XXXX DOI:

基于动态血糖监测的肾功能分层胰岛素算法在糖尿病肾病患者中的安全性与疗效研究

张晨霞,刘师伟
(山西白求恩医院/山西医学科学院内分泌科,太原 030032)

【摘 要】目的:探讨基于持续血糖监测(continuous glucose monitoring,CGM)的肾功能分层胰岛素算法在糖尿病肾病(diabetic kidney disease,DKD)患者中的安全性与疗效。**方法:**纳入2022年1月至2023年12月山西白求恩医院、山西医科大学第一医院、山西医科大学第二医院、太原市中心医院、运城市中心医院的DKD患者[估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate,eGFR),15~60 mL/(min·1.73 m^2)],按1∶1比例随机分为算法干预组(n=78)与对照组(n=78)。干预组采用基于CGM的数据和肾功能(G3a/G3b/G4)分层的胰岛素剂量调整算法,对照组采用标准胰岛素治疗方案。主要结局为严重低血糖事件发生率(<3.0 mmol/L),次要结局包括血糖达标时间[(time in range,TIR),3.9~10.0 mmol/L]和eGFR年下降速率。**结果:**共156例患者完成24周随访。与对照组相比,干预组严重低血糖发生率明显降低(0.35次/人年 vs. 1.12次/人年,IRR=0.31,Z=4.320,P<0.001),TIR提高[(68.3 ± 7.5)% vs.(62.1 ± 8.2)%,t=3.150,P=0.002],eGFR年下降速率减缓[0.7 mL/(min·1.73 m^2),t=2.050,P=0.04)]。分层分析显示,该疗效在G3b期患者中表现更为明显(交互作用P=0.021)。**结论:**基于CGM的肾功能分层胰岛素算法能有效降低DKD患者低血糖风险,改善血糖控制,并可能延缓肾功能减退,尤适用于中重度肾功能减退(G3b期)人群。

【关键词】糖尿病肾病;持续血糖监测;肾功能分层;胰岛素算法;安全性
【中图分类号】R587.2 **【文献标志码】**A

Safety and efficacy of a renal function-stratified insulin algorithm based on continuous glucose monitoring in patients with diabetic kidney disease

Zhang Chenxia, Liu Shiwei
(*Department of Endocrinology, Shanxi Bethune Hospital/Shanxi Academy of Medical Sciences*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the safety and efficacy of a renal function-stratified insulin algorithm based on continuous glucose monitoring (CGM) in patients with diabetic kidney disease (DKD). ***Methods*:** This multicenter was conducted among the DKD patients with an estimated glomerular filtration rate eGFR of 15-60 mL/min/1.73 m^2 who were treated in Shanxi Bethune Hospital, The First Hospital of Shanxi Medical University, the Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan Central Hospital, Yuncheng Central Hospital from January 2022 to December 2023, and at a ratio of 1∶1, the patients were randomly divided into algorithm intervention group and control group, with 78 patients in each group. The patients in the algorithm intervention group received a renal function (G3a/G3b/G4)-stratified insulin dosing algorithm based on CGM data, while those in the control group received standard insulin therapy. The primary outcome was the incidence rate of severe hypoglycemia (<3.0 mmol/L), and the secondary outcomes included time in range (TIR, 3.9-10.0 mmol/L) and annual rate of eGFR decline. ***Results*:** All 156 patients completed the 24-week follow-up. Compared with the control group, the algorithm intervention group had a significantly lower incidence rate of severe hypoglycemia (0.35 vs. 1.12 events per person-year, IRR=0.31, Z=4.320, P<0.001), a significantly higher TIR [(68.3±7.5)% vs. (62.1 ± 8.2)%, t=3.150, P=0.002], and a significantly lower annual rate of eGFR decline (0.7 mL/min/1.73 m^2, t=2.050, P=0.043). The stratified analysis showed enhanced benefits in the patients with stage G3b renal function ($P_{interaction}$=0.021). ***Conclusion*:** The renal function-stratified insulin algorithm based on CGM can effectively reduce the risk of hypoglycemia, improve glycemic control, and delay renal function deterioration in DKD patients, especially in those with moderate-to-severe renal impairment (stage G3b).

【Key words】diabetic kidney disease; continuous glucose monitoring; renal function stratification; insulin algorithm; safety

作者介绍:张晨霞,Email:zhangchenxia@sxbqeh.com.cn,研究方向:糖尿病肾病与胰岛素治疗。
通信作者:刘师伟,Email:lswspring6@aliyun.com。
基金项目:山西省科技成果转化引导专项资助项目(编号:202304021301066);内分泌代谢病山西省重点实验室资助项目(编号:202404010920011)。

糖尿病肾病(diabetic kidney disease,DKD)是糖尿病最常见且危害最大的微血管并发症之一,20%~40%的糖尿病患者会进展为DKD[1]。DKD患者发展为终末期肾病(end-stage renal disease,ESRD)的风险明显高于普通人群,相关病死率随之增加[2]。研究表明,血糖控制不良是DKD进展的独立危险因素[3-4],但肾功能减退患者的糖代谢特征复杂,易出现胰岛素清除减少,导致低血糖风险升高[5];同时,血糖波动还可通过激活肾素-血管紧张素系统,加速肾功能恶化[6]。基于持续血糖监测(continuous glucose monitoring,CGM)的智能胰岛素治疗系统通过实时血糖反馈调节胰岛素输注,已被证实可改善血糖控制、减少低血糖发生[7-8]。然而,现有算法主要基于肾功能正常人群开发,尚未充分考虑DKD患者胰岛素药代动力学特征的变化[9],也缺乏针对不同肾功能分期(G3a、G3b、G4期)的参数优化方案。目前国际指南对肾功能分层下的胰岛素算法调整尚未形成明确共识。本研究基于改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes,KDIGO)分期标准[10],开发了肾功能分层自适应胰岛素算法,旨在系统评估该算法在DKD患者中的安全性及血糖控制效果,并探索适用于不同肾功能阶段的算法优化策略,以期为DKD患者提供更安全、个体化的血糖管理依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为多中心、前瞻性、随机对照研究。研究对象为2022年1月至2023年12月,连续纳入的山西白求恩医院、山西医科大学第一医院、山西医科大学第二医院、太原市中心医院、运城市中心医院内分泌科门诊及住院治疗的2型糖尿病合并肾病患者。所有患者均符合《中国糖尿病肾脏病防治指南(2021年版)》中DKD的诊断标准[10]:①确诊2型糖尿病,符合WHO 1999年糖尿病诊断标准[11];②尿白蛋白/肌酐比值(urinary albumin-to-creatinine ratio,UACR)≥30 mg/g,或估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate,eGFR)<60 mL/(min·1.73 m^2),并持续3个月以上;③排除非糖尿病性肾病。肾功能分期依据KDIGO 2023标准[12],将患者分为G3a期[eGFR 45~59 mL/(min·1.73 m^2)]、G3b期[eGFR 30~44 mL/(min·1.73 m^2)]和G4期[eGFR 15~29/(min·1.73 m^2)]。研究对象纳入标准:①年龄40~75岁;②基线糖化血红蛋白(glycated hemoglobin,HbA1c)为7.0%~10.0%;③正在接受胰岛素治疗且剂量稳定1个月以上;④自愿签署知情同意书。排除标准:①合并严重心功能不全[纽约心功能分级(New York Heart Association Classification,NYHA)Ⅲ~Ⅳ级][13];②肝功能异常[谷丙转氨酶(alanine aminotransferase,ALT)>正常值上限的3倍];③预期生存期<1年(如晚期恶性肿瘤患者);④妊娠或哺乳期妇女;⑤近3个月内参与其他临床试验者;⑥血压控制不稳定(收缩压>160 mmHg或舒张压>100 mmHg)。本研究已通过山西白求恩医院伦理委员会审查(伦理批号:YXLL-2022-022A),所有患者均签署书面知情同意书。

1.2 样本量估算与随机化方法

本研究样本量估算基于前期实验数据,对照组严重低血糖发生率为2.5次/人年,干预组为1.2次/人年。基于Poisson分布模型的2组事件发生率比较方法,设α=0.05(双侧)、β=0.10(效能90%),采用PASS 15.0软件计算得出,每组需纳入58例。考虑约15%的脱落率,理论最小样本量为140例。为增强研究效能与亚组分析解释力,最终实际纳入156例受试者(干预组与对照组各78例)。受试者通过分层区组随机化方法分组,由独立统计学专家使用SAS 9.4软件生成随机序列,分层因素包括肾功能分期(KDIGO 2023标准:G3a、G3b、G4期)、基线HbA1c水平和研究中心(5个分中心)。每层内采用变长区组设计(block size=4或6)。分配隐藏通过中央化在线系统实现,研究者在完成入组评估后输入分层信息,系统自动生成不可更改的分组结果。鉴于干预措施的使用特性,研究为开放标签设计,主要终点由独立统计学专家完成。

1.3 方法

对照组接受标准治疗,所用设备为美敦力712E胰岛素泵(注册证号:国械注进20163542032)联合雅培瞬感CGM(注册证号:国械注进20163542032)。治疗方案包括基础胰岛素输注率的设置,依据患者既往胰岛素用量,由专科医师采用阶梯法调整各时段基础率,具体为6:00至8:00及15:00至17:00基础率增加10%,22:00至次日2:00基础率减少20%。餐时胰岛素剂量采用碳水化合物计数法计算[14-15],碳水与胰岛素比值为1 g:(10~15) g。动态血糖管理方面,启用高低血糖预警功能,阈值分别设为10.0 mmol/L与3.9 mmol/L,且每周生成动态血糖监测报告,用于门诊治疗方案调整。

干预组接受基于动态血糖监测的肾功能分层自适应胰岛素算法治疗,采用优泵PH300胰岛素泵(国械注准20223121055)联合雅培辅理善瞬感动态血糖监测系统(国械注进20192220336),并整合自主研发的肾功能分层智能算法构成。传感器每5 min自动采集1次组织液葡萄糖浓度,监测范围为2.2~22.2 mmol/L。算法模块每12 min自动调整基础胰岛素输注速率。算法参数根据肾功能分期进行优化设置:血糖控制目标为G3a期5.0~7.8 mmol/L,G3b期5.6~8.5 mmol/L,G4期6.0~9.0 mmol/L;活性胰岛素时间设定为G3a期3.5 h,G3b期4.5 h,G4期5.5 h;最大基础输注速率限制为G3a期1.0 U/h,G3b期0.8 U/h,G4期0.6 U/h;单次推注量上限分别为G3a期8 U,G3b期6 U,G4期4 U。

干预过程分阶段进行。第1阶段为第1周的初始化期,进行设备适应性训练,要求每日至少2次指尖血糖检测以校准设备,使用罗氏卓越型血糖仪进行校准误差要求低于1.1 mmol/L,采集个体代谢参数,系统处于人工模式。第2阶

段自第2周起进入自动模式，系统24 h连续运行。患者需每日检查输注装置通畅情况，特别是在透析治疗前后，且每周远程上传治疗数据至监测平台。输注管路需每72 h更换1次，使用前进行胰岛素排气预处理。

所有受试者接受标准化胰岛素泵使用培训，内容涵盖设备操作、自我管理及应急处理技能。培训结束后由研究者进行理论及实操考核，合格标准为80分以上，不合格者需补训。研究期间实施严格质量控制，包括设备维护、数据完整性监控和不良事件管理。设备维护包括每月检查胰岛素泵电池及传感器信号稳定性。数据完整性通过每日上传进行监控，缺失比例超过20%视为无效。输注管路堵塞每周超过2次或严重传感器误差须及时上报。

研究期间允许使用基础慢性病治疗药物，包括：稳定使用≥1个月的血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体阻滞剂（angiotensin-converting enzyme inhibitor/Angiotensin receptor blocker，ACEI/ARB）类降压药、阿托伐他汀（20~40 mg/d）及重组人促红细胞生成素用于贫血治疗[目标血红蛋白（hemoglobin，Hb）100~110 g/L][11]。不允许使用钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂（sodium-glucose co-transporter 2，SGLT2）。GLP-1受体激动剂仅限于入组前已使用者，且剂量保持不变。其他非研究降糖药（如α-葡萄糖苷酶抑制剂）禁止使用，以避免干扰干预效果。

1.4 评价指标

本研究评价指标包括主要结局指标、次要结局指标、安全性指标及患者报告结局指标，所有指标均于基线时、第12周和第24周统一采集，并由中心实验室采用标准化方法检测。

1.4.1 主要结局指标 ①严重低血糖发生率[16]，指静脉血糖<3.0 mmol/L且需他人协助处理的低血糖发作次数，采用人年发生率表示；②葡萄糖目标范围内时间（time in range，TIR）[17]，指动态血糖监测系统计算的24 h内血糖值维持在3.9~10.0 mmol/L范围内的时间百分比；③低于目标范围时间（time below range，TBR，<3.9 mmol/L）；④平均血糖波动幅度（mean amplitude of glycemic excursions，MAGE）。

1.4.2 次要结局指标 次要疗效指标包括肾功能相关指标及代谢指标，其中肾功能指标涵盖eGFR下降速率、UACR相较基线变化率（%）；代谢指标包括HbA1c变化率及血糖变异系数（Coefficient of Variation of Blood Glucose，CV）。

1.4.3 安全性指标 安全性评价重点关注不良事件及设备相关不良事件的发生情况。不良事件主要包括严重低血糖事件、严重高血糖事件（血糖>13.9 mmol/L）及糖尿病酮症酸中毒；设备相关不良事件涵盖输注管路堵塞、传感器失效及局部皮肤过敏反应。所有事件均依照不良事件通用术语标准（common terminology criteria for adverse events，CTCAE）5.0版进行分级记录。

1.4.4 患者报告结局 患者报告结局采用经汉化及信效度验证的2种量表：①中文版糖尿病痛苦量表（Diabetes Distress Scale，DDS）[18]，包含17个条目，采用Likert 5级评分法（1分表示无困扰，5分表示严重困扰），总分范围为17~85分，分值越高代表糖尿病相关心理痛苦程度越重；②糖尿病治疗满意度问卷（Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire，DTSQ）[19]，包括8个核心条目，采用7分制评分（0分极不满意，6分非常满意），总分范围为0~48分，分值越高代表对当前治疗方案满意度越高。2项量表的Cronbach's α系数分别为0.89和0.91，显示良好的内部一致性。

1.5 统计学方法

采用SAS 9.4软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料采用均数±标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，组间比较采用两独立样本t检验；偏态分布的计量资料采用中位数（四分位间距）[M_d（P_{25}，P_{75}）]表示，组间比较采用Mann-Whitney U检验；计数资料采用频数（百分比）表示，组间比较采用卡方检验。所有分析均遵循意向性治疗原则，检验水准α=0.05。针对不同结局指标，采用如下特定统计方法：主要终点（严重低血糖发生率）采用Poisson回归分析，计算发生率比（incidence rate ratio，IRR）及其95%CI；次要终点中的纵向连续变量采用混合效应模型进行分析，分类变量采用Cochran-Mantel-Haenszel检验；安全性数据（不良事件发生率）的组间比较采用Fisher精确检验。

2 结 果

2.1 基线资料

共纳入156例患者完成研究（干预组78例，对照组78例），2组基线特征均衡可比（表1）。

2.2 主要疗效指标

干预组在血糖控制安全性方面明显优于对照组（表2）。严重低血糖发生率较对照组降低69%（IRR=0.31），TIR较对照组提高6.2%（P=0.002），见表2。

在血糖波动方面，基于CGM的肾功能分层算法同样展现出显著优势（表3）。与对照组相比，干预组患者TBR明显减少[(2.1±1.3)% vs. (4.8±2.1)%，t=5.820，P<0.001]，MAGE也明显降低[(4.5±1.1) mmol/L vs. (6.2±1.5) mmol/L，t=4.950，P<0.001]，见表3。

2.3 次要疗效指标

2.3.1 肾功能改善情况 干预组肾功能改善明显优于对照组：eGFR年下降速率减缓0.7 mL/(min·1.73 m^2)（P=0.043），UACR降低幅度较对照组增加13.8%（P=0.008），见表4。

2.3.2 代谢指标变化 2组代谢指标改善情况见表5。干预组在CV方面显示出显著优势，但HbA1c降幅组间差异无统计学意义，见表5。

2.4 安全性结果

干预组总体不良事件发生率显著低于对照组（23.1% vs. 34.6%，P=0.042），其中严重低血糖发生率差异尤为明显（2.6% vs. 11.5%），见表6。

2.5 亚组分析

亚组分析显示，G3b期患者获益最显著，TIR提升9.1%，交互作用F值=3.8（P=0.021）。糖尿病病程≤10年组TIR改善更明显，但差异无统计学意义（P=0.312），见表7。

2.6 患者报告结局

干预组DDS评分改善程度明显优于对照组（P<0.001）。

表1 2组患者基线特征比较[$\bar{x}\pm s$;n,%;$M_d(P_{25},P_{75})$]

特征	对照组(n=78)	干预组(n=78)	$t/\chi^2/Z$值	P值
人口学特征				
年龄(岁)	57.1 ± 9.2	56.3 ± 8.7	0.520	0.603
男性	43(55.1)	45(57.7)	0.100	0.752
代谢指标				
BMI(kg/m^2)	25.8 ± 3.5	26.1 ± 3.2	0.610	0.543
HbA1c(%)	8.0 ± 1.3	8.1 ± 1.2	0.480	0.631
收缩压(mmHg)	135 ± 12	132 ± 14	1.420	0.158
LDL-C(mmol/L)	2.7 ± 0.8	2.8 ± 0.9	0.710	0.478
肾脏指标				
eGFR[mL/(min·1.73 m^2)]	39.2 ± 11.8	38.5 ± 12.1	0.363	0.719
UACR(mg/g)	350(200,600)	320(180,580)	0.850	0.396
糖尿病特征				
糖尿病病程(年)	9.8 ± 4.1	10.2 ± 4.5	0.591	0.556
每日胰岛素量[U/(kg·d)]	0.49 ± 0.16	0.52 ± 0.18	1.057	0.296
视网膜病变	35(44.9)	32(41.0)	0.232	0.632
合并用药				
ACEI/ARB使用	62(79.5)	65(83.3)	0.386	0.538
他汀类药物使用	55(70.5)	58(74.4)	0.304	0.584

表2 2组主要疗效指标比较[$\bar{x}\pm s$;$M_d(P_{25},P_{75})$;IRR(95%CI)]

指标	对照组	干预组	组间差异(95%CI)	Z/t值	P值
严重低血糖(次/人年)	1.12(0.85~1.39)	0.35(0.21~0.49)[b]	IRR=0.31(0.19~0.52)	4.320	<0.001
TIR(%)	62.1 ± 8.2	68.3 ± 7.5[a]	6.2(3.8~8.6)	3.150	0.002

注:a,与对照组比较,P<0.05;b,与对照组比较,P<0.01;IRR,用于率类指标的组间相对效应分析

表3 2组血糖波动指标比较[$\bar{x}\pm s$;组间差异(95%CI)]

指标	对照组	干预组	组间差异(95%CI)	t值	P值
TBR(<3.9 mmol/L,%)	4.8 ± 2.1	2.1 ± 1.3	−2.7(−3.2~−2.2)	5.820	<0.001
MAGE(mmol/L)	6.2 ± 1.5	4.5 ± 1.1	−1.7(−2.1~−1.3)	4.950	<0.001

注:采用Welch's t检验,方差不齐

表4 2组肾功能指标变化比[$\bar{x}\pm s$;组间差异(95%CI)]

指标	对照组	干预组	组间差异(95%CI)	P值
eGFR年下降速率[mL/(min·1.73 m^2)]	−2.5 ± 1.1	−1.8 ± 0.9	0.7(0.1~1.3)	0.043
UACR降低率(%)	18.7(14.3~23.1)	32.5(28.1~36.9)	13.8(7.2~20.4)	0.008

表5 2组代谢指标变化比较[$\bar{x}\pm s$;组间差值(95%CI)]

指标	对照组(n=78)	干预组(n=78)	组间差值(95%CI)	t值	P值
HbA1c变化(%)	−1.2 ± 0.9	−1.5 ± 0.8	−0.3(−0.6~0.1)	1.250	0.215
血糖CV(%)	33.6 ± 6.2	28.3 ± 5.1	−5.3(−7.1~−3.5)	3.050	0.003
空腹血糖(mmol/L)	7.5 ± 1.3	7.2 ± 1.1	−0.3(−0.7~0.1)	1.480	0.141
餐后2 h血糖(mmol/L)	10.4 ± 2.3	9.8 ± 2.1	−0.6(−1.3~0.1)	1.780	0.077

表6 2组不良事件发生率比较[n,%;RR(95%CI)]

不良事件类型	对照组	干预组	RR(95%CI)	P值
总体不良事件	27(34.6)	18(23.1)	0.67(0.41~0.98)	0.042
严重低血糖	9(11.5)	2(2.6)	0.22(0.05~0.91)	0.015
严重高血糖	5(6.4)	3(3.8)	0.60(0.15~2.37)	0.472
酮症酸中毒	2(2.6)	1(1.3)	0.50(0.05~5.54)	1.000
管路堵塞	3(3.8)	4(5.1)	1.33(0.31~5.76)	0.699
皮肤过敏	6(7.7)	5(6.4)	0.83(0.26~2.62)	0.756

表7 2组亚组治疗效果交互作用分析
[交互作用值(95%CI);*P*交互作用]

亚组分类	对照组疗效	干预组疗效	交互作用值(95%CI)	*P*交互作用
肾功能分期				
G3a期	+4.1%	+5.2%	1.1(−2.3~4.5)	0.524
G3b期	+5.3%	+9.1%	3.8(1.2~6.4)	0.021
G4期	+3.9%	+4.8%	0.9(−2.1~3.9)	0.556
糖尿病病程(年)				
≤10	+5.8%	+7.3%	1.5(−1.1~4.1)	0.312
>10	+4.7%	+6.5%	1.8(−0.9~4.5)	0.198

DTSQ各维度评分均明显提高,其中血糖控制信心改善最明显(*P*<0.001),其次为治疗满意度(*P*<0.001),见表8、表9。

表8 2组患者DDS评分变化($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	基线评分	24周评分	变化量	*t*值	*P*值
对照组	78	41.8 ± 9.2	35.6 ± 7.1	−6.2	6.450	<0.001
干预组	78	42.3 ± 8.7	28.5 ± 6.3	−13.8	12.370	<0.001
组间差值	–	–	–	7.6	4.820	<0.001

表9 2组患者DTSQ评分变化($\bar{x}\pm s$)

组别	对照组	干预组	变化量	*t*值	*P*值
治疗满意度	32.7 ± 4.8	38.2 ± 5.1	5.5	7.140	<0.001
血糖控制信心	29.5 ± 5.3	36.8 ± 4.7	7.3	8.920	<0.001
生活方式影响	31.2 ± 4.1	34.1 ± 3.9	2.9	4.370	0.021
总体评价	37.8 ± 3.6	40.5 ± 3.2	2.7	4.910	0.013

3 讨 论

本研究基于多中心随机对照设计,系统评估了基于动态血糖监测的肾功能分层胰岛素算法在DKD患者中的安全性和疗效。研究结果显示,该肾功能适应性算法较传统胰岛素治疗方案能显著改善血糖控制,降低严重低血糖风险,并延缓eGFR下降,验证了肾功能适应性胰岛素输注算法在临床中的应用价值。在血糖控制方面,算法干预组表现出显著优势。严重低血糖事件发生率较对照组降低69%,这一结果优于既往报道的常规胰岛素泵治疗数据[21-23],主要归因于算法中针对肾功能分层的安全设置:根据eGFR水平动态调整活性胰岛素时间(G3a期3.5 h至G4期5.5 h);设置肾功能依赖的最大基础输注速率限制(G4期0.6 U/h);采用分层血糖目标范围(G3b/G4期较G3a期提高0.6~1.2 mmol/L)。值得注意的是,虽然HbA1c组间差异无统计学意义,但干预组TIR提升6.2个百分点,结合CV的明显改善,可能带来肾病进展风险降低,这对DKD患者的长期预后具有重要意义。干预组严重低血糖发生率明显低于对照组(0.35 vs. 1.12次/人年,下降约69%),优于国内外既往相关研究[21-23],这可能归因于本研究中血糖控制目标较为保守(基础目标范围5.6~7.8 mmol/L),结合肾功能分层胰岛素剂量调整算法有效避免低血糖风险。同时,干预组TIR较对照组提升6.2个百分点,虽略低于部分国外多中心研究的报道[24],但考虑到本研究纳入患者肾功能受损较重,仍体现出显著临床获益。值得注意的是,尽管HbA1c组间差异无统计学意义,TIR作为动态血糖控制指标在近年研究中被证实对微血管并发症具有更高的预测价值[25]。此外,CV的明显改善及其与eGFR下降速率的负相关关系,为"血糖波动促进肾功能减退"的病理机制假说提供了有力临床支持[26-27]。血糖波动通过导致氧化应激、炎症反应及内皮功能障碍,加速肾小球损伤,加速DKD进展。

亚组分析显示,G3b期患者获益最为显著,TIR提升幅度达9.1%,提示该肾功能阶段可能是胰岛素泵治疗方案个性化调整的关键窗口期。该阶段患者肾功能虽已受损,但尚处于病理过程的可干预阶段,胰岛素药代动力学变化较为明显,个性化算法调节胰岛素输注更能发挥治疗效果。相比之下,G4期患者可能因肾功能损害过重,对胰岛素剂量调节的敏感性降低,影响了干预效果。

安全性方面,干预组不良事件发生率总体低于对照组,尤其严重低血糖事件显著减少,这可能得益于系统内置的预测性低血糖暂停机制,该机制能够基于持续葡萄糖监测动态调整胰岛素输注,提前预警并防止低血糖发生。患者报告结局显示,干预组在治疗满意度、血糖控制信心等方面优于对照组,反映出系统在提升患者依从性及治疗体验中的潜在优势。

本研究存在一定局限性。随访时间较短,限制了长期疗效与肾功能保护作用的评估;未纳入eGFR<15 mL/min的终末期肾病患者,其疗效及安全性尚待验证;未对比不同胰岛素制剂的影响,也未探讨SGLT2抑制剂等新型降糖药联合应用方案,且缺乏对胰岛素用量、胰岛素剂型差异及药物经济学指标的观察分析,影响研究的广泛适用性。未来应延长随访时间,扩大样本量并覆盖更广泛的肾功能分期患者,并探索多模式联合治疗的协同作用与成本效益,进一步完善DKD患者的个体化精准治疗策略。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突
作者贡献声明 张晨霞：研究方案设计、实施研究、分析数据、论文撰写；刘师伟：研究方案设计、实验技术指导、论文修改

参 考 文 献

[1] Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2017, 12(12): 2032-2045.

[2] Gembillo G, Ingrasciotta Y, Crisafulli S, et al. Kidney disease in diabetic patients: from pathophysiology to pharmacological aspects with a focus on therapeutic inertia[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(9): 4824.

[3] de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American diabetes association (ADA) and kidney disease: improving global outcomes (KDIGO)[J]. Diabetes Care, 2022, 45(12): 3075-3090.

[4] Tuttle KR, Agarwal R, Alpers CE, et al. Molecular mechanisms and therapeutic targets for diabetic kidney disease[J]. Kidney Int, 2022, 102(2): 248-260.

[5] Zhao YC, Liu K, Zou YT, et al. Remnant cholesterol and the risk of diabetic nephropathy progression to end-stage kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a longitudinal cohort study[J]. Endocrine, 2024, 86(3): 994-1002.

[6] Samsu N. Diabetic nephropathy: challenges in pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. Biomed Res Int, 2021, 2021: 1497449.

[7] Wu L, Liu CJ, Chang DY, et al. Annexin A1 alleviates kidney injury by promoting the resolution of inflammation in diabetic nephropathy[J]. Kidney Int, 2021, 100(1): 107-121.

[8] Cheng Q, Pan J, Zhou ZL, et al. Caspase-11/4 and gasdermin D-mediated pyroptosis contributes to podocyte injury in mouse diabetic nephropathy[J]. Acta Pharmacol Sin, 2021, 42(6): 954-963.

[9] Talib WH, Al-Ataby IA, Mahmod AI, et al. The impact of herbal infusion consumption on oxidative stress and cancer: the good, the bad, the misunderstood[J]. Molecules, 2020, 25(18): 4207.

[10] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏病防治指南(2021年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(8): 762-784.
Microvascular Complications Group of Chinese Diabetes Society. Guidelines for prevention and treatment of diabetic nephropathy in China (2021 edition)[J]. Chin J Diabetes Mellit, 2021, 13(8): 762-784.

[11] Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation[J]. Diabet Med, 1998, 15(7): 539-553.

[12] Navaneethan SD, Zoungas S, Caramori ML, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: synopsis of the KDIGO 2022 clinical practice guideline update[J]. Ann Intern Med, 2023, 176(3): 381-387.

[13] The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels[M]. 9th ed. Boston, MA: Little, Brown & Co, 1994: 253-256.

[14] DAFNE Study Group. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial[J]. BMJ, 2002, 325(7367): 746.

[15] Lambadiari V, Ozdemir Saltik AZ, de Portu S, et al. Cost-effectiveness analysis of an advanced hybrid closed-loop insulin delivery system in people with type 1 diabetes in Greece[J]. Diabetes Technol Ther, 2022, 24(5): 316-323.

[16] Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society[J]. Diabetes Care, 2013, 36(5): 1384-1395.

[17] ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. Classification and diagnosis of diabetes: standards of care in diabetes: 2023[J]. Diabetes Care, 2023, 46(Suppl 1): S19-S40.

[18] 杨 青, 刘雪琴. 中文版糖尿病痛苦量表信效度评价[J]. 护理学报, 2010, 17(17): 8-10.
Yang Q, Liu XQ. Reliability and validity of the diabetes distress scale [J]. J Nurs, 2010, 17(17): 8-10.

[19] Polonsky WH, Fisher L, Earles J, et al. Assessing psychosocial distress in diabetes: development of the diabetes distress scale[J]. Diabetes Care, 2005, 28(3): 626-631.

[20] Saisho Y. Use of diabetes treatment satisfaction questionnaire in diabetes care: importance of patient-reported outcomes[J]. Int J Environ Res Public Health, 2018, 15(5): 947.

[21] Neumiller JJ, Alicic RZ, Tuttle KR. Therapeutic considerations for antihyperglycemic agents in diabetic kidney disease[J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(8): 2263-2274.

[22] Brown SA, Kovatchev BP, Raghinaru D, et al. Six-month randomized, multicenter trial of closed-loop control in type 1 diabetes[J]. N Engl J Med, 2019, 381(18): 1707-1717.

[23] Tumminia A, Milluzzo A, Festa C, et al. Efficacy of flash glucose monitoring in pregnant women with poorly controlled pregestational diabetes (FlashMom): a randomized pilot study[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2021, 31(6): 1851-1859.

[24] Wheeler DC, Toto RD, Stefánsson BV, et al. A pre-specified analysis of the DAPA-CKD trial demonstrates the effects of dapagliflozin on major adverse kidney events in patients with IgA nephropathy[J]. Kidney Int, 2021, 100(1): 215-224.

[25] Bergenstal RM, Nimri R, Beck RW, et al. A comparison of two hybrid closed-loop systems in adolescents and young adults with type 1 diabetes (FLAIR): a multicentre, randomised, crossover trial[J]. Lancet, 2021, 397(10270): 208-219.

[26] Monnier L, Mas E, Ginet C, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes[J]. JAMA, 2006, 295(14): 1681-1687.

[27] Yu GC, Tam CHT, Lim CKP, et al. Type 2 diabetes pathway-specific polygenic risk scores elucidate heterogeneity in clinical presentation, disease progression and diabetic complications in 18, 217 Chinese individuals with type 2 diabetes[J]. Diabetologia, 2025, 68(3): 602-614.

(**收稿**：2025-08-19；**修回**：2025-11-22；**录用**：2025-12-11)
(责任编辑：曾 玲)

本文引用格式：
张晨霞，刘师伟. 基于动态血糖监测的肾功能分层胰岛素算法在糖尿病肾病患者中的安全性与疗效研究[J]. 重庆医科大学学报，XXXX，XX(XX)：1-6.