

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2003240

论著·病例分析

66日龄婴儿发现多发皮下结节1月余

郭丹丹¹ 刘小凤² 段元冬³

(中南大学湘雅医院 1. 儿科; 2. 营养科; 3. 预防保健中心, 湖南长沙 410008)

1 病例介绍

(1) 病史: 患儿, 男, 66 d, 因发现皮下结节 46 d, 腹胀 10 d 就诊。患儿生后 20 d 家属洗澡时发现其双腋下结节, 左右各 1 个, 大小约 2 cm × 1 cm, 质软, 活动度差, 局部无红肿及破溃, 皮温不高, 触之无明显疼痛感, 双侧基本对称; 伴轻微溢奶, 无发热、皮疹、关节活动障碍等, 无咳嗽、腹泻、腹胀、吵闹不安等不适。至当地医院住院治疗, 予静脉输注头孢类抗生素(具体不详) 1 周, 皮下结节未见好转, 自行出院。出院后未予特殊治疗, 皮下结节逐渐增多, 双颈部、面颊部、双脚背、双腋下等处均有, 大小约 (0.5~1 cm) × 1 cm, 性质基本同前。10 d 前患儿出现腹胀, 无呕吐, 与进食及排便无明显关联。自发病以来, 患儿精神及睡眠可, 纯母乳喂养, 吸吮有力, 1~3 h 进食 1 次, 大小便正常, 生后体重增长 1.25 kg。

(2) 既往史、个人史及家族史: 患儿系第 2 胎第 2 产, 足月顺产, 出生体重 2.75 kg, 身长 47 cm, 无窒息史, 出生时已接种卡介苗及乙肝疫苗; 7 日龄时因病理性黄疸在当地医院予蓝光治疗 2 d 后好转。父母非近亲结婚, 家族中无肝炎、结核等传染病史, 无特殊遗传疾病史。母孕期规律产检, 无异常。有一 5 岁哥哥, 身体健康。

(3) 入院体检: T 36.8 °C, P 136 次/min, R 36 次/min, 身长 51 cm (<P₃), 体重 4 kg (<P₃), 呈肌肉发达样外貌, 营养发育差, 全身皮肤干燥, 皮下脂肪菲薄(上臂皮下脂肪 <1 mm), 全身皮肤无皮疹及出血点, 未见牛奶咖啡斑, 全身浅表

可触及多个皮下结节, 以双颈部、面颊部、双腋下、双脚背处明显, 双侧基本对称, 较大者(双腋下)约 2 cm × 3 cm, 质软, 活动度差, 表面皮温正常, 局部无破溃、出血等, 结节处无触痛且未触及明显波动感。头颅、五官无畸形, 头围 38 cm, 前囟 1.5 cm × 1.5 cm, 平软, 唇红, 心肺听诊无异常。腹部膨隆, 软, 无压痛及反跳痛, 肝肋下 4 cm, 质中, 边缘钝, 无压痛, 脾肋下未扪及。骶尾部未见隐窝。四肢肌张力稍高, 活动度可。

(4) 实验室检查: 血常规示 WBC $3.5 \times 10^9/L$ (参考值 $3.5 \times 10^9/L \sim 9.5 \times 10^9/L$), PLT $351 \times 10^9/L$ (参考值 $125 \times 10^9/L \sim 350 \times 10^9/L$), HGB 95 g/L (参考值 170~200 g/L)。尿常规示尿糖(++)。血脂示三酰甘油(TG) 9.27 mmol/L (参考值 <1.70 mmol/L), 高密度脂蛋白(HDL) 0.35 mmol/L (参考值 1.04~1.55 mmol/L), 胆固醇及低密度脂蛋白(LDL) 正常。空腹血糖 16.99 mmol/L (参考值 3.90~6.10 mmol/L)。C 肽(空腹) 20.75 ng/mL (参考值 1.1~4.4 ng/mL), 糖化血红蛋白 6.3% (参考值 4.0%~6.1%)。大便常规、肝肾功能、心肌酶、电解质、凝血功能、C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)、抗 O 抗体(ASO)、结核抗体、结核感染 T 细胞斑点试验(T-SPOT)、免疫全套、狼疮全套、抗核抗体谱、梅毒抗体、乙肝抗体、艾滋病抗体、甲状腺功能、抗甲状腺球蛋白及甲状腺过氧化物酶抗体正常。体表彩超示全身多发软组织肿大影像, 其中颈部较大者为左侧 10 mm × 4 mm、右侧 12 mm × 5 mm, 腋窝较大者为左侧 13 mm × 6 mm、右侧 13 mm × 6 mm, 腹股沟较大者为左侧 10 mm × 3 mm、右侧 9 mm × 4 mm。胸腹部 CT 平

[收稿日期] 2020-03-23; [接受日期] 2020-06-09

[作者简介] 郭丹丹, 女, 硕士, 住院医师。

[通信作者] 段元冬, 女, 副主任医师。Email: 13787310096@139.com。

扫增强示双肺多发斑片状密度增高影,边缘模糊,颈部多发增大结节(较大者11 mm×6 mm)、双腋窝多发增大结节(较大者13 mm×7 mm),肝大并密度弥漫性减低。全身MRI平扫增强示颈部及双肩部小结节灶影:脂肪代谢异常可能;全身皮下脂肪组织少;颅脑平扫增强未见异常。肿块活检(右侧腹股沟结节)示可见淋巴细胞浸润,送检组织未见明确恶性依据。心电图、甲状腺彩超无异常。

2 诊断思维

病例特点:(1)66 d男性婴儿,新生儿期起病,慢性、隐匿性、进展性病程。(2)以皮下结节起病,结节逐渐增多,对称性分布,无发热、皮疹、关节活动障碍等,食欲及大小便正常。(3)体检可见患儿呈肌肉发达样外貌,体格发育落后,肝大。(4)无明显感染依据,WBC、CRP、ESR基本正常,头孢类抗生素抗感染治疗无效。(5)实验室检查提示高三酰甘油血症,胰岛素抵抗型糖尿病;B超及CT示肝大,弥漫性密度减低,提示脂肪变可能;全身MRI提示全身皮下脂肪组织极度减少。

新生儿期起病的多发皮下结节,合并高三酰甘油血症及糖尿病,诊断从以下两个方面着手:

(1)肿瘤性疾病:该患儿体格发育明显落后,同时合并脂肪代谢及糖代谢通路异常,故主要考虑影响下丘脑-垂体-内分泌轴的肿瘤性疾病,如颅咽管瘤、甲状腺肿瘤、无功能胰岛素瘤、胰高血糖素瘤等。患儿入院后甲状腺彩超、颅脑影像学、胸腹部CT检查等并未见占位性病变,结节组织活检病理学也未找到肿瘤相关依据,故不支持。

(2)先天代谢性疾病:新生儿期起病,严重的高TG及低HDL,胰岛素抵抗型糖尿病,提示存在脂质代谢和碳水化合物代谢异常。人体的三大营养物质代谢相互影响,原则上始发于糖代谢的障碍也可以引起脂质代谢异常,脂质代谢障碍可以导致糖代谢障碍。新生儿糖尿病(neonatal diabetes mellitus, NDM)为一种罕见疾病,其发病率为1/300 000~1/500 000^[1],可分为暂时性新生儿糖尿病(transient neonatal diabetes mellitus, TNDM)和永久性新生儿糖尿病(permanent neonatal diabetes mellitus, PNDM)。NDM临床表现多为宫内发育迟

缓、喂养困难、皮下脂肪减少或消失、精神反应差等,部分严重病例可合并肌张力障碍、癫痫、智力障碍、酮症酸中毒、骨发育不良等;实验室检查提示血糖水平增高,胰岛素及C肽水平正常或降低,约70%~80%病例的分子生物学检测可见致病性单基因突变^[2-3]。本例患儿出生情况尚可,未见宫内发育迟缓,生后食欲尚可,无明显神经系统受累表现,且C肽水平明显增高,不支持NDM诊断。当体内脂质合成障碍或脂肪细胞不能有效储存脂滴,肝脏细胞脂质浸润,肝脏细胞内TG异常增高,通过分解代谢、糖异生等继发血糖增高。先天性全身性脂肪代谢障碍(congenital generalized lipodystrophy, CGL)可分为原发性和继发性两大类。继发性CGL是指在某些基础疾病上出现的脂肪萎缩和血糖升高,通常在生后有正常的脂肪组织,至青春期逐渐出现脂肪萎缩,本例患儿新生儿期起病,未发现存在基础疾病的依据,故不支持。另需注意特殊代谢综合征如新生儿早衰综合征等,可有皮下脂肪严重减少,但一般出生时基本正常,随后出现早老样外貌且一般无明显代谢障碍,与本例患儿不符。糖原累积病(glycogen storage disease, GSD)可在新生儿期发病,以糖原在心、肝、肾、肌肉等组织累积为主要特征,可有皮下结节、高三酰甘油血症、肝脂肪变性等,但空腹血糖降低,与本例患儿多次血糖明显增高不相符。

综上,考虑该患儿诊断为原发性CGL可能性大。原发性CGL为单基因遗传病,其突出临床表现为脂肪组织分布异常或消失、早发性胰岛素抵抗型糖尿病、高三酰甘油血症及肝脂肪变性等,这些与本例相符,其确诊有赖于基因学检查进一步明确。

3 进一步检查

征得监护人知情同意,采集患儿及其父母外周静脉血各3 mL,EDTA抗凝,送北京信诺百世医学检验所行全外显子组测序并对变异位点进行Sanger测序验证。结果发现患儿9号染色体上AGPAT2基因存在c.646A>T纯合突变,分别来自于父亲和母亲(图1)。根据美国医学遗传学与基因组学学会(ACMG)修订的序列变异解读标准

和指南^[4]对该变异进行致病性分析。该变异为已知无义变异，会导致蛋白多肽链合成提前终止；ExAC数据库(<https://gnomad.broadinstitute.org/>)收录其频率为0.0005，千人数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/tools/1000genomes/>)收录其在

正常人群中的突变频率为0.0020，为低频变异；OMIM数据库(<https://omim.org>)已有该位点关联CGL 1型(CGL1)的致病性报道^[5]。因此，根据临床及基因检测结果，本例患儿诊断为CGL1。

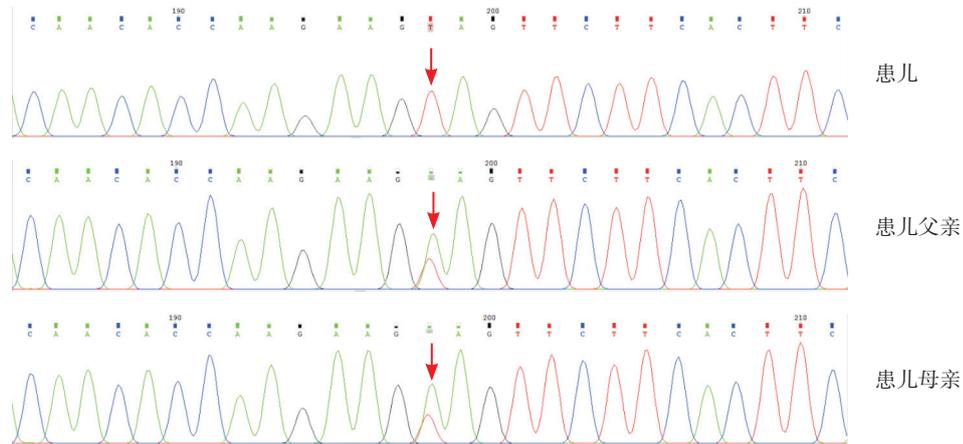


图1 患儿及其父母 *AGPAT2* 基因 Sanger 测序图
该突变的携带者。箭头所示为突变位点。

患儿 *AGPAT2* 基因存在 c.646A>T 的纯合突变，其父母均为

4 临床经过

入院后患儿多次血糖明显增高，予胰岛素静脉及皮下注射，因患儿皮下脂肪菲薄，胰岛素皮下注射耐受性差，且非1型糖尿病，逐步减停胰岛素改用二甲双胍口服，同时喂养方面改用含中链脂肪酸比例高的配方奶，血糖维持稳定，体重增加（住院20 d增至5.3 kg）。出院1个月后门门诊复诊，体重增至6.4 kg，TG下降至6.21 mmol/L，血糖监测正常，皮下结节无明显变化。

5 诊断及诊断依据

诊断：CGL1。诊断依据：（1）新生儿期起病的体脂消失、脂肪重分布呈肌肉发达样外观；（2）实验室检查提示胰岛素抵抗型糖尿病、高三酰甘油血症，全身MRI示全身皮下脂肪基本消失；（3）患儿 *AGPAT2* 基因存在已知致病性纯合突变 c.646A>T，其父母均为该突变的携带者，符合常染色体隐性遗传；（4）经改含中链脂肪酸比例高的配方奶及二甲双胍治疗后病情好转。

6 讨论

CGL是一种极为罕见的常染色体隐性遗传性疾病，又称 Berardinelli-Seip 综合征，其发病率约为1/1 000万，目前全世界大约已报道500例^[6-8]。一项长达27年的多中心随访研究发现，CGL的发病年龄为21.3 ± 13.7岁，国内报道的最小起病年龄为1个月^[9]，本例患儿为目前国内报道的起病年龄最小（20 d）的病例。CGL典型外貌可表现为黑棘皮症、肢端肥大、面部脂肪萎缩、下颌突出、皮肤静脉曲张及肌肉过度肥大等，实验室检查可见脂肪组织缺乏或分布异常、早发性胰岛素抵抗型糖尿病、高三酰甘油血症、非酒精性肝脂肪变性等^[6-7]。由于本病发病率极低，早期发现极为困难，且目前无直接有效的治疗手段，长远预后较差。据报道，CGL可致患者生存年限减少35.6 ± 16.6年，其主要死因为肝病（35%）、感染（35%），其他还有糖尿病心肌病损伤、急性胰腺炎、肺纤维化、终末期肾病等^[10]。

根据致病基因不同，CGL可分为4型^[11]（表1）。CGL诊断标准^[12]包括（1）主要标准：生

后全身性的代谢性脂肪消失及极度的肌肉发达。
(2) 次要标准: ①黑棘皮病; ②肢端肥大样面容; ③脐疝; ④女性阴蒂肥大及多毛症; ⑤餐后高胰岛素血症及青少年开始的糖耐量受损或糖尿病; ⑥高三酰甘油血症及高低密度脂蛋白血症; ⑦MRI发现的体内脂肪分布异常: 代谢性脂肪基

本消失, 大部分皮下、腹腔内、胸腔内、骨髓及甲状腺旁等区域脂肪基本全部消失; 结构性脂肪仍存在, 眶周、筛骨板、面颊、舌头、手掌及脚底、头皮、会阴、外阴、关节区域、硬膜外区和肾脏周膜区域脂肪存在。(3) 确诊: 依靠基因检测。

表1 CGL的分型及特征

分型	CGL1	CGL2	CGL3	CGL4
致病基因	<i>AGPAT2</i>	<i>BSCL2</i>	<i>CAVI</i>	<i>PTRF</i>
染色体定位	9q34.3	11q12.3	7q31.2	17q21.2
OMIM	608594	269700	612526	613327
相对发病率	最常见	第二常见	最少见	少见
代谢性脂肪	丢失	丢失	丢失	丢失
结构性脂肪	存在	丢失	存在	存在
心肌损害	暂未见报道	心肌肥大	暂未见报道	心肌肥大、致死性心律失常
长骨溶解	常见	偶尔	暂未见报道	暂未见报道
其他	无	无	身材矮小、低钙血症及维生素D抵抗	骨质密度减低

本例患儿由新生儿期起病, 临床表现为全身脂肪组织缺失或分布异常(皮下结节)、胰岛素抵抗型糖尿病、高三酰甘油血症、肝脂肪变性, 结合存在 *AGPAT2* 基因突变, 根据诊断标准即可诊断为 CGL1。

CGL1 由定位于 9q34.3 的 *AGPAT2* 基因突变所致。*AGPAT2* 蛋白位于内质网膜内, 其突变可中断溶血磷脂酰化磷脂酸, 使 TG 及磷脂的生物合成途径受阻, 以致脂肪组织合成障碍, 全身脂肪组织减少甚至消失^[13]。CGL1 患者中有 90% 以上为无义突变, 即外周血中检测不到 *AGPAT2* 酶活性; 4% 为无义突变 + 错义突变, 可保留极少部分酶活性; 2% 为纯合错义突变。但基因突变程度与临床表型、脂肪消失的程度并无直接关联^[7]。

CGL1 患者可见典型的脂肪组织重新分布现象, 外貌呈肌肉发达样外观, 年长者可见肢端肥大样改变(下颌骨及四肢粗大); 全身皮下、腹部及胸廓、骨髓腔内的脂肪组织消失, 而在手掌、足底、头皮下、眶周、关节间隙、外阴会阴部及肾脏周围等部位仍有脂肪组织存在。推测脂肪组织重新分布可能与 *AGPAT2* 基因缺陷而其他亚型的 *AGPAT* 酶活性增高相关, 尚需进一步证实^[11]。*AGPAT2*^{-/-} 基因敲除小鼠出现全身脂肪组织萎缩, 白色和棕色脂肪组织均受累, 同时出现严重的胰

岛素抵抗型糖尿病及肝硬化, 采用无脂肪酸饮食可降低肝脏组织中 TG 水平, 表明降低饮食中脂肪类摄入量有助于延缓脂肪性肝硬化的临床进程^[14]。

CGL1 的治疗需要儿内科(心内科、内分泌科及营养科)、儿外科及整形美容科等多学科专业人才的团队管理。目前尚缺乏根治性办法, 因其长远预后不良可能引起患者及家属的焦虑和恐慌, 因此, 适当的心理干预也是极其重要的。CGL 临床治疗主要分为两方面: 一是防治体内代谢紊乱相关的并发症; 二是整容。积极干预有助于降低致残率和病死率, 提高患者生存质量。

目前 CGL1 常规饮食推荐三大营养物质的摄入比例是碳水化合物: 脂肪酸: 蛋白质为 50%~60%: 20%~30%: 10%~20%, 不建议高热量、高热卡饮食, 尤其儿童, 因为高热量、高热卡饮食会使血 TG 水平进一步增高, 加重肝脏负担, 加快肝硬化进程。研究发现, 对 CGL1 给予推荐摄入量的热卡, 但限制脂质的摄入(<30%)及禁止摄入单糖类物质, 经过 3~6 个月的饮食控制疗法, 复测代谢物质水平均发生下降, 其中血 TG 水平下降 79.5%, LDL 下降 44%, 胰岛素下降 67.8%, 血糖下降 8.8%, 有助于改善患者预后^[15]。若无明显禁忌证, 所有 CGL1 均应加强体育锻炼以加强代谢, 但如果合并有糖尿病心肌病、心肌肥大、早

衰综合征等患者应在心内科医生指导下适当运动,若合并有肝脾大及骨溶解等患者应避免重体力及正面接触性运动。针对高三酰甘油血症的处理:一方面饮食控制,婴幼儿可采用含中链脂肪酸比例高的配方奶,青春期及以后建议低配比脂肪酸营养,同时注意加强体育锻炼。若在改善饮食结构及加强体育锻炼后TG仍高或出现脂肪性肝硬化,可考虑使用降血脂药物。对于胰岛素抵抗型糖尿病应遵照糖尿病常见处理方案,包括口服降血糖药物及胰岛素替代治疗。口服药物首选二甲双胍^[11],应尽量避免食入单糖类物质以免血糖上升太快出现高渗性昏迷等,多食入膳食纤维含量高的食物。由于CGL患者皮下脂肪菲薄,多数难以坚持皮下注射胰岛素,长程糖尿病血糖控制欠佳可发展至糖尿病视网膜病变、糖尿病肾病等,预后不良。合并高血压时,降压药物首选血管紧张素转换酶抑制剂类或血管紧张素II受体阻断剂类药物,因为此类药物对肾脏具有一定保护作用^[11]。

因CGL患儿血中瘦素水平普遍降低,近年来开展了多项针对瘦素替代治疗的研究^[16-18]。美曲普汀为人工合成的瘦素类似物,2014年2月由美国食品和药物管理局首次批准用于CGL患者的

临床治疗,对于 ≤ 40 kg的儿童推荐剂量为每日0.06 mg/kg,最大量不超过每日0.13 mg/kg^[16]。长期随访发现美曲普汀有助于改善预后,降低血TG水平(下降76%)、减轻肝硬化(肝脏酶学指标下降65%以上)、增加胰岛素敏感性(降低HbA1c水平),从而减轻CGL相关代谢并发症的严重程度,提高生命质量^[17]。且经36个月的随访显示,美曲普汀治疗CGL未见明显不良反应^[18]。因脂肪组织重新分布,大部分体表脂肪组织消失而带来的外貌改变可能导致患者心理疾病,适当的整形外科干预是必要的,如女性的乳腺填充、臀部修复、黑棘皮症处的植皮等。本例患儿经调整饮食及二甲双胍治疗后血糖稳定,血脂水平下降,是否需要加用降血脂药及其他干预等尚需进一步随访。

7 结语

新生儿期起病的皮下多发结节、体脂消失、高三酰甘油血症及胰岛素抵抗型糖尿病,应考虑CGL这一罕见疾病。尽早完善遗传学检查有助于诊断,合理营养、控制血糖及血脂、积极防治并发症等有助于改善预后。

[摘要] 患儿,男,66 d,因发现皮下结节46 d,腹胀10 d入院。患儿主要临床表现为全身脂肪组织减少,皮下结节,胰岛素抵抗型糖尿病,高三酰甘油血症,脂肪肝变性,最终确诊为先天性全身性脂肪代谢障碍1型。经改用含中链脂肪酸比例高的配方奶及先后予胰岛素注射、二甲双胍口服后病情好转。基因检测显示AGPAT2基因存在c.646A>T纯合突变,其父母均为该突变的携带者。该病例为国内报道的起病年龄最小、且以多发皮下结节为首发症状的先天性全身性脂肪代谢障碍1型患儿。

[中国当代儿科杂志, 2020, 22(8): 903-908]

[关键词] 先天性全身性脂肪代谢障碍; 脂肪萎缩; 糖尿病; 高三酰甘油血症; 新生儿

Multiple subcutaneous nodules for 46 days in an infant aged 66 days

GUO Dan-Dan, LIU Xiao-Feng, DUAN Yuan-Dong. Department of Pediatrics, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China (Duan Y-D, Email: 13787310096@139.com)

Abstract: A boy, aged 66 days, was admitted to the hospital due to subcutaneous nodules for 46 days and abdominal distension for 10 days. The main clinical manifestations were loss of adipose tissue, subcutaneous nodules, insulin-resistant diabetes, hypertriglyceridemia, and hepatic steatosis. The boy was diagnosed with congenital generalized lipodystrophy type 1 (CGL1). His condition was improved after administration of middle-chain fatty acid formula milk and insulin injection or oral metformin. Gene testing revealed a homozygous mutation, c.646A>T, in the AGPAT2 gene, and both his parents were carriers of this mutation. This case of CGL1 has the youngest age of onset ever reported in China and multiple subcutaneous nodules as the initial symptom. [Chin J Contemp Pediatr, 2020, 22(8): 903-908]

Key words: Congenital generalized lipodystrophy; Lipoatrophy; Diabetes mellitus; Hypertriglyceridemia; Neonate

[参 考 文 献]

- [1] Grulich-Henn J, Wagner V, Thon A, et al. Entities and frequency of neonatal diabetes: data from the diabetes documentation and quality management system (DPV)[J]. *Diabet Med*, 2010, 27(6): 709-712.
- [2] Lemelman MB, Letourneau L, Greeley SAW. Neonatal diabetes mellitus: an update on diagnosis and management[J]. *Clin Perinatol*, 2018, 45(1): 41-59.
- [3] Russo L, Iafusco D, Brescianini S, et al. Permanent diabetes during the first year of life: multiple gene screening in 54 patients[J]. *Diabetologia*, 2011, 54(7): 1693-1701.
- [4] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. *Genet Med*, 2015, 17(5): 405-424.
- [5] Akinci B, Onay H, Demir T, et al. Natural history of congenital generalized lipodystrophy: a nationwide study from Turkey[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(7): 2759-2767.
- [6] Lima JG, Nobrega LH, de Lima NN, et al. Clinical and laboratory data of a large series of patients with congenital generalized lipodystrophy[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2016, 8: 23.
- [7] Patni N, Garg A. Congenital generalized lipodystrophies - new insights into metabolic dysfunction[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11(9): 522-534.
- [8] Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(12): 1220-1234.
- [9] Liu Y, Li D, Ding Y, et al. Further delineation of AGPAT2 and BSCL2 related congenital generalized lipodystrophy in young infants[J]. *Eur J Med Genet*, 2019, 62(9): 103542.
- [10] Lima JG, Nobrega LHC, Lima NN, et al. Causes of death in patients with Berardinelli-Seip congenital generalized lipodystrophy[J]. *PLoS One*, 2018, 13(6): e0199052.
- [11] Hussain I, Garg A. Lipodystrophy syndromes[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2016, 45(4): 783-797.
- [12] Garg A. Lipodystrophies[J]. *Am J Med*, 2000, 108(2): 143-152.
- [13] Ceccarini G, Magno S, Pelosini C, et al. Congenital generalized lipodystrophy (Berardinelli-Seip syndrome) type 1: description of novel AGPAT2 homozygous variants showing the highly heterogeneous presentation of the disease[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 39.
- [14] Cautivo KM, Lizama CO, Tapia PJ, et al. AGPAT2 is essential for postnatal development and maintenance of white and brown adipose tissue[J]. *Mol Metab*, 2016, 5(7): 491-505.
- [15] Papendieck L, Araujo MB. Clinical outcome in a series of pediatric patients with congenital generalized lipodystrophies treated with dietary therapy[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2018, 31(1): 77-83.
- [16] Tchang BG, Shukla AP, Aronne LJ. Metreleptin and generalized lipodystrophy and evolving therapeutic perspectives[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2015, 15(7): 1061-1075.
- [17] Araujo-Vilar D, Sánchez-Iglesias S, Guillín-Amarelle C, et al. Recombinant human leptin treatment in genetic lipodystrophic syndromes: the long-term Spanish experience[J]. *Endocrine*, 2015, 49(1): 139-147.
- [18] Brown RJ, Oral EA, Cochran E, et al. Long-term effectiveness and safety of metreleptin in the treatment of patients with generalized lipodystrophy[J]. *Endocrine*, 2018, 60(3): 479-489.

(本文编辑: 王颖)