

ICS 11.100

C 05

T/SBX

团 体 标 准

T/SBX 055-2022

干细胞治疗产品 致瘤性试验方法

2022-04-25 发布

2022-04-30 实施

石家庄市标准化协会 发布

前 言

本文件按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

本文件起草单位：国科赛赋河北医药技术有限公司、北京赛赋医药研究院有限公司、河北省药品医疗器械检验研究院。

本文件主要起草人：董延生、韩刚、韦娜、李子轲、卜志超、魏兴、李茜茜、陈瑛、贾艳丽、赵磊、梁宗星、巨亚坤、陈计霞、罗丹丹、刘雪莉、施麟。

干细胞治疗产品致瘤性试验方法

警示——使用本标准的人员应有正规实验室工作的实践经验。本标准并未指出所有可能的安全问题。使用者有责任采取适当的安全和健康措施,并保证符合国家有关法规规定的条件。为保证试验人员安全,进行试验操作前应采取一级医学防护措施,穿戴一次性工作帽、一次性医用外科口罩、一次性乳胶手套和工作服(白大褂)。

1 范围

本文件提出了干细胞(包括胚胎干细胞、成体干细胞、诱导多能干细胞等)治疗产品致瘤性试验的试验原理、试验条件、主要试剂、仪器设备及试验步骤等。

2 规范性引用文件

下列文件中的内容通过文中的规范性引用而构成本文件必不可少的条款。其中,注日期的引用文件,仅该日期对应的版本适用于本文件;不注日期的引用文件,其最新版本(包括所有的修改单)适用于本文件。

GB 5749-2006 生活饮用水卫生标准

GB/T 14924.1-2001 实验动物配合饲料通用质量标准

GB/T 14924.2-2001 实验动物配合饲料卫生标准

GB 14924.3-2010 实验动物配合饲料营养成分

GB 14925-2010 实验动物环境及设施

GB/T 5750.12-2006 生活饮用水标准检验方法微生物指标

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1

干细胞治疗产品 Stem Cell Therapy Products

指用于治疗人的疾病,来源、操作和临床试验过程符合伦理要求,按照药品管理相关法规进行研发和注册申报的人体干细胞来源的活细胞产品。

3.2

致瘤性 Oncogenicity

系指细胞裂解物中的化学物质、病毒、病毒核酸或基因以及细胞成分接种动物后，导致被接种动物的正常细胞形成肿瘤的能力；即接种物（细胞和/或裂解物）促使正常细胞转变为肿瘤细胞的能力。

4 符号、代号和缩略语

本文件适用符号、代号和缩略语见表 1：

表 1 符号、代号和缩略语

中文全称	缩写
质量检验合格证明	COA
人宫颈癌细胞	Hela
Good Laboratory Practice	GLP
方差分析	ANOVA
Dunnett' t 检验	Dunnett
Kruskal-Wallis H 秩和检验	K-W
Kaplan-Meier 法对数秩检验	log-rank test
Bieler-William Poly-3 法	Poly-3

5 试验原理

通过将干细胞产品的细胞成分接种免疫缺陷型小鼠，考察其是否有诱导被接种动物的正常细胞形成肿瘤的能力。需设置合适的对照组，如空白/阴性对照、阳性对照，以检测接种动物的自发肿瘤发生频率，阳性对照组可根据研究机构情况进行设置。

6 试验条件

6.1 试验环境设施

满足本试验环境的试验设施须符合 GB 14925-2010 要求，且具有开展本试验的 GLP 资质。环境设施的条件须与所使用的实验动物级别相符。可根据需要使用 IVC 饲养系统，降低感染风险。

6.2 样品保存设施

具备待检细胞和对照品的接收、保管、配制及配制后制剂保管的独立房间或者区域，并采取必要的隔离措施，以避免待检细胞和对照品发生交叉污染或者相互混淆，相关设施的室内环境条件应当满足不同待检细胞、对照品的保管需要，至少需要以下温度条件：室温（10℃~30℃）、阴凉处（不超过 20℃）、冷藏（2~8℃）、冷冻（-25℃~-15℃）、超低温冷冻（-85℃~-70℃），针对特殊的待检细胞、对照品还需要干燥、遮光或液氮等保存条件，房间的相对湿度范围为 0~75%，以确保待检细胞和对照品在有效期内保持稳定。

6.3 试验人员

满足本试验开展的试验人员须通过相关细胞培养、动物试验的培训和考核。

7 试剂或材料

7.1 主要试剂

本试验需要的试剂名称及浓度见表 2:

表 2 主要试剂名称及浓度

试剂名称	化学名称	浓度
异氟烷	1-氯-2,2,2-三氟乙基二氟甲基醚	2%~5%
中性福尔马林溶液	HCHO	10%
台盼蓝染色液	/	0.4%
胎牛血清	/	蛋白质含量 3.5%~5.0% (w/v)
磷酸盐缓冲液	/	pH: 7.2~7.4

7.2 主要材料

试验需要的主要材料包括: 细胞培养瓶、封口膜、灭菌离心管、一次性注射器等, 具体要求见表 3:

表 3 主要材料及性能参数

材料名称	主要参数
细胞培养瓶	规格: 25 cm ² 、75 cm ² 、175 cm ² 、225 cm ²
封口膜	规格: 100 mm×38 mm
灭菌离心管	规格: 1.5 mL、15 mL、50 mL
一次性注射器	规格: 1 mL

8 仪器设备

试验用到的主要仪器设备及性能要求见表 4:

表 4 主要仪器设备及性能参数表

仪器名称	主要参数
洁净工作台	洁净等级 100 级 (@≥0.5 μm 美联邦 209E)
二氧化碳细胞培养箱	37±2 °C, 5%±2% CO ₂
电热恒温水浴锅	控温范围: 室温+5 °C ~ 100 °C
倒置显微镜	物镜放大倍数 5~40 倍
自动细胞计数仪	可测浓度范围: 1×10 ⁴ cells/ml ~1×10 ⁷ cells/ml, 可测细胞大小: 直径 5 μm ~ 60 μm
全自动组织脱水机	无
全自动染色封片一体机	切片产量: 每小时至少 200 片切片
立式压力蒸汽灭菌器	灭菌温度选择: 105 °C-138 °C
小动物麻醉机	麻醉罐流量范围: 0 L/min~10 L/min, 氧气流量: 0 L/min~1 L/min, 麻醉药浓度范围 0~5%
离心机	温度范围: -20 °C ~ 40 °C, 转速: 100 rpm ~12000 rpm
电子天平	量程: 120 g
游标卡尺	规格: 0 mm ~150 mm
移液器	0.5 μL -10 μL, 2 μL -20 μL, 20 μL -200 μL, 100 μL -1000 μL

9 样品

9.1 空白/阴性对照品

磷酸盐缓冲盐水（PBS）或细胞制剂的溶媒。

9.2 阳性对照品

Hela 或 HeLa S3 或其他已知成瘤性为阳性的细胞，扩增至所需细胞量，并悬于无血清液体中（PBS），制备成浓度为 5×10^6 cells/mL 活细胞的细胞悬液，细胞活率不低于 90%。

9.3 待检细胞

拟用于临床试验的干细胞治疗产品，其生产工艺及质量控制应与拟用于临床试验的受试物一致。如待检细胞未是终试细胞，应保证其生产工艺及质量控制与拟用于临床试验的细胞制剂保持一致。

10 试验步骤

10.1 试验系统选择

10.1.1 种属

为避免产生免疫排斥反应，应选用 SPF 级免疫缺陷型啮齿类动物，如：NPG 小鼠、NCG 小鼠等。

10.1.2 性别

通常采用两种性别的动物进行试验，雌雄各半，雌性需未孕未生产。若采用单性别动物进行试验，应阐明其合理性。

10.1.3 动物数量

应符合试验方法及结果分析评价的需要，以 10~15 只/性别/组为佳。

10.1.4 体重

每批动物初始给药时的体重差异不宜过大，同性别动物初始给药时个体体重不应超过或低于平均体重的 20%。

实验动物的使用须经实验动物伦理委员会批准，在试验过程中须充分尊重动物权利并保障动物福利。

10.2 动物饲养管理

试验前实验动物须进行检疫/适应性饲养至少 3 天，选择生理状态良好的动物开展试验，检疫至少需要包括以下项目：外形、行动、体温、呼吸、排泄等。

实验动物的饲料、垫料和饮水应当定期检验，确保其符合以下营养或者污染控制标准：

动物饲料须符合 GB/T 14924.1-2001、GB 14924.3-2010 中第 3 章营养成分、GB/T 14924.2-2001 中第 4 章卫生要求。

垫料应选用吸湿性好、尘埃少、无异味、无毒性、无油脂、耐高温、耐高压的材料，须经灭菌处理后方可使用，更换频率 1 周 2~3 次。

实验动物饮水应符合 GB 5749-2006 生活饮用水卫生标准、GB/T 5750.12-2006 生活饮用水微生物指标要求。

10.3 动物分组

组别设计：阴性/空白对照组，阳性对照组，受试物低、高代次组；

分组方法：分组前称量动物体重，按性别遵循体重均衡随机原则，分组时同性别小鼠个体体重在平均体重 $\pm 20\%$ 范围内，各组动物数量保持一致。

10.4 剂量设计

受试物组需包含临床使用代次细胞的最大可行性剂量，以产生药效但不因为细胞数过多或细胞过大引起小鼠肺栓塞等症状下的最高剂量，另外细胞产品除临床拟用代次组别外，还需设置高于临床拟用代次组，一般要求超过临床使用代次 3~10 个细胞倍增水平。

10.5 给药制剂配制及保管

根据待检细胞 COA 以及配制方法对待检细胞进行配制。若提供的待检细胞浓度与给药制剂浓度相同则无需配制，原液给药（或无菌条件下分装后使用）；若提供的待检细胞与给药制剂浓度不同则需进行配制，具体方法如下：

a) 从液氮罐中取出一定数量的冻存细胞制剂，迅速放入设置为 37 °C 的水浴锅 1 min ~ 2 min 间进行复苏，不停摇动至全部融化后，在洁净工作台中用移液器将细胞转移至合适体积的无菌容器中，充分混匀；

b) 取样约 10 μ L~50 μ L 于 EP 管中，进行细胞浓度及活率检测；

c) 以上操作除离心、细胞计数/活率测定外，均在超净工作台/洁净工作台中进行；

d) 制备后标识方法：不同浓度给药制剂标签上需至少注明名称、批号、浓度、配制体积、保存条件、有效期至（时间点）、配制者及配制日期等信息；

e) 制备后暂存条件及有效期：临用现配，2~8 °C，冰箱或置于冰盒中，密闭暂存和运输（不可直接和湿冰或冰袋接触），制备后在有效期（参照细胞稳定性报告）内完成给药；

f) 受试细胞和对照品保管：待检细胞和对照品应当有专人保管，有完善的接收、登记和分发的手续，每一批的受试物和对照品的批号、稳定性、含量或者浓度、纯度及其他理化性质应当有记录，对照品为市售商品时，可使用其标签或者说明书内容。受试细胞和对照品的贮存保管条件应当符合其特定的要求，贮存的容器在保管、分发、使用时应当有标签，标明品名、缩写名、代号或者化学文摘登记号（CAS）、批号、浓度或者含量、有效期和贮存条件等信息。

10.6 细胞浓度、存活率检测

10.6.1 检测时间：给药前；

10.6.2 检测对象：各组细胞给药制剂；

10.6.3 取样及检测方法：将复苏后的细胞制剂轻柔吹打混匀后，用移液器吸取 10 μL ~ 50 μL 细胞悬液，对各份样品进行细胞浓度测定，每组细胞制剂计数 2 次，计算均值；细胞浓度需在理论浓度的 80% ~ 120% 范围内，细胞存活率需 $\geq 90\%$ ；当使用细胞超过 1 管时，将各管细胞混匀后，再进行测定。

10.7 细胞离心重悬

若受试细胞和对照组的细胞浓度小于理论浓度 80%或细胞存活率不足 90%时，需将细胞转入离心管内进行离心（离心条件：500g，5min ~10min 或其他适宜条件），弃上清液，再加入适量体积溶媒，轻柔吹打混匀后，并再次进行浓度测定；若细胞浓度大于理论浓度 120%时，则向管内加入适量体积溶媒，轻柔吹打混匀后，再次进行浓度测定，直至细胞浓度满足设定要求。

合格判定标准：细胞制剂的实测活细胞浓度均值需在理论浓度的 $\pm 20\%$ 范围内，且细胞存活率 $\geq 90\%$ 。

10.8 给药

10.8.1 给药频率

须参考前期细胞吸收动力学数据以及组织分布数据，参考细胞在体内的存续时间，以期受试细胞在实验动物体内长期存续。

10.8.2 给药途径

受试细胞给药须最大程度模拟该细胞产品临床拟用给药方式。如果在动物试验中无法模拟临床给药方式，需明确替代的给药方式/方法，并阐明其科学性和合理性。当临床使用特殊的给药装置给药时，致瘤性试验采用的给药装置系统应与临床一致。空白/阴性对照组给药方式应与受试物组相同，阳性对照组采用单次、0.2 mL/只、右侧腋下皮下注射给药。试验前，需更换新的手套或用酒精消毒；给药前，将给药制剂颠倒混匀至少 1 次，动作需轻柔。

10.9 临床观察

10.9.1 观察周期

连续观察至少 26 周，每周至少 1 次详细观察，每天至少 2 次笼旁观察。

10.9.2 笼旁观察内容

主要观察动物的死亡、濒死情况等。

10.9.3 详细观察内容

包括但不限于小鼠注射部位、外观体征、一般行为活动、精神状态、腺体分泌、皮肤和粘膜颜色、呼吸状态、粪便性状及颜色、生殖器、死亡等情况及其它毒性表现。

10.9.4 记录所有的死亡情况，出现的症状以及症状的起始时间、严重程度、持续时间，体重变化等。

10.10 肿块/结节

每周观察并触摸动物全身各部位是否有肿块/结节形成，观察期内如有 1 个或多个肿块/结节出现，则应对可触及肿块/结节的数目、位置和质地进行记录，且每周应双向测量肿块/结节大小并记录结果，以确定结节是进行性生长、保持稳定还是随时间而消退。肿块/结节大小以其体积 V 计，数值以立方毫米 (mm^3) 表示，按下列公式(1)计算：

$$V = \frac{ab^2}{2} \dots\dots\dots(1)$$

式中：

a——肿块的长径的数值，单位为毫米 (mm)；

b——肿块与长径垂直的短径的数值，单位为毫米 (mm)；

计算结果表示到小数点后两位。

注：对有进行性结节生长的小鼠，当结节体积超过 2000 mm^3 时，视情况决定是否对动物实施人道主义安乐死。若实施安乐死，则安乐死后剥离肿瘤，肉眼观察肝、肺及颈部邻近的淋巴结等部位有无转移灶，同时观察取下的瘤体大体情况，称重后参照 10.13.3 处理肿瘤/肿块。其余脏器参照 10.13 大体解剖方法进行。

10.11 体重

10.11.1 测定时间：每周测定 1 次，解剖前、动物濒死/死亡时测定终体重（该数据仅用于计算脏器系数）；

10.11.2 测定动物：所有存活小鼠。

10.12 摄食量

10.12.1 测定时间：每周测定 1 次；

10.12.2 测定动物：所有存活小鼠；测定方法：第 1 天测定每一饲养笼给饲料量，第 2 天在大致相同的时间测定剩余饲料量，二者的差为每一饲养笼动物 24 小时的总进食量，以此除以每笼动物数，计算得到每只动物的平均摄食量。

10.13 大体解剖和组织病理学检查

10.13.1 大体解剖

10.13.1.1 解剖时间：试验第 183 天；

10.13.1.2 解剖动物：各组所有存活小鼠；

10.13.1.3 麻醉及解剖方法

解剖前称量动物体重，解剖前待解剖小鼠需禁食约 4 小时，异氟烷吸入麻醉，腹主动脉或下腔静脉采血实施安乐死，对其进行系统解剖观察。

10.13.2 脏器称重

10.13.2.1 需称重脏器包括

脑、肾脏（双侧）、脾脏、心脏、肾上腺（双侧）、睾丸（双侧）/卵巢（双侧）、肝脏、附睾（双侧）/子宫、前列腺、胸腺（如有）、肿块（如有）。

10.13.2.2 称重方法：直接称量；

10.13.2.3 脏体系数、脏脑系数分别以动物脏器重量与其体重的比值 a 、脏器重量与其脑重的比值 b 计，按下列公式计算：

$$a = \frac{O}{W} \times 100\% \dots\dots\dots(2)$$

$$b = \frac{O}{B} \times 100\% \dots\dots\dots(3)$$

式中：

O——动物脏器重量的数值，单位为克（g）；

W——动物体重的数值，单位为克（g）；

B——动物脑重的数值，单位为克（g）；

计算结果表示到小数点后两位。

10.13.3 组织病理学检查

10.13.3.1 检查脏器

脑、垂体、肝脏、肾脏、肾上腺、脾脏、肺脏、心脏、睾丸、附睾、卵巢、子宫、前列腺、胃、十二指肠、回肠、空肠、结肠、盲肠、直肠、胰腺、甲状腺（含甲状旁腺）、股骨、骨髓、腹股沟淋巴结（如有）、给药部位等主要脏器，以及大体观察到异常的组织或组织肿块（如有）。免疫缺陷动物的淋巴结和胸腺萎缩或缺失，大体观察无法确认时，可先将小鼠整体固定后再进行辨认，固定后确认的疑似的以上组织将进行制片和阅片，否则不进行制片。

10.13.3.2 固定方法

10%中性福尔马林溶液固定；睾丸在改良 Davidson's 液中固定 24 小时以上，再换用 10%中性福尔马林溶液长期固定。

10.13.3.3 肿块称重方法

以千分之一或以上精度电子天平对大体解剖观察发现的肿块进行称量。肿块取下后，尽快除去脏器周围结缔组织，并用吸水纸吸去脏器表面的血液及体液，将其放置于称量盘上称量。若同一只动物出现多个肿块则记录肿块数目，多个肿块一起称量并记录总重。

10.13.3.4 肿块处理及保存方法

肿块称重完成后，将每个肿块一分为二，一块保存于 10%中性福尔马林缓冲液中；另一块 -80℃ 冻存

备用。

10.13.3.5 制片及染色

按组织病理学技术标准操作进行取材，石蜡包埋，切片及苏木精-伊红染色后，进行显微镜检查，观察是否有肿瘤发生相关的异常改变。如果有转移瘤形成，则需进一步分析转移瘤的性质及与原发瘤的相关性，必要时进行 DNA 鉴定检查。

10.13.3.6 致瘤性病理报告内容

包括但不限于（1）列出每只动物的瘤体数目；（2）列出每只动物每个器官/组织的恶性瘤体改变和良性瘤体改变；（3）列出每只动物每个器官/组织与处理因素（受试物或对照品）相关的瘤体改变。

10.14 濒死/死亡动物的处置

发现濒死或死亡动物时，记录小鼠一般状态、观察时间并测定终体重，及时通知专题负责人、兽医及病理解剖人员。濒死动物以异氟烷（口鼻吸入）麻醉，腹主动脉或下腔静脉放血安乐死；对其进行大体解剖观察并按照系统解剖动物取材方法进行脏器取材、称重和固定（10%中性福尔马林固定液），由专题负责人评估是否需要将濒死动物脏器进行制片、染色及显微镜观察。

发现死亡动物，记录推测小鼠死亡时间及发现死亡时间，及时进行大体解剖观察，查明死因。测定终体重后按照系统解剖动物取材方法进行脏器取材和固定（10%中性福尔马林固定液），由专题负责人评估是否需要将死亡动物脏器进行制片、染色及显微镜观察。

10.15 试验数据处理

一般观察、组织病理学等资料采用描述分析。

体重、摄食量、脏器重量及系数、肿块重量（如有）等定量指标，按组别和性别采用均数±标准差（ $\bar{X} \pm SD$ ）描述；死亡率、致瘤率（如有）采用频数及百分率描述。样本数小于3时，该组数据不纳入统计比较。

定量指标分析见图1：

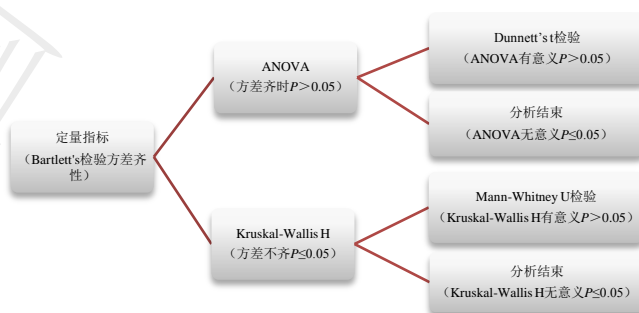


图1 定量指标分析图

肿块重量采用协方差分析（生存天数为协变量）进行统计学检验；差异有统计学意义时（ $P \leq 0.05$ ），则采用 Dunnett's t 检验（Dunnett 法）对组间差异进行比较。

各组生存情况采用生存曲线进行描述，并计算试验结束时的生存率。采用 Kaplan-Meier 法对数秩检验（log-rank test）进行分析，差异有统计学意义时（ $P \leq 0.05$ ），则继续用对数秩检验比较组间的差异。

以上组间差异比较在溶剂对照组与其余各组之间进行，所有检验均为双侧检验 $\alpha = 0.05$ ， $P \leq 0.05$ 确认为有统计学意义。

致瘤率正向趋势检验（待检细胞组与阴性对照组）采用 Bieler-William Poly-3 法（Poly-3 法）进行统计检验。致瘤率两组成对比较（待检细胞组与阴性对照组）也采用 Poly-3 法进行统计检验。Poly-3 法均为单侧（上侧）。正向趋势检验 $\alpha = 0.01$ ，成对比较 $\alpha = 0.025$ 。

10.16 结果判定

观察期末，如接种部位或其他远端部位未观察到进行性生长肿瘤，可判定细胞无致瘤性。

试验中发现的所有肿瘤，需通过组织病理学初步分析与待检细胞的相关性，并附有相应的组织病理学照片；当无法排除相关时，需进行基因组 DNA 检测或下一步的研究，以判断待检细胞的致瘤性并出具病理学报告。

观察期结束，在阴性组无结节/肿块生长、阳性对照组有结节/肿块生长成立的条件下，受试物组各组小鼠给药部位无结节/肿块生长或虽有隆突状肿物但经鉴定非肿瘤或属于小鼠自发肿瘤，并且全身各主要脏器未发现肿瘤增生性病变，则判定受试物无致瘤性。

26 周观察期间结束，阴性组、阳性对照组肿块体积参考图 2、图 3，阴性组、阳性对照组生存曲线参考图 4、图 5。

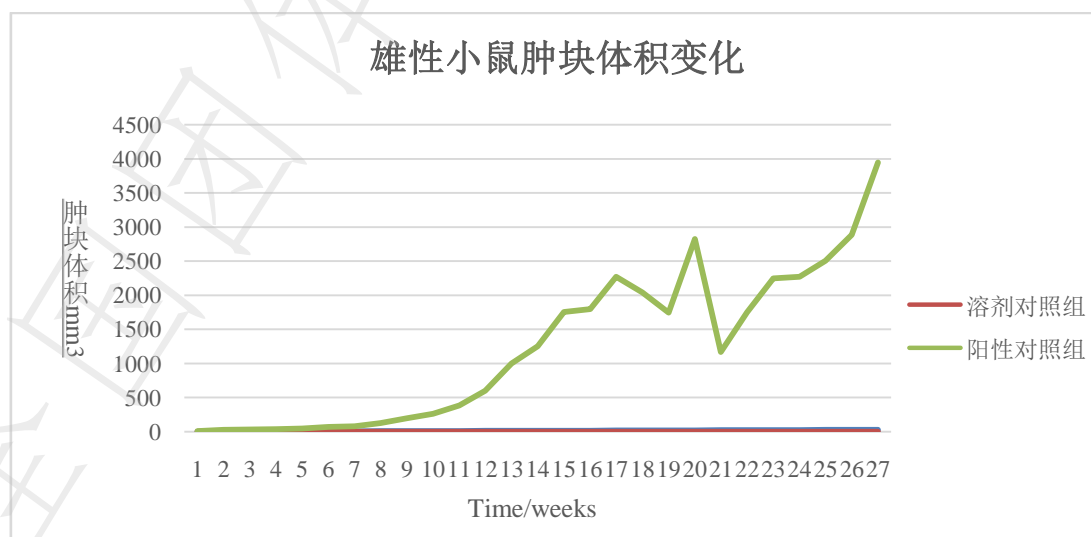


图 2 观察期间雄性小鼠肿块体积变化

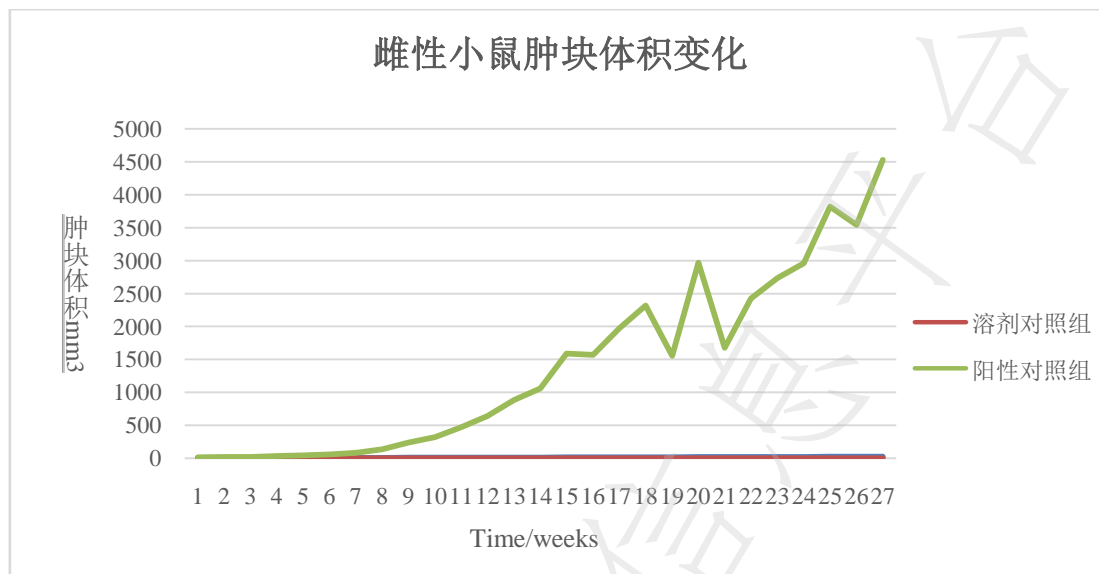


图 3 观察期间雌性小鼠肿块体积变化

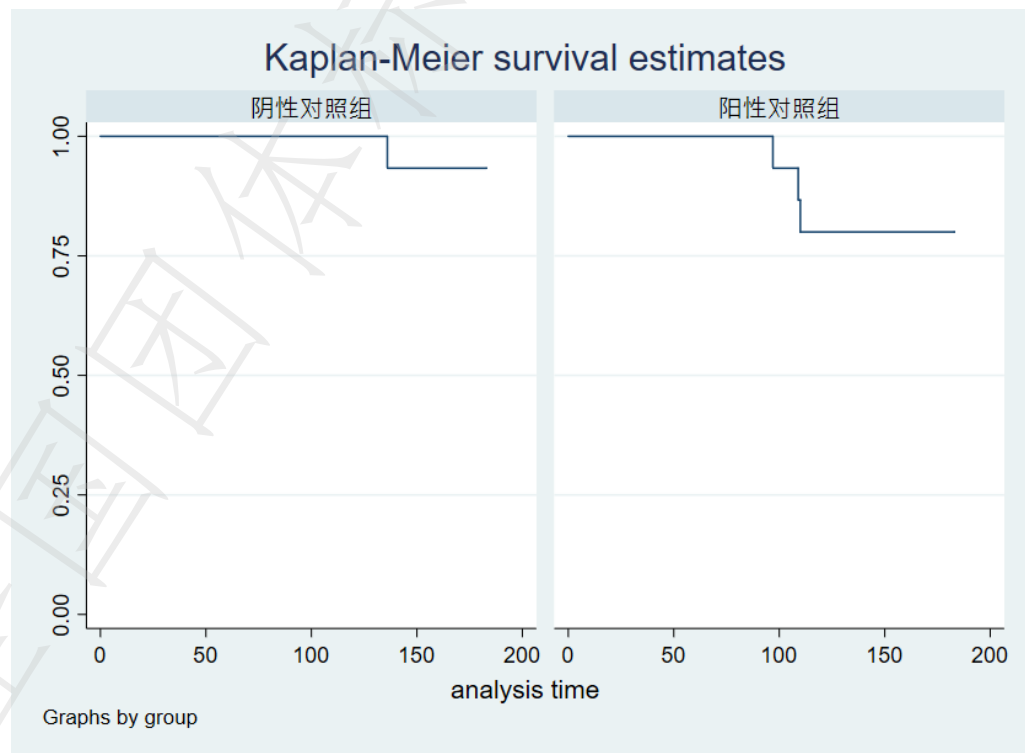


图 4 观察期间雄性各组生存曲线

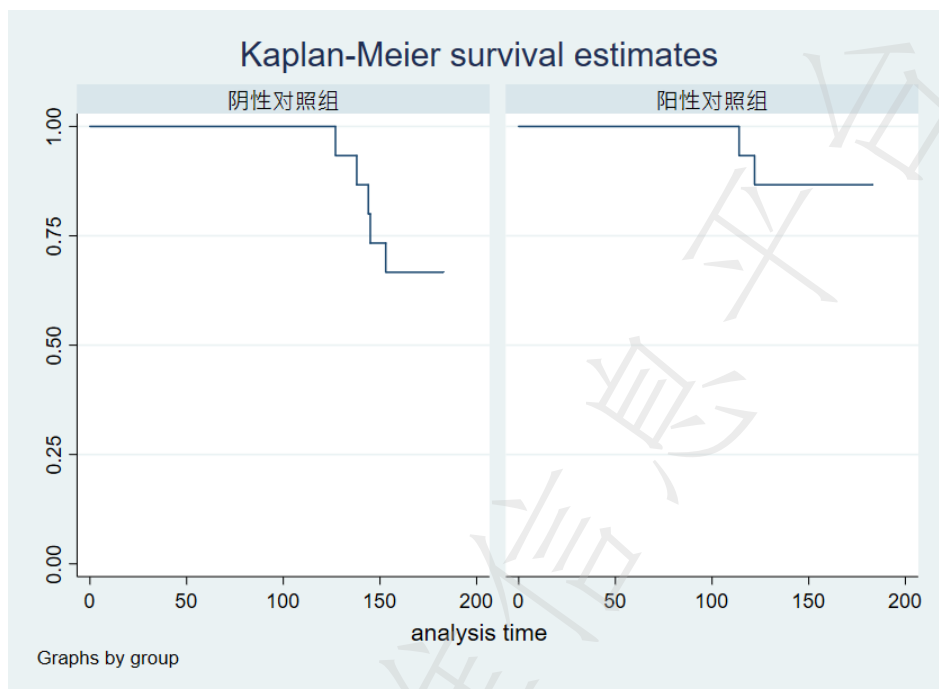


图 5 观察期间雌性各组生存曲线

11 试验报告

试验报告内容包括以下方面：

- a) 研究目的；
- b) 研究遵守的药物非临床研究质量管理规范，所依据的试验标准、技术指南或者文献；
- c) 研究起止日期；
- d) 受试细胞和对照品的名称、缩写名、代号、批号、稳定性、含量/浓度/纯度等特性；
- e) 实验动物的种、系、数量、年龄、性别、体重范围、来源、实验动物合格证号、接收日期和饲养条件；
- f) 受试物和对照品的给药途径、剂量、方法、频率和给药期限；
- g) 受试物和对照品的剂量设计依据；
- h) 各种指标检测方法和频率；
- i) 分析数据所用的统计方法；
- j) 试验结果、结论；
- k) 影响待检细胞非临床研究质量管理规范符合性、研究数据可靠性的情况。

参考文献

- [1] GB/T 1.1 标准化工作导则第 1 部分：标准的结构和编写
- [2] GB 14925-2010（所有部分）实验动物环境及设施
- [3] GB/T 14924.1-2001（所有部分）实验动物配合饲料通用质量标准
- [4] GB/T 14924.2-2001（第 4 章卫生标准）实验动物配合饲料卫生标准
- [5] GB 14924.3-2010（第 3 章营养成分）实验动物配合饲料营养成分
- [6] GB 5749-2006 生活饮用水卫生标准
- [7] GB/T 5750.12-2006 生活饮用水标准检验方法微生物指标
- [8] Kharazi U, Badalzadeh R. A review on the stem cell therapy and an introduction to exosomes as a new tool in reproductive medicine. *Reprod Biol.* 2020,20(4):447-459.
- [9] 屈哲,林志,霍桂桃,侯田田,杨艳伟,张頔,耿兴超,李波,霍艳.细胞治疗产品的成瘤性和致瘤性风险评价[J].*中国新药杂志*,2021,30(19):1819-1824.
- [10] 聂德志,宛莹,贲亮,等. Balb/c裸鼠体内的干细胞致瘤实验[J]. *中国组织工程研究*,2014(6):888-893.
- [11] 汪巨峰,霍艳,王庆利,等. 干细胞制品临床前药效学及安全评价研究概况[J]. *中国医药生物技术*,2013(6):446-451.
- [12] PAREKKADAN B, MILWID JM. Mesenchymal stem cells as therapeutics.[J]. *Annual review of biomedical engineering*,2010,1287-117.
- [13] 谢长峰,杜杰,曾桂芳,等. 人脐带间充质干细胞对裸鼠的促瘤和致瘤性研究[J]. *中华细胞与干细胞杂志（电子版）*,2016,6(6):356-362.
- [14] 韩立,惠利健,潘国宇. 细胞的命运:间充质干细胞的药代动力学[J]. *中国细胞生物学学报*,2018,40(6):857-866.
- [15] 尹晶晶,魏锦萍,许超琪,等. 神经干细胞对裸鼠的致瘤性实验研究[J]. *中国药物与临床*,2012,12(6):730-731.