

我国间充质干细胞产品的注册申请情况及临床审评中的几点考虑

王 晶, 黄云虹, 高晨燕

(国家药品监督管理局药品审评中心, 北京 100038)

[摘要] 近些年, 干细胞基础研究和临床研究持续快速发展, 细胞治疗及干细胞治疗的临床转化和应用相关的技术指南和监管政策不断完善, 我国按照药品申报注册的间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)产品总体呈现出健康而快速的发展趋势。间充质干细胞产品按照药品注册的需求增大, 但由于其来源和功能多种多样, 使其作为药品开发和应用时具有很多不确定的风险, 因此该产品在临床研究和应用中所需关注的问题应得到足够的重视。本文结合历年干细胞治疗相关政策法规的变更, 将2004—2020年按照药品申报注册的间充质干细胞产品进行总结, 并对该类产品的注册临床试验设计的关键问题展开探讨, 以期为国内间充质干细胞临床研发的设计以及监管评价提供参考。

[关键词] 间充质干细胞; 监管政策; 临床研究; 药品注册申请; 药品评价

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2022)15-1468-06

Current application and registration status of mesenchymal stem cell products and considerations on its clinical review

WANG Jing, HUANG Yun-hong, GAO Chen-yan

(Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100038, China)

[Abstract] In recent years, the basic and clinical research of stem cells have developed rapidly, and the technical guidelines and regulatory policies related to the clinical transformation and application of cell therapy and stem cell therapy have been continuously improved. As a result, the demand for application of mesenchymal stem cell (MSC) products for drug registration is increasing. However, due to its diverse sources and functions, there are many uncertain risks when MSC products are developed and applied as a drug, issues of these products in clinical research and application need sufficient attention. Based on the changes in policies and regulations related to stem cell therapy over the years, this paper summarizes the MSC products applied for investigational new drug (IND) from 2004 to 2020, and discusses the key issues in the design of clinical trials for registration of such products, in order to provide reference for the design of domestic MSC clinical research as well as the drug evaluation for MSCs products.

[Key words] mesenchymal stem cells; regulatory policy; clinical research; drug registration; drug evaluation

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是指中胚层来源的具有多向分化潜能的一类多能型

干细胞, 在不同的诱导条件下, MSCs 能够分化为不同的组织, 如骨组织、软骨组织、神经组织、脂肪组织等。MSCs 由于其较易获得, 伦理风险较低, 并有较强的分化增殖和免疫调节等特点, 目前在再生医学、细胞治疗等方面得到广泛的研究和应用。

截至2022年1月21日, 用“mesenchymal stem

[作者简介] 王晶, 女, 博士研究生, 主要从事生物制品临床审评工作。联系电话: (010)85243063, E-mail: wangjing01@cde.org.cn。

[通讯作者] 高晨燕, 女, 主任药师, 主要从事生物制品临床审评工作。联系电话: (010)85243053, E-mail: gaocy@cde.org.cn。

cell”作为关键词,在 clinicaltrials.gov 网站检索到 1 087 项临床研究。其中,在中国、美国和欧洲开展的临床试验分别有 269(包含中国香港地区 1 项、中国台湾地区 19 项),197 和 181 项。随着 MSCs 临床研究的深入以及在政府监管机构相关政策的引导支持下,我国以 MSCs 为基础的治疗产品的研发和注册申请在总体快速增长的基础上,呈现了一定的变化规律。申请药品注册临床试验的 MSCs 治疗产品体现出时代特征和一些共性问题。因此,本文对国内 MSCs 产品的临床试验注册申请情况进行综述,重点从临床审评角度探讨了 MSCs 产品在申请注册临床试验时的考虑要点,以期为我国 MSCs 临床研发的设计以及监管评价提供一些

参考。

1 我 MSCs 产品的注册申请情况

1.1 MSCs 产品注册申请数量的变化 除特别审批品种以外,2004 年 2 月—2020 年 12 月,国家药品监督管理局药品审评中心受理 MSCs 产品的注册申请有 36 件(以受理号计),共计 27 个品种^[1],均为新药(investigational new drug application,IND)临床试验的申请,目前尚无干细胞产品批准上市。MSCs 品种在各个年份的申请数量及审评结局见图 1。虽然近 10 余年,我国的干细胞临床研究数量总体是稳步增加的^[2],但按照药品申报的 MSCs 品种的数量受国家颁布的细胞治疗相关政策法规和技术发展的影响,呈现波动式增长。

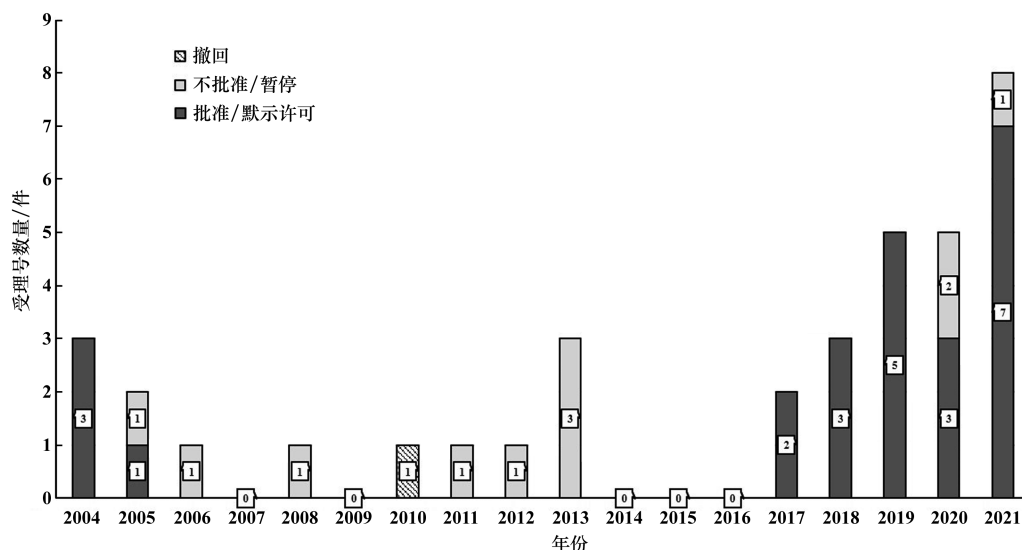


图 1 MSCs 品种 IND 受理及审评概况(2004 年 2 月—2021 年 9 月)

为规范我国干细胞临床研究及应用,促进干细胞治疗技术科学有序地发展,国家在适应技术发展和应用需求的过程中,不断调整更新相关政策和法规。对我国的细胞治疗的监管思路几经变化,包括体细胞和干细胞治疗在内的细胞治疗经历了在“药品”和“第三类医疗技术”2 种监管归口之间转换的过程,按照药品申报的干细胞产品数量也随之发生变化。1993 年,原卫生部发布《人的体细胞治疗及基因治疗临床研究质控要点》,细胞治疗在我国被首次正式纳入“药品”监管^[3-5]。根据 SCI 数据库中的间充质干细胞相关论文数量变化趋势可以看出,21 世纪初,MSCs 相关研究论文数量开始快速增长,

至 2004 年全年发表数量超过 1 000 篇^[4],此后进入更快速的发展阶段,至 2008 年全年发表数量已超 8 000 篇。伴随着全球干细胞研究的发展,我国 MSCs 的研究在这个时期也迅速发展,在监管方向明确的基础上,国内一些有研究基础的干细胞产品开始申请按照药品开展临床试验,形成了 MSCs 申报临床的一个小高峰,2004 年申报注册临床的品种为 3 个,且均在召开专家会并补充资料之后批准其开展 I 期临床试验。次年,申报注册临床试验的受理号有 2 个,但其中 1 个为既往品种根据其研究进展提交的下一步研究计划申请,1 个为新品种,见表 1。

表1 各年度新报品种和既往品种的分布情况(2004年2月—2021年9月)

年份	2004	2005	2006	2007	2008	2010	2011	2012	2013	2017	2018	2019	2020	2021
受理号数量/件	3	2	1	0	1	1	1	1	3	2	3	5	5	8
新品种数量/件	3	1	1	0	0	1	0	0	3	2	2	3	3	8
既往品种数量/件	0	1	0	0	1	0	1	1	0	0	1	2	2	0

2009年3月,原卫生部发布《医疗技术临床应用管理办法》(卫医政发[2009]18号)后,细胞治疗被划入“第三类医疗技术”并由原卫生部对其实施准入管理^[5]。该办法规定第三类医疗技术由原卫生部负责技术审定和临床应用的管理,对临床治疗应用的申请由研究机构提供给原卫生部,由原卫生部审定批准。该办法的发布可能从一定程度上降低了细胞治疗研究机构和产业界对将干细胞治疗产品应用成药的预期和热情,加之前几年批准率的下降可能导致申请人的信心不足,至此 MSCs 产品申报注册的数量跌至谷底。

2015年6月,国家正式取消“第三类医疗技术”临床应用准入审批^[6]。同年7月,原国家卫生和计划生育委员会与原国家食品药品监督管理总局联合发布《干细胞临床研究管理办法(试行)》(以下简称《办法(试行)》),以及关于干细胞制剂质量控制和临床前研究的配套文件^[7-8],这是我国首个针对干细胞临床研究进行管理的规范性文件,旨在规范干细胞临床研究行为,保障受试者权益,促进干细胞研究健康发展。《办法(试行)》发布之日起,干细胞治疗相关技术不再按照“第三类医疗技术”管理。《办法(试行)》适用于在医疗机构开展的干细胞临床研究,明确机构应将研究有关立项材料报省级卫生和计划生育行政部门会同食品药品监管部门审核后向原国家卫生和计划生育委员会与原国家食品药品监督管理总局备案。《办法(试行)》提出:医疗机构按照《办法(试行)》要求完成干细胞临床研究后,不得直接进入临床应用;如申请药品注册临床试验,可将已获得的临床研究结果作为技术性申报资料提交并用于药品评价。2009—2016年,无论是将细胞治疗(包括干细胞治疗)划入“第三类医疗技术”,还是对干细胞临床研究实施备案制,相关技术指导原则和政策都率先明确了干细胞治疗产品在临床机构的实施和管理规范。因此,临床研究者和产业界也倾向于在临床机构开展干细胞产品的临床研究。从 MSCs 产品申请注册临床试验的数量及审批情况看出,2009—2016年,原国家食品药品监督管理总局

受理的 MSCs 产品数量低迷:继 2009 年之后,2010 年受理 1 个品种,2011 年受理 1 个品种,2013 年受理 2 个品种(3 个受理号)。2014—2016 年无受理的 MSCs 产品注册申报。

2017 年 7 月和 12 月,原国家食品药品监督管理总局依次发布施行《生物制品注册分类及申报资料要求(试行)》以及《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(试行)》^[9],要求细胞治疗产品按照治疗性生物制品进行申报,并为其提供按照药品管理规范进行研究开发与评价的指导规范。2019 年国家卫生健康委员会将干细胞产品划分为生物医学新技术(高风险),明确其临床研究和转化应用由国务院卫生主管部门和药品监督管理部门管理^[10],并实行干细胞临床研究机构 and 项目的双备案^[11]。2019 年 12 月,国家卫生健康委员会发出“关于开展医疗机构临床研究调查工作的通知”,其中要求“以 2020 年 1 月 1 日为时间节点,各医疗机构开展的、由研究者发起的、尚无受试者入组的体细胞临床研究项目,在新的管理要求出台前,暂参照《干细胞临床研究管理办法(试行)》进行备案后再启动受试者入组”。至此,我国现行的细胞治疗临床研究及应用的监督管理制度形成以风险管理为基础的双轨制:对于干细胞临床研究而言,经备案的临床研究机构作为主体,对拟开展的临床研究项目进行备案后,可在机构内开展该项目的临床研究;若干细胞治疗产品拟作为药品上市销售,则需向国家药品监督管理局药品审评中心申请注册临床试验,申请时可已将已获得的临床研究结果作为技术性申报资料提交用于支持药品评价,完成注册临床试验的探索性和确证性试验后,再提交上市申请。

在这样的监管环境和政策引导下,2017 年起,国内 MSCs 产品的注册申报数量稳步上升。2017 年第 4 季度,受理的 MSCs 治疗相关新品种数量即回升至 2 个。由于 2017 年底开始初审地受理管理的变更,所有药品注册申报由地方受理统一为原国家食品药品监督管理总局受理。为适应这一变化,2018 年申请人对产品注册申报情况可能受到一定

影响,但数量仍呈现增长的趋势,2018 年的注册申报集中在下半年,9 月至年底有 3 个 MSCs 产品的注册申请得到受理,其中 2 个受理号申报新品种,1 个受理号为既往品种。此后,国家药品监督管理局受理的 MSCs 注册申请数量继续增长,2019 和 2020 年均均有 5 个品种得到受理,截至 2021 年 9 月底,申请并得到受理的品种有 8 个。值得注意的是,随着国内干细胞治疗的基础及临床研究水平的发展,申请人对申报品种的研究更为全面严谨,并积累了一定的临床使用经验;另一方面,在国家对干细胞治疗研究应用的鼓励和引导下,产业界重燃对干细胞治疗产业化应用的信心,促使了研究者和申报人以药品研发的标准和规范进一步开发项目,自 2017 年申请人提交的 MSCs 产品申报注册临床试验的材料质量明显提高,申报批准率也明显提高。同时,随着申报注册的 MSCs 产品总量的不断积累,近年获受理的品种中,既往品种完善后重新申请、补充申请或提交下一步研究计划的申请数量也逐渐增加。2018—2020 年,

获受理的申请中,除 2018 年有 1 个为既往品种,2019 和 2020 年各有 2 个受理号是既往品种的申请。

1.2 已受理的间充质干细胞产品适应证申报情况

目前已申请 IND 的 19 个 MSCs 产品设计共涉及 18 个适应证,申请历史最长且数量最多的是治疗移植物抗宿主病(GVHD)的产品 3 个;其次是申请治疗膝骨关节炎的产品 3 个,但申请时间都较晚;针对各类肝病(肝纤维化、肝硬化、肝衰竭等)的治疗产品也较多,共 4 个;早期还有 2 个品种申请治疗心肌梗死;针对系统性红斑狼疮、溃疡性结肠炎、类风湿关节炎、银屑病、克罗恩病患者的肛瘘等免疫性疾病及其导致的疾病也各有 1 个产品申请;此外,在慢性牙周炎、糖尿病足溃疡、缺血性脑卒中、慢性心力衰竭等疾病中也均有 MSCs 产品涉足。2021 年度由于受到新型冠状病毒疫情的影响,出现了针对呼吸系统疾病,包括急性呼吸窘迫综合征和特发性肺纤维化的 MSCs 产品共 4 个。各品种只记录其首次申报时间,按适应证分组,按时间分布见图 2。

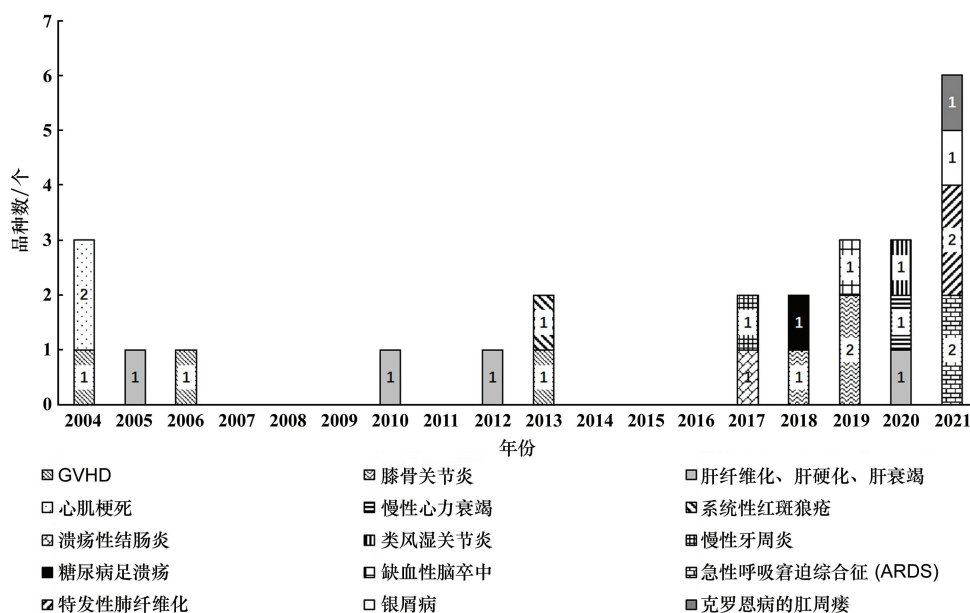


图2 受理 MSCs 产品的适应证按时间分布图

根据 clinicaltrials.gov 中的数据显示,目前全球范围内 MSCs 的临床试验涉及上百种疾病。将这些疾病按照器官和系统分类,神经系统、心血管系统和骨科疾病是 MSCs 临床研究的主要领域。其中,脊髓损伤、多发性硬化症、脑卒中、肌萎缩性侧索硬化症、阿尔茨海默病等是神经系统类疾病中研究最多的适应证;心肌梗死是心血管系统疾病中研究最多

的适应证;而骨关节炎、股骨头坏死和椎间盘退化等是骨科疾病中研究最多的适应证。另外,糖尿病、肝病、胃肠系统疾病、肺部疾病、皮肤和 GVHD 等也是这些 MSCs 临床研究中的重要方向。

与目前全球已在 clinicaltrials.gov 上登记的 MSCs 临床试验研究相比,我国国内已申报注册的 MSCs 临床研究涉及的适应证还较少,涉及的适应证的偏

重方向也有所差别。例如,目前国内已申报注册的 MSCs 临床研究涉及神经系统适应证的申请仅 1 项,为申请治疗缺血性脑卒中。虽然目前国内 MSCs 治疗产品已申请注册的适应证种类较为有限,但关于治疗更多适应证的 MSCs 产品的沟通交流申请正在稳步增长,其中不乏一些与材料紧密结合的复合型干细胞产品、与药物协同作用的干细胞产品等拓宽了 MSCs 治疗的适应证范围,随着技术和监管体系的愈加成熟, MSCs 的临床研究应用的发展充满了希望。

2 临床审评中的常见考虑

2.1 立题依据 在开展 MSCs 治疗的临床研究前,立题依据是需考虑的首要问题。从产品自身角度,立题依据的阐述一般包括该产品的设计原理、治疗的作用机制等。虽然干细胞治疗的基础研究在近 10 余年得到飞跃性的发展,但是对于干细胞治疗的临床应用机制研究仍然有所欠缺,特别是在利用干细胞在靶器官的分化定植特性以及分泌调节功能作为治疗作用机制时,由于人体试验相关项目检测的局限性,尽量在临床前使用试验药品针对拟申请适应证开展动物实验对治疗机制进行研究和论证,如果仅依靠他人已报道的 MSCs 表现出来的这些特性作为支持性证据可能是不够的。尽管人体试验不可避免地存在检测和取材的伦理限制,在临床试验过程中可能很难实现干细胞治疗机制的直接验证,但可根据药理毒理研究结果的提示,在不损害受试者权益的前提下,鼓励对干细胞治疗的机制展开探索性研究。这些研究和探索很可能为我国干细胞治疗的临床研究和应用积累非常宝贵的经验,促进干细胞治疗的临床应用更加稳健地发展。从该产品的临床定位和开发前景角度来说,立题依据的阐述还需要对所申请适应证的现有治疗手段进行总结,明确临床需求,并在对同类产品的研究应用发展了解的基础上,提出本品的治疗特点或优势。

2.2 适应证的选择和限定 对于适应证的选择应基于产品治疗原理及临床治疗现状,出于安全性和自身产品临床定位的考虑,选择合适的适应证。对于适应证修改较大的通常发生早年间临床试验申请,有些品种是经过审评及专家咨询会后,申请人接受缩小申请适应证的范围后获批。近年来的申请对适应证的考虑较早年时的申请更为成熟,因而审评意见主要集中在对入排标准中的一些具体要求进行优化。比如考虑非临床研究中动物实验出现的肺栓

塞不良事件,对入组人群的肺脏功能进行限制。

2.3 用药方案 在临床试验方案中,还需关注用药方案的设计。这里所指的用药方案包括给药方式、给药剂量、给药间隔和给药次数等。MSCs 治疗药物的给药方式主要包括局部给药和静脉全身给药。局部给药往往涉及临床操作的安全性和可行性问题,而静脉全身给药虽然操作较为简便,但是存在静脉输注时所需较大的细胞量可能引发的安全性问题,例如:用于肺栓塞治疗,以及静脉输注后干细胞能否有足够的量随血液运输到靶器官及运输至靶器官后能否定植等疗效相关问题。给药剂量、给药间隔、给药次数的设计,最好有本品非临床的药理毒性学动物实验的探索验证,为临床试验方案的设计提供依据,再参考其他在研或已上市同类药物的给药方案,最后对拟申请用药方案的必要性、合理性和可行性进行充分考虑。

2.4 受试者保护和风险控制 对于早期注册临床试验而言,受试者对产品的耐受性和安全性评价是首要目标。因此,在这个阶段的风险控制显得尤为重要。其中最主要的风险控制计划内容是对该产品临床使用时/使用后的已知风险和潜在风险进行告知/预测,区分风险程度,并针对性地提出预防和控制措施。除了在临床前的药理毒理学研究中做充分的探索,并关注使用供试品和临床试验拟使用的试验药物之间的一致性 or 可比性之外,同类产品的临床应用经验也可以作为制定风险控制计划的依据。值得注意的是,考虑到干细胞治疗的特殊性,在临床试验中需设计相对较长的安全性随访,关注肿瘤形成等风险。严格执行临床试验方案对于控制试验过程中的风险同样重要,如受试者入排标准的筛查、剂量爬坡过程中注意入组间隔、安全观察期、剂量限制性毒性(DLT)定义、停止标准等。

2.5 研发和注册策略 干细胞治疗由于其特性具有较低的免疫原性,以及治疗原理主要依靠修复补偿调节等作用而非直接杀伤,其临床应用的安全性较其他产品可能较高(如自体干细胞的应用),这就使得其以探索安全性为主要目的早期临床试验,特别是不以治愈为目的的非危及生命疾病的临床研究,进行得可能相对较顺利。尽管如此,仍需谨慎评估并科学制定后续的研究方案。在计划时,需注意对在研药物的现有研究进行充分客观的评估,为下一阶段的研究计划提供充分合理的依据。这就需要申办方和研究者严格按照批件要求开展临床研究,

并在踏实做好探索性临床研究的基础上,合理设计下一步研发和注册计划,审慎选择可充分体现药品安全性和有效性的指标并客观评价,科学合理地对申报产品的研发计划和注册策略做出规划。

3 结语

近 10 余年,我国的干细胞临床研究数量呈稳步增长趋势,而按照药品申报的 MSCs 品种的数量呈现波动式增长,主要可能受国家颁布的细胞治疗相关政策法规和技术发展的影响较大。关于我国申报药品注册(目前主要为申请 IND 阶段)的 MSCs 产品的适应证种类,一方面与全球 MSCs 临床研究趋势呈现一定的一致性,另一方面也表现出自己的特点。

从临床审评角度看,2004—2020 年申报药品注册临床试验的 MSCs 产品,从临床前研究基础到临床研究计划和方案的设计,都越来越成熟。2017 年之后 MSCs 的 IND 申请整体批准率明显提高。由于目前我国申报注册的 MSCs 临床试验多处于早期探索阶段,本文所讨论的审评考虑也主要集中于该阶段的临床试验研究的设计。

总体而言,我国的 MSCs 临床研究发展趋势良好,由于其多向分化及增殖能力较强,伦理及操作风险相对较低等特点以及还具有免疫调节等功能,MSCs 在越来越多的临床治疗领域中显示出独特的治疗潜能。最近在新型冠状病毒肺炎的治疗中,MSCs 也显示出了一定的临床效果,有望为治疗重型、危重型新型冠状病毒肺炎提供新的手段。为规范临床试验和应用,监管人员已及时发表关于试验设计考虑的文章^[12-13],2021 年临床专家组还正式定稿并发布了《间充质干细胞治疗新型冠状病毒肺炎的专家共识》^[14]。

目前,我国以风险管理为基础的双轨制,从一定程度上为 MSCs 的临床研究及应用提供了更大的空间和更多的选择。本文所关注的按照药品申报的 MSCs 产品在全球研究趋势和国内法规的影响下正朝着积极的方向发展,无论是基础科研界、产业界还是监管机构,都致力于推动干细胞研究的临床转化和干细胞产业规范快速的发展,以期促进更多、更

好、更规范的 MSCs 治疗药品上市,给广大患者带来治疗新希望和新选择。

[参 考 文 献]

- [1] 国家药品监督管理局药品审评中心. 受理品种信息 [EB/OL]. [2021-10-05]. <https://www.cde.org.cn>.
- [2] 程洪艳, 吕晓红, 马洁, 等. 干细胞临床研究及管理的现状与未来 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(2): 243-249.
- [3] 原中华人民共和国卫生部. 人的体细胞治疗及基因治疗临床研究质控要点 [EB/OL]. (1993-05-05) [2021-10-05]. <https://www.51wendang.com/doc/0cbda074899dfd85431ecc07>.
- [4] 苑亚坤, 刘广洋, 刘拥军, 等. 间充质干细胞基础研究与临床转化的中美比较 [J]. 中国生物工程杂志, 2020, 40(4): 97-107.
- [5] 中华人民共和国卫生部. 医疗技术临床应用管理办法 (卫医政发[2009]18 号) [EB/OL]. (2009-03-02) [2021-10-10]. http://www.gov.cn/gongbao/content/2009/content_1388686.htm.
- [6] 国家卫生和计划生育委员会. 国家卫生计生委关于取消第三类医疗技术临床应用准入审批有关工作的通知 (国卫医发[2015]71 号) [EB/OL]. (2015-07-02) [2021-10-10]. <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=c529dd6bb8084e09883ae417256b3c49>.
- [7] 国家卫生和计划生育委员会, 国家食品药品监督管理总局. 干细胞临床研究管理办法 (试行) (国卫科教发[2015]48 号) [EB/OL]. (2015-08-21) [2021-10-10]. <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=28635ef99c5743e294f45e8b29c72309>.
- [8] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会, 国家食品药品监督管理总局. 干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则 (试行) (国卫办科教发[2015]46 号) [EB/OL]. (2015-08-02) [2021-10-10]. <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=15d0dcf66b734f338c31f67477136cef>.
- [9] 国家食品药品监督管理总局. 细胞治疗产品研究与评价技术指导原则 (试行) [EB/OL]. (2017-12-22) [2021-10-11]. <https://www.nmpa.gov.cn/ylqx/ylqxggtg/ylqxzhdyz/20171222145101557.html>.
- [10] 国家卫生健康委员会. 生物医学新技术临床应用管理条例 (征求意见稿) [EB/OL]. (2019-02-26) [2021-10-11]. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/yjzj/201902/0f24ddc242c24212abc42aa8b539584d.shtml>.
- [11] 国家卫生健康委员会, 药品监督管理局. 关于做好 2019 年干细胞临床研究监督管理工作的通知 (国卫办科教函[2019]169 号) [EB/OL]. (2019-02-18) [2021-10-11]. <http://taishengbio.com/index.php/news/detail/202.html>.
- [12] 高建超, 王志红, 黄云虹, 等. 关于间充质干细胞治疗新型冠状病毒肺炎的临床试验的几点考虑 [J]. 中国新药杂志, 2020, 29(15): 1734-1737.
- [13] 董俊刚, 崔国宁, 刘喜平, 等. 基于骨髓间充质干细胞与外泌体的胃癌研究进展 [J]. 今日药学, 2021, 31(2): 91-94.
- [14] 国家感染性疾病临床医学研究中心, 中华医学会感染病学分会, 中国研究型医院学会生物治疗学专业委员会. 间充质干细胞治疗新型冠状病毒肺炎的专家共识 (2021 年, 北京) [J]. 传染病信息, 2021, 34(2): 99-106.

编辑: 蒋欣欣/接受日期: 2022-04-10