

# 临床级人脐带间充质干细胞资源库的构建

赵庆辉 白志慧 贾文文 汤红明 刘中民

同济大学附属东方医院干细胞转化医学产业基地, 国家干细胞转化资源库, 上海干细胞临床转化研究院, 上海市干细胞临床诊疗工程研究中心, 上海 200123

通信作者: 汤红明, Email: thmlzrmht@163.com

**【摘要】目的** 建立临床级人脐带间充质干细胞(hUC-MSCs)资源库三级库, 即种子细胞库、主细胞库和工作细胞库, 为干细胞临床研究和转化应用提供质量可控的临床级 hUC-MSCs 资源。**方法** 将通过筛选入组的 247 份人脐带组织于药品生产质量管理规范(GMP)实验室进行分离、培养、扩增、传代、冻存等一系列操作, 并按照质量管理控制相关规范要求, 对 hUC-MSCs 进行生物学特性、安全性与稳定性等质量检测, 以获得质量可控的临床级细胞株。**结果** 本研究共分离制备出 247 株 hUC-MSCs。制备的 hUC-MSCs 的纯度和均一性良好、无成瘤性, 在生物学效力上表现出较好的分化能力, 在与免疫细胞共培养过程中表现出较强的免疫抑制作用, 且通过了中国食品药品检定研究院质量复核。本研究建立了临床级 hUC-MSCs 资源库三级库, 并纳入国家干细胞转化资源库。**结论** 成功构建了临床级 hUC-MSCs 资源库三级库, 并初步应用于临床研究, 有效推动了我国临床级干细胞资源库的标准化建设以及干细胞的临床转化与应用。

**【关键词】** 人脐带间充质干细胞; 干细胞资源库; 临床研究; 临床应用

**基金项目:** 上海高校 IV 类高峰学科建设项目; 重大疾病的干细胞治疗研发与临床转化体系建立(2019CXJQ01); 上海市卫生健康委员会科研项目(202150023)

DOI:10.3760/cma.j.cn121382-20210515-00606

**Establishment of a clinical grade human umbilical cord mesenchymal stem cells bank** Zhao Qinghui, Bai Zhihui, Jia Wenwen, Tang Hongming, Liu Zhongmin

Translational Medical Center for Stem Cell Therapy & Institute for Regenerative Medicine, Shanghai East Hospital, Tongji University School of Medicine; National Stem Cell Translational Resource Center; Shanghai Institute of Stem Cell Research and Clinical Translation; Shanghai Engineering Research Center for Stem Cell Clinical Treatment, Shanghai 200123, China

Corresponding author: Tang Hongming, Email: thmlzrmht@163.com

**【Abstract】Objective** To establish a three-level clinical grade human umbilical cord mesenchymal stem cells (hUC-MSCs) bank, including seed cell bank (SCB), master cell bank (MCB) and working cell bank (WCB), and provide hUC-MSCs with controllable quality for clinical research and application. **Methods** 247 human umbilical cord tissues were isolated, cultured, amplified, subcultured and frozen in GMP laboratory, and the biological characteristics, safety and stability of hUC-MSCs were tested in accordance with the requirements of relevant quality management control specifications. **Results** 247 strains of hUC-MSCs were isolated and prepared. The prepared hUC-MSCs have good purity and homogeneity without tumorigenicity, show good differentiation ability in biological efficacy, and have strong immunosuppressive effect in the process of co-culture with immune cells. These cells have passed the quality check of National Institute for Food and Drug Control. In this study, a three-level hUC-MSCs bank was established, and it was included into the National Stem Cell Translational Resource Center. **Conclusions** A three-level clinical hUC-MSCs bank was successfully established and preliminarily applied to clinical research, which effectively promoted the standardized development of clinical stem cell resource bank and the clinical transformation and application of stem cells in China.

**【Key words】** Human umbilical cord mesenchymal stem cells; Stem cell bank; Clinical research; Clinical application

**Fund programs:** Peak Disciplines (Type IV) of Institutions of Higher Learning in Shanghai; Research and Development of Stem Cell Therapy for Major Diseases and Establishment of Clinical Transformation System (2019CXJQ01); Project of Shanghai Municipal Health Commission (202150023)

DOI:10.3760/cma.j.cn121382-20210515-00606

## 0 引言

干细胞疗法正在突破传统医学,对于一些人类重大难治性疾病<sup>[1-2]</sup>的治疗表现出独特优势,近年来已受到全球范围内关注,成为国际前沿战略性研究领域。

人脐带间充质干细胞 (human umbilical cord mesenchymal stem cells, hUC-MSCs) 是一类存在于新生儿脐带组织中的具有较高分化潜能的多能干细胞<sup>[3]</sup>。在一定条件下, hUC-MSCs 可分化成多种功能组织和器官。因具有多向分化潜能、低免疫原性和黏附特性<sup>[4-7]</sup>以及材料来源丰富和较少伦理学争议, hUC-MSCs 逐渐成为再生医学疗法和组织工程移植的理想种子细胞之一<sup>[8-9]</sup>, 越来越受到研究者的青睐。

截至 2020 年 12 月 20 日, 以“hUC-MSCs”为关键词, 在全球最大的临床试验数据库 ClinicalTrials.gov 网站检索, 结果显示全球约有 275 项关于 hUC-MSCs 移植治疗相关疾病的临床试验。在国家卫生健康委员会和国家食品药品监督管理总局备案的 100 项干细胞临床研究项目中, 选择 hUC-MSCs 作为干细胞制剂的有 45 项, 占比达 45%, 治疗的适应症包括新型冠状病毒肺炎(新冠肺炎)、心血管疾病、糖尿病、骨科疾病、神经系统疾病及自身免疫性疾病等人类重大疾病。2008 至 2019 年期间, 在中国临床试验注册中心注册的 354 项干细胞相关临床试验中, 选择 hUC-MSCs 作为干细胞制剂的有 56 项, 占比达 16%。鉴于此, 建立临床级 hUC-MSCs(可达到用于临床的相关质量标准)资源库尤为关键, 其不仅可为干细胞临床研究和应用服务, 也可所高校、科研院所、企事业单位等提供满足科学研究所需的干细胞资源<sup>[10]</sup>。

作为国家干细胞转化资源库承建单位, 同济大学附属东方医院早在 2017 年便启动了临床级 hUC-MSCs 的制备和建库工作。本研究旨在通过分离、培养、扩增、传代、冻存等操作流程, 并对 hUC-MSCs 进行生物学特性、安全性与稳定性等质量检测, 建立临床级 hUC-MSCs 资源库三级库, 以期为科学研究、临床转化与应用以及国家应急等提供资源保障和支撑<sup>[11]</sup>。

## 1 材料与方法

### 1.1 主要材料与仪器

质量浓度为 9 g/L 的 NaCl 溶液(国药集团化学试剂有限公司), 冻存液(加拿大 Stemcell 公司),

$\alpha$ -MEM 培养基、台盼蓝染色液、MesenCult™ 成脂分化培养基、MSCgo™ 成骨诱导分化试剂、StemPro® 成软骨分化试剂盒(美国 Gibco 公司), UltraGRO™-Advanced 完全培养基(美国 Helios 公司), 鲎试剂(湛江博康海洋生物有限公司), MSC Phenotyping Kit(间充质干细胞表型检测试剂盒, 上海优宁维生物科技股份有限公司), GoTaq® qPCR Master Mix(支原体荧光定量 PCR 检测试剂盒, 美国 Promega 公司), 茜素红、阿利新蓝、油红 O(赛业生物科技有限公司), 基质胶(美国 BD 公司), CCK-8 试剂盒(美国 MCE 公司)。

雄性非肥胖糖尿病/重症联合免疫缺陷(non-obese diabetes/serve combined immunodeficiency, NOD/SCID)小鼠 6 只, 无特定病原体级, 5~8 周龄, 体质量约 15 g, 购自北京维通利华实验动物技术有限公司, 生产许可证号 SCXK(京)2021-0011。饲养条件为温度 18~22 °C, 相对湿度 50%~60%, 每周更换 2 次垫料, 饲养环境干净整洁。本研究的动物实验已通过同济大学医学院实验动物中心审查。

人脐带组织来源于同济大学附属东方医院产科, 要求捐赠者身体健康, 无系统性疾病及其他遗传性疾病, 相关病原学检查结果均为阴性, 合格者纳入。目前本研究共纳入捐赠者 247 例(计划 500 例)。脐带组织采集前, 捐赠者均签署知情同意书, 并统一编码, 保护捐赠者个人隐私。采集完成后, 将脐带组织浸入质量浓度为 9 g/L 的 NaCl 溶液中, 并低温运输至药品生产质量管理规范(GMP)实验室。本研究已通过同济大学附属东方医院伦理委员会审查, 伦理批件号为[2017]体临审第(001)号修正 1。

1374 生物安全柜、371 细胞培养箱、7500 Fast 荧光定量 PCR 仪(美国 Thermo 公司), TS100 倒置显微镜(日本尼康公司), IC1000 细胞计数仪(上海睿钰生物科技有限公司), Bact Alter 梅里埃微生物培养系统(法国梅里埃公司), FACSCanto II 流式细胞仪(美国 BD 公司), DHP-9162 恒温培养箱(上海一恒科学仪器有限公司)。

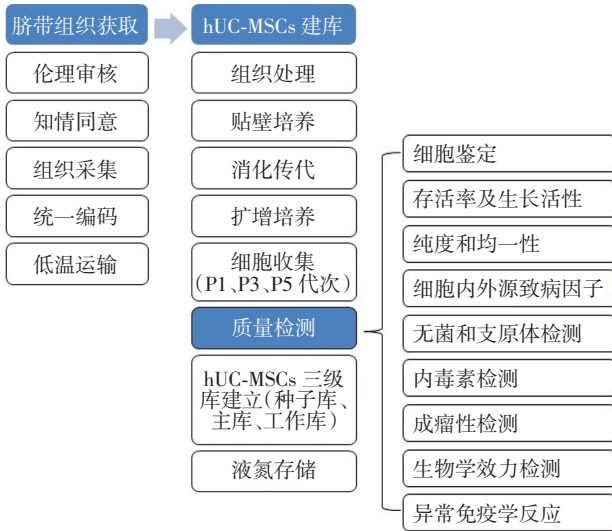
### 1.2 方法

#### 1.2.1 hUC-MSCs 建库流程

按照《中华人民共和国药典》及干细胞相关规范和指南等, 结合 hUC-MSCs 特性, 依次建立种子细胞库(选取 P1 代细胞)、主细胞库(选取 P3 代细胞)和工作细胞库(选取 P5 代细胞), 并进行相关质量检测(图 1)。

#### 1.2.2 hUC-MSCs 种子细胞库的建立

冲洗采集的人脐带组织, 将其剪成 1~2 cm 小



hUC-MSCs—人脐带间充质干细胞

图 1 hUC-MSCs 建库流程

段,并剔除其中的 3 根血管(2 根动脉和 1 根静脉)。将剔除血管的脐带剪成 1~2 mm<sup>3</sup> 的组织块,采用无血清培养基进行贴壁培养。经消化后获得 P0 代细胞,再进行传代、扩增获得 P1 代细胞,放行检验合格后即为 hUC-MSCs 种子细胞。

### 1.2.3 hUC-MSCs 主细胞库的建立

对 P1 代种子细胞进行逐级传代、扩增,获得 P3 代细胞,放行检验合格后形成 hUC-MSCs 主细胞库。

### 1.2.4 hUC-MSCs 工作细胞库的建立

对 P3 代细胞再次进行传代、培养、扩增,获得 P5 代细胞,放行检验合格后形成 hUC-MSCs 工作细胞库。

### 1.2.5 hUC-MSCs 质量检测

根据国家卫生计生委与国家食品药品监督管理总局颁发的《干细胞制剂质量控制及临床前研究指导原则(试行)》、国家食品药品监督管理总局颁发的《细胞治疗产品研究与评价技术指导原则(试行)》以及行业协会发布的《干细胞制剂制备与质检行业标准(试行)》《干细胞通用要求》等相关质量控制技术规范要求,按照相关检测方法<sup>[11-13]</sup>,对建库的 hUC-MSCs 进行生物学特性、安全性与稳定性等检测,内容包括但不限于细胞鉴定、存活率及生长活性检测、纯度和均一性检测、细胞内外源致病因子检测、无菌和支原体检测、内毒素检测、成瘤性检测、生物学效力检测、异常免疫学反应检测等,以确保持 hUC-MSCs 细胞株质量可控。

#### (一)细胞鉴定

采用显微镜观察不同代次细胞的状态并拍照。

#### (二)细胞存活率检测

将质量浓度为 40 g/L 的台盼蓝染色液与细胞悬液混合,采用细胞计数仪进行计数,并计算细胞存活率。

#### (三)细胞纯度和均一性检测

将 P5 代细胞悬液以 2.5×10<sup>5</sup> 个/管均分至 EP 管中,单染抗体 CD11、CD19、CD34、CD45、人类白细胞抗原 DR (human leukocyte antigen-DR, HLA-DR) 各取 5 μl, CD73、CD90、CD105 各取 1.25 μl 加入对应的 EP 管中进行染色,弃上清,杜氏磷酸盐缓冲液重悬后转移至流式管中,最后采用流式细胞仪进行检测。

#### (四)细胞内外源致病因子检测

采用定量 PCR 方法检测细胞培养上清中是否含有细胞内外源致病因子,具体操作参见文献[12]。

#### (五)无菌和支原体检测

取适量 P1、P3、P5 代细胞培养上清,分别加入需氧培养瓶和厌氧培养瓶中,再置于全自动微生物培养检测系统,37 °C 培养 5 d。

取适量 P1、P3、P5 代细胞培养上清,采用支原体荧光定量 PCR 检测试剂盒检测支原体,具体操作按试剂盒说明书进行。

#### (六)内毒素检测

取适量 P1、P3、P5 代细胞培养上清,采用鲎试剂(凝胶法)检测内毒素,具体操作按试剂盒说明书进行。

#### (七)成瘤性检测

将 P5 代细胞悬液加入 EP 管中,再加入 100 μl 基质胶混匀,置于 4 °C 冰盒待用。5~8 周龄 NOD/SCID 雄鼠,称质量分为 2 组,每组 3 只。剃除小鼠背部被毛,用预冷的胰岛素针在其中一组小鼠背部两点进行皮下注射 HeLa 细胞(每点 2×10<sup>6</sup> 个),另一组小鼠皮下注射样本细胞(每点 2×10<sup>6</sup> 个)。2 个月后观察小鼠注射部位是否有成瘤组织。

#### (八)生物学效力检测

按相应的试剂盒说明书对 P5 代细胞进行成骨、成脂、成软骨诱导分化 21 d,再分别用茜素红、油红 O、阿利新蓝进行成骨、成脂、成软骨染色观察。

#### (九)异常免疫学反应

将 P5 代细胞与淋巴细胞按照细胞数量 1:5 共培养 7 d,然后采用 CCK-8 试剂盒检测淋巴细胞增殖情况。

## 2 结果

本研究共分离制备出 247 株 hUC-MSCs。以其

中一根脐带制备的 hUC-MSCs(编号 ZB09AH)结果为例,本研究制备的 hUC-MSCs 具有以下特性。

### 2.1 细胞鉴定

显微镜下观察可见,不同代次(P1、P3、P5 代)的 hUC-MSCs 均呈梭形,生长良好,详见图 2。

### 2.2 细胞存活率检测

台盼蓝染色结果显示,hUC-MSCs 的细胞存活率>95%。

### 2.3 细胞纯度和均一性检测

流式细胞术检测结果见图 3,CD73、CD90、CD105 阳性细胞比例均>95%,CD11、CD19、CD34、CD45、HLA-DR 阳性细胞比例均<2%,表明制备的 hUC-MSCs 的纯度和均一性良好。

### 2.4 细胞内外源致病因子检测

荧光定量 PCR 检测结果显示,细胞内外源致病因子乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、Epstein-Barr 病

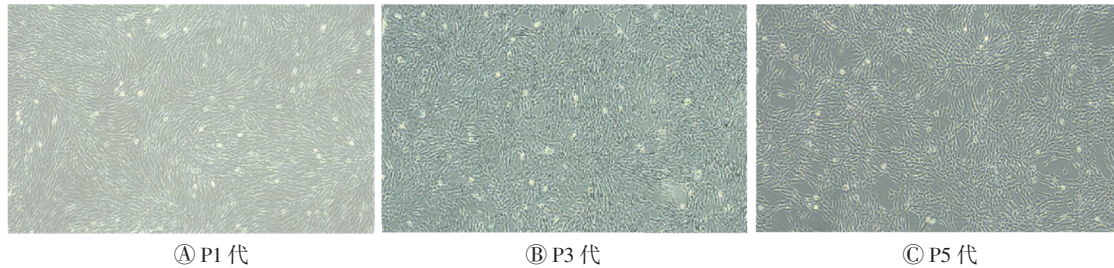
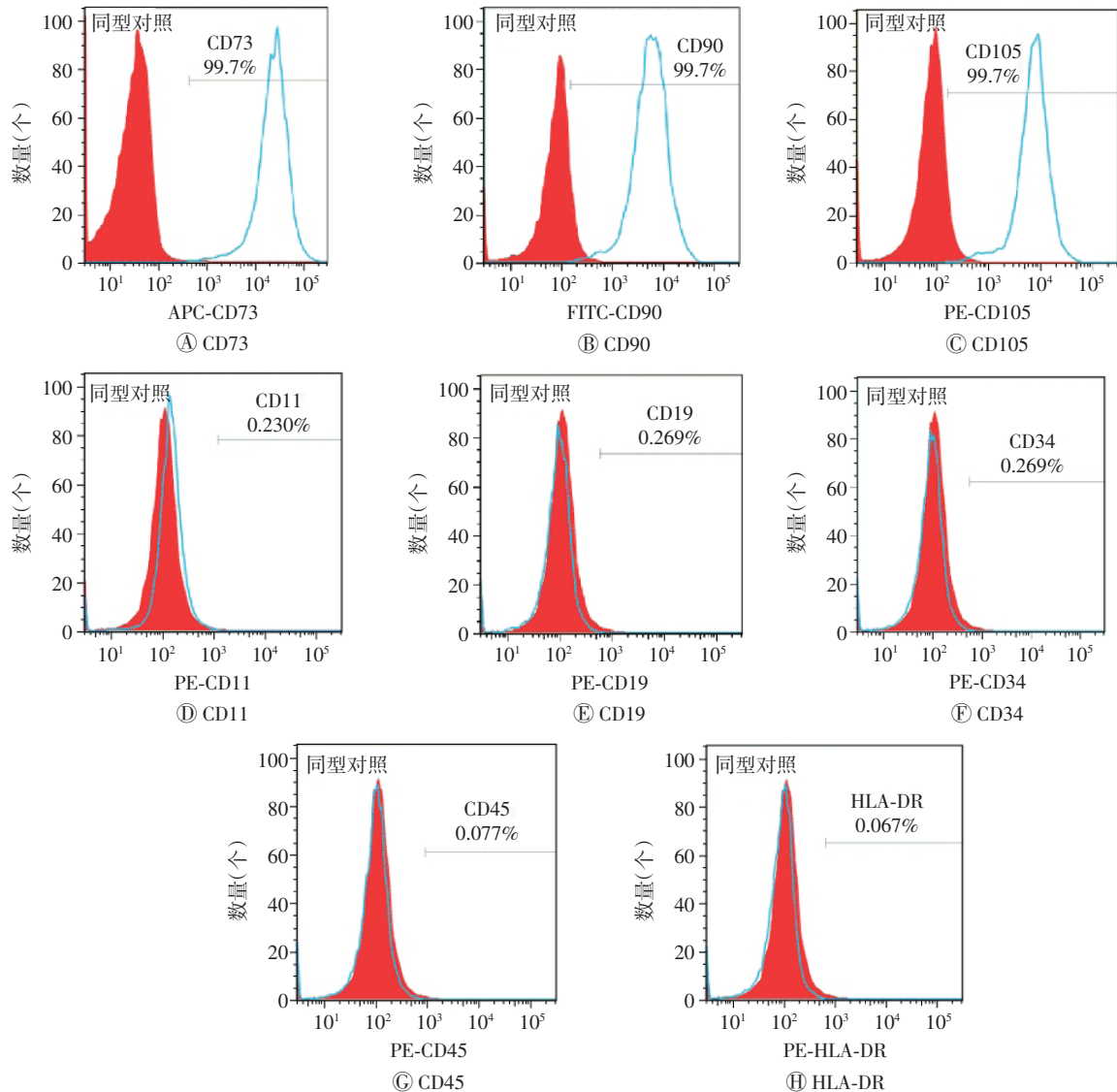


图 2 显微镜观察人脐带间充质干细胞(编号 ZB09AH)的细胞形态( $\times 40$ )



hUC-MSCs—人脐带间充质干细胞;APC—别藻蓝蛋白;FITC—异硫氰酸荧光素;PE—藻红蛋白;HLA-DR—人类白细胞抗原 DR

图 3 流式细胞术检测 hUC-MSCs(编号 ZB09AH)P5 代细胞表面标志

毒、巨细胞病毒均为阴性表达。

2.5 内毒素检测

鲎试剂(凝胶法)检测结果显示,内毒素含量 ≤ 0.5 EU/ml。

2.6 无菌和支原体检测

分别采用全自动微生物培养检测系统和荧光定量 PCR 技术进行无菌和支原体检测,结果均为阴性。

2.7 成瘤性检测

NOD/SCID 小鼠皮下注射 hUC-MSCs 不成瘤, 详见图 4。

2.8 生物学效力检测

染色结果显示, 体外诱导培养 21 d 后,hUC-MSCs 具有分化成骨、成脂、成软骨的能力(图 5)。

2.9 异常免疫学反应

hUC-MSCs(编号 ZB09AH)P5 代细胞与淋巴细胞共培养结果显示,ZB09AH P5 代细胞对免疫细胞增殖抑制率为 76%,表明 ZB09AH P5 代细胞具有抑制免疫细胞增殖的能力。

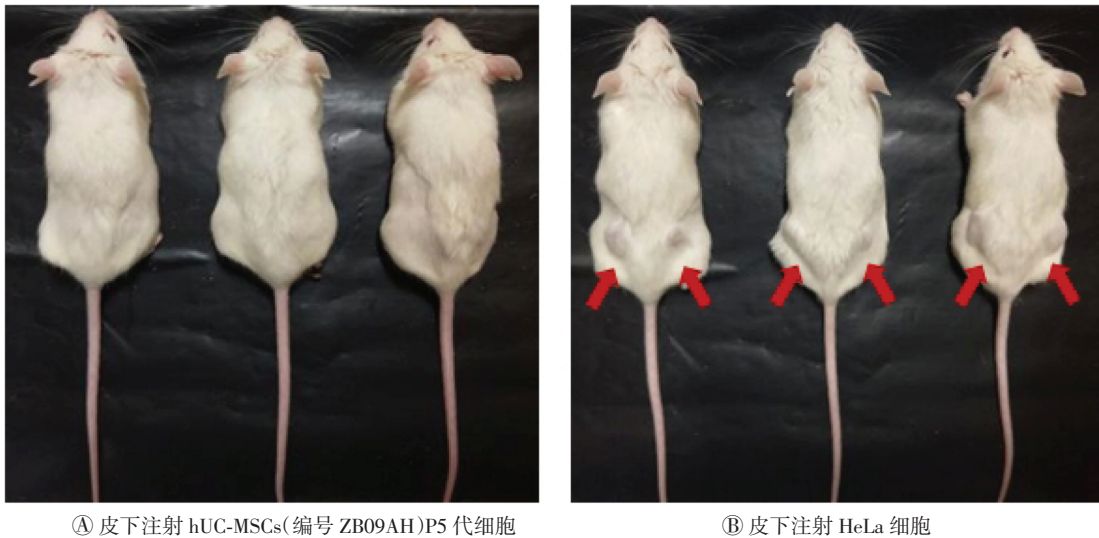
3 讨论与结论

本研究通过分离、培养、传代、扩增、冻存及质

量检测等一系列标准化操作流程, 制备了 247 株 hUC-MSCs 细胞株(细胞数量规模近 1 万份,后期可根据研究需求规模化扩增),建立了 hUC-MSCs 资源库三级库,即种子细胞库、主细胞库和工作细胞库。三级库中细胞数量分别为 1×10<sup>6</sup> 个/管(冻存管规格为 2 ml)、5×10<sup>6</sup> 个/管(冻存管规格为 2 ml)和 5×10<sup>7</sup> 个/袋(血袋规格为 10 ml),并存储于高效气相液氮罐中。

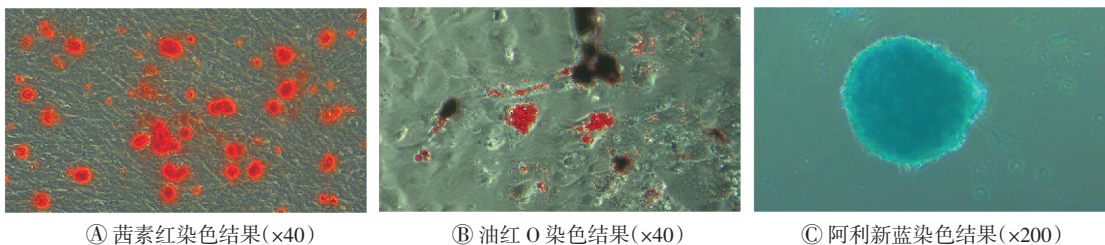
本研究所用工艺制备的 hUC-MSCs 通过了中国食品药品鉴定研究院质量复核检验(报告编号为 SH201903852 和 SH201903853),达到了质量控制相关规定要求。同时已按照相关流程纳入国家干细胞转化资源库,并在国家科技资源共享服务平台共享,为干细胞相关科技创新活动提供了资源。

质量检测合格的 P5 代细胞可用于临床研究,使用前应对细胞制剂进行放行检验,包括但不限于无菌和支原体检测、内毒素检测等,检测合格后方可使用。为保证临床研究中干细胞制剂可溯源,本研究记录了细胞流转相关信息,包括捐赠者信息、样本采集信息、细胞制备信息、细胞检测信息、细胞入库和出库信息等。



hUC-MSCs—人脐带间充质干细胞。红色箭头所示为成瘤位置

图 4 非肥胖糖尿病/重症联合免疫缺陷小鼠成瘤结果



hUC-MSCs—人脐带间充质干细胞

图 5 hUC-MSCs(编号 ZB09AH)P5 代细胞的成骨、成脂、成软骨分化结果

目前, hUC-MSCs 资源库支撑 1 项科技部应对新冠肺炎应急攻关项目“应对新冠肺炎的间充质干细胞治疗研究”(入组 37 例受试者, 无 1 例不良反应)和 2 项国家干细胞临床研究备案项目(“人脐带间充质干细胞治疗心衰的临床研究”和“脐带间充质干细胞治疗 2 型糖尿病肾病的多中心临床研究”), 为临床研究提供了 hUC-MSCs 资源及技术保障, 并取得了初步进展。其中在应对新冠肺炎的干细胞临床研究中, hUC-MSCs 因具有重要的免疫调控与损伤修复调节作用, 在辅助治疗新冠肺炎(危)重症患者时表现出独特优势, 有效提高了病患的治愈率。该研究在 2020 年 3 月 17 日国务院联防联控机制新闻发布会上获国家科技部生物中心肯定<sup>[4]</sup>。基于新冠肺炎、心衰和 2 型糖尿病肾病的 hUC-MSCs 临床研究初探, 有效加快了我国的干细胞临床转化与应用步伐。

众所周知, 干细胞资源库作为干细胞与转化研究的基石, 在再生医学研究、药物研发与疾病诊疗等方面起到重要作用。而 hUC-MSCs 作为再生医学和组织工程理想的种子细胞, 在人类重大疾病治疗中表现出独特的优势, 受到了广泛关注。本研究建立的 hUC-MSCs 资源库和应用初探势必加速我国干细胞资源库的标准化建设以及干细胞的临床转化, 其不仅可为干细胞临床研究和应用服务, 也可为基础科学研究和国家应急等提供资源保障和支撑。这对于现阶段我国全力推进干细胞产业化, 加快医疗新技术在临床中的转化与应用具有重大现实意义。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Liang B, Chen JH, Li T, et al. Clinical remission of a critically ill COVID-19 patient treated by human umbilical cord mesenchymal stem cells: a case report[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(31): e21429. DOI: 10.1097/MD.00000000000021429.
- [2] 张钰, 王本臻, 纪志娴, 等. 脐带间充质干细胞治疗心脏扩大伴心力衰竭类心脏病患儿的效果[J]. *精准医学杂志*, 2018, 33(4): 295-299. DOI: 10.13362/j.jpmed.201804004.  
Zhang Y, Wang BZ, Ji ZX, et al. Clinical effect of umbilical cord mesenchymal stem cells in treatment of cardiomyopathy with cardiomegaly and heart failure in children[J]. *J Precis Med*, 2018, 33(4): 295-299. DOI: 10.13362/j.jpmed.201804004.
- [3] Alatyat SM, Alasmari HM, Aleid OA, et al. Umbilical cord stem cells: background, processing and applications[J]. *Tissue Cell*, 2020, 65: 101351. DOI: 10.1016/j.tice.2020.101351.
- [4] Baksh D, Yao R, Tuan RS. Comparison of proliferative and multilineage differentiation potential of human mesenchymal stem cells derived from umbilical cord and bone marrow[J]. *Stem Cells*, 2007, 25(6): 1384-1392. DOI: 10.1634/stemcells.2006-0709.
- [5] 吕璐璐, 宋永平, 魏旭东, 等. 人脐带和骨髓源间充质干细胞生物学特征的对比研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2008, 16(1): 140-146. DOI: 10.3969/j.issn.1009-2137.2008.01.027.
- [6] Lyu LL, Song YP, Wei XD, et al. Comparative characterization of mesenchymal stem cells from human umbilical cord tissue and bone marrow[J]. *J Exp Hematol*, 2008, 16(1): 140-146. DOI: 10.3969/j.issn.1009-2137.2008.01.027.
- [7] Marmotti A, Mattia S, Castoldi F, et al. Allogeneic umbilical cord-derived mesenchymal stem cells as a potential source for cartilage and bone regeneration: an in vitro study[J]. *Stem Cells Int*, 2017, 2017: 1732094. DOI: 10.1155/2017/1732094.
- [8] Liu SY, Yuan M, Hou KD, et al. Immune characterization of mesenchymal stem cells in human umbilical cord Wharton's jelly and derived cartilage cells[J]. *Cell Immunol*, 2012, 278(1/2): 35-44. DOI: 10.1016/j.cellimm.2012.06.010.
- [9] 夏金健, 徐宝山, 马信龙, 等. 仿生可降解 PCL-PLGA 纤维支架负载人脐带间充质干细胞构建组织工程纤维环[J]. *天津医药*, 2019, 47(6): 594-599. DOI: 10.11958/20190489.  
Xia JJ, Xu BS, Ma XL, et al. Biodegradable PCL-PLGA scaffold loaded human umbilical cord mesenchymal stem cells to construct biomimetic tissue engineering annulus[J]. *Tianjin Med J*, 2019, 47(6): 594-599. DOI: 10.11958/20190489.
- [10] Rogers I, Casper RF. Umbilical cord blood stem cells[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2004, 18(6): 893-908. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2004.06.004.
- [11] 赵庆辉, 周红梅, 汤红明, 等. 干细胞资源库及信息管理系统的标准化建设[J]. *转化医学杂志*, 2018, 7(1): 17-19. DOI: 10.3969/j.issn.2095-3097.2017.01.005.  
Zhao QH, Zhou HM, Tang HM, et al. Standardization construction of stem cell bank and information management system[J]. *Transl Med J*, 2018, 7(1): 17-19. DOI: 10.3969/j.issn.2095-3097.2017.01.005.
- [12] 赵庆辉, 蒋尔鹏, 何斌, 等. 加强干细胞科技成果转化的策略探讨[J]. *中华医学科研管理杂志*, 2020, 33(4): 264-268. DOI: 10.3760/cma.j.cn113565-20200327-00107.  
Zhao QH, Jiang EP, He B, et al. Strategy exploration on strengthening the translation of scientific and technological achievements for stem cell[J]. *Chin J Med Sci Res Manage*, 2020, 33(4): 264-268. DOI: 10.3760/cma.j.cn113565-20200327-00107.
- [13] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 三部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 19-28.  
Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China: volume III [M]. Beijing: China Medical Science Press, 2015: 19-28.
- [14] 范存刚, 周景儒, 张庆俊. 人脐带间充质干细胞的生物学性质研究进展[J]. *基础医学与临床*, 2010, 30(2): 215-218. DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2010.02.009.  
Fan CG, Zhou JR, Zhang QJ. Progress in the study of biological characteristics of mesenchymal stem cells derived from human umbilical cord[J]. *Basic Clin Med*, 2010, 30(2): 215-218. DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2010.02.009.
- [15] 国务院. 2020 年 3 月 17 日国务院联防联控机制新闻发布会[EB/OL]. (2020-03-17) [2020-12-20]. <http://www.gov.cn/xinwen/gwylflkjz60/index.htm>.  
The State Council. Press conference of the joint prevention and control mechanism of the State Council on March 17, 2020[EB/OL]. (2020-03-17) [2020-12-20]. <http://www.gov.cn/xinwen/gwylflkjz60/index.htm>.

(收稿日期: 2021-05-15)