

· 论 著 ·

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20180978

1 型糖尿病儿童应用快速扫描式葡萄糖监测系统的准确性及安全性

胡可嫣^{1,2}, 马瑜瑾^{1,2}, 李利平^{1,2}, 付留俊^{1,2}, 刘 捷^{1,2}, 白金磊^{1,2}, 王俊宏³, 田德增⁴, 赵菊珍⁵, 王瑞丽¹, 姜宏卫^{1,2*}, 王宏运^{1*}

1. 河南科技大学临床医学院, 河南科技大学第一附属医院内分泌科, 洛阳 471000

2. 洛阳市内分泌代谢病临床医学研究中心, 洛阳 471000

3. 平顶山市第一人民医院内分泌代谢科, 平顶山 467000

4. 安阳地区医院内分泌科, 安阳 455000

5. 焦作市人民医院内分泌科, 焦作 454150

[摘要] 目的: 评估快速扫描式葡萄糖监测系统(FGMS)在 14 岁及以下 1 型糖尿病(T1DM)患儿中应用的准确性、安全性及满意度。方法: 选择 2017 年 8 月至 2018 年 2 月于多家医院门诊治疗的 14 岁及以下 T1DM 患儿 48 例作为研究对象。所有受试者同时进行 FGMS 监测血糖及自我血糖监测(SMBG), 分析 FGMS 的准确性。试验结束后填写使用感受及满意度调查问卷。结果: 共收集 FGMS 与 SMBG 配对数据 1 568 对。Pearson 相关系数显示, 两者正相关($r=0.942, P<0.001$)。总体 FGMS 与 SMBG 的平均相对误差绝对值(MARD)为 14.23% [95% 置信区间(CI) 13.64~14.89]。共识误差栅格分析显示, FGMS 与 SMBG 的配对数据在 A 区和 B 区共占 99.49%。有 3 例患儿的传感器提前脱落。FGMS 使用满意度综合评分为 4.43 分。结论: FGMS 在本地区 T1DM 儿童中应用的准确性、安全性及用户可接受性均较高, 使用便捷, 可减少患儿疼痛, 且准确性不受受试者的特征影响。

[关键词] 1 型糖尿病; 儿童; 扫描式葡萄糖监测系统; 准确性

[中图分类号] R 587.1 **[文献标志码]** A

Accuracy and safety evaluation of flash glucose monitoring system for children with type 1 diabetes

HU Ke-yan^{1,2}, MA Yu-jin^{1,2}, LI Li-ping^{1,2}, FU Liu-jun^{1,2}, LIU Jie^{1,2}, BAI Jin-lei^{1,2}, WANG Jun-hong³, TIAN De-zeng⁴, ZHAO Ju-zhen⁵, WANG Rui-li¹, JIANG Hong-wei^{1,2*}, WANG Hong-yun^{1*}

1. Clinical Medicine School, Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471000, Henan, China

2. Institute of Clinical Research for Endocrine and Metabolic Diseases of Luoyang, Luoyang 471000, Henan, China

3. Department of Endocrinology and Metabolism, the First People's Hospital of Pingdingshan, Pingdingshan 467000, Henan, China

4. Department of Endocrinology, Anyang District Hospital, Anyang 455000, Henan, China

5. Department of Endocrinology, the People's Hospital of Jiaozuo, Jiaozuo 454150, Henan, China

[Abstract] **Objective:** To evaluate the accuracy, safety, and satisfaction of the flash glucose monitoring system (FGMS) in patients under 14 years old (including 14 years old) with type 1 diabetes (T1DM). **Methods:** From August 2017 to February 2018, 48 T1DM outpatients aged under 14 years (including 14 years old) were selected from several hospitals. All subjects simultaneously underwent FGMS monitoring and self-monitoring of blood glucose (SMBG). The accuracy of FGMS was analyzed. At the end of the experiment, the questionnaire survey of the using feelings and satisfaction was performed. **Results:** A total of 1 568 pairs of FGMS and SMBG matched values were collected. Pearson correlation analysis showed a positive correlation between the two methods ($r=0.942, P<0.001$). The overall MARD of FGMS and SMBG was 14.23%

[收稿日期] 2018-09-04

[接受日期] 2018-12-27

[基金项目] 河南省科技计划项目(1223410406), 河南省省直医疗机构医疗服务能力提升工程建设项目(2017). Supported by Science and Technology Project of Henan Province(1223410406) and Construction Project of Improving Medical Service Capacity of Provincial Medical Institutions in Henan Province(2017).

[作者简介] 胡可嫣, 硕士生. E-mail: hkycoco93@163.com

* 通信作者(Corresponding authors). Tel: 0379-69823007, E-mail: jianghw@haust.edu.cn; Tel: 0379-64830707, E-mail: wanghy@haust.edu.cn

(95%CI 13.64-14.89). The consensus error grid analysis showed that the ratio of FGMS and SMBG matched values in A and B areas was 99.49%. There were 3 cases of sensors fell off in advance during the research. The satisfaction score of FGMS was 4.43. **Conclusions:** The accuracy, safety, and satisfaction of FGMS in children with T1DM in this region are relatively high. The system is easy to use and could reduce the pain of patients, and its accuracy would not be affected by the characteristics of the subjects.

[Key Words] type 1 diabetes mellitus; children; flash glucose monitoring system; accuracy

1型糖尿病(T1DM)是一种严重威胁儿童身心健康的重大慢性疾病,全世界约有50万名15岁以下儿童患有T1DM^[1]。近年来,我国0~18岁人群T1DM患病率逐年增加^[2]。糖尿病患儿的血糖较成年人难控制,而长期高血糖可导致T1DM患儿过早出现相关并发症^[3-4]。为减少糖尿病并发症的发生,良好的血糖控制必不可少。美国糖尿病学会(ADA)建议,病程短及预期寿命长的糖尿病患者应每天进行自我血糖监测(self-monitoring of blood glucose, SMBG)6~12次,以获得最佳的血糖控制^[5]。

SMBG具有疼痛、测量不便、夜间测量受限等特点,可导致患儿焦虑、恐惧,从而严重影响患儿血糖监测频率^[6-7]。快速扫描式葡萄糖监测系统(flash glucose monitoring system, FGMS)由传感器和显示器两部分组成,工作原理与传统的动态葡萄糖监测系统(continuous glucose monitoring system, CGMS)相同,通过传感器监测组织间液葡萄糖浓度,系统每15 min自动记录1次葡萄糖值。FGMS最长可佩戴14 d^[8],较CGMS花费少、佩戴时间长,能自动生成动态血糖监测图谱^[9-10],且可避免SMBG上述缺点。此外,FGMS为厂家校准,较人工指血校准受人为及环境因素干扰少。FGMS在成人及儿童T1DM患者中应用的准确性已被国外多项研究^[11-14]证实,但目前FGMS在中国T1DM儿童中应用的准确性鲜见报道。本研究旨在探讨其在本地区T1DM患儿中应用的准确性、安全性及使用满意度。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2017年8月至2018年2月在河南省4家医院门诊就诊的14岁及以下T1DM患者48例,包括河南科技大学第一附属医院27例、平顶山市第一人民医院13例、安阳地区医院5例、焦作市人民医院3例。所有参与单位采用统一试验流程。患者入选标准:(1)年龄≤14岁,门诊T1DM

患者,诊断符合2012年ADA标准^[5];(2)采用每日多次胰岛素皮下注射(MDI)或持续胰岛素皮下注射(CSII);(3)愿意遵循试验要求。排除标准:(1)任何可能影响受试者完成研究或安全的相关并发症和其他重大疾病;(2)受试者在筛选前1个月内或计划在试验期内应用类固醇激素;(3)受试者对医用级胶粘剂过敏;(4)其他不适合纳入者,如频发酮症酸中毒、近期有输血及献血史、胰岛素使用不足1个月等患者。本研究由河南科技大学第一附属医院伦理委员会批准,所有受试者均自愿参与并签署知情同意书。

1.2 试验流程 采集所有受试者年龄、病程、体质指数(BMI)、胰岛素注射方式及剂量等一般资料,测量其糖化血红蛋白(HbA_{1c})。根据FGMS探头有效期,试验共进行14 d,试验期间对受试者进行3次定期随访,随访期间观察并记录受试者的血糖变化情况,必要时调整胰岛素剂量,但不进行额外药物干预。试验期间要求受试者每天进行大于或等于3次FGMS与SMBG(两种方法时间间隔≤5 min)指尖血糖监测,并记录。试验结束后,专职医师导出所有受试者的血糖分析图谱。仪器移除后由受试者及监护人回答相关问题,并填写满意度调查问卷。

1.3 评价指标 主要指标为FGMS的使用准确性,次要指标为仪器使用的安全性评价及满意度。

1.3.1 FGMS准确性评估 采用Pearson相关系数评估FGMS值与匹配的SMBG值的相关性。采用平均相对误差绝对值(MARD)、平均偏差(MD)等分析对应数据的准确性。 $MARD = (FGMS - SMBG) / SMBG \times 100\%$,主要用于评估血糖3.9~10.0 mmol/L、>10.0 mmol/L、>13.3 mmol/L时血糖测量方法的准确性,值越小表示误差越小; $MD = FGMS - SMBG$,主要用于评估血糖<3.9 mmol/L时血糖测量方法的准确性,值越小表示准确性越高。采用共识误差网格分析(consensus error grid analysis, EGA)评估配对数据的临床准确

性(表 1)^[15]。

表 1 共识误差栅格表

分 区	临床意义
A 区	不会影响临床治疗行为
B 区	会影响临床治疗行为,但很少或不会影响治疗结果
C 区	会影响临床治疗行为,并很可能影响临床治疗结果
D 区	会影响临床治疗行为,并有产生不良临床结果的风险
E 区	会影响临床治疗行为,并产生严重危险的临床后果

1.3.2 FGMS 安全性评估 FGMS 不良事件包括传感器脱落,以及穿刺点皮肤红肿、出血、瘀斑、硬结、瘙痒等。若受试者在试验期间出现严重并发症导致住院治疗,则终止试验,将并发症符合 FGMS 不良事件者纳入安全性评估。

1.3.3 满意度调查 满意度调查由受试者及其监护人共同完成,调查结果分为 5 个等级:1 级为非常不同意或完全不符合,5 级为非常同意或完全符合。本问卷还包括使用舒适度、方便程度、有效性及经济性等方面。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 22.0 统计软件进行分析,连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 或中位数(四分位间距)表示;分类变量以率(%)表示。采用独立样本 t 检验和多元线性回归分析影响因素。计算 95% 置信区间(CI)。检验水准(α)为 0.05。

2 结 果

2.1 受试者一般情况 48 例受试者中,1 例因住院治疗而终止试验,3 例因未按规定监测指尖血糖而被排除,3 例因佩戴时间不足 10 d 而终止试验。最终有 41 例受试者参与 FGMS 准确性分析,一般情况见表 2;48 例受试者均被纳入安全性及满意度评估。

表 2 41 例参与 FGMS 准确性分析受试者的一般情况

项 目	受试者(N=41)	中位数(M)	范围
年龄/岁	9.62±3.14	10	2~15
性别 n(%)			
男	18(43.90)		
女	23(56.10)		
病程 t/年	2.32±2.01	2	0.25~10
BMI/(kg·m ⁻²)	17.18±2.77	16.84	8.59~27.72
HbA _{1c} /%	9.13±2.16	8.9	5.38~15
胰岛素注射方式 n(%)			
CSII	15(36.59)		
MDI	26(63.41)		
胰岛素剂量/U	28.94±15.79	26	4~72

FGMS:快速扫描式葡萄糖监测系统;BMI:体质指数;HbA_{1c}:糖化血红蛋白;CSII:持续胰岛素皮下注射;MDI:多次胰岛素皮下注射

2.2 FGMS 与 SMBG 测值的相关性分析 简单线性回归分析(图 1)显示:斜率=1.04,截距=0.1, Pearson 相关系数为 0.942 ($P < 0.001$),说明 FGMS 与 SMBG 血糖测值正相关。

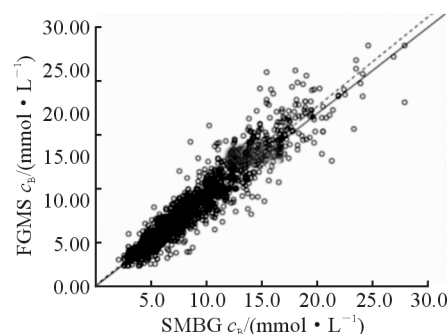


图 1 FGMS 与 SMBG 测值的简单线性回归分析

2.3 FGMS 测值的准确性 共收集 1 568 对有效匹配数据。结果(表 3)显示:总 MARD 为 14.23% (95%CI 13.64~14.89),总 MD 为 0.49 mmol/L (95%CI 0.41~0.58);FGMS 测值总体高于 SMBG 测值,FGMS 测值的准确性随血糖升高而提高。

表 3 不同血糖范围组 FGMS 测值的准确性分析

指 标	n	均值	中位数(M)	P ₂₅ , P ₇₅	95%CI
FBG<3.9 mmol/L	102				
MARD/%		16.54	10.53	6.25, 21.52	13.53~19.94
MD c _B / (mmol·L ⁻¹)		0.21	0.20	-0.20, 0.60	0.08~0.35
FBG 3.9~10.0 mmol/L	951				
MARD/%		14.35	10.95	5.07, 19.88	13.56~15.15
MD c _B / (mmol·L ⁻¹)		0.33	0.20	-0.40, 1.00	0.24~0.40
FBG>10.0 mmol/L	515				
MARD/%		13.54	10.29	4.72, 18.66	12.50~14.70
MD c _B / (mmol·L ⁻¹)		0.86	0.70	0.80, 2.50	0.65~1.07
FBG>13.3 mmol/L	237				
MARD/%		13.36	9.79	4.53, 18.66	11.83~15.03
MD c _B / (mmol·L ⁻¹)		0.97	0.70	0.80, 2.50	0.62~1.33
总体	1 568				
MARD/%		14.23	10.71	5.17, 19.63	13.64~14.89
MD c _B / (mmol·L ⁻¹)		0.49	0.30	-0.40, 1.20	0.41~0.58

FGMS:快速扫描式葡萄糖监测系统;FBG:空腹血糖;MARD:平均相对误差绝对值;MD:平均偏差

2.4 FGMS测值的临床准确性 剔除不合格数据(注射胰岛素后5 min内进食高糖、高脂食物后测量的血糖值,仪器显示故障等)后,绘制 EGA 图,结果(图 2)显示:83.29%(1 306 对)的配对数据值落在 A 区,16.20%(254 对)落在 B 区。

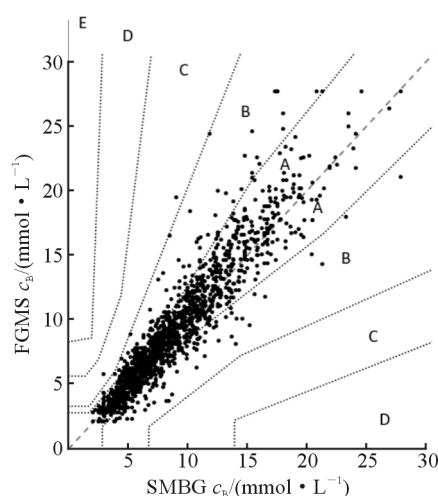


图 2 共识误差栅格图

2.5 FGMS 佩戴天数对准确性的影响 结果(图 3)显示:FGMS 佩戴第 1 天准确性最低,第 1 周波动较大,第 2 周趋于平稳,第 12~14 天未因探头即将到期而引起测量准确性降低。

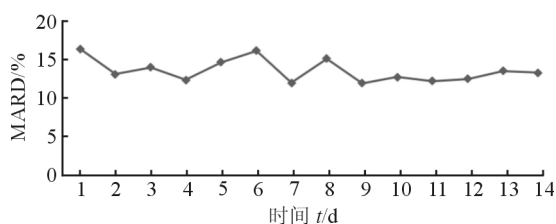


图 3 FGMS 佩戴天数对准确性的影响

2.6 患者一般情况对 FGMS 准确性的影响 结果(表 4)表明:患者的年龄、性别、体质量、血糖波动及胰岛素使用情况等均不影响 FGMS 测值的准确性。

表 4 患者一般情况对 FGMS 准确性的影响

项 目	共识误差栅格 A 区		MARD	
	t 值	P 值	t 值	P 值
年龄	1.343	0.192	-1.302	0.205
性别	-0.235	0.816	0.302	0.765
病程	0.029	0.132	0.767	0.451
BMI	-0.163	0.872	0.413	0.684
糖化血红蛋白	-0.031	0.976	0.451	0.656
平均血糖波动幅度	-0.893	0.381	0.200	0.843
胰岛素总剂量	-0.277	0.784	0.213	0.833
胰岛素注射方式	0.909	0.369	-0.705	0.485

BMI:体质指数

2.7 FGMS 相关不良事件 48 例受试者中,1 例因急性并发症住院而退出试验,其原因与 FGMS 无关;1 例佩戴时穿刺点出血;1 例出现传感器移除后植入点皮肤红肿;3 例仪器提前脱落;5 例诉佩戴期间皮肤瘙痒;未发现皮肤瘀斑、硬结等不良事件。

2.8 FGMS 使用满意度评估 48 例受试者均填写满意度调查问卷,结果(表 5)显示:总体评分为 4.43 分。其中,“这个仪器对比指尖血测量给我带来更少疼痛”项评分最高(4.67 分),且仅有 2 例评分 ≤ 3 分;“我将继续使用这个设备”项评分最低,有 15 例评分 ≤ 3 分。

表 5 FGMS 使用满意度问卷调查结果

N=48, n

问 题	总分/分	得分 ≤ 3 分
我对这次使用经历的总体满意度	4.43	7
这个仪器的植入非常容易,并且没有对我造成困扰	4.54	4
这个仪器操作简单,可以独立完成	4.65	3
仪器可以为我提供有效的血糖信息	4.43	5
通过使用仪器,可以了解更多其他有用信息	4.35	8
这个仪器对比指尖血测量给我带来更少疼痛	4.67	2
使用这个仪器没有影响我的日常生活	4.33	8
移除传感器没有对我造成伤害	4.37	7
这个仪器使我更加关注我的血糖变化	4.59	6
我将继续使用这个设备	3.89	15

3 讨 论

本研究是国内首次将 FGMS 应用于 14 岁及以下 T1DM 患者。该系统在儿童 T1DM 患者中应用的准确性及安全性已被国外多项研究证实。T1DM 儿童的试验结果^[13]显示,FGMS 应用于 T1DM 患儿时与 SMBG 的 MARD 为 13.9%,FGMS 与 SMBG 的配对数据中有 83.8%落在 EGA 图的 A 区。国内有 FGMS 应用于成年糖尿病患者的准确性研究。Ji 等^[14]发现,FGMS 与 SMBG 配对数据中 99.9%落在 EGA 图的 A 区和 B 区,总体 MARD 为 10.0%。本研究中,FGMS 应用于 T1DM 患儿时与 SMBG 的总体 MARD 为 14.23%,FGMS 与 SMBG 的配对数据中有 83.29%落在 EGA 的 A 区,与上述研究结果相似,说明 FGMS 的准确性较好。

然而,患儿的个体差异较大,MARD 不能全面反映 FGMS 的准确性情况,因此,本研究进行了血

糖分层,结果显示随血糖值的升高,FGMS 的准确性呈上升趋势,与研究^[12, 16]结果相似。本研究发现,FGMS 佩戴的第 1 天,准确性明显偏低,国外学者^[11]将其归因于身体对传感器植入的自然炎症反应。本研究中,FGMS 的准确性不受受试者一般情况、血糖及胰岛素应用情况的影响,与研究^[11, 13]结果相似。另有研究^[17]指出,BMI>28 kg/m² 的患者中,FGMS 与 SMBG 的配对数据在 EGA 图的 A 区占比较高。

传感器脱落可能与汗液分泌旺盛、外界强力、小儿上臂过细、儿童活动量大等相关。针对以上脱落原因,本研究中后续受试者通过粘贴压力绷带,传感器脱落率明显降低,同时未影响仪器的准确性。此外,仪器冬天脱落率小于夏天,说明减少仪器暴露可降低其脱落率。

本研究受试者对 FGMS 的总体使用满意度较高。FGMS 准确性较差患者表示,虽然监测数值相差较大,但密切监测葡萄糖有助于胰岛素剂量的调整。经济条件受限、个人无法充分利用分析报告是受试者不愿继续使用 FGMS 的主要原因。虽然本研究中愿意继续使用此设备的评分较低,但国外一项最新结果^[18]显示,大多数患儿对此设备的评价积极并表示愿意继续佩戴。

综上所述,FGMS 在本地区 T1DM 患儿中应用的准确性、安全性及用户可接受性均较高。该系统使用便捷,疼痛较轻,且准确性不受受试者年龄、体质质量、血糖及胰岛素的影响。但是,T1DM 患儿应用 FGMS 的个体差异较大,而本研究覆盖面及试验时间有限,该仪器是否可广泛用于中国 T1DM 患儿还需进一步研究。

参考文献

- [1] PATTERSON C, GUARIGUATA L, DAHLQUIST G, et al. Diabetes in the young-a global view and worldwide estimates of numbers of children with type 1 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014,103(2):161-175.
- [2] FU J F, LIANG L, GONG C X, et al. Status and trends of diabetes in Chinese children: analysis of data from 14 medical centers[J]. *World J Pediatr*, 2013,9(2):127-134.
- [3] DANNE T. Flexibility of rapid-acting insulin analogues in children and adolescents with diabetes mellitus [J]. *Clin Ther*, 2007, 29 Suppl D:S145-S152.
- [4] DANNE T, KORDONOURI O. Current challenges in children with type 1 diabetes[J]. *Pediatr Diabetes*, 2007,8 (Suppl 6):3-5.
- [5] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37 (Suppl 1): S14-S80.
- [6] WAGNER J, MALCHOFF C, ABBOTT G. Invasiveness as a barrier to self-monitoring of blood glucose in diabetes[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2005,7(4):612-619.
- [7] WHITTEMORE R, JASER S, CHAO A, et al. Psychological experience of parents of children with type 1 diabetes: a systematic mixed-studies review [J]. *Diabetes Educ*, 2012,38(4):562-579.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会血糖监测学组. 中国扫描式葡萄糖监测技术临床应用专家共识[J]. *中华糖尿病杂志*, 2018,10 (11):697-700.
- [9] RAI S, HULSE A, KUMAR P. Feasibility and acceptability of ambulatory glucose profile in children with type 1 diabetes mellitus: a pilot study[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2016, 20(6):790-794.
- [10] GARG S K, AKTURK H K. Flash glucose monitoring: the future is here[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2017,19 (S2): S1-S3.
- [11] BAILEY T, BODE B W, CHRISTIANSEN M P, et al. The performance and usability of a factory-calibrated flash glucose monitoring system [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2015,17 (11):787-794.
- [12] ÓLAFSDÓTTIR A F, ATTVALL S, SANDGREN U, et al. A clinical trial of the accuracy and treatment experience of the flash glucose monitor freestyle libre in adults with type 1 diabetes[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2017,19(3):164-172.
- [13] EDGE J, ACERINI C, CAMPBELL F, et al. An alternative sensor-based method for glucose monitoring in children and young people with diabetes[J]. *Arch Dis Child*, 2017,102 (6):543-549.
- [14] JI L, GUO X, GUO L, et al. A Multicenter evaluation of the performance and usability of a novel glucose monitoring system in chinese adults with diabetes[J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2017,11(2):290-295.
- [15] PARKES J L, SLATIN S L, PARDO S, et al. A new consensus error grid to evaluate the clinical significance of inaccuracies in the measurement of blood glucose [J]. *Diabetes Care*, 2000,23(8):1143-1148.
- [16] ZHOU J, ZHANG S, LI L, et al. Performance of a new real-time continuous glucose monitoring system: a multicenter pilot study[J]. *J Diabetes Investig*, 2018, 9(2): 286-293.
- [17] KENNETH W W. A review of the foreign-body response to subcutaneously-implanted devices: the role of macrophages and cytokines in biofouling and fibrosis[J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2008, 2(5):768-777.
- [18] SZADKOWSKA A, GAWRECKI A, MICHALAK A, et al. Flash glucose measurements in children with type 1 diabetes in real-life settings: to trust or not to trust? [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2018,20(1):17-24.

[本文编辑] 姬静芳