

组蛋白去乙酰化酶抑制剂治疗血液系统肿瘤的作用机制及临床应用

董喜凤, 宋 强*

(山东大学齐鲁医院血液科, 山东 济南 250012)

摘要: 组蛋白去乙酰化酶抑制剂 (HDAI) 使组蛋白和非组蛋白乙酰化, 然后通过多条细胞内途径诱导血液肿瘤细胞的凋亡和分化, 并使细胞周期阻滞, 以抑制血液肿瘤细胞增殖, 发挥治疗恶性血液病的作用。HDAI 治疗血液系统肿瘤作用机制的研究推动了其临床试验的进展。本文介绍了国外近年来 HDAI 治疗血液系统肿瘤作用机制及临床应用的研究进展。

关键词: 组蛋白去乙酰化酶抑制剂; 血液肿瘤; 细胞凋亡; 细胞增殖

中图分类号: R979.1; R733.7

文献标识码: A

文章编号: 1000-3002(2007)02-0157-04

组蛋白去乙酰化酶抑制剂 (histone deacetylase inhibitor, HDAI) 是以组蛋白乙酰化修饰为作用靶点的新的抗血液肿瘤药物, 很多研究显示, HDAI 能够通过诱导细胞凋亡和分化、促使细胞周期阻滞而抑制血液肿瘤细胞增殖^[1]。目前, 多种 HDAI 已经进入临床试验阶段, 并且显示出较好的抗血液肿瘤疗效。本文就 HDAI 治疗血液系统肿瘤的作用机制及其临床试验的研究进展作一综述。

1 组蛋白乙酰转移酶、组蛋白去乙酰化酶和组蛋白去乙酰化酶抑制剂

真核生物细胞中, 染色质的基本组成单位核小体, 其核心是由 146 bp DNA 围绕一个由组蛋白 H2A, H2B, H3, H4 各 2 个分子组成的八聚体构成。组蛋白是有两个结构域的碱性蛋白, 其中一个为球形结构域, 与组蛋白间相互作用及缠绕 DNA 有关; 另一个为带正电荷的氨基端结构域, 它像一条“尾巴”暴露在核小体表面, 受多种酶催化修饰。组蛋白乙酰转移酶 (histone acetyltransferase, HAT) 和组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDA) 是调节组蛋白乙酰化状态的一组酶, 与甲基化酶、磷酸化酶等共同完成对组蛋白的翻译后修饰。此外, 越来越多的证据表明^[2], HAT 和 HDA 能对多种非组蛋白进行乙酰化修饰, 其作用的非组蛋白的底物包括

四类: ①转录因子: 包括 P53、YY1 (Yin Yang 1)、高迁移率族 (high mobility group, HMG) 蛋白、信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 和 C-MYC 等; ②核受体: 包括雄激素受体、雌激素受体、短异二聚体伴侣 (short heterodimer partner, SHP)、NF- κ B 和低氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α); ③细胞内其他蛋白: 包括 α -微管蛋白 (tubulin)、输入蛋白 α (importin- α) 和热休克蛋白 90 (heat-shock protein 90, Hsp90) 等; ④此外, 一些病毒蛋白也受 HAT 和 HDA 的修饰, 如丁型肝炎病毒抗原 (hepatitis delta virus antigen, HDAg) 等。HDAI 作为 HDA 的抑制剂, 通过抑制 HDA 使组蛋白和多种非组蛋白乙酰化, 从而调节血液肿瘤细胞异常的增殖能力而达到治疗的作用。到目前为止已经发现了 18 种 HDAI, 按照其具有的功能基团的结构可分为 6 类: ①氧肟酸盐类, 包括曲古抑菌素 A (trichostatin A, TSA)、辛二酰苯胺异羟肟酸 (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA)、oxamflatin 和 LAQ824; ②环四肽类, 包括缩酚酸肽和 apicidine; ③脂肪酸类, 如丙戊酸; ④苯甲酰胺类, 如 MS-275; ⑤亲电子酮类, 如三氟甲酮 (trifluoromethyl ketone); ⑥还有一些不能归入以上 5 类中, 如 depudecin^[3]。

2 组蛋白去乙酰化酶抑制剂治疗血液系统肿瘤的作用机制

虽然 HDAI 抗血液肿瘤的具体机制尚未完全清楚, 但是多种研究表明 HDAI 的抗血液肿瘤作用机制包含以下几点。

2.1 组蛋白去乙酰化酶抑制剂调节肿瘤相关基因的转录

HDAI 上调的基因包括肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand, TRAIL)-R2, p19ARF, bmf 和 rap1, 下调的基因包括 *ber-abl*、*c-myc* 和编码胸苷酸合成酶的基因等^[1]。Rosato 等^[4]研究表明, 低剂量的 LAQ824 诱导人白血病细胞系 U937 细胞周期阻滞在 G₁ 期, 这与其诱导细胞周期蛋白依赖性激酶 (cyclin-dependent kinase, CDK) 抑制剂 P21 的表达有关; 高剂量的 LAQ824 诱导 U937 细胞凋亡的作用与其转录抑制哺乳类 X-染色体连锁凋亡抑制蛋白 (X-linked mammalian inhibitor of apoptosis protein) 和下调抗凋亡蛋白 BCL-2, BCL-XL 和 MCL-1 的表达有关。Duan 等^[5]发现 TSA 和丁酸钠 (sodium butyrate, NaB) 能使转录因子 SP1 和 C/EBP α 乙酰化, 使其与 *bcl-2* 启动子区结合能力下降而降低 t(14;18) 淋巴瘤细胞 BCL-2 的表达, 从而诱导此种淋巴瘤细胞的凋亡和细胞周期阻滞。Xu 等^[6]发现, SAHA 能在慢性粒细胞白血病细胞系 BV-173 中下调 HDA3 的表达, 说明 HDAI 的作用机制除了抑制 HDA

收稿日期: 2006-04-21 接受日期: 2006-10-18

作者简介: 董喜凤 (1982-), 女, 天津人, 医学硕士研究生, 从事骨髓增生异常综合征药物作用机制的研究。宋强 (1965-), 男, 山东人, 医学博士, 副主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 从事骨髓增生异常综合征、再生障碍性贫血发病机制和治疗的研究。

* 联系作者 E-mail: qiangs303@sina.com Tel: 13791122920

的功能外,能直接在基因水平抑制 HDA 的转录。Hu 等^[7]发现,TSA 能使 *cyclin D* 的转录下调,使细胞生长阻滞。TSA 处理后的 JB6 细胞 S 期细胞所占的百分数为 41%,而对照组为 69%;2 组 G₀/G₁ 期所占的比例分别为 59% 和 31%。

2.2 TRAIL 介导的细胞内凋亡途径

TRAIL 诱导形成的死亡诱导信号复合物 (death-inducing signaling complex, DISC) 介导的凋亡是 HDAI 治疗恶性血液病的一个重要途径。Guo 等^[8]用 10 ~ 200 nmol · L⁻¹ LAQ824 作用于 Jurkat 和 SKW 6.4 细胞系 24 h,发现其以剂量依赖的方式诱导细胞凋亡;进一步探索其机制发现,LAQ824 能使死亡受体 DR4 和 DR5 表达增加,Fas 相关死亡域 (Fas-associated death domain) 与半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (caspase) 8 聚集到 TRAIL 诱导形成的 DISC,导致胞浆中促进死亡分子细胞色素 c、SMAC 和 OMI 的增加,caspase 3 活性的增加和细胞凋亡。Nebbio 等^[9]进一步探索 TRAIL 在促进血液肿瘤细胞凋亡中所起的关键作用的机制发现,MS275, SAHA 和 VPA 3 种 HDAI 诱导的粒系白血病细胞凋亡全部是由 TRAIL 介导的细胞内途径的细胞凋亡,其下游的分子事件包括 caspase 8 激活、Bid 分裂和细胞色素 c 释放等。

2.3 组蛋白去乙酰化酶抑制剂使得缺陷的细胞周期检测点激活

正常细胞在外界有害刺激作用下,细胞周期检测点激活,使损伤细胞不能正常增殖,而是停滞在细胞周期的某个阶段以修复缺损,来维持细胞的完整性。HDAI 不仅能使组蛋白乙酰化,而且能通过激活血液肿瘤细胞的细胞周期检测点阻止细胞周期的进展,使细胞停滞在 G₁ 或 G₂ 期,发挥抗恶性血液病的作用。Qiu 等^[10]发现壬二双羟羟胺酸 (azelaic bis-hydroxamic acid) 能在多种肿瘤细胞系激活 G₂ 细胞周期检测点,从而使细胞周期阻滞、增殖抑制而达到抑制肿瘤细胞生长的作用。

2.4 组蛋白去乙酰化酶抑制剂调节多种非组蛋白乙酰化状态

虽然许多研究报道 HDAI 能改变多种基因的转录水平,但是其调节基因转录的过程与组蛋白或者非组蛋白转录因子乙酰化有关,对基因转录的调节也许不是 HDAI 最原始抗增殖的作用机制,对非组蛋白乙酰化的调节起着更重要的作用。

HDAI 诱导细胞周期阻滞途径中,转录因子 NF- κ B 是其调节的靶点之一。NF- κ B 由 2 组成员组成,第一部分以成熟的形式存在,包含 Rel 蛋白 (Rel A/P65, Rel B 和 C-Rel);第二部分包括 NF- κ B1 (P105) 和 NF- κ B2 (P100),这两者需要加工分别产生成熟的 P50 和 P52 蛋白发挥作用。由 Rel A/P65 和 P50 组成的异源二聚体通过调节多种基因的转录发挥重要的增殖、分化和凋亡等功能。Hu 等^[7]发现 TSA 是通过使 NF- κ B 中的 P52 乙酰化,使其与 P65 的相互作用增加,抑制 P65 与 *cyclin D* 转录起始点结合达到下调 *cyclin D* 转录水平,使细胞周期阻滞在 G₁ 期。

在人慢性粒细胞白血病原始细胞中 (CML-BC) 中,融合蛋白 BCR-ABL 能通过多种分子途径使细胞分化阻滞、凋亡抑制。同时在大约三分之一的急性粒细胞白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 患者中发现存在 FLT-3 (FMS-like TK-3) 激活区长度突变 (LM),这些突变导致了其自身磷酸化和配

体非依赖性的激活,激活的 FLT-3 能通过 STAT5, RAS/RAF/ERK1/2 和 AKT 介导的途径发挥促进增殖和抗凋亡的作用。George 等^[11]用 LBH589 作用 MV4-11 (包含变异的 FLT-3) 和 K562 (包含 *bcn-abl*) 来检测 LBH589 对 HSP90 乙酰化水平及它的分子伴侣 BCR-ABL 和变异的 FLT-3 的水平变化。结果表明,LBH589 能以剂量依赖性的方式诱导 HSP90 乙酰化,抑制它对 BCR-ABL 和变异 FLT-3 的分子伴侣活性,下调白血病细胞中 BCR-ABL 或者变异 FLT-3 的水平,导致其下游促生长、促生存信号分子 P-AKT, P-ERK1/2 和 P-STAT5 的减弱,诱导 K562 和 MV4-11 细胞的凋亡。此外,HDAl 通过对微管蛋白的乙酰化使细胞的有丝分裂期停滞,发挥抗血液肿瘤的作用^[12]。

3 在治疗血液系统肿瘤中的应用

1998 年,Warrell 等^[13]用 HDAl 对 1 例第 3 次复发的 PML/RAR α 型急性早幼粒细胞白血病 (acute promyelocytic leukemia, APL) 的 13 岁女孩进行了首例成功的尝试后,多种 HDAl 陆续进入治疗恶性血液病的临床试验阶段。Piekarz 等^[14]在确定了 FR901228 在体内外对人和鼠的肿瘤细胞系有很强的细胞毒作用后,进入了一期临床试验,3 例皮肤 T 淋巴瘤患者部分缓解,1 例周围 T 细胞淋巴瘤患者完全缓解,外周血中的 Sézary 细胞乙酰化水平增加,表明 HDAl 是对 T 细胞淋巴瘤患者的一种新的有效治疗药物。Byrd 等^[15]在体外试验中证明 FK228 具有诱导 AML 和急性淋巴细胞白血病 (acute lymphocytic leukemia, ALL) 细胞凋亡作用后,开展了 FK228 的临床试验。他们根据体外试验时 FK228 诱导组蛋白完全乙酰化、AML 和 ALL 凋亡时的浓度确定了临床应用的最小剂量。他们分别纳入 10 例 AML 和 ALL 患者,在每个治疗周期的 d 1, d 8 和 d 15 分别静脉给予 13 mg · m⁻² 的 FK228,结果在这 20 例患者中,没有致死的毒副作用和心脏毒性,但是大多数患者都伴有严重的疲劳、呕吐和一些其他全身症状,有些患者被迫减量,有些甚至没有完成一个疗程。虽然试验表明,FK228 具有抗肿瘤活性,但是以美国国家癌症研究所标准 (National Cancer Institute Criteria, NCIC) 的标准,没有一例患者达到完全缓解或部分缓解^[15]。由于伴随严重的全身反应,FK228 不能在体内很好的发挥抑制 HDA 的作用。但是 O'Connor 等^[16]的 SAHA 对恶性血液病的临床试验取得了非常乐观的结果。他们共选择了 39 例血液肿瘤的患者,其中 12 例为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤,12 例为霍奇金淋巴瘤,2 例为多发性骨髓瘤,3 例为 T 细胞淋巴瘤,2 例为外套细胞淋巴瘤,2 例为小淋巴细胞性淋巴瘤,2 例粒系白血病。将这些患者分为 2 组,其中 14 例静脉滴注 SAHA,25 例口服 SAHA。口服组主要的副反应为疲劳、腹泻、厌食和脱水,而静脉滴注组骨髓抑制和血小板减少症更常见,但是 2 组都没有出现中性粒细胞减少型发热和脓毒症,而且其他的副反应也在 SAHA 停药后很快消失。其中 5 例肿瘤细胞显著减少,1 例转化型小淋巴细胞性淋巴瘤的患者达到了完全缓解,1 例复发性 HD 患者达到了部分缓解,另外 3 例疾病稳定时间长达 9 个月,其他病例达到了部分缓解。这些结果说明 SAHA 对包括霍奇金淋

巴瘤和一些非霍奇金淋巴瘤在内的血液系统恶性肿瘤有很明显的治疗作用。

HDAC 与其他药物联合应用才能发挥它的最大效用。甲基化是常见调节基因转录的方式之一, DNA 转甲基酶 (DNA methyltransferases, DNMT) 能使一些基因的启动子区 CpG 岛甲基化而导致基因沉默。在白血病细胞中, 调节细胞周期和分化的基因启动子区的 CpG 常是超甲基化的, 导致下游基因的沉默。所以 HDAC 和 DNMT 抑制剂的联合使用能通过重建基因的正常表达来发挥抗白血病的作用。Gozzini 等^[17]发现用丁酸盐和 DNMT 抑制剂联合作用于人 AML1/ETO Kasumi 细胞, 比两者单独使用能更有效的抑制细胞增殖和诱导细胞凋亡。丙戊酸与维 A 酸联合使用能诱导细胞分化而治疗 AML。Kuendgen 等^[18]用丙戊酸和全反式维 A 酸联合应用治疗 58 例由于年老或是身体其他原因不能接受强化化疗的 AML 患者, 结果相当部分的患者取得了血液学改善和疾病的稳定。Kang 等^[19]用 TSA 与抗氧化剂维生素 C (抗坏血酸, ascorbic acid) 和 *N*-乙酰-半胱氨酸 (*N*-acetyl-cysteine) 联合使用作用于人白血病细胞 HL60, 结果显示联合使用能增强抗坏血酸抗 HL60 的效果。

4 结语

HDA 抑制剂的研究近十几年虽取得了较大的进步, 但仍存在许多问题有待解决, 如 HDA 抑制剂诱导肿瘤细胞生长停滞、分化和凋亡的具体机制尚未完全明了, 给药途径和剂量需要进一步探索等。但是 HDA 抑制剂治疗白血病的临床试验结果是令人兴奋的, HDA 抑制剂的高效、低毒的优点, 将为白血病药物治疗提供一个新的选择。

5 参考文献:

- [1] Carey N, La Thangue NB. Histone deacetylase inhibitors: gathering pace[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2006, **6**(4):369–375.
- [2] Glozak MA, Sengupta N, Zhang X, Seto E. Acetylation and deacetylation of non-histone proteins[J]. *Gene*, 2005, **363**:15–23.
- [3] Shukla PK, Tikoo KB. Histone deacetylase inhibitor inhibitors as therapeutic target[J]. *Curr Res Inform Pharmaceut Sci*, 2004, **5**(1):9–18.
- [4] Rosato RR, Maggio SC, Almenara JA, Payne SG, Atadja P, Spiegel S, et al. The histone deacetylase inhibitor LAQ824 induces human leukemia cell death through a process involving XIAP down-regulation, oxidative injury, and the acid sphingomyelinase-dependent generation of ceramide[J]. *Mol Pharmacol*, 2006, **69**(1):216–225.
- [5] Duan H, Heckman CA, Boxer LM. Histone deacetylase inhibitors down-regulate bcl-2 expression and induce apoptosis in t(14;18) lymphomas[J]. *Mol Cell Biol*, 2005, **25**(5):1608–1619.
- [6] Xu Y, Voelter-Mahlknecht S, Mahlkecht U. The histone deacetylase inhibitor suberoylanilide hydroxamic acid down-regulates expression levels of Bcr-abl, c-Myc and HDAC3 in chronic myeloid leukemia cell lines[J]. *Int J Mol Med*, 2005, **15**(1):169–172.
- [7] Hu J, Colburn NH. Histone deacetylase inhibition down-regulates cyclin D1 transcription by inhibiting nuclear factor-kappaB/p65 DNA binding[J]. *Mol Cancer Res*, 2005, **3**(2):100–109.
- [8] Guo F, Sigua C, Tao J, Bali P, George P, Li Y, et al. Cotreatment with histone deacetylase inhibitor LAQ824 enhances Apo-2L/tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand-induced death inducing signaling complex activity and apoptosis of human acute leukemia cells[J]. *Cancer Res*, 2004, **64**(7):2580–2589.
- [9] Nebbioso A, Clarke N, Voltz E, Germain E, Ambrosino C, Bontempo P, et al. Tumor-selective action of HDAC inhibitors involves TRAIL induction in acute myeloid leukemia cells[J]. *Nat Med*, 2005, **11**(1):77–84.
- [10] Qiu L, Burgess A, Fairlie DP, Leonard H, Parsons PG, Gabrielli BG. Histone deacetylase inhibitors trigger a G2 checkpoint in normal cells that is defective in tumor cells[J]. *Mol Biol Cell*, 2000, **11**(6):2069–2083.
- [11] George P, Bali P, Annavarapu S, Scuto A, Fiskus W, Guo F, et al. Combination of the histone deacetylase inhibitor LBH589 and the HSP90 inhibitor 17-AAG is highly active against human CML-BC cells and AML cells with activating mutation of FLT-3[J]. *Blood*, 2005, **105**(4):1768–1776.
- [12] Blagosklonny MV, Robey R, Sackett DL, Du L, Traganos F, Darzynkiewicz Z, et al. Histone deacetylase inhibitors all induce p21 but differentially cause tubulin acetylation, mitotic arrest, and cytotoxicity[J]. *Mol Cancer Ther*, 2002, **1**(11):937–941.
- [13] Warrell RP Jr, He LZ, Richon V, Calleja E, Pandolfi PP. Therapeutic targeting of transcription in acute promyelocytic leukemia by use of an inhibitor of histone deacetylase[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1998, **90**(21):1621–1625.
- [14] Piekarczyk RL, Robey R, Sandor V, Bakke S, Wilson WH, Dahmouch L, et al. Inhibitor of histone deacetylation, depsipeptide (FR901228), in the treatment of peripheral and cutaneous T-cell lymphoma: a case report[J]. *Blood*, 2001, **98**(9):2865–2868.
- [15] Byrd JC, Marcucci G, Parthun MR, Xiao JJ, Klisovic RB, Moran M, et al. A phase 1 and pharmacodynamic study of depsipeptide (FK228) in chronic lymphocytic leukemia and acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2005, **105**(3):959–967.
- [16] O'Connor OA, Heaney ML, Schwartz L, Richardson S, Willim R, MacGregor-Cortelli B, et al. Clinical experience with intravenous and oral formulations of the novel histone deacetylase inhibitor suberoylanilide hydroxamic acid in patients with advanced hematologic malignancies[J]. *J Clin Oncol*, 2006, **24**(1):166–173.
- [17] Gozzini A, Santini V. Butyrates and decitabine cooperate to induce histone acetylation and granulocytic maturation of t(8;21) acute myeloid leukemia blasts[J]. *Ann Hematol*, 2005, **84**(Suppl 13):54–60.
- [18] Kuendgen A, Schmid M, Schlenk R, Knipp S, Hildebrandt B, Steidl C, et al. The histone deacetylase (HDAC) inhibitor valproic acid as monotherapy or in combination with all-trans retinoic acid in patients with acute myeloid leukemia[J]. *Cancer*, 2006, **106**(1):112–119.

[19] Kang J, Chen J, Zhang D, Da W, Ou Y. Synergistic killing of human leukemia cells by antioxidants and trichostatin A [J].

Cancer Chemother Pharmacol, 2004, **54**(6):537-545.

Mechanism of histone deacetylase inhibitors for treatment of hematological cancer and their clinical research

DONG Xi-Feng, SONG Qiang*

(Department of Hematology, Qilu Hospital, Shandong University, Jinan 250012, China)

Abstract: Histone deacetylation inhibitors (HDAI) can make the histones and some non-histones hyperacetylation, and then inducing apoptosis, differentiation and cell cycle arrest of hematological cancer cells through some intracellular targets. So HDAI inhibit the proliferation of hematological cancer cells and is being used for treatment of hematological cancer. HDAI have been approved to enter clinical trials, and some of them showed advantages in the treatment of hematologi-

cal cancer. This review focuses on the recent advances in molecular mechanism and clinical research of HDAI on hematological cancer.

Key words: histone deacetylase inhibitors; hematologic neoplasms; apoptosis; proliferation

* Corresponding author.

(本文编辑 齐春会)

《中国药学大辞典》(2007 年)征订启事

《中国药学大辞典》是我国第一部收录词量最大的药学辞典,收集词汇近 30 000 条,涉及药用动植物矿物、中药和方剂、药用化学物质、化学药物、药剂学、药理学、药物化学、中药学和生药学、微生物药学、生物药学、药物分析、药理学和毒理学、医院药学、临床药学、药学史、药事管理、信息科学、药学相关学科和专业、技术和设备、教育学名词等方面内容。堪称我国药学学科的百科全书。该书是中医药科研、临床、教学、制药、药剂、药政管理等人员必备的工具书和参考书。零售价:352 元

单位名称:国家食品药品监督管理局信息中心 通讯地址:北京市西城区北礼士路甲 38 号(邮编:100810)

开户名称:国家食品药品监督管理局信息中心 开户银行:建设银行北京展览路支行

账号:6510003042610002517 电话:010-62214715,62214665 传真:010-62214866

《中国学术期刊文摘》中文版和英文版 2007 年征订启事

《中国学术期刊文摘》由中国科学技术协会主管,科技导报社主办,分中文版和英文版,收录我国高水平学术期刊中基础科学、医学、农业科学和工程技术领域约 40 个学科的论文文摘,全景展现我国的科研成果与进展。其中英文版是我国第一份综合性英文版科技类学术检索刊物。对科研单位、高等院校、图书馆以及广大科技工作者检索和了解我国的科技研究成果、学术研究动向具有重要的参考价值。

《中国学术期刊文摘(中文版)》2007 年为半月刊,大 16 开,国内定价 38.00 元/册,全年定价 912 元,邮发代号:82-707。
《中国学术期刊文摘(英文版)》2007 年改为月刊,大 16 开,国内定价 15.00 元/册,全年定价 180 元,邮发代号:80-487。

欢迎广大科技工作者、科研单位、高等院校、图书馆订阅。

通讯地址:100081 北京市海淀区学院南路 86 号科技导报社 联系电话:(010)62103122

联系人:姚玉琴 征订信箱:wzbjb@cast.org.cn 单位主页:http://www.csac.org.cn

户名:科技导报社 账号:0200001409089017271 开户银行:工商银行百万庄支行