药品微生物限度检验洁净室环境菌库的构建及应用

陆　英[1,2#]，宋明辉[2#]，胡亚英[1]，张燕峰[1]，张　平[1*]
（1. 上海市松江食品药品检验所，上海 201600；2. 上海市药品检验研究院，上海 201203）

摘要：该研究采集了药品微生物限度检验洁净室中不同洁净度级别区域的沉降菌及设备、人员表面微生物，经分离和纯化后，综合应用基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱法（MALDI-TOF MS）和特征核酸测序（细菌采用 16S rRNA 基因测序、真菌采用内转录间隔区序列测序）技术鉴定菌种，成功构建了包含菌种信息与实物菌株的环境菌库。共鉴定出微生物 212 株，涵盖 39 个属、74 个种，其中葡萄球菌属（41.51%）、微球菌属（13.21%）为优势细菌，青霉属（5.66%）、曲霉属（3.77%）为优势真菌。该研究进一步确立了由 MALDI-TOF MS 初筛、核酸测序复核构成的分级鉴定策略，有效兼顾了检测效率与结果准确性。该数据库的建立可为洁净区微生物群落的实时监测、污染风险的精准防控及消毒效果评价提供支持，从而保障药品微生物检测结果的可靠性。

关键词：微生物污染；沉降菌；基因测序；MALDI-TOF MS；鉴定；环境菌库；风险防控
中图分类号：TQ460.8^{+}2　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2026)07-0840-07
引用：陆英, 宋明辉, 胡亚英, 等. 药品微生物限度检验洁净室环境菌库的构建及应用[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(7): 840-846. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.07.014

Construction and Application of an Environmental Microbial Library in the Pharmaceutical Microbial Limit Testing Cleanroom

LU Ying[1,2#], SONG Minghui[2#], HU Yaying[1], ZHANG Yanfeng[1], ZHANG Ping[1*]
(*1. Shanghai Songjiang Institute for Food and Drug Control, Shanghai 201600; 2. Shanghai Institute for Drug Control, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: This study collected settled bacteria from areas of different cleanliness levels in the cleanroom used for pharmaceutical microbial limit testing, along with surface microorganisms from equipment and personnel. After isolation and purification, matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) and targeted nucleic acid sequencing (16S rRNA gene sequencing for bacteria and internal transcribed spacer sequencing for fungi) were comprehensively applied for strain identification. This approach successfully established an environmental microbial library containing strain information and viable cultures. A total of 212 microbial strains were identified, covering 39 genera and 74 species, among which *Staphylococcus* (41.51%) and *Micrococcus* (13.21%) were the dominant bacteria, while *Penicillium* (5.66%) and *Aspergillus* (3.77%) were the dominant fungi. This study further established a hierarchical identification strategy comprising initial screening by MALDI-TOF MS followed by verification through nucleic acid sequencing, effectively balancing detection efficiency and identification accuracy. The establishment of this database can provide support for real-time monitoring of microbial communities in the cleanroom, precise prevention and control of contamination risks, and assessment of disinfection effects, thereby ensuring the reliability of microbial testing results for drugs.

Key Words: microbial contamination; settled bacteria; gene sequencing; MALDI-TOF MS; identification; environmental microbial library; risk prevention and control

微生物污染是影响药品安全的关键风险因素，由其引发的药害事件已成为全球医药行业面临的重大挑战[1-2]。为保障检测结果的准确性，ChP 2025年版四部通则9203《药品微生物实验室质量管理指导原则》及中国合格评定国家认可委员会（China National Accreditation Service for Conformity Assessment，CNAS）发布的CNAS-CL01-A001:2022《检测和校准实验室能力认可准则在微生物检测领域的应用说明》[3]均明确规定，微生物实验室须对环境及人员操作等因素实施有效控制。然而，由于污染溯源困难、响应机制滞后，微生物污染事件的快速处置仍面临严峻挑战。因此，构建完善的环境菌数据库、提升微生物鉴定能力，对微生物污染防控与药品质量保障具有重要意义[4-5]。

近年来，制药生产与检测环境中分离菌的鉴定与分析逐渐成为研究热点。王似锦等[6]强调环境菌数据可客观反映实际微生物污染状况；郑小玲等[7]基于16S rRNA基因测序与生化鉴定技术构建了检测实验室环境菌库；宋明辉等[8]则利用多相分类技术建立了无菌药品生产过程的污染菌数据库。现有研究[9]表明，基于基因型的菌种鉴定技术具有高度的准确性。基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱法（matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry，MALDI-TOF MS）作为表型鉴定的重要工具，具备快速、高通量等优势[10-11]，但其在环境菌数据库系统构建中的应用尚缺乏系统报道。

本研究以药品微生物限度检验洁净室中分离的沉降菌为对象，整合形态学观察、分子生物学技术［包括16S rRNA基因测序和内转录间隔区序列（internal transcribed spacer，ITS）测序］和MALDI-TOF MS分析，构建了准确、可靠的环境菌基础数据库与实物菌库，旨在为检验洁净室的微生物污染溯源、风险评估及消毒效果评价提供数据支持，从而有效控制微生物污染风险，提升药品检测质量。

1 仪器与试药

PCRMax AC-1型梯度PCR仪（美国Cole-Parmer仪器公司）；QIAxcel Advanced型全自动核酸分析系统（德国Qiagen公司）；autoflex® maX型MALDI-TOF MS仪（德国Bruker公司）；BD400（E2）型微生物培养箱（德国BINDER公司）；KS12型生物安全柜仪（美国Thermo Fisher公司）。

胰酪胨大豆琼脂（tryptone soybean agar，TSA）平板（批号1911202）、沙氏葡萄糖琼脂（Sabouraud's dextrose agar，SDA）培养基（含氯霉素，批号210701）均购于北京三药科技有限公司；可直接用于PCR的微生物裂解液（批号AME2268A）、Premix Taq™型Taq酶预混液（批号AN82331A）均购于宝生物工程（大连）有限公司；真菌基因组DNA快速抽提试剂盒（批号LC01KA2082）、16S rRNA基因、ITS引物均购于生工生物工程（上海）股份有限公司；98%甲酸（上海凌峰化学试剂有限公司，批号220529）；*α*-氰基-4-羟基肉桂酸（*α*-cyano-4-hydroxycinnamic acid，4-HCCA）基质溶液（批号8255344）、MALDI-TOF MS专用靶板均购于德国Bruker公司。

2 方法与结果

2.1 检测洁净室环境微生物采集

依据ChP 2025年版四部通则9205《药品洁净实验室微生物监测和控制指导原则》的要求，对药品微生物限度检验洁净室中不同级别洁净区的环境沉降菌及表面微生物进行系统监测。沉降菌采集参照GB/T 16294—2010《医药工业洁净室（区）沉降菌的测试方法》[12]执行，表面微生物采用接触皿法采集。自2022年8月到2023年7月，对本单位药品微生物限度检验洁净室开展连续12个月的环境监测。采样均使用TSA平板，于33 ℃培养3～5 d，从平板上挑取菌落，连续2次在TSA或SDA平板上进行划线分离，以获得纯化的单菌落，用于微生物鉴定。使用一次性棉拭子蘸取纯化后的菌落，放入装有含25%甘油的灭菌水溶液冷冻管中，充分涡旋振荡，并于－80 ℃保存[13]。共计获得微生物分离株212株，包括细菌186株、真菌26株。

[#] 对文章贡献等同。

收稿日期：2025-11-11

基金项目：2024年上海市市场监督管理局技术保障项目（2024BZ18）、2025年上海市药品监督管理局重点项目（ZD-2025-02）

作者简介：陆　英，卫生检验技术师，本科，从事药品微生物检测与质量控制。

宋明辉，博士，从事药品微生物质量控制与风险识别。

通信作者：张　平，副主任药师，硕士，从事药品安全检测与质量控制研究。

2.2　MALDI-TOF MS 鉴定分析

从 TSA 新鲜培养皿上挑取 186 株细菌的单一菌落，均匀涂抹于 MALDI-TOF MS 专用靶板上，滴加 70% 甲酸进行提取，室温干燥后覆盖 4-HCCA 基质溶液，待干燥后进行质谱检测。菌种鉴定在 MALDI Biotyper Compass 4.1 平台上完成，采用默认设置进行鉴定，参考数据库包含 7 854 个条目，依据仪器提供的鉴定分值对结果进行分级：分值≥ 2.0 时认定为可靠鉴定结果；分值在 1.7 ～ 1.9 视为可能鉴定；分值 <1.7 则判定为无有效鉴定结果[10]。鉴于仪器仅对分值高于 1.7 的样本提供菌种信息，本研究统一采用该阈值以上的质谱鉴定结果，并与后续测序分析进行比对。

2.3　微生物特征核酸测序分析

采用可直接用于 PCR 的微生物裂解液以及真菌基因组 DNA 快速抽提试剂盒，参照说明书分别提取 186 株细菌和 26 株真菌的 DNA。在获得可靠的 DNA 模板后，分别通过 16S rRNA 基因测序（细菌）和 ITS 测序（真菌）鉴定菌种。测序所得的原始序列经 Lasergene 7.0 软件进行校对与拼接，将获得的一致性序列分别提交至 GenBank 数据库（www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank），借助 BLAST 工具进行比对，以获取同源性最高的参考序列，据此判定菌种鉴定结果。

细菌使用 16S rRNA 基因测序的通用引物 27F 和 1492R[8]，真菌用引物为 ITS1 和 ITS4[14]，序列如表 1 所示。

2.4　微生物分布情况

2.4.1　不同采集时间的微生物分布情况

对不同级别洁净区和实验人员表面的微生物进行连续 12 个月的监测，每个月的微生物采集数量分布如图 1 所示。进行监测的洁净室湿度控制较为稳定，但温度受季节影响波动较大。细菌分布呈现明显的季节性特征，菌种数量在 7 至 9 月（夏季）达到峰值，5 至 6 月（春季）次之，秋、冬季相对较低；而真菌分布则未出现与季节的显著相关性。

表 1　引物序列

Tab.1　Primer Sequences

引物	序列
27F	5'-AGTTTGATCMTGGCTCAG-3'
1492R	5'-GGTTACCTTGTTACGACTT-3'
ITS1	5'-TCCGTAGGTGAACCTGCGG-3'
ITS4	5'-TCCTCCGCTTATTGATATGC-3'

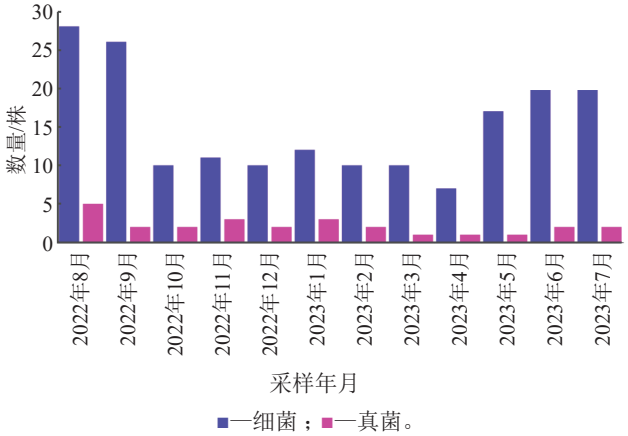


图 1　不同采样时间微生物分布情况

Fig.1　The Distribution of Microorganisms at Different Sampling Time Points

2.4.2　不同级别洁净区的微生物分布情况

本研究共分离获得 212 株环境微生物，不同洁净级别区域的微生物分布如表 2 所示。结果显示，实验人员表面是微生物污染的主要来源，共分离到 121 株微生物，占总数的 57.07%。对 4 名实验人员的微生物携带情况进行分析，结果显示人员间的微生物携带特征存在显著个体差异（图 2）。人员 4 是新入职检验员，其表面微生物携带量较高，共 51 株，占总量的 24.06%，且在各监测时期均显著高于其他人员；其他 3 名人员的微生物携带量相对较低，合计 70 株，占总量的 33.02%。次要来源为环境设施表面，C 级和 D 级洁净区各分离到 45 株，占比均为 21.23%。地面与门把手为微生物富集程度较高的区域，其中 C 级区地面、D 级区地面、C 级区门把手和 D 级区门把手的微生物占比分别为 8.49%、10.85%、8.02% 和 9.43%（图 3）。上述结果提示，应加强对实验人员（尤其是新进人员）的卫生管理与无菌操作规范培训，以降低人为引入污染的风险。

2.5　微生物鉴定结果及环境菌库的初步构建

MALDI-TOF MS 的鉴定准确性在很大程度上依

表 2 不同级别洁净区采集的微生物数量及占比

Tab.2 The Quantity and Proportion of Microorganisms Collected in Clean Areas of Different Grades

采集区域	菌种数量 / 株	占比 /%
A 级	1	0.47
C 级	45	21.23
D 级	45	21.23
实验人员	121	57.07
总计	212	100.00

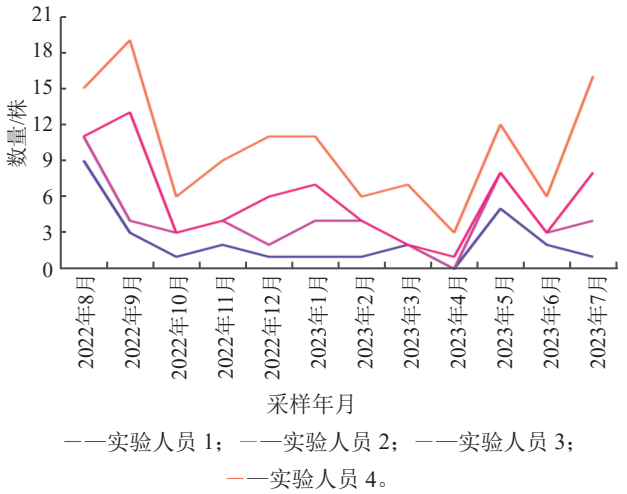


图 2 不同实验人员、不同采样时间体表微生物分布情况

Fig.2 The Distribution of Surface Microorganisms of Different Experimenters at Different Sampling Time Points

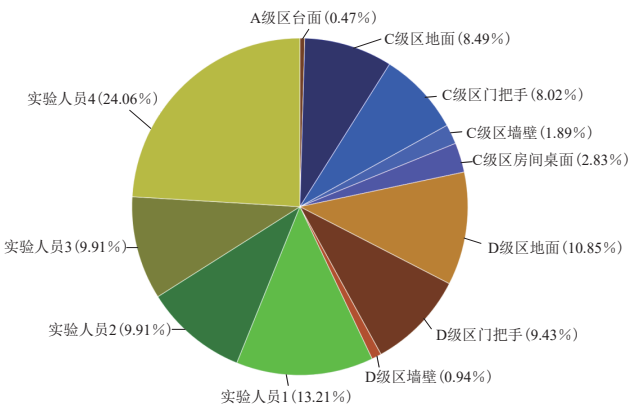


图 3 不同采集区域微生物分布情况

Fig.3 The Distribution of Microorganisms in Different Collection Areas

赖于数据库的完整性，因此需结合 16S rRNA 基因测序等其他方法验证所得结果[15-16]。MALDI-TOF MS 对形态复杂且结构特殊的真菌的鉴定效率和准确度显著低于细菌[17]，因此采用 ITS 测序法鉴定该类微生物。本研究对 212 株环境微生物进行了系统鉴定，并据此构建了药品微生物限度检验洁净区域环境微生物数据库。结果（表 3）显示，所有检出菌株共涵盖 33 属 64 种细菌和 6 属 10 种真菌。其中，葡萄球菌属（*Staphylococcus*，41.51%）、微球菌属（*Micrococcus*，13.21%）、芽孢杆菌属（*Bacillus*，6.61%）和微杆菌属（*Microbacterium*，4.24%）是细菌中的优势菌属；真菌则以青霉属（*Penicillium*，5.66%）和曲霉属（*Aspergillus*，3.77%）为主。尽管不同洁净级别区域的微生物组成呈现一定多样性，但环境和人员表面均以葡萄球菌属、微球菌属和芽孢杆菌属等 10 个主要菌属为共同优势类群（图 4）。微球菌属主要来源于实验人员体表，且 C 级洁净区的微生物群落结构与人员表面菌群具有高度相似性，表明人员活动是影响该区域微生物组成的重要因素。

2.6 MALDI-TOF MS 鉴定与测序结果对比

对比 186 株细菌的 MALDI-TOF MS 鉴定结果与

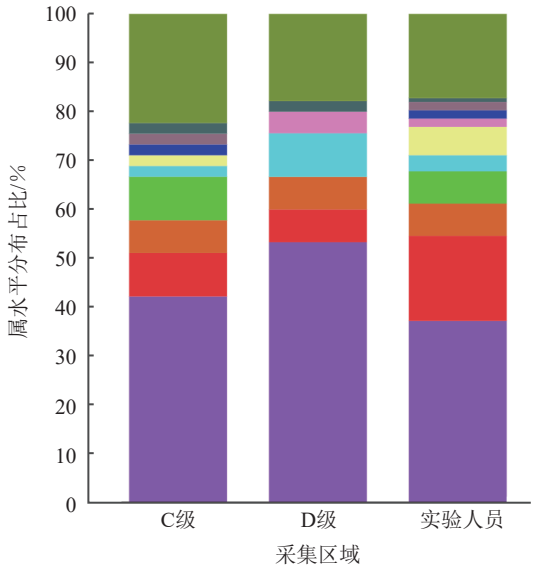


图 4 微生物在不同采集区域的属水平分布情况

Fig.4 Genus-level Distribution of the Microorganisms in Different Collection Areas

表 3　不同采集区域微生物在属水平的分布占比

Tab.3　Genus-level Distribution Proportion of Microorganisms Collected from Different Areas

序号	菌株类型	菌株属名	菌株数	占比 /%	采集区域
1	细菌	葡萄球菌（*Staphylococcus*）	88	41.51	C 级、D 级、实验员
2		微球菌（*Micrococcus*）	28	13.21	C 级、D 级、实验员
3		芽孢杆菌（*Bacillus*）	14	6.61	C 级、D 级、实验员
4		微杆菌（*Microbacterium*）	9	4.24	C 级、D 级、实验员
5		考克菌（*Kocuria*）	4	1.89	D 级、实验员
6		不动杆菌（*Acinetobacter*）	3	1.42	C 级、实验员
7		短波单胞菌（*Brevundimonas*）	3	1.42	C 级、实验员
8		皮生球菌（*Dermacoccus*）	3	1.42	C 级、D 级、实验员
9		棒状杆菌（*Corynebacterium*）	2	0.94	D 级、实验员
10		海迪茨菌（*Dietzia*）	2	0.94	C 级
11		戈登菌（*Gordonia*）	2	0.94	D 级、实验员
12		卡他莫拉菌（*Moraxella*）	2	0.94	C 级、实验员
13		鸟氨酸芽孢杆菌（*Ornithinibacillus*）	2	0.94	C 级、实验员
14		游动球菌（*Planococcus*）	2	0.94	实验员
15		假单胞菌（*Pseudomonas*）	2	0.94	实验员
16		红球菌（*Rhodococcus*）	2	0.94	C 级、实验员
17		寡养单胞菌（*Stenotrophomonas*）	2	0.94	A 级、C 级
18		农球菌（*Agrococcus*）	1	0.47	实验员
19		巴里恩托斯单胞菌（*Barrientosiimonas*）	1	0.47	实验员
20		纤维微菌（*Cellulosimicrobium*）	1	0.47	实验员
21		胞囊杆菌（*Cytobacillus*）	1	0.47	实验员
22		两面神菌（*Janibacter*）	1	0.47	实验员
23		赖氏菌（*Leifsonia*）	1	0.47	D 级
24		代谢杆菌（*Metabacillus*）	1	0.47	C 级
25		苍白杆菌（*Ochrobactrum*）	1	0.47	实验员
26		类芽孢八叠球菌（*Paenisporosarcina*）	1	0.47	D 级
27		普里斯特菌（*Priestia*）	1	0.47	D 级
28		假节杆菌（*Pseudarthrobacter*）	1	0.47	D 级
29		假苍黄菌（*Pseudoclavibacter*）	1	0.47	实验员
30		假黄单胞菌（*Pseudoxanthomonas*）	1	0.47	C 级
31		链球菌（*Streptococcus*）	1	0.47	C 级
32		链霉菌（*Streptomyces*）	1	0.47	D 级
33		*Stutzerimonas*	1	0.47	实验员
34	真菌	青霉（*Penicillium*）	12	5.66	C 级、实验员
35		曲霉（*Aspergillus*）	8	3.77	C 级、实验员
36		枝孢霉（*Cladosporium*）	2	0.94	C 级、实验员
37		紧密帚枝霉（*Sarocladium*）	2	0.94	D 级、实验员
38		链格孢属（*Alternaria*）	1	0.47	实验员
39		毛霉（*Mucor*）	1	0.47	实验员

16S rRNA 基因测序结果，可见所有菌株在属水平上的鉴定结果一致，但有 4 株细菌在种水平上存在差异（表 4）。由于 16S rRNA 同时包含高变区和保守序列，其系统发育信息与全基因组测序结果高度一致[18]，所以在MALDI-TOF MS与测序结果不一致时，以 16S rRNA 基因测序结果为判定标准。

综上所述，本研究制定了环境菌库构建的采用分级鉴定策略，即优先以 MALDI-TOF MS 进行快速

表 4 细菌质谱鉴定与基因测序结果对比

Tab.4 Comparison of Mass Spectrometry Identification and Gene Sequencing Results of Bacteria

菌株	MALDI-TOF MS 鉴定结果	16S rRNA 基因测序结果
1	皮生球菌属（*Dermacoccus sp.*）	深渊皮生球菌（*Dermacoccus abyssi*）
2	食聚异戊二烯戈登菌（*Gordonia polyisoprenivorans*）	支气管戈登菌（*Gordonia bronchialis*）
3	头状葡萄球菌（*Staphylococcus capitis*）	科氏葡萄球菌（*Staphylococcus cohnii*）
4	高雄假黄单胞菌（*Pseudoxanthomonas kaohsiungensis*）	苏旺假黄单胞菌（*Pseudoxanthomonas suwonensis*）

初筛，再针对上述 4 个易出现鉴定差异的菌属辅以 16S rRNA 基因测序验证。该策略在保障检测效率的同时，显著提升了菌库构建中微生物鉴定的准确性。

3 讨论

3.1 污染微生物分布分析与风险控制

环境微生物中细菌的时空分布特征显示，其检出率呈现明显的季节性波动，菌株数量在温湿度较高的夏季（7 至 9 月）达到峰值，符合高温、高湿促进微生物生长的生物学规律。空间分布方面，57.07% 的分离菌株来源于实验人员体表，表明人员活动是洁净室环境中微生物污染的主要来源 [4,19]。C 级区的微生物负荷与 D 级区相当，且其微生物群落结构与实验人员体表菌群高度相似。此外，新入职人员（实验人员 4）的体表微生物载量显著高于其他人员。上述结果表明，在高温、高湿季节应加强环境监测频率，并重点管控人员引入的污染风险。微生物限度检验洁净室需通过强化无菌操作培训、定期考核、限制洁净区人员数量、规范操作行为（如避免交谈、减少大幅动作等），以及加强对新入职人员的微生物控制等措施，有效降低人员相关污染风险 [20]。

3.2 污染微生物种类分析与消毒措施评估

洁净室环境消毒策略应基于环境中微生物的群落特征，选用具备广谱抑菌能力的消毒剂。建议定期对环境分离菌株进行鉴定与分析，以微生物群落动态变化评估消毒剂对特定微生物的杀灭效果。本实验室构建的环境菌数据库涵盖 39 属 74 种微生物，优势细菌为葡萄球菌属（*Staphylococcus*）、微球菌属（*Micrococcus*）、芽孢杆菌属（*Bacillus*）和微杆菌属（*Microbacterium*）；优势霉菌为青霉属（*Penicillium*）和曲霉属（*Aspergillus*）。需特别关注的是，芽孢杆菌的芽孢和真菌孢子对常规消毒方法具有较强的耐受性，是洁净区微生物控制的关键难点。在消毒剂选择上，推荐使用对细菌（含芽孢）和真菌均具有高效杀灭作用的过氧化氢或过氧乙酸等广谱消毒剂 [21]。此外，为降低微生物耐药风险，应建立消毒剂轮换使用机制，并定期验证其消毒效果。

3.3 环境菌库的构建与应用价值

经过连续 12 个月的药品微生物限度检验洁净室环境微生物监测，本研究初步构建了包含 212 株微生物的环境菌数据库。该数据库的建立为微生物污染溯源、风险评估及消毒效果评价提供了数据基础。MALDI-TOF MS 与核酸测序技术相结合的方法，能实现菌种的高精度、快速鉴定；对于质谱匹配度较低、鉴定结果不确定的菌株，通过核酸测序进一步确证，能有效提升菌株数据库数据可靠性。该菌库可用于实时监测微生物群落动态，识别季节性与人员相关的污染风险，并为制定针对性的消毒策略提供依据，从而有效支撑药品检测实验室的微生物质量控制工作。

参考文献：

[1] 武雅文, 王莹, 车阳, 等. 国际微生物污染相关药品召回回顾分析(2013—2019)[J]. 中国现代应用药学, 2021, **38**(15): 1870-1877.

[2] 余萌, 王似锦, 张迅迪, 等. 2012至2023年FDA微生物污染相关的药品召回分析[J]. 中国医药工业杂志, 2025, **56**(1): 113-124.

[3] 中国合格评定国家认可委员会. 检测和校准实验室能力认可准则在微生物检测领域的应用说明[EB/OL]. (2022-12-26)[2025-6-13]. https://www.cnas.org.cn/rkfw/sys/rkyq/rkzz/art/2024/art_1962746952.html.

[4] 詹清, 周阿容, 林梦丹, 等. 微生物检测实验室环境菌库的建立及分析[J]. 现代食品, 2024, **30**(1): 106-110.

[5] 赵丽元, 李寅生, 丁红雨, 等. 无菌药品生产企业洁净环境微生物16S rRNA数据分析与应用[J]. 中国医药工业杂志, 2021, **52**(8): 1064-1068.

[6] 王似锦, 余萌, 王杠杠, 等. 环境分离菌在药品微生物检验

中的应用[J]. 中国药事, 2022, **36**(12): 1424-1429.
[7] 郑小玲, 王征南, 王知坚, 等. 药品微生物检测实验室环境菌库的建立[J]. 中国现代应用药学, 2015, **32**(7): 847-850.
[8] 宋明辉, 李琼琼, 秦峰, 等. 无菌药品生产企业过程污染微生物菌株库的建立及数据分析[J]. 药物分析杂志, 2019, **39**(11): 1954-1960.
[9] 王淑娟, 朱冉, 蒋波, 等. 分子生物学技术在药品微生物鉴定溯源中的应用[J]. 中国药品标准, 2023, **24**(6): 579-584.
[10] 闫雯倩, 陈企发, 夏炎. 基质辅助激光解析/电离飞行时间质谱(MALDI-TOF MS)在微生物鉴定中的应用[J]. 化学教育(中英文), 2022, **43**(10): 7-14.
[11] 尹盼盼, 白雯静, 李海燕, 等. 基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱在微生物鉴定中的研究进展[J]. 微生物学通报, 2023, **50**(10): 4655-4666.
[12] GB/T 16294—2010 医药工业洁净室(区)沉降菌的测试方法[S].
[13] 杨玲玲, 李小燕, 朱毅忠. 微生物洁净室环境菌库建立方法探讨[J]. 中国药业, 2021, **35**(7): 763-767.
[14] 黄结, 李雪玲, 朱斌, 等. 药品微生物限度检查真菌污染鉴定溯源[J]. 中国药业, 2023, **32**(20): 91-94.
[15] 白雯静, 王艳炜, 周斌, 等. 基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(MALDI-TOF-MS)在微生物方面的应用进展[J]. 甘肃科技, 2019, **35**(19): 74-77.
[16] 张浩然, 孙冰清, 徐汀, 等. 基质辅助激光解析电离飞行时间质谱技术在病原微生物鉴定中的应用[J]. 中国兽医杂志, 2022, **58**(1): 106-109.
[17] 张秋艳, 唐静, 祝素珍, 等. 基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱分析技术在微生物鉴定与分型中的应用[J]. 食品安全质量检测学报, 2021, **12**(19): 7549-7555.
[18] 张国林, 苏远科, 沈海英, 等. 16S rRNA/ITS基因序列分析与微生物分类鉴定及其在药品微生物质量控制中的应用[J]. 中国现代应用药学, 2017, **34**(10): 1489-1495.
[19] 姚瑛, 宣泽, 王霞, 等. 基于16S rRNA测序的制药生产环境微生物菌种分布特征研究[J]. 中国医药工业杂志, 2025, **56**(8): 1077-1085.
[20] 黄启红, 熊娟, 蔡大川, 等. 微生物洁净室管理与检测质量控制规程的探讨[J]. 食品工程, 2018(2): 5-8.
[21] 卞真红, 姚鲲. 多种消毒剂杀菌效果评价[J]. 广东化工, 2022, **49**(21): 103-105.

(上接第 833 页)

参考文献：

[1] 李宏名, 张娇. 瑞戈非尼结晶工艺研究[J]. 中国现代应用药学, 2025, **42**(5): 754-759.
[2] 金莎莎, 杨庆, 方铂钰, 等. 伊马替尼、瑞戈非尼与华法林的体内药动学相互作用[J]. 中国临床药学杂志, 2025, **34**(7): 481-487.
[3] 洪望龙, 郑淼淼, 马国强, 等. 瑞戈非尼治疗经索拉非尼治疗失败后的肝细胞癌的经济性[J]. 中国药房, 2023, **34**(8): 968-973.
[4] 杨艳丽. 瑞戈非尼定性定量方法的建立及其电氟化合成研究[D]. 哈尔滨: 哈尔滨工业大学, 2023: 4.
[5] 郭莉君, 董梅, 王嘉林, 等. LC-ESI-MSMS表征瑞戈非尼的强制降解产物[J]. 中国药师, 2018, **21**(9): 1594-1610.
[6] 汪蓓蕾, 王倩, 杨德志. 瑞戈非尼合成研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2019, **50**(6): 604-608.
[7] 龙霞, 干小红, 曾晓欢. 瑞戈非尼的安全警戒信号检测与评价[J]. 中国医院药学杂志, 2019, **39**(15): 1573-1577.
[8] 李晓鹏, 钟文辉, 孙元培, 等. 瑞戈非尼有关物质的合成[J]. 化学试剂, 2019, **41**(8): 860-863.
[9] 陈爽, 刘柱, 石云峰, 等. UHPLC-MS/MS法测定瑞戈非尼中两种痕量基因毒性杂质[J]. 药学研究, 2023, **42**(7): 485-488.
[10] 范茜芙, 李杨杰. 苯胺类基因毒性杂质的毒性与检测方法研究进展[J]. 质量安全与检验检测, 2026, **36**(1): 96-100.
[11] 高理想, 林学怡, 庞丽, 等. 亚硝胺类基因毒性杂质的监管策略研究[J]. 沈阳药科大学学报, 2026, **43**(3): 292-298.
[12] 王秀珍, 张治云, 杨海霞, 等. LC-MS/MS法测定瑞戈非尼中4-(4-氨基-3-氟苯氧基)-*N*-甲基吡啶-2-甲酰胺[J]. 中国药师, 2017, **20**(2): 348-350.