

# 溶瘤单纯疱疹病毒靶向治疗恶性肿瘤研究进展

王飞飞<sup>1</sup>, 张 文<sup>2</sup>, 刘滨磊<sup>3</sup>, 关 琦<sup>1</sup>, 刘尚梅<sup>2</sup>

(1. 内蒙古民族大学, 内蒙古 通辽 028000; 2. 国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院, 北京 100021; 3. 湖北工业大学, 湖北 武汉 430068)

**摘 要:** 单纯疱疹病毒是肿瘤生物治疗中常用的病毒载体之一, 溶瘤单纯疱疹病毒以其溶瘤效率高、特异性好、可行性强成为近年来研究的热点。全文对这一领域的研究进展进行综述。

**关键词:** 恶性肿瘤; 单纯疱疹病毒; 靶向治疗; 生物治疗

中图分类号: R730.5 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2016)08-0617-05

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2016.08.A008

## Progression of Oncolytic Herpes Simplex Virus Targeted Therapy for Malignant Tumor

WANG Fei-fei<sup>1</sup>, ZHANG Wen<sup>2</sup>, LIU Bin-lei<sup>3</sup>, et al.

(1. Inner Mongolia Nationality University, Tongliao 028000, China; 2. National Cancer Center/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China; 3. Hubei University of Technology, Wuhan 430068, China)

**Abstract:** Herpes simplex virus is one of the most widely used viral vector, and oncolytic herpes simplex virus has become the spotlight for its high oncolytic efficiency, specificity and better feasibility in recent years. This therapy progression is reviewed in this paper.

**Key words:** malignant tumor; herpes simplex virus; targeted therapy; biotherapy

恶性肿瘤是当今世界上严重威胁人类生命健康的疾病之一。目前恶性肿瘤的主要治疗手段放疗、化疗和手术治疗存在明显的缺点, 如特异性差、杀伤指数小、副作用大、易复发和生活质量严重下降等。随着分子生物学、生物工程和临床免疫学等基础理论的发展及相关临床试验的研究进展, 生物治疗在恶性肿瘤的治疗中越来越受关注。

二十世纪初人类已经将溶瘤病毒作为一种新的治疗肿瘤手段, 并不断去验证治疗肿瘤的效果<sup>[1-3]</sup>。近年来已有许多病毒被应用作为溶瘤病毒载体, 包括腺病毒(Adenovirus)、呼肠孤病毒(Reovirus)、单纯疱疹病毒(Herpes simplex virus, HSV)<sup>[4-6]</sup>等。溶瘤病毒

本身或者经过改造后能很好地靶向恶性肿瘤细胞并在其内复制, 最终裂解、杀伤肿瘤细胞<sup>[7]</sup>。肿瘤细胞裂解的同时释放子代病毒进一步感染周围的肿瘤细胞<sup>[8,9]</sup>。此过程释放的肿瘤相关抗原(tumor associated antigen, TAA)进一步启动机体抗肿瘤的免疫应答。溶瘤病毒作为载体还可以携带治疗性基因(如GM-CSF、TNF- $\alpha$ 、药物前体转化酶、IL-12、FGFR2-III b, OVA66, TRP1等基因), 诱导特异性抗肿瘤免疫反应。在众多的溶瘤病毒中, 单纯疱疹病毒作为载体具有基因容量大、感染效率高、易清除和宿主范围广等优点。

## 1 单纯疱疹病毒的生物学特点

单纯疱疹病毒是导致人类口唇周围疱疹、口腔

收稿日期: 2016-06-03; 修回日期: 2016-07-06

基金项目: 国家自然科学基金(81450014)

通讯作者: 刘尚梅, E-mail: liu\_shangmei@sina.com;

关琦, E-mail: guanqi5818@126.com

黏膜感染、引起发热等的常见病原体,属于疱疹病毒 $\alpha$ 病毒亚科,为双链线形DNA病毒(dsDNA),有两个分型:I型(HSV-1)和II型(HSV-2)。HSV作为载体靶向治疗肿瘤相对其他病毒具有以下优点:(1)宿主广泛,能够感染多种肿瘤细胞,这种特性和选择性在抗病毒机制(干扰素信号通路)缺陷肿瘤细胞内复制增殖,并杀伤肿瘤细胞有关;(2)感染效率高、溶瘤活性强,溶瘤时间短,能以相对低的感染复数(multiplicity of infection,MOI)杀伤肿瘤细胞;(3)能高效激活免疫细胞(如NK)杀伤肿瘤细胞。(4)拥有152kb庞大的基因组(大于腺病毒36kb的基因组),且已全部测序,可置换或插入至少30kb的外源基因,可操作空间大,允许多种转基因联合传输和不同治疗因子的插入并高效表达;(5)抗病毒药物如阿昔洛韦(acyclovir)或丙氧鸟苷(ganciclovir)能有效抑制病毒增殖,必要时可中断治疗,保证接受治疗的患者安全;(6)病毒DNA保持游离状态不会整合入细胞的基因组,这点优于逆转录病毒和腺病毒等相关病毒;(7)复制周期短,约20h,而腺病毒复制周期为48~72h;(8)安全性高。

## 2 溶瘤单纯疱疹病毒 (oncolytic Herpes Simplex Virus, oHSV)

### 2.1 溶瘤单纯疱疹病毒临床前研究

HSV可以通过突变或者敲除其 $ICP34.5$ 基因,使病毒神经毒性大幅降低的同时,又能选择性地在干扰素缺陷的肿瘤细胞内复制增殖<sup>[10]</sup>。HSV的免疫抑制基因( $ICP47$ )可阻断受感染细胞I型主要组织相容性抗原(MHC I)的表达,故将其敲除后可增加TAA的呈递;而且敲除 $ICP47$ 表达基因后,还可使其强启动子控制下游的有抗干扰素作用的 $US11$ 基因表达上调,而使病毒的溶瘤活性增强。HSV基因组中的即早基因有4种,以 $ICP4$ 表达基因最为关键。通过肿瘤特异性或者选择性启动子控制 $ICP4$ 的表达,可以使病毒仅在肿瘤细胞内复制<sup>[11~13]</sup>。

HSV经过改造后能够特异性地在恶性肿瘤细胞内复制增殖,杀伤肿瘤细胞。Shi等<sup>[14]</sup>在野生型HSV-2病毒株HG52的基础上,通过敲除 $ICP34.5$ 和 $ICP47$ 基因,并插入人粒细胞—巨噬细胞集落刺激因子(human granulocyte-macrophage colony stimu-

lating factor, hGM-CSF)表达序列,构建 $oHSV2^{hGM-CSF}$ 。实验结果显示:(1) $oHSV2^{hGM-CSF}$ 感染的肿瘤细胞合体现象多于 $oHSV1^{hGM-CSF}$ 感染者;(2) $oHSV2^{hGM-CSF}$ 对多种肿瘤细胞溶瘤效果优于 $oHSV1^{hGM-CSF}$ ;(3) $oHSV2^{hGM-CSF}$ 明显延缓了荷瘤小鼠肿瘤的生长。

最近发现人端粒酶逆转录酶(human telomerase reverse transcriptase, hTERT)具有很强的肿瘤特异性<sup>[15,16]</sup>。将单纯疱疹病毒基因组上调控HSV-1关键性复制 $ICP4$ 基因表达的启动子替换为人端粒酶逆转录酶启动子,以期提高病毒的肿瘤特异性是一个潜在的靶向肿瘤细胞的途径<sup>[15~17]</sup>。Wen等<sup>[17]</sup>在 $oHSV1-17^+$ 的基础上,将病毒基因组中 $ICP4$ 由hTERT启动子调控,构建 $oHSV1-hTERTp-ICP4$ 。实验结果显示:(1) $oHSV1-hTERTp-ICP4$ 在端粒酶阳性肿瘤细胞系中显示出与原病毒 $oHSV1-17^+$ 相似的溶瘤活性;并且在端粒酶阴性细胞系中没有造成明显的损伤,而 $oHSV1-17^+$ 却显示出了明显的杀伤作用,且 $oHSV1-hTERTp-ICP4$ 在多种细胞中的增殖能力和细胞毒作用具有一致性;(2) $oHSV1-hTERTp-ICP4$ 在正常人血细胞中具有良好的安全性;(3)在荷BGC823肿瘤裸鼠模型中, $oHSV1-hTERTp-ICP4$ 显示出了与 $oHSV1-17^+$ 相似的抑瘤效果,但在生存期上却明显优于后者;且 $oHSV1-hTERTp-ICP4$ 在荷BGC823肿瘤裸鼠的肿瘤内能长期存活,而在肌肉和皮下组织内则被迅速清除;(4) $oHSV1-hTERTp-ICP4$ 细胞毒作用以裂解细胞造成细胞坏死为主。

HSV侵入肿瘤细胞是一个需要多个病毒糖蛋白和肿瘤细胞表面受体参与并发生相互作用的多步骤过程。参与这一过程的病毒囊膜蛋白有:糖蛋白C(gC)、D(gD)、B(gB)、H(gH)、L(gL)。gD的受体有:HVEM(herpesvirus entry mediator),其属于肿瘤坏死因子受体超家族。Shibata等<sup>[18]</sup>通过将单链抗体(single-chain antibodies, scFv)整合到IgD上而构建一种新靶向病毒。在新靶向HSV的基础上,将scFv插入新靶向HSV,而构建一种靶向上皮细胞黏附分子(epithelial cell adhesion molecule, EpCAM)的HSV。实验结果显示:(1)最初进入细胞的病毒和随后细胞之间扩散的病毒,严格地各自在细胞EpCAM上表达;(2)新病毒相对于野生型HSV病毒,能够在一些人类肿瘤细胞系中形成更多的噬毒斑;(3)新病毒能够在多种肿瘤细胞内复制增殖而用于治疗多种肿瘤。

microRNA(miRNA)是近年来发现的一类长度为19~25个核苷酸的非编码小分子RNA,可通过调控其靶标基因参与的信号通路,影响肿瘤的发生和发展,发挥着类似于癌基因或抑癌基因的功能。Zhang等<sup>[19]</sup>提出一种新型microRNA调控的方法,通过抑制HSV-1在神经细胞内复制,而减少病毒引起的神经毒作用,同时又保留了病毒靶向肿瘤细胞的特异性。Zhang等利用不同的内源性miR143与miR124去调控ICP-4的表达,从而最大限度地减弱HSV-1引起的神经毒性,同时又最大限度保留其溶瘤能力。实验结果显示:(1)miR143和miR124之间的协同作用有效地调控HSV-1在肿瘤细胞内的复制;(2)通过miRNA之间的协同作用,能够很好地发挥HSV-1在治疗一些人类相关肿瘤的作用。

## 2.2 溶瘤单纯疱疹病毒靶向治疗恶性肿瘤临床应用

目前,进入临床研究阶段主要有G207、1716、NV1020和KTR27,已通过美国FDA批准上市的有T-VEC,以下对这几种oHSV进行简要综述。

### 2.2.1 G207

G207是德国MediGene AG公司开发的一种经过修饰的单纯疱疹病毒,它是在HSV-1病毒基础上敲除了ICP34.5基因并在UL39基因(编码病毒核苷酸还原酶)的第二个BamH I位点处插入大肠杆菌的LacZ基因<sup>[20,21]</sup>。G207最初用于治疗神经系统恶性肿瘤,但在结肠直肠癌、肝癌、前列腺癌、胰腺癌、黑色素瘤及头颈部鳞癌等的动物模型中也能抑制肿瘤生长。第二代单纯疱疹病毒G207已在美国被批准用于恶性胶质瘤临床治疗,并取得了较好的疗效。

### 2.2.2 1716

英国VIRTTU生物技术公司开发的1716,为编码ICP34.5失活的HSV-1突变株,可用于治疗恶性胶质瘤、头颈部鳞癌、恶性黑色素瘤、肝癌、恶性胸膜间皮瘤等<sup>[22]</sup>。恶性胶质瘤的临床试验中参与12例患者除1例为初治患者,其余均为复发的高恶性胶质瘤患者。所有患者经瘤体注射治疗后,均未发现不良反应。黑色素瘤的临床试验:参与5例患者均为黑色素瘤4期,将1716按每次 $1 \times 10^8$  PFU剂量对患者进行瘤内注射。5例患者中,2例患者接受1次注射,2例患者接受2次注射,1例患者接受了4次注射。其中,1例患者的两处肿瘤在接受2次注射

后瘤体收缩,其余4例患者未见有明显的体征改善。接受两次以上注射的患者,其肿瘤细胞在显微镜下均检测到有坏死现象,且邻近正常组织细胞未见有任何变化。目前,在治疗高恶性胶质瘤方面已进入II期临床试验阶段,头颈部鳞癌和恶性黑色素瘤已完成I期临床试验,肝癌和恶性胸膜间皮瘤I/II期临床试验正在进行中。

### 2.2.3 NV1020

NV1020也是MediGene AG公司研发的产品,它在肿瘤细胞内能够进行自我复制并杀死肿瘤细胞而不损伤正常细胞。现已被用于结肠癌肝转移、胰腺癌、激素抵抗性前列腺癌以及对化疗和放疗敏感的皮肤癌的治疗研究<sup>[22,23]</sup>。结肠癌肝转移的I/II期临床试验:患者每周以固定剂量分4次经肝动脉注射NV1020,随后接受两个或两个以上疗程的常规化疗。第一阶段同龄组接受 $3 \times 10^6$ 、 $1 \times 10^7$ 、 $3 \times 10^7$ 、 $1 \times 10^8$  PFU的注射剂量以确定第二阶段的最佳治疗剂量(OBD)。第一阶段、第二阶段分别有13、19例患者(50%的患者在接受NV1020治疗之前已经接受过一种或多种非手术治疗,包括5-氟尿嘧啶/奥沙利铂或依立替康)参与临床试验,患者在每次接受NV1020注射后会出现短暂、轻度的发热反应。NV1020给药后,50%患者病情稳定,在接受化疗后RECIST评价的总缓解率为68%,平均缓解时间6.4个月,平均总存活期11.8个月,1年生存率47.2%。NV1020治疗晚期结直肠癌肝转移患者疗效好且安全性好。目前,已完成I/II期临床试验。

### 2.2.4 KTR27

Feng等<sup>[24]</sup>构建了一种新型HSV-1重组溶瘤病毒KTR27,即敲除了HSV-1在正常细胞中复制所必需的ICP0基因,同时插入四环素调控ICP27基因,使病毒在肿瘤细胞中复制严格受四环素调控,且重组病毒在肿瘤细胞中的复制比在正常细胞更高效。

### 2.2.5 T-VEC

T-VEC是美国安进(Amgen)公司开发的产品,是从众多的HSV-1中选择了肿瘤细胞杀伤力更强的JS1病毒株改造的,通过敲除HSV-1的ICP34.5基因和ICP47基因,插入hGM-CSF表达基因,可以激发更强的免疫反应<sup>[25-30]</sup>。从早期I和II期试验结果显示,瘤内注射T-VEC对各种肿瘤患者(包括黑色素瘤)的效果是非常令人鼓舞的。III期临床试验

中,436例Ⅲb~Ⅳ期不可手术切除的恶性黑色素瘤患者,按(2:1)被随机分配接受瘤内注射 T-VEC 或皮下注射 GM-CSF。研究主要终点是持续反应率(DRR),次要终点包括总反应率(ORR)和总生存期(OS)。结果显示,瘤内注射 T-VEC 和皮下注射 GM-CSF 的 DRR (16.3% vs 2.1%),ORR (26.4% vs 5.7%)和中位 OS(23.3 月 vs 18.9 月)。此外,T-VEC 有较好安全性,最常见的不良反应是疲劳、发冷和发热。接受瘤内注射 T-VEC 超过 2%的患者,发生 3~4 级蜂窝组织炎毒性的发生,而无致命的治疗相关的不良事件发生。2015 年 10 月 27 日,美国食品药品监督管理局(FDA)已经批准 Amgen 的溶瘤病毒疗法(oncolytic virus therapy) 用于治疗病灶在皮肤和淋巴结及不能手术完全清除的黑色素瘤。

### 3 展 望

基础和临床应用研究显示了溶瘤单纯疱疹病毒在恶性肿瘤中的抗肿瘤效果,绝大多数研究均提示溶瘤单纯疱疹病毒具有确切的肿瘤杀伤作用,而且毒副反应小。同时也暴露了一些问题。其他类型溶瘤病毒如腺病毒、呼肠孤病毒和细小病毒静脉注射治疗实体肿瘤已经有不少临床试验完成。溶瘤单纯疱疹病毒有其复杂的生物学特性,包括对宿主特异性及与宿主的相互作用等,而到目前为止,其生物学特性还没有被人类所完全熟悉,而其临床前实验资料均是来自免疫缺陷动物体内人肿瘤移植模型,与人在体内环境、组织细胞的生物学特性等方面都存在很大差异;其次,即使野生型溶瘤单纯疱疹病毒无明显的致癌性,但经基因工程改造后的病毒是否具有致癌性也必须经过细致的研究;此外,经基因工程改造的病毒进入人体后有无恢复突变而产生致病的危险性也需要进一步研究。目前大多数溶瘤单纯疱疹病毒仍处于临床前期及初期的临床试验阶段,其安全性及确切的临床效果有待于更进一步研究解决。随着分子生物学、基因工程、微生物学、临床免疫学等基础理论的发展及相关临床试验的研究进展,通过对溶瘤单纯疱疹病毒的进一步改造会使病毒的溶瘤活性、特异性和安全性得到大幅提升,溶瘤病毒疗法会逐渐显示出其强大靶向治疗恶性肿瘤效果,为临床恶性肿瘤和相关疾病的治疗提供一种新的途径。

### 参考文献:

- [1] Stanford MM, Bell JC, Vähä-Koskela MJ. Novel oncolytic viruses: riding high on the next wave? [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2010, 21(2-3): 177-183.
- [2] Quetglas JI, John LB, Kershaw MH, et al. Virotherapy, gene transfer and immunostimulatory monoclonal antibodies [J]. Oncoimmunology, 2012, 1(8): 1344-1354.
- [3] Hemminki A, Oksanen M, Merisalo-Soikkeli M. Oncolytic virotherapy trials—letter [J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(16): 4541-4542.
- [4] Toda M, Rabkin SD, Kojima H, et al. Herpes simplex virus as an in situ cancer vaccine for the induction of specific anti-tumor immunity [J]. Hum Gene Ther, 1999, 10(3): 385-393.
- [5] Davydova J, Gavrikova T, Brown EJ, et al. In vivo bioimaging tracks conditionally replicative adenoviral replication and provides an early indication of viral antitumor efficacy [J]. Cancer Sci, 2010, 101(2): 474-481.
- [6] Jennings VA, Ilett EJ, Scott KJ, et al. Lymphokine-activated killer and dendritic cell carriage enhances oncolytic reovirus therapy for ovarian cancer by overcoming antibody neutralization in ascites [J]. Int J Cancer, 2014, 134(5): 1091-1101.
- [7] Russell SJ, Peng KW. Viruses as anticancer drugs [J]. Trends Pharmacol Sci, 2007, 28(7): 326-333.
- [8] Yoon SS, Nakamura H, Carroll NM, et al. An oncolytic herpes simplex virus type 1 selectively destroys diffuse liver metastases from colon carcinoma [J]. FASEB J, 2000, 14(2): 301-311.
- [9] You L, He B, Xu Z, et al. Future directions: oncolytic viruses [J]. Clinical Lung Cancer, 2004, 5(4): 226-230.
- [10] Liu BL, Robinson M, Han ZQ, et al. ICP34.5 deleted herpes simplex virus with enhanced oncolytic, immune stimulating, and anti-tumour properties [J]. Gene Ther, 2003, 10(4): 292-303.
- [11] DeLuca NA, McCarthy AM, Schaffer PA. Isolation and characterization of deletion mutants of herpes simplex virus type 1 in the gene encoding immediate-early regulatory protein ICP4 [J]. J Virol, 1985, 56(2): 558-570.
- [12] Miyatake S, Iyer A, Martuza RL, et al. Transcriptional targeting of herpes simplex virus for cell-specific replication [J]. J Virol, 1997, 71(7): 5124-5132.
- [13] Mullen JT, Kasuya H, Yoon SS, et al. Regulation of herpes simplex virus 1 replication using tumor-associated promoters [J]. Ann Surg, 2002, 236(4): 502-512.
- [14] Shi GL, Zhuang XF, Han XP, et al. Construction of a new oncolytic virus oHSV2hGM-CSF and its anti-tumor effects

- [J].Chinese Journal of Oncology,2012,34(2):89-95.
- [15] Kawashima T,Kagawa S,Kobayashi N,et al. Telomerase-specific replication-selective virotherapy for human cancer [J]. Clin Cancer Res,2004,10(1Pt1):285-292.
- [16] Shay JW,Bacchetti S. A survey of telomerase activity in human cancer[J]. Eur J Cancer,1997,33(5):787-791.
- [17] Wen Z,Keli G,Qian Z,et al. A novel oHSV-1 targeting telomerase reverse transcriptase-positive cancer cells via tumor-specific promoters regulating the expression of ICP4 [J]. Oncotarget,2015,6(24):20345-20355.
- [18] Shibata T,Uchida H,Shiroyama T,et al. Development of an oncolytic HSV vector fully retargeted specifically to cellular EpCAM for virus entry and cell-to-cell spread[J]. Gene Therapy,2016,23(6):479-488.
- [19] Zhang KX,Matsui Y,Lee C,et al.Intravesical treatment of advanced urothelial bladder cancers with oncolytic HSV-1 co-regulated by differentially expressed microRNAs [J]. Gene Therapy,2016,23(5):460-468.
- [20] Markert JM,Medlock MD,Rabkin SD,et al. Conditionally replicating herpes simplex virus mutant,G207 for the treatment of malignant glioma;results of a phase I trial [J]. Gene Therapy,2000,7(10):867-874.
- [21] Markert JM,Liechty PG,Wang W,et al. Phase I b trial of mutant herpes simplex virus G207 inoculated pre-and posttumor resection for recurrent GBM [J]. Mol Ther,2009,17(1):199-207.
- [22] Haseley A,Alvarez-Breckenridge C,Chaudhury AR,et al. Advances in oncolytic virus therapy for glioma[J].Recent Pat CNS Drug Discov,2009,4(1):1-13.
- [23] Geevarghese SK,Geller DA,de Haan HA,et al.Phase I / II study of oncolytic herpes simplex virus NV1020 in patients with extensively pretreated refractory colorectal cancer metastatic to the live [J].Hum Gene Ther,2010,21(9):1119-1128.
- [24] Yao F,Murakami N,Bleiziffer O,et al. Development of a regulatable oncolytic herpes simplex virus type 1 recombinant virus for tumor therapy [J].J Virol,2010,84 (16):8163-8171.
- [25] Pol J,Kroemer G,Galluzzi L. First oncolytic virus approved for melanoma immunotherapy [J]. OncoImmunology,2016,5(1):e1115641.
- [26] Hu JC,Coffin RS,Davis CJ,et al. A phase I study of OncoVEXGM-CSF,a second-generation oncolytic herpes simplex virus expressing granulocyte macrophage colony-stimulating factor[J]. Clin Cancer Res,2006,12(22):6737-6747.
- [27] Senzer NN,Kaufman HL,Amatruda T,et al. Phase II clinical trial of a granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-encoding,second-generation oncolytic herpesvirus in patients with unresectable metastatic melanoma[J]. J Clin Oncol,2009,27(34):5763-5771.
- [28] Kaufman HL,Kim DW,DeRaffele G,et al. Local and distant immunity induced by intralesional vaccination with an oncolytic herpes virus encoding GM-CSF in patients with stage III c and IV melanoma[J]. Ann Surg Oncol,2010,17 (3):718-730.
- [29] Kaufman HL,Bines SD. OPTIM trial;a phase III trial of an oncolytic herpes virus encoding GM-CSF for unresectable stage III or IV melanoma [J]. Future Oncol,2010,6(6):941-949.
- [30] Andtbacka RH,Kaufman HL,Collichio F,et al. Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma [J]. J Clin Oncol,2015,33 (25):2780-2788.

## 关于开具版面费发票提供税号的通知

由于营改增的实施,从2016年5月起,本刊的版面费发票改为国税发票,如您的版面费发票台头为贵单位名称,需提供贵单位的税号或组织机构代码证号,请您在百忙中,向贵单位财务部门咨询一下! 并在本刊投稿网站作者版面费登记栏中,完善税号登记信息,以便本刊开具发票;如果您的版面费发票台头是个人,则不需税号。谢谢合作!

《中国肿瘤》编辑部  
2016-5-16