

基于真实世界数据探讨血糖波动对人工胰腺系统疗效的影响

王沁^{1,2}, 李先铭^{1,2}, 王浩³, 吴秀媚⁴, 曾锡锋⁵, 丁宇^{1,2}, 郑雪瑛^{1,2}

[1. 中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)内分泌科, 合肥 230001;
2. 内分泌与代谢性疾病安徽省重点实验室, 合肥 230001; 3. 蚌埠医科大学研究生院, 蚌埠 233030;
4. 南方医科大学附属广东省人民医院(广东省医学科学院)老年内分泌科, 广东省老年医学研究所, 广州 510000;
5. 深圳市爱宝惟生物科技有限公司, 深圳 518000]

[摘要] 目的: 人工胰腺系统(artificial pancreas system, APS)已成为1型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)治疗的重要手段。然而, 不同血糖变异系数(coefficient of variation, CV)水平的患者在使用APS后是否存在疗效差异尚不明确。本研究旨在探讨基线CV水平对APS治疗效果的影响。方法: 本研究为一项回顾性真实世界研究, 纳入2019年1月至2024年4月期间在线上糖尿病社区中初次启用AndroidAPS(AAPS)的T1DM患者, 所有参与者均连续使用AAPS≥3个月, 且单次开环时间不超过7 d。原始连续葡萄糖监测(continuous glucose monitoring, CGM)数据来源于Nightscout云平台。以AAPS启用后前7 d的CGM数据作为基线, 研究期定义为启用AAPS后的前3个月。根据国际共识推荐的临界值, 将患者按基线CV分为血糖稳定组(CV≤36%)与血糖不稳定组(CV>36%)。比较2组在APS治疗前后全天、日间(06:00–24:00)及夜间(00:00–06:00)的CGM指标变化。主要结局指标为葡萄糖在严格目标范围内时间(time in tight range, T1TR; 血糖范围为70~140 mg/dL)和葡萄糖在目标范围内时间(time in range, T1R; 血糖范围为70~180 mg/dL); 次要结局指标包括葡萄糖高于目标范围时间(time above range, TAR; 分为TAR1、TAR2、TAR3)、葡萄糖低于目标范围时间(time below range, TBR; 分为TBR1、TBR2)、平均血糖、CV、预估糖化血红蛋白(estimated percentage of hemoglobin A1c, eA1c)。采用协方差分析比较2组在治疗后3个月指标变化的差异, 并构建多元线性回归模型分析影响CV的相关因素。结果: 共纳入132例T1DM患者, 其中血糖稳定组88例(66.67%), 血糖不稳定组44例(33.33%)。2组在性别、年龄、体重指数(body mass index, BMI)、病程、起病时糖化血红蛋白(glycated hemoglobin A1c, HbA1c)及慢性并发症方面的差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。APS治疗后, 2组患者全天血糖控制均较基线显著改善。经校正基线水平后, 血糖稳定组全天T1TR改善幅度显著高于血糖不稳定组, 且血糖稳定组的TAR1与基线相比显著改善(均 $P<0.05$)。APS治疗后2组TBR1和TBR2均未见显著增加, 提示血糖稳定组血糖改善且没有增加低血糖风险。在血糖波动性方面, APS治疗后血糖不稳定组的全天CV较基线显著下降($P<0.05$)。日间时段, 校正基线水平后, 2组患者T1TR、TAR、TBR及平均血糖方面改善幅度的差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。夜间时段, 血糖稳定组T1TR和T1R改善幅度均显著大于血糖不稳定组, 同时TAR1和TAR2下降幅度均显著大于血糖不稳定组(均 $P<0.05$)。低血糖相关指标差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。多元线性回归分析显示, 基线eA1c是CV的唯一显著影响因素($\beta=4.095$, $P<0.001$), 年龄与CV呈负相关趋势($P=0.070$), 而性别及病程与CV均无显著相关性(均 $P>0.05$)。结论: 基线CV水平影响T1DM患者使用APS后的血糖改善效果。血糖稳定的患者更易从闭环系统中获益, 且不会增加低血糖风险。在APS推广和临床实践中, 应充分考虑患者基线血糖波动特征, 优化管理和治疗策略。

[关键词] 1型糖尿病; 人工胰腺系统; 血糖变异性; 变异系数; 血糖控制

收稿日期(Date of reception): 2025-05-23

第一作者(First author): 王沁, Email: q18356144576@163.com, ORCID: 0009-0009-9702-188X

通信作者(Corresponding author): 郑雪瑛, 研究员, Email: lxyzheng@ustc.edu.cn, ORCID: 0000-0001-8395-9476

基金项目(Foundation item): 四大慢病国家科技重大专项(2023ZD0509100)。This work was supported by the Four Major Noncommunicable Chronic Diseases-National Science and Technology Major Project, China (2023ZD0509100).

开放获取(Open access): 本文遵循知识共享许可协议, 允许第三方用户按照署名-非商业性使用-禁止演绎4.0(CC BY-NC-ND 4.0)的方式, 在任何媒介以任何形式复制、传播本作品(<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)。

Effect of glycemic variability on the efficacy of artificial pancreas systems: A real-world study

WANG Qin^{1,2}, LI Xianming^{1,2}, WANG Hao³, WU Xiumei⁴, ZENG Xifeng⁵, DING Yu^{1,2}, ZHENG Xueying^{1,2}

[1. Department of Endocrinology, First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China (Anhui Provincial Hospital), Hefei 230001; 2. Anhui Provincial Key Laboratory of Endocrinology and Metabolic Diseases, Hefei 230001; 3. Graduate School of Bengbu Medical University, Bengbu 233030; 4. Department of Geriatric Endocrinology, Guangdong Geriatrics Institute, Guangdong Provincial People's Hospital (Guangdong Academy of Medical Sciences), Southern Medical University, Guangzhou 510000; 5. Shenzhen Aibowei Biotechnology Co., Ltd., Shenzhen 518000, China]

ABSTRACT

Objective: The artificial pancreas system (APS) has become an important technological approach for the treatment of type 1 diabetes mellitus (T1DM). However, whether patients with different baseline levels of coefficient of variation (CV) achieve different glycemic outcomes after APS use remains unclear. This study aims to investigate the impact of baseline CV levels on the effectiveness of APS therapy.

Methods: This retrospective real-world study enrolled patients with T1DM who initiated AndroidAPS (AAPS) through online diabetes communities between January 2019 and April 2024. All participants continuously used AAPS for at least 3 months, and each open-loop interruption lasted no longer than 7 d. Original continuous glucose monitoring (CGM) data were obtained from the Nightscout cloud platform. CGM data from the first 7 d after AAPS initiation were used as baseline values, and the study period was defined as the first 3 months after AAPS initiation. According to internationally recommended cutoff values, patients were categorized into a glycemic stability group ($CV \leq 36\%$) and a glycemic instability group ($CV > 36\%$) based on baseline CV. Changes in CGM metrics before and after APS therapy during the entire day, daytime (06:00–24:00), and nighttime (00:00–06:00) periods were compared between the 2 groups. The primary outcome measures were time in tight range (TITR; glucose range 70 to 140 mg/dL) and time in range (TIR; glucose range 70 to 180 mg/dL). Secondary outcome measures included time above range (TAR; classified as TAR1, TAR2, and TAR3), time below range (TBR; classified as TBR1 and TBR2), mean glucose level, CV, and estimated hemoglobin A1c (eA1c). Analysis of covariance was used to compare changes in glycemic metrics between the groups after 3 months of treatment, and multivariable linear regression models were constructed to analyze factors associated with CV.

Results: A total of 132 patients with T1DM were included, among whom 88 (66.67%) were assigned to the glycemic stability group and 44 (33.33%) to the glycemic instability group. No statistically significant differences were observed between the 2 groups in sex, age, body mass index (BMI), disease duration, glycated hemoglobin A1c (HbA1c) at diagnosis, or chronic complications (all $P > 0.05$). After APS therapy, overall glycemic control significantly improved in both groups compared with baseline. After adjustment for baseline levels, the improvement in all-day TITR was significantly greater in the glycemic stability group than in the glycemic instability group, and TAR1 was significantly improved

compared with baseline in the glycemic stability group (all $P<0.05$). Neither TBR1 nor TBR2 increased significantly after APS therapy in either group, indicating that glycemic improvement in the glycemic stability group was achieved without increasing the risk of hypoglycemia. Regarding glycemic variability, the all-day CV in the glycemic instability group significantly decreased after APS therapy compared with baseline ($P<0.05$). During daytime periods, after adjustment for baseline levels, no statistically significant differences were observed between the two groups in the degree of improvement in TITR, TAR, TBR, or mean glucose level (all $P>0.05$). During nighttime periods, improvements in TITR and TIR were significantly greater in the glycemic stability group than in the glycemic instability group, while reductions in TAR1 and TAR2 were also significantly greater in the glycemic stability group (all $P<0.05$). No statistically significant differences were found in hypoglycemia-related indicators (all $P>0.05$). Multivariable linear regression analysis showed that baseline eA1c was the only significant factor associated with CV ($\beta=4.095$, $P<0.001$). Age showed a negative correlation trend with CV ($P=0.070$), whereas sex and disease duration were not significantly associated with CV (all $P>0.05$).

Conclusion: Baseline CV levels influence glycemic improvement after APS use in patients with T1DM. Patients with more stable glycemic variability are more likely to benefit from closed-loop systems without increasing hypoglycemia risk. In the promotion and clinical application of APS, baseline glycemic variability characteristics should be fully considered to optimize management and treatment strategies.

KEY WORDS type 1 diabetes mellitus; artificial pancreas system; glycemic variability; coefficient of variation; glycemic control

1型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)患者由于胰岛 β 细胞功能的完全丧失,需终身依赖外源胰岛素维持血糖稳定^[1]。近年来,人工胰腺系统(artificial pancreas system, APS)逐渐成为T1DM治疗的新手段^[2]。APS集成了持续葡萄糖监测(continuous glucose monitoring, CGM)设备、胰岛素泵及智能算法模块,能够根据实时血糖水平自动调节胰岛素输注速率,显著减少高血糖与低血糖事件,改善患者生活质量^[3-5]。血糖波动性(glycemic variability, GV)作为衡量血糖控制质量的重要维度,也日益受到关注。GV反映血糖在时间维度上的稳定性,已被证实与糖尿病微血管及大血管并发症的发生风险密切相关^[6-10]。血糖变异系数(coefficient of variation, CV)是反映GV的关键指标, CV 升高常提示患者存在更频繁的高、低血糖波动,是糖尿病代谢稳定性较差的标志。研究^[11]显示,即使糖化血红蛋白(glycated hemoglobin A1c, HbA1c)水平一致, CV 升高者也更易发生低血糖或高血糖事件。因此,笔者推测,基线 CV 较高的患者可能在APS治疗中获益相对有限。

本研究基于真实世界CGM数据,比较T1DM患

者在启用APS治疗后的血糖控制变化,旨在探讨基线 CV 水平对APS治疗效果的影响,为APS的个体化使用策略提供循证依据。

1 对象与方法

1.1 伦理声明

本研究已获得中国科学技术大学附属第一医院伦理委员会批准(审批号:2019 KY-27)。所有参与者均签署了书面知情同意书。

1.2 对象

本研究是一项回顾性真实世界研究,选取自2019年1月至2024年4月在线上糖尿病社区中使用AndroidAPS(AAPS)的T1DM患者为研究对象。纳入标准:1)由三级医院内分泌科医师或儿科医师诊断为T1DM;2)为AAPS的初始用户;3)具有连续3个月使用AAPS的记录,且任何单次开环的时间不超过7 d;4)自愿提供其CGM和胰岛素泵数据,并填写在线问卷提供临床信息。排除标准:1)被诊断为除T1DM外的其他类型糖尿病,或糖尿病类型不明确;2)在研究

期间使用口服降糖药物; 3) 怀孕或哺乳期。根据国际糖尿病先进技术与治疗大会(Advanced Technologies & Treatments for Diabetes, ATTD)发布的共识声明^[12], $CV \leq 36\%$ 表示血糖稳定, $CV > 36\%$ 表示血糖不稳定, 因此, 本研究将患者按基线 CV 分为血糖稳定组($CV \leq 36\%$)与血糖不稳定组($CV > 36\%$)。

1.3 方法

1.3.1 基本资料收集

从线上糖尿病社区及其云平台获取 T1DM 患者的人口学信息、糖尿病相关信息及 AAPS 数据。1) 人口学信息包括性别、初始启用 AAPS 时的年龄、体重指数(body mass index, BMI)、收缩压、舒张压及自我报告的吸烟与饮酒情况。2) 糖尿病相关信息包括起病时的 HbA1c、T1DM 病程(年)、起病时是否伴有酮症酸中毒、自我报告的慢性并发症(糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变、糖尿病周围神经病变、糖尿病足)情况。3) APS 数据包括所有参与者的原始 CGM 数据(均下载自 Nightscout 系统的云平台)^[13]。本研究选取 AAPS 启用后前 7 d 的 CGM 数据作为基线, 研究期定义为启用 AAPS 治疗后的前 3 个月。

1.3.2 结局指标

根据 CGM 国际共识^[14], 本研究选取在临床实践中最具实用价值的 CGM 指标作为结局指标。主要结局指标: 1) 葡萄糖在严格的目标范围内时间(time in tight range, TITR), 即葡萄糖水平为 70~140 mg/dL 时间所占的百分比(%). 2) 葡萄糖在目标范围内时间(time in range, TIR), 即葡萄糖水平为 70~180 mg/dL 时间所占的百分比(%). 次要结局指标: 1) 葡萄糖高于目标范围时间(time above range, TAR), 分为 TAR1(1 级高血糖)、TAR2(2 级高血糖)和 TAR3(3 级高血糖)。TAR1、TAR2、TAR3 分别为时间范围内葡萄糖水平 >140、>180、>250 mg/dL 时间所占的百分比(%). 2) 葡萄糖低于目标范围时间(time below range, TBR), 分为 TBR1(1 级低血糖)和 TBR2(2 级低血糖)。TBR1、TBR2 分别为时间范围内葡萄糖水平 <54、<70 mg/dL 时间所占的百分比(%). 3) 平均血糖和预估糖化血红蛋白(estimated percentage of hemoglobin A1c, eA1c)。采用 CGM 临床应用国际专家共识^[15]推荐的时间段分布, 全天 CGM 时间定义为 00:00~24:00, 日间 CGM 时间定义为 06:00~24:00, 夜间 CGM 时间定义为 00:00~06:00。

1.3.3 指标定义与计算

1) CV 用于评估血糖波动性, 其计算公式为 $CV = (\frac{SD}{\text{平均血糖}}) \times 100\%$, SD 为 CGM 监测期间血糖的标准差, CV 越高表示血糖波动程度越高; 2) eA1c 依据 CGM 数据计算, 国际共识推荐公式为 $eA1c = (\frac{46.7 + \text{平均血糖}}{28.7}) \times 100\%$, eA1c 越高表示血糖控制越不理想。

1.4 统计学处理

采用 R 语言软件(4.2.1)进行统计学分析。正态分布的计量资料用均数±标准差表示, 组间比较采用配对样本 t 检验。非正态分布的计量资料用中位数(第 1 四分位数, 第 3 四分位数)表示, 组间比较采用 Wilcoxon 检验。计数资料以例(%)表示, 组间比较采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。组内基线至治疗后 3 个月时的差值分析采用配对设计, 计算研究期与基线之间的差值(Δ =研究期-基线); 组间差异采用协方差分析(analysis of covariance, ANCOVA), 并校正 2 组相应基线。采用多元线性回归模型分析影响 T1DM 患者血糖波动的相关因素, 其中包括基线 eA1c、年龄、性别及病程。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料

本研究共纳入 132 例 T1DM 患者, 年龄为 22.60 (11.00, 32.80) 岁, T1DM 病程为 3.03 (1.05, 8.07) 年, BMI 为 20.00 (17.30, 21.90) kg/m²。其中血糖稳定组 88 例(66.67%), 血糖不稳定组 44 例(33.33%), 2 组患者在性别、年龄、身高、体重、BMI、起病时 HbA1c、病程、血压、饮酒、吸烟、起病时是否伴有酮症酸中毒及慢性并发症情况方面的差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$, 表 1)。

2.2 不同 CV 分组 T1DM 患者 APS 治疗前后血糖及 CGM 指标变化

在全天时间段, 血糖不稳定组患者的基线血糖控制整体劣于血糖稳定组(TITR 50.22%±11.69% vs 60.66%±17.45%; TIR 67.96%±10.05% vs 81.33%±12.13%; 均 $P < 0.05$)。APS 治疗后 2 组患者的血糖控制均较基线有所改善, 血糖不稳定组的 TITR 和 TIR 均显著升高, 血糖稳定组 TITR 显著升高(均 $P < 0.05$, 表 2)。在校正基线水平后, 血糖稳定组的 TITR 改善幅度显著大于血糖不稳定组($P < 0.05$)。同时, 血糖稳定组 TAR1 的下降幅度亦显著大于血糖不稳定组(组间差异 5.41%, 95% CI 0.62%~10.20%, $P < 0.05$)。在低血糖相关指标方面, APS 治疗后 2 组 TBR1 和 TBR2 均未见显著增加, 且校正基线后组间差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。这提示血糖波动性较低的患

者在APS治疗期间血糖改善且没有增加低血糖风险。其余指标(TIR、TAR2、TAR3、eA1c及平均血糖)在2组间的差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。在血糖波动性方面, APS治疗后2组的全天CV较基线显著下降($P<0.05$, 表2), 提示血糖波动有所改善。

在日间时段, APS治疗后2组患者的血糖控制均较基线改善。在校正基线水平后, 日间TITR的改善幅度在2组间的差异无统计学意义(组间差异-4.59%, 95% CI -9.37%~0.19%, $P>0.05$)。在TAR、TBR及平均血糖方面, 2组患者的改善幅度差异均无统计学意义(均 $P>0.05$), 血糖稳定组的CV较基线亦呈下降

趋势($P<0.05$), 提示日间APS治疗效果在不同CV分组间总体相似。

在夜间时段, APS治疗后不同CV分组患者的血糖改善幅度存在显著差异。经校正基线水平后, 血糖稳定组夜间TITR和TIR的改善幅度均显著大于血糖不稳定组(均 $P<0.05$)。在高血糖相关指标方面, 血糖稳定组夜间TAR1(组间差异8.30%, 95% CI 1.72%~14.89%, $P<0.05$)和TAR2(组间差异5.42%, 95% CI 1.04%~9.79%, $P<0.05$)的下降幅度均显著大于血糖不稳定组。低血糖相关指标在2组间的改善幅度差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

表1 不同血糖CV分组T1DM患者基线特征比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics of T1DM patients stratified by glycemic CV groups

指标	血糖稳定组($n=88$)	血糖不稳定组($n=44$)	合计($n=132$)	χ^2/Z	P
性别/[例(%)]				1.70	0.192
男	34(38.60)	23(52.30)	57(43.20)		
女	54(61.40)	21(47.70)	75(56.80)		
年龄/岁	25.90(12.80, 32.80)	14.50(7.93, 32.20)	22.60(11.00, 32.80)	1.76	0.078
身高/cm	158(150, 165)	150(136, 162)	156(150, 165)	1.82	0.068
体重/kg	49.50(44.00, 60.00)	45.00(37.20, 57.50)	45.00(43.80, 60.00)	1.03	0.301
BMI/($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	20.00(17.30, 22.00)	20.00(17.40, 21.20)	20.00(17.30, 21.90)	0.05	0.961
起病时HbA1c/%	6.90(6.20, 7.40)	6.65(6.20, 7.20)	6.80(6.20, 7.40)	0.40	0.692
病程/年	2.65(0.71, 9.87)	3.39(1.52, 5.94)	3.03(1.05, 8.07)	-0.40	0.687
收缩压/mmHg	110(103, 120)	110(105, 120)	110(104, 120)	0.01	0.987
舒张压/mmHg	75.00(67.20, 80.00)	70.00(65.00, 80.00)	74.00(66.00, 80.00)	0.55	0.579
饮酒/[例(%)]					1.000†
否	76(98.70)	35(100)	111(99.10)		
是	1(1.30)	0(0)	1(0.89)		
吸烟/[例(%)]					0.588†
否	75(97.40)	33(94.30)	108(96.40)		
是	2(2.60)	2(5.71)	4(3.57)		
起病时有无酮症或酮症酸中毒/[例(%)]				0.001	>0.999
否	41(56.90)	19(57.60)	60(57.10)		
是	31(43.10)	14(42.40)	45(42.90)		
慢性并发症*/[例(%)]					0.540†
否	72(87.80)	39(92.90)	111(89.50)		
是	10(12.20)	3(7.14)	13(10.50)		

1 mmHg=0.133 kPa。非正态分布的计量资料用中位数(第1四分位数, 第3四分位数)表示, 组间比较采用Wilcoxon检验; 计数资料用例(%)表示, 组间比较采用卡方检验或Fisher确切概率法。*慢性并发症包括糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变、糖尿病周围神经病变、糖尿病足; †Fisher确切概率法。CV: 变异系数; T1DM: 1型糖尿病; BMI: 体重指数; HbA1c: 糖化血红蛋白。

表2 不同CV分组T1DM患者APS治疗前后血糖及CGM指标变化

Table 2 Changes in glycemic and CGM-derived metrics before and after APS treatment in T1DM patients stratified by CV

指标	血糖不稳定组			血糖稳定组			组间差异 (95% CI)	F	P
	基线	研究期	组内差异 (95% CI)	基线	研究期	组内差异 (95% CI)			
全天(24 h)									
TITR/%	50.22±11.69	53.78± 12.55*	3.57(−0.59~ 7.73)	60.66±17.45	63.89±14.76*	3.23(0.05~ 6.41)	−5.19(−9.78~ −0.60)	5.00	0.027
TIR/%	67.96±10.05	73.21± 10.01*	5.25(1.41~ 9.09)	81.33±12.13	81.78±11.08	0.45(−2.08~ 2.98)	−3.55(−7.67~ 0.57)	2.90	0.091
TBR1/%	0.87(0.00, 2.04)	0.70(0.28, 1.58)	0.01(−0.67~ 0.22)	0.00(0.00, 0.56)	0.31(0.12, 0.83)*	0.17(0.1~ 0.24)	0.25(−0.16~ 0.65)	1.43	0.234
TBR2/%	7.70±5.03	6.46±4.21	−1.24(−2.62~ 0.14)	1.61(0.13, 5.32)	3.51(2.37, 6.25)*	1.31(0.67~ 2.10)	0.42(−1.02~ 1.86)	0.33	0.566
TAR1/%	41.81±13.31	39.52±14.77	−2.29(−6.61~ 2.03)	35.42±18.76	31.04±15.52*	−4.38(−7.84~ −0.92)	5.41(0.62~ 10.20)	4.99	0.027
TAR2/%	23.61±11.26	19.69± 11.34*	−3.92(−7.73~ −0.12)	14.47±12.98	13.01±11.13	−1.47(−4.11~ 1.17)	3.00(−0.89~ 6.90)	2.33	0.129
TAR3/%	7.39±6.72	5.61±5.84	−1.78(−4.26~ 0.69)	0.00(0.00, 1.23)	1.13(0.15, 2.92)*	0.50(0.13~ 0.79)	0.79(−1.42~ 3.01)	0.50	0.480
eA1c/%	6.58±0.77	6.44±0.79	−0.14(−0.39~ 0.12)	6.17±0.71	6.11±0.73	−0.06(−0.21~ 0.09)	0.12(−0.12~ 0.37)	0.99	0.321
平均血糖/ (mg·dL ^{−1})	142.17± 22.08	138.25± 22.56	−3.92(−11.17~ 3.32)	130.38±20.45	128.70±20.94	−1.68(−5.91~ 2.56)	3.57(−3.52~ 10.65)	0.99	0.321
CV/%	42.34±5.11	39.22±5.79*	−3.12(−5.24~ −1.00)	30.36(26.94, 32.58)	32.83(28.64, 36.93)*	2.63(1.22~ 4.56)	−0.03(−3.91~ 3.85)	<0.001	0.988
日间(6:00– 24:00)									
TITR/%	46.59±12.99	51.59± 12.48*	4.99(0.32~ 9.67)	58.36±17.18	61.53±15.07*	3.17(0.02~ 6.32)	−4.59(−9.37~ 0.19)	3.62	0.059
TIR/%	65.61±11.7	71.45± 10.65*	5.85(1.54~ 10.16)	80.38±12.27	80.18±11.72	−0.21(−2.77~ 2.36)	−3.10(−7.51~ 1.31)	1.93	0.167
TBR1/%	0.75(0.00, 1.71)	0.61(0.23, 1.73)	0.15(−0.53~ 0.49)	0.00(0.00, 0.44)	0.30(0.11, 0.76)*	0.14(0.07~ 0.26)	0.31(−0.07~ 0.70)	2.55	0.113
TBR2/%	7.02±5.16	6.44±4.50	−0.58(−2.09~ 0.94)	1.77(0.00, 5.48)	3.41(2.26, 7.22)*	0.95(0.67~ 1.96)	0.87(−0.57~ 2.31)	1.41	0.237
TAR1/%	46.11±14.52	41.74±15.11	−4.37(−9.37~ 0.64)	37.46±18.64	33.37±15.98*	−4.09(−7.55~ −0.63)	4.36(−0.71~ 9.43)	2.89	0.092
TAR2/%	26.43±12.89	21.43± 12.35*	−5.01(−9.52~ −0.49)	15.14±13.13	14.53±11.88	−0.62(−3.32~ 2.09)	2.49(−1.83~ 6.81)	1.30	0.257
TAR3/%	5.33(3.11, 9.71)	4.64(1.82, 7.93)	−0.81(−2.87~ 0.73)	0.00(0.00, 1.56)	1.10(0.20, 3.41)*	0.73(0.21~ 0.97)	1.35(−1.03~ 3.73)	1.26	0.263
平均血糖/ (mg·dL ^{−1})	147.63± 24.05	141.01± 24.50	−6.62(−15.06~ 1.82)	129.53(118.76, 140.52)	129.31(115.40, 139.99)	−0.62(−5.55~ 3.71)	2.44(−5.42~ 10.3)	0.38	0.541
CV/%	40.21(37.37, 44.25)	37.31(35.53, 40.99)	−1.76(−3.98~ −0.63)	30.19(26.93, 32.77)	32.74(28.54, 37.95)*	2.74(1.69~ 5.24)	1.68(−1.76~ 5.12)	0.94	0.335

表 2(续)

指标	血糖不稳定组			血糖稳定组			组间差异 (95% CI)	F	P
	基线	研究期	组内差异 (95% CI)	基线	研究期	组内差异 (95% CI)			
夜间(0:00–24:00)									
TITR/%	58.64±22.58	59.84±18.47	1.21(–6.24~8.65)	68.84±26.00	70.72±17.77	1.87(–3.88~7.63)	–8.65(–15.1~–2.19)	7.03	0.009
TIR/%	74.02±19.27	78.52±13.14	4.50(–2.03~11.04)	91.67(75.00, 99.31)	88.61(82.61, 94.64)	–0.80(–4.18~1.56)	–7.23(–11.88~–2.57)	9.44	0.003
TBR1/%	0.00(0.00, 1.39)	0.79(0.00, 1.17)	0.06(0.00~0.58)	0.00(0.00, 0.00)	0.18(0.00, 0.84)	0.10(0.00~0.30)	0.24(–0.37~0.86)	0.61	0.437
TBR2/%	4.96(0, 11.92)	5.34(2.54, 7.72)	0.74(–3.00~1.62)	0.00(0.00, 3.24)	2.70(1.08, 6.32)*	1.37(0.74~2.33)	1.13(–0.92~3.19)	1.19	0.278
TAR1/%	31.67±24.06	33.46±19.78	1.79(–5.57~9.15)	22.22(4.17, 45.83)	22.39(9.73, 34.91)	0.69(–9.29~6.67)	8.30(1.72~14.89)	6.22	0.014
TAR2/%	16.02±17.33	14.48±12.91	–1.54(–6.90~3.82)	0.69(0.00, 20.83)	5.56(0.71, 11.61)	0.10(0.00~3.27)	5.42(1.04~9.79)	6.00	0.016
TAR3/%	0.00(0.00, 6.96)	2.53(0.00, 5.92)	0.00(0.00~0.40)	0.00(0.00, 0.00)	0.00(0.00, 1.39)	0.00(0.00~0.18)	1.32(–0.82~3.47)	1.50	0.224
平均血糖/(mg·dL ^{–1})	127.70±31.85	130.57±24.52	2.87(–6.17~11.92)	121.81(103.67, 134.28)	116.60(107.01, 133.23)	–2.33(–6.09~6.48)	8.30(0.29~16.3)	4.20	0.043
CV/%	32.53±12.13	33.94±9.83	1.40(–2.26~5.07)	22.27±8.50	27.70±8.38*	5.43(2.90~7.96)	4.32(0.74~7.91)	5.69	0.019

正态分布的计量资料以均数±标准差表示，组间比较采用配对样本 *t* 检验；非正态分布的计量资料以中位数(第1四分位数，第3四分位数)表示，组间比较采用 Wilcoxon 检验；组间差异采用协方差分析，并校正2组相应基线。*与同组基线数据比较，*P*<0.05。APS：人工胰腺系统；CGM：连续葡萄糖监测；eA1c：预估糖化血红蛋白；TITR：葡萄糖在严格的目标范围内时间；TIR：葡萄糖在目标范围内时间；TBR：葡萄糖低于目标范围时间；TAR：葡萄糖高于目标范围时间；CI：置信区间。

2.3 影响血糖 CV 的相关因素

为进一步探讨影响 T1DM 患者血糖波动的相关因素，本研究构建了多元线性回归模型(*r*²=0.212，*F*=8.534，*P*<0.001)。在所纳入的变量中，基线 eA1c 为唯一显著影响因素，与 CV 呈正相关(β =4.095，95% CI 2.479~5.711，*P*<0.001；表 3)，提示患者血糖控制越差，血糖波动程度越高。年龄与 CV 呈负相关趋势，但无统计学意义(β =–0.087，*P*=0.070)。性别及病程与 CV 之间均无显著相关性(均 *P*>0.05)。

表 3 血糖 CV 相关因素的多元线性回归分析
Table 3 Multiple linear regression analysis of determinants of glycemic CV

变量	β	95% CI*	VIF	P
年龄	–0.087	(–0.181~0.007)	1.31	0.070
性别	–1.533	(–4.024~0.957)	1.03	0.225
病程	–0.068	(–0.258~0.123)	1.35	0.485
基线 eA1c	4.095	(2.479~5.711)	1.00	<0.001

*Bootstrap 置信区间。VIF：方差膨胀因子。

3 讨论

本研究基于真实世界 CGM 数据，探讨了基线血糖波动性对 APS 治疗效果的影响。结果显示，血糖稳定的患者在使用 APS 后血糖控制改善更为显著，尤其在 TITR 升高和 TAR 降低方面的差异均具有统计学意义，且未观察到低血糖风险的增加，提示在血糖波动较小的患者中，APS 能更有效地优化血糖水平。这可能与 CV 较低人群本身具备更稳定的血糖动力学特征有关，使得其胰岛素需求较为平稳，系统算法调节也更为精准，从而更易从闭环系统的治疗中获益。

本研究发现 eA1c 是 CV 的唯一显著影响因素，提示血糖控制水平较差者更可能伴有较大的血糖波动风险，这与既往研究^[16]结果一致。研究^[17–18]表明，即使 HbA1c 水平接近，CV 较高者仍更易出现高血糖或低血糖事件。一项纳入超过 400 例 T1DM 和 T2DM 患者的研究^[19]显示，HbA1c 与 CV 之间存在负相关关

系,即HbA1c越高,达到理想CV(如<36%)的可能性越低,表明HbA1c较低者通常伴随更稳定的血糖波动。一项纳入76例患者的研究^[20]表明,即使HbA1c水平较高, CV大于36%的患者发生低血糖事件的风险仍显著高于CV低于36%的患者,提示GV对低血糖风险具有独立影响。这一发现强调,在血糖管理中,HbA1c和CV应作为互补指标共同评估。HbA1c反映长期平均血糖水平,而CV则反映日常血糖波动程度,二者结合有助于更全面评估患者的代谢控制状态及潜在风险。

综合日间与夜间分析结果,APS治疗在日间时段对不同CV分组患者的血糖改善幅度总体相似;而在夜间时段,基线血糖波动性较低的患者获得了更为显著的血糖改善且低血糖的风险没有增加,与全天时间段的结果一致。笔者推测,这可能与APS在应对进食相关的血糖快速波动方面仍存在一定局限有关。当前闭环系统主要通过皮下胰岛素输注调节血糖,而胰岛素吸收速度远慢于食物中葡萄糖的吸收速度,加之现有胰岛素类似物起效较慢^[21]、T1DM患者胰岛素敏感性个体差异大^[22],限制了APS对血糖快速升高的即时反应能力。尽管部分系统已引入自动纠正功能,但患者仍需依赖餐前手动注射胰岛素以实现良好的血糖控制效果。此外,餐前碳水化合物估算过程复杂且易出错,据报道^[23],成年人平均估算误差可达20%。而夜间通常无进食行为,系统在无外界干扰条件下可更稳定地改善血糖控制,因此夜间血糖改善效果更加显著。

值得注意的是,本研究中年龄与CV之间呈现负相关趋势,虽无统计学意义,但仍提示年龄较大的T1DM患者在血糖调控方面可能更为稳定。这一现象可能与儿童和青少年面临的生理及行为学挑战有关,例如活动水平波动、发育和激素变化,以及生活方式的不规律等因素,均可能导致血糖波动性增加^[24]。此外,由于青少年和儿童大部分时间在学校,且对设备操作尚不熟悉,在缺乏家长协助的情况下,往往难以有效管理APS。尤其在进食管理方面,青少年和儿童更容易漏报或忘记记录进食情况,从而影响APS的血糖调节能力。既往研究^[24]已表明,当进食被遗漏或未及时记录时,APS的性能明显下降。同时,有研究^[25]表明青少年和儿童在假期的TIR显著大于上学日,进一步凸显了行为和环境因素对系统效果的影响。CV水平不仅受血糖控制效果的影响,还可能反映患者整体代谢状态的稳定性。虽然目前关于不同CV患者在使用APS后的获益差异尚缺乏系统研究,但已有研究^[26]表明,高CV可能限制胰岛素调节效率,影响血糖控制效果。未来研究可进一步在不

同年龄群体中探讨血糖波动性的机制差异,并制定更具针对性的干预策略,以提升APS在各年龄段人群中的适用性和治疗效果。

本研究尚存在局限性,关键数据如研究对象的行为学信息(身体活动模式、治疗依从性及设备使用情况)、膳食摄入问卷、碳水化合物估算、每日总胰岛素用量及低血糖相关量表均未能获取,限制了对影响血糖控制因素的进一步分析。

综上,基线血糖波动性影响T1DM患者APS的治疗效果,血糖稳定的患者更易从闭环系统中获益,且低血糖风险不会增加,提示CV可作为评估APS疗效及指导个体化应用的重要指标,但仍需进一步的前瞻性研究验证其临床价值。

作者贡献声明:王沁 数据采集与分析,论文撰写与修改;李先铭 数据分析;王浩 数据采集;吴秀娟、丁宇 论文指导与修改;曾锡锋 支持性贡献,技术、材料支持,数据采集;郑雪瑛 研究设计,论文指导与修改。所有作者阅读并同意最终的文本。

利益冲突声明:作者声称无任何利益冲突。

参考文献

- [1] Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes[J]. Lancet, 2014, 383(9911): 69-82. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60591-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60591-7).
- [2] Ng SM, Wright NP, Yardley D, et al. Long-term assessment of the NHS hybrid closed-loop real-world study on glycaemic outcomes, time-in-range, and quality of life in children and young people with type 1 diabetes [J]. BMC Med, 2024, 22(1): 175. <https://doi.org/10.1186/s12916-024-03396-x>
- [3] Ware J, Allen JM, Boughton CK, et al. Randomized trial of closed-loop control in very young children with type 1 diabetes [J]. N Engl J Med, 2022, 386(3): 209-219. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2111673>.
- [4] Burnside MJ, Lewis DM, Crockett HR, et al. Open-source automated insulin delivery in type 1 diabetes[J]. N Engl J Med, 2022, 387(10): 869-881. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2203913>.
- [5] Graf S, Hofer G, Hirschmann R, et al. Real-world evidence supporting the use of advanced hybrid closed loop in poorly controlled type 1 diabetes patients[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2025, 222: 112035. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2025.112035>.
- [6] Palaiodimou L, Lioutas VA, Lambadiari V, et al. Glycemic variability of acute stroke patients and clinical outcomes: a continuous glucose monitoring study[J]. Ther Adv Neurol Disord, 2021, 14: 17562864211045876. <https://doi.org/10.1177/17562864211045876>.
- [7] DAROUEI B, AMANI-BENI R, KAKAVAND N, et al. The

- prognostic role of glycemic variability in predicting the risk of adverse cardiovascular events in patients with cardiovascular diseases: a meta-analysis[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2025, 17(1): 463. <https://doi.org/10.1186/s13098-025-02036-5>.
- [8] Mendez CE, Mok KT, Ata A, et al. Increased glycemic variability is independently associated with length of stay and mortality in noncritically ill hospitalized patients[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(12): 4091-4097. <https://doi.org/10.2337/dc12-2430>.
- [9] Mita T, Katakami N, Okada Y, et al. Continuous glucose monitoring-derived time in range and *CV* are associated with altered tissue characteristics of the carotid artery wall in people with type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2023, 66(12): 2356-2367. <https://doi.org/10.1007/s00125-023-06013-3>.
- [10] Zhou Z, Sun B, Huang SQ, et al. Glycemic variability: adverse clinical outcomes and how to improve it? [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1): 102. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01085-6>.
- [11] Lazar S, Ionita I, Reurean-Pintilei D, et al. To what extent is HbA1c associated with glycemic variability in patients with type 1 diabetes? a retrospective, noninterventional study[J]. *J Clin Med*, 2024, 13(2): 450. <https://doi.org/10.3390/jcm13020450>.
- [12] Danne T, Nimri R, Battelino T, et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(12): 1631-1640. <https://doi.org/10.2337/dc17-1600>.
- [13] Kublin O, Stepień M. The Nightscout system - description of the system and its evaluation in scientific publications[J]. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*, 2020, 26(3): 140-143. <https://doi.org/10.5114/peddm.2020.95621>.
- [14] Battelino T, Alexander CM, Amiel SA, et al. Continuous glucose monitoring and metrics for clinical trials: an international consensus statement[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2023, 11(1): 42-57. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00319-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00319-9).
- [15] Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(8): 1593-1603. <https://doi.org/10.2337/dci19-0028>.
- [16] 张力引, 郭柯宇, 许雅玲, 等. 基于扫描式葡萄糖监测系统的儿童1型糖尿病患者血糖波动的影响因素[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2022, 47(4): 462-468. <https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2022.210524>.
ZHANG Liyin, GUO Keyu, XU Yaling, et al. Factors associated with glycemic variability in children with type 1 diabetes mellitus based on flash glucose monitoring system[J]. *Journal of Central South University. Medical Science*, 2022, 47(4): 462-468. <https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2022.210524>.
- [17] Kilpatrick ES, Rigby AS, Goode K, et al. Relating mean blood glucose and glucose variability to the risk of multiple episodes of hypoglycaemia in type 1 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2007, 50(12): 2553-2561. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0820-z>.
- [18] Huang LN, Pan Y, Zhou K, et al. Correlation between glycemic variability and diabetic complications: a narrative review[J]. *Int J Gen Med*, 2023, 16: 3083-3094. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S418520>.
- [19] Kuenen JC, Borg R, Kuik DJ, et al. Does glucose variability influence the relationship between mean plasma glucose and HbA1c levels in type 1 and type 2 diabetic patients? [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(8): 1843-1847. <https://doi.org/10.2337/dc10-2217>.
- [20] Toschi E, Slyne C, Dufour AB, et al. 297-OR: usefulness of coefficient of variation (*CV*) to assess hypoglycemia in older adults with type 1 diabetes (T1D) [J]. *Diabetes*, 2019, 68 (Supplement_1): 297-2OR. <https://doi.org/10.2337/db19-297-or>.
- [21] Basu A, Pieber TR, Hansen AK, et al. Greater early postprandial suppression of endogenous glucose production and higher initial glucose disappearance is achieved with fast-acting insulin aspart compared with insulin aspart[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(7): 1615-1622. <https://doi.org/10.1111/dom.13270>.
- [22] Ahmad S, Beneyto A, Zhu T, et al. An automatic deep reinforcement learning bolus calculator for automated insulin delivery systems[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 15245. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-62912-4>.
- [23] Brazeau AS, Mircescu H, Desjardins K, et al. Carbohydrate counting accuracy and blood glucose variability in adults with type 1 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2013, 99(1): 19-23. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2012.10.024>.
- [24] Cameron F. Teenagers with diabetes: management challenges [J]. *Aust Fam Physician*, 2006, 35(6): 386-390.
- [25] Ding Y, Zhang W, Wu X, et al. Deterioration in glycemic control on schooldays among children and adolescents with type 1 diabetes: a continuous glucose monitoring-based study [J]. *Front Pediatr*, 2022, 10: 1037261. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.1037261>.
- [26] MO Y, LU J, ZHOU J. Glycemic variability: Measurement, target, impact on complications of diabetes and does it really matter? [J]. *J Diabetes Investig*, 2024, 15(1): 5-14. <https://doi.org/10.1111/jdi.14112>.

(责任编辑 田朴)