1(2) 干燥喷雾,杀足部真菌同时修复受感染的区域 Dry spray for fighting against
			toot tungus and simultaneous recovery of infected areas: DE202006009610U1 (3) 杀菌创伤药 Sterilized wound medicine: DE202006003249U1 3. 植物药类 Plant medicine
			(1) 植物抗真菌, 刺激生长, 提高天气相关抗性 Plant antifungal, stimulating
			growth of seeds and increasing resistance against weather-related stress: DE202006009259U1
			(2) 植物抗真菌,增加环境耐受力 Plant Antifungal and increased resistance to weather-induced stress: DE202006009258U1. DE202006009258U1
出芽短梗霉	1. 高产快产液态培养基 Liquid fermentation medium to raise 染发剂	染发剂	乌骨鸡饲料添加剂,提高黑色素含量和抗病力 Feed additive for feeding
Aureobasidium pullulans	melanin yield and shorten fermentation period: CN102517335A, CN102517336A, CN102492630A 2. 普鲁兰多糖与黑色素联产培养方法 Method for co-producing	Hair dye: CN107280995A	black-bone chicken to increase the internal melanin content and the disease resistance: CN103519024A
	pullulan polysaccharide and melanin: CN102492752A 3. 黑色素提取方法 Extraction method for melanin: CN102732048A, CN102517335A, CN102517336A 4. 利用聚酮合成酶基因体外合成黑色素 Polyketide synthase		
	gene used for synthesizing melanin <i>in vitro</i> : CN106701800A 5. 新菌种 New strain: CN103320332A, CN102492630A,		
	CN105154341A 6. 政性为水溶性黑色素 Modified into a water-soluble		
南极黑酵母		ı	1. 非接触式针灸装置,增强镇痛效果 Noncontact means for the acupuncture
Antarctic black yeast			therapy to enhance analgetic effect: RU2116078C1, RU2116077C1 2. 清除自由基 Free radicals: RU2116036C1, RU2116037C1
			3. 抗肿瘤 Antitumor: WO9734010A1, WO9734011A1 (待塗)

		(续表1)
黑木耳	1. 高产快产液体培养基 Liquid fermentation medium to raise -	1. 提高豆奶抗氧化活性的方法 A method for improving antioxidant activity
Auricularia	melanin yield and shorten fermentation period:	of soymilk: CN106954678A
	2. 菌丝培养液配方 Black fungus mycelium broth:	CN103494046A
	CN103494046A 3. 木耳多糖和黑色素的联产培养基 Method for	
	melanin: CN106916861A 4. 提取纯化 Extraction and purification: CN104382953A,	
	CN106916861A	
桦褐孔菌	1. 液态培养基 Liquid medium: CN107058395A, UA82960C2 -	抗病毒 Antiviral means on the basis of melanin: RU2011127305A
Inonotus	2. 提取纯化 Extraction and purification: CN107058395A,	
obliquus	RU2618398C1, RU2618397C1, RU2597160C1	
	3. 菌丝体培养方法 A method for mass production of Chaga	
	(Inonotus obliquus) mycelium: KR100787170B1	
粒毛盘菌属	1. 新菌株应用 Application of a new strain: CN102199545A 护发染发剂	1. 降血脂 Reducing blood fat: CN107569520A
菌株	2. 高产快产液态培养基和沉淀(提取)剂 Liquid fermentation Hair-care dye:	2. 抗肾衰 Anti-renal-failure function: CN106389482A
Lachnum sp.	medium to raise melanin yield and shorten fermentation period, CN102166180A	3. 提高免疫 Raising immunity: CN105168264A
	and precipitating agent: CN102199545A, CN101671632A	4. 抑肝癌 Inhibiting liver cancer: CN103720722A
	3. 改性为水溶性黑色素 Modified into a water-soluble	5. 抗炎保肝 Preparing anti-inflammatory and liver protective drugs:
	melanin: CN105168264A, CN103720722A, CN104069133A, CN102746705A	CN106924297A
# # # #		6. 准排箱 Preparing lead-removing promoting medicines: CN104069155A
灵芝属菌株	1. 异黑色素提取(可用于防治糖尿病) Method for extraction -	ı
Ganoderma sp.	Ganoderma sp. of ganoderma lucidum allpmelanin (It can be used for the prevention and treatment of diabetes): CN102485235A 2. 松杉灵芝变种提取物组合(可制备食品、化妆品,治疗	
	NF-kB-依赖性疾病) Compositions comprising biomass or	
	extract of Ganoderma Isugae var (It can be used for the	
	preparation of food, cosmetics, and the treatment of NE-re-dependent diseases): WO2009017462A3	
曲霉属菌株	1. 高产构巢曲霉属菌株 Strain of micromycetes Aspergillus 纤维染色法	I
Aspergillus sp.	carbonarius: RU2067996C1 p 政行務監禁日教会 / 膨丹流石体 生产單位表前体 The IP090R7977A	
	tyrosinase gene incorporated into the year chromosome to	
	produce melanin precursor: JP2011045301A	

Table 2 Analysis of patents related to the production and preparation of melanin from Aureobasidium pullulans 出芽短梗霉的黑色素生产制备相关专利分析 表 2

专利公开号	专利技术特点	专利技术構涂	专利技术优势
Patent open number	Patent open number Patent technology characteristics	Patent 1	Patent technology advantage
CN102517335A	高产快产黑色素	优化发酵培养基组分,得到适合菌株发酵生产黑色素的	黑色素产量由 4.98 g/L 提高到 10.74 g/L, 发酵周期由 7 d 缩短为
	Raise melanin yield and shorten	养成分 Semmantation madium commonants ware continuized to	3 d The majorin viald inmeged from 1 08 mlt to 10 71 mlt and the
CN1100517226A	remination period 百字杆公图 6 表	1	The meaning year increased from 4.70 gr to 10.71 gr, and increased from 7 d to 3 d for the former and the shortened from 7 d to 3 d for 4 d for 10 f
CN10221/330A	同) 医) 無巴系 Raise melanin yield and shorten	10000000000000000000000000000000000000	
	rermentation period		The melanin yield increased from 2.47 g/L to 12.86 g/L, and the fermentation period was shortened from 7 d to 3 d
CN102492630A	高产系变菌株及培养 High-yield mutant strain and its	特性进	菌株 CGMCC 3337 与常规短梗霉黑色素生产菌相比,其发酵黑色素产量更高,周期更短
	culture		The production of melanin by strain CGMCC 3337 was higher and the production period was shorter than that by conventional melanin
CN103320332A	耐辐射菌株及黑色素特性 Radiation-tolerant strain and its characteristics	investigated 对筛选得到的耐辐射菌株基本生物学特性进行了描述, 并探究了该菌株所生产的黑色素稳定性和提取工艺 The basic biological characteristics of the selected	producing strain of Aureobasidium pullulans 菌株 CGMCC 7652 在生长过程中可大量产生黑色素,并且所生产 的黑色素在高温和强光下具有良好的稳定性,尤其具有较强抗紫 外特性
		rant strain were described, and the stability n process of melanin produced by the strain	The strain CGMCC 7652 could produce a large amount of melanin during the growth process, and the melanin has good stability in high
CN105154341A	耐辐射菌株及黑色素活性 Radiation-tolerant strain and its melanin activity	were studied 对筛选得到的耐辐射菌株基本生物学特性进行了描述, 并探究了黑色素的抗紫外辐射活性 The basic biological characteristics of radiation-tolerant strain was described, and the anti-ultraviolet activity of the	temperature and strong ngm, especianty strong resistance to untraviour 菌株 CGMCC 11275 具有较强的生长繁殖能力,遗传特性稳定,并 且所生产的黑色素可有效的提高其它菌株在紫外辐射下的存活率 The strain CGMCC 11275 has strong growth and reproduction ability, and stable genetic characteristics. The melanin produced by this strain
		melanin was studied	could effectively improve the survival rate of other strains under ultraviolet radiation
CN106701800A	体外合成黑色素 Synthesis of melanin <i>in vitro</i>	60 65	unavoict ramanom 液火男所达聚酮合成酶基因可用于体外合成黑色素,其体外反应 液中黑色素含量可达到 35.6 gL The notifications agains can be used to contracte melanin in
			The polyacone symmase gone can be used to symmetric metamin <i>in vitro</i> , and the content of melanin in the <i>in vitro</i> reaction liquid can reach 35.6 g/L
CN102492752A	与其他活性物质联产 Co-production with other active	兰多糖的高	实现了普鲁兰多糖和黑色素的联产, 使培养基底物得到充分利用, 提高了原料的利用率
CN102732048A	substances 黑色素提取 Melanin extraction	Efficient co-production of melanin and pullulan polysaccharide by stage temperature adjustment 采用酸法沉淀和醇法沉淀的提取方法 The extraction method of acid and alcohol precinitation	The co-production of pullulan and melanin was realized, the medium substrate was fully utilized, and the utilization rate of raw materials was improved 发酵液黑色素提取率提高至约15 g/L
CN107280995A	黑色素改性 Melanin modification	ble	to about 15 g/L 所得黑色素具有良好的水溶性,并在日照光、紫外光、高温、强 氧化剂环境下性质稳定,可用于制备生物染发剂
			The obtained melanin has good water solubility and is stable in sunlight, ultraviolet light, high temperature and strong oxidant. It can be used in the preparation of biological hair dye

可以通过特殊环境来诱导和筛选产活性黑色素的 菌株,并通过对目标菌株生物学特性的全面了解, 达到对该菌株的专利保护。在专利 CN105154341A 中,研究人员通过在辐射污染环境地表土壤中分 离、筛选、选育、驯化得到一株可以耐辐射的出芽 短梗霉,并发现该菌株所产黑色素可有效提高其它 菌株在紫外照射下的存活率; (3) 在黑色素体外生 物合成方面,可以通过寻找与黑色素合成有关的酶 和基因,利用基因工程技术,实现在体外快速大量 生产黑色素的目标。在专利 CN106701800A 中, 研 究人员构建了包含出芽短梗霉聚酮合成酶基因的 重组菌,利用重组菌生产聚酮合成酶,然后用于体 外合成黑色素,该研究结果为大量、快速、稳定地 获取黑色素提供了一条新途径; (4) 在与其他活性 物质联产方面,可以通过调节发酵过程条件来实现黑 色素与其他活性物质的联产。在专利 CN102492752A 中,研究人员通过阶段调温的方法实现了黑色素与 普鲁兰多糖的高效联产; (5) 在黑色素的改性和提 取方面,可以在充分了解目标菌株黑色素理化性质 的基础上,对目标菌株黑色素进行有效的改性和提 取。在专利 CN107280995A 中, 研究人员发现菌株 产生的黑色素不溶于水, 为了更好地实现其生产应 用,研究人员利用赖氨酸对黑色素进行修饰,实现 了黑色素的水溶性,并采用水溶性黑色素成功制备 了生物染发剂。

通过比较发酵培养基优化、高产菌株培育和黑色素体外生物合成这3个方面的出芽短梗霉黑色素相关专利,发现通过利用基因工程进行体外生物合成方面的技术可以较好地实现快速、大量生产黑色素的目标。在专利CN106701800A中就采用了该技术,利用体外生物合成技术后黑色素产量可高达35.6 g/L。此外,研究者们可以进一步通过黑色素与其它工业产品联产,或对黑色素进行修饰来提高真菌黑色素的应用和经济价值。

2.2 专利受理国家分布情况

专利受理国可以体现各国专利权人倾向于向 哪些国家或组织保护该发明,也反映了该发明未来 可能实施的国家或地区。真菌黑色素领域专利受理国分布情况如图 1 所示,中国、俄罗斯、德国、日本 4 国为真菌黑色素领域专利重点布局国家,4 个国家的专利数量占到了全球专利总量的 81%,其中中国的专利数量最多,占比达到 41%。

2.3 各国申请人专利布局

在专利申请过程中,通常申请者在本国申请专利比向国外申请专利更容易获批,因而仅凭单一专利数量难以准确判断不同国家的真实技术实力^[14]。因此,本文进一步对申请人国别和专利申请地区及组织进行分析。从图 2 可知,日本、美国、白俄罗斯和印度在其他国家和组织公开的专利数量较多,表明这些国家的申请者更倾向于在海外布局专利,特别是向发达国家或专利组织申请专利,以获得更大的市场和利润。中国和德国的专利受理数量和本国申请者申请数量大致相同,表明这两个国家的申请者在本国专利布局较多,海外专利布局意识较弱。总体来说,我国申请人数量最多,专利资源丰富,但在海外布局强度较低,这提示我们应加强海外专利布局,强化专利保护意识,注重开拓海外市场。

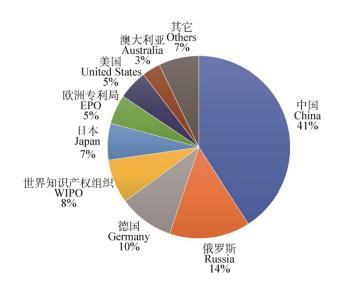


图 1 专利受理国家或组织分布
Figure 1 Distribution of patent accepting countries or organizations

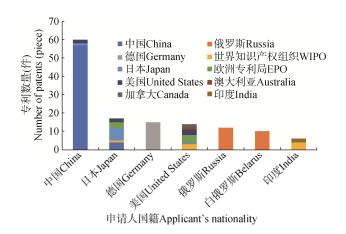


图 2 专利公开数量排名前 8 位国家的申请人专利布局 Figure 2 Patent layout of applicants in top 8 countries in respect of patent opened number

2.4 真菌黑色素专利申请趋势分析

采用气泡图来分析专利公开数量全球排名前 10 位国家及组织真菌黑色素专利的申请趋势,气泡大小代表申请专利数量的多少。在图 3 中,从专利申请的国家及组织来看,可以看出真菌黑色素专利在全球的布局情况,从各国专利申请的时间和数量上来看,可估计各国真菌黑色素产业的发展水平。日本最早于 1977 年申请了真菌黑色素的相关专利,但长时间来看,只进行了小规模的真菌黑色素相关专利的申请; 20 世纪 90 年代中期,俄罗斯学者对真菌黑色素进行了较为密集的研究,公开了 15 件专利; 2006 年,德国对真菌黑色素开展了一系列的研究,

公开了 15 件真菌黑色素相关专利; 2010 年开始, 中国掀起了真菌黑色素的研究热潮,其真菌黑色素 相关专利年申请数量在 2017 年达到峰值,说明中 国正在逐渐成为真菌黑色素研究的主力。从全球来 看,真菌黑色素相关研究起步较早,但专利数量并 不多。随着近些年对真菌黑色素研究的投入,其诸 多的应用潜力将被逐渐发掘。

2.5 专利 IPC 分析

2.5.1 专利技术构成

对全球真菌黑色素专利 IPC 构成进行分析,前 10 位的分布情况见表 3。从表 3 中可以看出,A61 类和 C12 类专利数量最多,是真菌黑色素专利申请的主要技术领域(一个专利可能有多个分类)。

2.5.2 专利技术申请趋势

为了了解真菌黑色素专利技术申请趋势,进一步分析各 IPC 小类的专利在各年份的申请数量。从图 4 可以看出, C12N、C12P 和 C12R 小类在 1996 年前属于主要专利技术申请领域,但专利申请数量不多,说明此时真菌黑色素的研究尚处于萌芽状态。 1996 年后, C12 类和 A61 类的研究逐渐兴起,成为两大热点技术申请领域。在 2014 年, A61K 小类方面的专利年申请数量达到最多,成为最热门技术申请领域,说明真菌黑色素在该领域得到了深入的发展。在 2015-2016 年,B01D 领域也涌现出相当数量的专利申请,说明近年来黑色素的分离制备技术

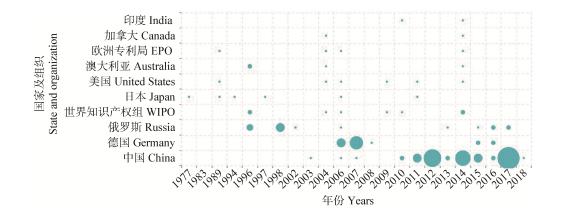


图 3 专利公开数量排名前 10 位国家及组织的真菌黑色素专利申请趋势 Figure 3 Patent application trend in top 10 countries and organizations in respect of opened patent number

表 3 真菌黑色素专利 IPC 分布情况

Table 3 IPC distribution of patents related to fungal melanin

IPC 小类 IPC small class	含义 Meaning	专利族数量 Number of patented families/pieces	占比 Proportion (%)
A61K	医用、牙科用的配制品	43	48.31
C12P	Medical and dental products 发酵或酶法合成目标化合物	40	44.94
C12R	Fermentation or use of enzymes to synthesize target compounds 与涉及微生物之 C12C 至 C12Q 小类相关的引得表	22	24.72
C12N	Indexing scheme associated with subclasses C12C-C12Q, relating to microorganisms 微生物或酶;其组合物;繁殖、保存微生物;变异或遗传工程;培养基	21	23.60
A61P	Microorganisms or enzymes; compositions thereof; reproduction, preserved microorganism; mutation or genetic engineering; culture medium 化合物或药物制剂的特定治疗活性	19	21.35
A61Q	Specific therapeutic activity of chemical compound or medicinal preparations 化妆品或类似梳妆用配制品的特定用途	12	13.48
C09B	Specific uses of cosmetics or similar toiletries 有机染料或用于制造染料的有关化合物;媒染剂	9	10.11
	Organic dyes or related compounds used in the manufacture of dyes; mordant		
A23L	食品、食品或非酒精饮料;它们的制备或加工;添加剂	6	6.74
B01D	Food, food or non-alcoholic beverages; preparation or process; additives 分离	5	5.62
A01N	Separate 杀生剂;害虫驱避剂或引诱剂;植物生长调节剂	5	5.62
	Biocides; insect repellents or attractants; plant growth regulators		

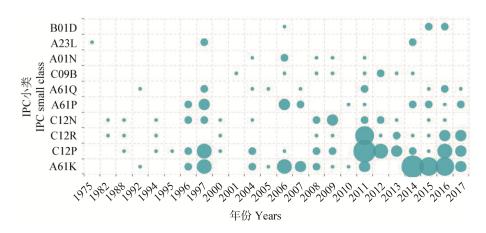


图 4 真菌黑色素专利技术申请趋势

Figure 4 Technology trend of patent application related to fungal melanin

水平得到了进一步提升。总体来说,真菌黑色素专利技术发展呈现多样化,其中 C12 类和 A61 类是目前真菌黑色素专利技术申请的热点领域,并且在未来一段时间内将继续作为热点技术申请领域。

2.5.3 全球真菌黑色素专利竞争态势

通过比较各国在不同 IPC 分类号下的专利数量,可以了解不同国家在真菌黑色素技术领域的发展态势。从图 5 中可知,中国、俄罗斯和德国是目

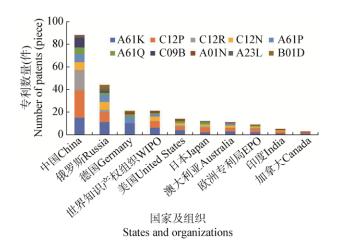


图 5 全球专利竞争态势

Figure 5 Global application situation of fungal melanin patents

前真菌黑色素相关专利申请数量排名前三的国家,这 3 个国家在 A61K 和 A61P 技术领域申请的专利数量相当,表明在该领域技术实力相当。值得注意的是,这三国在 A61K 和 A61P 技术方面申请的专利总量占全球在该领域专利数量的一半以上,说明在该研究方向上这三国是主力研发国家。在 C12P 和 C12N 技术领域,中国和俄罗斯专利申请量较多,是该研究领域的主力国家。在 C12R 和 C09B 技术领域,仅中国有较丰富的专利成果,而其他国家在该技术领域申请的专利数量极少。总体来说,C12P 和 C12R 是中国研究者最为热衷的专利技术申请领

域,并与其他国家在这方面拉开了差距,而这两个技术领域申请的黑色素专利主要是关于黑色素生产制备方面的技术。值得注意的是,中国在 A61K 和 A61Q 专利技术申请领域与其他国家相比只具有微弱的优势,中国的研究者们需要进一步加强在这两个专利技术领域的研究,拉开与其他国家在该技术领域的差距,以抢占真菌黑色素在医药和化妆品领域的应用市场,获取更大利润。

2.6 真菌黑色素专利申请人分析

2.6.1 申请人全球排名及申请趋势

如图 6 所示,从申请专利数量上来看,Ruehle Wilfried 和合肥工业大学申请的真菌黑色素相关专利数量最多。从申请时间来看(图 7),Ruehle Wilfried 属于爆发式研究,成果申请时间集中于 2006-2007 年。合肥工业大学属于持续型研究,在 2009-2017 年有较为稳定的专利申请量。1996 年,俄罗斯的 Ljakh Svetlana Pavlovna、Isaev Aleksej Grigor' Evich 和bulgak Maksim L' Vovich 三位申请者对真菌黑色素进行了短期集中的研究,在 2005 年后才逐步有其他国家的专利申请者跟进。2014 年,福建农林大学研究人员也开始参与该方面研究,并申请了相关专利。总体来说,国外申请人普遍起步较早,但研究不持续,我国对真菌黑色素的研究起步较晚,但经过多单位多年的研究,申请专利总量已达到全球最高。

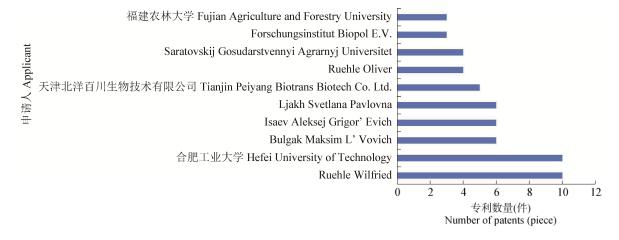


图 6 真菌黑色素专利数量排名前 10 位申请人及其专利数量

Figure 6 The ranking of the top 10 applicants for fungal melanin and their number of patents

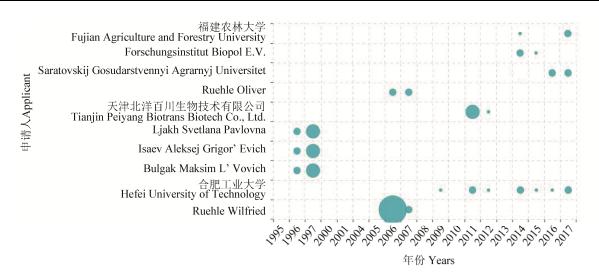


图 7 真菌黑色素专利数量排名前 10 位申请人的申请趋势

Figure 7 Application trend of applicants with top 10 total filings of fungal melanin patents

2.6.2 申请人专利价值

IncoPat 独创的合享价值度是专利价值评判的综合指标,主要通过技术稳定性、技术先进性和保护范围三大指标综合计算得出,衡量的具体指标涵盖了专利法律状态、诉讼行为、质押行为、复审请求、无效请求、同组专利数、被引证数、许可转让行为、研发人数、权利要求数、专利有效期和专利年龄等,能够较为全面地对专利质量进行评价。分

析结果如表 4 所示,三位俄罗斯研究者合作开发的 真菌黑色素专利价值度较高,其次是我国天津北洋 百川生物技术有限公司所申请的专利,其评分大于 9 分的专利有 2 件。合肥工业大学评分大于 9 分的 专利有 3 件,但总体加权平均分较低,表明高价值 专利占总量较少。将各申请人按加权平均分排序 后,可见 Bulgak Maksim L' Vovich、Isaev Aleksej Grigor' Evich、Ljakh Svetlana Pavlovna、天津北洋

表 4 全球前 10 申请人真菌黑色素相关专利价值评分统计

Table 4 Statistics of global patent value scores of top 10 applicants

申请人 Applicant					评分	Score	,				加权平均分
中间人 Applicant	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Weighted mean
Bulgak Maksim L' Vovich	_	_	-	-	-	-	-	3	3	-	8.50
Isaev Aleksej Grigor' Evich	_	_	-	-	-	_	-	3	3	-	8.50
Ljakh Svetlana Pavlovna	-	-	-	-	-	_	-	3	3	-	8.50
天津北洋百川生物技术有限公司	_	_	_	_	_	2.	1	_	2	_	7.40
Tianjin Peiyang Biotrans Biotech Co. Ltd.						2	1		2		7.40
Ruehle Wilfried	_	-	_	-	2	5	-	3	-	-	6.40
合肥工业大学	_	_	_	1	1	_	1	1	3	_	6.30
Hefei University of Technology					1		1	1	3		0.50
Ruehle Oliver	-	-	-	-	1	2	-	1	-	-	6.25
福建农林大学	_	_	_	2	_	_	1	_	_	_	5.00
Fujian Agriculture and Forestry University				2			1				3.00
Saratovskij Gosudarstvennyi Agrarnyj Universitet	-	-	3	-	-	-	1	-	-	-	4.00
Forschungsinstitut Biopol E.V.	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	3.00

注: -: 无数据.

Note: -: No data.

百川生物技术有限公司、合肥工业大学、Ruehle Wilfried 和 Ruehle Oliver 在真菌黑色素研发领域具有较强技术实力。整体来看,中国申请人拥有的高价值专利占专利总申请量比例较低,较国外仍具有一定差距。值得注意的是,应用价值高的专利常发生转让或诉讼,从而具有较高价值度评分,因此中国研究者应加强在实际应用领域的技术研发,积极与企业开展合作,创造更多高价值专利。

2.7 中国真菌黑色素相关专利分析

2.7.1 中国真菌黑色素相关专利状态及申请人类型

截至 2018 年 3 月 30 日,中国申请的真菌黑色素相关专利处于实质审查状态的占总量的 24%,授权专利占 36%,失效专利(包括撤回、权利终止、驳回)共 40%,其中驳回专利仅占 2% (图 8)。从专利申请人类型来看(图 9),大专院校申请的真菌黑色素专利数量最多,占总量的 53%;企业申请次之,占 26%;科研单位申请量占 19%;个人申请最少,只占 2%。大专院校和科研单位是基础研发的重要机构,加之其对专利的保护意识也较强,因此专利申请数量较多。然而企业的专利申请数量超过了科研单位,表明市场对真菌黑色素的前景还是非常期待的,其中涉及到的企业有安徽金安康生物科技有限公司、天津北洋百川生物技术有限公司、哈尔滨墨医生物技术有限公司、山东福瑞达医药集团

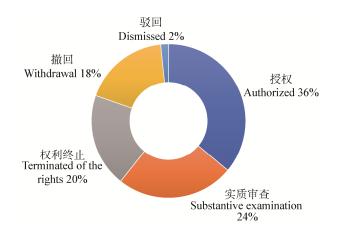


图 8 中国真菌黑色素相关专利状态
Figure 8 Chinese patent conditions related to fungal melanin

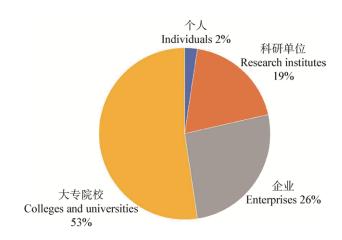


图 9 中国真菌黑色素相关专利申请人类型
Figure 9 Types of fungal melanin patent applicants in China

公司、马鞍山市安康菌业有限公司和南京普瑞彩生物科技有限公司。个人申请较少的原因可能是因为真菌黑色素的具体研发多依托具有高新技术和设备的企业、大专院校和科研单位进行,而个人缺少这些条件。

2.7.2 中国各省(市/自治区)真菌黑色素相关专利申请量分布

从图 10 可以看出,安徽省是真菌黑色素专利申请量最多的省份,申请了 12 件专利;江苏省、天津市、浙江省、福建省紧随其后,可见真菌黑色素相关专利申请热点地区主要集中在我国东部沿海省(市),推测可能是因为这些地区处于温带或亚热带季风气候区,适合大部分真菌生长,使其拥有丰富的资源来促进真菌黑色素的研究。在我国西部地区的新疆维吾尔自治区和东北地区的黑龙江省也有部分真菌黑色素专利的申请,但申请专利的总量较少。

2.7.3 中国各省(市/自治区)真菌黑色素相关专利价值

为了进一步分析中国各省(市/自治区)真菌黑色素的技术研发实力,采用合享价值度对各省(市/自治区)申请的专利价值高低进行评价。分析结果如表 5 所示,单篇评分达到 9 分的专利涉及的省(市/自治区)主要有北京市、天津市、安徽省和江苏省,以上这些专利的申请单位分别是技术实力较强的中国

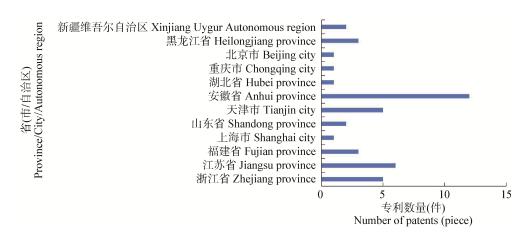


图 10 中国各省(市/自治区)真菌黑色素相关专利数量分布

Figure 10 Patent number distribution in Chinese province (city/autonomous region)

表 5 中国各省(市/自治区)真菌黑色素相关专利价值评分统计

Table 5 Statistics of patent value scores of applicants in Chinese province/ctiy/autonomous region

省(市/自治区)					评分	Score					加权平均分
Province/City/Autonomous region	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Weighted mean
北京市 Beijing city	-	-	-	-	-	_	-	-	1	_	9.00
天津市 Tianjin city	-	-	1	-	2	_	-	1	1	-	6.00
山东省 Shandong province	-	-	-	_	1	_	1	_	-	_	6.00
江苏省 Jiangsu province	-	-	-	2	2	_	1	-	1	-	5.67
福建省 Fujian province	-	-	-	2	-	_	-	1	-	-	5.33
安徽省 Anhui province	-	1	-	5	1	1	3	-	1	-	5.25
浙江省 Zhejiang province	-	-	-	4	-	1	-	_	_	-	4.40
新疆维吾尔自治区 Xinjiang Uygur Autonomous region	-	-	-	2	-	-	-	_	_	-	4.00
重庆市 Chongqing city	-	_	_	1	_	_	_	_	_	_	4.00
湖北省 Hubei province	-	-	-	1	-	-	-	_	_	-	4.00
上海市 Shanghai city	_	_	1	_	_	_	_	_	_	_	3.00
黑龙江省 Heilongjiang province	-	2	1	-	_	-	-	-	-	-	2.33

注: -: 无数据. Note: -: No data.

科学院微生物研究所、天津北洋百川生物技术有限公司、合肥工业大学和江苏大学。将各专利申请省(市/自治区)按加权平均分排序后,可以发现,总体上主要还是沿海省(市/自治区)在真菌黑色素研发领域具有较强技术实力,这与研究热点地区分布一致。

3 结论

本文基于 IncoPat 专利检索系统,结合多种专利指标对真菌黑色素的应用发展进行了系统的分析。从筛选得到的专利总数上来看,目前全球关于

真菌黑色素的专利申请数量较少,对真菌黑色素领域的研究还处于初步阶段,有待进一步深入研究开发。

(1) 对筛选得到的专利进一步归类,发现这些目前申请的专利的研究方向主要是黑色素生产制备方面,涉及到黑色素提取工艺方法、培养基配方的设计、高产菌株培育、黑色素改性等多个领域,但关于将黑色素应用于医药、化妆品和化工染料方面的专利相对较少,而在该领域的应用和人们的日常生活息息相关,拥有巨大的消费市场,因此我国

研究人员有必要加强真菌黑色素在该领域的技术 应用开发,以更好地造福人们的生活。

- (2) 基于专利受理国分布、申请人专利布局和专利申请趋势的分析结果可以发现,中国、俄罗斯、德国、日本4国为真菌黑色素领域专利重点布局国家。然而从申请人布局来看,日本和美国这些国家的申请者更倾向于在海外布局专利,特别是向发达国家或专利组织申请专利。中国的专利受理数量和本国申请者申请数量大致相同,表明中国海外专利布局意识较弱,这提示我们应加强海外专利布局,强化专利保护意识,注重开拓海外市场。
- (3) 从专利技术构成、技术申请趋势和专利竞争态势的维度来看, C12 (微生物发酵; 培养基; 突变或遗传工程)类和 A61 (医学)类是目前真菌黑色素专利技术申请的热点领域, 并且在未来一段时间内将继续作为热点研究领域。总体来说, 真菌黑色素的应用范围在不断扩大, 专利申请技术领域也呈现多样化。在专利竞争态势方面, 中国、俄罗斯和德国在 A61K 和 A61P 技术领域实力相当。我国应加强在这两个专利技术领域的研究, 以抢占真菌黑色素在医药和化妆品领域的应用市场, 获取更大利润。
- (4) 通过对全球真菌黑色素相关专利申请人及申请人专利价值进行分析可以发现,我国虽然申请专利总量已达到全球最高,但拥有的高价值专利占专利总申请量的比例较低,较国外仍有一定差距。从申请主要机构来看,企业在专利申请数量上超过了科研单位,表明市场对真菌黑色素的应用前景充满期待,因此我国研究人员应加强在实际应用领域的技术研发,积极与企业开展合作,以创造更多的高价值专利。
- (5) 从各省(市/自治区)专利申请排名来看,我国真菌黑色素研究热点地区主要集中在我国东部沿海省(市),并且依托适宜的自然环境、优越的经济条件和较强的技术实力,高价值专利也常分布在该区域,而我国中部和西部地区申请的数量非常少,呈现地域发展不均衡的态势,建议国家相关部

门出台相关政策,以促进中部和西部地区相关资源的开发利用和产业的平衡发展。

从真菌黑色素产业发展的角度来看,我国研发单位在加强自主研发实力的同时,还需要加强核心专利技术的创新应用与海外布局,并做好黑色素相关专利的预警工作,防范专利侵权纠纷。同时,还要促进科研单位与企业的合作研发和技术转让,实现专利的市场应用,并推动真菌黑色素相关专利向高质量发展,实现我国真菌黑色素产业由大到强的转变。

REFERENCES

- [1] Li Q. Study on extraction, purification and characterization of melanin from *Auricularia auricula*[D]. Wuhan: Master's Thesis of Huazhong Agricultural University, 2011 (in Chinese) 李琦. 黑木耳黑色素的提取、纯化及其活性研究[D]. 武汉: 华中农业大学硕士学位论文, 2011
- [2] Riley PA. Melanin[J]. International Journal of Biochemistry and Cell Biology, 1997, 29(11): 1235-1239
- [3] Langfelder K, Streibel M, Jahn B, et al. Biosynthesis of fungal melanins and their importance for human pathogenic fungi[J]. Fungal Genetics and Biology, 2003, 38(2): 143-158
- [4] Tarangini K, Mishra S. Production, characterization and analysis of melanin from isolated marine *Pseudomonas* sp. using vegetable waste[J]. Research Journal of Engineering Sciences, 2013, 2(5): 40-46
- [5] Nappi AJ, Ottaviani E. Cytotoxicity and cytotoxic molecules in invertebrates[J]. Bioessays, 2000, 22(5): 469-480
- [6] Plonka PM, Grabacka M. Melanin synthesis in microorganisms-biotechnological and medical aspects[J]. Acta Biochimica Polonica, 2006, 53(3): 429-443
- [7] Manivasagan P, Venkatesan J, Senthilkumar K, et al. Isolation and characterization of biologically active melanin from Actinoalloteichus sp. MA-32[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2013, 58: 263-274
- [8] Kunwar A, Adhikary B, Jayakumar S, et al. Melanin, a promising radioprotector: Mechanisms of actions in a mice model[J]. Toxicology and Applied Pharmacology, 2012, 264(2): 202-211
- [9] El-Naggar NEA, El-Ewasy SM. Bioproduction, characterization, anticancer and antioxidant activities of extracellular melanin pigment produced by newly isolated microbial cell factories *Streptomyces glaucescens* NEAE-H[J]. Scientific Reports, 2017, 7: 42129
- [10] Sun SJ, Zhang XJ, Sun SW, et al. Production of natural melanin by *Auricularia auricula* and study on its molecular structure[J]. Food Chemistry, 2016, 190: 801-807
- [11] Guo J, Rao ZM, Yang TW, et al. High-level production of melanin by a novel isolate of *Streptomyces kathirae*[J]. FEMS Microbiology Letters, 2014, 357(1): 85-91
- [12] Guo X, Chen SG, Hu YQ, et al. Preparation of water-soluble melanin from squid ink using ultrasound-assisted degradation and

- its anti-oxidant activity[J]. Journal of Food Science and Technology, 2014, 51(12): 3680-3690
- [13] Wen FF. On the University-Industry scientific research collaboration in China based on the patent bibliometrics[J]. Journal of Intelligence, 2014, 33(12): 71-76 (in Chinese) 温芳芳. 基于专利文献计量的我国校企科研合作现状分析[J]. 情报杂志, 2014, 33(12): 71-76
- [14] Su P, Quan Q. Research on competitive situation of search engine technology based on patent bibliometrics[J]. Journal of Modern Information, 2016, 36(9): 128-135 (in Chinese) 苏平,全骞. 基于专利计量的搜索引擎技术竞争态势研究[J].

现代情报, 2016, 36(9): 128-135

- [15] Bao JD, Dang JL, Zhang L. Analysis of biopesticide patents based on IncoPat[J]. Pratacultural Science, 2017, 34(10): 2164-2170 (in Chinese) 保继栋、党景丽、张龙、基于科技创新情报平台的生物农药领
- 域专利分析[J]. 草业科学, 2017, 34(10): 2164-2170 [16] Wang K, Zhang XM. Patent analysis of Anhui Medical University based on IncoPat[J]. China Science and Technology Information,
 - 2017(1): 19-21 (in Chinese) 汪凯, 张学敏. 基于 IncoPat 的安徽医科大学专利分析[J]. 中 国科技信息, 2017(1): 19-21

(上接 p.1451)

征稿简则

4 特别说明

- 4.1 关于测序类论文: 凡涉及测定 DNA 或氨基酸序列的论文,请先通过国际基因库 EMBL (欧洲)或 GenBank (美国)或 DDBJ (日本),申请得到国际基因库登录号 (Accession No.)后再投来。
- 4.2 关于版权: (1) 本刊只接受作者独立创作的原创性作品,享有自主知识产权,无抄袭问题; 文中相关内容不曾以各种语种在国内外公开发表过,并且不存在学术伪造、一稿多投、同一学术成果多篇发表等问题; 论文不涉及泄密及其他与著作权有关的侵权问题; 全部数据真实可靠,且数据、图表未曾正式发表。若来稿被发现存在上述问题,编辑部调查核实后可随时终止流程,已发表的将发布公告公开撤销发表,并将作者列入黑名单,本刊不再受理该作者任何稿件。作者文责自负。(2) 凡在本刊通过审稿、同意刊出的文章,所有形式的(即各种文字、各种介质的)版权均属本刊编辑部所有。作者如有异议,敬请事先声明。(3) 对录用的稿件编辑部有权进行文字加工,但如涉及内容的大量改动,将请作者过目同意。
- 4.3 审稿程序及提前发表: (1) 来稿刊登与否由编委会最后审定。对不录用的稿件,一般在收稿 2 个月之内通过 E-mail 说明原因,作者登录我刊系统或关注绑定微信也可查看。稿件经过内审、初审、终审通过后,作者根据编辑部返回的退修意见进行修改补充后上传修改稿,编辑部复审通过后将发出稿件录用通知单,稿件按照投稿先后排队发表。(2) 本刊对投稿的个人和单位一视同仁。坚持文稿质量为唯一标准,对稿件采取择优先登的原则。

5 发表费及稿费

论文一经录用,将在发表前根据版面收取一定的发表费并酌付稿酬、赠送样刊。

6 联系方式

地址:北京市朝阳区北辰西路 1 号院 3 号中国科学院微生物研究所《微生物学通报》编辑部(100101) Tel: 010-64807511; E-mail: tongbao@im.ac.cn; 网址: http://journals.im.ac.cn/wswxtbcn