

[文章编号] 1007-385X(2006)05-0362-05

· 论 著 ·

抗肝癌单链免疫毒素 hdsFv-RC-RNase 的导向治疗作用

付 勇¹, 苏雪梅², 刘彦仿³, 赵 君³, 杨守京³, 李锴男³, 邹赛英¹(1. 兰州军区 乌鲁木齐总医院 病理科, 乌鲁木齐 830000; 2. 兰州军区 乌鲁木齐总医院 妇产科, 乌鲁木齐 830000; 3. 第四军医大学 基础医学部 病理学教研室, 西安 710032)

[摘 要] **目的:** 观察抗肝癌重组单链免疫毒素 hdsFv-RC-RNase 对荷人肝癌裸鼠移植瘤的导向治疗作用, 并探讨其临床应用价值。 **方法:** 将原核表达载体 TIG-hdsFv-RC-RNase 转化 *E. coli* BL21(DE3)plys 中, 利用 IPTG 大量诱导表达抗肝癌 hdsFv-RC-RNase 重组单链免疫毒素。表达产物在非变性条件下经 Ni-NTA Agarose 亲和层析法纯化并体外复性, 利用细胞 ELISA 法检测其特异性结合体外培养的人肝癌细胞的免疫活性。建立荷人肝癌裸鼠移植瘤动物模型, 初步评估其对荷人肝癌裸鼠移植瘤的导向治疗作用。 **结果:** 工程菌经 IPTG 诱导后, 出现一条相对分子质量约为 41 000 的新生蛋白带, 且主要以可溶性形式表达。纯化后表达产物的纯度达到基本均一。细胞 ELISA 检测结果显示, 纯化产物复性后能够与体外培养的人肝癌细胞特异性结合, 而对正常肝细胞的结合能力非常弱, 两者具有非常显著的差异 ($P < 0.01$)。导向治疗结果表明, 其对荷人肝癌裸鼠移植瘤治疗有效率为 100%, 与生理盐水组相比具有非常显著的差异($P < 0.01$), 抑瘤率达到 79.38%。 **结论:** 成功获得了特异性强的有活性的抗肝癌重组单链免疫毒素 hdsFv-RC-RNase, 其对荷人肝癌裸鼠移植瘤具有一定的导向治疗作用, 可能成为抗肝癌导向治疗药物。

[关键词] 肝细胞癌; 重组免疫毒素; 核糖核酸酶; 导向治疗

[中图分类号] R730 [文献标识码] A

Targeting therapy of single chain immunotoxin hdsFv-RC-RNase against hepatocellular carcinoma

FU Yong¹, SU Xue-mei², LIU Yan-fang³, ZHAO Jun³, YANG Shou-jing³, LI Kai-nan³, ZOU Sai-ying¹(1. Department of Pathology, Urumqi General Hospital, PLA Lanzhou Military Area Command, Urumqi 830000, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Urumqi General Hospital, PLA Lanzhou Military Area Command, Urumqi 830000, China, 3. Department of Pathology, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China)

[**Abstract**] **Objective:** To observe the targeting therapy of the hdsFv-RC-RNase recombinant single chain immunotoxin on the xenograft of the human hepatocellular carcinoma in nude mice and to explore its clinical potentiality. **Methods:** The prokaryotic expression vector TIG-hdsFv-RC-RNase was transformed into *E. coli* BL21(DE3)plys to largely express recombinant single chain immunotoxin hdsFv-RC-RNase against hepatocellular carcinoma induced by IPTG. The expressed product was purified *via* Ni-NTA affinity chromatography under native conditions and mildly refolded. The ELISA was used to analyze its immunological activity of antigen-binding capability. The xenogrft model of the human hepatocellular carcinoma in nude mice was established and the targeting therapy of hdsFv-RC-RNase was evaluated. **Results:** After induced by IPTG, a new protein band with M_r 41 000 was found in the supernatant of the bacteria and expressed in a soluble form. The expressed product was purified to homogeneity *via* Ni-NTA affinity chromatography under native conditions. The results of ELISA showed the refolded hdsFv-RC-RNase had the specific antigen-binding capability to the human hepatocellular carcinoma cell, but not to the normal hepatocyte ($P < 0.01$). The targeting therapy on the xenograft in nude mice indicated that the efficiency of the hdsFv-RC-RNase was 100% ($P < 0.01$). The tumor inhibition rate reached 79.38%.

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 30370810)
[作者简介] 付 勇 (1971-), 男, 汉族, 宁夏平罗县人, 博士, 主治医师, 主要从事肿瘤免疫治疗方面的研究。
[通讯作者] 付 勇, E-mail: fusuyong@163. com

Conclusion: The recombinant immunotoxin hdsFv-RC-RNase has been obtained successfully, which has high activity and targeting therapy on hepatocellular carcinoma xenograft in nude mice. It may be used as targeting drug in therapy of hepatocellular carcinoma.

[**Key words**] hepatocellular carcinoma; recombinant immunotoxin; ribonuclease; targeting therapy

[Chin J Cancer Biother, 2006, 13(5):362-366]

肝癌是恶性程度极高的恶性肿瘤之一,发病隐匿,转移早,病死率高,探讨有效的诊断及治疗手段是当今肝癌研究的重大课题。免疫毒素由抗体与毒素蛋白相融合而成,具有特异性细胞杀伤作用。近年来,免疫毒素作为导向药物在抗恶性肿瘤治疗方面已取得了突飞猛进的发展,并取得了良好的效果,其中研究最广泛、效果最理想的是基因重组单链免疫毒素^[1]。目前,国内外已有多种免疫毒素进入临床试验研究^[2,3]。大量研究表明,核糖核酸酶(ribo nuclease, RNase)家族细胞毒性非常强,对肿瘤细胞具有显著的杀伤力,有望成为一类新型的抗肿瘤药用蛋白^[4,5]。为进一步提高治疗肿瘤的有效性 & 减少毒性,制备细胞毒性 RNase 免疫毒素以提高抗肿瘤的 特异性是目前研究的热点。课题组通过基因工程将特异性强、亲和力高的抗肝癌抗体 hdsFv 与牛蛙核糖核酶(RC-RNase)相连接,构建了抗肝癌重组单链免疫毒素 hdsFv-RC-RNase^[6]。在此基础上,本研究对其免疫学活性及导向治疗作用进行了初步探讨。

1 材料与方法

1.1 材料

低分子量标准蛋白、0.5% NP-40、Tween-20、丙烯酰胺和 N,N-亚甲双丙烯酰胺,购自华美 SABC 公司; IPTG、L-精氨酸、PMSF、还原型谷胱甘肽、氧化型谷胱甘肽,购自上海生工生物工程技术服务有限公司; Ni-NTA Agarose 亲和柱层析填料购自 QIAGEN 公司。鼠抗 6×His 单克隆抗体和鼠抗 E-tag 单克隆抗体购自 Pharmacia 公司。HRP 标记的羊抗鼠 IgG 及 DAB 显色剂购自 Dako 公司。胰蛋白酶, RPMI 1640 购自 Gibco 公司。超级新生牛血清购自杭州四季清生物工程材料研究所。HRP 标记的羊抗鼠 IgG 及 DAB 显色剂购自 DAKO 公司。原核表达载体 TIG-dsFv-RC-RNase 为作者构建。E. coli BL21(DE3)plys 和人肝细胞癌细胞系 SMMC-7721 为本室保存。4~6 周龄 SPF 级 BALB/c-nu/nu 裸鼠,雌雄不拘,体重 20g 左右,由第四军医大学实验动物中心提供。

1.2 hdsFv-RC-RNase 的诱导表达、纯化及复性

将 TIG-hdsFv-RC-RNase 原核表达载体转化 E. coli BL21(DE3)plys,挑取单克隆在含氨苄青霉素(50

mg/L)的 LB 培养液中 37℃ 活化,按 1% 转染后继续培养至 D_{600} 约为 0.6 时,加入终浓度为 0.15 mmol/L IPTG,30℃ 诱导 4 h 后收集菌体。超声破碎细菌,离心收集上清液,按 Qiagen 公司产品说明书操作,在非变性条件下经 Ni-NTA Agarose 亲和层析法纯化,收集洗脱液。将纯化产物在体外温和复性后,PEG8000 浓缩至适当体积并经蛋白检测仪定量,4℃ 储存备用。

1.3 重组 hdsFv-RC-RNase 的免疫活性检测

采用 ELISA 法检测重组 hdsFv-RC-RNase 特异性结合人肝癌细胞的免疫学活性。将体外培养的生长旺盛的人肝癌细胞 SMMC-7721 与正常肝细胞 HL02 以 1×10^6 /L 铺 96 孔板,用含 1% Tween-20 的 PBS 缓冲液洗涤,5% 脱脂奶粉 37℃ 封闭 2 h 后,加入 50 μl 复性的纯化产物 4℃ 孵育过夜。次日同样洗涤后,依次加入 1:1 000 稀释的鼠抗 6×His 抗体,HRP 标记的羊抗鼠 IgG、37℃ 分别孵育 2 h,洗涤后加入 DAB 底物液显色至适当强度,用 2 mol/L H_2SO_4 终止反应并测定 D_{450} 。

1.4 重组 hdsFv-RC-RNase 的导向治疗

取裸鼠 6 只,在无菌条件下每只裸鼠右侧背部皮下按细胞 2×10^5 /只注射人肝癌细胞 SMMC-7721 细胞悬液,建立荷人肝癌裸鼠皮下移植瘤动物模型。当移植瘤生长直径约 0.5 cm 时,随机分为两组,每组 3 只。一组为对照组,给予生理盐水;另一组为实验组,给予重组单链免疫毒素 hdsFv-RC-RNase(0.035 g/L) 100 μl/只,尾静脉注射给药,1 次/d,7 d 为一疗程,两个疗程后处死各组荷人肝癌裸鼠,观察裸鼠移植瘤体积及重量的变化。取瘤组织,固定后制备石蜡切片,常规 H-E 染色,进行病理学观察。同时,以鼠抗 E-tag 单克隆抗体为一抗,HRP 标记的羊抗鼠 IgG 为二抗进行免疫组织化学染色。

1.5 统计学处理

采用 SPSS10.0 统计软件包,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验进行统计学分析。

2 结 果

2.1 重组 hdsFv-RC-RNase 的表达、纯化及复性

重组原核表达载体 TIG-hdsFv-RC-RNase 转化宿主菌 E. coli BL21(DE3)plys 后,经 IPTG 诱导,出现一条相对分子质量约为 41 000 的蛋白带,其中含有 6×His

和 E-tag 标签蛋白,与预期的目的融合蛋白质量大小相一致,且表达产物在细菌裂解上清中主要以可溶性形式表达。取上清在非变性条件下经 Ni-NTA Agarose 亲和层析柱纯化后,获得纯度达到基本均一的纯化产物,复性后蛋白溶液澄清,凝胶电泳呈单一条带(图 1),表明其构象正确折叠并保持有效浓度。

2.2 重组 hdsFv-RC-RNase 的免疫活性

表 1 酶联免疫吸附法测定 hdsFv-RC-RNase 的免疫活性
Tab.1 Determination of antigenic activity of hdsFv-RC-RNase by ELISA

Cell line	Immunologic activity ($\bar{x} \pm s, D_{450}$)			
	hdsFv	hdsFv-RC-RNase	IgG	PBS
MMC-7721	1.27 $\pm$ 0.13	1.08 $\pm$ 0.15 ^{**$\Delta\Delta$}	0.28 $\pm$ 0.09	0.21 $\pm$ 0.07
HL02	0.29 $\pm$ 0.08	0.19 $\pm$ 0.11	0.27 $\pm$ 0.06	0.17 $\pm$ 0.14

^{**} $P < 0.01$ vs PBS or IgG; ^{$\Delta\Delta$} $P < 0.01$ vs HL02

对经纯化复性的重组 hdsFv-RC-RNase 进行结合人肝癌细胞的 ELISA 检测结果显示,重组 hdsFv-RC-RNase 具有与抗肝癌 hdsFv 抗体相近的免疫活性,对人肝癌细胞 SMMC-7721 具有较强的特异性结合能力,而对正常肝细胞 HL02 结合能力非常弱($P < 0.01$)(表 1),提示 hdsFv-RC-RNase 较好地保持了亲本抗体的免疫活性,能够特异性识别和结合靶细胞。

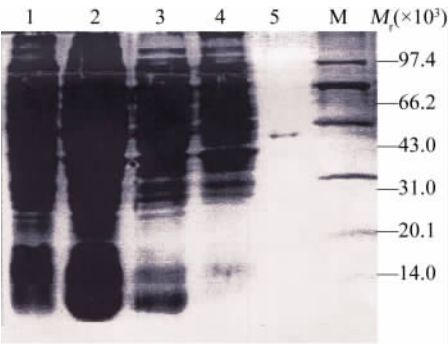


图 1 抗肝癌 hdsFv-RC-RNase 表达及纯化的电泳检测

Fig.1 Electrophoresis analysis of expression and purification of hdsFv-RC-RNase

1: Uninduced; 2: Total protein of induced; 3: Supernatant of induced; 4: Precipitation of induced; 5: Purified product; M: Low molecular protein marker

2.3 重组 hdsFv-RC-RNase 的导向治疗作用

6 只裸鼠接种人肝癌细胞 SMMC-7721 9 d 后可见肿瘤生长,14 d 时肿瘤直径达到 0.5 cm 左右即开始给药。经重组 hdsFv-RC-RNase 治疗后,与生理盐水对照组相比,移植瘤肿瘤体积明显缩小($P < 0.01$),瘤体重量减轻,治疗有效率为 100%(3/3);移植瘤生长抑制率达到 79.38%(表 2)。治疗组裸鼠的肝、肺及肾等组织,均未见到转移性病灶,肿瘤组织中存在大片灶性坏死区(图 2A)。对移植瘤肿瘤组织进行免疫组化染色,可见治疗组肿瘤组织呈弥漫性棕黄色阳性反应,颗粒主要位于瘤细胞的胞膜及胞质中(图 2B),而生理盐水

对照组未见阳性反应颗粒。

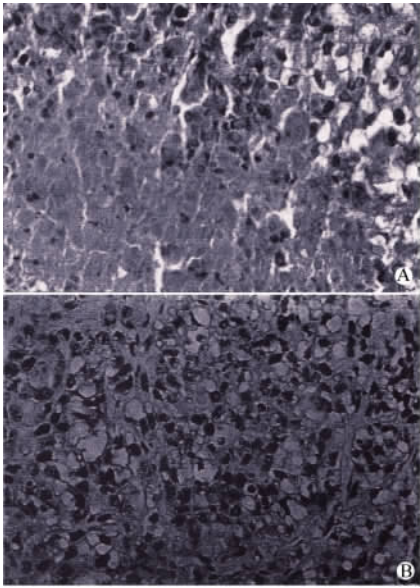


图 2 经 hdsFv-RC-RNase 治疗后移植瘤的病理学改变

Fig.2 Pathological change of xenograft after treatment by hdsFv-RC-RNase

A: Large focal areas of necrosis of tumor tissues(H-E, $\times 400$);
B: Positive immunohistochemical reactions of tumor tissues mainly located in cell membrane and cytoplasm(SP, $\times 400$)

3 讨论

免疫毒素能够特异性杀伤肿瘤细胞,而不损伤机体正常组织细胞,因此被形象地称为“生物导弹”。目

前,免疫毒素在肿瘤的导向治疗研究中取得了良好的效果,如对血液系统肿瘤的治疗,尤其是白血病、复发性淋巴瘤等的疗效显著^[7,8]。然而有很多在临床前试验中显示出良好应用前景的免疫毒素进入临床试验中存在许多问题,主要表现在其特异性、免疫源性及稳定性等方面^[9-10]。由鼠源性单克隆抗体所制备的免疫毒素分子量大,血管穿透性差,临床反复应用会产生 HA-MA 现象,从而限制了其应用。随着分子生物学技术的发展,基因工程抗体可有效地克服上述缺陷,稳定性

和均一性较强,并且可大规模制备,具有良好的导向作用。常用于构建免疫毒素的毒素蛋白主要包括植物毒素和细菌毒素等,虽然在肿瘤治疗中显示出巨大的应用潜力,但是其分子量大、免疫源性强,可产生较为严重的毒副作用。因此,开发应用新型的毒素蛋白如人源性及非活性蛋白毒素也是今后免疫毒素研究的发展方向。譬如利用血管形成,神经毒素及核糖核酸酶等人体本身的一些具有生物学毒性的蛋白毒素作为免疫毒素的弹头^[11-12]。

表 2 荷人肝癌裸鼠治疗前后移植瘤的体积及重量

Tab.2 Tumor volume and weight of xenograft of human hepatocellular carcinoma in nude mice before and after treatment

Group	Tomor volume			Tomor weight (mg)
	Protreatment	Posttreatment(m ³)	Volume variation(%)	
NS	65. 23 ± 5. 02	102. 96 ± 9. 43	57. 78 ± 5. 74	372. 34 ± 14. 58
hdsFv-RC-RNase	66. 09 ± 3. 28	40. 34 ± 9. 08	36. 07 ± 13. 85 *	84. 07 ± 15. 38 **

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs NS group

蛙卵和早期胚胎中的 RNase 分子量小,细胞毒性强,对恶性肿瘤细胞具有杀伤作用,尤其是分裂期细胞更具杀伤作用,而且与哺乳类动物 RNase 不同,其活性不被 RNase 抑制剂所抑制,毒副作用轻微。研究表明,其代表性制剂 Onconase 可大大延长无法切除的恶性间皮瘤患者的生存期,该药已进入治疗肝癌及胰腺癌的Ⅲ期临床试验^[13]。RC-RNase 氨基酸序列与 RNase A 相比有 27% 同源性;与 Onconase 相比则有 50% 同源性,有研究表明其对体外培养的不同肝癌细胞系细胞毒性不同,对分化差的毒性更强^[14]。近年来,将细胞毒性 RNase 导向作用于肿瘤细胞可增强其杀伤肿瘤细胞的活性,减少其毒副作用。例如将抗转铁蛋白受体单链抗体融合 RNase 免疫毒素对表达转铁蛋白受体的肿瘤细胞具有显著杀伤作用,而对不表达转铁蛋白受体的细胞则无毒性^[15]。抗人肝癌 hdsFv 是在业已制备的特异性强、亲和力高的鼠抗人肝癌单克隆抗体基础上,经基因工程改造、人源化及二硫键稳定而获得,较好地保持了亲本抗体的特异性和亲中性^[16]。将抗人肝癌 hdsFv 基因与 RC-RNase 基因相融合,构建并表达了抗人肝癌 hdsFv-RC-RNase 重组单链免疫毒素,体外细胞毒实验结果表明,其对体外培养的人肝癌细胞具有明确的杀伤作用^[6]。为了进一步探讨其免疫活性及导向治疗效果,在本实验中,通过体外细胞 ELISA 检测显示,抗人肝癌 hdsFv-RC-RNase 重组单链免疫毒素具有与亲本抗体相近的免疫活性,能够特异性识别和结

合人肝癌细胞。同时,导向治疗试验结果表明,其对荷人肝癌裸鼠具有明显的导向杀伤作用,提示抗人肝癌 hdsFv-RC-RNase 重组单链免疫毒素有可能成为具有较好临床应用前景的抗肝癌导向治疗药物。

[参 考 文 献]

[1] Wels W, Biburger M, Muller T, *et al.* Recombinant immunotoxins and retargeted killer cells: Employing engineered antibody fragments for tumor-specific targeting of cytotoxic effectors[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2004, 53(3): 217-226.

[2] Fan D, Yano S, Shinohara H, *et al.* Targeted therapy against human lung cancer in nude mice by high-affinity recombinant antimesothelin single-chain Fv immunotoxin[J]. *Mol Cancer Ther*, 2002, 1(8):595-600.

[3] Kreitman RJ, Marquie I, Stetler-Sterenson M, *et al.* Cytotoxic activity of disulfide-stabilized of recombinant immunotoxin anti-Tac (Fv)-PE38(BL22) toward fresh malignant cells from patients with B-cell leukemias[J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(4): 1476-1487.

[4] Matousek J. Ribonucleases and their antitumor activity[J]. *Comp Biochem Physiol Toxicol Pharmacol*, 2001,129(3): 175-191.

[5] 付 勇,刘彦仿. 核糖核酸酶的抗肿瘤研究进展[J]. *国外医学: 生理病理科学与临床分册*,2003, 23(1): 67-69.

[6] 付 勇,刘彦仿,苏 勤,等. 人源化抗肝癌 scFv 融合 RC-RNase 在大肠埃希菌中的表达及对人肝癌细胞 SMMC-7721 的体外杀伤作用[J]. *肿瘤防治杂志*, 2004, 11(1): 15-18.

[7] Hall PD, Willingham MC, Kreitman RJ, *et al.* DT388 GM-CSF, a novel fusion toxin consisting of a truncated diphtheria toxin fused

to human granulocyte macrophage colony stimulation factor, prolongs hostsurvival in a SCID mouse model of acute myeloid leukemia[J]. Leukemia, 1999,13(4): 629-633.

[8] Onda M, Nagata S, Tsutsumi Y, *et al.* Lowering the isoelectric point of the Fv portion of recombinant immunotoxins leads to decreased nonspecific animal toxicity without affecting antitumor activity[J]. Cancer Res, 2001, 61(13): 5070-5077.

[9] Hexham JM, Dudas D, Hugo R, *et al.* Influence of relative binding affinity on efficacy in a panel of anti-CD3 scFv immunotoxins [J]. Mol Immunol, 2001, 38(5): 397-408.

[10] Baluna R, Rizo J, Gordon BE, *et al.* Evidence for a structural motif in toxins and interleukin-2 that may be responsible for binding to endothelial cells and initiating vascular leak syndrome[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1999, 96(7): 3957-3962.

[11] Pouckova P, Zadinova M, Hlouskova D, *et al.* Polymer-conjugated bovine pancreatic and seminal ribonucleases inhibit growth of human tumors in nude mice[J]. J Control Release, 2004, 95(1): 83-92.

[12] De Lorenzo C, Nigro A, Piccoli R, *et al.* A new RNase-based immunoconjugate selectively cytotoxic for ErbB2-overexpressing cells [J]. FEBS Lett, 2002, 516(1-3): 208-212.

[13] Mikulski SM, Costanzi JJ, Vogelzang NJ, *et al.* Phase II trial of a single weekly intravenous dose ranpiRNase in patients with unresectable malignant mesothelioma[J]. J Clin Oncol, 2002, 20(1): 274-281.

[14] Hu CC, Lee YH, Tang CH, *et al.* Synergistic cytotoxicity of Rana catesbeiana ribonuclease and IFN-gamma on hepatoma cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2001, 280(5): 1229-1236.

[15] Newton DL, Pollock D, Ditollio P, *et al.* Antitransferrin receptor antibody RNase fusion protein expressed in the mammary gland of transgenic mice[J]. J Immunol Methods, 1999, 231(1-2): 159-167.

[16] 袁清安, 俞炜源. 肝癌特异性鼠源及人源化单链抗体基因的构建及大肠杆菌中的表达[J]. 生物工程学报, 2000, 16(1): 86-90.

[收稿日期] 2006 -06 -15 [修回日期] 2006 -09 -10

[本文编辑] 韩 丹

· 简 讯 ·

《中国药学文摘》2007 年)征订启事

《中国药学文摘》(ISSN1003 - 3521/CN11 - 2529/R)是由国家食品药品监督管理局主管,国家食品药品监督管理局信息中心主办,国内外公开发行的医药科技专业期刊。月刊,16 开本,每期 280 页左右,每期约 80 万字。是国内药学期刊中唯一的综合性文摘类刊物。刊载国内外公开发行的 700 余种药学相关学科期刊中的精粹文献。全年定价 476 元。

《中国药学主题词表》2007 年)征订启事

《中国药学术语词库与主题词表》是科技部的重点科技基础性项目,由国家食品药品监督管理局信息中心组织完成。是我国第一部涵盖药学及其相关学科主题词的主题词表,填补了多年来国内药学主题词表领域的空白。该书的问世,使药学术语的统一和标准化得以实现,对于药学科技知识传播,图书文献的编辑、出版、标引、编目、建库、查新、文献数据库建设、数据库检索、咨询服务、信息交换和国内外学术交流等起着重要的作用。本书共收录正式主题词 34 000 多条,非正式主题词近 20 000 条。包括字顺表(主表)、树型结构表以及以下五个辅表:英汉主题词对照表、拉汉中草药及药用植物主题词对照索引表、主题词汉语拼音索引表、副主题词表和文献出版物类型表。

本书读者对象为医药文献工作者,医药期刊编辑,科研、临床、教学、情报人员及广大用户群。适合于各大中型图书馆、各大专院校、医药科研事业单位、医药专业媒体、医院图书馆、医药研发及制药企业图书馆和资料室、医药情报信息机构、医药网站等单位收藏和使用。《中国药学主题词表》(精装本)(上、中、下三册)总计 570 元。

《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,涉及药用动物植物矿物、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、中医学和生药学、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,堪称我国药学科百科全书。该书是中西医药科研、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

主编单位: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