药学管理与信息

良好临床实验室规范在基因治疗整合位点分析中的应用策略

Application Strategies of Good Clinical Laboratory Practice in Integration Site Analysis

雒　洁

（上海唯可生物科技有限公司，上海 201114）

LUO Jie

(*Waker Bioscience Co., Ltd., Shanghai 201114*)

摘要：基因治疗的安全性评估高度依赖于整合位点分析（ISA）的精确性，然而 ISA 技术本身面临方法学复杂、低丰度检测难、标准化不足、数据完整性欠缺等严峻挑战。该研究通过系统对比良好实验室规范、良好临床实践规范及 ISO 15189《医学实验室 质量和能力要求》在 ISA 应用场景中各自的局限性，探讨了良好临床实验室规范（GCLP）的核心价值。在此基础上，结合我国监管实际，从技术实施层面，提出了构建 ISA-GCLP 的 3 大关键要点：建立基于风险的方法学验证策略、实施覆盖全周期的临床样本管理规范，以及构建保障数据完整性的动态质控机制。实施 ISA-GCLP 体系对于提升我国基因治疗安全性评价数据的质量、保障受试者安全，以及推动产业高质量发展具有关键意义，可为行业实践与标准制定提供参考。

关键词：基因治疗；整合位点分析；良好临床实验室规范；安全性评价；质量管理；数据完整性

中图分类号：R95　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2026)03-0358-07

引用：雒　洁．良好临床实验室规范在基因治疗整合位点分析中的应用策略[J]．中国医药工业杂志, 2026, **57**(3)：358-364．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.03.015

基因治疗作为一种革命性的治疗策略，已在多种疾病领域展现出巨大潜力并取得显著进展[1]。全球基因治疗临床试验数量激增，截至 2023 年已达到 3 900 余项[2]，市场规模预计在 2030 年代中期将达到数百亿美元[3]。然而，基因治疗在蓬勃发展的同时，其安全性风险不容忽视。小儿 X 连锁严重联合免疫缺陷病（X-linked severe combined immunodeficiency，XL-SCID）[4] 及威-奥综合征（Wiskott-Aldrich syndrome，WAS）[5] 基因治疗临床试验中发生的白血病事件，深刻警示了载体整合可能引发的插入诱变风险。

整合位点分析（integration site analysis，ISA）作为评价基因治疗（特别是整合载体）安全性的核心技术，已成为全球药品监管机构的关注焦点。FDA 在 2020 年修订的指南[6] 中明确建议，应对所有具有持久性的整合载体产品进行系统性 ISA 数据收集；EMA 和 NMPA 也相继发布了类似指南[7-8]。然而，ISA 技术壁垒高，涉及复杂的分子生物学操作和海量生物信息学分析[9-10]，尤其在准确、灵敏地检测体内“低丰度整合事件”方面面临巨大挑战[11]。这种技术复杂性使得传统的实验室质量管理体系［良好实验室规范（good laboratory practice，GLP）、良好临床实践规范（good clinical practice，GCP），以及 ISO 15189：2022《医学实验室 质量和能力要求》（以下简称“ISO 标准”）等］难以完全满足其需求，导致数据质量和完整性问题凸显，而这恰恰是基因治疗药品研发与审评中监管机构非常关注的核心要素。因此，当前迫切需要建立适宜的质量管理体系来规范临床试验阶段的 ISA 检测标准。在此背景下，融合了 GLP 数据严谨性要求[12] 与 GCP 临床适用性及伦理考量[13] 的良好临床实验室规范（good clinical laboratory practice，GCLP）[14]，被视为保障 ISA 数据可靠性、完整性与合规性的关键解决方案，有望为基因治疗产品的安全开发与应用提供坚实的质量

收稿日期：2025-04-15

作者简介：雒　洁，助理工程师，从事实验室质量管理与药物安全方面的研究。

保障。

本文基于临床试验质量管理的核心原则与监管要求，以 GCLP 体系要素为框架，在充分考虑基因治疗 ISA 技术特殊性与监管要求的基础上，分析该检测系统的质量管理要点，探讨实验室合规运行、数据可靠性保障和申办方落实主体责任的实施路径，以期为行业实践与质量提升提供系统性参考。

1 ISA 技术及其应用与挑战

1.1 ISA 技术

ISA 的核心目标是精确鉴定基因治疗载体在宿主基因组中的整合位点，并评估这些整合事件是否可能导致不良的生物学后果（如宿主基因功能失活、癌基因激活等），从而为基因治疗产品的整体安全性提供关键数据。典型的 ISA 分析要遵循标准化实验流程，核心步骤包括：①从受试者样本中提取基因组 DNA 并进行片段化处理；②连接已知序列的接头（adaptor）；③利用针对载体序列和接头序列的特异性引物，通过线性扩增介导的 PCR（linear amplification-mediated PCR，LAM-PCR）、非限制性线性扩增介导 的 PCR（non-restrictive linear amplification-mediated PCR，nrLAM-PCR）或反向 PCR 等技术，富集包含载体 - 宿主基因组连接片段的 DNA；④对扩增产物进行高通量测序［又称下一代测序技术（next-generation sequencing technique，NGS）］；⑤利用专业的生物信息学流程进行序列比对、注释和定量分析，以确定整合位点的精确位置、频率及其周边的基因组环境。

以经典的 LAM-PCR 技术[15] 为例，它既可富集目标片段，本身也是一种独立且经典的 ISA 方法。基于特异性扩增载体 - 基因组交界序列，首先利用带有标记（如生物素）的载体特异性引物进行线性扩增，产生大量包含未知侧翼宿主序列的单链 DNA；随后通过标记物（如链霉亲和素磁珠）富集这些单链 DNA，合成互补链，形成双链 DNA，并在末端连接已知序列的接头；最后，使用分别靶向载体序列和接头序列的引物进行指数级 PCR 扩增，从而获得用于测序的文库。

1.2 ISA 的应用价值与技术挑战

ISA 在基因治疗安全性评价中具有不可替代的应用价值[16]。ISA 主要应用于以下方面。①追踪克隆动态与评估疗效持久性。通过识别和定量不同整合位点，追踪基因修饰细胞在体内的克隆演变过程，评估疗效的长期稳定性[17]。②评估插入诱变风险。分析整合位点是否邻近癌基因、抑癌基因或其他关键调控元件，评估其潜在的基因毒性风险[18]。③比较载体特性。考察不同类型病毒载体，如逆转录病毒（retrovirus）、慢病毒（lentivirus，LV）、腺相关病毒（adeno-associated virus，AAV）的整合偏好性及差异性[19]。④全周期安全性监控。此项贯穿基因治疗产品从临床前研究到临床试验，乃至上市后长期随访的全过程，尤其对需要终身监测的遗传病治疗至关重要[20]。

尽管 ISA 价值显著，但其应用目前仍面临一系列严峻的技术挑战，集中在以下几个方面[11]。①灵敏度与准确性瓶颈。体内低丰度（甚至极低丰度）整合事件的稳定检出和准确定量是一个巨大的难题，易受背景噪声的干扰[21]。②标准化困境。缺乏针对不同载体、细胞和疾病背景的，已被广泛验证和接受的 ISA 检测体系与风险评估标准[22-23]，导致实验室间结果的可比性差。③生物信息学分析复杂。如在基因组复杂区域（如重复序列、高度同源区）精确注释整合位点、开发和验证可靠的生物信息学分析流程、处理海量测序数据等，均是亟待解决的挑战。④方法学验证与质控难题。针对 ISA 这类复杂检测，如何进行充分的方法学验证（特别是验证其检测低丰度事件的能力）、建立有效的内部质量控制（internal quality control，IQC）和外部质量评估（external quality assessment，EQA）体系，仍需行业探索。

这些技术挑战凸显了采用标准化、高质量管理体系（如 GCLP），以及持续优化试验与计算方法的重要性[24]。

1.3 传统模式的局限性

面对 ISA 在临床试验阶段的特殊需求（人类临床样本、长期随访、技术复杂性高、监管要求严），现有的几种主流质量管理体系暴露出明显局限性。

GLP 为非临床安全性评价研究（如毒理学研究）设定了严格的数据可靠性标准[25-26]。然而，其核心关注点是非临床阶段，对处理人类临床样本时涉及的伦

理考量关注不足，对复杂样本的生命周期管理（特别是长期随访中的采集、运输、贮存稳定性）及与临床试验方案紧密整合的要求均有所欠缺。因此，GLP 框架难以完全覆盖临床试验阶段 ISA 检测的全方位需求。

ISO 标准为医学实验室（主要面向临床诊断）提供了质量和能力认可的基础框架[27-28]，在人员、设备、基础流程控制方面有应用价值。但其主要目的在于保障常规临床诊断结果的准确性和可靠性，而 ISA 适用于技术新颖和复杂药品的安全性评价，针对试验数据需满足注册申报（而非诊断）的严苛要求（如数据须具备完整性和可追溯性，长期随访的稳定性），且高度依赖复杂生物信息学分析的研发阶段应用场景而言，该 ISO 标准可能在方法验证深度、数据完整性保障、计算机化系统验证、与临床试验方案对接等方面均存在不足。

GCP 是保障临床试验中受试者权益、规范试验过程、确保临床数据真实性和可靠性的国际标准[13,29]。其核心在于试验的组织管理和伦理监督，对实验室内的具体技术操作、分析方法验证细节、仪器校准、内部质控程序等缺乏足够详细和具体的规定。因此，GCP 不能替代实验室内部操作层面的质量管理体系。并且，GCP 主要适用于临床阶段，对于支持新药临床试验申请的非临床 ISA（如使用细胞系或动物模型）则不适用。

此外，对于承担检测服务的合同研究组织（contract research organization，CRO）或申办方实验室而言，若需同时满足临床前（可能涉及 GLP）和临床阶段（涉及 GCP 原则和实验室操作）的需求，试图同时建立并维护 GLP 和 GCP 2 套独立、侧重点不同的质量管理体系，将在基础设施、人员团队、管理体系建设和维护运营（如验证、培训、审计）方面面临巨大挑战和高昂成本。这进一步凸显了建立一个能够整合二者优势，更适用于非临床与临床试验阶段生物样本分析（如 ISA）的统一质量标准（即 GCLP）的现实必要性和经济性。

2　GCLP 作为 ISA 检测质量保障的优势

2.1　GCLP 的发展

GCLP 是为应对现代临床试验（尤其涉及生物制品、细胞与基因治疗等复杂疗法）中生物样本分析的复杂性和严格监管要求而发展起来的质量管理体系。其诞生源于研究者对 GLP 和 GCP 在临床试验实验室应用场景中各自局限性的洞察。GLP 虽强调数据产生的严谨性，但设计初衷并非针对处理人类样本的临床试验实验室，缺乏对受试者伦理、临床样本特殊管理要求（如知情同意关联、样本可追溯性、稳定性）的关注。GCP 虽强调受试者保护和临床试验数据的可靠性，但对实验室内部的具体管理要求等规范性不足[30]。

GCLP 旨在弥合 GLP 与 GCP 之间的鸿沟。值得注意的是，GCLP 并非简单叠加 GLP 与 GCP，而是将二者有机融合。它借鉴了 GLP 对实验室操作、设备管理、标准操作规程（standard operating procedure，SOP）执行、数据记录和归档的严谨性要求，同时吸收了 GCP 关于医学伦理、临床样本管理，以及分析活动需服务于临床试验方案的核心原则和临床适用性要求。GCLP 为临床试验中处理人类生物样本并产生用于支持药品注册决策数据的实验室，提供了一套量身定制的、全面的质量管理标准[31]。

GCLP 的发展历程反映了行业需求。WHO 于 2003 年发布了首个 GCLP 指南，随后英国药品和健康产品管理局（Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency，MHRA）等监管机构也相继发布了相关指导文件，为全球临床试验实验室提供了重要的操作框架。随着数字化发展，GCLP 原则亦与时俱进，将电子数据管理和计算机化系统验证（computerized system validation，CSV）纳入考量。总之，GCLP 的核心价值在于确保临床试验实验室产出高质量、可靠、可溯源且符合伦理要求的数据，以支持新药（特别是基因治疗产品）的安全性和有效性评价，同时进一步保护受试者权益。

2.2　GCLP 的核心特点

GCLP 构建了一个专为临床试验实验室设计的闭环质量体系，其核心要素和特点如表 1 所示。

2.3　GCLP 在 ISA 中的适用性

GCLP 为基因治疗产品临床试验中的 ISA 提供了一个高度契合且不可或缺的质量管理框架。其关

表 1 GCLP 核心要素的内涵与特点

Tab.1 Connotation and Characteristics of GCLP Core Elements

核心要素	主要内容与特点
组织与人员	建立明确的组织架构与职责体系；人员须具备相应的教育背景、培训经历与实际经验，且须理解 GCLP 原则及临床试验相关要求
设施与设备	实验室环境与仪器设备应符合检测要求，并进行确认、校准、维护与记录，确保其持续处于受控状态
SOP	制定、批准并执行覆盖所有关键操作的详细 SOP，以保证试验过程的一致性与规范性
方法学验证	分析方法须经严格验证，证明其适用于预期用途（fit-for-purpose），并满足临床试验方案对数据质量的要求（如准确度、精密度、灵敏度、特异性、稳健性等）
样本管理	建立覆盖样本采集、接收、处理、贮存、运输及处置的全生命周期管理体系，确保样本的完整性、稳定性与可追溯性
数据完整性与记录	数据应符合 ALCOA+CCEC 原则[1)]，要求数据可归属、清晰、同步、原始、准确、完整、一致、持久、可用；应采用经验证并具备审计追踪功能的计算机化系统；所有原始数据及相关记录应妥善保存，易于查阅并长期归档
质量控制与质量保证	实施 IQC 监测性能，参与 EQA/ 能力验证（proficiency testing，PT）；设立独立的 QA 职能，定期开展审核，确保体系与 SOP 的符合性
风险管理	鼓励采用基于风险的质量管理方法，系统识别潜在风险，并执行纠正与预防措施（corrective action and preventive action，CAPA）
报告与归档	检测报告应清晰、准确、完整，并可追溯至原始数据；所有试验相关记录与样本须按规定归档，确保长期可检索

注：[1)]ALCOA+CCEC 原则是确保数据完整性的核心框架；前者包括可归因性（attributable）、易读性（legible）、同时性（contemporaneous）、原始性（original）和准确性（accurate）；后者包括完整性（complete）、一致性（consistent）、持久性（enduring）和可获得性（available）。

键适用性体现在以下 5 个方面。

①应对标准化与方法学挑战[32]。GCLP 强制要求进行严格且适用于预期用途的方法学验证。对于 ISA，这意味着方法学验证不仅要关注基础技术性能，更需聚焦于提升检测灵敏度，以捕获低丰度整合事件、验证复杂的生物信息学分析流程，从而确保注释准确性，以及证明方法在实际临床样本和长期研究中的可靠性。这直接解决了 ISA 在标准化和方法确认方面的核心难题。

②保障样本完整性与满足长期随访需求[14]。GCLP 对人类临床样本的全生命周期（采集、分析、贮存、销毁）的精细化管理和严格的可追溯性要求，完美契合基因治疗产品临床试验中 ISA 样本需经历的长期随访、多次采样、复杂流转过程，确保了样本质量和数据与受试者的准确关联。然而，这是 GLP 和 ISO 标准难以全面覆盖的。

③确保数据完整性并满足监管要求。GCLP 对数据完整性（ALCOA+CCEC 原则）、CSV 和审计追踪有严格要求，能够保障 ISA 产生的大量复杂数据（包括原始测序数据和生物信息学分析中间数据）的可靠性、可重现性和全程可追溯性。这完全满足了药品监管机构对支持药品注册的临床试验数据的严格审查要求。

④提升结果可比性与实验室间一致性[33]。GCLP 通过积极推动操作标准化（通过 SOP）、实施严格的 IQC 并鼓励参与 EQA，助力减少实验室内部以及不同实验室之间的技术变异，从而提升 ISA 结果的可比性，为建立行业共识、进行跨研究比较和荟萃分析奠定基础。

⑤提供统一且高效的管理框架。对于需要进行临床阶段 ISA 检测的实验室（无论是申办方内部还是 CRO），GCLP 提供了统一的、整合了技术严谨性与临床合规性要求的管理体系，降低了同时维持可能重叠或冲突的 GLP 和 GCP 体系的复杂性和高昂成本，使得质量保证途径更精简、高效。

综上所述，GCLP 并非简单选项，而是应对 ISA 检测特殊性、保障基因治疗产品临床试验数据质量与合规性的关键质量管理框架。

3 构建 ISA-GCLP 体系的关键举措

3.1 方法学验证

为突破传统分析方法的方法学验证在 ISA 中的局限性，建议构建以“适用于目的”为核心、贯穿质量风险管理的递进式验证框架。①实施关键性能的针对性验证。验证计划应聚焦 ISA 的特有风险，使用含已知低丰度整合事件的梯度稀释参考物质，科学界定检测限与定量限；系统评估方法在复杂基因组背景下鉴定唯一整合位点的特异性。②确定生物信息学流程的整体验证方法。必须将生物信息学分析流程作为完整的分析方法进行验证，包括建立关键算法的参数验证、标准化分析 SOP，以及利用

基准数据集实施定期性能确认。③推行基于风险的差异化验证策略。依据分析目标的风险等级、载体类型及灵敏度要求，科学分配验证资源，确保验证深度与数据用途相匹配。通过建立“针对性验证—流程确认—风险分级”的体系，实现从验证原则到具体技术场景的全覆盖。

3.2 临床样本生命周期管理

针对 ISA 过程中临床样本长期性、稀缺性与复杂性的管理挑战，建议监管机构与行业共同推动、建立端到端的样本链监管标准。首先，应制定全周期标准化操作规程，覆盖从临床方案设计、采集、标识、运输、接收、处理、分装、长期贮存至最终处置的全流程，并明确关键控制点。同时，构建一体化的信息追溯平台，要求利用实验室信息管理系统（laboratory information management system，LIMS）实现样本的电子化记录，确保样本标识能无缝、安全地关联至受试者的唯一代码与临床数据，并具备完整的审计追踪功能。此外，应强化样本稳定性与风险评估工作，鼓励开展 ISA 分析物在不同贮存条件下的稳定性研究，为样本有效贮存期的确定提供数据支持，并建立长期贮存样本的定期适用性评估机制。通过建立“标准操作—信息追溯—稳定评估”的管理闭环，从根本上保障样本数据的完整性与可靠性。

3.3 质量控制机制

为确保 ISA 的复杂数据流自始至终满足监管要求，建议建立多层级的完整性保障与动态质量控制网络。在数据完整性方面，要全面落实 ALCOA+CCEC 原则并强化 CSV：对 NGS 测序仪、生物信息学分析平台、LIMS 等关键系统实施基于风险的验证，确保其功能可靠，并具备不可关闭的审计追踪机制。在质量控制方面，推行“内部质控—外部评估—独立审计”的三级控制：要求每批次试验必须包含阳性、阴性及过程对照；强制实验室参与权威的 EQA 计划；建立独立的质量保证职能小组，对关键项目执行过程稽查。所有偏差均须通过 CAPA 进行闭环管理。同时，构建国家层面的技术支撑体系：呼吁药品审评部门尽快制定 ISA 的 GCLP 指导原则；鼓励产学研合作开发可追溯的国家级参考物质与标准化技术方案；并通过行业协会加强复合型专业人才的系统培养，加速行业共识的形成。通过构建“数据保障—质量控制—生态支撑”的协同体系，为基因治疗产品的审评与监管提供坚实的数据基础。

4 结论与展望

基因治疗作为前沿生物医药领域，其安全性的可靠评估是产业可持续发展的生命线。ISA 作为评估基因治疗产品长期安全性（特别是插入诱变风险）的关键技术手段，检测过程复杂，对低丰度事件的检测需求高，对数据完整性的要求严格。这些都对传统的实验室质量管理模式提出了严峻挑战。本文系统分析了 GLP、GCP 及 ISO 标准在应用于临床阶段 ISA 检测时的局限性，并深入论证了 GCLP 作为融合 GLP 严谨性与 GCP 临床适用性的质量管理体系，在保障 ISA 检测数据可靠性、完整性和合规性方面的独特价值与高度适用性。

GCLP 对方法学验证（特别是针对 ISA 的特殊要求）、样本全生命周期管理、数据完整性（ALCOA+CCEC 原则）保障、计算机化系统验证、SOP 和独立质量保证体系提出了系统性要求，为有效应对 ISA 面临的技术和管理难题提供了关键框架。该框架旨在全面提升 ISA 数据的质量，确保其能真实、可靠地支持对基因治疗产品安全性特征的准确评估，并满足日益严格的全球监管要求。

展望未来，在我国大力推动生物医药产业创新发展、基因治疗赛道蓬勃兴起的背景下，加速建设并实施符合中国国情的 ISA-GCLP 体系具有重要的战略意义。通过在政策法规、技术标准、人才培养和产业协作等方面的协同努力，建立起一套规范、高效、可靠的 ISA 检测质量管理体系，不仅能为我国基因治疗产品的研发、审评和上市后监管提供坚实的数据支撑，切实保障受试者安全，而且能显著提升我国基因治疗行业的整体研发水平、核心竞争力和国际声誉，有力助推“健康中国 2030”战略目标的实现。随着 ISA 技术的不断演进（如更高灵敏度、更高通量的方法）和基因治疗应用的拓展，持续优化 ISA 检测策略与 GCLP 实践细节，并加强该领域的国际合作与标准互认，将是未来需要不断探索和完善的重要方向。

参考文献：

[1] LIU F F, LI R T, ZHU Z L, *et al*. Current developments of gene therapy in human diseases [J]. *MedComm*, 2024, **5**(9): e645.

[2] GINN S L, MANDWIE M, ALEXANDER I E, *et al*. Gene therapy clinical trials worldwide to 2023—an update [J]. *J Gene Med*, 2024, **26**(8): e3721.

[3] YOUNG C M, QUINN C, TRUSHEIM M R. Durable cell and gene therapy potential patient and financial impact: US projections of product approvals, patients treated, and product revenues [J]. *Drug Discov Today*, 2022, **27**(1): 17-30.

[4] HACEIN-BEY-ABINA S, von KALLE C, SCHMIDT M P, *et al*. LMO2-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1 [J]. *Science*, 2003, **302**(5644): 415-419.

[5] BOZTUG K, SCHMIDT M, SCHWARZER A, *et al*. Stem-cell gene therapy for the Wiskott-Aldrich syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2010, **363**(20): 1918-1927.

[6] CORNETTA K, LIN T Y, PELLIN D, *et al*. Meeting FDA guidance recommendations for replication-competent virus and insertional oncogenesis testing [J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2022, **28**: 28-39.

[7] EMA. Guideline on quality, non-clinical and clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal products in clinical trials [EB/OL]. (2024-01-31) [2025-12-08]. https://www. ema. europa. eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-non-clinical-clinical-requirements-investigational-advanced-therapy-medicinal-products-clinical-trials_en. pdf.

[8] 国家药品监督管理局药品审评中心. 基因治疗产品长期随访临床研究技术指导原则（试行）[EB/OL]. (2021-12-31) [2025-12-08]. https://www. cde. org. cn/main/news/viewInfoCommon/c9de887410ddcc291ce5a1c039a241c6.

[9] YAN A M, BARICORDI C, NGUYEN Q, *et al*. IS-Seq: a bioinformatics pipeline for integration sites analysis with comprehensive abundance quantification methods [J]. *BMC Bioinformatics*, 2023, **24**(1): 286.

[10] PISCHEDDA E, CRAVA C, CARLASSARA M, *et al*. ViR: a tool to solve intrasample variability in the prediction of viral integration sites using whole genome sequencing data [J]. *BMC Bioinformatics*, 2021, **22**(1): 45.

[11] OTTO J M, FAN Y J, BAO G H, *et al*. Abstract LB255: benchmarking NGS integration site analysis methods in support of long-term safety monitoring of gene therapy products [J]. *Cancer Res*, 2023, **83**(8_Suppl): LB255-LB255.

[12] 陈基快, 袁伯俊. 浅议药物非临床研究质量管理规范在医科院校建设中的意义[J]. 中国新药杂志, 2024, **33**(6): 531-533.

[13] 刘培元, 谭 啸, 刘兆朋. GCP平台建设与临床试验质量管理[C]//第五届全国医药研究论坛论文集(四). 西安: 榆林市医学会, 2024.

[14] GIBA I. Organisation of the work of bioanalytical laboratories according to the principles of good clinical laboratory practice [J]. *Regul Res Med Eval*, 2024, **14**(5): 601-611.

[15] SCHMIDT M, SCHWARZWAELDER K, BARTHOLOMAE C, *et al*. High-resolution insertion-site analysis by linear amplification-mediated PCR (LAM-PCR) [J]. *Nat Methods*, 2007, **4**(12): 1051-1057.

[16] SHAO L P, SHI R Y, ZHAO Y D, *et al*. Genome-wide profiling of retroviral DNA integration and its effect on clinical pre-infusion CAR T-cell products [J]. *J Transl Med*, 2022, **20**(1): 514.

[17] PAIS G, SPINOZZI G, CESANA D, *et al*. ISAnalytics enables longitudinal and high-throughput clonal tracking studies in hematopoietic stem cell gene therapy applications [J]. *Brief Bioinform*, 2023, **24**(1): bbac551.

[18] LIBERTINI S, JADLOWSKY J K, LANZ T A, *et al*. Genotoxicity evaluation of gene therapies: a report from the International Workshop on Genotoxicity Testing (IWGT) 2022 [J]. *Environ Mol Mutagen*, 2025, **66**(Suppl 2): 181-190.

[19] O'HARA A, NIU B, MAO X, *et al*. Short-and long-read sequencing for integration site analysis (ISA) of viral vectors for gene therapy [J]. *Cytotherapy*, 2024, **26**(6): S217.

[20] JOHN T, CZECHOWICZ A. Clinical hematopoietic stem cell-based gene therapy [J]. *Mol Ther*, 2025, **33**(6): 2663-2678.

[21] ADAIR J E, ENSTROM M R, HAWORTH K G, *et al*. DNA barcoding in nonhuman primates reveals important limitations in retrovirus integration site analysis [J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2020, **17**: 796-809.

[22] WADA Y, SATO T, HASEGAWA H, *et al*. RAISING is a high-performance method for identifying random transgene integration sites [J]. *Commun Biol*, 2022, **5**(1): 535.

[23] AFZAL S, WILKENING S, von KALLE C, *et al*. GENE-IS: time-efficient and accurate analysis of viral integration events in large-scale gene therapy data [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2017, **6**: 133-139.

[24] GUMBA H, MUSYOKI J, MOSOBO M, *et al*. Implementation of good clinical laboratory practice in an immunology basic research laboratory: the KEMRI-wellcome trust research laboratories experience [J]. *Am J Clin Pathol*, 2019, **151**(3): 270-274.

[25] 钟薇馨. 简谈兽药GLP/GCP质量管理标准体系的建立与运行[J]. 大众标准化, 2023, (16): 7-9.

[26] 夏赵云, 廖海锋, 吴心如, 等. 口鼻吸入给药系统在GLP体系下性能验证方法的建立[J]. 现代仪器与医疗, 2024, **30**(4): 30-34.

[27] 郭丽丽, 郭胜利, 李守霞, 等. ISO 15189全面质量管理体系下临床生化领域比对方案应用[J]. 标记免疫分析与临床, 2024, **31**(3): 558-563.

[28] 何　菁, 胡长爱, 杨大干. ISO 15189: 2012和ISO 15189: 2022的不符合对照分析及换版策略[J]. 临床检验杂志, 2024, **42**(4): 304-307.

[29] 杨　兰, 马润镒, 王海学, 等. 人用药品技术要求国际协调理事会(ICH)《E6(R3): 药物临床试验质量管理规范》修订进展及更新要点[J]. 中国医药工业杂志, 2023, **54**(9): 1382-1386.

[30] EZZELLE J, RODRIGUEZ-CHAVEZ I, DARDEN J M, *et al*. Guidelines on good clinical laboratory practice: bridging operations between research and clinical research laboratories [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2008, **46**(1): 18-29.

[31] RAGHAVENDRA R M V, BASHETTI S, REKHA A, *et al*. Candor in medical laboratory management "Quality is doing the right thing and making things right" [J]. *World J Biol Pharm Health Sci*, 2023, **13**(3): 210-220.

[32] MATHEWS J, AMARAVADI L, ECK S, *et al*. Best practices for the development and fit-for-purpose validation of biomarker methods: a conference report [J]. *AAPS Open*, 2022, **8**(1): 2.

[33] GUMBA H, WAICHUNGO J, LOWE B, *et al*. Implementing a quality management system using good clinical laboratory practice guidelines at KEMRI-CMR to support medical research [J]. *Wellcome Open Res*, 2019, **3**: 137.

