间充质干细胞微生物安全性能力验证样品的制备及应用

吴建福[1#]，柯　晖[1#]，潘兴华[1]，罗志勇[1]，刘沐芸[2*]

（1. 深圳市北科生物科技有限公司，广东深圳 518061；2. 细胞产业关键共性技术国家工程研究中心，广东深圳 518061）

摘要：该研究开发了与间充质干细胞微生物安全性相关的细菌内毒素、无菌检查和支原体检测能力验证样品，并评估了这些样品在实验室间比对的有效性。通过筛选无干扰原料制备样品，经均匀性和稳定性验证后，将其分配至全国 9 家检测实验室进行测试。稳定性试验揭示，2 ～ 8 ℃条件下，细菌内毒素与支原体阳性样品的有效检出时间为 7 d，而无菌检查阳性样品的稳定性长达 21 d；在 35 ℃的贮存条件下，无菌检查样品仍保持 21 d 的有效检测期；－ 20 ℃保存的支原体样品可在 21 d 内保持稳定。实验室间的比对结果显示，各检测项目合格率存在一定差异，其中细菌内毒素和支原体检测的合格率为 100%，而无菌检查项目出现偏离，合格率为 94.4%。该研究构建的验证样品能有效支撑微生物安全检测的实验室能力评估，可为干细胞质量控制提供标准化的技术参照。

关键词：间充质干细胞；细菌内毒素；无菌；支原体；微生物安全性；能力验证

中图分类号：TQ460.7；Q813　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2025)11-1447-06

引用：吴建福，柯　晖，潘兴华，等. 间充质干细胞微生物安全性能力验证样品的制备及应用[J]. 中国医药工业杂志，2025, **56**(11): 1447-1452. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.11.011

Preparation and Application of Proficiency Testing Samples for Microbiological Safety in Mesenchymal Stem Cells

WU Jianfu[1#], KE Hui[1#], PAN Xinghua[1], LUO Zhiyong[1], LIU Muyun[2*]

(*1. Shenzhen Beike Biotechnology Co., Ltd., Shenzhen 518061; 2. National Engineering Research Center of Foundational Technologies for CGT Industry, Shenzhen 518061*)

ABSTRACT: This study developed proficiency testing samples for microbiological safety assessments of mesenchymal stem cells (MSCs), focusing on bacterial endotoxin detection, sterility testing, and mycoplasma detection, and evaluated the effectiveness of inter-laboratory comparisons. Non-interfering raw materials were screened and processed, followed by homogeneity and stability validation. These samples were distributed to nine testing laboratories nationwide. Stability experiments revealed that under 2 – 8 ℃ storage, bacterial endotoxin- and mycoplasma-positive samples maintained detectable validity for 7 d, while sterility-positive samples remained stable for 21 d. At 35 ℃, sterility samples retained a 21-day detection window, and mycoplasma samples stored at – 20 ℃ showed stability for 21 days. Inter-laboratory comparison results indicated variability in qualification rates across testing items: bacterial endotoxin and mycoplasma detection achieved 100% compliance, whereas sterility testing showed deviations with a 94.4% qualification rate. In summary, the constructed validation samples effectively supported laboratory competency evaluation in microbiological safety testing, and provide a standardized technical framework for quality control in stem cell applications.

Key Words: mesenchymal stem cell; bacterial endotoxin; sterility; mycoplasma; microbiological safety; proficiency testing

近年来，干细胞研究发展迅速，为组织器官修复与再生、免疫性疾病治疗、重大难治性疾病治疗等带来了新的希望[1—4]。干细胞是一类能自我更新和复制，具有多向分化潜能的未分化细胞，体外也

对文章贡献等同。

收稿日期：2025-05-17

作者简介：吴建福，中级工程师，从事细胞质量控制与质量研究。柯　晖

通信作者：刘沐芸，高级工程师，从事生物技术药物研究。

可进行扩增[5]。污染是细胞在体外扩增培养过程中长期面临的问题。其中，引起细胞污染的微生物主要是细菌、真菌、支原体等。这些污染物会对体外培养的细胞产生巨大影响，造成细胞生物学特性改变，使得研究结果的真实性和可靠性大幅下降[6]。

国家药品监督管理局药品审评中心 2023 年 4 月发布的《人源干细胞产品药学研究与评价技术指导原则（试行）》[7] 中指出，由于干细胞产品缺少灭菌工艺和去病毒步骤，应在原材料和生产工艺环节中对微生物安全性风险进行控制；并对干细胞产品微生物安全性作出解释，即“干细胞产品应当不存在各种微生物（细菌、真菌、支原体和病毒等）、微生物代谢产物 / 衍生物（如细菌内毒素）等的污染”。因此，在干细胞产品质量研究中进行微生物污染评估是很有必要的。

能力验证作为国际通行的外部质量控制与保证手段，能客观反映检验机构的检测能力[8]。参与能力验证活动，可系统性地提升干细胞研究机构的质量保证能力和技术水平，是对细胞进行质量监测的有效途径。目前，经中国合格评定国家认可委员会（China National Accreditation Service for Conformity Assessment，CNAS）认可的能力验证提供者（proficiency testing provider，PTP）共 103 家，其中获得药品领域认可的共 7 家[9]。然而，在药品领域中，微生物能力验证项目相对较少[10]。延伸至干细胞生物制品领域，由于国内众多检测机构的能力验证未能覆盖干细胞生物制品的检测需求，其结果缺乏有效、可靠的外部评价。

为了补充干细胞生物制品领域的能力验证活动，本研究参考 CNAS 规定的程序，通过对与间充质干细胞（mesenchymal stem cells，MSCs）微生物安全性相关的细菌内毒素、无菌检查、支原体验证样品进行标准化制备与应用，尝试探索一套科学、有效的能力验证样品制作与应用流程。

1　仪器与试药

AC2-4S1 型生物安全柜（新加坡益世科生物公司）；TC9610-230 型 PCR 仪（美国 Labnet 公司）；FA2004 型电子分析天平（上海舜宇恒平科学仪器有限公司）；DYY-6C 型微电脑控制电泳仪（北京六一生物科技有限公司）；TOCAN-240 型凝胶成像分析系统（上海领成生物科技有限公司）；BacT/ALERT3D 全自动微生物检测系统（法国梅里埃公司）。

MSCs 无血清基础培养基（以色列 Biological Industries 公司）；鲎试剂（湛江安度斯生物有限公司）；细菌内毒素工作标准品（中国食品药品检定研究院，每支规格 60 EU，批号 150601-202088）；需氧菌培养瓶（BacT/ALERT Microbial Detection System BPA Culture Bottle，BPA）、厌氧菌培养瓶（BacT/ALERT Microbial Detection System BPN Culture Bottle，BPN）均购于法国梅里埃公司；支原体检测试剂盒、耐热性（rTaq）DNA 聚合酶、DNA 相对分子质量标志物（100 bp）、脱氧核苷三磷酸（deoxyribonucleoside triphosphate，dNTP）混合液、6× 上样缓冲液、琼脂糖粉，均购于日本 Takara 公司；50×TAE 缓冲液［生工生物工程（上海）股份有限公司］；GelRed 核酸染料（美国 Biotium 公司）；0.9% 氯化钠注射液（江西科伦药业有限公司）；细菌内毒素检查用水、无热原试管、无热原吸头、5 mL 无热原采样瓶均购自厦门鲎试剂生物科技股份有限公司；一次性注射器（上海双鸽医疗器械有限公司，规格 20 mL）。

大肠埃希菌（CMCC 44102）、金黄色葡萄球菌（CMCC 26003）均购于北京三药科技有限公司。

2　方法与结果

2.1　样品制备

细菌内毒素检测样品：取 1 支细菌内毒素工作标准品，加入细菌内毒素检查用水 1 mL，配制成 60 EU/mL 标准溶液，用封口膜封口，涡旋混匀 15 min 以上；再用 MSCs 无血清基础培养基稀释至 1.5 ～ 3.0 EU/mL（每步稀释时的混匀时间不低于 1 min，且稀释倍数不超过 10 倍），作为阳性样品组。用注射器将上述配制的样品分装到无热原采样瓶内，每瓶装量 1 mL。取细菌内毒素检查用水作为阴性样品，其中细菌内毒素浓度为 <0.50 EU/mL。制备的样品于 2 ～ 8 ℃暂存。

无菌检查样品：无菌检查项目的阳性样品分为需氧菌和厌氧 2 类，每种样品的菌含量为 50 ～ 100 cfu。分别取金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌标准菌株，用 MSCs 无血清基础培养基混悬并稀释 10

倍，制成 12 ～ 25 cfu/mL 菌悬液，充分混匀后分装到冻存管内，每 1 管装量为 4 mL。取 MSCs 培养基 4 mL 分装到冻存管内，作为项目阴性样品（菌含量为 0）。所有样品于 2 ～ 8 ℃暂存。

支原体检测样品：根据支原体检测试剂盒的说明书制备支原体检测阳性样品，设置质量浓度为 0.2 ～ 0.25 ng/μL。取支原体检测试剂盒对照（1 ng/μL），用 MSCs 无血清基础培养基以体积比 1 ∶ 3 至 1 ∶ 4 稀释，涡旋混匀至少 1 min，取 20 μL 分装至 PCR 管中。取脐带 MSCs 培养基 20 μL，分装至 PCR 管中，作为阴性样品（无支原体核酸片段）。所有样品于 2 ～ 8 ℃暂存。

2.2 各项目检测方法

2.2.1 细菌内毒素检测

按 ChP 2020 年版三部通则 1143“细菌内毒素检查法”中的凝胶法进行。

2.2.2 无菌检查

无菌试验方法遵从 ChP 2020 年版三部通则 1101“无菌检查法”要求。使用细菌培养仪进行无菌试验[11]，同时参照生产厂家的使用说明书。

2.2.3 支原体检测

参考《人体细胞及组织培养用无血清培养基标准》[12] 中的支原体 PCR 测试方法进行。在冰上准备 PCR 扩增体系，总体积为 25 μL，组成为：10×PCR 缓冲液（2.5 μL），dNTP（0.5 μL），rTaq DNA 聚合酶（0.25 μL），支原体引物和内参比物（0.5 μL），阳性支原体 DNA 或测试样品（2.0 μL），以及去离子水。PCR 反应条件：94 ℃预变性 2 min；94 ℃变性 30 s，55 ℃退火 30 s，72 ℃延伸 1 min，共 30 个循环；72 ℃延伸 5 min；4 ℃保存。通过 1% 琼脂糖凝胶电泳检测 PCR 产物，并使用凝胶成像系统拍摄照片。

2.3 样品均匀性及稳定性确认

2.3.1 均匀性检查

根据各项目样品的制备数量，从整批样品中随机抽取 10 个样品，参考《能力验证样品均匀性和稳定性评价指南》[13] 中均匀性检验的要求和方法，对抽检样品进行检测。结果如表 1 所示，各项目设置的阴性、阳性样品检测结果均与预设值一致，符合均匀性要求。

表 1 样品抽检结果

Tab.1 Sampling Inspection Results

项目	样品类型[1)]	制备总数	抽检数量	结果
细菌内毒素检测	+	28	10	通过
	-	37	10	通过
无菌检查	+（需氧）	28	10	通过
	+（厌氧）	28	10	通过
	-	64	10	通过
支原体检测	+	37	10	通过
	-	73	10	通过

注：1)“+”表示阳性；“-”表示阴性。

2.3.2 样品稳定性检测

模拟运输过程的温度，将样品置 2 ～ 8、35 及 - 20 ℃条件下保存，分别在 1、3、5、7、14、21 d 时取样检测。

具体结果如表 2 所示。在 2 ～ 8 ℃条件下，细菌内毒素和支原体验证阳性样品在 7 d 内能检出，无菌检查验证阳性样品在 21 d 内能检出。在 35 ℃条件下，无菌检查能力验证阳性样品在 21 d 内均能稳定检出；在 - 20 ℃条件下，支原体检测能力验证阳性样品在 21 d 均能检出。

表 2 样品在不同保存条件下测试结果

Tab.2 Test Results of Samples under Different Storage Conditions

保存温度 /℃	阳性样品	检测结果					
		1 d	3 d	5 d	7 d	14 d	21 d
2 ～ 8	细菌内毒素	+	+	+	+	—	—
	无菌检查	+	+	+	+	+	+
	支原体	+	+	+	+	—	—
35	无菌检查	+	+	+	+	+	+
- 20	支原体	+	+	+	+	+	+

注：“+”表示检出；“—”表示未检出。

2.4 参与对象

参与本研究能力验证样品检测的实验室需满足以下基本要求：具备干细胞检测的相关基础设施，如可完整开展涉及微生物安全性检测项目（无菌检查、细菌内毒素、支原体）的人员、设备与场地，能开展细胞制品的质量控制试验。经筛查，最终共有 9 家实验室参与，分布在深圳、泰州、石家庄、贵阳、郑

州、成都、山西、沈阳、广州区域，分别用 Lab 1 ～ 9 标识。

2.5 样品的发放

样品由研究发起者所在的组织机构统一发放，采用快递邮寄方式冷藏运输，随箱附带比对活动安排及注意事项资料，包含样品寄出日期、开始检测日期及结果上报截止时间。这些样品被视为具有潜在传染性和危害性，因此全程须遵循必要的生物安全防护原则与操作。每个项目所分发的样品为独立个体，编号唯一，其中细菌内毒素样品（EN01 ～ EN05，共 5 个），无菌检查样品（BF01 ～ BF10，共 10 个），支原体项目样品（PP01 ～ PP10，共 10 个）。参与能力验证的实验室接收样品后，须检查外包装，样品的外观、数量及保存温度，确保样品状态完好，并按要求暂存，在规定的时间内完成样品检测。

2.6 结果

2.6.1 样品运输后状态

各样品均在 3 d 内运送到各个实验室。在此期间，储存温度保持在 2 ～ 8 ℃；接收时外观没有明显损坏，具体如表 3 所示。

表 3　样品接收时状态

Tab.3　Status of Samples Received by Testing Laboratories

实验室编号	运输时间 /d	样品温度 /℃	样品外观
Lab 1	1	2	正常
Lab 2	3	6	正常
Lab 3	3	7	正常
Lab 4	2	6	正常
Lab 5	2	5	正常
Lab 6	2	6	正常
Lab 7	3	8	正常
Lab 8	3	7	正常
Lab 9	1	3	正常

2.6.2 各实验室检测情况

9 家参与样品检测的实验室须按照比对活动安排及注意事项资料的时间要求，在样品送达 4 d 内完成细菌内毒素、无菌检查及支原体样品检测，结果合格率分别为 100%、94.4%、100%（表 4）。

2.6.3 样品检测结果

细菌内毒素项目，9 家实验室均通过能力验证检测（表 5）；支原体项目，6 家参与检测的实验室均通过（3 家未参与，如表 6 所示）；无菌检查项目，有 2 家实验室参与、共计 5 个样品的检测结果未通过（表 7），特别是靶值为阴性的 BF07 样品，在 Lab 8 被检测为“阳性”结果，说明在样品检测过程中出现偏差。为进一步探究无菌检查项目结果未通过的原因，对无菌检查项目中阳性样品的检测时间进行调查。结果（图 1）表明，各阳性样品在不同实验室检出的时间相对集中，BF02、BF04、BF06 和 BF08 进行检测的时间平均为接收后 0.98、0.82、0.68、0.63 d，即基本在接收 1 d 内完成检测。这反映无菌检查样品检测结果异常是实验室自身检测能力所致。

表 4　各实验室检测结果汇总

Tab.4　Summary of Results from Each Testing Laboratories

项目	细菌内毒素检测	无菌检查	支原体检测
参与实验室数量 / 家	9	9	6
样品总数 / 个	45	90	60
不合格样品数 / 个	0	5	0
合格率 /%	100	94.4	100

3　讨论

随着 MSCs 的应用不断拓展，干细胞制品的安

表 5　细菌内毒素结果评价

Tab.5　Performance Assessment of BET

样品编码	样品类型 [1)]	Lab1 ～ 9
EN01	-	通过
EN02	+	通过
EN03	-	通过
EN04	-	通过
EN05	+	通过

注：[1)]“+”表示阳性；“ - ”表示阴性。

表 6　支原体检测结果评价

Tab.6　Performance Assessment of Mycoplasma Test

样品编码	样品类型 [1)]	参与该项目的试验室 [2)]
PP01	-	通过
PP02	+	通过
PP03	-	通过
PP04	+	通过
PP05	-	通过
PP06	-	通过
PP07	+	通过
PP08	-	通过
PP09	-	通过
PP10	-	通过

注：[1)]“+”表示阳性；“ - ”表示阴性；[2)]Lab 3、Lab 5 和 Lab 7 未参与该项目，其余 6 家参与的实验室均通过。

表 7 无菌检查结果评价

Tab.8 Performance Assessment of Sterility Test

样品编码[1)]	样品类型[2)]	Lab1 ～ 6 和 Lab 9	Lab 7	Lab 8
BF01	-	通过	通过	通过
BF02	+	通过	未通过	未通过
BF03	-	通过	通过	通过
BF04	+	通过	未通过	未通过
BF05	-	通过	通过	通过
BF06	+	通过	通过	通过
BF07	-	通过	通过	未通过
BF08	+	通过	通过	通过
BF09	-	通过	通过	通过
BF10	-	通过	通过	通过

注：[1)]BF01 ～ 05 为需氧菌组，BF06 ～ 10 为厌氧菌组；[2)] “+”表示阳性；“ - ”表示阴性。

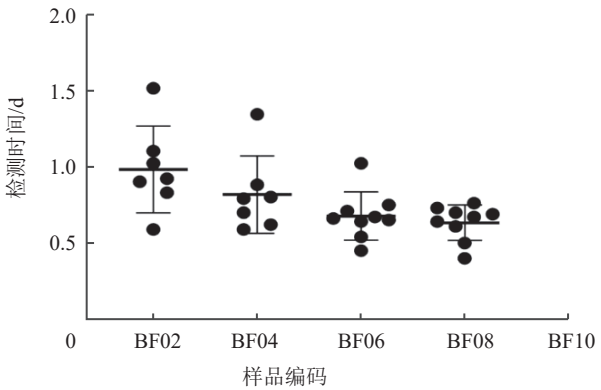


图 1 阳性样品进行检测的平均时间（*n*=10）

Fig.1 The Average Time for Testing the Positive Samples (*n*=10)

全性检测备受关注。以人脐带 MSCs 产品为例，微生物污染是受体疾病的主要原因之一[14]。而严格监测细胞产品质量需要检测实验室的检测能力水平符合要求、值得信赖。本研究制备了可稳定保存且符合 MSCs 微生物安全性评价的能力验证样品，可作为评估检测实验室检测能力的重要手段；并将制备的样品分发给具备检测能力的多家实验室验证样品的适用性。结果显示，本研究制备的含 MSCs 培养液介质的能力验证样品，可用于细菌内毒素检测、无菌检查及支原体检测项目，各样品均能在 2 ～ 8 ℃下保存 7 d，稳定性良好，能满足能力验证需求。

本研究采用多个实验室参与的形式，选取分布于各区域的实验室参加能力验证活动，具有相对广泛的代表性与客观性。参考临床实验室室间质量评价的要求，在一次室间质量评价活动中，参评实验室在某一检验项目的所有标本检测中未能达到至少 80%的标准，判定该项目结果不满意[15]。本研究中，参加检测的 9 家实验室均掌握细菌内毒素和支原体检测能力，但无菌检查项目结果中，有 1 家实验室的样品检测合格率为 70%，判定结果不满意，不满意率为 11.1%。分析原因可能是样品接收后未及时转移至检测设备中所致。因此，建议最佳上瓶检测时间应为 0.5 h 内[16]。

关于能力验证样品的种类设计，考虑到参加能力验证活动实验室的软硬件条件差异，本研究并没有全面涵盖干细胞的微生物安全性评估指标[17]，特别是与乙型肝炎病毒（hepatitis B virus，HBV）、丙型肝炎病毒（hepatitis C virus，HCV）、人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus，HIV）和梅毒螺旋体（*Treponema pallidum*，TP）等病毒因子有关的指标[18]，仅选择常规的 3 种验证样品。现阶段的验证样品呈液态，从运输便捷性、保存时间等角度考虑，其制作工艺值得进一步探索，未来可考虑制成冻干粉等形态。此外，为提高检测灵敏度及确保验证样品的代表性，各项目样品的制作需进一步做如下优化。

①对于细菌内毒素项目样品，细菌内毒素浓度高值设置为 1.5 ～ 3.0 EU/mL，而通常 100 mL 及以上装量的大输液类制剂，细菌内毒素限值不超过 0.50 EU/mL。对比之下，本研究中的高值浓度比一般标准（≤ 0.50 EU/mL）高 1 EU/mL 以上，设置检出的难度较低。

②对于无菌项目样品，目前只采用大肠埃希菌和金黄色葡萄球菌制作阳性样品，与 ChP 2020 年版无菌检查法的规定相比，还缺少生孢梭菌、枯草芽孢杆菌、白念珠菌、黑曲霉等，后续可继续优化。

③对于支原体项目样品，制备时采用快速放行检测的 PCR 方法。目前来看，该法容易受制作原料的限制。与 ChP 2020 年版方法对比，需考虑提取肺炎支原体及口腔支原体核酸，用于样品制备。

综上所述，本研究通过多个实验室参与的能力验证活动，证明了此方式评估实验室检测能力的可

行性，同时通过标准制备方法输出多种检测项目样品，也为 MSCs 微生物安全性相关方法的稳定性提供了重要参考和探索方向。目前，参与能力验证的实验室基数仍相对较小，还需进一步研究不同种类设备、不同方法之间的差异性。未来可鼓励细胞行业内更多的实验室参与能力验证活动，包括干细胞及免疫细胞等相关领域，从而不断提高和改进行业内相关机构细胞检测整体水平。

参考文献：

[1] GARCIA-OLMO D, GILABERTE I, BINEK M, *et al*. Follow-up study to evaluate the long-term safety and efficacy of darvadstrocel (mesenchymal stem cell treatment) in patients with perianal fistulizing Crohn's disease: ADMIRE-CD phase 3 randomized controlled trial [J]. *Dis Colon Rectum*, 2022, **65**(5): 713-720.

[2] UMER A, KHAN N, GREENE D L, *et al*. The therapeutic potential of human umbilical cord derived mesenchymal stem cells for the treatment of premature ovarian failure [J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2023, **19**(3): 651-666.

[3] FORBES L H, ANDREWS M R. Advances in human stem cell therapies: pre-clinical studies and the outlook for central nervous system regeneration [J]. *Neural Regen Res*, 2021, **16**(4): 614-617.

[4] HOANG D M, PHAM P T, BACH T Q, *et al*. Stem cell-based therapy for human diseases [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, **7**(1): 272.

[5] 吴明兰, 吴梅佳, 翟　优, 等. 干细胞临床研究的进展与展望 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, **39**(10): 1511-1515.

[6] 张　权, 陈　恋, 饶　巍, 等. 人脐带间充质干细胞的微生物学安全性评价 [J]. 重庆医学, 2020, **49**(12): 2003-2008.

[7] 国家药品监督管理局药品审评中心. 人源干细胞产品药学研究与评价技术指导原则（试行）[EB/OL]. (2023-04-25) [2024-11-10]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/1dfacaa7804aca84d648edb83b10c40b.

[8] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-CL03: 能力验证规则 [EB/OL]. [2024-11-10]. https://www.cnas.org.cn/rkfw/sys/rkyq/rkgz/art/2024/art_311722765.html.

[9] 刘雅丹, 王菲菲, 赵　萌, 等. 我国药品领域能力验证活动的现状研究及建议 [J]. 中国药事, 2021, **35**(8): 899-907.

[10] 杨　燕, 范一灵, 李　芳, 等. 药品中金黄色葡萄球菌能力验证样品的研制及应用 [J]. 中国医药工业杂志, 2020, **51**(9): 1184-1188.

[11] BRECHER M E, HAY S N, ROTHENBERG S J. Evaluation of a new generation of plastic culture bottles with an automated microbial detection system for nine common contaminating organisms found in PLT components [J]. *Transfusion*, 2004, **44**(3): 359-363.

[12] 上海市生物医药行业协会. 人体细胞及组织培养用无血清培养基标准 [EB/OL]. [2024-11-10]. http://www.sbia.org.cn/newsdetail.aspx?NewsID=15790&CateID=11&NewsCateId=11.

[13] 中国合格评定国家认可委员会. CNAS-GL003: 能力验证样品均匀性和稳定性评价指南 [EB/OL]. [2024-11-10]. https://www.cnas.org.cn/rkfw/sys/rkyq/rkzn/art/2024/art_1543386447.html.

[14] DANIEL L, MONIKA H, TAMARA B, *et al*. Validation of shortened 2-day sterility testing of mesenchymal stem cell-based therapeutic preparation on an automated culture system [J]. *Cell Tissue Banking*, 2016, **17**(1):1-9

[15] 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. 临床实验室室间质量评价要求: GB/T 20470—2006 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2006.

[16] 朱立苇, 王拥军, 孟忠华, 等. CITIC 细菌检测室间质量评价及细菌检测质量影响因素分析 [J]. 中国输血杂志, 2014, **27**(11): 1110-1112.

[17] GUADIX J A, LÓPEZ-BEAS J, CLARES B, *et al*. Principal criteria for evaluating the quality, safety and efficacy of hMSC-based products in clinical practice: current approaches and challenges [J]. *Pharmaceutics*, 2019, **11**(11): 552.

[18] 王钰莹, 余丽梅. 制备人羊膜间充质干细胞制剂与质量控制过程中关键问题的思考 [J]. 中国组织工程研究, 2022, **26**(25): 4016-4021.