·综述·

瞬感扫描式葡萄糖监测系统的临床研究进展

蔡玲莉 周健 贾伟平

目前,临床常用的血糖监测方法包括自我血糖监测 (self-monitoring of blood glucose, SMBG)、糖化血红蛋白 (glycated hemoglobin A1c, HbA1c)、糖化白蛋白 (glycated albumin, GA)的测定以及持续葡萄糖监测 (continuous glucose monitoring, CGM)。不同于传统监测方法, CGM是一种通过葡萄糖传感器监测皮下组织间液的葡萄糖浓度而反映血糖水平的监测技术,可全面、连续反映患者某一时间段的血糖信息。自1999年被美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市中至今, CGM系统已在临床应用近20年,随着技术的不断改进与提高,其准确性、稳定性等方面持续提升,费用也有所降低,逐步得到大家的认可。

近年来,一种以无需手指取血校正、使用时长14d为特点的新型 CGM 技术——瞬感扫描式葡萄糖监测(flash glucose monitoring, FGM)系统开始应用于临床,针对FGM的准确性、稳定性、临床应用价值等方面的研究相继开展,现就其研究进展做一综述。

一、FGM技术简介

1. CGM 原理及分类: CGM 的核心原理是通过测定组织 间液的葡萄糖浓度来反映机体血糖情况,可分为微创和无 创技术。微创技术是将含有生物酶的传感器埋于皮下,与组织间液的葡萄糖发生氧化还原反应产生电信号,经数学运算处理转化为葡萄糖浓度从而反映血糖水平口;无创技术,即无需刺破皮肤的非侵入性葡萄糖检测,包括反离子渗透技术、光学技术和热学技术等的,但由于无创技术尚未成熟,其准确性和稳定性有待进一步提高和探究。根据数据读取特点, CGM 又可分为回顾性 CGM、实时 CGM 和间歇性读取式 CGM (intermittently viewed CGM, iCGM), FGM 为 iCGM 的代表。回顾性 CGM 佩戴结束后才能获取监测结果,实时 CGM 能即时提供葡萄糖信息,包括高/低血糖报警、预警功能等,而 FGM 则兼具回顾性及实时 CGM 系统的部分功能。

2. FGM 原理: FGM 被视为 SMBG 和 CGM 的混合体,包括植入患者皮下的探头和触屏阅读器两部分,主要技术原理与 CGM 相似, FGM 的显著特点是采用工厂校准原理,免指血验证。

工厂校正的原理及过程可简要概述为:(1)将传感器分

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.11.014

作者单位:200233 上海交通大学附属第六人民医院内分泌代谢科 上海市糖尿病临床医学中心 上海市糖尿病重点实验室 上海市糖尿病研究所

通信作者:贾伟平,Email:wpjia@sjtu.edu.cn

成不同组,控制各组内传感器的差异度;(2)对每组传感器进行抽样检测,评估其敏感度;(3)将每组传感器的敏感度转化成一个传感器代码;(4)将该代码编写入该传感器的电子储存器中;(5)最后检测证明传感器初始预设的敏感度在其整个保存期限内不会发生变化^[4]。其中,传感器的敏感度评估是十分重要的一环,包含体外和体内检测。体外敏感度计算可通过检验传感器对已知浓度葡萄糖的读数结果来获得,与之相似,获得相同时间点的指血数值即可计算传感器的体内敏感性。近期,FDA明确提出了iCGM的临床评价标准,对传感器的性能提出了更高的要求,例如当iCGM测得的葡萄糖浓度在3.89~9.99 mmol/L(70~180 mg/dl)时,计算测量值与参考值偏差在±15%内的百分比,该值的95%可信区间下限必须超过70%,强调了传感器准确性的重要性^[5]。

目前,雅培公司的FGM系统已被FDA批准应用于临床,并于2016年获得我国国家食品药品监督管理总局批准上市。该设备可持续探测14d的葡萄糖水平,每15分钟自动保存一个数据,当阅读器靠近探头时,探头将瞬时葡萄糖值和8h趋势图发送给阅读器,医院版可获取24h趋势图,其中个人版需至少每8小时扫描1次,医院版则无需扫描。

3. FGM的特性:相较于传统的血糖监测方法(SMBG和HbA1e),FGM与CGM相似,可以完整显示血糖情况,在反映血糖波动方面具有独特优势,且具有较好的准确性和安全性^[6-8],在青少年和妊娠妇女中也得到了证实^[9-10],甚至可能优于实时CGM^[11]。此外,FGM的特点尚包括:(1)无须毛细血管血糖校准,可减轻患者痛苦,增加依从性,也减少了校准操作误差对监测结果的影响^[4]。(2)日均费用较传统CGM减少。(3)FGM使用寿命延长,探头更换频率减少,进一步降低使用成本,患者总体满意度较高^[6,12-13]。

需要注意的是,FGM不具备自动上传数据至阅读器的功能,因此无高/低血糖报警,这是FGM与CGM另一个显著的区别。不同血糖监测方法具有不同的适应证、优势及缺陷[1415],详细比较见表1。

4. FGM结果的报告及解读:作为一种标准化的血糖报告,可视化血糖分析报告(ambulatory glucose profile, AGP) 受到越来越多的关注[16],获得完整的血糖报告对于全面分析血糖数据,选择合适的治疗方案至关重要。2017年国际糖尿病先进技术与治疗大会发布的"持续葡萄糖监测临床应用国际专家共识"中亦推荐应用AGP来呈现FGM监测结果,共识中指出,报告主要包含两个部分:葡萄糖图谱及14个血糖相关数据[17],可以反映血糖波动(四分位数间距及十分位数间距)、稳定性及血糖达标情况等,为评估患者的血糖水平提供了充足的依据。

监测方法	优点	缺点
SMBG	患者熟悉程度高	给患者带来痛苦
	测量结果相对准确	仅提供单个"时间点"数据
	日均费用相对较少	难以检测到隐匿性低血糖/高血糖
		有操作场所的限制
HbA1c	易于测定	反映2~3个月的平均血糖水平
	相对便宜	不能监测低血糖或餐后高血糖
	能预测血管并发症	不能反映血糖波动
	指导调整治疗方案	易受其他因素影响(如肾功能不全、血红蛋白病、贫血等)
GA	对短期血糖变化较HbA1c敏感	受影响白蛋白更新速度疾病的干扰(如肾病综合征、肝硬化等)
	可用于糖尿病的筛查	不能反映血糖波动
CGM	提供完整血糖数据	需要指血校准
	有报警/预警功能	
FGM	提供完整血糖数据	无报警/预警功能
	无需指血校准	
	探头使用时间长	
	日均费用相对较少	

表1 不同葡萄糖水平监测方法优缺点比较

注:SMBG为自我血糖监测;HbA1c为糖化血红蛋白;GA为糖化白蛋白;CGM为持续葡萄糖监测;FGM为瞬感扫描式葡萄糖监测

CGM的AGP建议第一步观察夜间血糖,第二步看餐前血糖,第三步看餐后血糖,每个步骤先观察低血糖,后看高血糖。而FGM则建议先看达标时间,即血糖中位数曲线与目标范围的差距;再看血糖波动,最后看低血糖风险,而后根据监测结果调整饮食模式,辅助指导治疗方案的调整^[2]。

二、FGM的临床应用

现有的研究结果显示,FGM有助于降低糖尿病患者 HbA1c,减少低血糖发生频率,并提高患者的生活质量。

1. 应用 FGM 改善 HbA1c 水平: 多项研究已证实,应用 CGM 能显著降低 HbA1c水平,且 HbA1c 控制水平与 CGM 使 用频率密切相关[18]。由此,有学者就FGM能否改善糖尿病 患者血糖情况进行了研究。2016年, Dover等[19]观察了25例 1型糖尿病(T1DM)患者应用FGM 16周后的HbA1c水平, 结果显示其平均HbA1c显著下降。同年,Ish-Shalom等[13]对 31 例血糖控制困难的 T1DM 和2 型糖尿病(T2DM) 患者行连 续8周FGM后,总体HbA1c水平显著改善。另一项以13~ 19岁的T1DM患者为受试人群的前瞻性研究,观察了FGM 对儿童及青少年T1DM患者的有效性。47例受试者予以连 续3个月的FGM,结果显示HbA1c水平显著下降,且HbA1c 水平与FGM扫描次数呈负相关,提示较高的扫描频率对血 糖控制有正向作用[20]。此外,另有一项多中心随机对照试 验结果显示,FGM组中年龄<65岁的T2DM患者HbA1c明 显下降[21]。然而,以上试验大多属于小规模、非对照观察性 研究,未来还需要更多的大样本随机对照试验证实。

2. FGM与低血糖:严格控制血糖,保持血糖浓度接近正常水平可减少糖尿病微血管、大血管并发症的发生与发展^[22],但也会增加患者发生低血糖的风险,尤其是接受胰岛素强化治疗的糖尿病患者^[23]。关于FGM能否减少低血糖的发生目前尚存在争议。

部分研究结果显示,应用FGM能在改善糖尿病患者血糖水平的前提下,减少低血糖的发生。近期,一项纳入241例血糖控制良好的T1DM患者的多中心随机对照试验将受试者分为试验组(FGM组)和对照组(SMBG组),两组同时盲法应用FGM 14 d后试验组继续应用FGM 14 d,后 14 d患者可以知道自己的血糖情况。结果显示,试验组低血糖(≤3.9 mmol/L)时间下降38%,平均减少90 min/d,提示FGM可在不影响HbA1c水平的基础上显著减少低血糖的发生时间和频率^[24]。另一项在T2DM患者中进行的随机对照试验得到了类似的结论,FGM减少了43%的低血糖时间^[21]。

然而,在近期一项同时纳入了CGM和FGM两个系统的研究得出了相反的结论。Reddy等¹²⁵将40例过去12个月内发生过严重低血糖的T1DM患者随机分成CGM组(DexcomG5)和FGM组(Abbott FreeStyle Libre),连续使用CGM或FGM8周后比较两组低血糖(<3.3 mmol/L)时间的差异。结果显示,CGM组的低血糖时间百分数下降了2.1%(从4.5%下降为2.4%),而FGM组上升了0.1%(从6.7%变为6.8%),提示实时CGM在减少T1DM患者低血糖时间上优于FGM,考虑与FGM缺少报警功能相关。该研究纳入的受试者为低血糖高危人群,报警功能对于该人群至关重要,且存在样本量偏小、随机分组方法单一等局限性。因此,FGM能否降低低血糖的发生时间及频次需进一步验证。

3. 应用 FGM 提高患者生活质量:由于 SMBG 需要有创 针刺操作,这在一定程度上会降低患者依从性,影响糖尿病 管理^[26-27], FGM 无需指血校准,可显著提高患者的生活质量 及依从性。

一项探究 FGM 对 T1DM 患者健康相关生活质量和低血糖恐惧影响的研究中,研究人员分别在应用 FGM 前及应用3个月后对47例儿童及青少年糖尿病患者进行低血糖恐惧

及生活质量问卷表调查,结果显示受试者生活质量显著改善,同时伴对低血糖的恐惧减少,且改善程度与FGM扫描次数相关[20]。另一项日本的研究也提示,FGM具有提升患者幸福指数及治疗满意度的潜力[28]。

此外,FGM还能作为拒绝CGM患者的补充选择。部分患者对实时CGM的报警功能产生"报警疲劳",表现为频繁接收报警提示,尤其是错误和不必要的信号后产生厌烦及恐惧心理,疲于应答甚至放弃使用CGM^[29]。因此,此类患者对FGM接受程度高,但需要注意的是,低血糖高危人群应值洗^[25]。

三、讨论与展望

FGM在临床上的应用已越来越广泛,尽管多项研究肯定了FGM的效用及价值,但其准确性及稳定性仍有待进一步改进。研究发现,FGM的结果较静脉血糖值滞后^[6],且监测结果在不同代谢情况时存在误差,例如高胰岛素水平的患者误差较大^[50]、低血糖时结果偏低、高血糖时偏高^[7,11],此时建议使用者进行指血确认,勿盲目自行调整治疗方案。此外,影响FGM准确性的临床因素还包括使用者的睡姿引起的探头受压^[31]、探头安装部位^[32]及安装手法的规范性、环境温度等。FGM在14 d中结果的准确性也存在差异,例如其第1周的准确性低于第2周^[7],另有研究显示使用中期的准确性较高,早期次之,后期的准确性较差^[6,8]。因此,进一步从技术上及临床操作上提高准确性和稳定性是FGM面临的主要问题之一。

随着CGM技术的不断优化,联合应用实时CGM系统与连续胰岛素输注系统,实现"人工胰腺"的研究也相继开展,证实其能显著改善血糖水平、降低低血糖风险[33-34],FDA于2016年批准了首个"人工胰腺"上市。将FGM与持续胰岛素输注系统相结合,实现血糖数据的智能化传输也将成为FGM未来的发展方向。

然而,虽然 CGM 问世已久,但其在全球大部分地区的使用率仍处于较低水平,为了提高 CGM 和 FGM 的临床价值及效用,美国糖尿病学会和欧洲糖尿病研究协会于 2017年发布了联合声明[¹⁵¹],建议监管机构做好对系统的评估,权衡成本效益;制造企业应将数据输出和分析软件标准化,上报所有安全性相关数据;鼓励机构资助有关 CGM 和 FGM 的大型独立研究;建议向医护人员和 CGM/FGM 使用者提供最基础的培训;鼓励患者、家属等反馈设备错误和故障,提出建议,使 CGM 和 FGM 不断完善。

综上所述,FGM作为以CGM为基础的革新技术之一, 具有无需指血校准、探头寿命长、使用简便、费用较少的显著特点,能够辅助糖尿病患者发现并减少低血糖的发生,改善血糖控制,提高生活质量。FGM的临床价值已初见端倪,未来尚需进一步提高FGM技术的准确性,并对FGM的临床价值进行进一步的全面评估。

参考文献

[1] Tamada JA, Garg S, Jovanovic L, et al. Noninvasive glucose

- monitoring: comprehensive clinical results. Cygnus Research Team[J]. JAMA, 1999,282(19):1839-1844.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国动态血糖监测临床应用指南(2012年版)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版),2013,(1): 51-60. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7372.2013.01.014.
- [3] 张大伟, 赵刚, 洪瑞金, 等. 人体无创血糖检测的发展与现状[J]. 光学仪器, 2017, 39(5): 87-94. DOI: 10.3969/j. issn. 1005-5630.2017.05.015.
- [4] Hoss U, Budiman ES. Factory-calibrated continuous glucose sensors: the science behind the technology[J]. Diabetes Technol Ther. 2017.19(S2):S44-S50. DOI: 10.1089/dia.2017.0025.
- [5] FDA authorizes first fully interoperable continuous glucose monitoring system, streamlines review pathway for similar devices[EB/OL]. (2018-03-27) [2018-05-18]. https://www.fda. gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm602870. htm
- [6] Bailey T, Bode BW, Christiansen MP, et al. The performance and usability of a factory-calibrated flash glucose monitoring system[J]. Diabetes Technol Ther, 2015,17(11):787-794. DOI: 10.1089/dia.2014.0378.
- [7] Ólafsdóttir AF, 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. DOI: 10.1089/dia.2016.0392.
- [8] Bonora B, Maran A, Ciciliot S, et al. Head-to-head comparison between flash and continuous glucose monitoring systems in outpatients with type 1 diabetes[J]. J Endocrinol Invest, 2016, 39(12):1391-1399. DOI: 10.1007/s40618-016-0495-8.
- [9] 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. DOI: 10.1136/archdischild-2016-311530.
- [10] Scott EM, Bilous RW, Kautzky-Willer A. Accuracy, user acceptability, and safety evaluation for the FreeStyle Libre flash glucose monitoring system when used by pregnant women with diabetes[J]. Diabetes Technol Ther, 2018, 20(3): 180-188. DOI: 10.1089/dia.2017.0386.
- [11] Aberer F, Hajnsek M, Rumpler M, et al. Evaluation of subcutaneous glucose monitoring systems under routine environmental conditions in patients with type 1 diabetes[J]. Diabetes Obes Metab, 2017, 19(7):1051-1055. DOI: 10.1111/ dom 12907
- [12] Ajjan RA. How Can We Realize the Clinical benefits of continuous glucose monitoring? [J]. Diabetes Technol Ther, 2017.19(S2):S27-27S36. DOI: 10.1089/dia.2017.0021.
- [13] Ish-Shalom M, Wainstein J, Raz I, et al. Improvement in glucose control in difficult-to-control patients with diabetes using a novel flash glucose monitoring device[J]. J Diabetes Sci Technol, 2016,10 (6):1412-1413. DOI: 10.1177/1932296816653412.
- [14] 周健, 贾伟平. 糖尿病管理之血糖监测处方[J]. 中华内科杂志, 2016,55(3):231-233. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426. 2016.03.017.
- [15] 周健, 贾伟平. 血糖监测技术在糖尿病管理中的作用及需要注意的问题[J]. 中华内科杂志,2018,57(4):233-236. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.04.001.
- [16] Bergenstal RM, Ahmann AJ, Bailey T, et al. Recommendations for standardizing glucose reporting and analysis to optimize clinical decision making in diabetes: the ambulatory glucose profile (AGP)[J]. Diabetes Technol Ther, 2013,15(3):198-211. DOI: 10.1089/dia.2013.0051.

- [17] Danne T, Nimri R, Battelino T, et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring[J]. Diabetes Care, 2017,40(12):1631-1640. DOI: 10.2337/dc17-1600.
- [18] Slattery D, Choudhary P. Clinical use of continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes[J]. Diabetes Technol Ther, 2017,19(S2):S55-55S61. DOI: 10.1089/dia.2017.0051.
- [19] Dover AR, Stimson RH, Zammitt NN, et al. Flash glucose monitoring improves outcomes in a type 1 diabetes clinic[J]. J Diabetes Sci Technol, 2017, 11(2): 442-443. DOI: 10.1177/ 1932296816661560.
- [20] Al Hayek AA, Robert AA, Al Dawish MA. Evaluation of FreeStyle Libre flash glucose monitoring system on glycemic control, health-related quality of life, and fear of hypoglycemia in patients with type 1 diabetes[J]. Clin Med Insights Endocrinol Diabetes, 2017, 10: 1179551417746957. DOI: 10.1177 / 1179551417746957.
- [21] Haak T, Hanaire H, Ajjan R, et al. Flash glucose-sensing technology as a replacement for blood glucose monitoring for the management of insulin-treated type 2 diabetes: a multicenter, open-label randomized controlled trial[J]. Diabetes Ther, 2017, 8(1): 55-73. DOI: 10.1007/s13300-016-0223-6.
- [22] Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes[J]. N Engl J Med, 2005, 353(25): 2643-2653. DOI: 10.1056/NEJMoa052187.
- [23] Hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group [J]. Diabetes, 1997,46(2): 271-286.
- [24] Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, et al. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2016, 388(10057): 2254-2263. DOI: 10.1016/ S0140-6736(16)31535-5.
- [25] Reddy M, Jugnee N, El LA, et al. A randomized controlled pilot study of continuous glucose monitoring and flash glucose monitoring in people with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia[J]. Diabet Med, 2018, 35(4): 483-490. DOI: 10.1111/dme.13561.
- [26] Al Hayek AA, Robert AA, Babli S, et al. Fear of self-injecting and self-testing and the related risk factors in adolescents with type 1 diabetes: a cross-sectional study[J]. Diabetes Ther, 2017,8(1):75-83. DOI: 10.1007/s13300-016-0221-8.

- [27] Cemeroglu AP, Can A, Davis AT, et al. Fear of needles in children with type 1 diabetes mellitus on multiple daily injections and continuous subcutaneous insulin infusion[J]. Endocr Pract, 2015,21(1):46-53. DOI: 10.4158/EP14252.OR.
- [28] Mitsuishi S, Nishimura R, Harashima SI, et al. The effect of novel glucose monitoring system (flash glucose monitoring) on mental well-being and treatment satisfaction in Japanese people with diabetes[J]. Adv Ther, 2018, 35(1): 72-80. DOI: 10.1007/s12325-017-0649-x.
- [29] Shivers JP, Mackowiak L, Anhalt H, et al. "Turn it off!": diabetes device alarm fatigue considerations for the present and the future[J]. J Diabetes Sci Technol, 2013,7(3):789-794. DOI: 10.1177/193229681300700324.
- [30] Monsod TP, Flanagan DE, Rife F, et al. Do sensor glucose levels accurately predict plasma glucose concentrations during hypoglycemia and hyperinsulinemia?[J]. Diabetes Care, 2002, 25(5):889-893.
- [31] Mensh BD, Wisniewski NA, Neil BM, et al. Susceptibility of interstitial continuous glucose monitor performance to sleeping position[J]. J Diabetes Sci Technol, 2013, 7(4): 863-870. DOI: 10.1177/193229681300700408.
- [32] Fokkert MJ, van Dijk PR, Edens MA, et al. Performance of the FreeStyle Libre flash glucose monitoring system in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus[J]. BMJ Open Diabetes Res Care, 2017, 5(1): e000320. DOI: 10.1136/bmjdrc-2016-000320.
- [33] Hovorka R, Elleri D, Thabit H, et al. Overnight closed-loop insulin delivery in young people with type 1 diabetes: a free-living, randomized clinical trial[J]. Diabetes Care, 2014, 37(5):1204-1211. DOI: 10.2337/dc13-2644.
- [34] Stewart ZA, Wilinska ME, Hartnell S, et al. Closed-loop insulin delivery during pregnancy in women with type 1 diabetes[J]. N Engl J Med, 2016, 375(7): 644-654. DOI: 10. 1056/NEJMoa1602494.
- [35] Petrie JR, Peters AL, Bergenstal RM, et al. Improving the clinical value and utility of CGM systems: issues and recommendations: a joint statement of the European Association for the Study of Diabetes and the American Diabetes Association Diabetes Technology Working Group[J]. Diabetes Care, 2017,40 (12):1614-1621. DOI: 10.2337/dci17-0043.

(收稿日期:2018-06-03) (本文编辑:侯鉴君)

·读者·作者·编者·

欢迎关注《中华内科杂志》网站

《中华内科杂志》网站(http://www.emedicine.org.cn)是《中华内科杂志》期刊建设的重要组成部分,作为我刊面向读者、作者和审稿专家的重要窗口,它是我们与大家进行交流和沟通的重要渠道与平台。

《中华内科杂志》网站将发布我刊已发表和即将发表的期刊资源、会议资讯、编辑部公告、学术动态等内容。网站集成了远程稿件处理系统,作者可直接登录点击进入,网站提供稿件处理系统相关的操作说明。随着网站的不断更新和升级,我们将完善互动平台供读者参与期刊的建设。

我们热忱欢迎您登录《中华内科杂志》网站,并对本网站建设献计献策,也期待着您通过网站对我们的工作提出意见和 建议。