

# 专利视角下体外膜肺氧合(ECMO)氧合膜技术发展态势

何俊卿<sup>1</sup>, 陈思思<sup>2,3</sup>, 程荣<sup>1</sup>, 徐慧芳<sup>2,3\*</sup>, 郑祥<sup>1\*</sup>

1. 中国人民大学环境学院, 北京 100872

2. 中国科学院文献情报中心, 北京 100190

3. 中国科学院大学经济与管理学院图书情报与档案管理系, 北京 100190

**摘要** 以在 Incopat 专利数据平台检索的全球体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)氧合膜领域专利为原始样本, 从专利视角分析了ECMO氧合膜技术发展轨迹和趋势、全球市场布局及技术布局。结果表明新冠疫情一定程度上刺激了氧合膜技术的发展。中国是ECMO氧合膜领域全球第3大专利申请来源国和布局国, 也是重要的目标市场, 但是高价值专利占比不高。中国专利除了少数涉及膜制备改性、膜组件与制膜装置外, 大部分涉及氧合器优化设计及相关辅助技术, 且大多为实用新型专利。ECMO用中空纤维膜的制备方法<sup>[1]</sup>及优化工艺、新型聚合物材料、膜材料表面改性和复合膜研究是当下的热点方向。

**关键词** 体外膜肺氧合(ECMO); 氧合膜; 专利分析; 发展态势

体外膜肺氧合(ECMO), 俗称“叶克膜”或“人工肺”, 是一种有效的体外生命支持措施, 是救治心性休克、严重急性呼吸衰竭、严重循环衰竭等重症以及危重症患者的高端医疗设备, 可以快速改善患者氧合, 保护性肺通气, 中断缺氧介导的组织损伤, 缓解难治性低氧血症、组织灌注不良或高碳酸

血症, 在新冠肺炎危重症患者的救治过程中发挥了至关重要的作用<sup>[1-8]</sup>。ECMO系统是由多个部件及模块组成, 系统高度集成, 涉及多领域技术交叉融合应用, 研发难度大<sup>[9]</sup>, 其最核心的部件是膜肺(氧合膜)和血泵, 分别起到“人工肺”和“人工心”的作用, 代替心肺功能。据国际体外生命支持组织

收稿日期: 2022-03-02; 修回日期: 2023-09-27

基金项目: 国家自然科学基金项目(52070192)

作者简介: 何俊卿, 博士研究生, 研究方向为公共卫生安全, 电子信箱: hejunqing@ruc.edu.cn; 徐慧芳(通信作者), 副研究馆员, 研究方向为创新管理与知识产权战略、创新技术与专利布局, 电子信箱: xuhf@mail.las.ac.cn; 郑祥(共同通信作者), 教授, 研究方向为膜分离技术, 电子信箱: zhengxiang@ruc.edu.cn

引用格式: 何俊卿, 陈思思, 程荣, 等. 专利视角下体外膜肺氧合(ECMO)氧合膜技术发展态势[J]. 科技导报, 2023, 41(21): 98-113; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2023.21.010

(Extracorporeal Life Support Organization, ELSO)数据,截至2023年9月27日,全球共有207383例患者(成年患者120846例,儿科患者37442例,新生儿科患者49095例)接受了ECMO治疗,其中最近5年的病例数有102969例(成年患者81029例,儿科患者13644例,新生儿科患者8296例)<sup>[10]</sup>。随着ECMO技术的成熟和发展,使ECMO用于急危重患者的救治被大众逐渐知晓,目前全球已有17209例新冠肺炎患者接受了ECMO治疗<sup>[11]</sup>。中国生物医学工程学会体外循环分会发布的《中国心外科手术和体外循环数据白皮书》显示2017—2022年国内ECMO病例数为23844例,其中2020—2022年病例数占比超过63%<sup>[12-16]</sup>。ECMO整机设备购置价格为100~300万元/台,移动ECMO设备约300万元/台,同时设备开机启动和运行过程中使用的耗材产生的费用也高昂,ECMO所用膜肺价格高于传统体外循环用膜肺且高度依赖进口<sup>[9,17]</sup>。目前被公认为最优介质的第三代膜肺材料聚4-甲基1-戊烯(PMP)中空纤维膜由美国3M公司旗下的Membrana公司独家供应<sup>[9,18]</sup>,PMP树脂生产商亦主要是日本的三井化学株式会社<sup>[19-20]</sup>。我国已有许多科研工作者对ECMO氧合膜开展了相关研究,但是目前尚未形成完整的研究体系或处于专利保护阶段<sup>[17]</sup>。ECMO氧合膜核心技术长期被国外垄断,ECMO整机系统研制与生产、关键材料及核心部件几乎由国外企业主导,致使设备及耗材价格昂贵,限制了ECMO系统的临床应用和推广。

专利是技术创新最重要的成果形式之一,包含了世界上90%以上的技术信息,且技术信息的公开要比其他载体早,是进行技术发展分析和趋势预测的有效媒介<sup>[21-23]</sup>。因此,本文基于专利视角,对全球ECMO氧合膜技术发展,专利全球市场布局及技术布局进行分析。

## 1 数据来源与方法

数据来源于IncoPat全球专利数据库,其收录了全球范围的专利信息,是提供科技创新情报的主要专

利信息平台<sup>[24]</sup>。检索日期为2022年1月24日,检索式为(TIAB=(MEMBRANE OR FILM) AND TIAB=(OXYGENAT\*(2N)BLOOD)) OR (TIAB=(MEMBRANE OR FILM) AND (TIAB="ARTIFICIAL LUNG" OR 体外膜氧合 OR "EXTRACORPOREAL MEMBRANE OXYGENAT\*" OR "EXTRA-CORPOREAL MEMBRANE OXYGENAT\*" OR ECMO OR "EXTRACORPOREAL MEMBRANE OXYGENAT\*" ) ) AND (IPC-SUBCLASS=("B01D")),检索出ECMO氧合膜领域相关专利共计456件,包括发明专利、实用新型专利和外观设计专利。在此基础上采用IncoPat平台的“申请号合并”功能完成专利合并,申请号合并后专利数量为360件。同族专利指具有共同优先权的在不同国家或国际专利组织多次申请、多次公布或批准的内容相同或基本相同的一组专利文献<sup>[25]</sup>,合并同族后专利数量有187组。通过参考专利IPC分类,以人工筛选的方式对专利进行技术分类。

## 2 分析结果

### 2.1 氧合膜专利技术发展趋势分析

#### 2.1.1 专利年度申请趋势

20世纪60年代初开始有专利申请,1963年、1966年、1967年、1969年申请量各为1件,这时期处于萌芽阶段。1970—2000年,呈现连续的专利申请,有超过1/3的年份申请数量超过10件,在1979年达到了24件,这时期专利申请数量占总申请数量的71.52%,处于相对快速发展时期。2001—2020年,专利申请数量大多处于个位数水平,与上一时期相比发展变缓,可能是因为遇到了技术瓶颈。2020年和2021年专利申请数量分别为25件和21件,是继20世纪70年代以来又一个高峰,新冠疫情一定程度刺激了氧合膜技术的发展。全球ECMO氧合膜领域专利申请数量较少,可能是因为ECMO氧合膜对性能要求高,进入该领域存在较高的技术门槛。在360件专利中,发明专利315件,占比87.5%,可见在全球范围内该领域正在积累高技术含量成果,创新能力正处于提升阶段(图1)。

### 2.1.2 专利技术发展趋势

平板膜式、卷筒式是膜式氧合器最初的使用形式。20世纪60年代,ECMO氧合膜领域相关专利中膜式氧合器使用形式涉及平板膜式(US3332746A(1963年)、US3541595A(1969年))和卷筒式(FR1508189A(1966年)、US3506406A(1967年)),使用的膜材料主要包括硅橡胶、再生纤维素、聚四氟乙烯、醋酸纤维或三醋酸纤维、聚乙烯等(图2)。

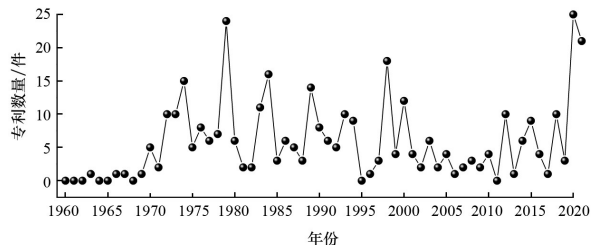


图1 全球ECMO氧合膜技术领域专利申请量年度分布

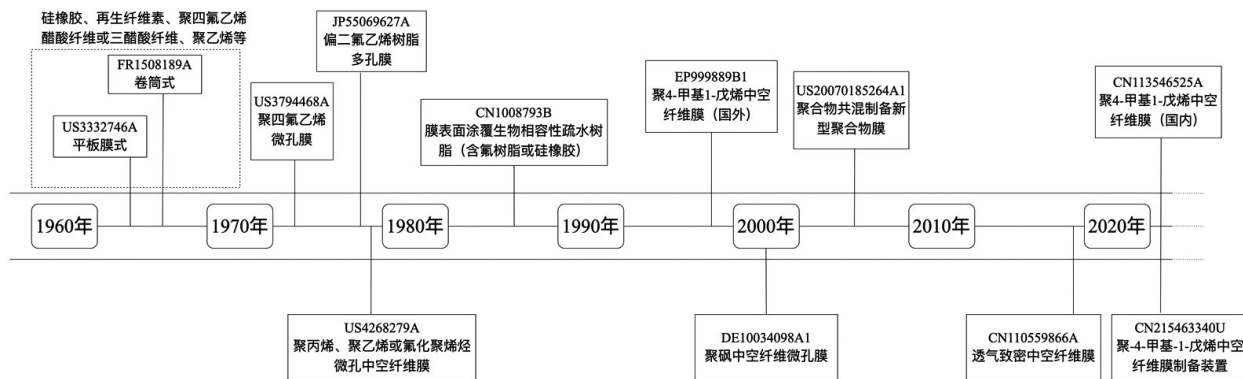


图2 专利视角下全球ECMO氧合膜技术发展轨迹

ECMO氧合膜按照膜结构可分为致密膜、微孔膜和复合膜。首次用在膜式氧合器的膜是由面积为 $25\text{ m}^2$ 乙基纤维素制成的无孔致密膜<sup>[26]</sup>,但是由于乙基纤维素较高的亲水性导致血浆通过膜表面时发生渗漏,大大缩短了氧合器的使用寿命,而使用更高机械强度和疏水性更强的聚乙烯(PE)和聚四氟乙烯(PTEF)可以解决血浆渗漏的问题<sup>[19,27-28]</sup>,但是这两种材料存在气体扩散速率低问题,高透气性疏水材料聚二甲基硅氧烷(PDMS)的出现部分解决了这个问题,促进了膜式氧合器的发展<sup>[19,27]</sup>,因此PDMS也成为致密膜主要的代表材料,是最早使用在膜式人工肺中的代表性膜肺材料<sup>[19]</sup>。PDMS是硅橡胶的一种,硅橡胶膜材料具有良好的气体渗透性能和血液相容性,但是长时间使用后膜表面会出现血液凝结,且其机械功能较差,需要增加厚度或者纤维织物做支撑,导致其气体交换效率下降,排气功能较差<sup>[19,27,29-30]</sup>,经过广泛的改进研究,到20世纪70年代硅橡胶得到商业化推广,虽然其存在很多不足,但是由于具有无毒、耐老化、透气性能好、生

相容性好等优点,在人工肺中得到了真正的应用<sup>[30]</sup>。

20世纪70年代初,微孔膜相关专利出现。最初使用在膜式氧合器的微孔膜主要是聚四氟乙烯微孔膜(US3794468A(1972年)、GB1351433A(1972年)),虽然聚四氟乙烯膜有较好的透过性能,但由于生产加工工艺难度较大,且价格较贵,已基本被淘汰<sup>[31]</sup>。1978年,日本专利JP55069627A报道了一种偏二氯乙烯树脂多孔膜的制备方法。与致密膜相比,微孔膜具有通孔,使血液与氧气可以直接接触,气体交换效率得以提高,但由于存在微孔,故而血浆渗漏更易发生<sup>[19,20,27]</sup>。

20世纪70年代末,中空纤维微孔膜相关专利出现。1979年,美国专利US4268279A和英国专利GB2025256A报道了中空纤维膜气体传递过程,专利中的人工肺装置使用的是聚丙烯、聚乙烯或氟化聚烯烃微孔中空纤维膜。中空纤维膜的结构特征是多孔性、孔隙率高、孔的大小和分布均匀,同时也能更好地防止血浆渗漏现象,中空纤维的设计亦使

相同体积的膜可以提供更大的膜表面积,更好地满足血液氧合的需求<sup>[32]</sup>,平板膜式、卷筒式氧合器所面临的主要限制是气体分子在血液中扩散速率,而中空纤维膜氧合器可以更好地控制气体和血液的流动<sup>[19]</sup>,已成为当下主流的膜式氧合器使用形式。硅橡胶膜由于自身限制如较厚且无孔导致气体传递的抗阻比微孔膜高,因此不太适用于中空纤维,目前广泛使用的微孔氧合膜材料是聚丙烯(PP)<sup>[19-20]</sup>。PP具有密度小、耐化学腐蚀性强、表面张力小、抗霉性好、可热成形等特点,易于制成微孔纤维,聚合过程成本低。PP中空纤维膜毒性小、血液相容性好,表面有很多微孔<sup>[33]</sup>,已成为ECMO氧合膜材料的主要选择,但是其使用一段时间后由于纤维受血液润湿也易于发生血浆渗漏<sup>[31]</sup>。

随着中空纤维技术的发展,含有致密皮层和多孔支撑层的聚4-甲基1-戊烯(PMP)非对称中空纤维膜因具有更高的气体渗透性且易于表面涂层,同时结合了无孔硅橡胶致密膜和PP中空纤维微孔膜的优点,有效延长了ECMO临床使用时间<sup>[17,20]</sup>。PMP是一种性能优异的半结晶性非极性聚烯烃树脂,其热稳定性强、机械强度高、耐化学腐蚀,对氧气和氮气的渗透系数高,氧气通量大,常被用于膜法富氧,具有低溶出和较高的生物安全性等特性,增加了血液相和气相分离度,相对微孔聚丙烯材料而言长期使用不发生血液渗透,同时致密皮层避免了血液直接与氧气或空气接触导致发生血栓,延长了体外循环时间<sup>[19,20,27,31,34]</sup>,Membrana公司申请的专利EP999889B1(1998年)、US6497752B1(2001年)和CA2477190A1(2003年)报道了通过热致相分离法(TIPS)制备疏水性全不对称聚烯烃类气体交换膜,具有海绵状、开孔的微孔结构,涉及的聚合物材料包括PMP、PP以及PMP与PP的混合物,TIPS法也是目前制备PMP中空纤维膜的常用方法,与传统的熔融挤出-冷拉伸加工成型过程相比,TIPS法制备的膜强度高,孔隙率高,孔径分布,更好实现对膜孔结构的精确化控制<sup>[35]</sup>。在国内方面,清华大学于2021年申请的发明专利CN113546525A报道了一种使用热致相分离法制备PMP中空纤维膜的方法。南京久盈膜科技有限公司于2021申请的实用

新型专利CN215463340U报道了一种制备非对称PMP中空纤维膜制备装置。

20世纪80年代后,有许多专利的报道涉及通过对膜材料表面进行处理,制备血液相容性优良、气体交换率高和血浆渗漏少等具有优异性能的复合膜。复合膜材料包括任何可能材料的结合。(1)可通过在表面涂覆其他涂层来实现尽可能保持膜材料的原始性能且防止血浆渗漏,专利CN1008793B(1986年)报道了在膜表面涂覆一层生物相容性疏水树脂(含氟树脂或硅橡胶)以形成复合结构膜,相关专利还有JP60232204A(1984年)、JP03261481A(1990年)、JP2888607B2(1990年)、JP04265131A(1991年)、JP04265133A(1991年)、JP04265132A(1991年)、US6495101B1(1998年)、DE10034098A1(2000年)。在膜表面涂覆一层PDMS可以有效防止中空纤维膜发生血浆渗漏,提高使用寿命<sup>[19,36]</sup>,无定形的全氟化聚合物也有望替代PDMS成为新的复合膜涂层材料<sup>[19]</sup>。(2)通过聚合物的共混制备成新型聚合物膜。专利US20070185264A1(2005年)报道了一种半结晶聚合物共混气体分离膜的制备方法。(3)提高生物相容性。专利CL2010001051A1(2010年)涉及多氟有机基团表面改性高分子,在体外血液回路中具有抗血栓形成作用;CN102316965B(2010年)报道了一种抗凝血性中空纤维膜,涉及0.005%到10%(w/w)的表面改性大分子。HRP20161441T1(2016年)涉及提高抗凝血作用;US11014051B2(2018年)、CN111050888A(2018年)、WO2019051345A1(2018年)、US20210245108A1(2021年)所述微孔膜在膜的活性表面上掺入具有低水溶性的添加剂,改善膜的亲水性,可湿性,防污性,血液相容性和长期使用或重复使用的稳定性中的一种或多种;CN112023717A(2020年)报道了一种改性聚烯烃中空纤维膜及其制备方法,通过低温等离子技术,将含氧族元素的物质接枝到聚烯烃膜的外表面上,外表面为富氧改性表面,所富氧改性表面的氧族元素含量为2%~15%,改性聚烯烃中空纤维膜的O<sub>2</sub>传质速率为15~400 L/(min·m<sup>2</sup>·MPa),氧气传质速率大。还有比较常用的改性方法是将肝素分子作为涂层涂覆在膜表面来提

高膜的生物相容性,如 US5391580A(1993年)报道了一种用于血液氧合的聚砜- $\alpha$ -烯烃复合渗透选择性膜制品,涉及将肝素分子作为涂层涂覆在膜表面来提高膜的生物相容性。

## 2.2 专利技术布局及核心技术

### 2.2.1 IPC 分布

IPC 是世界各国专利机构通用的分类方法,根据技术内容将专利逐级进行分类,赋予每个专利一个 IPC 分类号<sup>[22]</sup>。通过分析 IPC 号代表的技术方向的专利申请数量分布情况可以了解相关专利的创新热度和发展趋势。全球 ECMO 氧合膜技术领域专利中属于 A61M1/16、A61M1/18、A61M1/22 的专利申请量排名居前(表 1),均在膜式氧合器领域,涉及到中空纤维状膜式氧合器和薄片状膜式氧合器。ECMO 的膜式氧合器已从最初的卷筒式、平板膜式发展到中空纤维式。分布在膜制备领域的专利也较多,如 B01D69/08、B01D67/00、B01D69/02

和 B01D71/26。属于中空纤维膜组件领域的 B01D63/02 专利数量也排在前 10 名。可见全球 ECMO 氧合膜制备技术领域专利主要是集中在聚烯烃中空纤维状膜及其专用制备方法领域,其具有明显的应用和发展优势。中国专利中数量排名前 3 的 IPC 小组分类号为 A61M1/16、A61M1/36、A61M1/18,可见中空纤维膜式氧合器在中国专利中也是重要的技术布局领域(表 2)。属于氧合膜制备领域的 IPC 小组分类号(B01D67/00、B01D69/08、B01D69/02、B01D71/26)中的专利也较多。与全球专利一样,中国专利在 ECMO 氧合膜制备领域也是侧重于聚烯烃中空纤维状膜及其专用制备方法领域,但是在该领域的中国专利有 6 成的申请机构来自国外,主要是 Membrana 公司、Fresenius 公司, Terumo 公司等,来自中国的主要申请机构是清华大学、杭州科百特科技有限公司等。

表 1 ECMO 氧合膜技术领域全球专利 IPC 技术构成

序号	IPC 分类号(小组)	分类号说明	全球专利数量/件
1	A61M1/16	有膜的透析系统或人工肾脏或血液供氧器	178
2	A61M1/18	中空纤维状膜的透析系统或人工肾脏或血液供氧器	117
3	A61M1/22	薄片状膜的透析系统或人工肾脏或血液供氧器	84
4	A61M1/14	透析系统;人工肾脏;血液供氧器	78
5	A61M1/36	自然循环旁路系统中血液的其他处理,例如温度适应、辐照	60
6	B01D63/02	用于半透膜分离工艺的空心纤维组件	57
7	B01D69/08	以空心纤维膜为特征的用于分离工艺或设备的半透膜及其专用制备方法	55
8	B01D67/00	专门适用于分离工艺或设备的半透膜的制备方法	52
9	B01D69/02	以性能为特征的用于分离工艺或设备的半透膜及其专用制备方法	48
10	B01D71/26	以聚烯烃为特征的用于分离工艺或设备的半透膜及其专用制备方法	38

表 2 ECMO 氧合膜技术领域中国专利 IPC 技术构成

序号	IPC 分类号(小组)	分类号说明	全球专利数量/件
1	A61M1/16	有膜的透析系统或人工肾脏或血液供氧器	20
2	A61M1/36	自然循环旁路系统中血液的其他处理,例如温度适应、辐照	14
3	A61M1/18	中空纤维状膜的透析系统或人工肾脏或血液供氧器	13
4	B01D67/00	专门适用于分离工艺或设备的半透膜的制备方法	9
5	B01D69/08	以空心纤维膜为特征的用于分离工艺或设备的半透膜及其专用制备方法	9
6	B01D69/02	以性能为特征的用于分离工艺或设备的半透膜及其专用制备方法	8
7	A61M1/14	透析系统;人工肾脏;血液供氧器	5
8	B01D71/26	以聚烯烃为特征的用于分离工艺或设备的半透膜及其专用制备方法	5
9	A61M1/00	医用吸引或汲送器械;抽取、处理或转移体液的器械;引流系统	2
10	A61M1/10	血液泵;人造心脏;助血液循环的机械装置	2
11	B01D53/22	用扩散法实现气体或蒸气的分离等	2
12	B01D63/02	用于半透膜分离工艺的空心纤维组件	2



表3 全球ECMO氧合膜制备与改性技术领域高价值专利(合享价值度8-10分)

申请人	公开 (公告)号	标题	翻译标题	申请年	专利类型	合享 价值度
Terumo	JP62106770A	Hollow yarn membrane for artificial lung, its production and artificial lung using said hollow yarn membrane	人工肺用中空纱膜其制造方法以及使用该中空纱膜的人工肺	1986	发明专利	10
Terumo	US5139529A	Porous polypropylene membrane and methods for production thereof	多孔聚丙烯膜及其制造方法	1989	发明专利	10
Membrana 公司	EP999889B1	Integrally asymmetrical polyolefin membrane for gas transfer	全不对称聚烯烃类气体交换膜	1998	发明专利	10
Membrana 公司	US6497752B1	Integrally asymmetrical polyolefin membrane	整体不对称聚烯烃膜	2001	发明专利	10
Membrana 公司	CA2477190A1	Polyolefin membrane with integrally asymmetrical structure and process for producing such a membrane	具有整体非对称结构的聚烯烃膜及其制备方法	2003	发明专利	10
SEO YON- KSOK	US20070185264 A1	Polymeric composite separation membrane	聚合物复合分离膜	2005	发明专利	10
Interface Biologics 公司	CN102316965B	抗凝血性中空纤维膜和过滤器		2010	发明专利	10
AkzoNo- bel公司	DE2910568A1	Hollow synthetic polymer filament with membrane layer	带膜层的中空合成聚合物纤维	1979	发明专利	9
Terumo公 司	CN1008793B	膜式人工肺及其制造方法		1986	发明专利	9
Fresenius 公司	US11014051B2	Microporous membrane and methods to make same	微孔膜及其制造方法	2018	发明专利	9
Anatrace 公司	US5391580A	Poly(sulfone-alpha-olefin) composite permselective membrane article for use in blood oxygenation	用于血液氧合的聚(砜- $\alpha$ -烯烃)复合选择性渗透膜制品	1993	发明专利	8
Universi- ty of Pittsburgh	WO0001472A1	Means for improving transport from hollow fiber membranes and membrane molecules	改善中空纤维膜和膜分子传输的方法	1999	发明专利	8
Fresenius 公司	DE10034098A1	Production of microporous poly-sulfone hollow-fiber membrane, useful for membrane oxygenation of blood, involves coating gas side of membrane with hydrophobic material	用于血液膜氧合的微孔聚砜中空纤维膜的生产,涉及到在膜的气体侧涂覆疏水材料	2000	发明专利	8
Fresenius 公司	CN111050888A	微孔膜及其制造方法		2018	发明专利	8

表3 全球ECMO氧合膜制备与改性技术领域高价值专利(合享价值度8~10分)(续)

申请人	公开 (公告)号	标题	翻译标题	申请年	专利类型	合享 价值度
南京久盈膜科技有限公司	CN215463340U	一种制备非对称聚-4-甲基-1-戊烯中空纤维膜制备装置		2021	实用新型	8

高的血流量,而中空纤维膜在气体交换面积等方面具有优势,PP和PMP也是目前主流的中空纤维膜原材料(JP62106770A、US5139529A、EP999889B1、US6497752B1、CA2477190A1、DE2910568A1、CN1008793B、CN215463340U),除此之外,高价值专利中也有其他聚合物膜材料的探索,如专利DE10034098A1(2000年)报道了用于膜肺氧合的微孔聚砜中空纤维膜的生产。聚砜也是一种制备多孔膜的理想材料,具有耐热、耐辐射、抗酸、抗氧化和易成膜等的优异性能,目前被广泛应用于多种膜分离技术<sup>[29,31,41]</sup>。专利US11014051B2(2018年)和CN111050888A(2018年)报道了微孔膜及其制备方法,材料涉及聚砜(PSF)、聚醚砜(PES)、聚芳砜(PAS)、聚芳醚砜(PAES)、聚偏氟乙烯(PVDF)、聚丙烯腈(PAN)等。当前中空纤维膜多应用为复合膜,复合膜可以通过在表面涂覆其他涂层来实现或者通过聚合物的共混制备而成。DE10034098A1涉及到在膜的气体侧涂覆疏水材料;US20070185264A1(2005年)报道了一种半结晶聚合物共混气体或化学分离膜的制备方法;US5391580A(1993)为用于血氧合聚(砜- $\alpha$ -烯炔)复合选择性透膜制品,公开了一种适用于血液氧合的生物相容性多层制品。中空纤维膜氧合器作为ECMO系统中气体交换的主要场所,因此对膜材料血液相容性提出了严格要求。Interface Biologics公司于2010年申请的专利CL2010001051A1为抗凝血性中空纤维膜和过滤器,专利所述体外血液环路具有抗凝血性表面,并可以被用在血液过滤、血液透析、血液透析过滤、血液浓缩、血液充氧以及相关应用中,抗凝技术的完善可以有效延长ECMO系统的使用时间。WO0001472A1(1999年)报道了一种改善中空纤维膜和膜分子传输的方法。从膜制备

领域高价值专利中可以看出,随着多学科在ECMO氧合膜领域不断交叉融合,为提高氧合膜性能带来了新的机遇,ECMO用中空纤维膜的制备方法及优化工艺、新型聚合物材料、膜材料表面改性和复合膜的研究是ECMO氧合膜技术领域的重点内容。

## 2.3 专利全球布局及竞争力分析

### 2.3.1 专利申请来源国家地区分析

通过分析专利申请人的国籍可以揭示ECMO氧合膜相关技术在不同国家或地区的技术创新的活跃情况和技术发源地。来自美国的申请人最多,达到了159件,占比44.17%,远超其他国家。申请人国别为日本、中国和德国的专利申请数量也相对较多,分别为54件、46件和34件。排名前10的国家还有波兰、法国、荷兰、英国、加拿大、韩国,申请数量相对较少。可见美国、日本、中国和德国是ECMO氧合膜技术领域重要的技术创新来源国,美国在该领域是全球第一大技术创新来源国,中国为全球第3大技术创新来源国(图4)。

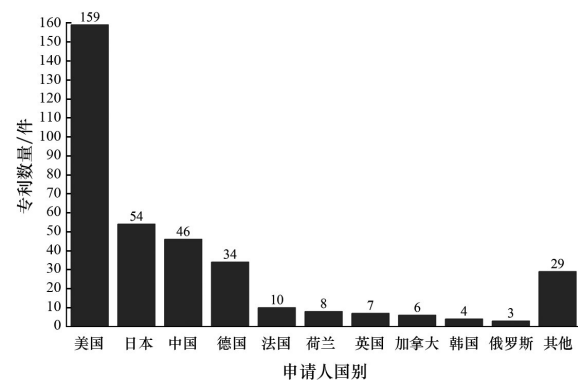


图4 专利申请人国别及专利数量

### 2.3.2 专利申请人及核心技术

1) 全球专利申请人及其核心技术。

全球范围内专利申请数量排名前3的是Baxter(美国百特公司)、Membrana公司和Terumo(泰尔茂

株式会社),分别达到了60件、20件和19件(图5)。排名前10的申请人均为企业,专利数量大多为十

几件甚至是个位数,可能与ECMO氧合膜领域存在较高的技术门槛有关(表4)。

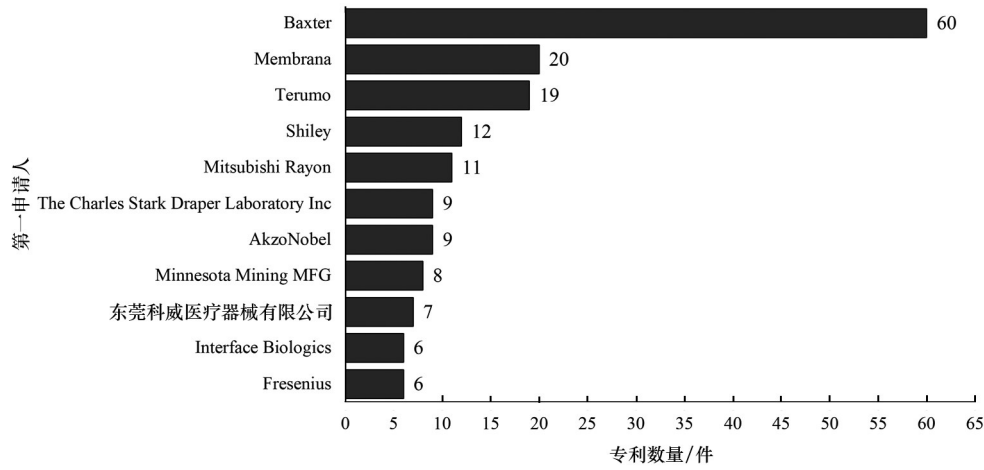


图5 全球ECMO氧合膜技术领域专利数量排名前10的申请人

表4 全球ECMO氧合膜技术领域专利数量排名前10申请人的专利家族

申请人国别	申请人	专利家族公开(公告)号	技术主分类
美国	Baxter	WO9011787A1, WO9204060A1, US5316724A, ES418419A1, US3929414A, US4061470A, CA1054013A2, US4698207A, CN1042082A	膜式氧合器
		DK130630B, US3794468A, GB1351433A, GB1493324A, GB1489522A, JP54112597A	膜组件
		US3927980A	膜式氧合器辅助技术
德国	Membrana	EP999889B1, US6497752B1, CA2477190A1	膜制备
日本	Terumo	JP01139073A, JP02075330A, JP03261481A, JP3601861B2, JP3992377B2, JP3936111B2, US6495101B1, JP2888607B2	膜式氧合器
		JP62106770A, WO8906566A1, US5139529A, JP6602302B2, CN1008793B	膜制备
美国	Shiley	US4556489A	膜组件
日本	Mitsubishi	DE3472896D1	膜式氧合器
	Rayon	US4268279A, US4659549A, US4639353A, GB2025256B	膜组件
荷兰/德国	AkzoNobel	DE3048542A1	膜式氧合器
		JP58023822A, CN1265047A, DE2910568A1	膜制备 膜组件
美国	The Charles Stark Draper Laboratory Inc	US9180239B2, CN104053461A	膜式氧合器
美国	Minnesota Mining MFG	US5152964A, US5382407A	膜式氧合器
中国	东莞科威医疗器械有限公司	CN201192486Y, CN103877633B, CN203777394U, CN111744065A	膜式氧合器
		CN302945012S, CN110898271A	膜式氧合器辅助技术

表4 全球ECMO氧合膜技术领域专利数量排名前10申请人的专利家族(续)

申请人国别	申请人	专利家族公开(公告)号	技术主分类
德国/美国	Fresenius	US11014051B2, WO2019051345A1, US20210245108A1, CN111050888A, DE10034098A1	膜制备
加拿大	Interface Biologics	HRP20161441T1 CN102316965B	膜组件 膜制备

百特公司的专利主要是集中在膜式氧合器和用于半透膜分离工艺的膜组件2个方面,有9个膜式氧合器相关专利家族,包括82个专利,涉及中空纤维膜和管状膜;6个关于用于半透膜分离工艺的膜组件专利家族,包括144个专利,涉及皱褶式膜组件、空心纤维膜组件、平板型膜组件、旋转式或往复或振动组件等。Membrana公司的专利均集中在氧合膜制备技术,膜材料主要是聚丙烯(PP)和聚4-甲基1-戊烯(PMP),Membrana公司是全球PMP中空纤维膜最主要的生产厂商,垄断了制备技术,该公司已经开发了通过热诱导相分离(TIPS)制备基于聚烯烃的单组分或混合物整体非对称的疏水性微孔膜,涉及相关专利家族有EP999889B1、US6497752B1和CA2477190A1。3M公司(Membrana公司的母公司)的专利家族主要涉及膜式氧合器。Terumo公司专利家族主要分布在中空纤维膜式氧合器和中空纤维微孔膜制备技术方面,Terumo的中空纤维血液透析器与1977年正式上市,最早将其中空纤维膜投入市场,此后也开始了人造脏器类产品的生产<sup>[9]</sup>。Shiley公司的专利家族集中在膜组件方面;Mitsubishi Rayon(三菱公司)的专利家族分布在中空纤维膜式氧合器、用于半透膜分离工艺的空心纤维膜组件和使用中空纤维膜的气体转移工艺方面。AkzoNobel(阿克苏诺贝尔公司)涉及的膜制备技术的专利家族为CN1265047A,报道了一种通过热诱导相分离制备全不对称聚烯烃类气体交换膜的方法,涉及材料包括PP和PMP,但是当前权利人已属3M公司。The Charles Stark Draper Laboratory Inc(查尔斯斯塔克布料实验室公司)的专利家族报道了一种用于降低微流体肺辅助装置中的血液注入体积和膜表面积的方法(US9180239B2、CN104053461A),与当前主流的中空纤维膜式氧合器相比,微流体氧合装置与人体血

管系统的结构更加相似,具有更高的气体交换效率和更小的血液灌注量<sup>[17,42]</sup>。Fresenius(费森尤斯公司)的专利家族集中在膜制备领域,专利家族US11014051B2、WO2019051345A1、US20210245108A1、CN111050888A报道了可用于透析、血液氧合或血液分离过滤的微孔膜形成方法及其改性,如在膜的活性表面从沉淀液引入具有低水溶性的添加剂,微孔膜可以是中空纤维、平板或其他自支撑形状;专利家族DE10034098A1报道了一种聚砜中空纤维微孔膜的制备方法。Interface Biologics(界面生物公司)的专利家族主要分布在膜制备和膜组件领域,涉及抗凝血性中空纤维膜,如CN102316965B(2010年)和HRP20161441T1(2016年)。

## 2) 中国专利申请人及其核心技术。

中国专利的申请人类别及专利申请数量占比见图6(a),企业占比63.3%,大专院校和科研单位占比16.33%,机关团体和个人均占比10.2%。可见中国在ECMO氧合膜技术领域相关专利申请人以企业为主,企业在ECMO氧合膜技术创新方面发挥了重要作用。发明专利占比46.81%,实用新型专利占比44.68%,外观设计专利占比8.51%(图6(b)),实用新型专利与外观设计专利合计占比超过发明专利。

ECMO氧合膜技术领域相关专利家族中国申请人(表5)。在企业方面,东莞科威医疗器械有限公司的专利侧重于中空纤维膜式氧合器、氧合丝膜件、氧合器改进技术及辅助设备方面,其中专利家族CN111744065A(2020)所述的氧合丝膜件中第一纤维管和第二纤维管的材料为PMP;西安岱岱生物医学工程有限责任公司的专利侧重于中空纤维膜式氧合器;中国石油化工股份有限公司报道了一种用于制备聚丙烯微孔膜的聚丙烯组合物及其制备方法(CN104419066A),所述聚丙烯组合物有效

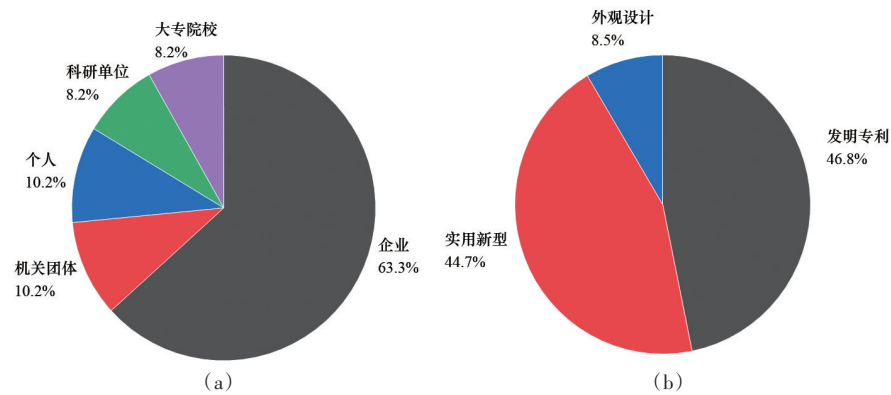


图6 中国专利申请人类别(a)及专利类型(b)

表5 ECMO氧合膜技术领域中国专利家族及申请人

类别	专利数量/组	第一申请人	专利数量/组	专利家族公开(公告)号
企业	20	东莞科威医疗器械有限公司	6	CN201192486Y、CN103877633B、CN302945012S、CN203777394U、CN110898271A、CN111744065A
		西安岱岱生物医学工程有限责任公司	4	CN204521755U、CN204815054U、CN303635941S、CN303656586S
		安徽通灵仿生科技有限公司	1	CN106377811A
		杭州科百特科技有限公司	1	CN112023717A
		杭州晟视科技有限公司	1	CN306018051S
		江苏美思康医疗科技有限公司	1	CN109364315A
		南京久盈膜科技有限公司	1	CN215463340U
		山东威高新生医疗器械有限公司	1	CN201510571U
		上海延生生化公司	1	CN2338013Y
		深圳汉诺医疗科技有限公司	1	CN113599605A
		西安西京医疗用品有限公司	1	CN201220008Y
		中国石油化工股份有限公司	1	CN104419066A
		金华市中心医院	2	CN205322887U、CN213789221U
		复旦大学附属中山医院	1	CN205494635U
医院	6	广州军区广州总医院	1	CN108744099A
		内江市第一人民医院	1	CN211705445U
		中国人民解放军第四军医大学第一附属医院	1	CN2223630Y
个人	5	呼振宏	2	CN2187464Y、CN2187463Y
		陈樱	1	CN203663149U
		王思竣	1	CN206473613U
		闫里选	1	CN1899805B
		清华大学	2	CN110559866A、CN113546525A
高校	4	广东工业大学	1	CN109224163B
		郑州大学	1	CN215230878U
		天津市塑料研究所	2	CN2708901Y、CN201750925U
研究机构	4	广东省心血管病研究所	1	CN111701103A
		广东省医疗器械研究所	1	CN2511309Y

地改善了微孔膜的成型加工性能、尤其适用于干法双向拉伸工艺成型的聚丙烯微孔膜,使用所述组合物制备得到的微孔隔膜透气性能好、具有更小的厚度波动性和更优异的拉伸强度及抗穿刺强度;杭州科百特科技有限公司报道了一种改性聚烯烃中空纤维膜及其制备方法与用途(CN112023717A),通过低温等离子技术,将含氧族元素的物质接枝到聚烯烃膜的外表面上,从而获得改性聚烯烃中空纤维膜,目前产自科百特的氧合膜丝正在加速进入临床试验阶段。南京久盈膜科技有限公司的专利CN215463340U(2021年)是关于应用于ECMO的PMP中空纤维膜及其制备装置,该技术能够通过直接热致相分离的方法获得具有非对称结构的PMP中空纤维膜层,克服了传统方法中需要多次涂覆以形成皮层而导致的结构不稳定等问题;广东省心血管病研究所与东莞科威医疗器械有限公司报道了一种无泵型ECMO用人工膜肺,所述装置在兼顾血液氧合交换效率的同时,又能保证血液在低压降的情况下顺利完成整个交换循环。安徽通灵仿生科技有限公司报道了一种静脉膜式氧合装置及氧合方法(CN106377811A),所述装置与膜式氧合器、携氧代用品或者液体充氧方法相比,该装置结构简单,使用方便、不需将血液引流至体外,从而避免各种可能的感染,血携氧含量高、稳定性较好。江苏美思康医疗科技有限公司报道了一种带变温双腔膜式氧合器(CN109364315A),可以提高氧合效率和有效地解决氧气交换与二氧化碳排除的问题。在高校方面,清华大学的专利均在ECMO氧合膜制备领域,专利家族CN110559866A(2019年)报道了一种用于血液氧合的高透气致密中空纤维膜,该中空纤维膜配制的氧合器可以长周期反复使用,由于膜材料生物相容性好,当血液流过膜表面时,血液的理化性质可以保持不变,具有长周期的抗凝血功能;CN113546525A报道了一种采用热致相分离法制备聚4-甲基1-戊烯中空纤维膜的方法,制备工艺简单,所需设备简易,可操作性强,易于放大生产,且制备的中空纤维膜韧性高,孔结构、内外径可调节,清华大学的该项发明专利表明有望实现高性能ECMO用PMP中空纤维膜制造技术的突破,解

决该项卡脖子技术问题。广东工业大学报道了一种热交换层外置的中空纤维膜式氧合器(CN109224163B),所述装置可以提高气体交换效率。在医院方面,广州军区广州总医院报道了一种体外膜肺氧合装置及其控制氧合血供的控制方法(CN108744099A),发明可提高装置的便携性、集成性、操作便利性和智能性;在个人申请者方面,闫里选等的专利在聚合物膜制备技术领域,报道了一种聚合物微孔膜的制备方法(CN1899805B),涉及一种结晶性聚合物微孔膜的挤出拉伸制备方法,该方法工艺条件范围较宽,制得的膜透气性较好。

申请人来自中国的专利家族除了少数涉及膜制备技术与制备装置外,大部分专利分布在膜式氧合器优化设计、辅助技术与装置及相关耗材方面。在ECMO系统中我国仅能生产微血栓过滤器、短时间辅助用氧合器和管路套包等简单体外循环耗材<sup>[9]</sup>,聚烯烃中空纤维膜等核心部件几乎全部依赖进口,尚无国产化能力,新冠肺炎疫情暴发后,ECMO的需求越来越高,我国对ECMO也加大了资金投入和研发力度,膜肺的自主生产是推动ECMO系统国产化的关键,但是我国主要生产的是使用时间较短的普通膜肺,与国外能够生产的长效膜肺相比差距明显<sup>[7]</sup>,主要在于ECMO系统技术门槛高,关键材料和技术尚未掌握,膜肺等核心部件只能依赖进口。

### 2.3.3 专利申请布局国家地区分析

专利公开数量排名前3的国家分别是日本、美国和中国,分别达到了56件、33件和21件,3国专利数量合计占比超过4成(图7)。排名前10的国

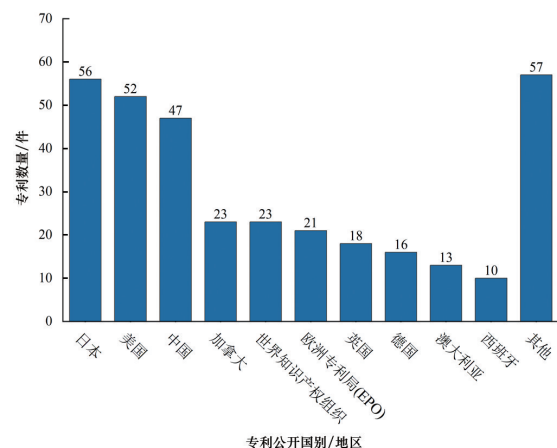


图7 专利公开国家/地区分布

家或地区还有加拿大、世界知识产权组织、欧洲专利局、英国、德国、澳大利亚和西班牙等,与日本、美国和中国专利申请数量相比相对较少,可见日本、美国和中国是ECMO氧合膜领域的专利申请主要布局国家和重要的目标市场。

### 2.3.4 地区专利分析

中国专利的价值度集中主要分布在5分和7分,相比于美国专利主要集中在9分和10分,日本专利相对集中在6分和10分还有较大差距(图8)。美国、加拿大、世界知识产权组织、欧洲专利局、英国、德国和西班牙专利合享价值度为8~10分的高价值专利占比超过50%。可见虽然中国专利数量在全球排名第3,但是高价值专利占比不高。

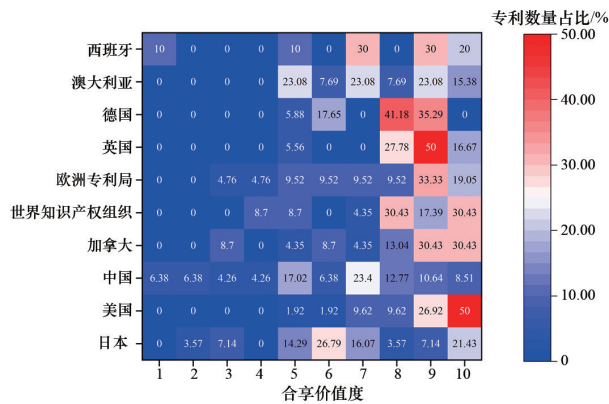


图8 主要国家或地区专利价值度分布

由于美国、日本、中国和日本是ECMO氧合膜技术领域重要的技术创新来源国,本文选取这四个国家进行专利家族技术布局分析(图9)。在膜制

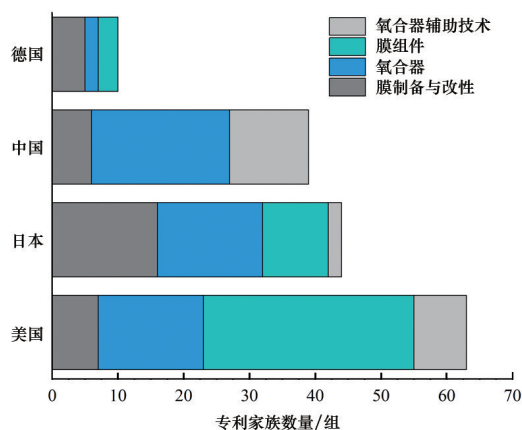


图9 专利主要来源国技术分布情况

备改性领域,来源于日本的专利家族最多,其次为美国、中国和德国;在膜组件技术领域来源于美国的专利家族最多,其次为日本、德国和中国;在膜式氧合器技术领域,来源于中国的专利家族最多,但是66.67%为实用新型专利或外观设计专利,而其他国家在该领域的专利家族为发明专利。中国专利主要分布在膜式氧合器的优化设计及相关辅助技术方面且大多不是发明专利,在膜制备改性和膜组件领域的专利布局较少,专利布局主要在近几年,而国外企业在20世纪70年代就有专利布局。ECMO氧合膜上游聚合物材料仍被国外“卡脖子”,国内在ECMO膜设备的生产方面也属于空白,亦缺乏生物相容性涂层技术,与国外ECMO膜技术水平存在显著差距<sup>[17]</sup>。

在膜制备与改性领域的中国申请人主要有清华大学、杭州科百特科技有限公司、中国石油化工股份有限公司、南京久盈膜科技有限公司、闫里选。PMP中空纤维膜是目前主流ECMO氧合膜,其制备难度相比于PP、PE等聚烯烃材料大,被Membrana公司垄断,Membrana公司在20世纪90年代就有关于PMP中空纤维膜的专利报道(EP98942566)。近年来,我国在PMP膜制备领域有了专利申请,如清华大学于2021年申请的专利CN113546525A(一种聚4-甲基-1-戊烯中空纤维膜及其制备方法);南京久盈膜科技有限公司于2021年报道了一种制备非对称聚-4-甲基-1-戊烯中空纤维膜制备装置,具体涉及应用于ECMO的聚4-甲基-1-戊烯中空纤维膜及其制备装置,所述装置能够通过直接热致相分离的方法获得具有非对称结构的PMP中空纤维膜层,克服了传统方法中需要多次涂覆以形成皮层而导致的结构不稳定等问题。相关专利的出现有望实现高性能PMP中空纤维膜制造技术、膜设备生产能力的突破,与此同时,面对国外的技术封锁,我国可争取实现弯道超车,在现有ECMO氧合膜材料的基础上中探索性能更优的新型膜材料作为替代,对当前膜材料合成技术和膜制备技术存在的缺陷进行创新,加大氧合膜改性技术的研发提高生物相容性。

### 3 结论

以在 Incopat 专利数据平台检索的全球 ECMO 氧合膜领域专利为样本,通过宏观与微观相结合,以专利视角分析了全球 ECMO 氧合膜技术发展轨迹和趋势、专利全球市场布局及技术布局。

20 世纪 60 年代开始出现了 ECMO 氧合膜领域相关专利,涉及的膜材料有硅橡胶、再生纤维素、聚四氟乙烯等。20 世纪 70 到 90 年代,微孔膜、PP 中空纤维膜、PMP 中空纤维膜相关专利相继出现,膜式氧合器使用形式也从平板膜式、卷筒式发展到中空纤维式。20 世纪 80 年代至今,许多专利还围绕探索新型聚合物材料,减少氧合膜血浆渗漏,提高气体交换能力和生物相容性等技术领域。全球 ECMO 氧合膜领域专利申请数量较少,可能与 ECMO 氧合膜性能要求高,进入该领域存在较高的技术门槛有关。1960—1970 年处于萌芽阶段,1970—2000 年处于相对快速发展时期,2001—2019 年期间发展变缓,可能是因为遇到了技术瓶颈,新冠肺炎疫情一定程度上刺激了 ECMO 氧合膜的发展。

我国是全球第 3 大 ECMO 氧合膜领域专利申请来源国和布局国,也是重要的目标市场,但是中国高价值专利占比不高。全球 ECMO 氧合膜制备领域领先的专利申请人主要有 Membrana 公司、Terumo 公司和 Fresenius 公司。中国专利除了少数涉及膜制备改性、膜组件与制膜装置外,大部分专利涉及氧合器优化设计及相关辅助技术,且大多是实用新型专利。ECMO 用中空纤维膜的制备方法 & 优化工艺、新型聚合物材料、膜材料表面改性和复合膜的研究是当下的热点研究方向,同时 ECMO 设备也朝着更加简便、高效、智能、安全的方向发展。目前我国几乎没有 ECMO 膜生产企业,也没有生产 ECMO 膜设备的能力,研究开发投入不足,与国外 ECMO 膜技术水平存在显著差距。PMP 中空纤维膜是目前主流的 ECMO 氧合膜产品,但是相关技术被国外垄断。近年来我国 ECMO 用 PMP 中空纤维膜的制备技术和膜制备装置相关专利的出现,有望实现高性能 PMP 中空纤维膜制造技术的突

破。随着 ECMO 技术的成熟和发展,加之新冠疫情的影响,ECMO 系统的应用范围会越来越广,但是高昂的治疗费用导致 ECMO 市场规模不大,如何降低成本,使用性能更好的 ECMO 氧合膜来促使降低治疗费用,提高临床使用率和治愈率是我国当下需要努力的方向。面对技术壁垒,我国可针对当前膜材料合成技术、膜制备技术存在的缺陷进行创新,加大氧合膜改性技术的研发提高生物相容性,积极探索性能更优的新型膜材料实现技术突破。虽然短期内国外在 ECMO 氧合膜技术领域的垄断优势难以撼动,但是我国仍应加紧研制国产 ECMO 氧合膜,其作为高端应急医疗设备 ECMO 的核心部件,推进其国产化将助力 ECMO 系统本土化进程。

### 参考文献 (References)

- [1] 侯晓彤. 让体外生命支持在抗击新型冠状病毒肺炎的战役中发挥作用[J]. 中国体外循环杂志, 2020, 18(2): 65-66.
- [2] 李全正, 阮昕华, 杨志祥. 体外膜氧合在新型冠状病毒肺炎患者中的应用[J]. 中国体外循环杂志, 2021, 19(5): 308-312.
- [3] 新型冠状病毒肺炎体外膜肺氧合支持治疗专家组. 新型冠状病毒肺炎体外膜肺氧合支持治疗专家共识[J]. 中华急诊医学杂志, 2020, 29(3): 314-319.
- [4] Hong X, Xiong J, Feng Z, et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): Does it have a role in the treatment of severe COVID-19[J]. International Journal of Infectious Diseases, 2020, 94: 78-80.
- [5] White A, Fan E. What is ECMO[J]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2016, 193(6): 9-10.
- [6] Makdisi G, Wang I W. Extra corporeal membrane oxygenation (ECMO) review of a lifesaving technology[J]. Journal of Thoracic Disease, 2015, 7(7): E166-176.
- [7] Firstenberg M S, Stahel P F, Hanna J, et al. Successful COVID-19 rescue therapy by extra-corporeal membrane oxygenation (ECMO) for respiratory failure: A case report [J]. Patient Safety in Surgery, 2020, 14(1): 1-7.
- [8] Chaves R C F, Rabello R, Timenetsky K T, et al. Extracorporeal membrane oxygenation: A literature review[J]. Revista Brasileira de Terapia Intensiva, 2019, 31: 410-424.

- [9] 魏巍, 杨阳, 李治非, 等. 我国高端应急医疗设备研发现状与展望[J]. 中国医学装备, 2021, 18(11): 183-187.
- [10] Extracorporeal Life Support Organization. ELSO live registry dashboard of ECMO patient data[EB/OL]. (2023-09-27) [2023-09-27]. <https://www.else.org/Registry/ELSOliveRegistryDashboard.aspx>.
- [11] Extracorporeal Life Support Organization. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in COVID-19[EB/OL]. (2023-09-27) [2023-09-27]. <https://www.else.org/covid-19.aspx>.
- [12] 中国生物医学工程学会体外循环分会. 2017与2018年中国心外科手术和体外循环数据白皮书[J]. 中国体外循环杂志, 2019, 17(5): 257-260.
- [13] 中国生物医学工程学会体外循环分会. 2019年中国心外科手术和体外循环数据白皮书[J]. 中国体外循环杂志, 2020, 18(4): 193-196.
- [14] 郝星, 黑飞龙, 侯晓彤. 2020年中国心外科手术和体外循环数据白皮书[J]. 中国体外循环杂志, 2021, 19(5): 257-260.
- [15] 中国生物医学工程学会体外循环分会, 赵举, 黑飞龙, 等. 2021年中国心外科手术和体外循环数据白皮书[J]. 中国体外循环杂志, 2022, 20(4): 196-199.
- [16] 郝星. 2022年中国心血管外科手术和体外循环数据白皮书[J]. 中国体外循环杂志, 2023, 21(4): 197-200.
- [17] 中国工程院化工、冶金与材料工程学部, 中国材料研究学会. 中国新材料产业发展报告(2020)[M]. 北京: 化学工业出版社, 2020: 29-47.
- [18] 杜宇倩, 邵丽萍, 潘福生, 等. 聚-4-甲基-1-戊烯中空纤维氧合膜的研究进展与面临的挑战[J]. 膜科学与技术, 2021, 41(3): 169-178.
- [19] 铁娟, 张彩丽, 翁云宣. 体外膜氧合系统中膜材料的研究进展[J]. 膜科学与技术, 2020, 40(6): 141-147.
- [20] 杜宇倩, 邵丽萍, 潘福生, 等. 聚-4-甲基-1-戊烯中空纤维氧合膜的研究进展与面临的挑战[J]. 膜科学与技术, 2021, 41(3): 169-178.
- [21] 王朔, 张军. 基于专利分析的国内制氢技术发展态势研究[J]. 世界科技研究与发展, 2018, 40(1): 50-60.
- [22] 杜若鹏, 寇远涛, 朱亮. 基于计量分析的中国番茄发明专利技术发展趋势研究[J]. 中国蔬菜, 2021(12): 11-16.
- [23] 郭婕婷, 肖国华. 专利分析方法研究[J]. 情报杂志, 2008(1): 12-14+11.
- [24] IncoPat全球专利数据库[EB/OL]. (2022-01-24) [2022-01-24]. <https://www.incopat.com>.
- [25] 张婷, 陈娟, 卢岩, 等. 基于发明专利的体外膜肺氧合技术创新态势研究[J]. 中国医疗设备, 2020, 35(6): 133-138+157.
- [26] Clowes G H A, Hopkins A L, Neville W E. An artificial lung dependent upon diffusion of oxygen and carbon dioxide through plastic membranes[J]. Journal of Thoracic Surgery, 1956, 32(5): 630-637.
- [27] Evseev A K, Zhuravel S V, Alentiev A Y, et al. Membranes in extracorporeal blood oxygenation technology [J]. Membranes and Membrane Technologies, 2019, 1(4): 201-211.
- [28] Lim M W. The history of extracorporeal oxygenators[J]. Anaesthesia, 2006, 61(10): 984-995.
- [29] 吕权. 平板式聚砜膜的制备、表征、改性及其在膜式人工肺中的应用[D]. 南京: 南京大学化学化工学院, 2013.
- [30] 黄鑫. 热致相分离法制备聚-4-甲基-1-戊烯中空纤维膜及其表面血液相容性改性[D]. 南京: 南京大学化学化工学院, 2016.
- [31] 李雅坤, 黑飞龙. 膜式人工肺中空纤维膜材料的改善及发展新方向[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(16): 2608-2612.
- [32] 王风婷, 罗峰. 膜式氧合器中膜材料的研究进展[J]. 中国组织工程研究, 2008, 12(10): 1927-1930.
- [33] 段亚峰, 潘峰. 膜式氧合器用聚丙烯中空纤维膜超微结构[J]. 纺织学报, 2005, 26(3): 29-31+37.
- [34] 倪阳. PMP中空纤维膜制备及结构与性能研究[D]. 杭州: 浙江大学高分子系, 2011.
- [35] 安亚欣, 李凭力, 吴浩赞, 等. 热致相分离法制备聚偏氟乙烯中空纤维微孔膜[J]. 膜科学与技术, 2013, 33(6): 13-19.
- [36] Kawahito S, Motomura T, Glueck J, et al. Development of a new hollow fiber silicone membrane oxygenator for ECMO: The recent progress[J]. Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2002, 8(5): 268-274.
- [37] 向伟, 马兰, 刘佳杰, 等. 基于IncoPat专利分析的苧麻机械化生产研发态势[J]. 中国农业科技导报, 2021, 23(1): 107-118.
- [38] 王满生, 王延周, 邓欣, 等. 基于Innography专利数据库平台的青贮加工技术态势分析[J]. 粮食与饲料工业, 2017(8): 34-39.
- [39] 余丽, 盛莹婕, 许景龙, 等. 专利分析视角下我国集成电路产业"卡脖子"问题研究[J]. 数据与计算发展前沿, 2021, 3(5): 40-54.
- [40] 许景龙, 吕璐成, 赵亚娟. 面向专利分析流程的专利情报分析工具功能比较研究[J]. 情报理论与实践, 2020, 43(8): 178-185+151.

- [41] Roslan R A, Lau W J, Zulhairun A K, et al. Improving CO<sub>2</sub>/CH<sub>4</sub> and O<sub>2</sub>/N<sub>2</sub> separation by using surface-modified polysulfone hollow fiber membranes[J]. *Journal of Polymer Research*, 2020, 27(5): 1-14.
- [42] Kniazeva T, Hsiao J C, Charest J L, et al. A microfluidic respiratory assist device with high gas permeance for artificial lung applications[J]. *Biomedical Microdevices*, 2011, 13(2): 315-323.

## On the development trend of oxygenation membrane technology for extracorporeal membrane oxygenation(ECMO) from a perspective of patents

HE Junqing<sup>1</sup>, CHEN Sisi<sup>2,3</sup>, CHENG Rong<sup>1</sup>, XU Huifang<sup>2,3\*</sup>, ZHENG Xiang<sup>1\*</sup>

1. School of Environment and Natural Resources, Renmin University of China, Beijing 100872, China
2. Documentation & Information Center, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China
3. Department of Library, Information and Archives Management, School of Economics and Management, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China

**Abstract** Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is an effective extracorporeal life support measure that played a crucial role in the treatment of critically patients with COVID-19. However, its core component, oxygenation membrane for ECMO, has been monopolized by foreign countries for a long time. This study used the Incopat and retrieved from it the patents in the field of oxygenated membranes for ECMO worldwide, which were then analyzed as the original data to disclose the trend and trajectory of technology development, the layout of global market and technology from the perspective of patents. The result shows that COVID-19 has stimulated the development of technology. China becomes the world's third largest source and distribution of patent applications in the field as well as an important target market, but its high-value patents account for a small proportion. Except for a few patents related to membrane preparation and its device, membrane modification, and membrane module, most of the Chinese patents involve the optimal design of oxygenator and related auxiliary technologies, and most of them are utility model patents. The preparation method and optimization process of hollow fiber membrane for ECMO, new polymer materials, membrane modification and composite membrane research are the current hot research topics. Recently Chinese patents reported the preparation technology of PMP hollow fiber membranes for ECMO and related devices, which are expected to achieve a breakthrough in the preparation technology of high-performance PMP hollow fiber membranes. Innovations can be made for the existing defects of polymer material synthesis technology and membrane preparation technology. Meanwhile, it is necessary to increase the research of biocompatibility modification technology and find new materials with better performance to achieve technological breakthrough. Promoting the localization of oxygenation membranes for ECMO will help the localization of ECMO systems.

**Keywords** extracorporeal membrane oxygenation (ECMO); membrane oxygenation; patent analysis ●



(责任编辑 祝叶华)