

放射治疗与分子靶向药物在肿瘤治疗中的联合应用

王晓萍, 丰俊东

(解放军第81医院全军肿瘤中心, 江苏南京 210002)

[关键词] 放射治疗; 肿瘤分子靶向治疗; 分子靶向药物

中图分类号: R730.5 文献标识码: A 文章编号: 1672-271X(2008)04-0277-04

放射治疗是恶性肿瘤治疗的基本和重要手段之一。研究表明, 在所有治愈的肿瘤患者中, 放疗和以放疗为主综合治疗的贡献度高达40%。在肿瘤姑息治疗中, 放疗也和化疗一样发挥着积极、有效的作用。根据循证医学的资料严格估算, 52%的肿瘤患者在其肿瘤治疗过程中, 至少会接受一次放射治疗。近年来, 随着计算机、影像技术的进展, 放射治疗的设备和技术有了突破性的进展, 从光子刀、质子刀、赛博刀、和断层放疗到三维适形、调强和影像引导的放射治疗等新技术的应用, 使放射治疗在多年追寻的治疗目标中得到长足的进步, 但临床面临的难题仍是多重的。

为了在临床治疗中做到在最大限度的提高肿瘤控制率的同时, 最大限度的减低治疗毒性, 除了充分利用放疗自身的技术进展外, 肿瘤综合治疗成为重要选择。在临床实践中, 放疗和化疗多种不同方式的联合应用, 使患者得到了明显的局控提高和生存优势。但由于常规化疗药物的毒性反应和非特异性杀伤, 使治疗副反应的增加随之不可避免的出现, 在一定程度上限制了两种技术手段的进一步结合。

分子靶向药物的研究是当今生命科学中最富挑战性和意义重大的领域。分子靶向药物研究以一些与肿瘤细胞分化增殖相关的细胞信号转导通路的关键酶作为药物筛选靶点, 发掘出选择性作用于特定单个或多个靶点的高效、低毒、特异性强的新型抗癌药物, 开辟了肿瘤治疗的新时代。

肿瘤分子靶向治疗是指借助于各种对肿瘤细胞有选择性亲和作用的物质, 将治疗制剂和药物效应限定在特定的靶细胞、组织或器官内, 而不损伤正常组织细胞的功能, 从而达到抑制肿瘤生长、转移的效果。分子靶向药物治疗则是利用瘤细胞与正常细胞之间分子生物学上的差异, 包括基因、酶、信号转导、细胞周期、细胞融合、吞饮及代谢上的不同特性, 将抗癌药定位到靶细胞的生物大分子或小分子上, 抑制肿瘤细胞的生长增殖, 直至死亡。它不仅增强了抗癌治疗的特异性和选择性, 发挥更强的抗癌作用, 而且避免了一般化疗药物的毒副作用和耐药性^[1]。因此分子靶向药物治疗成为肿瘤生物治疗中的一个新进展, 同时也引起包括放射治疗在内的肿瘤治疗界的极大关注。

近年来的研究资料表明: 在分子靶向治疗得到快速发展的基础上, 分子靶向药物治疗和放射治疗这一传统治疗手段联合应用的尝试, 在临床也取得了良好的疗效, 证实了分子靶向药物与放疗联合对肿瘤治疗具有明显的协同杀伤作用^[2]。研究并对其联合应用的作用机制进行了初步探讨。

1 放疗与表皮生长因子受体通路阻断剂

表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)是一种细胞膜表面的糖蛋白受体, 具有酪氨酸激酶活性参与细胞增殖分化、肿瘤生长、转移、血管生成及凋亡抑制等, 并增加放射抗拒性。EGFR配体(包括EGF和TGF- α 等)与受体结合后, 酪氨酸自身磷酸化, 从而启动该信号通路引起一系列分子级联反应, 导致细胞增殖分化、肿瘤生长、转移、血管生成及凋亡抑制等, 并增加放射抗拒性^[3]。研究发现头颈肿瘤、膀胱癌、肾癌等多种实体瘤中均有EGFR的高表达^[4-5]。针对EGFR通路的阻断剂有两类。第一类是以EGFR胞外区为靶点的单克隆抗体, 如西妥昔单抗[Cetuximab(C225)]、曲妥珠单抗(Trastuzumab)等; 第二类是针对胞内区的小分子酪氨酸激酶抑制剂, 如吉非替尼[Gefitinib(ZD 1839)]、伊马替尼[Imatinib(ST1571)]等。

1.1 西妥昔单抗(C225)是免疫球蛋白IgG1的人源化嵌合抗体, 可以阻断EGF和TGF α 与EGFR的结合。Chu等对结肠癌患者进行研究^[6], 发现使用C225治疗后有17%的患者获得PR和31%的患者获得稳定, 共有48%的病人获益。相关研究证实C225与放疗联合具有协同作用。Huang等发现C225能强烈抑制放射引起肿瘤细胞的亚致死和潜在致死损伤的修复^[3]。细胞周期分析中发现, C225联合放疗诱导细胞堆积在放射敏感的G2/M期和相对敏感的G1期, 而S期细胞的比例减少, 从而显著提高了肿瘤的放射敏感性^[3]。与单用C225或单纯放疗相比, C225与放疗联合可显著降低促血管生成因子VEGF的表达, 抑制肿瘤的血管生成。在Robert等人的I期临床研究中, 15例头颈部肿瘤患者行C225与放疗同时应用, 结果13例达到CR, 2例PR, 2年无病生存率为65%^[7]。Bonner等II期临床研究中, 424例局部晚期头颈部患者被随机分为放疗联合C225组和单纯放疗组, 结果1年肿瘤局部控制率联合组为69%, 单纯放疗组为59%; 中位生存时间分别为54个月和28个月^[8]。

作者简介: 王晓萍(1952-), 女, 河南西华人, 本科, 主任医师, 从事临床肿瘤的放射治疗工作。

1.2 吉非替尼 [Gefitinib(ZD 1839)]:选择性的EGFR胞内酪氨酸激酶抑制剂,能够抑制实体瘤生长转移。Shintani等研究显示,ZD1839与放射联合能够降低DNA修复酶DNA-PKc、Ku70和Ku86的表达^[9],抑制肿瘤细胞DNA修复能力,提高放疗敏感性^[10]。并且ZD 1839能阻止管道系统的形成,破坏细胞间连接,抑制肿瘤的血管生成,与放疗联合具有协同增效作用^[11]。

1.3 OSI-774 EGFR酪氨酸激酶拮抗剂。作为标准治疗方案无效的NSCLC的二线或三线治疗方案。OSI-774联合放疗诱导肿瘤细胞堆积在G2/M期和G1期,而S期细胞的比例减少,从而显著提高了肿瘤的放射敏感性^[12]。

2 放疗与以VEGF为靶点的抗肿瘤血管新生药物

血管生成对大多数实体瘤的生长和转移具有重要作用,抑制血管生成是控制肿瘤生长的一种重要靶向治疗方法。抗血管新生药物与放疗或化疗联合治疗已显示了较强的协同作用^[13]。VEGF(血管内皮生长因子)是最重要的促血管生成因子之一,其与肿瘤的发展及放射敏感性有密切的关系。研究^[14]显示放射治疗前先给予抗VEGF或VEGF受体蛋白抗体,再行放疗,结果发现肿瘤细胞和内皮细胞凋亡增加,而且在体内荷瘤模型试验中这种效应更加明显。肿瘤氧分压是影响肿瘤细胞对射线敏感性的最为重要的因素。Wachsberger等^[15]试验显示,在放射治疗前使用抗血管生成剂可以减少无效血管密度,增加肿瘤灌注,提高氧合状态,提高肿瘤对放射治疗的敏感性。

2.1 ZD6474(ZACTIMA) 一种VEGF受体酪氨酸激酶抑制剂。ZD6474能够抑制VEGFR(血管内皮生长因子受体)和EGFR介导的细胞内信号转导,与放疗联合具有明显的肿瘤放射增敏效果^[16]。相关实验显示ZD6474在体外抑制人脐静脉内皮细胞的增生,并导致细胞滞留于G1期,同时抑制毛细血管网的形成,增加放射敏感性。Gustafson等^[17]进行了ZD6474与放疗同步应用于头颈部鳞癌治疗的实验观察,结果证实二者同步应用的肿瘤生长延迟效应明显优于单一治疗。Shibuya等^[18]的实验显示ZD6474抑制了体外人肺腺癌NCIH441亚致死损伤的修复,ZD6474与放疗联用对肿瘤生长、转移有明显的抑制,并且肿瘤细胞的凋亡明显增加。Siemann等在人大肠癌动物模型中观察到ZD6474与放疗联用时,肿瘤生长延迟明显^[19]。

2.2 Endostatin 一种内源性抗血管生成因子,能特异性抑制血管内皮细胞增生、血管生成和肿瘤生长^[20]。Shia等^[21]研究显示Endostatin与放疗联合具有协同增效作用,肿瘤生长延迟效应明显。更可喜的是在此基础上,我国创新性地研制了重组人血管内皮抑制素—恩度(Endostar),与Endostatin相比,恩度具有2倍以上的抑瘤活性、高纯度、高产量和低成本,它的问世将促进抗血管生成靶向药物在临床的广泛应用。目前恩度用于放疗增敏的基础研究亦已展开。

2.3 SU11248、SU6668 这两种药物是广谱酪氨酸激酶抑制剂,作用于肿瘤内或其微环境中的多靶点,范围广、作用

强,已应用于人类表皮样癌A413、人肺肿瘤H460等。实验结果提示SU11248和SU6668有放射增敏作用,可以增加射线所致的血管内皮细胞损伤和凋亡。

3 放疗与其它分子靶向药物

从20世纪90年代以来,靶向治疗的研究工作不断深入。目前,全球有近80种“靶向治疗”制剂已经或正在进行临床试验,其中以肿瘤血管生成和表皮生长因子受体为靶点的药物占总数的60%。

3.1 Survivin基因 是凋亡抑制蛋白家族成员之一,具有抑制细胞凋亡和调节细胞分裂的双重作用。肿瘤的发生、发展以及对抗肿瘤治疗抵抗的原因之一是因为肿瘤细胞抗凋亡。Survivin的表达具有高度的肿瘤特异性。Survivin通过抑制细胞凋亡参与了肿瘤的发生、发展,并与放疗、化疗敏感性相关^[22]。采用核酶技术、反义核酸以及RNAi等方法阻断Survivin基因的表达则可以明显提高肿瘤细胞对放射的敏感性^[23-24]。

3.2 环氧合酶-2(COX-2) 是体内前列腺素生物合成的限速酶。在多种实体瘤如肺癌、结肠癌、乳腺癌中过表达。COX-2通过其主要的产物前列腺素2(PGE2)参与了肿瘤的发生和发展,PGE2是一种对抗放射损伤的细胞保护剂。应用COX-2抑制剂抑制PGE2合成,有助于提高肿瘤细胞的放射敏感性^[25],与放疗产生协同增效作用。Raju U等报道SC-236(COX-2抑制剂)使NFSA细胞停留在放射最敏感的G2/M期^[26],SN398(COX-2抑制剂)则使A549肺癌细胞聚集在放射相对敏感的G1期^[27]。SC-236能够抑制肿瘤细胞亚致死损伤的修复,缩短肿瘤细胞的存活时间。SC-236与放射联合应用,可使受照射的细胞在间隔4h的分次放疗中不能修复其放射损伤。另外COX-2抑制剂能够抑制肿瘤血管生成。有关研究表明,COX-2基因促进促血管生成因子如VEGF、PDGF(血小板源性生长因子)等高表达,COX-2选择性抑制剂经抑制PGE2的合成可显著抑制促血管生成因子的表达,抑制肿瘤新生血管生成,提高肿瘤放射的敏感性^[28]。Nakata等临床研究显示COX-2抑制剂能增强放疗对肿瘤患者的治疗作用^[29]。Lordick等进行的Ⅰ期临床研究表明,COX-2抑制剂与放化疗联合治疗局部晚期食管癌,安全性高,与单用某种治疗手段相比疗效增强^[30]。

临床实验结果显示:多靶点抑制剂由于其广谱性,在临床肿瘤治疗方面优于单靶点抑制剂。因此成为临床应用和药物研发的方向。同时在临床应根据循证医学资料严格选择治疗对象,即针对特定靶向治疗药物的敏感肿瘤,合理规范地使用分子靶向药物。随着对肿瘤研究的深入,一些传统的治疗药物也可能被认定为新的靶向药物。

放疗与分子靶向治疗联合已显示出特有的优势,为肿瘤治疗带来的新希望。但两者联合治疗的最佳时机,药物和照射的最佳剂量有待于进一步研究,以期获得更好的肿瘤治疗效果,提高患者的生存质量,延长患者的生命。

精确放疗技术的临床应用使放射肿瘤治疗学达到了新

的水平,与现代分子生物学进展的结合将使放射肿瘤治疗学跨入新的里程。

参考文献

- [1] N Ygren P, Sorbye H, Osterlund P, et al. Targeted drugs in metastatic colorectal cancer with special emphasis on guidelines for the use of bevacizumab and cetuximab; an acta oncological expert report [J]. *Acta Oncol*, 2005, 44 (3): 2032-2037.
- [2] Dong WK, Jessica H, Allie F, et al. Molecular strategies targeting the host component of cancer to enhance tumor response to radiation therapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biology Phys*, 2006, 64:38-46.
- [3] Huang SM, Harari PM. Modulation of radiation response after epidermal growth factor receptor blockade in squamous cell carcinomas: inhibition of damage repair cell cycle kinetics, and tumor angiogenesis[J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6:2166-2174.
- [4] Akimoto T, Hunte NR, Buchmiller L, et al. Inverse relationship between epidermal growth factor receptor expression and radiocurability of murine carcinomas [J]. *Clin Cancer Res*, 1999, 5:2884-2890.
- [5] Barker FG, Simmons ML, Chang SM, et al. EGFR overexpression and radiation response in glioblastoma multiforme[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 51:410-418.
- [6] Chu E. Cetuximab targeted therapy: a new treatment paradigm for advanced colorectal cancer [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2004, 3(4): 205-210.
- [7] Robert F, Ezekiel MP, Spencer SA, et al. Phase I study of antiepidermal growth factor receptor antibody cetuximab in combination with radiation therapy in patients with advanced head and neck cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19:3234-3243.
- [8] Bonner JA, Harari PM, Giralt JL. Cetuximab (Erbix TM) prolongs survival in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck; a phase III study of high dose radiation therapy with and without cetuximab [J]. *Pro Am Soc Clin Oncol*, 2004, 23:5507.
- [9] Shintani S, Li C, Mihara M, et al. Enhancement of tumor radioresponse by combined treatment with gefitinib (Iressa, ZD1839), an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, is accompanied by inhibition of DNA damage repair and cell growth in oral cancer[J]. *Int J Cancer*, 2003, 107: 1030-1037.
- [10] Solomon BM, Hagekyriakou J, Trivett MK, et al. EGFR blockade with ZD1839 (Iressa) potentiates the antitumor effects of single and multiple fractions of ionizing radiation in human A431 squamous cell carcinoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 55:713-723.
- [11] Huang SM, Li J, Armstront EA, et al. Modulation of radiation response and tumor-induced angiogenesis after epidermal growth factor receptor inhibition by ZD1839 (Iressa) [J]. *Cancer Res*, 2002, 62:4300-4306.
- [12] Chinnaiyan P, Huang S, Vallabhaneni G, et al. Mechanisms of enhanced radiation response following epidermal growth factor receptor signaling inhibition by erlotinib (Tarceva) [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(8): 3328-3335.
- [13] Huber PE, Bischof M, Jenne J, et al. Trimodal cancer treatment: beneficial effects of combined antiangiogenesis, radiation, and chemotherapy [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(9): 3643-3655.
- [14] Geng L, Donnelly E, McMahon G, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor receptor signaling leads to reversal of tumor resistance to radiotherapy [J]. *Cancer Res*, 2001, 61(6): 2413-2419.
- [15] Wachsberger P, Burd R, Dicker AP. Tumor response to ionizing radiation combined with antiangiogenesis or vascular targeting agents: exploring mechanisms of interaction [J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(6): 1957-1971.
- [16] Barbara F, Dan G, Cataldo B, et al. ZD6474, an inhibitor of VEGFR and EGFR tyrosine kinase activity in combination with radiotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biology Phys*, 2006, 64:33-37.
- [17] Gustafson DL, Merz AL, Zirrollo JA, et al. Impact of scheduling on combined ZD6474 and radiotherapy in head and neck tumor xenografts [J]. *Eur J Cancer*, 2004, Suppl 2: 45-46.
- [18] Shibuya K, Komaki R, Wu W, et al. Targeted therapy against VEGFR and EGFR signaling with ZD6474 enhances the therapeutic efficacy of irradiation in an orthotopic mouse model of human non-small-cell lung cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 60: S145-S146.
- [19] Siemann D, Shi W. The VEGFR2 tyrosine kinase inhibitor, ZD6474, enhances the antitumor effect of radiation [J]. *Eur J Cancer*, 2004, Suppl 2: 49.
- [20] Yokoyama Y, Ramakrishnan S. Improved biological activity of amutant endostatin containing a single amino-acid substitution [J]. *Br J Cancer*, 2004, 90 (8): 1627-1635.
- [21] Shia WY, Teschendorf C, Muzyczka N, et al. Gene therapy delivery of endostatin enhances the treatment efficacy of radiation [J]. *Radiation Oncol*, 2003, 66: 1-9.
- [22] Kami K, Doi R, Koizumi M, et al. Survivin expression is a prognostic marker in pancreatic cancer patients [J]. *Surgery*, 2004, 136 (2): 443-448.
- [23] Lu B, Mu Y, Cao C, et al. Survivin as a therapeutic target for radiation sensitization in lung cancer [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(8): 2840-2845.
- [24] Rodel F, Hoffmann J, Distel L, et al. Survivin as a radioresistance factor, and prognostic and therapeutic target for radiotherapy in rectal cancer [J]. *Cancer Res*, 2005, 65 (11): 4881-4887.
- [25] Milas L. Cyclooxygenase-2 (Cox-2) enzyme inhibitors as potential enhancers of tumour radioresponse [J]. *Semin Radiat Oncol*, 2001, 11: 290-299.
- [26] Raju U, Nakata E, Yang P, et al. In vitro enhancement of tumor cell radiosensitivity by a selective inhibitor of cyclooxygenase-2 enzyme: Mechanistic considerations [J]. *Int J Radiat*

- Oncol Biol Phys, 2002, 54: 886-894.
- [27] Pyo H, Choy H, Amorino GP, et al. A selective cyclooxygenase-2 inhibitor, SN-398, enhances the effect of radiation in vitro and in vivo preferentially on the cells that express cyclooxygenase-2[J]. Clin Cancer Res, 2001, 7: 2998-3005.
- [28] Kishi K, Petersen S, Petersen C, et al. Preferential enhancement of tumor radioresponse by a cyclooxygenase-2 inhibitor [J]. Cancer Res, 2000, 60: 1326-1331.
- [29] Nakata E, Mason KA, Hunter N, et al. Potentiation of tumor response to radiation or chemoradiation by selective cyclooxygenase-2 enzyme inhibitors[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 58(2): 369-375.
- [30] Lordick F, Von Schilling C, Bernhard H, et al. Phase I trial of irinotecan plus docetaxel in cisplatin-pretreated relapsed or refractory oesophageal cancer [J]. Br J Cancer, 2003, 89(4): 630-633.
- (收稿日期: 2008-05-20)
- (本文编辑: 潘雪飞)

非酒精性脂肪肝疾病的研究进展

李洁综述, 王坚审核

(南京军区南京总医院内分泌科, 江苏南京 210002)

[关键词] 非酒精性脂肪肝; 胰岛素抵抗; 代谢综合征

中图分类号: R575.5 文献标识码: A 文章编号: 1672-271X(2008)04-0280-03

非酒精性脂肪肝 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是一类除外酒精和其他明确的损肝因素所致的, 以弥漫性肝细胞大泡性脂肪变为主要特征的临床病理综合征。近年来, 随着肥胖和糖尿病的高发, NAFLD 的发病率逐年升高, 并被认为是隐匿性肝硬化的主要原因之一, 它包括单纯性脂肪肝 (nonalcoholic fatty liver, NAFL)、非酒精性脂肪性肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis, NASH) 以及 NASH 相关肝硬化 (fatty liver cirrhosis, FLC) 三种类型, 是仅次于病毒性肝炎的常见肝病。NAFLD 目前被认为是可以导致终末期肝病的一种疾病状态, 关于 NAFLD 的研究越来越多, 本文就 NAFLD 的最新研究进展作一综述。

1 流行病学

1999年, 西方国家系列肝活检标本中 NAFLD 检出率为 7%~9% (日本 1%~2%)。随着生活物质水平的不断提高, NAFLD 的患病率逐年增高。目前西方国家 NAFLD 的发病率在 20%~30%^[1], 而全球流行病学调查表明, NAFLD 的发病率在 17%~33%^[2], 在肥胖人群中增加到 57.5%~74%, 在儿童中的患病率为 2.6%, 在肥胖儿童中的患病率为 52.8%^[3]。肥胖、2 型糖尿病和高脂血症是 NAFLD 的重要危险因素, 如果患者既有糖尿病又有肥胖症, 那么患 NAFLD 的危险性会较单纯的糖尿病和肥胖症高很多: 在严重肥胖的糖尿病患者当中, 100% 被发现患有单纯脂肪肝, 50% 的患者有脂肪性肝炎, 19% 的患者患有肝硬化^[4]。国内的 NAFLD 为青少年转氨酶异常的首要原因, 在 30~40 岁年龄组亦为

仅次于嗜酒和丙型肝炎引起转氨酶升高的第 2、3 位原因。范建高等^[5]对 265 例 B 超和 (或) CT 诊断的脂肪肝病因分析表明, NAFLD 占 78.1%, 而酒精性脂肪肝只占 7.2%。

2 发病机制

2.1 胰岛素抵抗 大量研究证实 NAFLD 与肥胖、2 型糖尿病等代谢综合征有密切关系, 并被认为是代谢综合征在肝脏的一种病理表现^[6-8]。肥胖和糖尿病患者体内普遍存在胰岛素抵抗, 胰岛素抵抗主要通过两个途径导致脂肪在肝细胞内储积: 高胰岛素血症和高脂血症。高胰岛素血症时, 糖降解增加, 增加了脂肪酸的合成。大量游离脂肪酸 (free fatty acids, FFA) 经脂肪细胞从血液转运入肝, 而肝细胞对脂肪酸的 β -氧化受到高胰岛素血症的抑制, 结果进入肝脏的 FFA 酯化为甘油三酯 (TG) 增多^[9]。过量的游离脂肪酸 (外源性或内源性), 特别是不饱和 FFA, 在肝内积聚是 NASH 的发病激发因素^[10]。

2.2 氧化应激 还原型谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 是肝细胞内最主要的抗氧化物, 当促氧化物和抗氧化物失衡时则产生氧化应激, 促氧化物包括 CYP2E1、CYP4A、 H_2O_2 及炎性细胞因子等。临床和实验证据表明, CYP2E1 在脂肪性肝病中表达增强^[11], CYP2E1 具有很强的氧化活性, 是 ROS (reactive oxygen species, ROS) 的重要来源。ROS (活性氧) 是氧在代谢过程中形成的中间产物, 可以使细胞膜的流动性和通透性发生障碍, 引起细胞功能失调甚至破裂、死亡。高表达的 CYP2E1 在氧化基质的同时, 释放大量的 ROS 和自由基。Starkel 等^[12]实验提示氧化应激和脂质过氧化可能是 NASH 和肝纤维化的重要机制。因此氧化应激最终会启动炎症反应, 从而进一步加重肝损伤和纤维化。

2.3 炎症反应 参与肝脏疾病的致炎细胞因子很多, 主要有 TNF- α 、IL-1、IL-2、IL-18 等^[13]。TNF- α 在损肝细胞因子

作者简介: 李洁 (1979-), 女, 湖南湘潭人, 医学硕士, 医师, 从事内分泌研究。