doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.06.014

· 综述 ·

Friedreich 共济失调的治疗进展

杨家鑫,蒋莉(重庆医科大学附属儿童医院,国家儿童健康与疾病临床医学研究中心,儿童发育疾病研究教育部重点实验室,儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地,认知发育与学习记忆障碍转化医学重庆市重点实验室,重庆 400014)

[中图分类号]R725.9 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2023)06-0053-04

Progress in the Treatment of Friedreich Ataxia

Yang Jiaxin, Jiang Li (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Translational Medical Research in Cognitive Development and Learning and Memory Disorders, Chongqing* 400014, *China*)

Friedreich 共济失调(Friedreich ataxia,FRDA)是一种常染色体隐性遗传的神经退行性疾病,临床上主要表现为进行性共济失调、腱反射消失、肢体无力和构音障碍,通常伴有肥厚性心肌病、糖尿病和骨骼畸形[1]。*FXN* 是该病的致病基因,位于染色体 9q21.11 区域,*FXN* 第一个内含子中 GAA 重复扩展而致病[2]。由于该病系 1863 年被"Nikolaus Friedreich"首次发现并进行了家系报道[3],故以他的名字命名为 Friedreich ataxia。FRDA 为国外最常见的遗传性共济失调,发病率为(2~4)/100 000,人群中无症状携带者的概率为 1%~2%。近年来关于 FRDA 的发病机制及治疗的研究取得了新的进展,现就此作一综述。

1 临床表现

FRDA 患者通常在青春期(10~15 岁)起病,主要表现为步态异常,男女比例近似[3];大约有 20%的患者在 5 岁前即发病,发病年龄越早的患者疾病进展越快[4]。该病一般累及多个系统,以进行性共济失调、腱反射消失、构音障碍等神经系统症状为主要表现,还可影响心脏、骨骼、内分泌等多个系统[1]。脊柱侧弯是 FRDA 较为典型的特征,弓形足、马蹄内翻足、扁平足等足部畸形可能对 55%~90%患者的活动能力产生严重影响[5]。大多数患者在病程的 10~15 年开始需要依赖轮椅。该病一般不会造成严重的智力缺损,视力及听力受损较为少见。虽然疾病的严重程度归因于神经系统症状,但心肌病及其并发症是 FRDA 患者的主要死亡原因,平均死亡年龄 36.5(12~87)岁[6]。近 20 年来,随着基因检测技术的发展,有些非典型表现的患者也开始被识别,扩大了该病表型[4]。在这些非典型的表型中,共济失调表现通常轻微,少数患者的腱反射可保留,心肌病、糖尿病和骨骼畸形等非神经症状也并不突出[5]。

2 发病机制

FXN 位于染色体 9q21.11 区域,其第 1 个内含子的 GAA 三核酸序列重复扩展触发局部染色质的改变,包括组蛋白低乙酰化、DNA 甲基化、部分 *FXN* 沉默等,从而导致 *FXN* 的转录抑制,使患者的 *FXN* mRNA 水平降低了 70%~95%[7],无症状携带者的 *FXN* mRNA 水平降低 50%,表明蛋白表达水平与疾病严重程度相关[8]。98%的 FRDA 患者 *FXN* 的两个等位基因均有 GAA 三核酸序列重复扩展突变;极少数患者的两个等位中,只有一个为 GAA 的重复扩展,另一个出现点突变或基因缺失[9]。在 *FXN* 中,异常的等位基因突变包含 66~1 500 个 GAA 三核酸序列,而正常的 *FXN* 基因中连续的 GAA 重复序列少于 33 个,GAA 重复长度的可变性和点突变的存在使得 FRDA 患者表型较为复杂[10]。

FXN 编码的 frataxin 是一种线粒体蛋白,由 210 个氨基酸构成,主要在人体的背根神经节、脊髓、小脑齿状核、大脑皮层、心脏、胰腺、肝脏和骨骼肌中表达,与其临床表现所累及的系统高度一致。Frataxin 参与线粒体基质中铁硫簇复合物(iron-sulfur cluster,ISC)的生物合成,而 ISC 是顺乌头酸酶和线粒体呼吸复合物中的关键辅助因子,缺乏相关蛋白质,会导致线粒体 ATP 合成受阻;frataxin 还涉及铁的代谢、转运及储存,血红素的合成,细胞的凋亡及抗氧化防御机制,其中线粒体铁的蓄积会导致氧化应激及细胞损伤。由此可见,多种机制的广泛受损导致了 FRDA 功能障碍的多系统性及复杂性。

3 治疗进展

目前尚无治愈 FRDA 的特效方法,但自 1996 年 *FXN* 发现以来,对该病发病机制及治疗的研究已取得了重大进展[11]。FRDA 的分子标志是具有功能的 frataxin 蛋白表达水平较低,增加 *FXN* 的 mRNA 和/或蛋白质表达水平被认为是最直接的治疗手段[7]。此外,FRDA 携带者为不受影响的个体,其体内仅有 50%的 frataxin 表达,提

作者简介:杨家鑫(1995.03-),女,硕士,主要从事儿童神经系统疾病研究,E-mail:2013210341@stu.cqmu.edu.cn。
通信作者:蒋莉(1964.07-),女,博士,主任医师,主要从事儿童神经系统疾病研究,E-mail:604122036@163.com。

示即使 frataxin 蛋白相对少量的增加也可产生明显的疗效[8]。因此,目前 FRDA 的治疗方法主要集中在增加 frataxin 表达水平和改善 frataxin 低表达所致的线粒体功能受损和氧化应激障碍上面。在增加 frataxin 表达水平的治疗上面,除传统疗法以外,针对致病基因的治疗如合成寡核苷酸或基因疗法,是当前新兴的治疗方法研究的热点。第二类包括抗氧化剂、线粒体增强剂和铁螯合剂等在内的多种化合物,被认为可以用于改善 FRDA 的线粒体功能和氧化应激障碍。

3.1　增加 frataxin 蛋白

3.1.1　*促红细胞生成素*　促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)是组织缺氧时肾脏中产生的一种糖蛋白,可刺激骨质中红系祖细胞的增殖和分化,具有广泛的细胞保护特性和促进组织再生的能力[12],并可穿过血脑屏障,直接在神经系统中发挥保护作用[13]。Sturm B 等[14]发现在体外加入 EPO 可增加 frataxin 蛋白在淋巴细胞、心肌细胞和成纤维细胞中的表达,且给予 EPO 的肾病患者,外周血单核细胞 frataxin 水平也会增加。但 Mariotti C 等[15]和 Boesch S 等[16]在 FRDA 患者中进行的两项有关 EPO 治疗的随机双盲对照研究,治疗组与安慰剂组临床结局比较差异无统计学意义。在现有的研究中,由于 frataxin 水平的增加和临床有效的评价标准尚不一致,因此很难评估 EPO 对 FRDA 患者的潜在益处。

3.1.2　*干扰素 γ*　干扰素 γ 是一种内源性细胞因子,目前在美国被批准用于慢性肉芽肿病及恶性骨硬化病,其可参与病毒感染的免疫反应,在感染时可以协调生物中铁的重新分布[17]。在 FRDA 的细胞和小鼠模型中,干扰素 γ-1b 可以增加 frataxin mRNA 和蛋白质水平。此外,在 Seyer L 等[18]的研究中,它还改善了小鼠的协调和运动能力。在美国,有研究人员对 12 例 FRDA 儿童进行了干扰素 γ-1b 的临床试验,结局指标包括血源细胞中的 frataxin 水平和弗里德里希共济失调评定量表(Friedreich Ataxia Rating Scale, FARS)的评估,最后检测到 frataxin 的表达有微小变化[19]。意大利有学者对 9 例成年患者进行了另一项临床研究,相关 frataxin 水平或神经系统量表均未产生明显结果[20]。因此,目前干扰素 γ 治疗价值尚不清楚。

3.1.3　*反式激活转录(trans-activator transcription, TAT)*　TAT 为一种细胞渗透性融合蛋白,可以外源性的将合成的 frataxin 蛋白直接运送到线粒体中,因此可以产生足够的 frataxin 来维持线粒体功能[21]。有人研究注射 TAT-frataxin 的小鼠比未经治疗的小鼠寿命延长 53%,并且可以改善心脏功能、增加心率、生长速度和心输出量;经治疗的小鼠心脏顺乌头酸酶水平升高,证明铁硫依赖性蛋白的调节作用得到改善[21]。但由于物种之间存在差异,该方法在人体试验中仍需进一步优化。

3.2　基因疗法

鉴于 FRDA 系常染色体隐性遗传疾病,基因疗法旨在替代有缺陷的 *FXN*,为 FRDA 患者最有希望的治疗方法。如利用病毒载体将 *FXN* 引入宿主细胞,进而通过宿主细胞 DNA 的自身复制和蛋白质合成机制,增加 frataxin 蛋白表达水平;或直接通过基因编辑逆转 GAA 重复扩展导致的转录阻滞。

3.2.1　*FXN 替代治疗*　纳米颗粒:最近有文献提出,合成脂质的纳米颗粒可作为无病毒系统传递 *FXN* mRNA,它具有克服病毒传递系统中某些免疫学限制的潜力[7]。鞘内注射纳米颗粒携带的 *FXN* mRNA 到成年小鼠的脊髓中后,纳米颗粒可以穿透血脑屏障,并且在背根神经节中检测到了 frataxin 蛋白[22]。此方法有利于明确 frataxin 蛋白在体内的异位表达是否有益于疾病治疗,为进一步研究合适的剂量和给药方案提出基础。腺相关病毒(adeno-associated virus, AAV):Piguet F 等[23]和 Nabhan J F 等[24]分别选用两种不同的 FRDA 小鼠模型,在模型小鼠发生心脏或神经功能障碍后,给予携带 *FXN* 的 AAV,结果均发现模型小鼠炎症的功能障碍分别受到抑制或逆转。与典型的 FRDA 小鼠模型相比,AAV9-frataxin 治疗小鼠 frataxin 蛋白表达水平增加、心脏肥大发生率减少、寿命延长。同时发现,frataxin 蛋白在小鼠中的过度表达并无显著毒性,如果可以克服基因传递中过度替换的潜在风险,相信不久可以为 AAV 在治疗 FRDA 患者提供重要依据。

3.2.2　*增加 FXN 表达*　正在兴起的基因组编辑、寡核苷酸(oligonucleotide, ODN)以及合成转录因子(例如 Syn-TEF1)均是为了减轻 GAA 序列重复扩展导致的 DNA-DNA/DNA-RNA(R 环)增加的转录阻滞,可能在该病的基因分子水平上实现治疗性的干预[7]。无论是通过基因编辑完全去除 GAA 序列的重复扩展、还是采用 GAA 特异性 ODN 防止 R 环形成或通过选择性靶向表达因子(如靶向 GAA 的 Syn-TEF1)来增强 *FXN* 的转录,都是目前关注的直接针对 FRDA 的分子缺陷的主要疗法[7]。尽管,基因组编辑和合成转录因子治疗尚需进一步的临床研究,但 ODN 成功治疗脊髓肌萎缩和 Duchenne 肌营养不良症[25]的结果表明,针对性的 ODN 干预以提高 FRDA 患者的 frataxin 水平指日可待。

3.3　改善 FRDA 线粒体功能和氧化应激

3.3.1　*抗氧化剂*　氧化应激和自由基水平的增加是与多种病理相关的重要标志,包括阿尔茨海默病、癌症和糖尿病等。FRDA 是该机制的一个极好的范例,frataxin 蛋白涉及铁的代谢、转运及储存,其中线粒体铁的蓄积会导致氧化应激及细胞损伤,从而导致疾病的发生。艾地苯醌和辅酶 Q_{10} 是小分子抗氧化剂,具有相似的结构,在体外具有细胞保护特性[26]。已有多项艾地苯醌和辅酶 Q_{10} 治疗 FRDA 的临床试验,临床评估发现这两种抗氧化剂对改善患者心脏和神经功能的预后并无明显的治疗益处。然而,鉴于此类药物不良反应少、相对廉价、目前尚无绝对有效的药物,该类药物已成为许多 FRDA 患者的常规用药。乙酰左旋肉碱(acetyl-L-carnitine, ALCAR)是目前在研的另外一种抗氧化剂,是细胞内脂肪酸转运蛋白 L-肉碱的衍生物。两项独立进行 1 年的

临床研究报告结果表明,该药使用方便,受试者对 ALCAR 均有良好的耐受性,对于神经功能改善的疗效介于无效到轻微之间[7]。为此,尚需要进行较大样本、长期的临床研究,以更加明确 ALCAR 对 FRDA 患者的疗效。

3.3.2 铁螯合剂 如前所述,frataxin 蛋白表达缺陷所致的线粒体功能障碍,可引起铁的代谢、转运及储存障碍,因此,FRDA 在某些方面被视为细胞内铁分布异常的疾病。线粒体内过量的铁沉积可引起氧化应激和细胞损伤,升高发病率和病死率增加。通过螯合的方式去除多余的铁,减少氧化应激,一直是 FRDA 的长期治疗目标[27]。去铁酮是一种口服铁螯合剂,它具有穿越细胞屏障和血脑屏障重新分布线粒体内铁的能力。有研究显示,低浓度的去铁酮可刺激 *FXN* 的表达,但是较高的浓度则会降低 *FXN* 表达水平并抑制细胞增殖,提示在 FRDA 中的应用及其药物的有效浓度仍需进一步研究[28]。

3.3.3 奥美洛酮(omaveloxolon,RTA-408) NF-E2-related factor(NRF2)是一种转录因子,调节抗氧化反应元件(antioxidant response element,ARE)靶基因的表达。在典型的 FRDA 细胞及动物模型中证实 NRF2 的水平下调是该病抗氧化能力降低或缺陷的基础[29]。由于 NRF2 的水平受到泛素介导降解的严格调控,因此阻断泛素介导的降解来稳定 NRF2,可减轻 FRDA 中氧化应激。奥美洛酮(omaveloxolone,RTA-408)是一种合成的三萜类化合物,可以抑制 NRF2 泛素化,并保护从 FRDA 动物模型分离的神经元或 FRDA 患者的皮肤成纤维细胞免受施加的氧化应激[30]。目前正在招募 FRDA 的成人和儿童患者进行Ⅱ期临床研究,以评估安全性、药效学和疗效[7]。

3.3.4 氘代亚油酸乙酯(deuterated ethyl linoleate,RT001) RT001 作为一种干预措施,氘代多不饱和脂肪酸(deuterated polyunsaturated fatty acid,dPUFAs)可以抵消 FRDA 中氧化应激障碍对下游影响。FRDA 细胞的线粒体中 frataxin 水平降低会导致铁代谢失衡,在氧化应激升高的环境中,游离铁可触发和传播膜脂质的氧化[30]。dPUFA 对过氧化具有抵抗性,加入线粒体膜中可以减轻 FRDA 细胞中氧化应激的影响,并提高整体线粒体的适应性。RT001 是一种 dPUFA,新近成人 FRDA 的Ⅰ/Ⅱ期双盲、随机对照临床试验[31]发现 RT001 具有良好的安全性和耐受性受,对心肺运动功能改善也有益。尚需更长时间和大规模的临床试验明确 RT001 缓解 FRDA 相关的症状的有效性。

3 展望

FRDA 是常染色体隐性遗传的神经退行性疾病,涉及多个系统的病变。自 1996 年其致病基因 *FXN* 被发现以来,关于该病的临床特征、发病机制和治疗手段有了很大研究进展。尽管目前尚无治愈和批准的药物,但关于该病的多项临床试验正在进行中。今后 frataxin 表达的方法会更多,基因疗法仍然 FRDA 最有潜力的治疗方法,可为 FRDA 患者疾病逆转提供帮助。

参考文献:

[1] DELATYCKI M B, CORBEN L A. Clinical features of friedreich ataxia [J]. J Child Neurol, 2012, 27(9): 1133-1137.

[2] MARING J R, CROARKIN E. Presentation and progression of Friedreich ataxia and implications for physical therapist examination [J]. Phys Ther, 2007, 87(12): 1687-1696.

[3] SCHULZ J B, PANDOLFO M. 150 years of Friedreich ataxia: from its discovery to therapy [J]. J Neurochem, 2013, 126: 1-3.

[4] EVANS-GALEA M V, PÉBAY A, DOTTORI M, et al. Cell and gene therapy for Friedreich ataxia: progress to date [J]. Hum Gene Ther, 2014, 25(8): 684-693.

[5] PEDROSO J L, BRAGA-NETO P, RICARTE I F, et al. Clinical spectrum of early onset cerebellar ataxia with retained tendon reflexes: an autosomal recessive ataxia not to be missed [J]. Arq Neuropsiquiatr, 2013, 71(6): 345-348.

[6] TSOU A Y, PAULSEN E K, LAGEDROST S J, et al. Mortality in Friedreich ataxia [J]. J Neurol Sci, 2011, 307(1-2): 46-49.

[7] ZHANG S Y, NAPIERALA M, NAPIERALA J S. Therapeutic prospects for Friedreich's ataxia [J]. Trends Pharmacol Sci, 2019, 40(4): 229-233.

[8] BÜRK K. Friedreich ataxia: current status and future prospects [J]. Cerebellum & ataxias, 2017, 4(1): 4.

[9] PANDOLFO M, PASTORE A. The pathogenesis of Friedreich ataxia and the structure and function of frataxin [J]. J Neurol, 2009, 256(1): 9-17.

[10] CLAY A, HEARLE P, SCHADT K, et al. New developments in pharmacotherapy for Friedreich ataxia [J]. Expert Opin Pharmacother, 2019, 20(15): 1855-1867.

[11] DELATYCKI M B, BIDICHANDANI S I. Friedreich ataxia-pathogenesis and implications for therapies [J]. Neurobiol Dis, 2019, 132: 7.

[12] CHATEAUVIEUX S, GRIGORAKAKI C, MORCEAU F, et al. Erythropoietin, erythropoiesis and beyond [J]. Biochem Pharmacol, 2011, 82(10): 1291-1303.

[13] MILLER J L, CHURCH T J, LEONOUDAKIS D, et al. Discovery and characterization of nonpeptidyl agonists of the tissue-protective erythropoietin receptor [J]. Mol Pharmacol, 2015, 88(2): 357-367.

[14] STURM B, STUPPHANN D, KAUN C, et al. Recombinant human erythropoietin: effects on frataxin expression in vitro [J]. Eur J Clin Invest, 2005, 35(11): 711-717.

[15] MARIOTTI C, FANCELLU R, CALDARAZZO S, et al. Erythropoietin in Friedreich ataxia: no effect on frataxin in a randomized controlled trial [J]. Mov Disord, 2012, 27(3): 446-449.

[16] BOESCH S, NACHBAUER W, MARIOTTI C, et al. Safety and Tolerability of carbamylated erythropoietin in Friedreich's ataxia [J]. Mov Disord, 2014, 29(7): 935-939.

[17] BRITTI E, DELASPRE F, FELDMAN A, et al. Frataxin-deficient neurons and mice models of Friedreich ataxia are improved by TAT-MTScs-FXN treatment [J]. J Cell Mol Med, 2018, 22(2): 834-848.

[18] SEYER L, GREELEY N, FOERSTER D, et al. Open-label pilot study of interferon gamma-1b in Friedreich ataxia [J]. Acta Neurol Scand, 2015, 132(1): 7-15.

[19] TOMASSINI B, ARCURI G, FORTUNI S, et al. Interferon gamma upregulates frataxin and corrects the functional deficits in a Friedreich ataxia model [J]. Hum Mol Genet, 2012, 21(13): 2855-2861.
[20] MARCOTULLI C, FORTUNI S, ARCURI G, et al. GIFT-1, a phase Ⅱa clinical trial to test the safety and efficacy of IFN gamma administration in FRDA patients [J]. Neurol Sci, 2016, 37(3): 361-364.
[21] VYAS P M, TOMAMICHEL W J, PRIDE P M, et al. A TAT-Frataxin fusion protein increases lifespan and cardiac function in a conditional Friedreich's ataxia mouse model [J]. Hum Mol Genet, 2012, 21(6): 1230-1247.
[22] SHAN Y X, SCHOENFELD R A, HAYASHI G, et al. Frataxin deficiency leads to defects in expression of antioxidants and Nrf2 expression in dorsal root ganglia of the Friedreich's ataxia YG8R mouse model [J]. Antioxidants & Redox Signaling, 2013, 19(13): 1481-1493.
[23] PIGUET F, DE MONTIGNY C, VAUCAMPS N, et al. Rapid and complete reversal of sensory ataxia by gene therapy in a novel model of Friedreich ataxia [J]. Mol Ther, 2018, 26(8): 1940-1952.
[24] NABHAN J F, WOOD K M, RAO V P, et al. Intrathecal delivery of frataxin mRNA encapsulated in lipid nanoparticles to dorsal root ganglia as a potential therapeutic for Friedreich's ataxia [J]. Sci Rep, 2016, 6: 10.
[25] SHEN X L, COREY D R. Chemistry, mechanism and clinical status of antisense oligonucleotides and duplex RNAs [J]. Nucleic Acids Res, 2018, 46(4): 1584-1600.
[26] INDELICATO E, BOSCH S. Emerging therapeutics for the treatment of Friedreich's ataxia [J]. Expert opinion on orphan drugs, 2018, 6(1): 57-67.
[27] KAKHLON O, MANNING H, BREUER W, et al. Cell functions impaired by frataxin deficiency are restored by drug-mediated iron relocation [J]. Blood, 2008, 112(13): 5219-5227.
[28] STRAWSER C, SCHADT K, HAUSER L, et al. Pharmacological therapeutics in Friedreich ataxia: the present state [J]. Expert Rev Neurother, 2017, 17(9): 895-907.
[29] ABETI R, BACCARO A, ESTERAS N, et al. Novel Nrf2-inducer prevents mitochondrial defects and oxidative stress in Friedreich's ataxia models [J]. Front Cell Neurosci, 2018, 12: 10.
[30] COTTICELLI M G, CRABBE A M, WILSON R B, et al. Insights into the role of oxidative stress in the pathology of Friedreich ataxia using peroxidation resistant polyunsaturated fatty acids [J]. Redox biology, 2013, 1(1): 398-404.
[31] ZESIEWICZ T, HEERINCKX F, DE JAGER R, et al. Randomized, clinical trial of RT001: early signals of efficacy in Friedreich's ataxia [J]. Mov Disord, 2018, 33(6): 1000-1005.

（编辑：曾敏莉）
（收稿日期：2020-11-03 修回日期：2021-03-05）

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.06.015

· 综述 ·

芳香化酶抑制剂治疗青春期矮身材疗效及安全性研究进展

王冬妮，武苏，刘倩琦（南京医科大学附属儿童医院，南京 210008）

[中图分类号]R725.8 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2023)06-0056-05

Progress of Efficacy and Safety of Aromatase Inhibitor in the Treatment of Adolescent Short Stature

Wang Dongni, Wu Su, Liu Qianqi (*Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing* 210008, *China*)

矮身材患儿越早进行治疗且治疗持续时间越长，越有利于改善患儿的终身高（final adult height，FAH）[1-2]。但临床上常遇到错过最佳治疗时期的青春期矮小患儿，他们就诊时骨龄较大，骨骺接近闭合，生长潜力小，此时开始单用重组人生长激素（recombinant human growth hormone，rhGH）或联合促性腺激素释放激素类似物（gonadotropin releasing hormone analogs，GnRHa）干预疗效不佳。因此，急需探寻更安全、有效的治疗方案。芳香化酶抑制剂（aromatase inhibitor，AI）具有促线性生长作用，且不会抑制男性患儿的性发育[3]，近年来成为青春期矮小治疗领域的热点，但关于其治疗收益与风险的争论一直存在。本文总结近年来国内外 AI 用于青春期矮身材的研究，主要从疗效和安全性两方面进行阐述，旨在为临床用药提供参考。

1 AI 概述

芳香化酶由 *CYP19A1* 编码，是细胞色素 P450 家族的一种复合酶，位于产生雌激素细胞的内质网上，广泛存在于各种组织和细胞中，是催化雄激素（主要是睾酮和雄烯二酮）转化为雌激素（主要是雌酮和雌二醇）的限

作者简介：王冬妮（1994.12-），女，硕士，医师，主要从事儿童保健、儿童内分泌疾病研究，E-mail：575294675@qq.com。
通信作者：刘倩琦（1972.11-），女，博士，主任医师，主要从事儿童保健、儿童内分泌疾病研究，E-mail：18951769617@163.com。