·医学工程·

不同浸提方式与检测标准对一次性输液器细胞毒性检测结果的影响

丁鸽* 郭春花 张娟 温晴 刘博 王雪

（陕西省医疗器械质量检验院安全评价中心，西安 712000）

【摘要】 目的 系统比较克重法与内表面积法两种浸提方式和GB/T 16886.5—2017与GB/T 14233.2—2005两项标准在一次性输液器细胞毒性评价中的差异性，旨在建立一种更符合临床生物安全风险特征的浸提方案。**方法** 选取临床常规使用的一次性输液器作为研究对象，依据GB/T 16886.5—2017和GB/T 14233.2—2005，设计两种浸提液制备方案。①克重法：将裁剪后的材料按0.2 g/mL的比例加入含血清的MEM培养基；②内表面积法：将含血清的MEM培养基按6 cm^2/mL的比例灌注至输液器腔内。两者均于37 ℃、60 rpm的振荡条件下浸提72 h。取浸提液进行体外细胞毒性对比测试。**结果** 定性结果提示，不同检测标准下细胞毒性反应存在差异，依据GB/T 16886.5—2017，两种浸提方式的100%浸提液均呈轻度细胞毒性（2级）；而依据GB/T 14233.2—2005，则均呈中度细胞毒性（3级）。定量结果提示，无论在何种标准下，采用内表面积浸提法所测得的细胞毒性均高于克重浸提法，尤其在GB/T 16886.5—2017标准下，两种浸提方式的细胞存活率存在显著差异（$P<0.001$）。**结论** 对于输液器等管腔类器械，采用内表面积法的浸提方式并严格依照GB/T 16886.5进行评价，能够更真实地反映其临床生物安全风险。同时，应重视不同标准在方法学上的差异，建议在产品放行与批次一致性监控等质量控制环节，参考灵敏度更高的GB/T 14233.2进行风险筛查；而在医疗器械注册审评与系统生物学评价中，则优先采用GB/T 16886.5标准下基于内表面积浸提法的综合评价策略。

【关键词】 一次性输液器；医疗器械生物学评价；浸提方式；体外细胞毒性

【中图分类号】 R318.08 **【文献标识码】** A **【DOI】** 10.11876/mimt202601007

Effects of different extraction methods and detection standards on cytotoxicity test results of disposable infusion sets

*Ding Ge**, *Guo Chunhua*, *Zhang Juan*, *Wen Qing*, *Liu Bo*, *Wang Xue*

(*Safety Evaluation Center*, *Shaanxi Medical Device Quality Inspection Institute*, *Xi'an 712000*, *China*)

【Abstract】 Objective This study aims to systematically compare the differences in cytotoxicity evaluation of disposable infusion sets between the weight-based and inner surface area-based extraction methods, as well as between the two standards GB/T 16886.5—2017 and GB/T 14233.2—2005. The goal is to establish an extraction protocol that more accurately reflects the clinical biological safety risk characteristics. **Methods** A clinically standard disposable infusion set was selected as the research object. Based on the two standards, two extraction solutions were prepared. ①Weight-based method: 0.2 g/mL of the cut material added to MEM medium containing serum; ②Inner surface area method: 6 cm^2/mL of MEM medium containing serum filled into the lumen of the infusion set. Both were extracted under shaking conditions (37 ℃, 60 rpm) for 72 hours. The extracts were then subjected to comparative in vitro cytotoxicity testing. **Results** Qualitative results indicated that cytotoxic responses varied under different standards. According to GB/T 16886.5—2017, the 100% extracts from both extraction methods exhibited mild cytotoxicity (Grade 2), whereas under GB/T 14233.2—2005, they both showed moderate cytotoxicity (Grade 3). Quantitative results revealed

第一作者：丁鸽，女，本科，主管药师，研究方向：医疗器械生物学评价

that, regardless of the standard used, the inner surface area extraction method consistently yielded higher cytotoxicity than the weight–based method. Notably, under GB/T 16886.5—2017, a significant difference in cell viability was observed between the two extraction methods (P<0.001). **Conclusion** For lumen–type devices such as infusion sets, employing the inner surface area extraction method in strict accordance with GB/T 16886.5 provides a more realistic reflection of clinical biological safety risks. It is also crucial to recognize methodological differences between standards. The more sensitive GB/T 14233.2 is recommended for risk screening during product release and batch consistency monitoring. Conversely, for medical device registration review and systemic biological evaluation, a comprehensive assessment strategy based on the inner surface area extraction within the GB/T 16886.5 framework should be prioritized.

【**Key words**】 Disposable infusion set; Biological evaluation of medical devices; Extraction method; In vitro cytotoxicity

医疗器械因介入人体（包括间接接触、直接接触或植入），可触发其与宿主环境之间一系列复杂的动态生物响应[1]。在保障患者用械安全的标准框架中，医疗器械生物学评价至关重要。尤其是细胞毒性试验，因其极高的敏感度和广泛适用性，已成为全球生物学评价体系中材料筛选与质量控制的核心手段，被视为风险评估的“第一道关卡”[2-3]。

在各类医疗器械中，输液器因直接接入人体循环系统被划定为三类高风险器械，其生物安全性至关重要。目前市售输液器主体结构主要采用聚乙烯（PE）、聚丙烯（PP）及丙烯腈–丁二烯–苯乙烯共聚物（ABS）等硬质材料[4]，而连接血管的滴斗、管路等柔性部件普遍采用增塑聚氯乙烯（PVC）材质。为克服PVC的脆性，生产过程中常需添加邻苯二甲酸二（2–乙基己基）酯（DEHP）或偏苯三酸三辛酯（TOTM）等增塑剂以提升柔韧性，但这些增塑剂极易在器械内表面与药液的长期接触过程中溶出[5]。研究证实，PVC输液器在临床使用中存在增塑剂析出现象，可能引发过敏反应，甚至对心肌细胞、肝细胞及生殖系统产生潜在威胁[6-10]，因此准确评估其溶出风险是保障临床安全的重中之重。

目前，针对输液器材料溶出物可能引发的细胞毒性风险，检测与评估主要遵循两个核心标准：一是通用生物相容性评价标准GB/T 16886.5—2017/ISO 10993–5:2009[11]，二是专门针对输液、输血、注射器具等具体产品的细化标准GB/T 14233.2—2005[12]。尽管这两项标准均以浸提液法、间接接触法和直接接触法为主要测试手段，并依靠细胞活性检测与形态学观察对样品毒性进行综合评价，但它们在具体试验条件（如细胞接种密度、受试物与细胞接触时间等关键参数）的设置上仍存在明显差异。这些差异是否会导致检测结果出现系统性偏差，从而影响评价结果的一致性与可比性，目前尚缺乏充分的实验证据支持。另一个值得关注的焦点在于浸提方式的选择。对于输液器等管膜类器械，GB/T 16886.12—2023/ISO 10993–12:2021[13]标准虽提供浸提方式参考，但未强制要求使用基于内表面积的方法，这导致在实践中内表面积法与质量克重法并存，操作层面缺乏统一标准。王蕊等[14]和朱思睿等[15]的研究已证实，浸提条件的差异会显著影响细胞毒性测试结果，这凸显了统一并优化浸提方法的必要性与紧迫性。

本研究聚焦一次性输液器，系统比较克重法与内表面积法在不同检测标准下的细胞毒性响应差异，并分析不同“浸提–检测”组合对结果的影响，旨在为建立更科学、更贴近临床实际的标准化评价方法提供实验依据，推动行业检测规范统一。

1 材料与方法

1.1 试验材料

（1）受试物：某品牌一次性输液器。

（2）细胞系：L 929小鼠成纤维细胞来自美国典型培养物保藏中心（American Type Culture Collection, ATCC），批号为70001022。

（3）主要试剂：依格尔最低限量基本培养基（minimum essential medium, MEM）、胎牛血清（fetal bovine serum, FBS）、胰蛋白酶、谷氨酰胺均

采购自Gibco公司（美国）；3-(4,5-二甲基噻唑-2)-2,5-二苯基四氮唑溴盐（MTT）采购自Solarbio公司；双抗（青霉素/链霉素）采购自Absin公司；二甲基亚砜采购自Sigma公司；异丙醇采购自国药集团化学试剂有限公司。

（4）外细胞毒性试验阴性对照品：采购自中国食品药品检定研究院。

1.2 仪器设备

轮廓投影仪（品牌：三丰精密量仪，型号：PJ-A 3010F-200）；倒置相差显微镜（品牌：奥林巴斯，型号：CKX41+ToupCam）；酶标仪（品牌：Bio Tek，型号：EPOCH）；恒温振荡培养箱（品牌：知楚，型号：ZQLY-180V）；生物安全柜（品牌：上海力申，型号：HFsafe-1200TE）；电子天平（品牌：赛多利斯，型号：SECURA125D）；二氧化碳培养箱（品牌：Thermo Scientific，型号：BB150）；细胞计数仪（品牌：伯乐，型号：TC20）；立式压力蒸汽灭菌器（品牌：山东新华，设备型号：LMQ.C）。

1.3 体外细胞毒性检测方法

1.3.1 试验分组与浸提液制备

两种检测标准均设置5个试验组别，分别为克重浸提组、内表面积浸提组、阴性对照组、阳性对照组和空白对照组。克重法的浸提液制备方法为将裁剪后的材料按0.2 g/mL的比例加入含血清的MEM培养基；内表面积法的浸提液制备方法为将含血清的MEM培养基按6 cm^2/mL的比例灌注至输液器腔内。两者均于37 ℃、60 rpm的振荡条件下浸提72 h。试验分组及各组浸提液制备方法见表1。

表1 一次性输液器细胞毒性检测试验分组及浸提液制备方法

组别	制备方法
克重浸提组	精确称取试样，适当裁剪，按0.2 g/mL的比例加入含血清的MEM培养基，于37 ℃、60 rpm的振荡条件下浸提72 h
内表面积浸提组	精确测量试样的内表面积，按6 cm^2/mL的比例将含血清的MEM培养基灌注至输液器腔内，于37 ℃、60 rpm的振荡条件下浸提72 h
阴性对照组	按0.2 g/mL的比例加入含血清的MEM培养基，于37 ℃、60 rpm的振荡条件下浸提72 h
阳性对照组	10%二甲基亚砜（溶剂为含血清的MEM培养基），于37 ℃、60 rpm的振荡条件下浸提72 h
空白对照组	取浸提介质（含血清的MEM培养基）20 mL，于37 ℃、60 rpm的振荡条件下浸提72 h

注：MEM培养基为依格尔最低限量基本培养基。

1.3.2 细胞接种

分别按照标准GB/T 16886.5—2017和 GB/T 14233.2—2005的要求，以1×10^5 细胞/mL和1×10^4细胞/mL 2种密度接种细胞。具体操作如下：将培养48～72 h后生长旺盛的细胞消化并收集，用完全培养基调整细胞密度，以每孔100 μL的接种体积均匀接种于96孔板中，随后置于37 ℃、5% CO_2的培养箱中，培养24 h。

1.3.3 受试物接触细胞

培养结束后，弃去培养板内培养基，分别加入试验样品浸提液（分为100%、50%、25%和12.5% 4个剂量组）、阴性对照液、阳性对照液及空白对照液（设置于培养板第2列和第11列，共2组）。每组设6个复孔，随后将培养板置于37℃、5%CO_2培养箱中继续培养。依据标准GB/T 16886.5—2017和GB/T 14233.2—2005的要求设置两种接触时间，分别为培养24h和培养72h。

1.3.4 溶解甲瓒

弃去MTT溶液，依据GB/T 16886.5—2017，每孔加入100 μL异丙醇溶液；依据GB/T 14233.2—2005，每孔加入150 μL二甲基亚砜溶液。

1.3.5 吸光度值测定

震荡平板10 min，放入酶标仪内，依据GB/T 16886.5—2017，在570 nm下读取吸光度（optical density, OD）值（参照波长650 nm）；依据GB/T 14233.2—2005，在570 nm下读取OD值（参照波长630 nm）。

1.3.6 计算公式

（1）细胞存活率（%）的计算公式为：

$$细胞存活率=\frac{100\times OD_{570e}}{OD_{570b}} \quad (1)$$

其中，OD_{570e}为试验样品100%浸提液组的光密度平

均值；OD_{570b}为空白对照组的光密度平均值。

（2）相对增殖率（%）的计算公式为：

$$相对增殖率=\frac{A}{A_0}\times100\% \quad （2）$$

其中，A为供试品组或阴性对照组、阳性对照组的吸光度；A_0为空白对照组的吸光度。

1.3.7 细胞毒性反应分级标准

浸提液细胞毒性反应分级标准见表2。

表2 浸提液细胞毒性反应分级标准

级别	反应程度	全部培养细胞观察
0级	无	胞浆内有离散颗粒，无细胞溶解，无细胞增殖下降情况
1级	轻微	不超过20%的细胞呈圆缩、疏松贴壁、无胞浆内颗粒或显示形态学方面的改变；偶见细胞溶解；仅观察到轻微的细胞生长抑制现象
2级	轻度	不超过50%的细胞呈圆缩、无胞浆内颗粒，无大范围细胞溶解；可观察到不超过50%的细胞生长抑制现象
3级	中度	不超过70%的细胞层包含圆缩细胞或溶解细胞；细胞层未完全破坏，但可观察到超过50%的细胞生长抑制现象
4级	重度	细胞层几乎完全或完全破坏

1.3.8 结果判定标准

（1）定性分级标准：一般认为可接受的细胞毒性反应应不大于2级。

（2）依据GB/T 16886.5—2017，若试验样品100%浸提液组的细胞存活率≤70%，则判定该样品存在潜在细胞毒性反应；依据GB/T 14233.2—2005，可接受的细胞毒性反应应不大于2级，即对应细胞相对增殖率需≥50%。

1.4 统计学方法

采用GraphPad Prism 8.0.2软件进行统计学分析，所有数据均以均值±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用独立样本t检验，置信区间为95%，以$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两种检测标准下不同浸提方式的细胞毒性评价结果

在倒置相差显微镜（10倍）下观察样品和对照组的细胞形态，并按表2中的分级方法进行评价，分级大于2级时被认为有细胞毒性作用，两种检测标准下不同组别的细胞形态学观察图见图1和图2。



图1 GB/T 16886.5—2017标准下不同组别的细胞形态学对比 A为克重浸提组100%浸提液；B为内表面积浸提组100%浸提液；C为空白对照组；D为阴性对照组；E为阳性对照组

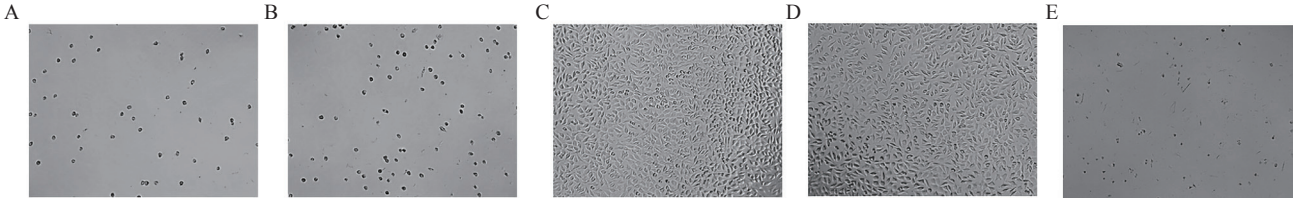


图2 GB/T 14233.2—2005标准下不同组别的细胞形态学对比 A为克重浸提组100%浸提液；B为内表面积浸提组100%浸提液；C为空白对照组；D为阴性对照组；E为阳性对照组

在各对照组结果符合预期（阴性对照组、空白对照组为0级，阳性对照组为4级）的前提下，100%浸提液组的毒性评级因检测标准而异：依据GB/T 16886.5—2017判定为轻度毒性（2级），依据GB/T 14233.2—2005则判定为中度毒性（3级）。见表3。

表3 各组浸提液细胞毒性反应判定结果

检测标准	组别	级别	反应程度
—	阴性对照组	0级	无
	阳性对照组	4级	重度
	空白对照组	0级	无
GB/T 16886.5—2017	克重浸提组 100%浸提液	2级	轻度
	内表面积浸提组 100%浸提液	2级	轻度
GB/T 14233.2—2005	克重浸提组 100%浸提液	3级	中度
	内表面积浸提组 100%浸提液	3级	中度

2.2 不同浸提方式的细胞存活率和相对增殖率比较

在各对照组结果符合预期的前提下，在两种检测标准下，克重浸提组100%浸提液的细胞存活率和相对增殖率均高于内表面积浸提组100%浸提液，说明浸提方式的选择直接影响细胞的存活与增殖。各组在不同标准下的检测数值详见表4。

表4 不同浸提方式的细胞存活率和相对增殖率比较（%，$\bar{x}\pm s$）

组别	细胞存活率		相对增殖率	
	克重浸提组	内表面积浸提组	克重浸提组	内表面积浸提组
100%浸提液组	57.95 ± 2.10	40.59 ± 1.61	12.86 ± 2.21	10.49 ± 3.18
50%浸提液组	96.88 ± 7.62	81.96 ± 2.01	17.52 ± 3.33	22.26 ± 6.56
25%浸提液组	105.55 ± 3.38	99.63 ± 2.29	38.61 ± 3.27	39.10 ± 3.28
12.5%浸提液组	112.26 ± 1.21	97.08 ± 2.11	63.29 ± 4.54	102.20 ± 6.53
空白对照组	100.00 ± 3.52	100.00 ± 3.75	100.00 ± 5.01	100.00 ± 5.51
阴性对照组	103.16 ± 5.00	105.46 ± 5.58	106.64 ± 4.40	106.67 ± 5.50
阳性对照组	1.41 ± 1.23	2.10 ± 1.33	13.27 ± 5.29	10.70 ± 5.55

使用GraphPad Prism 8.0.2软件对不同浸提方式的细胞存活率和相对增殖率数据进行统计分析并绘图，结果见图3。结果表明：在GB/T 16886.5—2017标准下，两种浸提方式的细胞毒性存在显著差异（$P<0.001$）；而在GB/T 14233.2—2005标准下，内表面积浸提组的细胞毒性略高于克重浸提组，但两组间差异无统计学意义。

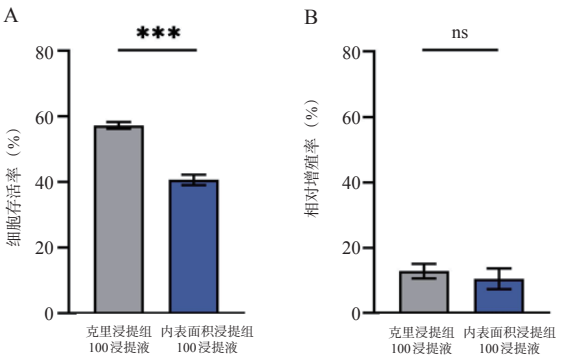


图3 两种检测标准下不同浸提方式的细胞毒性反应结果比较 A为依据GB/T 16886.5—2017，培养24 h后，两种浸提方式下100%浸提液的细胞存活率对比；B为依据GB/T 14233.2—2005，培养72 h后，两种浸提方式下100%浸提液的相对增殖率对比

注：数据以平均值 ± 标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，两组间比较采用独立样本t检验，ns表示差异无统计学意义，***表示$P<0.001$。

3 讨论

在本研究中，我们系统比较了GB/T 16886.5—2017与GB/T 14233.2—2005两种细胞毒性检测标准的适用差异，重点分析了内表面积法与克重法两种浸提方式的影响。定性结果显示，同一样品（100%浸提液）在GB/T 16886.5—2017标准下被判定为轻度细胞毒性（2级），而在GB/T 14233.2—2005标准下被判定为中度细胞毒性（3级），反映了不同评价框架对安全性等级的显著影响。进一步定量评价结果表明，基于内表面积法的浸提方式普遍引发更强的细胞毒性反应，且在GB/T 16886.5—2017标准下，两种浸提方式之间的差异更为显著。这一结果进一步证实了医疗器械可浸出物的释放量与材料表面积密切相关，并显示出内表面积浸提法在模拟临床实际使用条件方面的优势。与以往朱思睿等[15]的研究相比，本研究首次在双标准框架下同步验证了灌注法较常规克重法更适合一次性输液器的细胞毒性评价，为该类医疗器械浸提方式的标准选择提供了更充分的参考依据。

从方法学角度来看，两种标准的差异主要体现

在细胞培养参数上。GB/T 14233.2采用了较低的细胞接种密度和较长的培养时间，这虽有助于提升检测灵敏度，却也引入了较高的假阳性风险；相反，GB/T 16886.5通过优化细胞培养参数，在保证检测灵敏度的前提下显著增强了结果特异性[16]。因此，标准的选择不仅关乎方法学差异，更直接影响医疗器械安全性评价的准确性，也为不同应用场景下选用适宜标准提供了科学依据。基于以上结果，本研究建议：在医疗器械注册审评与系统生物学评价中，应以GB/T 16886.5系列标准为核心，其科学、定量的分析方法有助于开展系统性风险评估；而在质量控制与产品放行环节，GB/T 14233.2—2005可作为批次一致性监控的实用工具。

尽管本研究初步揭示了在不同检测标准下一次性输液器的细胞毒性评价差异及浸提方法的关键作用，但要真正构建起从体外检测到临床安全性的桥梁，仍需在样品多样性、评价维度及模型关联性等方面进行更为深入的探索。首先，研究范围应从一次性输液器拓展至中心静脉导管、血管支架等其他管腔类及植入式医疗器械，以验证结论的普适性。其次，需要突破仅凭细胞存活率评估的局限性，结合4种“金标准”检测方法即CellTiter–Glo® 3D ATP含量、Live/Dead染色、Caspase–Glo 3/7 凋亡检测、Click–iT™ EdU增殖检测与统计学模型，共同解析细胞毒性的多维度特征[17]。最后，必须建立体外检测数据与临床不良反应如药物热、过敏反应之间的关联模型，结合机器学习算法进行风险预测[18]。以此形成从“体外观察”到“临床预测”的闭环，为完善医疗器械安全性评价体系提供科学依据。

[参 考 文 献]

[1] 国家食品药品监督管理局. 医疗器械生物学评价和审查指南[S/OL]. (2007–06–15)[2025–12–08]. https://www.pharnexcloud.com/data/zcfg_7bf273a6f4c8673e51e92f8ac012ffd7.html.

[2] 张世明, 陶树清. 评价医疗器械体外细胞毒性的常用方法概述[J]. 现代医学, 2020, 48(1): 146–150.

[3] Pescheck M, Dürr C, Bláha L, et al. Novel rapid in vitro cytotoxicity test on mammalian cells based on an electrochemical measuring method[J]. Journal of Applied Electrochemistry, 2014, 44: 935–943.

[4] 王新宇. 一次性使用输液器的抽验检验[J]. 医疗装备, 2016, 29(7): 107–108.

[5] 吴海龙, 农桂叶, 曹宇, 等. 聚氯乙烯用环保型增塑剂的研究进展[J]. 包装工程, 2022, 43(7): 118–124.

[6] 钟磊, 胡晓宇, 曹冬冬, 等. 邻苯二甲酸二环己酯对人乳腺管癌细胞和大鼠心肌细胞毒性效应的研究[J]. 毒理学杂志, 2024, 38(1): 1–4, 19.

[7] 林铌, 靳洪涛, 王爱平. 医疗器械中增塑剂的应用和安全性研究进展[J]. 中国药物警戒, 2014, 11(2): 100–103.

[8] 张莉, 郑健, 韩银, 等. 医用聚氯乙烯医疗器械产品增塑剂（TOTM）安全性分析[J]. 塑料工业, 2017, 45(3): 138–141.

[9] 张毅兰, 杨敏, 俞春伟. 聚氯乙烯输液袋增塑剂的释出和对药物的吸附[J]. 中国医药工业杂志, 2008, 39(1): 52–55.

[10] 沈亦红. 一次性输液器药物相容性及安全性分析[J]. 医疗装备, 2012, 25(8): 1–4.

[11] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局, 中国国家标准化管理委员会. 医疗器械生物学评价 第5部分：体外细胞毒性试验: GB/T 16886.5—2017/ISO 10993–5:2009[S/OL]. (2017–12–29)[2025–12–08]. https://www.cmde.org.cn/gbpdf/GB16886.5–2017.pdf.

[12] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局, 中国国家标准化管理委员会. 医用输液、输血、注射器具检验方法第2部分：生物学试验方法: GB/T 14233.2—2005[S/OL]. (2005–11–17)[2025–12–08]. https://mdcpp.com/doc/standard/GBT14233.2–2005.pdf.

[13] 国家市场监督管理总局, 国家标准化管理委员会. 医疗器械生物学评价 第12部分：样品制备与参照材料: GB/T 16886.12—2023/ISO 10993–12:2021[S/OL]. (2023–11–27)[2025–12–08]. https://mdcpp.com/doc/materialDownload/GB_T%2016886.12–2023%20%E 5%8C%BB%E 7%96%97%E 5%99%A 8%E 6%A 2%B 0%E 7%94%9F%E 7%89%A 9%E 5%AD%A 6%E 8%AF%84%E 4%BB%B 7%20%E 7%AC%AC12%E 9%83%A 8%E 5%88%86%EF%BC%9A%E 6%A 0%B 7%E 5%93%81%E 5%88%B6%E 5%A 4%87%E 4%B 8%8E%E 5%8F%82%E 7%85%A 7%E 6%9D%90%E 6%96%99.pdf.

[14] 王蕊, 宋伟, 贺学英, 等. 不同浸提条件对医疗器械体外细胞毒性试验结果的影响[J]. 医疗装备, 2024, 37(9): 43–46.

[15] 朱思睿, 黎砚书, 杨倚天, 等. 一次性使用输液器细胞毒性来源及检测方法学研究[J]. 中国医疗器械信息, 2024, 30(19): 36–39, 66.

[16] 黎砚书, 肖小华, 余华. 医疗器械体外细胞毒性试验标准方法比较[C]//中国毒理学会, 中国环境诱变剂学会, 中华预防医学会. 2017（第三届）毒性测试替代方法与转化毒理学（国际）学术研讨会论文集. 南京: 2017（第三届）毒性测试替代方法与转化毒理学（国际）学术研讨会, 2017: 117.

[17] Zein–Sabatto A, St. Angelo K, J. Madnick S, et al. Multi–assay assessment of cytotoxicity reveals multiple mechanisms of action in 3D microtissues[J]. Scientific Reports, 2025, 15: 3090.

[18] Ietswaart R, Arat S, Chen A X, et al. Machine learning guided association of adverse drug reactions with in vitro target–based pharmacology[J]. EBioMedicine, 2020, 57: 102837.