论著

文章编号:1000-5404(2013)07-0622-05

基于准静态平面流场的新型皮肤组织工程灌注式生物反应室设计与初步模拟

王 洋[1],蔡伟华[2],伍津津[1],唐 辉[1],杨 涛[1],唐书谦[1] (400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所皮肤科,重庆市创伤愈合与组织工程研究所[1];150001 哈尔滨,哈尔滨工业大学能源科学与工程学院流体机械及工程研究所[2])

[摘要] **目的** 设计准静态平面流场的灌注式新型生物反应器,以适合组织工程皮肤的培养要求。**方法** 采用计算流体动力学(computational fluid dynamics,CFD)商业软件 FLUENT 模拟新型生物反应器中的流场及培养支架壁面上的切应力,设计出一种能够层叠、低剪切力、均匀平面流场的生物反应器。**结果** 模拟结果表明筛网状支撑物及组织工程皮肤构建物表面处的最大切应力小于 3×10^{-5} N/cm^2,且培养室中的流场是均匀的。**结论** 新型生物反应器满足准静态平面流场的要求,有可能在未来的皮肤组织工程研究和生产中广泛使用。

[关键词] 新型灌注式生物反应器;皮肤组织工程;准静态平面流场;CFD

[中图法分类号] R312; R318.08; R318.6 [文献标志码] A

Design and preliminary simulation of a new perfusion bioreactor for tissue-engineered skin based on quasi-static plane flow field

Wang Yang[1], Cai Weihua[2], Wu Jinjin[1], Tang Hui[1], Yang Tao[1], Tang Shuqian[1] ([1]Department of Dermatology, Chongqing Institute of Wound Healing and Tissue Engineering, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400042; [2]College of Energy Science and Engineering, Harbin Institute of Technology, Harbin, Heilongjiang Province, 150001, China)

[**Abstract**] **Objective** To design and prepare a novel bioreactor based on the idea of the quasi-static plane flow field for perfusion culture in order to meet the requirement for culturing engineered-skin structures (ESS). **Methods** A commercial software for computational fluid dynamics (CFD) analysis, FLUENT was used to mimic flow field and wall shear stress (WSS) in the new bioreactor. Based on this, a bioreactor with advantages of stack-up, low stress and homogeneous flat flow field was designed. **Results** The simulation results showed that the maximum WSS on mesh-like support and on the surface of tissue-engineered skin in the growth chamber was less than 3×10^{-5} N/cm^2, and the flow field in the bioreactor was uniform. The new bioreactor remedied some disadvantages in other bioreactors, such as the heterogeneous characteristics of flow, and the excess volume, *etc*. Our bioreactor met the requirement of gas-liquid interface and low stress for preparation of tissue-engineered skin. **Conclusion** Our new bioreactor satisfies the demands of quasi-static plane flow, and it may be suitable for culturing and producing the tissue-engineered skin in the future.

[**Key words**] perfusion bioreactor; tissue-engineered skin; quasi-static plane flow field; computational fluid dynamics

Supported by the National Natural Science Foundation of China (31170924). Corresponding author: Wu Jinjin, E-mail: wjjjj@163.com

组织工程与再生医学将在21世纪成为修复损坏和/或病变的组织和器官功能的最有力的方法和手段[1]。将种子细胞接种到三维的支架材料上构建成工程化的组织后,通常需要在体外进行一段时间的培养,以便细胞增生、分化和分泌细胞外基质,使其成熟后才能移植[2],生物反应器作为组织工程的关键设备,目前还处于起步阶段,虽然已在许多组织工程领域中(如软骨[3-5]、骨[6-9]、血管[10-12]、皮肤[1-2,13-14]等)有一些小型设备的研究,但还存在很多问题亟待解决,如流场不均匀、培养容量有限等;且组织类型不同,在体外所受的力学环境和营养供应存在较大差异,因此需要针对不同组织的特点来设计相应的几何结构和特定的生物反应器。皮肤位于体表,表皮的角化需与空气直接接触,这就决定了组织工程皮肤培养的特殊要

[基金项目] 国家自然科学基金(31170924)

[通信作者] 伍津津, E-mail:wjjjj@163.com

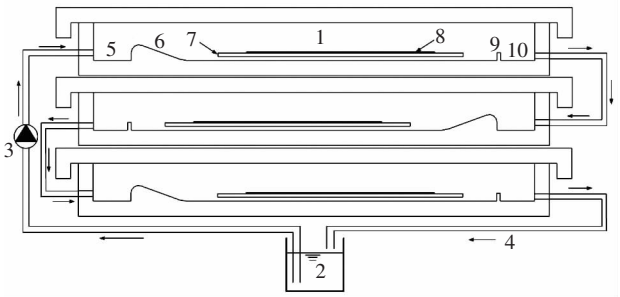
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130308.1536.001.html(2013-03-08)

求,即具有气液界面和低剪切力刺激。为了保证营养的均匀供应,还需构造出均匀的流场。在灌注条件下满足这些要求,只能是低流速下的均匀流场。因此本研究提出了"准静态平面流场是组织工程皮肤的最佳培养模式"的思想,即在组织工程皮肤培养室中构造出一种低剪切力的均匀平面流场,以满足皮肤组织培养的特殊要求,从而解决传统反应器中培养室中流场不均匀、体积过大、培养容量有限等缺陷,依此本研究设计出了一种新型生物反应器,并采用计算流体动力学(computational fluid dynamics,CFD)技术对流场及支架壁面上的切应力进行探讨。

1 材料与方法

1.1 准静态平面流场实验台设计

基于准静态平面流场的思想,本研究设计出一种新型灌注式生物反应器,其具有层叠功能,如图1所示。该反应器包括培养基瓶、蠕动泵、无菌硅胶管、缓冲槽、溢流坝、培养室和泄流沟。其工作原理是培养基通过溢流的方式来实现准静态平面流场:培养基进入缓冲槽,经高溢流坝溢流进入培养室,从而在培养室中产生较均匀的流场,然后培养基经低溢流坝溢出至泄流沟,最后培养基进入到下一层反应器中的缓冲槽。



→:培养液流动方向

1:培养室;2:培养基瓶;3:蠕动泵;4:无菌硅胶管;5:缓冲通道;6:高溢流坝;7:筛网支架;8:工程皮肤构建物;9:低溢流坝;10:泄流沟

图1 用于工程皮肤结构灌注培养的新型生物反应器系统的示意图

1.2 数值方法

CFD模拟方法的本质在于通过数值方法求解流动所满足的控制方程(即连续性方程和Navier-Stokes方程),从而获得流动参数(速度和压力)。更具体地讲,CFD核心思想是把原来在时间域及空间域上连续的物理量的场,如速度场和压力场,用一系列有限个离散点上的变量值的集合来代替(即离散化过程),通过一定的原则和方式建立起关于这些离散点上变量之间关系的代数方程组,然后求解代数方程组从而获得场变量的近似值。本研究基于CFD软件FLUENT模拟分析生物反应器中流场特性和筛网状支撑物及组织工程皮肤构建物表面处的切应力分布。

1.2.1 控制方程 由于培养基的流速很小,其最大值仅为100 mL/min。因此培养基的流动可视为不可压缩流体层流流动,其控制方程为:

连续性方程:$\nabla \cdot u = 0$ (1)

Navier-Stokes方程:$\frac{\partial u}{\partial t} + (u \cdot \nabla)u = -\frac{\nabla p}{\rho} + \upsilon \nabla^2 u$ (2)

式中:$u(x,t)$为速度矢量;p为压强;ρ为培养基的密度;υ为动力粘度。

在生物反应器中存在气液界面,也就是说在反应器中存在两相流动(这里相指的是物质的形态,如气体,称之为气相,液体,称之为液相),因此在模拟中需启动两相流模型。本研究采用VOF模型模拟气液界面的两相流动。VOF模型是基于求解1相或多相的容积比率(α_q)方程来捕捉不同相间界面的方法。对于第q相,其方程为:

$$\frac{1}{\rho_q}\left[\frac{\partial}{\partial t}(\alpha_q \rho_q) + \nabla \cdot (\alpha_q \rho_q \vec{v}_q)\right] = \frac{S_{\alpha_q}}{\rho_q} + \frac{1}{\rho_q}\sum_{p=1}^{n}(\dot{m}_{pq} - \dot{m}_{qp}) \quad (3)$$

式中$\dot{m}_{qp}$是q相到p相的质量传递,$\dot{m}_{pq}$是p相到q相的质量传递。

主相容积比率(α_q)的计算基于如下约束:

$$\sum_{q=1}^{n} \alpha_q = 1 \quad (4)$$

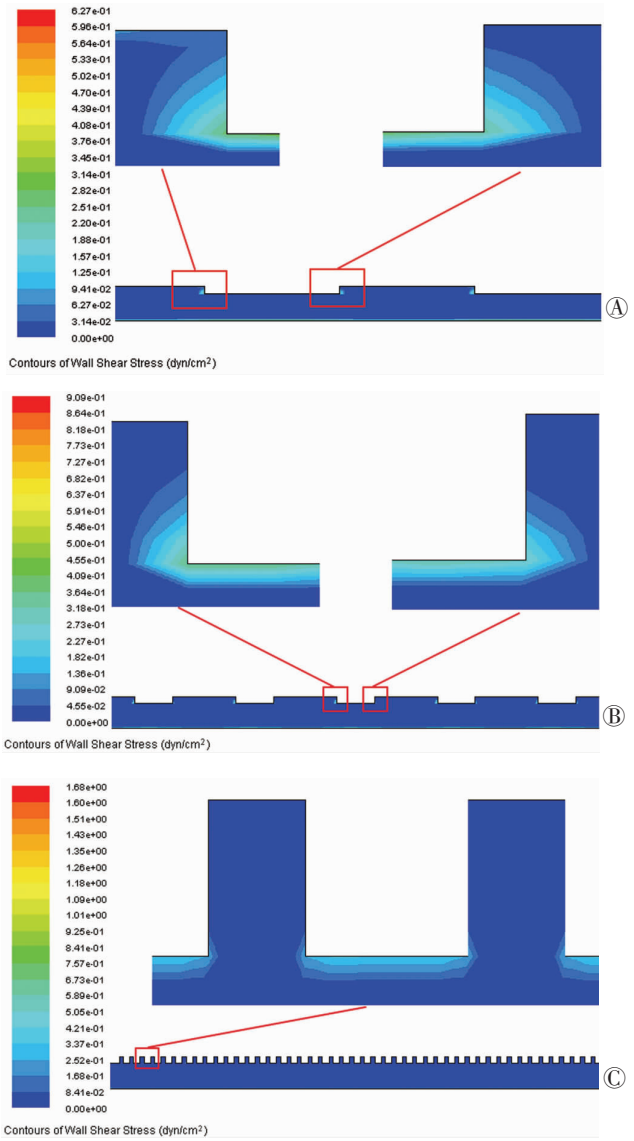
1.2.2 边界条件和重要参数 在模拟中边界条件对结果起着至关重要的作用。本研究将进口设置为速度入口,根据体积流量(100 mL/min)和进口面积计算可得;出口设置为自由出流,即出口参数通过计算获得;其他边界设置为无滑移壁面,即壁面处的速度为0。

由于存在气液界面,需要设置气相和液相的物性参数。气相空气的重要物性参数:密度为1.225 kg/m^3,动力粘度为$1.789\,4 \times 10^{-5}$ Pa·s。液相培养基的重要物性参数为:密度为998.2 kg/m^3,动力粘度为1.003×10^{-3} Pa·s。

2 结果

2.1 二维皮肤培养反应段数值分析

首先基于二维流场CFD模拟研究组织工程皮肤培养反应段和皮肤构建物表面处的切应力分布,以及不同尺寸的筛网网眼对切应力分布的影响。切应力的大小对皮肤培养至关重要。表面处的切应力计算表达式为$\tau = \frac{1}{2}\upsilon[\nabla u + (\nabla u)^T]$;$\nabla u$为速度梯度,上标T表示矩阵转置运算。图2A为网眼宽度为5 mm时筛网表面和皮肤构建物表面处的切应力分布。可见当网眼宽度为5 mm时,筛网表面处的最大切应力为0.627×10^{-5} N/cm^2,而皮肤构建物表面处的最大切应力小于0.2×10^{-5} N/cm^2。图2B为网眼宽度为1 mm时筛网表面和皮肤构建物表面处的切应力分布。当网眼宽度为1 mm时,筛网表面处的最大切应力为0.909×10^{-5} N/cm^2,而皮肤构建物表面处的最大切应力小于0.2×10^{-5} N/cm^2。随着网眼宽度的进一步减小(仅为0.5 mm),模拟结果见图2C。筛网表面处的最大切应力为1.68×10^{-5} N/cm^2,而皮肤构建物表面处的最大切应力小于0.1×10^{-5} N/cm^2。根据二维CFD模拟结果可知,随着网眼宽度的不断减小,筛网表面处的最大切应力不断增大,但皮肤构建物表面处的最大切应力却不断降低,且均小于3×10^{-5} N/cm^2。表明新型生物反应器满足组织工程皮肤培养的特殊要求。



A：网眼宽度5 mm；B：网眼宽度1 mm；C：网眼宽度0.5 mm

图2 二维皮肤培养反应段表面和皮肤构建物表面的切应力分布

2.2 三维皮肤培养反应段中数值分析

由于筛网中网眼较多，建立整个筛网结构较为困难，且计算量较大。因此，仅在筛网的部分位置处构建出网眼，可表征筛网中的三维流场特点，如图3所示。图4给出了皮肤培养反应段表面和皮肤构建物表面处的切应力分布。模拟结果表明筛网表面处的切应力高达 0.829×10^{-5} N/cm²；而皮肤构建物表面处的最大切应力则小于 0.05×10^{-5} N/cm²。基于三维CFD模拟结果，再次充分地表明皮肤构建物表面处的切应力仍小于 3×10^{-5} N/cm²，从而满足组织工程皮肤培养的特殊要求。

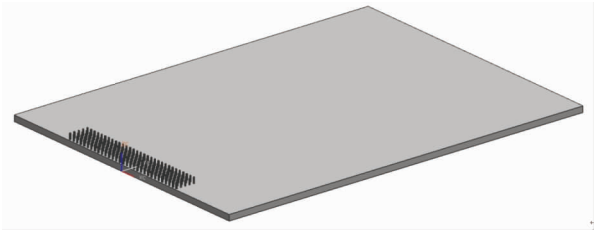


图3 三维皮肤培养反应段模拟计算模型

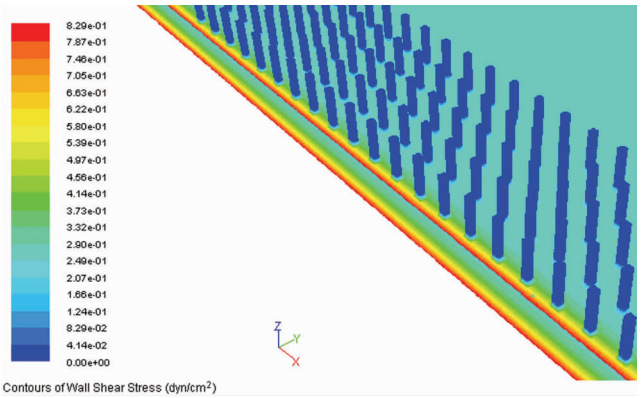
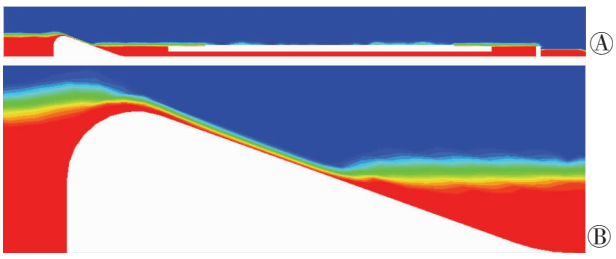


图4 皮肤培养反应段表面和皮肤构建物表面的切应力分布

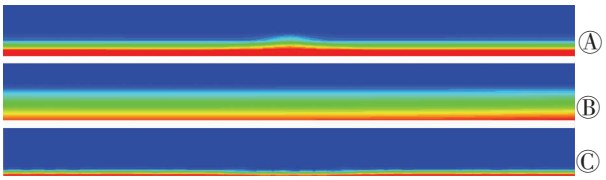
2.3 新型生物反应器流场数值分析

为了分析培养基在新型生物反应器中的流动特性，本节对整个反应器进行三维CFD模拟。同样存在筛网具有较多网眼，难以建模和计算的问题。通过2.1和2.2中的模拟结果发现，皮肤培养反应段表面和皮肤构建物表面处的切应力值均满足组织工程皮肤培养的特殊要求。因此，在本节模拟中，将筛网简化为平板是合理的，即不考虑筛网上网眼的影响。图5给出了生物反应器Y-Z平面（整体）和局部结构处的培养基的体积分数分布（体积分数表征培养基在每个网格节点中所占的份额）。红色区域表示培养基的体积分数为1，蓝色区域表示培养基的体积分数为0（即该区域全为空气），其他数值表示培养基和空气的混合区。图5显示，培养基中的体积分数分布符合流动现象。图6给出了高溢流坝上不同X-Z平面处的培养基的体积分数分布，进一步分析培养基在高溢流坝上的流动特性。可见，培养基在高溢流坝上同一X-Z平面上的体积分数分布均匀。图7给出了培养基在高溢流坝上的速度矢量，发现高溢流坝上的速度分布非常均匀，更直观地表征流场的均匀性，这与图6的结果相吻合。上述CFD模拟结果充分表明，提出的新型生物反应器具有准静态平面流场特性。



A：生物反应器Y-Z平面；B：高溢流坝部分（局部视图） 红色区域为培养基，蓝色区域为空气

图5 生物反应器中Y-Z平面培养基的体积分数分布



A：距进口21 mm处X-Z平面；B：距进口28 mm处X-Z平面；C：距进口36 mm处X-Z平面 红色区域为培养基，蓝色区域为空气

图6 高溢流坝上不同X-Z平面上培养基体积分数分布

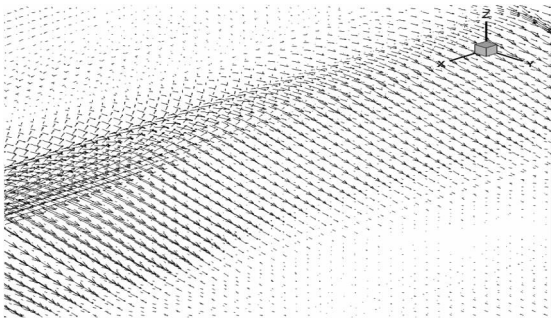


图7 培养基在高溢流坝上的流动速度矢量图

3 讨论

组织工程的传统培养模式是静态培养,由于存在营养供应受限问题,难以满足细胞生长和增殖的需要。为了优化营养输送和气体交换,模仿体内血液流动的动态环境,需要建立一个动态培养系统[15]。目前已有以下几种动态培养模式:滚瓶培养、旋转培养、搅拌培养和灌注培养,其中灌注培养应用最为广泛[16]。培养基连续地流经三维构建物内部或周围,因此灌注式培养环境更接近在体内的生理条件。其优点已经体现在许多类型的组织培养中,包括骨骼[7]、软骨[4]、皮肤[14]、血管[11]等。总之,与静态培养相比,灌注式培养的特点是具有更均匀的细胞分布、较大的细胞存活率和细胞增殖,促进细胞外基质的合成,以及更能分化表型的工程化组织[14]。对于新陈代谢要求高的组织,培养基的连续灌注比每隔几天更换培养基更好地支持代谢活性(因为皮肤构建物的面积和深度要适合移植)。这对组织工程皮肤构建物的灌注式培养提出了独特的挑战。因为组织工程皮肤构建物的培养需要在气液界面培养[1-2],必然要求培养室是一个平面。在理想的情况下,这些生物反应器应是成本低廉,并能提供一个有气液界面和连续灌注式培养的完全封闭的系统。Kalyanaraman 等[2]开发的生物反应器系统即 Kerator。Kerator 反应器具有封闭性、自动更换培养基且反应室可重复使用的特点。Sun 等[1]提出了一个既可用于种子细胞接种,又能进行气液界面培养的封闭系统。但这些生物反应器的缺点显而易见[1-2,14]:①流场分布不均匀,由于这些早期的反应器没有考虑流场的均匀性问题,实验结果表明高流速下的细胞反而出现死亡,低流速下细胞活力最高[14],证明组织工程皮肤的培养需要低剪切力环境;②体积过大;③扩展性差;④装配较复杂,不便操作;⑤管路过多。因此,有必要设计和优化新型组织工程皮肤生物反应器。

本研究根据组织工程皮肤培养的特殊要求,即气液界面、低流速和均匀流场,提出了准静态平面流场的思想,采用 CFD 方法模拟了皮肤培养反应段和皮肤构建物表面处应力分布及整个生物反应器中的流场,以及培养基在生物反应器中的体积分数分布,数值模拟结果表明,新型生物反应器满足培养组织工程皮肤构建物的要求。通过理论分析,对生物反应室的具体规格尺寸、溢流坝形态、筛网支架摆放位置及网眼孔径、厚度等具体数据提出了明确要求。此外,它具有一些显著的优点:①由于生物反应室能够层叠,从而增加了表面积,减少了培养空间,提高了培养容量;②提高了细胞培养的持续时间;③可重复使用和实现无菌操作;④便于清洁、维护和扩展。目前本研究仅提出了新型生物反应器实验台的设计及流场初步模拟等工作。因此,仍存在一些重要问题亟待解决,如生物反应器中影响流场的参数(如最适流速、溢流坝的高度和倾斜度等)。下一步研究工作重点将采用 CFD 方法模拟生物反应器中培养基的输送特性以及最优化的生物反应器结构参数等方面。同时,将建立新型生物反应器实验台用于培养组织工程皮肤构建物,从而获得其实际培养的效果。

参考文献:

[1] Sun T, Norton D, Haycock J W, *et al*. Development of a closed bioreactor system for culture of tissue-engineered skin at an air-liquid interface[J]. Tissue Eng, 2005, 11(11-12): 1824-1831.

[2] Kalyanaraman B, Boyce S T. Wound healing on athymic mice with engineered skin substitutes fabricated with keratinocytes harvested from an automated bioreactor[J]. J Surg Res, 2009, 152(2): 296-302.

[3] Williams K A, Saini S, Wick T M. Computational fluid dynamics modeling of steady-state momentum and mass transport in a bioreactor for cartilage tissue engineering[J]. Biotechnol Prog, 2002, 18(5): 951-963.

[4] Cinbiz M N, Tigli R S, Beskardes I G, *et al*. Computational fluid dynamics modeling of momentum transport in rotating wall perfused bioreactor for cartilage tissue engineering[J]. J Biotechnol, 2010, 150(3): 389-395.

[5] Mahmoudifar N, Doran P M. Effect of seeding and bioreactor culture conditions on the development of human tissue-engineered cartilage [J]. Tissue Eng, 2006, 12(6): 1675-1685.

[6] Sandino C, Plannell J A, Lacroix D. A finite element study of mechanical stimuli in scaffolds for bone tissue engineering[J]. J Biomech, 2008, 41(5): 1005-1014.

[7] Bancroft G N, Sikavitsas V I, Mikos A G. Design of a flow perfusion bioreactor system for bone tissue-engineering applications[J]. Tissue Eng, 2003, 9(3): 549-554.

[8] Gomes M E, Bossano C M, Johnston C M, *et al*. *In vitro* localization of bone growth factors in constructs of biodegradable scaffolds seeded with marrow stromal cells and cultured in a flow perfusion bioreactor[J]. Tissue Eng, 2006, 12(1): 177-188.

[9] Yeatts A B, Fisher J P. Bone tissue engineering bioreactors: dynamic culture and the influence of shear stress[J]. Bone, 2011, 48(2): 171-181.

[10] Sodian R, Lemke T, Fritsche C, *et al*. Tissue-engineering bioreactors: a new combined cell-seeding and perfusion system for vascular tissue engineering[J]. Tissue Eng, 2002, 8(5): 863-870.

[11] Williams C, Wick T M. Perfusion bioreactor for small diameter tissue-engineered arteries[J]. Tissue Eng, 2004, 10(5/6): 930-941.

[12] Murphy J, Boyle F. Predicting neointimal hyperplasia in stented arteries using time-dependant computational fluid dynamics: a review[J]. Comput Biol Med, 2010, 40(4): 408-418.
[13] Boyce S T. Cultured skin substitutes: a review[J]. Tissue Eng, 1996, 2(4): 255-266.
[14] Kalyanaraman B, Supp D M, Boyce S T. Medium flow rate regulates viability and barrier function of engineered skin substitutes in perfusion culture[J]. Tissue Eng Part A, 2008, 14(5): 583-593.
[15] Singh H, Teoh S H, Low H T, *et al*. Flow modelling within a scaffold under the influence of uni-axial and bi-axial bioreactor rotation[J]. J Biotechnol, 2005, 119(2): 181-196.
[16] Hutmacher D W, Singh H. Computational fluid dynamics for improved bioreactor design and 3D culture[J]. Trends Biotechnol, 2008, 26(4): 166-172.

(**收稿**:2012-10-21;**修回**:2013-01-27)
(编辑 邓强庭)

个案与短篇

文章编号:1000-5404(2013)07-0626-01

获得性全身性脂肪营养不良症1例

张 前,陈 晨,敖红萍,陈世碧 (556000 贵州凯里,贵阳医学院第二附属医院内分泌科)

[**关键词**] 脂肪营养不良症;全身性;获得性
[**中图法分类号**] R723 [**文献标志码**] B

1 病例资料

患者,女性,25岁,因"口渴、多饮、多尿伴消瘦8年"于2011年5月31日入我院。8年前患者无明显诱因出现口渴、多饮、多尿伴全身消瘦(以面部及躯干、四肢尤为突出),无多食、怕热、多汗及心悸。多次空腹血糖超过20 mmol/L,先后服用多种降糖药,空腹及餐后2 h血糖在15~20 mmol/L波动。无家族遗传病史。入院体检:体温36.5 ℃,脉搏92/min,呼吸20/min,血压100/60 mmHg,身高150 cm,体质量35 kg,腰围57 cm,体质指数(BMI)15.5 kg/m^2,发育正常,营养差。全身皮肤无明显色素沉着,无多毛。颜面、四肢、躯干、臀部皮下脂肪菲薄,约1.2 mm厚;后颈部可见黑棘皮样改变,面容消瘦,双侧颊部内陷,双侧颧骨突出,眼眶无凹陷,甲状腺不大。心肺无异常。腹平软,肝脾未扪及。辅助检查:尿常规:尿糖阴性,尿蛋白阴性,尿酮体阴性;肝肾功能正常;血脂:甘油三酯10.91 mmol/L,总胆固醇4.66 mmol/L,高密度脂蛋白胆固醇0.13 mmol/L,低密度脂蛋白胆固醇2.02 mmol/L;糖化血红蛋白12.10%;空腹C肽1.21 nmol/L,餐后2 h C肽1.85 nmol/L。空腹胰岛素74(5~24)mU/L,餐后2 h胰岛素304 mU/L;空腹血糖9.11 mmol/L,餐后2 h血糖14.5 mmol/L;GAD、ICA、IAA均阴性。血清瘦素3.12(4.12~8.30)μg/L。胸部X线片、心电图正常。上腹部B超示:肝大、脾稍大。双能X线吸收法全身脂肪含量测定:总体质量35 kg,脂肪2.17 kg,脂肪含量6.2%。妇科B超提示双侧卵巢呈多囊结构。诊断:获得性全身性脂肪营养不良症(acquired generalized lipodystrophy,AGL),入院后给予非诺贝特调脂,并用胰岛素泵治疗,胰岛素用量最多达106 U/d,血糖控制后改用生物合成人胰岛素及精蛋白生物合成人胰岛素每日4次皮下注射。同时服用亚莫利6 mg/d。血糖控制在空腹7.8 mmol/L,餐后2 h 11 mmol/L左右。

2 讨论

Lawrance在1946年首先对1例26岁女性患者的临床表现及尸检结果进行报道,故AGL又称为Lawrance综合征[1]。本例患者17岁起病,有包括手掌、足底在内的全身性脂肪萎缩的特殊表现,全身脂肪含量仅6.2%,胰岛素用量高达每日106 U(3.03 U/kg),空腹胰岛素及葡萄糖负荷后胰岛素明显增高,提示胰岛素抵抗,有甘油三酯增高,肝脾肿大及瘦素水平降低等表现,AGL诊断成立。属于脂肪萎缩性糖尿病,因起病年龄较轻,又有胰岛素水平增高,故可见黑棘皮病及多囊卵巢等临床表现。AGL还分为3型[2]:1型为AGL伴脂膜炎,2型为AGL伴自身免疫性疾病,3型为特发性AGL,其发生率分别为25%、25%及50%,以特发性多见。本例患者自身免疫抗体阴性,无脂膜炎的临床表现,属于特发性AGL。

本例患者以糖尿病为主要表现起病,且起病年龄较小伴体型消瘦,易误诊为1型糖尿病。但AGL特征为胰岛素抵抗性糖尿病,由于脂肪缺乏故不出现酮症,其胰岛素抵抗不仅表现在降糖胰岛素需要量大,而且血糖难以控制。多数患者还表现为空腹胰岛素水平明显增高,本例患者胰岛素需要量达每日106 U(3.03 U/kg),说明存在胰岛素抵抗,但其胰岛素及C肽在起病初期水平增高而后期水平不增高,推测可能与患者病程逐渐延长,游离脂肪酸的脂毒性以及胰岛B细胞脂肪浸润导致胰岛素分泌减少等有关[3]。

脂肪萎缩糖尿病的治疗目前主要是努力使血糖维持在可接受的范围。对有胰岛素分泌功能的患者可口服磺脲类降糖药。大多数患者需要大剂量胰岛素治疗,约75%的患者胰岛素需要量超过100 U/d,50%的患者超过200 U/d[2]。本例患者采用胰岛素加亚莫利(格列美脲)6 mg/d,使血糖控制在较好范围,可能与该患者胰岛B细胞尚存一定功能及亚莫利的双重调节机制有关。对高甘油三酯血症可用贝特类降脂药治疗。国外研究表明用重组人甲硫氨酰瘦素长期替代治疗能够改善AGL患者的血糖、血脂及肝硬化[4],但目前仍处于试验阶段。

参考文献:

[1] 项坤三.特殊类型糖尿病[M].上海:上海科学技术出版社,2011:302-304.
[2] Misra A, Garg A. Clinical features and metabolic derangements in acquired generalized lipodystrophy: case reports and review of the literature[J]. Medicine (Baltimore), 2003, 82(2): 129-146.
[3] 彭年春,时立新,张松,等.获得性全身性脂肪萎缩一例[J].中华糖尿病杂志,2009,1(1):67-68.
[4] Oral E A, Simha V, Ruiz E, *et al*. Leptin-replacement therapy for lipodystrophy[J]. N Engl J Med, 2002, 346(8): 570-578.

(**收稿**:2012-12-21;**修回**:2013-02-07)
(编辑 栾 嘉)

[**通信作者**] 张 前,E-mail:klzq418@sina.com
[**优先出版**] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130321.1106.027.html (2013-03-21)