

· 规范与指南 ·

# 中国 1 型糖尿病诊治指南(2021 版)

中华医学会糖尿病学分会 中国医师协会内分泌代谢科医师分会

中华医学会内分泌学分会 中华医学会儿科学分会

通信作者:周智广,中南大学湘雅二医院代谢内分泌科 糖尿病免疫学教育部重点实验室  
国家代谢性疾病临床医学研究中心,长沙 410011,Email:zhouzhiguang@csu.edu.cn

**【摘要】** 近十年国内外 1 型糖尿病研究取得了重要进展,诊疗新方法和血糖监测等新技术不断问世,相关临床研究证据持续丰富。中华医学会糖尿病学分会、中国医师协会内分泌代谢科医师分会、中华医学会内分泌学分会和中华医学会儿科学分会,共同组织专家对 2012 版《中国 1 型糖尿病诊治指南》修订更新,形成了《中国 1 型糖尿病诊治指南(2021 版)》。本指南共 20 章,内容涵盖中国 1 型糖尿病流行病学、诊断与分型、血糖监测、教育与管理、胰岛素治疗、医学营养治疗、运动治疗、胰腺与胰岛移植、低血糖防治、急慢性并发症、特殊时期临床管理、社会心理问题及对策、预测与预防等。本指南的发布将有助于进一步规范临床诊疗行为,促进行业水平提高和进步,改善患者生活质量与临床结局。

**【关键词】** 糖尿病,1 型; 指南; 诊断; 治疗

国际实践指南注册号:IPGRP-2022CN026

## Guidelines for the diagnosis and treatment of type 1 diabetes mellitus in China (2021 edition)

Chinese Diabetes Society, Chinese Endocrinologist Association, Chinese Society of Endocrinology, Chinese Pediatric Society

Corresponding author: Zhou Zhiguang, Department of Metabolism and Endocrinology, Key Laboratory of Diabetes Immunology (Ministry of Education), National Clinical Research Center for Metabolic Diseases, Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, China, Email: zhouzhiguang@csu.edu.cn

**【Abstract】** With the 10-year development and progress of science and technology, significant advances have been made in the field of type 1 diabetes from both domestic and international countries. The emergence of new technologies such as blood glucose monitoring, the evidence of clinical research has been accumulated and enriched. Therefore, the Chinese Diabetes Society, the Chinese Endocrinologist Association, the Chinese Society of Endocrinology, and the Chinese Pediatric Society, have jointly organized experts to update the 2012 edition of guideline for the diagnosis and treatment of type 1 diabetes mellitus in China, and to apply as much high-grade Chinese evidence as possible to develop the guideline for the diagnosis and treatment of type 1 diabetes mellitus in China (2021 edition). The new version guideline includes 20 chapters covering the epidemiology, diagnosis and classification, glucose monitoring, education and management, insulin therapy, medical nutrition therapy, exercise therapy, pancreas and islet transplantation, prevention and treatment of hypoglycemia, acute and chronic complications, clinical management in special stages, psychosocial issues and countermeasures of type 1 diabetes, as well as prediction and prevention. The promulgation of this guideline will help further standardize practical management for type 1 diabetes, and improve patients' quality of life and clinical outcomes.

**【Key words】** Diabetes mellitus, type 1; Guidelines; Diagnosis; Treatment

Registration number: IPGRP-2022CN026

DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20220916-00474

收稿日期 2022-09-16 本文编辑 张志巍 费秀云 张晓冬

引用本文:中华医学会糖尿病学分会,中国医师协会内分泌代谢科医师分会,中华医学会内分泌学分会,等.中国 1 型糖尿病诊治指南(2021 版)[J].中华糖尿病杂志,2022,14(11):1143-1250. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20220916-00474.



## 目 次

前言 .....	1145	第十一章 辅助治疗 .....	1182
第一章 流行病学 .....	1146	第 1 节 二甲双胍 .....	1183
第 1 节 患病情况 .....	1146	第 2 节 普兰林肽 .....	1183
第 2 节 我国流行特点 .....	1147	第 3 节 胰高糖素样肽-1 受体激动剂 .....	1183
第 3 节 患病影响因素 .....	1147	第 4 节 二肽基肽酶 IV 抑制剂 .....	1183
第二章 自然病程与分期 .....	1149	第 5 节 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂 .....	1183
第 1 节 自然病程 .....	1149	第 6 节 阿卡波糖 .....	1183
第 2 节 临床分期 .....	1149	第十二章 低血糖防治 .....	1184
第三章 诊断与分型 .....	1152	第 1 节 低血糖的分级及临床表现 .....	1184
第 1 节 定义与诊断依据 .....	1152	第 2 节 低血糖的处理 .....	1184
第 2 节 分型诊断 .....	1153	第 3 节 低血糖感知受损 .....	1185
第 3 节 鉴别诊断 .....	1154	第 4 节 危险因素的识别及预防 .....	1186
第 4 节 诊断流程 .....	1155	第十三章 急性并发症 .....	1186
第四章 血糖监测 .....	1156	第 1 节 糖尿病酮症及酮症酸中毒 .....	1186
第 1 节 毛细血管血糖监测 .....	1156	第 2 节 高渗高血糖综合征 .....	1191
第 2 节 糖基化产物 .....	1157	第十四章 慢性并发症 .....	1192
第 3 节 持续葡萄糖监测系统 .....	1158	第 1 节 血管并发症的危险因素及治疗策略 .....	1192
第 4 节 酮体监测 .....	1159	第 2 节 糖尿病视网膜病变 .....	1196
第五章 血糖控制目标 .....	1159	第 3 节 糖尿病肾脏病 .....	1198
第 1 节 点血糖控制目标 .....	1160	第 4 节 糖尿病神经病变 .....	1199
第 2 节 糖化血红蛋白控制目标 .....	1160	第 5 节 糖尿病足 .....	1201
第 3 节 持续葡萄糖监测控制目标 .....	1161	第 6 节 大血管并发症 .....	1203
第六章 教育与管理 .....	1162	第十五章 临床管理流程与治疗路径 .....	1205
第 1 节 目标与原则 .....	1162	第 1 节 首诊管理 .....	1205
第 2 节 团队与资质 .....	1162	第 2 节 随访管理 .....	1206
第 3 节 内容与实施 .....	1163	第 3 节 住院管理 .....	1206
第 4 节 效果评价 .....	1164	第十六章 伴发疾病 .....	1207
第七章 胰岛素治疗 .....	1165	第 1 节 自身免疫性甲状腺疾病 .....	1208
第 1 节 胰岛素的种类和特点 .....	1165	第 2 节 乳糜泻 .....	1208
第 2 节 胰岛素的治疗方案与选择 .....	1166	第 3 节 Addison 病 .....	1208
第 3 节 胰岛素的剂量设定与调整 .....	1167	第 4 节 自身免疫性胃炎 .....	1209
第 4 节 胰岛素的注射装置 .....	1169	第 5 节 自身免疫性多内分泌腺病综合征 .....	1209
第 5 节 胰岛素治疗的不良反应 .....	1171	第十七章 特殊时期的临床管理 .....	1209
第 6 节 胰岛素的贮存 .....	1171	第 1 节 生命周期特殊阶段 .....	1209
第 7 节 胰岛素治疗的进展 .....	1171	第 2 节 特殊疾病阶段 .....	1211
第八章 医学营养治疗 .....	1172	第 3 节 长途旅行 .....	1213
第 1 节 治疗原则与目标 .....	1172	第十八章 社会心理问题及对策 .....	1214
第 2 节 治疗内容 .....	1173	第 1 节 常见社会心理问题 .....	1214
第 3 节 特殊情况时的营养治疗 .....	1175	第 2 节 社会心理问题的评估与对策 .....	1216
第九章 运动治疗 .....	1176	第十九章 预测与预防 .....	1217
第 1 节 运动对患者的获益 .....	1176	第 1 节 预测 .....	1217
第 2 节 运动治疗的适应证及禁忌证 .....	1176	第 2 节 预防 .....	1219
第 3 节 运动前的准备和评估 .....	1177	第二十章 未来与展望 .....	1220
第 4 节 运动处方 .....	1177	第 1 节 发病机制与诊断 .....	1220
第 5 节 运动治疗的注意事项 .....	1179	第 2 节 预防与治疗 .....	1220
第十章 胰腺与胰岛移植 .....	1180	第 3 节 监测与管理 .....	1220
第 1 节 胰腺移植 .....	1181	附录 1 本指南常用名词术语英文缩略语释义 .....	1222
第 2 节 胰岛移植 .....	1181	参考文献 .....	1225

## 前 言

1 型糖尿病(T1DM)是由易感基因与环境因素共同作用,导致胰岛 $\beta$ 细胞破坏,终身依赖胰岛素治疗的内分泌代谢性疾病。虽然我国 T1DM 发病率较低,但由于人口基数大及发病率逐年增加,加之其临床结局不良及疾病负担严重,中国 T1DM 已成为重大公共卫生问题之一。

首部《中国 1 型糖尿病诊治指南》于 2013 年春由人民卫生出版社发行,为规范全国 T1DM 的诊治与管理发挥了积极的指导作用。近十年来,国内外 T1DM 的照护研究与实践取得了重要进展,其诊治新方法、新技术等不断问世,临床管理新证据持续积累。因此,迫切需要基于新进展、新认识对中国 T1DM 规范化诊治与管理的指南予以修订更新。

中华医学会糖尿病学分会、中国医师协会内分泌代谢科医师分会、中华医学会内分泌学分会和中华医学会儿科学分会,组织专家共同对 2012 版《中国 1 型糖尿病诊治指南》进行更新与完善,尽量采用级别较高的中国证据,形成了《中国 1 型糖尿病诊治指南(2021 版)》(简称新版指南),旨在进一步规范临床诊疗管理,改善患者生活质量与临床结局,推进健康中国建设。

### 一、组织结构与注册

新版指南的制定过程,遵循 2014 年《世界卫生组织指南制订手册》及 2016 年中华医学会《制订/修订<临床诊疗指南>的基本方法及程序》,参照《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022 版)》编写。由中华医学会糖尿病学分会、中国医师协会内分泌代谢科医师分会、中华医学会内分泌学分会和中华医学会儿科学分会的主任委员牵头成立专家指导委员会、指南编写委员会(设编写组、秘书组、方法学组),协商通信作者、主要执笔人及委员会成员。上述委员会成员中包括内分泌学、儿科学、心理学、营养学、康复医学、流行病学、护理学等多学科的专家,具有广泛代表性,并由兰州大学健康数据科学研究院指南与标准研究中心提供方法学支持。本指南已在国际实践指南注册平台进行注册。

### 二、内容与目标人群

新版指南适合全国各级医院及基层医疗卫生机构的内分泌科、儿科、营养科、心理科、康复科等参与 T1DM 诊疗管理的医务工作者阅读参考。指

南推荐意见的目标人群为 T1DM 患者,既包括儿童青少年、成人 T1DM 患者,亦包括成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)患者。新版指南的主要内容包括 T1DM 流行病学、诊断与分型、血糖监测、教育与管理、胰岛素治疗、医学营养治疗、运动治疗、胰腺与胰岛移植、低血糖防治、急慢性并发症、特殊时期临床管理、社会心理问题及对策、预测与预防等。

### 三、证据检索与系统评价

指南编写组在指南工作启动会后,严格进行文献检索策略的制定、文献筛选与评价。采用“type 1 diabetes、autoimmune diabetes、children and adolescents with diabetes、juvenile onset diabetes、insulin-dependent diabetes”和“1 型糖尿病、胰岛素依赖型糖尿病、血糖监测、胰岛素治疗、糖尿病并发症”等检索词,系统检索 PubMed、Cochrane Library、Elsevier/ScienceDirect、Wiley Online Library、SpringerLink、中国生物医学文献服务系统、万方知识数据服务平台和中国知网数据库等国内外主要数据库;各章节根据内容进一步确定相关领域内的检索词。纳入 T1DM 相关的指南、Meta 分析、系统评价、随机对照试验、观察研究、病例报告和意见共识等。

指南编写组严格按照方法学要求,坚持以患者问题为导向、服务于临床的宗旨,收集证据并对证据进行质量分级。根据证据质量、临床意义、普遍性、适用性等将证据级别分为 A、B、C 3 个水平。不同证据级别水平定义如下:A 为证据基于多项随机临床试验或 Meta 分析;B 为证据基于单项随机临床试验或多项非随机对照研究;C 为证据仅基于专家共识意见和(或)小规模研究、回顾性研究和注册研究结果。指南编写组成员在证据检索、评价等过程中如遇疑问,方法学组和秘书组成员将协商解决并进行质量控制。

基于上述文献复习和数据分析,同时参考最新国外指南的相关推荐意见,由主要执笔人形成对各核心问题的推荐意见。每章均经核心专家审校。最后,执笔人和学术指导委员会对有意见分歧的核心问题及其证据级别进行讨论,形成共识,以此确定新版指南的各项推荐意见。经执笔人修改后的稿件由指南编写委员会委员审核通过,并由通信作者审核定稿。新版指南的循证医学证据主要以中国作者发表的中英文文献以及相关专家共识为基础,并参考欧美国家学术组织相关指南,力求体现中国特色与临床实用性。根据临床指南制定基本规范撰写形成全文。

#### 四、利益冲突声明与管理

新版指南学术顾问、学术指导委员会、指南编写委员会、指南编写秘书组所有成员均填写利益声明表,声明相关的经济利益冲突与学术利益冲突。收集汇总后的利益声明经秘书组讨论判定,若任一成员声明的利益关系对指南的内容构成利益冲突,则根据利益冲突的程度限制其参与核心工作或排除在本次指南的制订过程之外。

#### 五、指南发布形式与推广

新版指南的全文和简化版将以期刊文章、书籍和多媒体资料等形式发布,同时结合线上和线下的学术会议形式在全国范围内广泛传播,以供内分泌科、儿科、营养科、心理科、康复科等临床医师和科研人员学习和实践。尽管编写人员付出了极大努力,新版指南仍然难免不足及局限,例如有些推荐意见尚无高级别证据,有些临床证据尚乏国人资料等,这均需继续研究提供证据,并在未来对指南修订完善。

#### 要点提示:

- 1.1 型糖尿病(T1DM)的发病率在全球呈上升趋势。2017 年全球 T1DM 患病人数达 900 万,占全球糖尿病总数的 2%(B)
- 2.2010 至 2013 年,我国全年龄组人群 T1DM 发病率为 1.01/10 万人年,发病率高峰为 10~14 岁,但存在发病低年龄化的倾向(B)
- 3.就绝对患病人数而言,我国成年 T1DM 患者的占比更大,年龄≥20 岁者占新发 T1DM 人群的 65%(B)
- 4.随着胰岛自身抗体检测技术的推广,部分既往临床诊断为“2 型糖尿病(T2DM)”的患者被重新诊断为隐匿性自身免疫糖尿病。在中国 15~29 岁新发初诊“T2DM”患者中谷氨酸脱羧酶自身抗体阳性患者的比例为 11.7%,30 岁以上为 5.9%(B)

## 第一章 流行病学

### 第 1 节 患病情况

1 型糖尿病(T1DM)的发病率及患病率在全球呈逐年上升趋势。来自 94 个国家/地区儿童 T1DM 及 10 个国家/地区成人 T1DM 的数据显示,2017 年全球 T1DM 新发人数约 23 万,患病总人数达 900 万,约占全球糖尿病总数的 2%<sup>[1]</sup>。T1DM 发病率在不同国家/地区间差异较大<sup>[1-2]</sup>,其中以北欧最高,芬兰居于首位,达 62.5/10 万人年<sup>[3]</sup>,而亚洲地区最低;但因人口基数大,亚洲地区 T1DM 患者数约占全球患病总人数的 1/3,居世界前列<sup>[1]</sup>。

近年来,我国 T1DM 发病率亦显著增加(表 1)。20 世纪 90 年代世界卫生组织(WHO)开展的多国儿童 1 型糖尿病调查项目(DiaMond)显示,1985 至 1994 年我国 <15 岁人群 T1DM 发病率约为 0.51/10 万人年,为全球最低<sup>[4-5]</sup>。此后,我国儿童糖

尿病大规模流行病学调查数据一直缺乏更新,只有部分区域性研究数据。1995 至 2010 年北京地区的数据显示,0~14 岁儿童 T1DM 平均年龄标化发病率为 1.7/10 万人年,发病率年平均增速为 4.36%<sup>[6]</sup>。1997 至 2011 年上海地区的数据显示,0~14 岁儿童 T1DM 发病率为 3.1/10 万人年,发病率年平均增速为 14.2%<sup>[7]</sup>。2007 至 2013 年浙江地区 0~19 岁儿童青少年 T1DM 年龄标化发病率为 2.02/10 万人年,年平均增速为 12%<sup>[8]</sup>;其中以 0~4 岁组 T1DM 发病率增幅最大,呈现低龄化趋势<sup>[6,8]</sup>。中国 1 型糖尿病研究(T1DM China Study)是首次对我国 T1DM 进行的全国性流行病学研究,数据显示,2010 至 2013 年我国全年龄组人群 T1DM 发病率为 1.01/10 万人年,0~14 岁组发病率为 1.93/10 万人年,15~29 岁组为 1.28/10 万人年,30 岁及以上组为 0.69/10 万人年;发病率高峰在 10~14 岁组<sup>[9]</sup>。一项基于北京市卫生健康委信息中心 T1DM 登记数据的研究显示,T1DM 发病率从 2007 年的 2.72/10 万人年增加到 2017 年的 3.60/10 万人年;其中,以 ≥30 岁组 T1DM 发病率

表 1 我国 1 型糖尿病的发病率数据

参考文献	地区范围	调查时间(年)	年龄(岁)	发病率(/10 万人年)
Yang 等 <sup>[4]</sup>	全国	1985 至 1994	<15	0.51
Gong 等 <sup>[6]</sup>	北京	1995 至 2010	0~14	1.7
Zhao 等 <sup>[7]</sup>	上海	1997 至 2011	0~14	3.1
Wu 等 <sup>[8]</sup>	浙江	2007 至 2013	0~19	2.02
Weng 等 <sup>[9]</sup>	全国	2010 至 2013	全年龄组	1.01(全年龄组),1.93(0~14 岁),1.28(15~29 岁),0.69(≥30 岁)
Liu 等 <sup>[10]</sup>	北京	2007 至 2017	全年龄组	2.72(2007 年),3.60(2017 年)

增长最为显著<sup>[10]</sup>。若按该趋势发展,预计 2027 年新发 T1DM 患者将较 2017 年增加 1.57 倍<sup>[10]</sup>。

隐匿性自身免疫糖尿病以胰岛  $\beta$  细胞遭受缓慢自身免疫损害为特征,是 T1DM 的特殊类型,依据发病年龄可分为成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)和青少年隐匿性自身免疫糖尿病(LADY)。随着胰岛自身抗体检测技术的推广,部分既往临床诊断为“2 型糖尿病(T2DM)”的患者被重新诊断为 LADA 或 LADY。全国多中心 LADA China 研究结果显示,我国 LADA( $\geq 18$  岁)患病率为 6.1%;在临床新诊断的“T2DM”患者中,通过单一谷氨酸脱羧酶自身抗体(GADA)筛查, $\geq 30$  岁患者中 GADA 阳性的比例约为 5.9%<sup>[11]</sup>,采用多抗体联合筛查可将检出率提高至 8.6%<sup>[12]</sup>;15~29 岁患者中 GADA 阳性患者的比例则为 11.7%<sup>[13]</sup>。

随着胰岛素制剂、血糖监测技术的发展以及对 T1DM 疾病认识的逐步深化,T1DM 患者的预期寿命延长,死亡率有所下降。既往研究显示,T1DM 患者预期寿命相较于普通人群缩短 11~13 年<sup>[14-15]</sup>;确诊年龄越小,死亡风险越高<sup>[16]</sup>。近期研究发现,2000 至 2016 年,澳大利亚、拉脱维亚和美国 T1DM 患者的死亡率下降与非糖尿病患者的死亡率下降相一致;而在丹麦、苏格兰、西班牙,T1DM 患者的死亡率下降更多,表明改善糖尿病治疗可延长患者寿命<sup>[17]</sup>。2019 年全球疾病、伤害和风险因素负担研究(GBD)数据显示,1990 至 2019 年全球 25 岁以下 T1DM 的年龄标准化死亡率下降了 21.0%;尽管如此,2019 年全球 25 岁以下人群因糖尿病(T1DM 和 T2DM)死亡 16 300 人,其中 73.7% 为 T1DM,提示全球范围内降低 T1DM 死亡率仍是一个重要挑战<sup>[18]</sup>。总体而言,目前得到的 T1DM 预期寿命和死亡率结果仍多基于早期的数据,仍需更大规模、更长时间的研究进一步揭示相关数据的变迁。我国仍缺乏这方面的调查数据。

## 第 2 节 我国流行特点

### 一、增长速度快,患病人数众多

我国 15 岁以下 T1DM 发病率在过去 20 年增长了近 4 倍<sup>[9]</sup>。2021 年国际糖尿病联盟(IDF)全球糖尿病地图(第 10 版)显示,尽管中国仍然是全球 T1DM 发病率较低的国家之一,但我国人口基数大,儿童和青少年 T1DM 患病人数居全球第 4<sup>[19]</sup>,疾病负担不容小觑。

### 二、患病人群以成人居多

年龄 $\geq 20$  岁患者占新发 T1DM 人群的 65.3%<sup>[9]</sup>。

### 三、各民族的 T1DM 发病率存在较大差异

DiaMond 研究显示,我国 7 个民族间 T1DM 发病率差异较大,校正发病率最高的民族是蒙古族,达 1.82/10 万人年,约为最低者壮族(0.32/10 万人年)的 6 倍<sup>[4]</sup>。

### 四、LADA 是我国成人 T1DM 的主要亚型

多中心的流行病学调查结果显示,我国 LADA 的患病人数是经典 T1DM 的 2 倍<sup>[20]</sup>,约为 1 000 万,居世界首位<sup>[21]</sup>。

## 第 3 节 患病影响因素

遗传因素和环境因素相互作用,共同参与了 T1DM 的发生发展。近年来,T1DM 发病率在低遗传易感风险的人群中增加更为明显,提示环境和行为因素发挥着重要作用<sup>[22]</sup>。

### 一、遗传易感性

人类白细胞抗原(HLA)区域的基因为 T1DM 主效易感基因,非 HLA 基因(*INS*、*CTLA4*、*PTPN22* 基因等)也在 T1DM 的发病中发挥了一定作用<sup>[23]</sup>。中国人群 T1DM 的高危基因型为 *DR3/DR3*、*DR3/DR9* 和 *DR9/DR9*,而高加索人群 T1DM 的高危基因型则为 *DR3/DR4*<sup>[24]</sup>。来自中国不同起病年龄 T1DM 患者 HLA 基因的系列研究结果显示,成年起病 T1DM 患者携带危险型 *DR3/DR4*、*DR3/DR9* 基因的频率低于儿童起病患者;相比于儿童起病患者,成年起病患者即使携带了危险单倍型 *DR3*、*DR4* 或 *DR9* 基因,另一条染色体上更倾向于携带中性或保护型 *DR-DQ* 单倍型基因<sup>[25]</sup>;进一步分析发病年龄 $< 18$  岁和 $\geq 18$  岁 T1DM 患者的 HLA I 类基因的分型特点,发现 HLA I 类基因在不同起病年龄的中国 T1DM 患者中具有独立于 HLA II *DR-DQ* 的易感风险,中国人群与高加索人群的 T1DM 易感 HLA I 类基因分型存在差异<sup>[26]</sup>。首次在中国汉族人群中进行的全基因组关联研究(GWAS)报道了 5 个独立易感基因位点,即 *BTN3A1* 基因附近的 rs4320356 位点、*GATA3* 基因的 rs3802604 位点、*MHC* 基因的 rs1770 位点、*SUOX* 基因的 rs705699 位点及中国人群特有的新位点 HLA-C 275;超过一半在高加索人群中报道的易感基因位点与中国 T1DM 无关联或频率较低,这可能是中国人群 T1DM 发病率较低的原因之一<sup>[27]</sup>。



在其他自身免疫性疾病患者中(如乳糜泻<sup>[28-29]</sup>、哮喘<sup>[30]</sup>、炎症性肠病<sup>[31-32]</sup>、原发性硬化性胆管炎<sup>[33]</sup>),T1DM 发病风险增加,如青少年乳糜泻患者发生 T1DM 的风险可增高约 2.4 倍<sup>[29]</sup>,这可能与 T1DM 和其他自身免疫性疾病共享部分遗传易感基因[如 HLA 基因(HLA-DQ2 等)]有关。

## 二、年龄和性别

我国北京、浙江地区的数据表明,儿童 T1DM 呈现低年龄化的倾向,5 岁以下发病率增幅快于其他年龄组<sup>[6,8]</sup>。T1DM China 研究显示,T1DM 发病率在 10~14 岁达高峰,而后呈下降趋势;就绝对患病人数而言,成年患者占比大,年龄 $\geq 20$  岁患者占新发 T1DM 人群的 65.3%<sup>[9]</sup>。全国多中心 LADA China 研究显示,在临床新诊断“T2DM”患者中,15~29 岁组 GADA 阳性率高达 11.7%<sup>[13]</sup>,而 30 岁以上组阳性率为 5.9%<sup>[11]</sup>。

与其他很多自身免疫性疾病不同,T1DM 发病与性别的关系并不确定。欧洲成人中男性 T1DM 的发病率略高于女性,而在儿童中的发病率未见明显性别差异。在一些发病率低的人群中,女性发病率稍低于男性<sup>[34-36]</sup>。T1DM China 研究显示,我国 0~14 岁组中女孩 T1DM 发病率高于男孩,分别为 2.21/10 万人年和 1.72/10 万人年;而 $\geq 15$  岁组中,男性 T1DM 发病率高于女性,分别为 0.92/10 万人年和 0.70/10 万人年<sup>[9]</sup>。环境因素和生活方式是造成 T1DM 男女发病率差异的可能原因。

## 三、季节和纬度

T1DM 的发病与季节密切相关。研究发现,T1DM 在北半球的发病高峰多在 10 月至次年 1 月,而南半球则多在 7 至 9 月<sup>[37-40]</sup>。类似地,芬兰糖尿病预防研究(Finnish Type 1 Diabetes Prediction and Prevention Study)中通过前瞻性出生队列研究发现,胰岛自身抗体首次检出多在秋冬季<sup>[41]</sup>。此外,SEARCH 研究显示出生季节也与 T1DM 发病相关,春季出生的儿童罹患 T1DM 的可能性更高<sup>[38]</sup>。目前认为 T1DM 发病的季节性可能与季节相关的呼吸道感染以及日照时间长短有关<sup>[42-43]</sup>。

T1DM 的发病率在不同纬度地区也有所不同,高纬度地区 T1DM 发病率显著高于低纬度地区。T1DM China 研究显示,北方地区 0~14 岁儿童 T1DM 发病率显著高于南方<sup>[9]</sup>。LADA China 研究显示,在秦岭-淮河以北的中国北方,LADA 患病率显著高于南方(北方和南方分别为 6.5% 和 5.4%),其中纬度最高的东北患病率最高(7.1%),相反,西

南患病率最低(4.0%)<sup>[11]</sup>,该特点可能与环境及气候有关。

## 四、病毒感染

柯萨奇 B 病毒等肠道病毒感染与 T1DM 发病率升高相关<sup>[44]</sup>。青少年糖尿病的环境决定因素(TEDDY)研究显示,在 T1DM 遗传易感的婴幼儿中,近期(9 个月内)发生的呼吸道感染与胰岛自身免疫发生风险增加相关<sup>[43]</sup>,提示病毒感染可能参与针对胰岛  $\beta$  细胞自身免疫的始动。

新型冠状病毒与 T1DM 的发病关系也值得关注。新型冠状病毒肺炎(COVID-19)流行期间的观察结果表明,因严重急性呼吸综合征冠状病毒 2(SARS-CoV-2)感染引起的 T1DM 酮症病例数量增加;伴有 COVID-19 的酮症酸中毒(DKA)患者与其他原因诱发的 DKA 患者相比,酮症时间更长,胰岛素需要量更高<sup>[45-46]</sup>。研究显示,SARS-CoV-2 能够黏附于胰岛细胞,从而影响胰岛  $\beta$  细胞功能,提示 T1DM 与 SARS-CoV-2 感染之间可能存在一定关系<sup>[47]</sup>。

## 五、饮食

目前关于母乳喂养是否可以降低 T1DM 的发病风险尚无定论<sup>[48]</sup>。近年来研究显示,肠道菌群在 T1DM 的发生发展中发挥着不可或缺的作用。TEDDY 研究显示,母乳喂养对婴幼儿发育期肠道菌群的影响极大,与双歧杆菌丰度较高相关,终止母乳喂养将导致以厚壁菌门增多为特征的菌群成熟;喂养方式对肠道菌群影响的生理意义和对 T1DM 发病的影响,仍需后续研究阐释<sup>[49]</sup>。与早发 T1DM 相比,对照组儿童的微生物群中包含更多与短链脂肪酸的生物合成和发酵相关的基因,提示短链脂肪酸对 T1DM 可能有潜在预防作用<sup>[50]</sup>。而在 T1DM 遗传易感的婴幼儿中,辅食添加的时机及其是否可驱动肠道菌群的改变,进而影响其罹患 T1DM 的风险,仍需进一步研究<sup>[49-50]</sup>。

此外,TEDDY 研究还显示,在 T1DM 遗传易感的儿童中,血浆 25-羟维生素 D 的水平与胰岛自身免疫风险呈负相关<sup>[51]</sup>。临床研究结果已证实维生素 D 对于 LADA 患者胰岛  $\beta$  功能具有保护作用<sup>[52]</sup>。

## 六、药物

与 T1DM 发病相关的药物主要为免疫检查点抑制剂,包括程序性死亡蛋白 1 抑制剂、程序性死亡蛋白配体-1 抑制剂、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4 抑制剂等。这是当前新的肿瘤免疫治疗手段之一,在发挥抗肿瘤作用的同时,可引起一种较为罕见的免疫相关不良反应,即 T1DM,称之为免疫检查点

抑制剂诱导的 1 型糖尿病 (ICI-T1DM)<sup>[53]</sup>。已有的报道显示, ICI-T1DM 发生率为 0.14%~1.9%<sup>[54-56]</sup>, 在全球范围呈现增加趋势<sup>[57]</sup>。其发生可能的机制是, 免疫检查点抑制剂阻断负性免疫调控时, 靶向胰岛细胞的自身反应性 T 细胞得以存活, 从而发生自身免疫性糖尿病, 但仍待进一步研究。

综上所述, T1DM 发病风险受种族遗传、年龄、性别、季节、饮食、地区等多种因素交织作用的影响, 其发病率在全球呈持续上升趋势, 中国仍然是全球 T1DM 发病率较低的国家之一, 但我国人口基数大, T1DM 相关疾病负担不容小觑<sup>[19]</sup>。我国 T1DM 具有增长快速、各民族间发病率差异显著、成年患者占比大的特点。随着新型药物 (如免疫检查点抑制剂) 的研发以及新型微生物 (如 SARS-CoV-2) 的发现, 一些既往未曾出现的 T1DM 形式亦应引起临床工作者及研究人员的重视, 但其关联性及其深入机制仍需进一步探索, 更为深入细致的流行病学研究将为 T1DM 防治策略的制定提供科学的依据。

## 第二章 自然病程与分期

### 要点提示:

- 1.1 型糖尿病 (T1DM) 的自然病程分为遗传易感、环境触发、免疫应答、胰岛损伤、糖代谢异常、胰岛功能衰竭 6 个阶段 (C)
2. 临床上 T1DM 可分为 3 期: 1 期胰岛自身免疫紊乱期、2 期血糖异常期、3 期临床症状期, 部分患者存在临床缓解期 (“蜜月期”) (C)
3. 对遗传易感个体进行胰岛自身抗体的定期检测, 能够在自身免疫启动之初发现疾病高危者; 对存在胰岛自身免疫的个体进行血糖监测, 能够及时发现血糖异常 (B)

### 第 1 节 自然病程

1 型糖尿病 (T1DM) 是由遗传和环境因素共同作用导致胰岛  $\beta$  细胞自身免疫损伤的器官特异性疾病。遗传易感个体在环境因素的触发下, 机体启动针对胰岛的特异性自身免疫, 胰岛特异性自身反应 T 细胞是导致胰岛免疫损伤的直接原因, 多种自身抗体的产生是胰岛遭受免疫损伤的标志物。随着病程进展,  $\beta$  细胞受免疫破坏加重, 逐步丧失胰岛素分泌能力, 出现胰岛素缺乏性糖代谢紊乱, 最

终发生胰岛功能完全丧失。T1DM 的自然病程可分为遗传易感、环境触发、免疫应答、胰岛损伤、糖代谢异常、胰岛功能衰竭 6 个阶段<sup>[58-59]</sup> (图 1)。各阶段具有不同特征。

#### 一、遗传易感

个体具有遗传易感性, 但临床无任何异常。

#### 二、环境触发

某些触发事件 (如病毒感染等) 引起少量胰岛  $\beta$  细胞破坏并启动长期、慢性的自身免疫过程, 此过程呈持续性或间歇性, 期间伴随  $\beta$  细胞再生。

#### 三、免疫应答

出现免疫异常, 如血清中可检测到胰岛自身抗体, 如谷氨酸脱羧酶自身抗体 (GADA)、蛋白酪氨酸磷酸酶自身抗体 (IA-2A)、胰岛素自身抗体 (IAA)、锌转运体 8 自身抗体 (ZnT8A) 等, 但胰岛素正常分泌, 血糖无异常。

#### 四、胰岛损伤

胰岛  $\beta$  细胞数量开始减少, 但仍能维持糖耐量正常。

#### 五、糖代谢异常

胰岛  $\beta$  细胞持续损伤达到一定程度时 (儿童青少年起病者通常只残存 10%~20% 胰岛  $\beta$  细胞, 成年起病者残存胰岛  $\beta$  细胞可达 40%), 胰岛素分泌不足, 出现糖耐量降低或临床糖尿病, 需用外源性胰岛素治疗, 但有部分胰岛  $\beta$  细胞残留。

#### 六、胰岛功能衰竭

胰岛  $\beta$  细胞几乎完全消失, 需依赖外源性胰岛素维持生命。

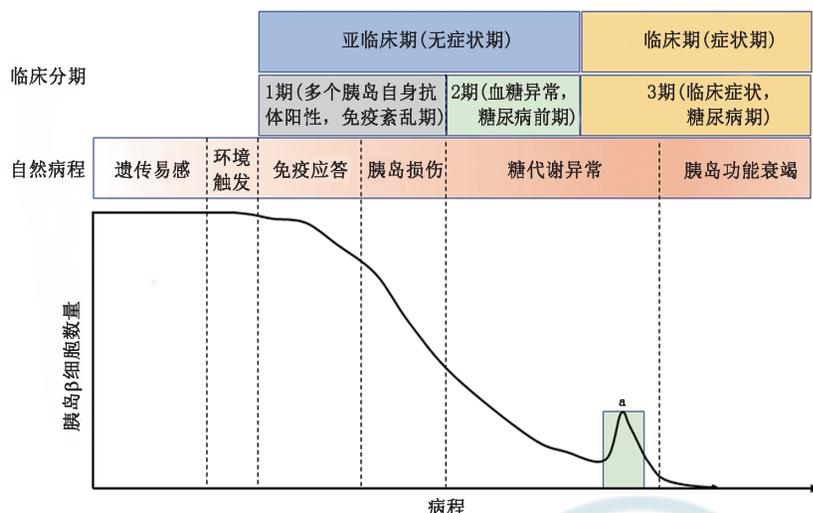
T1DM 的自然病程在不同个体发展不同, 儿童青少年起病者往往进展较快, 而成年起病者进展较慢。

### 第 2 节 临床分期

#### 一、基于自然病程的临床分期 (表 2, 图 1)

1.1 期 (多个胰岛自身抗体阳性, 免疫紊乱期): 存在胰岛自身免疫紊乱, 血糖正常, 无临床症状。1 期是指个体存在 2 种或 2 种以上针对胰岛素、谷氨酸脱羧酶 (GAD)、蛋白酪氨酸磷酸酶、锌转运体 8 等 T1DM 相关胰岛自身抗原的抗体, 但是血糖正常, 无临床症状。出生时筛查出有遗传风险并处于此阶段的儿童, 5 年和 10 年内发展为症状性 T1DM (即 T1DM 3 期) 的风险分别约为 44% 和 70%, 终身风险接近 100%。存在多种胰岛自身抗体阳性的





注:1期与2期属于亚临床期。在显性糖尿病发生后,经过胰岛素治疗后大部分患者会进入蜜月期,胰岛β细胞数量会短暂性有回升。<sup>a</sup>蜜月期

图1 1型糖尿病的自然病程与临床分期示意图

T1DM 患者亲属,5年内发生症状性T1DM 的风险为25%(2种抗体阳性)、40%(3种抗体阳性)、50%(4种抗体阳性)不等<sup>[60]</sup>。

2.2期(血糖异常,糖尿病前期):存在胰岛自身免疫,血糖异常,无临床症状。2期指个体存在2种或2种以上的胰岛自身抗体,同时疾病进展到因功能性β细胞丧失导致的葡萄糖异常,包括空腹血糖受损(IFG)和糖耐量受损(IGT),但尚未出现临床症状,1期与2期属于亚临床期。此阶段个体2年内发展为症状性T1DM 的风险约为60%,4~5年风险约为75%,终身风险接近100%<sup>[60]</sup>。

3.3期(临床症状,糖尿病期):出现糖尿病典型临床症状和体征。3期是指在2期的基础上出现临床症状,并达到糖尿病诊断标准。糖尿病典型临床症状通常在诊断前几天到几周内出现,包括多尿、多饮、体重减轻、疲劳和由高血糖渗透作用引起晶状体肿胀所致的视力模糊。约1/3的患者伴有糖尿病酮

症酸中毒(DKA)。高血糖、酮血症或酮症酸中毒的生化特征往往有助于3期T1DM 的诊断<sup>[61]</sup>。

4.特殊时期(临床缓解期,T1DM“蜜月期”):部分经典T1DM 患者在发病早期,接受胰岛素治疗后可出现胰岛功能部分或完全恢复,即使很小剂量的胰岛素治疗甚至完全停用胰岛素,尚能维持正常糖代谢,这一特殊时期称为“蜜月期”或临床缓解期。“蜜月期”长短因人而异,可稳定数周或数月甚至达数年之久。中国T1DM 患者的“蜜月期”有特殊的特征,C肽变化呈三阶段模式,表现出先快后慢的上升趋势和下降趋势<sup>[62]</sup>。儿童与

成人的蜜月期,在出现频率、临床特征及决定因素方面有不同的模式,临床实践中更应强调针对相对较高C肽水平实施保护及相应减少胰岛素剂量<sup>[63]</sup>。携带易感基因型DR9/DR9的中国T1DM 患者不太容易出现蜜月期,且蜜月期β细胞功能恢复程度往往较低<sup>[64]</sup>。

T1DM 的临床分期有助于筛查T1DM 高危人群,早期预测疾病发生,减少急性并发症(如DKA)发生率<sup>[65]</sup>,降低糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)水平,延缓长期并发症的发生,降低治疗的费用<sup>[60,66]</sup>。

## 二、基于临床分期的高危人群筛查

1.1期前进行T1DM 的遗传易感性和遗传风险监测:人类白细胞抗原(HLA)基因是T1DM 最重要的遗传易感基因,HLA DR-DQ 基因是其中最主要的遗传标记。目前普遍认为DR3/DR4 杂合基因是T1DM 的最强易感基因。与高加索人群不同,DR3/DR3、DR3/DR9 和DR9/DR9 是中国T1DM 人群的HLA 易感基因型<sup>[24]</sup>。有T1DM 家族史(尤

表2 1型糖尿病分期的临床特征和诊断标准

分期	临床特征	诊断标准
1期	存在胰岛自身免疫,血糖正常,无临床症状	2种或2种以上胰岛自身抗体阳性 <sup>b</sup> ;无IFG或IGT
2期	存在胰岛自身免疫,糖尿病前期,无临床症状	2种或2种以上胰岛自身抗体阳性 <sup>b</sup> ;糖代谢异常;IFG或IGT,空腹血糖5.6~6.9 mmol/L或OGTT 2 h 血糖7.8~11.0 mmol/L或HbA <sub>1c</sub> 5.7%~6.4%或HbA <sub>1c</sub> 较之前升高10%
3期	存在胰岛自身免疫,符合糖尿病状态,有糖尿病临床症状 <sup>a</sup>	达到糖尿病诊断标准 <sup>c</sup> ,空腹血糖≥7.0 mmol/L或OGTT 2 h 血糖≥11.1 mmol/L或随机血糖≥11.1 mmol/L或HbA <sub>1c</sub> ≥6.5%

注:IFG为空腹血糖受损;IGT为糖耐量受损;OGTT为口服葡萄糖耐量试验;HbA<sub>1c</sub>为糖化血红蛋白。IFG和IGT统称为糖调节受损,均属于糖尿病前期。随机血糖指不考虑上次用餐时间,一天中任意时间的血糖,不能用来诊断IFG或IGT;空腹状态指至少8h没有进食热量。<sup>a</sup>临床症状包括多饮、多尿、体重减轻、视力模糊、糖尿病酮症酸中毒等;<sup>b</sup>胰岛自身抗体包括胰岛素自身抗体、谷氨酸脱羧酶自身抗体、蛋白酪氨酸磷酸酶自身抗体、锌转运体8自身抗体等;<sup>c</sup>无糖尿病典型症状者,需改日复查确认

其是 T1DM 一级亲属)是 T1DM 的遗传高危人群,建议将 T1DM 患者的相关亲属转诊到临床研究机构进行风险评估<sup>[60]</sup>。联合检测 HLA 和非 HLA 位点进行遗传风险评分(GRS),可以更好地预测 T1DM 的发病风险。适用于中国人群的 T1DM 风险预测模型包含了 5 个独立 HLA 基因型和 3 个非 HLA 易感位点,曲线下面积达到 0.86 (95%CI 为 0.85~0.88),进一步验证发现,预测模型的 GRS 越高,T1DM 发病年龄越早、初诊时空腹 C 肽水平越低<sup>[27]</sup>。

2.1 期进行遗传易感个体进展为胰岛自身免疫期的筛查:此阶段胰岛自身免疫启动,存在 2 种或 2 种以上胰岛自身抗体阳性是该期的主要特征<sup>[60]</sup>。通过对上述具有遗传易感性的高危个体进行免疫学标志物的定期检测,能够在自身免疫启动之初发现疾病高危者<sup>[60]</sup>。多种自身抗体联合检测可提高 T1DM 高危人群筛查的敏感性、特异性与准确性。国内研究发现,T1DM 高危人群中 GADA、IA-2A 与 IAA 联合检测阳性率为 10.1%<sup>[67]</sup>,胰岛自身抗体阳性一级亲属可能存在一定程度的胰岛 β 细胞功能减退<sup>[68]</sup>。携带易感单体型 DQA1\*03-DQB1\*0303 的 T1DM 一级亲属,胰岛自身抗体检出率较高<sup>[69]</sup>。

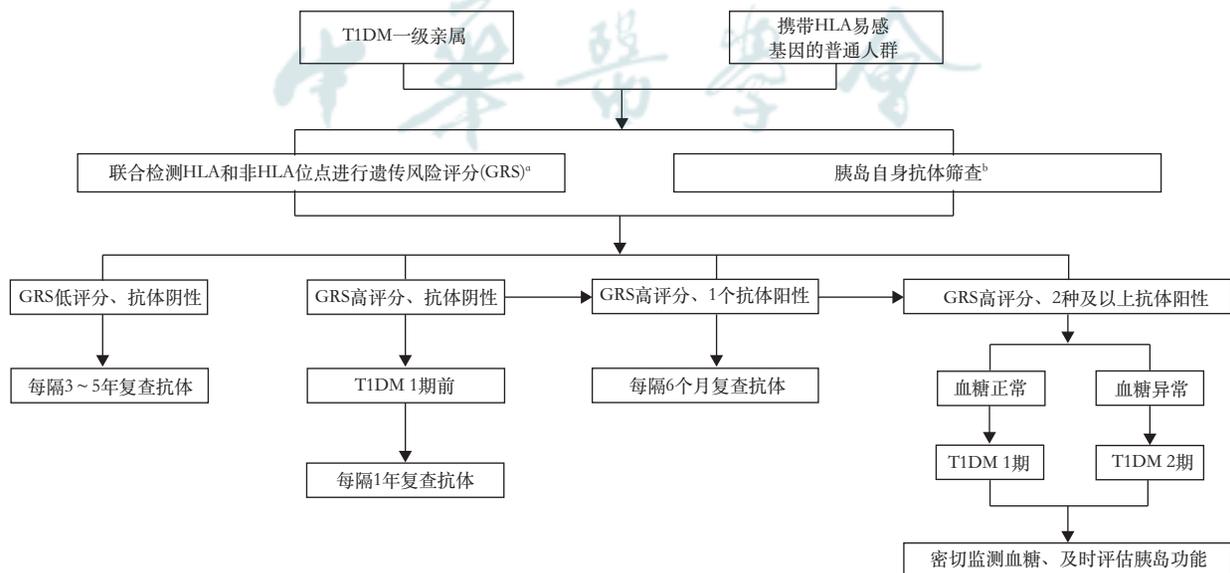
IAA、GADA、IA-2A 与 ZnT8A 是目前 T1DM 有效的预测、筛查、诊断指标<sup>[70-71]</sup>。从血清中无法检测到胰岛自身抗体到能够检测到抗体的转折点称为血清

转换。携带 HLA 高危基因的儿童较早发生胰岛自身抗体的血清转换。5 岁以下起病儿童多以 IAA 最先出现,继而出现 GADA,而成人起病者多以 GADA 为首个阳性抗体<sup>[72-75]</sup>。检出胰岛自身抗体后进展为症状性 T1DM 的速度除与自身抗体数目有关外,还与高危者的性别、HLA 基因型、血清转换时的年龄有关<sup>[72-75]</sup>。女性、携带 HLA DR3-DQ2/DR4-DQ8 基因型<sup>[76-78]</sup>、血清转换发生在 3 岁前的高危者自血清转换后进展为症状性 T1DM 的速度更快<sup>[72-75]</sup>。

3.2 期进行胰岛自身免疫期进展为血糖异常期的筛查:此阶段 T1DM 血糖异常定义为:空腹血糖 5.6~6.9 mmol/L (即 IFG);75 g 口服葡萄糖耐量试验 (OGTT) 的 2 h 血浆葡萄糖为 7.8~11.0 mmol/L (即 IGT);HbA<sub>1c</sub> 5.7%~6.4% 或 HbA<sub>1c</sub> 升高 10%。

HbA<sub>1c</sub><6.5% 但持续升高,可作为 T1DM 进展的指标。HbA<sub>1c</sub> 升高可在症状性 T1DM 发生前 12~18 个月出现。中国成人 T1DM 一级亲属存在一定程度的胰岛自身免疫、胰岛素抵抗及胰岛 β 细胞分泌功能减退,自身抗体阳性组 IGT 检出率较高<sup>[79]</sup>。TrialNet 数据显示,HbA<sub>1c</sub> 在基线水平上增加 10%,多种胰岛自身抗体阳性的高危个体 3 年内达到糖尿病诊断标准或发展为症状性 T1DM 的风险为 84%;HbA<sub>1c</sub> 增加 20%,则 3~5 年内风险接近 100%。

基于 T1DM 临床分期的高危人群筛查流程图见图 2。



注:T1DM 为 1 型糖尿病;HLA 为人类白细胞抗原;GRS 为遗传风险评分。<sup>a</sup>筛查对象建议转诊到专业糖尿病临床研究机构进行风险评估;<sup>b</sup>抗体筛查包括胰岛素自身抗体、谷氨酸脱羧酶自身抗体、蛋白酪氨酸磷酸酶自身抗体、锌转运体 8 自身抗体

图 2 基于 T1DM 临床分期的高危人群筛查流程图

### 第三章 诊断与分型

#### 要点提示:

- 1.1 型糖尿病(T1DM)特指因胰岛β细胞破坏而导致胰岛素绝对缺乏,具有酮症倾向的糖尿病,患者需要终身依赖胰岛素维持生命(A)
- 2.根据病因可将患者分为自身免疫性T1DM和特发性T1DM(A)
- 3.年轻(<20岁)起病、发病时“三多一少”症状明显或以酮症/酸中毒起病、起病时C肽水平低下并需要胰岛素治疗等临床表现是诊断T1DM的主要依据(A)
- 4.所有疑诊患者均应给予胰岛素治疗,同时检测胰岛自身抗体和C肽水平,并进行随访;根据胰岛自身免疫状态、胰岛素依赖与否、C肽的下降速度和基因检测(必要时)进行分型诊断(A)
- 5.胰岛自身抗体或抗原特异性T细胞是胰岛β细胞遭受免疫破坏的标志物,是诊断自身免疫性T1DM的关键指标(B)
- 6.应对年龄<6月龄的患儿,部分胰岛自身抗体阴性的“特发性”T1DM患者,有家族史或伴有如神经性耳聋、视神经萎缩等特殊症状的患者进行基因检测,以排除单基因突变所致的糖尿病(B)
- 7.成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)在病因上属于自身免疫性T1DM的缓慢进展亚型,其临床表现、诊断和治疗均具有特殊性(A)

#### 第1节 定义与诊断依据

##### 一、1型糖尿病(T1DM)的定义

特指因胰岛β细胞破坏而导致胰岛素绝对缺乏,具有酮症倾向的糖尿病,患者需要终身依赖胰岛素维持生命<sup>[80]</sup>。

##### 二、诊断依据

###### (一)临床特征

T1DM主要依据临床表现而诊断,胰岛β细胞破坏所致的依赖胰岛素治疗是诊断T1DM的“金标准”<sup>[80-82]</sup>。T1DM目前尚无确切的诊断标准,主要根据临床特征来诊断。

支持T1DM诊断的临床特征包括<sup>[83]</sup>:(1)起病年龄:大多数患者20岁以前起病,但也可以在任何年

龄起病;20岁以前发病的患者中约80%是T1DM。(2)起病方式:起病较急,多数患者的口干、多饮和多尿、体重下降等“三多一少”症状较为典型,有部分患者直接表现为脱水、循环衰竭或昏迷等酮症酸中毒的症状。(3)治疗方式:依赖胰岛素治疗。

一般在临床上年轻起病、发病较急、“三多一少”症状明显,且伴有酮症或酮症酸中毒者,应警惕T1DM的可能,先给予胰岛素治疗,定期观察患者对胰岛素治疗的依赖程度及胰岛功能衰竭的速度,同时注意与其他类型的糖尿病相鉴别,最终确定分型。

##### (二)实验室检查

1.起病初期患者的胰岛功能:若起病1年内刺激后C肽<600 pmol/L,应疑诊为T1DM,然后随访观察C肽的变化,进行最终分型。

临床上常用的评价胰岛功能的方法为测定空腹及餐后(或其他刺激后)的C肽水平,这尤其适用于使用外源性胰岛素的糖尿病患者。目前尚无界定T1DM患者的C肽截点,通常认为刺激后C肽<200 pmol/L提示胰岛功能较差;刺激后C肽<600 pmol/L提示胰岛功能受损,应警惕T1DM或影响胰岛发育及分泌的单基因糖尿病的可能;刺激后C肽≥600 pmol/L提示胰岛功能尚可,诊断2型糖尿病(T2DM)的可能性大<sup>[84]</sup>。

2.胰岛自身抗体:胰岛自身抗体是胰岛β细胞遭受免疫破坏的标志物,是诊断自身免疫性T1DM的关键指标,包括谷氨酸脱羧酶自身抗体(GADA)、蛋白酪氨酸磷酸酶自身抗体(IA-2A)、胰岛素自身抗体(IAA)、锌转运蛋白8抗体(ZnT8A)等。胰岛素治疗常致患者产生胰岛素抗体(IA),而目前常用的检测方法不能区分IA与IAA,因此IAA应用于糖尿病分型仅限于未用过胰岛素或胰岛素治疗2周以内的患者<sup>[85]</sup>。目前已知的胰岛自身抗体中,以GADA的敏感性和特异性最高。推荐使用国际标准化的放射配体法进行检测,以确保较高的敏感性和特异性<sup>[12, 86-87]</sup>。我国新诊断经典T1DM人群GADA阳性率约为70%,联合检测IA-2A和ZnT8A可将阳性率进一步提高10%~15%<sup>[88]</sup>;在检测GADA的基础上,再联合IA-2A和ZnT8A检测可将成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)阳性率由6.4%提高至8.6%,可见胰岛自身抗体联合检测有助于提高T1DM的检出率<sup>[89]</sup>。

3.基因检测:T1DM为多基因遗传糖尿病,研究发现,T1DM的遗传度(遗传因素在疾病发生中所

起作用的程度)为74%<sup>[90]</sup>。迄今已鉴定出60余个T1DM易感基因位点,其中人类白细胞抗原(HLA)-II类基因是主效基因,尤其是HLA-DR和HLA-DQ基因贡献T1DM遗传易感性的40%~50%<sup>[91]</sup>。T1DM的HLA易感基因型存在种族差异。高加索人群T1DM患者易感基因型为DR3/DR4、DR3/DR3和DR4/DR4,而中国T1DM患者常见的HLA-II类易感基因型为DR3/DR3、DR3/DR9和DR9/DR9<sup>[24-25, 92]</sup>。虽然HLA易感基因型并非T1DM的诊断标准,但它可以反映患者自身免疫发病风险,具有辅助诊断价值<sup>[93-94]</sup>。因此,对疑诊T1DM且胰岛自身抗体阴性患者,有条件的医疗机构可进行HLA易感基因分型以帮助诊断<sup>[95]</sup>。

4.其他:上述用以协助分型诊断的胰岛自身抗体是胰岛β细胞遭受免疫破坏的体液免疫标志物,而抗原特异性T细胞才是破坏β细胞的效应细胞和真正“元凶”。研究发现,部分抗体阴性患者呈谷氨酸脱羧酶(GAD)65反应性T细胞阳性,提示细胞免疫和体液免疫联合检测可提高自身免疫性T1DM的诊断敏感度<sup>[96-98]</sup>。因此,检测胰岛抗原特异性T细胞对T1DM具有诊断意义。可在有条件的医院(科研院所)使用固相酶联免疫斑点试验(ELISPOT)检测T细胞反应。

## 第2节 分型诊断

T1DM具有较大的异质性,按病因可分为自身免疫性T1DM和特发性T1DM两种亚型,且以自身免疫性T1DM居多<sup>[99-100]</sup>。若按照起病急缓,则T1DM可划分为暴发性T1DM(FT1D)、经典性T1DM、缓发性T1DM三种亚型。需要特别指出的是,FT1D及经典性T1DM患者群体中均含有自身免疫性T1DM与特发性T1DM两种不同病因的个体(表3)。

### 一、按病因分型

1.自身免疫性T1DM:符合T1DM诊断标准,且胰岛自身抗体阳性或胰岛抗原特异性T细胞阳性

表3 T1DM的亚型

病因分型	起病方式
自身免疫性T1DM	可表现为暴发性T1DM、经典性T1DM或缓发性T1DM(缓发性T1DM可再分为LADA和LADY)
特发性T1DM	可表现为暴发性T1DM、经典性T1DM

注:T1DM为1型糖尿病;LADA为成人隐匿性自身免疫糖尿病;LADY为青少年隐匿性自身免疫糖尿病

的患者属于自身免疫性T1DM。在病因上均存在胰岛的自身免疫破坏,若按起病方式,既可以骤然起病(如FT1D),又可急性起病(如经典性T1DM),还可缓慢发病[如LADA和青少年隐匿性自身免疫糖尿病(LADY)](表3)。在中国成年人中缓发性T1DM(即LADA)患者约占所有T1DM的2/3<sup>[20]</sup>。

2.特发性T1DM:约有15%~20%的患者体内一直检测不到胰岛自身抗体或其他免疫学证据,可诊断为特发性T1DM。其特征表现为:(1)占T1DM的少部分,多数发生于非洲或亚洲国家的某些种族;(2)血液中没有发现胰岛β细胞自身免疫性损伤的免疫学证据,与HLA无关联;(3)有很强的遗传易感性;(4)由于胰岛β细胞分泌胰岛素不足,易发生糖尿病酮症酸中毒(DKA);(5)需要胰岛素治疗。

但近年来随着基因检测等研究手段的普及,越来越多的报道证实,特发性T1DM其实是一类病因未明的糖尿病的暂时性诊断。对于抗体筛查阴性、临床初诊为特发性T1DM的患者,其中约30%携带HLA-DQ易感基因型<sup>[94]</sup>,约20%年轻起病的特发性T1DM患者基因检测被诊断为单基因糖尿病<sup>[101]</sup>;我国的一组特发性T1DM患者中青少年发病的成人型糖尿病高达22%<sup>[102]</sup>;还有部分患者存在GAD65等胰岛抗原反应性T细胞<sup>[98, 101]</sup>。因此,对该亚型糖尿病的病因探讨尤其重要,需要对抗体初筛阴性的患者进行基因和T细胞检测(有条件时),并随访C肽的动态变化以明确其病因分型<sup>[103]</sup>。

依照《糖尿病分型诊断中国专家共识》<sup>[104]</sup>建议:对于起病年龄<20岁+胰岛自身抗体阴性者,或起病在20~30岁+胰岛自身抗体阴性+起病时非肥胖者,应开展基因检测,以排查单基因糖尿病。如基因检测结果阴性,且随访中C肽处于较低水平或C肽快速下降,则考虑诊断为特发性T1DM。

### 二、按起病方式分型

1.经典性T1DM:研究显示,我国全年龄段估算的经典性T1DM发病率为1.01/10万人年,发病年龄高峰在10~14岁,新发患者中近六成在30岁以下<sup>[9]</sup>。经典性T1DM的诊断主要依据典型的临床表现,如发病年龄通常<20岁,“三多一少”症状明显,以酮症或酮症酸中毒起病,体型非肥胖,血清C肽水平明显降低,依赖胰岛素治疗,且大多数有胰岛特异性自身抗体(如GADA、IA-2A等)<sup>[83, 105]</sup>。

2.FT1D:FT1D是由日本学者Imagawa等<sup>[106]</sup>于2000年提出的T1DM的亚型。FT1D的病因和发病机制尚不十分清楚,可能与HLA基因、病毒感染和



自身免疫等因素有关。该病多见于东亚人群,起病急骤凶险,常有感染、药疹或妊娠等诱因,酮症酸中毒程度较重,胰岛在短期内被彻底破坏,很难恢复。虽然国外报道的 FT1D 患者多数胰岛自身抗体呈阴性,但我国的患者约有半数伴有胰岛自身免疫(包括胰岛自身抗体或胰岛抗原反应性 T 细胞阳性)<sup>[107-108]</sup>。患者可伴有胰酶、肌酶、转氨酶升高,具体机制未明。

目前国际上多采用 2012 年日本糖尿病学会制定的诊断标准<sup>[109-110]</sup>:(1)糖尿病酮症或酮症酸中毒在高血糖症状后不久(约 7 d)发生(尿酮或血酮升高);(2)初次就诊时血糖水平 $\geq 16.0$  mmol/L( $\geq 288$  mg/dl)和糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>) $< 8.7\%$ ;(3)尿 C 肽排泄 $< 10$   $\mu\text{g/d}$ 或空腹血清 C 肽水平 $< 0.3$  ng/ml( $< 0.10$  nmol/L),静脉注射胰高糖素负荷后(或餐后)C 肽水平 $< 0.5$  ng/ml( $< 0.17$  nmol/L)。如符合上述诊断标准的(2)和(3),即使病程超过 1 周,也应高度怀疑为 FT1D,并完善胰岛自身抗体、胰酶、肌酶、转氨酶等相关检查辅助诊断<sup>[111-113]</sup>。FT1D 患者糖化血清白蛋白和 HbA<sub>1c</sub> 的比值明显升高,可能有助于 FT1D 与其他类型糖尿病相鉴别。

3. 缓发性 T1DM:以患者发病年龄 18 岁为界,分为 LADA 和 LADY 亚型。2019 年,世界卫生组织(WHO)更新了糖尿病诊断分型,建议将 LADA 定义为混合型糖尿病的一种类型<sup>[81]</sup>。2020 年,国际 LADA 专家共识发布<sup>[114]</sup>,同年美国糖尿病学会(ADA)首次明确指出:LADA 或缓慢进展的自身免疫糖尿病存在自身免疫 $\beta$ 细胞,属于 T1DM<sup>[83]</sup>。《成人隐匿性自身免疫糖尿病诊疗中国专家共识(2021 版)》<sup>[21]</sup>中指出,LADA 临床表型虽与 T2DM 重叠,但病理机制与 T1DM 相似,均为胰岛自身免疫;鉴于病因在糖尿病分型中的特别重要性,以及临床特征具有较大异质性,共识建议依据病因发病学将 LADA 归类为自身免疫性 T1DM 的缓慢进展亚型。

疑似 LADA 人群的特征为:(1)有 T1DM 或自身免疫性疾病家族史;(2)体重指数(BMI) $< 25$  kg/m<sup>2</sup>(国际共识为 27 kg/m<sup>2</sup>);(3)起病年龄 $< 60$  岁。

具备下述 3 项可以诊断 LADA:(1)发病年龄 $\geq 18$  岁;(2)胰岛自身抗体阳性,或胰岛自身免疫性 T 细胞阳性;(3)诊断糖尿病后半年内不依赖胰岛素治疗。而 $< 18$  岁起病并具有上述(2)和(3)特征的青少年患者,可诊断为 LADY。

近年来,随着生物制剂的广泛使用,一些药物不良反应事件的报道也不断增加。其中 $\gamma$ -干扰素

和免疫检查点抑制剂等诱导的 T1DM 逐年增多,它们主要通过直接或间接的机制破坏胰岛 $\beta$ 细胞,诱发 T1DM 的发生,在病因上属于药物相关性 T1DM(隶属于继发性 T1DM),治疗方式与 T1DM 类似<sup>[104]</sup>。

### 第 3 节 鉴别诊断

#### 一、与 T2DM 的鉴别

对于部分糖尿病患者,其表型可能介于 T1DM 及 T2DM 之间,如起病年龄较大但 BMI 偏低,或者起病年龄较小但体型较肥胖的糖尿病患者,单用临床症状和血糖水平不能准确区分 T1DM 还是 T2DM<sup>[81]</sup>。尤其对于成年起病的 T1DM 患者,有超过 40% 的 30 岁后确诊为 T1DM 的患者最初被误诊为 T2DM<sup>[115]</sup>。过去观点认为酮症多发于 T1DM,但现在也有部分 T2DM 患者易出现酮症,称为“酮症倾向的 T2DM”,需要与 T1DM 相鉴别。这一类型的糖尿病患者酮症纠正后胰岛功能可以恢复,不需要依赖胰岛素治疗<sup>[105, 116]</sup>。LADA 被认为是一种缓慢进展的 T1DM,临床表型介于 T1DM 和 T2DM 之间,早期容易误诊为 T2DM,但由于具有自身免疫的特征,且胰岛功能进行性衰竭,在病因学上属于自身免疫 T1DM 的亚型<sup>[114, 117-118]</sup>。对于任何年龄阶段起病的患者,如快速(一般 $< 3$  年)进展到需要依赖胰岛素治疗,则强烈提示 T1DM 的可能<sup>[119]</sup>。因此,需综合起病年龄、起病方式、胰岛功能、有无肥胖、自身免疫因素和治疗方式等多方面来进行鉴别诊断(表 4)。

#### 二、与单基因糖尿病鉴别

单基因糖尿病是由于单个基因中一个或多个变异影响胰岛 $\beta$ 细胞功能或胰岛素作用而导致血糖异常的一类糖尿病,约占所有类型糖尿病的 1%~5%,包括新生儿糖尿病、青少年发病的成人型糖尿病、线粒体糖尿病、自身免疫单基因糖尿病、遗传综合征单基因糖尿病、严重胰岛素抵抗单基因糖尿病及脂肪萎缩单基因糖尿病<sup>[104, 120]</sup>。由于单基因糖尿病发病年龄较早,故经常容易与 T1DM 混淆。我国最近一项调查研究提示,大约 6% 临床诊断的 T1DM 患者存在单基因糖尿病<sup>[102]</sup>。基因检测是诊断单基因糖尿病的“金标准”,也有遗传风险评分(GRS)工具进行 T1DM 和单基因糖尿病鉴别的尝试<sup>[121]</sup>。

建议对具有以下特征之一者进行基因筛查:(1)6 月龄前发病;(2)起病 $< 20$  岁+胰岛自身抗体



表 4 T1DM、T2DM 及单基因糖尿病的鉴别要点

临床特征	T1DM	T2DM	单基因糖尿病
起病年龄	6月龄至成年人,多见于儿童青少年	常见于青春期后,多见于中老年人	新生儿和青春期后
临床特点	多急性起病	多慢性起病	慢性或急性起病
存在自身免疫	是	否	否
酮症	常见	少见	新生儿常见
血糖	高	不定	不定
是否依赖胰岛素	绝对依赖	一般无需	不定
肥胖	少见	常见	与普通人群相似
黑棘皮	无	有	少见
占青少年糖尿病的比例	>90%	<10%	1%~6%
父母患糖尿病的比例	2%~4%	80%	60%~90%

注:T1DM为1型糖尿病;T2DM为2型糖尿病

阴性;(3)起病在20~30岁+胰岛自身抗体阴性+非肥胖;(4)持续轻度升高的空腹血糖和HbA<sub>1c</sub>;(5)新生儿期有高胰岛素性低血糖症;(6)母系遗传,伴听力受损、视神经萎缩或骨骼肌表现等<sup>[122]</sup>;(7)与肥胖程度不符合的显著黑棘皮表现,有严重胰岛素抵抗;(8)合并先天性心脏病、胃肠道缺陷、脑畸形、视力听力异常、智力发育迟缓、生长发育障碍、严重腹泻、肾发育异常或其他自身免疫病等可疑与基因突变相关者<sup>[104]</sup>。因基因检测开展尚未普及,建议仅在胰岛自身抗体阴性,且餐后C肽水平>200 pmol/L的单基因糖尿病疑诊患者中进行基因检测<sup>[84]</sup>。

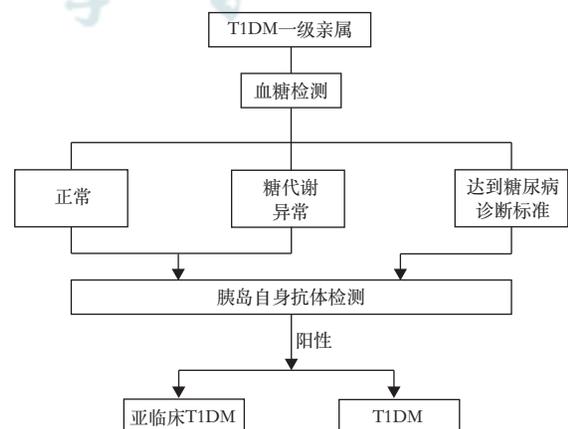
### 三、未定型糖尿病

未定型糖尿病是指完善了胰岛功能、胰岛自身抗体和基因检测等结果仍不能明确分型者,应注意与特发T1DM相鉴别<sup>[104]</sup>。需要随访观察C肽变化及基因变异的进行综合判断。如诊断3年以上仍未确诊分型,可检测随机血清C肽水平(推荐在餐后5 h内)。C肽持续>600 pmol/L强烈提示T2DM可能,可用其他降糖药物替代胰岛素治疗;C肽<200 pmol/L或检测不到可确诊为T1DM。C肽水平为200~600 pmol/L的患者,可继续随访,在病程达5年时再次进行C肽水平检测及分型评估<sup>[84]</sup>。

## 第4节 诊断流程

T1DM的临床表现形式多样,存在数种亚型。疾病的起病方式(以急性酮症起病)、治疗方式(依赖胰岛素注射)、胰岛功能衰竭(C肽水平低下)以及胰岛自身抗体/T细胞的状态均可为诊断T1DM

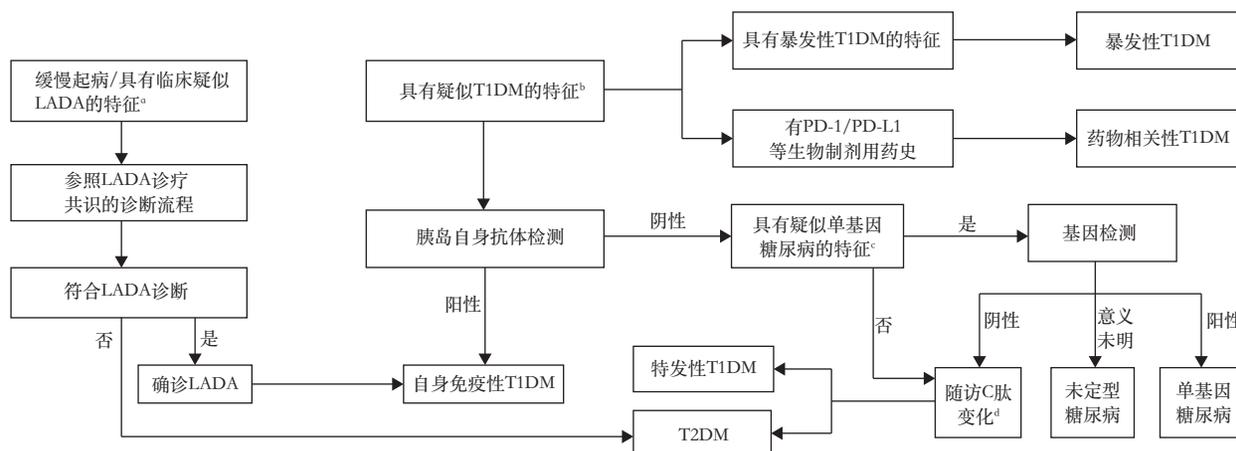
提供有力线索。推荐所有疑诊患者均按T1DM给予胰岛素治疗,同时检测胰岛自身抗体、T细胞(有条件时)和C肽水平,并进行随访;胰岛自身抗体阳性者可以确诊;抗体阴性者应根据患者是否对胰岛素依赖或C肽的下降速度进行T1DM的诊断。对年龄<6月龄的患儿、部分年轻的“特发性T1DM”患者、有家族史或伴有如神经性耳聋、视神经萎缩或骨骼肌表现或合并脏器发育异常等特殊症状的患者进行基因检测,以排除单基因突变所致的糖尿病。对于临床缓慢起病,特别是疑似LADA/LADY的患者,亦建议进行胰岛自身抗体的筛查;对于血糖正常和(或)异常但尚未达到糖尿病诊断标准的T1DM一级亲属,推荐进一步行胰岛自身抗体测定,以明确亚临床T1DM的诊断。亚临床T1DM的诊断流程见图3。



注:T1DM为1型糖尿病

图3 亚临床T1DM的诊断流程图

经典T1DM与LADA的诊断流程见图4。



注: T1DM 为 1 型糖尿病; LADA 为成人隐匿性自身免疫糖尿病; PD-1 为程序性死亡受体 1; PD-L1 为细胞程序性死亡配体 1; T2DM 为 2 型糖尿病。<sup>a</sup>疑似 LADA 人群的特征: (1)有 T1DM 或自身免疫性疾病家族史; (2)体重指数 <25 kg/m<sup>2</sup> (国际共识为 27 kg/m<sup>2</sup>); (3)起病年龄 <60 岁。<sup>b</sup>疑似 T1DM 的特征: (1)起病年龄 <20 岁; (2)以酮症或酮症酸中毒起病; (3)起病时“三多一少”症状明显; (4)起病前非肥胖; (5)病程 1 年内刺激后 C 肽 <600 pmol/L; (6)依赖胰岛素治疗 >6 个月。<sup>c</sup>疑似单基因糖尿病的特征: (1)6 月龄前发病; (2)起病年龄 <20 岁+胰岛自身抗体阴性; (3)起病年龄为 20~30 岁+胰岛自身抗体阴性+非肥胖; (4)持续性轻度升高的空腹血糖和糖化血红蛋白+一代家族史; (5)新生儿期有高胰岛素性低血糖症; (6)母系遗传,伴听力受损、视神经萎缩或骨骼肌表现等; (7)与肥胖程度不符合的显著黑棘皮表现,有严重胰岛素抵抗; (8)合并先天性心脏病、胃肠道缺陷、脑畸形、视力听力异常、智力发育迟缓、生长发育障碍、严重腹泻、肾发育异常或其他自身免疫病等可疑与基因突变相关者。<sup>d</sup>随访 C 肽变化: 病程 3 年内随机 C 肽 <200 pmol/L, 考虑为特发性 T1DM; 如 C 肽 >200 pmol/L, 考虑为 T2DM

图 4 经典 T1DM 与 LADA 的诊断流程图

#### 第四章 血糖监测

#### 第 1 节 毛细血管血糖监测

##### 要点提示:

1. 血糖监测是 1 型糖尿病 (T1DM) 管理的重要组成部分, 其结果有助于评估患者的糖代谢紊乱程度, 制定合理的降糖方案, 评价降糖治疗的效果并指导治疗方案的调整 (A)
2. 临床常用的血糖监测方法包括毛细血管血糖检测、糖化血红蛋白 (HbA<sub>1c</sub>) 测定、糖化白蛋白 (GA) 检测和持续葡萄糖监测 (CGM)
3. T1DM 患者胰岛功能差, 血糖波动大, 更可能从 CGM 中获益, 推荐首选其进行 CGM (A)
4. 葡萄糖在目标范围内时间 (TIR) 应纳入血糖控制目标, 同时关注低血糖时间和血糖波动 (B)

血糖监测是 1 型糖尿病 (T1DM) 管理的重要组成部分, 对反映降糖治疗效果及指导调整治疗方案具有重要意义。目前临床上常用的血糖监测方法除静脉血浆血糖检测外, 还包括毛细血管血糖检测、糖化血红蛋白 (HbA<sub>1c</sub>) 测定、糖化白蛋白 (GA) 检测和持续葡萄糖监测 (CGM)。T1DM 患者的胰岛功能差, 血糖波动大, 更可能从 CGM 中获益, 因此推荐首先进行 CGM<sup>[123]</sup>。

毛细血管血糖监测包括患者自我血糖监测 (SMBG) 和在医院内进行的床旁血糖检测 (POCT)。作为糖尿病自我管理的一部分, SMBG 可帮助 T1DM 患者更好地了解自己的疾病状态, 积极参与糖尿病管理, 提高治疗的依从性。胰岛素治疗患者的主要临床试验将 SMBG 作为多因素干预的一部分, 证实 SMBG 能改善代谢控制, 并可减少糖尿病相关终点事件<sup>[124]</sup>。因此, 在无法进行 CGM 的情况下, 建议 T1DM 患者进行 SMBG。毛细血管血糖监测不同监测时间点的适用范围见表 5。

表 5 毛细血管血糖监测时不同监测时间点的适用范围

监测时间点	适用范围
餐前	初诊、血糖水平很高或有低血糖风险时
餐后 2 h	空腹血糖已获良好控制, 但糖化血红蛋白仍不能达标者; 需要了解饮食和运动对血糖影响者
睡前	晚餐前注射胰岛素的患者
夜间	经治疗血糖已接近达标, 但空腹血糖仍高者; 或疑有夜间低血糖者
其他	出现低血糖症状时应及时监测血糖; 剧烈运动前后宜监测血糖; 任何突发身体不适或饮食显著变化时需监测血糖

毛细血管血糖监测的频率应根据患者病情的实际需要来决定, 兼顾有效性和便利性 (表 6)。例

表 6 常用毛细血管血糖监测模式和适用范围

监测模式	监测时间点	适用范围
强化血糖监测模式	三餐前+三餐后 2 h+睡前+必要时	新发初诊患者或血糖紊乱住院调整胰岛素用量者;显著调整降糖方案时;低血糖风险较高时;感染、手术等应激状态;备孕、孕期和哺乳期;处于特殊生活状态(如长时间驾驶、运动或外出旅游等)
餐前血糖监测模式	三餐前+睡前+必要时	空腹血糖已获良好控制,但糖化血红蛋白仍未达标或饮食发生显著变化时
餐后血糖监测模式	早餐前+三餐后 2 h+睡前+必要时	晚餐前应用预混胰岛素时;需要评估凌晨和空腹低血糖的风险时
简化血糖监测模式	三餐前与睡前轮流监测+必要时	总体血糖和糖化血红蛋白已获良好控制,血糖管理方案稳定时

如,住院期间可以强化血糖监测,进行 7 点血糖监测(每日三餐前+三餐后 2 h+睡前)。T1DM 患者在不同治疗阶段,也可有目的地选择监测模式与频率。总体原则是:先通过强化血糖监测评估整体血糖水平,之后先控制空腹血糖,再控制餐后血糖;先避免低血糖,后控制高血糖。

需要注意的是,毛细血管血糖监测仅提供单个“时间点”数据,难以检测到隐匿性低血糖/高血糖。

通常建议血糖达标的 T1DM 患者每天不同时段轮流监测 4 次血糖(早餐前、中餐前、晚餐前、睡前)。如果受条件限制,也可选择每周 2~3 d、每天 3~4 次血糖监测。治疗开始阶段或出现以下情形时可增加 SMBG 频率至 7 次/d 或以上(包括进餐前后、睡前、运动前后、发生低血糖时),包括:(1)糖尿病新诊断时;(2)血糖控制不达标;(3)低血糖事件发生频率增加或对低血糖症状的感知降低;(4)感染、手术等应激状态;(5)备孕、孕期和哺乳期;(6)处于特殊生活状态(如长时间驾驶、从事高危活动或外出旅游等)。国内外的研究结果均表明,对于儿童和青少年 T1DM 患者,每日 SMBG 频率增加与 HbA<sub>1c</sub> 降低和急性并发症减少显著相关<sup>[125-126]</sup>。广东 T1DM 随访队列数据表明成人 T1DM 患者 SMBG 频率增加与更好的血糖控制相关<sup>[127]</sup>。通过空腹血糖及睡前血糖的监测可以预测夜间低血糖的发生<sup>[128]</sup>。

## 第 2 节 糖基化产物

### 一、HbA<sub>1c</sub>

HbA<sub>1c</sub> 是反映既往 2~3 个月平均血糖水平的指标,在临床上已作为评估长期血糖控制状况的“金标准”,也是临床决定是否需要调整治疗的重要依据。来自糖尿病控制和并发症研究(DCCT)的证据显示,以降低 HbA<sub>1c</sub> 为目标的强化治疗可以降低 T1DM 患者慢性并发症的风险。标准 HbA<sub>1c</sub> 检测方法的正常参考值为 4%~6%。血糖控制良好的情况

下,成人 T1DM 患者每 3~6 个月、儿童和青少年 T1DM 患者每 3 个月检测 1 次 HbA<sub>1c</sub>,条件受限时,每个儿童患者也应该至少每 6 个月检测 1 次<sup>[129]</sup>。

HbA<sub>1c</sub> 存在一些不足,如不能反映即刻血糖水平,也不能反映血糖的波动情况,而 T1DM 患者往往血糖波动更为明显。对于妊娠患者、血液透析患者或正在接受治疗的艾滋病患者、患有贫血或血红蛋白异常疾病的患者,HbA<sub>1c</sub> 的检测结果不可靠<sup>[130]</sup>。

HbA<sub>1c</sub> 联合 SMBG 和 CGM 是优化血糖管理的基础。如果 HbA<sub>1c</sub> 已达标,但 SMBG 和 CGM 的结果显示有低血糖或血糖波动很大,亦需调整治疗方案。在调整降糖治疗方案时应加强 SMBG、CGM 及低血糖知识的宣教,尤其是低血糖风险大及低血糖危害大的患者。

### 二、GA

GA 能反映糖尿病患者检测前 2~3 周的平均血糖水平,其正常参考值为 11%~17%<sup>[131-132]</sup>。GA 对短期内血糖变化比 HbA<sub>1c</sub> 敏感,是评价患者短期糖代谢控制情况的良好指标,但目前尚缺乏有关 GA 与糖尿病慢性并发症的大样本、前瞻性研究,在临床上仅作为 HbA<sub>1c</sub> 的有效补充。尤其是存在血红蛋白病或合并某些疾病(如肾病综合征、肝硬化等)影响白蛋白更新速度时,HbA<sub>1c</sub> 检测结果并不可靠<sup>[133-134]</sup>,此时,GA 能更准确反映短期内的平均血糖变化。

### 三、1,5-脱水葡萄糖醇

1,5-脱水葡萄糖醇(1,5-AG)是吡喃葡萄糖的 1 号碳脱氧形式,血液 1,5-AG 可反映近 1~2 周的平均血糖水平<sup>[123]</sup>,在评估短期血糖波动和餐后高血糖方面的效能较 HbA<sub>1c</sub> 和 GA 更优。1,5-AG 与孕妇口服葡萄糖耐量试验(OGTT)负荷后葡萄糖值相关,可能改善妊娠期糖尿病管理并有助于预测并发症<sup>[135]</sup>。我国学者发现 1,5-AG 联合空腹血糖可提高中国人群糖尿病筛查的效率<sup>[136]</sup>,可作为指导糖尿病患者调整治疗方案的辅助指标,但其在糖尿病

筛查、诊断中的意义尚需更多的循证医学证据予以证实。同时,1,5-AG 联合 GA 可以鉴别暴发性 T1DM(FT1D)和经典性 T1DM<sup>[137]</sup>。

### 第 3 节 持续葡萄糖监测系统

#### 一、CGM 的概念与适应证

CGM 是指通过葡萄糖传感器监测皮下组织间液的葡萄糖浓度,从而反映血糖水平的监测技术。与 SMBG 相比,CGM 可以提供连续、全面的血糖信息,了解血糖波动的趋势,发现不易被传统监测方法所检测到的高血糖和低血糖。

多项研究证实,T1DM 患者使用 CGM 可显著降低 HbA<sub>1c</sub>,减少低血糖的发生,减少血糖波动<sup>[138-140]</sup>。国际多中心随机对照试验(RCT)结果表明,T1DM 患者在妊娠期间使用 CGM 可以改善新生儿结局,建议所有使用强化胰岛素治疗的 T1DM 孕妇佩戴 CGM<sup>[141]</sup>。多项卫生经济学研究结果显示,T1DM 患者使用 CGM 系统,质量调整生命年增加,相比于 SMBG 更具成本效益,这主要归因于患者因低血糖或急性并发症入院就诊风险的降低,以及血糖试纸损耗的减少<sup>[142-144]</sup>。国内的卫生经济学研究结果显示,T1DM 患者使用扫描式 CGM 系统,较 SMBG 可增加质量调整生命年,更具成本效益<sup>[142]</sup>。

建议有条件的 T1DM 患者持续进行 CGM 监测,特别是存在以下情况的 T1DM 患者推荐采用 CGM 监测<sup>[123, 128, 145]</sup>:(1)新生儿、婴幼儿、学龄前儿童、妊娠期血糖波动较大时;(2)有严重并发症或正在接受可能导致血糖波动的治疗者;(3)现阶段有无感知的低血糖、夜间低血糖、较高频率的低血糖事件(每周 2 次以上),严重影响生活者;(4)无法解释的高血糖患者;(5)老年 T1DM 患者的严重低血糖发生率高,尤其是长病程的患者,佩戴 CGM 能进一步改善 HbA<sub>1c</sub>,同时减少血糖波动,且不增加低血糖风险<sup>[146-148]</sup>,建议临床医师结合患者的血糖情况、患者及护理人的认知水平、行动能力、经济情况等进行综合评估后给出老年患者是否需要佩戴 CGM 的建议。

#### 二、CGM 的分类及特点

CGM 包括回顾性 CGM 系统、实时 CGM 系统<sup>[149]</sup>以及扫描式 CGM 系统<sup>[150]</sup>等。

1. 回顾性 CGM 系统:相当于葡萄糖监测的“Holter”,佩戴结束后才能获得监测结果,由于是“盲测”,患者不能随时看到结果,因此,能更客观地

发现患者血糖波动的规律,得到干预治疗方案真正的实际效果<sup>[123]</sup>。

2. 实时 CGM 系统:主要特点包括:(1)提供即时血糖信息;(2)提供高/低血糖报警;(3)显示葡萄糖变化趋势(用箭头表示)。实时 CGM 系统可通过增加葡萄糖在目标范围内时间(TIR)和减少葡萄糖低于目标范围时间(TBR)和葡萄糖高于目标范围时间(TAR)来改善血糖控制<sup>[151]</sup>,帮助 T1DM 成人和青少年降低 HbA<sub>1c</sub>水平,减少低血糖。持续使用实时 CGM 可以获得最大益处<sup>[130, 152]</sup>。

3. 扫描式 CGM 系统:系统兼具回顾性及实时 CGM 系统的核心功能<sup>[123]</sup>,只需扫描就可以获知即时葡萄糖值并可提供 14 d 的完整葡萄糖数据。该系统采用工厂校准原理,免指血校正,最长可佩戴 14 d。每次扫描即可获取当前葡萄糖数据和趋势箭头,并提供既往 8 h 及 24 h 的动态葡萄糖曲线,监测超过 5 d 可生成动态葡萄糖图谱(AGP)等报告<sup>[150]</sup>。真实世界研究结果显示,T1DM 患者使用扫描式 CGM 可显著降低 HbA<sub>1c</sub>水平,减少低血糖发生时间,降低糖尿病酮症酸中毒(DKA)入院风险<sup>[153-156]</sup>。儿童及青少年 T1DM 患者使用扫描式 CGM 可显著降低 HbA<sub>1c</sub>水平,改善 TIR<sup>[153-156]</sup>。RCT 结果显示,血糖控制良好的 T1DM 患者使用扫描式 CGM 可减少低血糖发生时间<sup>[150]</sup>;血糖控制较差(HbA<sub>1c</sub>>9%)的 13~20 岁 T1DM 患者使用 6 个月后可改善生活质量,但 HbA<sub>1c</sub>无显著下降<sup>[157]</sup>。目前国内也正在开展设计更为严格的 RCT 来证实使用扫描式 CGM 对成人 T1DM 患者血糖控制的影响<sup>[158]</sup>。扫描式 CGM 系统佩戴操作方便,除了在医院内使用,也适用于居家血糖管理。

需要注意的是,由于组织间液与全血中葡萄糖存在生理滞后,通常为 5~10 min,所有类型 CGM 检测结果均较静脉血糖值滞后。此外,CGM 易受到血糖水平和血糖变化速度的影响,当出现血糖过低或变化速度过快的情况时,需要用 SMBG 校准<sup>[159]</sup>。

#### 三、CGM 核心指标及图谱

随着 CGM 的不断发展,其测定的多种葡萄糖指标在科研和临床中应用渐广,作为 HbA<sub>1c</sub>的重要补充,有利于全面评价血糖控制的质量。

临床实践中有 10 个常用的核心 CGM 指标<sup>[160]</sup>,分别是:(1)佩戴时间:建议佩戴 14 d;(2)CGM 有效记录的时间百分比:建议 14 d 采集的数据中 70% 为有效数据;(3)平均葡萄糖;



(4) 葡萄糖管理指标 (GMI); (5) 血糖变异系数 (CV): 目标值为  $\leq 36\%$ ; (6) TAR: 葡萄糖  $> 13.9$  mmol/L (2 级高血糖) 的读数百分比和时间; (7) TAR: 葡萄糖在 10.1~13.9 mmol/L (1 级高血糖) 的读数百分比和时间; (8) TIR: 葡萄糖在 3.9~10.0 mmol/L 的读数百分比和时间; (9) TBR: 葡萄糖在 3.0~3.8 mmol/L (1 级低血糖) 的读数百分比和时间; (10) TBR: 葡萄糖在  $< 3.0$  mmol/L (2 级低血糖) 的读数百分比和时间。

TIR 也称葡萄糖达标时间百分比, 是指 24 h 内葡萄糖在目标范围内 (通常为 3.9~10.0 mmol/L, 妊娠患者为 3.5~7.8 mmol/L) 的时间 (用 min 表示) 或其所占的百分比 (用 % 表示), 可由 CGM 数据计算得出 (在未使用 CGM 的情况下, 也可通过 SMBG 计算, 但需要至少每日 7 次血糖监测数据)<sup>[161]</sup>。多项观察性研究结果显示, TIR 与糖尿病微血管并发症、心血管疾病 (CVD) 的替代标志物及妊娠结局显著相关<sup>[162-166]</sup>。研究证实, TIR 与 HbA<sub>1c</sub> 等其他血糖指标存在相关性, TIR 有望成为 HbA<sub>1c</sub> 以外评价 T1DM 患者血糖控制的有效指标<sup>[167]</sup>。T1DM 患者的 TIR 控制目标推荐为  $> 70\%$ , 但应高度个体化, 同时关注低血糖以及血糖波动<sup>[160]</sup>。TIR 每增加 5% (即每天增加 1.2 h) 对 T1DM 患者都会带来显著的临床获益<sup>[160]</sup>。

GMI 是利用 10~14 d CGM 数据衍生的平均血糖值通过公式计算的预估 HbA<sub>1c</sub> 值。GMI (%) =  $3.31 + 0.02392 \times$  平均血糖 (mg/dl), GMI (mmol/mol) =  $12.71 + 4.70587 \times$  平均血糖 (mmol/L)。国内一项研究中发现, 成人 T1DM 患者中, GMI 与 HbA<sub>1c</sub> 显著相关, 血糖变异性影响两者的关系<sup>[168]</sup>。当患者在治疗期间突然改变运动饮食控制、改变药物方案等需要更短时间判断疗效时, GMI 就成为了很好的工具。当存在贫血、使用药物、种族人群等干扰 HbA<sub>1c</sub> 评估的因素时, GMI 则可以很好地避免这些误差进而反映患者更为真实的血糖控制水平。

CGM 时间  $\geq 5$  d 即可生成 AGP 报告。AGP 是目前推荐的 CGM 标准化报告 (图 5)<sup>[160]</sup>, 以 24 h 的形式将多天葡萄糖数据叠加在相应时间点呈现, 由第 50 百分位数值 (中位线)、第 25 和第 75 百分位数值 [四分位数间距 (IQR)、第 10 和第 90 百分位数值十分位数间距 (IDR)] 目标范围组成。中位线位于目标范围内且越平坦、IDR 及 IQR 越窄, 代表患者血糖控制越佳, 反之则说明患者的血糖波动大, 低血糖及高血糖事件发生率高。

#### 四、无创 CGM 监测技术

随着科技的发展, 目前已有 2 种无创葡萄糖监测技术问世<sup>[169-170]</sup>。一种是无创微透式, 即利用反向离子泳或微透析等无创技术取得皮下组织间液, 用微弱电流电极紧贴皮肤, 使葡萄糖渗透出皮肤, 再行检测, 该技术无需刺破皮肤。另一种是真正无创的技术, 即通过红外光谱、拉曼光谱或代谢热等技术检测相应部位毛细血管血液或组织间液中葡萄糖水平。无创血糖监测技术是未来发展方向, 但准确度及与血糖数值延迟性将是临床应用需要克服的最大挑战。

#### 第 4 节 酮体监测

酮体是反映严重糖代谢紊乱的重要监测指标。酮体的检测推荐采用血酮 ( $\beta$ -羟丁酸), 若不能检测血酮, 尿酮 (乙酰乙酸) 检测可作为备用。血酮体  $\geq 3$  mmol/L 或尿酮体阳性 (++) 以上为 DKA 诊断的重要标准之一。血酮体  $\geq 0.6$  mmol/L 预示着代谢失代偿状态<sup>[171]</sup>。

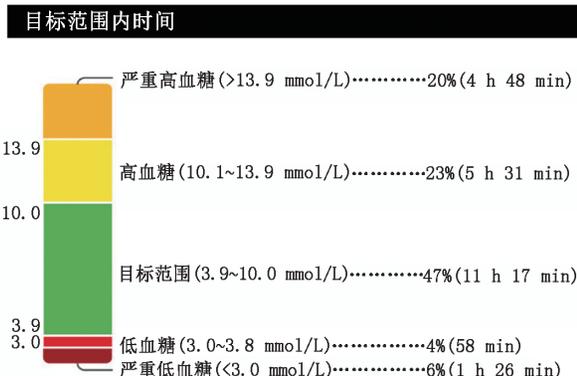
在下列情况下应该监测酮体水平, 包括: (1) 伴有发热和 (或) 呕吐的疾病期间; (2) 持续血糖  $\geq 14$  mmol/L 时; (3) 持续多尿伴血糖升高, 尤其是出现腹痛或呼吸加快时。当血酮  $> 3.0$  mmol/L 时, 高度提示存在酸中毒可能, 必须密切监测生命体征、血糖, 必要时监测血 pH 值、电解质等。血酮值若  $> 0.5$  mmol/L, 建议持续监测血酮直至血酮降至正常 ( $< 0.3$  mmol/L)<sup>[172-173]</sup>。若因受条件限制, 只有尿酮测试可应用时, 患者出现伴有发热和 (或) 呕吐的疾病期间、持续多尿伴血糖升高 ( $> 14$  mmol/L) 时就应该进行尿酮测试。

应该注意的是, T1DM 患者在空腹、低碳水化合物饮食、持续运动锻炼、酒精中毒, 以及妊娠期间肠胃炎时, 血、尿酮水平会升高。因此, 发现尿酮阳性或血酮升高时, 在给予或调整胰岛素治疗之前, 必须先监测血糖, 如血糖正常或偏低, 不应增加胰岛素剂量。

#### 第五章 血糖控制目标

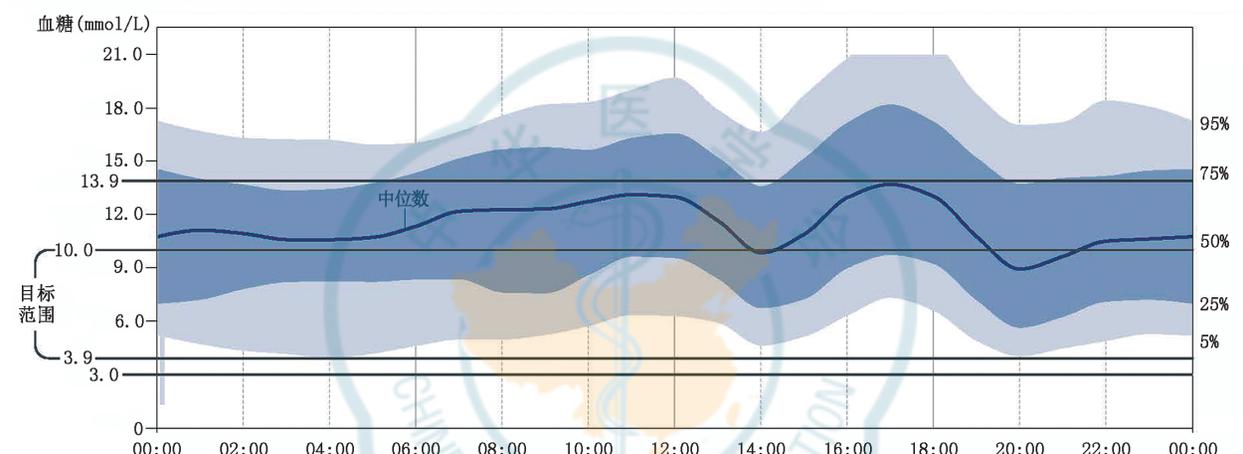
糖尿病综合管理的目的是减少 1 型糖尿病 (T1DM) 患者并发症的发生和发展, 提高患者生活质量, 延长患者寿命。管理策略包括通过有效给予外源性胰岛素维持患者血糖至接近正常, 减少低血糖事件, 管理心血管危险因素以及促进心理健康,

葡萄糖统计和目标	
2022年5月10日—2022年5月22日	13天
CGM启用时间	99.9%
葡萄糖范围	目标[读数%(时间)]
目标范围3.9~10.0 mmol/L	大于70%(16 h 48 min)
低于3.9 mmol/L	小于4%(58 min)
低于3.0 mmol/L	小于1%(14 min)
高于10.0 mmol/L	小于25%(6 h)
高于13.9 mmol/L	小于5%(1 h 12 min)
目标范围(3.9~10.0 mmol/L)内时间每增加5%均会带来临床受益	
平均葡萄糖	9.6 mmol/L
葡萄糖管理指标(GMI)	7.6%
葡萄糖变异性	49.5%
是指变异系数百分比(CV); 目标≤36%	

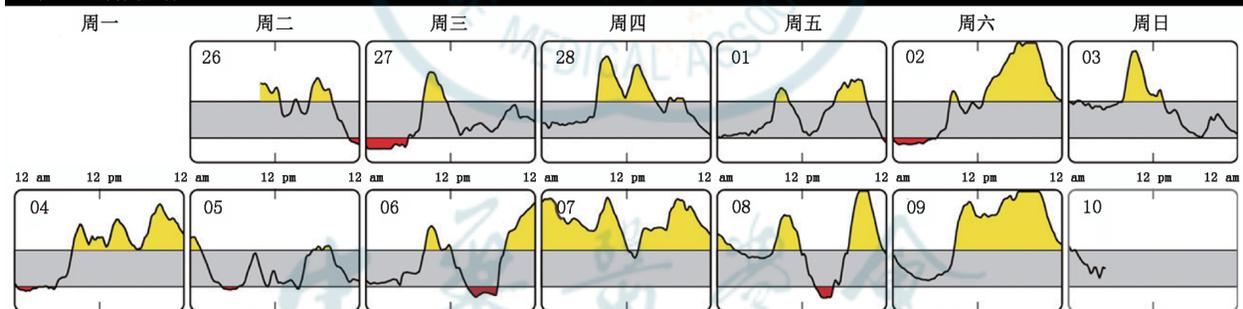


**动态葡萄糖图谱 (AGP)**

AGP是报告期内葡萄糖值的总结，显示一天内的中位数(50%)和其他百分位数



**每日葡萄糖图谱**



每日图谱显示了午夜至午夜时间段的葡萄糖水平

**图5** 持续葡萄糖监测(CGM)的标准化报告。图中包括葡萄糖统计和目标、目标范围内时间、动态葡萄糖图谱(AGP)、每日葡萄糖图谱。葡萄糖统计和目标说明了数据记录的时间、平均葡萄糖、葡萄糖管理指标、葡萄糖变异性以及葡萄糖控制的目标。目标范围内时间阐述了患者在数据记录期间的严重高血糖、高血糖、目标血糖范围、低血糖、严重低血糖的时间占比及时间。AGP是报告期内葡萄糖值的总结，显示一天内的中位数(黑色实线)和其他百分位数(深蓝色区域代表第25到第75百分位数的葡萄糖数据，浅蓝色区域代表第10到第90百分位数的葡萄糖数据)。每日葡萄糖图谱罗列了报告期内每天的葡萄糖曲线，黄色区域代表高血糖，中间的灰色区域代表目标血糖，红色区域代表低血糖

最终防止糖尿病并发症的发生和发展。

**第1节 点血糖控制目标**

控制高血糖和防止低血糖是T1DM血糖控制的两大目标,因此,目前公认的血糖控制标准为:在发生低血糖风险最小的情况下,应使患者的血糖尽可能接近正常水平。对于个体患者而言,血糖控制

目标的制定应考虑患者年龄、患者本人或其家庭管理和认识糖尿病的能力、血糖监测频率及就诊的方便性与依从性等方面(表7)。

**第2节 糖化血红蛋白控制目标**

糖尿病控制和并发症研究(DCCT)等循证证据显示,HbA<sub>1c</sub>越高,患者发生糖尿病并发症的风险越

**要点提示:**

1. 成人及有能力进行规律血糖监测的儿童或青少年 1 型糖尿病(T1DM)患者,建议糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)<7.0%;对于不能准确识别低血糖及低血糖发作较频繁,既往有严重低血糖或医疗资源落后地区的儿童或青少年 T1DM 患者,建议 HbA<sub>1c</sub><7.5%;对于老年 T1DM 患者,建议 HbA<sub>1c</sub><7.5%(C)
2. 存在血糖波动大、反复低血糖、无症状性低血糖或无法解释的高血糖的 T1DM 患者,应进行持续葡萄糖监测(CGM)(B)
3. 对大多数 T1DM 患者,葡萄糖在目标范围内时间(TIR)应>70%,<3.9 mmol/L 的葡萄糖低于目标范围时间(TBR)<4%。老年或高风险 T1DM 患者<3.9 mmol/L 的 TBR 应<1%(B)

表 7 T1DM 患者的血糖控制目标

观察指标	控制目标
血糖	
空腹或餐前	4.0~7.0 mmol/L
餐后	5.0~10.0 mmol/L
睡前或凌晨	4.4~7.8 mmol/L
HbA <sub>1c</sub>	<7.0% <sup>a</sup>
TIR (3.9~10.0 mmol/L)	>70% <sup>b</sup>
TBR	
<3.9 mmol/L	<4% <sup>c</sup>
<3.0 mmol/L	<1%
TAR	
>10.0 mmol/L	<25%
>13.9 mmol/L	<5% <sup>d</sup>

注:T1DM 为 1 型糖尿病;HbA<sub>1c</sub> 为糖化血红蛋白;TIR 为葡萄糖在目标范围内时间;TBR 为葡萄糖低于目标范围时间;TAR 为葡萄糖高于目标范围时间。<sup>a</sup>以下情况建议 HbA<sub>1c</sub> 控制目标为<7.5%:不能准确识别低血糖、低血糖发作较频繁、既往有严重低血糖或医疗资源落后地区的 T1DM 儿童或青少年;老年人。<sup>b</sup>老年人/高风险者建议 TIR>50%。<sup>c</sup>老年人/高风险者建议<3.9 mmol/L 的 TBR<1%。<sup>d</sup>老年人/高风险者建议>13.9 mmol/L 的 TAR<10%

高;以降低 HbA<sub>1c</sub> 为目标的强化治疗可降低 T1DM 患者慢性并发症的发生风险<sup>[124, 174]</sup>。与平均 HbA<sub>1c</sub> 水平约 9.0%(75 mmol/mol)比较,强化胰岛素治疗使患者 HbA<sub>1c</sub> 下降至 7.0%(53 mmol/mol)左右并保持 6.5 年,可使糖尿病视网膜病变(DR)的发病风险减少 75%,尿微量白蛋白减少 39%,糖尿病神经病变减少 60%<sup>[124]</sup>。

建议我国 T1DM 血糖控制目标:不同年龄阶段 T1DM 患者的血糖控制目标不同;对使用持续皮下

胰岛素输注(CSII)、有能力进行规律血糖监测或使用持续葡萄糖监测(CGM)的儿童或青少年以及具有部分残存 β 细胞功能的新发 T1DM 儿童或青少年,建议 HbA<sub>1c</sub><7.0%;对于不能准确识别低血糖、低血糖发作较频繁、既往有严重低血糖或医疗资源落后地区的 T1DM 儿童或青少年,建议 HbA<sub>1c</sub><7.5%;而对于成人,建议 HbA<sub>1c</sub><7.0%;对于老年人,建议 HbA<sub>1c</sub><7.5%。强调个体化和在尽可能避免低血糖的前提下控制血糖达标(表 7)。值得注意的是,HbA<sub>1c</sub> 测定应采用标准化的检测方法。测定频率应每 3 个月监测 1 次,受条件限制时,也应该至少每 6 个月检测 1 次。

糖化白蛋白(GA)反映 2~3 周平均血糖水平,因此,可用于监测短期内血糖的变化情况。HbA<sub>1c</sub> 会受到血红蛋白含量、红细胞生存周期的影响,因此,血红蛋白等指标出现异常的患者也可采用 GA。

**第 3 节 持续葡萄糖监测控制目标**

通过监测皮下组织间液葡萄糖浓度反映血糖水平,提供连续、全天的血糖信息,有助于了解连续数天血糖波动的趋势,发现不易被点血糖监测方法所检测到的高血糖和低血糖,尤其对发现无症状性低血糖可能有益。采用 CGM 可以在减少低血糖风险情况下,将血糖和 HbA<sub>1c</sub> 控制到接近正常的水平。存在血糖波动大、反复低血糖、无症状性低血糖或无法解释的高血糖的患者应进行 CGM 监测<sup>[152, 154]</sup>。

来源于 CGM 的血糖指标一般多用葡萄糖低于目标范围时间(TBR)及葡萄糖高于目标范围时间(TAR)表示。葡萄糖在目标范围内时间(TIR)代表 24 h 内葡萄糖处于目标范围内(通常为 3.9~10.0 mmol/L)的时间或百分比,它可以更好地反映短期血糖变异程度,有效弥补 HbA<sub>1c</sub> 的不足,TIR 与糖尿病并发症密切相关<sup>[162, 176]</sup>。对大多数 T1DM 患者,TIR 应该>70%。TBR 分为<3.9 mmol/L 和<3.0 mmol/L,分别建议应<4%和<1%。TAR 分为>10.0 mmol/L 和>13.9 mmol/L,分别建议应<25%和<5%。老年/高风险 T1DM 患者建议 TIR>50%,<3.9 mmol/L 的 TBR<1%,>13.9 mmol/L 的 TAR<10%(表 7)。高风险患者包括合并严重并发症与严重合并症如认知障碍、关节疾病、骨质疏松症、骨折和(或)心血管疾病(CVD)等,以及需要辅助护理的患者<sup>[160]</sup>。

## 第六章 教育与管理

### 要点提示:

1. 糖尿病自我管理教育与支持(DSMES)可以提高1型糖尿病(T1DM)患者自我管理的能力,改善代谢控制,延缓并发症发生,提高生活质量(A)
2. 一经诊断,所有T1DM患者及其家庭均应接受适应其文化背景的DSMES项目,不推荐没有经过系统DSMES的治疗方式(B)
3. T1DM自我管理教育与支持的实施需由多学科团队进行,团队成员需包括经过T1DM教育培训的医师、教育者和营养师等(B)
4. T1DM自我管理教育与支持的实施应以患者为中心,根据患者不同时期的生理及心理需求给予个体化的教育形式及内容(B)
5. 结构化教育(SEP)被认为是迄今为止级别最高、最有效的T1DM自我管理教育模式(A)
6. 对T1DM患者应提供持续的DSMES,并注重跟踪随访。在T1DM新诊断、未达到控制目标、出现新的影响DSMES的因素或出现并发症等关键时间点时,应加强有针对性的教育(C)

糖尿病自我管理教育与支持(DSMES)是指让糖尿病患者获得进行自我管理所需的知识、技能和信心的支持过程,它贯穿于糖尿病的整个病程中,需要持续进行<sup>[177]</sup>。DSMES是1型糖尿病(T1DM)治疗与管理的重要组成部分,有助于所有其他的T1DM干预措施发挥最佳作用,是T1DM有效管理的基石。已有大量的研究结果显示,DSMES不仅可以提高T1DM患者治疗的依从性及自我管理能力,还能改善患者的代谢控制,延缓并发症的发生,减少糖尿病相关痛苦及抑郁,提高患者的生活质量<sup>[178-180]</sup>。DSMES包括对患者及其家庭成员的共同教育与支持,一经诊断,所有T1DM患者及其家庭均应接受适应其文化背景的自我管理教育与支持项目,不推荐没有经过系统的自我管理教育与支持的治疗方式<sup>[181]</sup>。

### 第1节 目标与原则

T1DM自我管理教育与支持的总体目标是为

T1DM患者提供知识、技能和信心的支持,让患者与健康照护团队积极合作、共同决策、制定个体化的目标和行动计划,从而改善临床结局和健康状态,提高患者生活质量<sup>[177]</sup>。这一总体目标应包含以下3项内容:(1)最佳适应T1DM患者的生活,包括T1DM知识和理解、自我管理、自我决策和心理调适等;(2)最佳健康结果,包括身体指标、临床指标、短期及长期并发症;(3)最佳成本效益,包括个人花费和社会经济负担。

为实现总体目标,DSMES应遵循以下基本原则<sup>[182]</sup>,包括:(1)T1DM患者在诊断后应接受与其文化背景相适应的DSMES,掌握相关知识和技能,并不断学习;(2)DSMES应以患者为中心,根据患者的需求共同制定个性化的教育计划,并随着患者的年龄、生长发育、病情、是否有并发症等变化进行动态调整;(3)DSMES是一个持续终身的过程,需要对患者自我管理行为进行持续评估并提供连续性支持;(4)DSMES是T1DM患者的必修课程,课程的内容主要包含解决实际问题、社会心理问题、改变行为和维持自我管理能力和策略等。

### 第2节 团队与资质

实施DSMES的教育者需由多学科团队组成。成人教育团队应至少包含经过T1DM教育培训的医师、教育者和营养师;儿童青少年教育团队至少应包括1名儿科内分泌学家/糖尿病专家或接受过糖尿病儿童和青少年照护培训的医师、1名糖尿病专科护士/儿科护士和1名营养师。此外,心理咨询师和社会工作者被认为是跨学科小组的重要成员<sup>[183]</sup>。同伴支持在T1DM教育中也发挥着重要作用。

教育者必须经过专业的培训和资格认证,具有T1DM教育和管理的经验。教育者的专业培训需做到理论与实践相结合,培训内容应包含以下模块:(1)T1DM自我管理的相关知识与技能;(2)糖尿病教育的相关理论、常用模式、技巧、注意事项等;(3)DSMES的理论基础、原则、标准及评价体系<sup>[183]</sup>。教育团队需要对患者在各个时期的不同生理和心理需求有清晰的认识,团队成员之间能对教育目标达成一致,并能定期接受T1DM在治疗技术和教育方法进展等方面的培训。



### 第 3 节 内容与实施

#### 一、自我管理教育与支持的基本内容

能够灵活使用胰岛素将血糖控制在合理的范围,是预防 T1DM 患者发生并发症的根本措施<sup>[184]</sup>。但摄入食物的量和种类、体力活动、升糖激素、睡眠情绪等各种因素,都会导致 T1DM 患者的血糖水平和胰岛素需求量发生变化,因此,需要患者及家庭掌握大量的相关知识,根据其饮食、运动及其他特殊情况计算并调整每天的胰岛素剂量,才可能使血糖控制在理想范围。

虽然 T1DM 自我管理教育与支持的形式可以多样化,但都需要涵盖以下基本内容:(1)T1DM 的病理生理机制;(2)血糖监测;(3)饮食,包括健康进食方式、碳水化合物及碳水化合物计数(CC);(4)胰岛素治疗方法的选择及管理;(5)低血糖的应对管理;(6)运动管理;(7)并发症预防及筛查;(8)日常生活的正确应对、心理调适和行为改变<sup>[84]</sup>。其中,胰岛素治疗、碳水化合物计算及胰岛素剂量调整是教育的核心内容。对于需要家长监护及管理的儿童青少年 T1DM 患者,还需要有针对家长的教育内容。

总体而言,无论采取何种形式,T1DM 自我管理教育与支持均应以患者为中心,对患者在不同阶段的需求做出实时评估,根据患者生理与心理需求的变化,及时采取恰当的形式、提供合适的教育与支持内容。同时,针对患者及家庭的自我管理

教育与支持必须符合当地文化、教育和医疗背景。

不同国家与地区有各自不同的 DSMES 项目。目前我国较为系统的、有理论依据的 DSMES 项目是成人 T1DM 结构化教育掌控我生活(TELSA)项目,其核心内容包括胰岛素和碳水化合物的基础知识以及如何根据碳水化合物摄入量及血糖调整胰岛素剂量,同时涵盖了血糖监测、运动、低血糖、并发症、心理应对以及 T1DM 治疗进展等方面内容。课程内容及相应的教育目标见表 8<sup>[185]</sup>。

#### 二、自我管理教育与支持实施的关键时机

对 T1DM 患者及家庭应提供持续的自我管理教育与支持,并注重跟踪随访。尤其是当 T1DM 患者处于以下 4 个关键时间点时,应特别注重自我管理教育与支持方案的调整<sup>[84]</sup>,包括:(1)新诊断时;(2)未达到控制目标时;(3)出现新的影响自我管理教育与支持的因素时(如儿童向成人过渡期、妊娠期等);(4)出现并发症时。同时,要根据新的治疗进展、教育手段及社会医疗环境等改变对 DSMES 进行不断优化。

#### 三、自我管理教育与支持的形式与工具

1. 基本形式:DSMES 的基本形式主要包括个体教育、集体教育、个体和集体教育相结合、同伴教育以及远程教育。

个体教育是指教育者对患者进行一对一的沟通和指导,适合一些需要重复练习的操作技巧学习,例如胰岛素注射、自我血糖监测(SMBG)、胰岛素泵安装等。

表 8 TELS A 项目的课程基本内容及教育目标

课程基本内容	教育目标
T1DM 的基本概念、病理生理机制、治疗进展	理解什么是 T1DM,基本治疗方案,对常见关于 T1DM 的理解误区给予正确解释,介绍目前治疗、管理方式的进展及相关的热点事件,使患者理解如何正确积极面对 T1DM,是后续课程的基础
自我血糖监测	介绍不同血糖评估方法及不同状态下的血糖目标,使患者掌握各自的血糖管理目标,理解血糖自我监测的重要性,并掌握如何正确测量血糖、正确使用持续葡萄糖监测仪
胰岛素的特点及胰岛素治疗方案	课程的核心内容。介绍胰岛素的种类、作用时间,为后续讲解胰岛素剂量调整奠定基础
饮食,包括碳水化合物计数和饮食原则	课程的核心内容。了解健康饮食(糖尿病饮食)的总体原则,重点掌握什么是碳水化合物、蛋白质、脂肪,三种供能物质的升糖曲线,如何识别和计算食物中的碳水化合物的摄入量
胰岛素剂量调整	课程的核心内容、难点内容。通过理论讲解和实操训练,使患者掌握如何根据餐前血糖以及碳水化合物的摄入量确定餐前胰岛素剂量,如何处理高血糖;课程期间通过演示烹饪过程,现场实践如何进行碳水化合物计数
低血糖的应对管理	使患者掌握低血糖的正确处理方式(“双 15”原则)、低血糖产生的原因及低血糖预防;了解解高糖素的作用及使用方法
运动管理	重点介绍各种不同运动方式对血糖可能产生的影响,运动前、中、后的注意事项,如何在运动时预防血糖波动及运动的禁忌证;现场对患者心肺功能做简易判断,讲解运动处方的内容
并发症防治	了解急性并发症(糖尿病酮症酸中毒等)以及各种慢性并发症的症状、发生机制;使患者理解慢性并发症筛查的时间及规律检查的必要性
心理应对	介绍各种不良情绪的应对方法,在课程期间对患者进行量表筛查;通过课程期间的同伴支持、自我管理技能介绍,协助患者积极应对不良情绪

注:T1DM 为 1 型糖尿病;TELSA 为掌控我生活



集体教育包括小组教育和大课堂教育<sup>[186]</sup>。小组教育是指教育者针对多个患者的共同问题同时与他们沟通并给予指导,每次教育时间为 1 h 左右,患者人数为 10~15 人,最多不超过 20 人。大课堂教育是指以课堂授课的形式由医学专家或糖尿病护理专家为患者讲解 T1DM 相关知识,每次课时 1.5 h 左右,患者人数在 50~200 人不等。如关于什么是 T1DM、T1DM 治疗的最新进展等共性问题可以使用大课堂教育的形式。

同伴教育是指在某一特定疾病的患者人群中,具有相同特征或面临相同压力并有经验的患者,通过分享信息、交流知识及情感支持等,帮助其他患者达到和维持自我管理目标,进而控制疾病的一种形式。同伴教育在改善 T1DM 患者临床结局与心理健康状态的效果和益处已得到了认可。

远程教育是指利用现代信息和通讯技术开展的糖尿病教育,帮助患者控制和管理疾病,是常规教育的有效补充<sup>[187]</sup>。在新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情的背景下,基于互联网技术的远程教育形式对 T1DM 患者的管理显得尤为重要。

2. 结构化教育(SEP)是级别最高的 DSMES 形式;DSMES 的形式可分为 3 个等级<sup>[84]</sup>,3 个等级的自我管理教育与支持形式都是有效的(表 9)。SEP 被认为是迄今为止级别最高、最有效的 T1DM 自我管理教育与支持形式。SEP 是一种具有理论依据,有计划、系统且分阶段进行,能够满足患者生理和心理需求的自我管理教育与支持项目,它包括所有 T1DM 自我管理的重要内容,并可以根据患者需求、文化程度、文化背景等项目内容进行适当调整<sup>[188]</sup>。

规范的 SEP 应符合以下标准:(1)有理论依据,且满足患者需求;(2)有个体的学习目标,可根据需要邀请患者家属或照护者参与项目,培养患者、家属和照护者的自我管理态度与信念,丰富其疾病知识,提高其自我管理的技能;(3)课程设

表 9 T1DM 的 DSMES 等级及内容

等级	内容
第 1 级	一对一个体教育
第 2 级	各种形式(如集体、远程)的持续教育支持
第 3 级	规范的结构化教育

注:T1DM 为 1 型糖尿病;DSMES 为糖尿病自我管理教育与支持

置科学、合理,有书面形式的教材;(4)教育者需通过系统化的培训,熟悉项目内容和实施过程;(5)从生理、心理和社会等方面全面评估项目实施效果;(6)有一定的资金能够保障项目顺利实施,且定期进行质量控制<sup>[189]</sup>。成人 T1DM 患者,尤其是基线血糖控制不佳的成人 T1DM 患者,更受益于 SEP<sup>[190]</sup>。

3. 夏令营是 T1DM 自我管理教育与支持的有效形式:T1DM 夏令营是指在专门提供的、保障医疗安全的环境下,让 T1DM 患者及家庭彼此建立联系和友谊、分享感受、交流心得、学会对疾病管理负责的一种自我管理教育与支持形式<sup>[191-192]</sup>。T1DM 夏令营能使患者及家庭得到心理社会获益,使其在安全且良好支持的环境中学习 T1DM 管理知识,对 T1DM 长期管理具有重要意义<sup>[193]</sup>。

4. T1DM 自我管理教育与支持的工具:包括看图对话教具、食物模型、胰岛素访谈工具、并发症模拟体验工具、健康教育手册等(表 10)。

#### 第 4 节 效果评价

对 DSMES 的效果评价应从以下角度进行:(1)评价构建 DSMES 的方法是否科学,包括理论基础、内容设置、教育者培训及资格认定等;(2)评价 DSMES 的对象与时机是否合适,即哪些患者应该参加,或当患者出现哪些行为特点时应该参加;(3)评价 DSMES 的实施效果,包括患者的生化指标、生活质量、自我管理水平、情绪状况、患者对项目的感受、满意度及反馈意见等。

表 10 1 型糖尿病自我管理教育与支持常用工具的应用范围及优缺点

常用工具	应用范围	优点	缺点
看图对话教具	胰岛素注射、足部护理、并发症护理	形象、直观、灵活	费时、费力,对教育者要求高
食物模型	糖尿病饮食	直观了解食物,活跃课堂气氛、提高参与感	适用于文化、理解程度较高的患者
胰岛素访谈工具	胰岛素注射	互动性强、充分调动患者的积极性	仅适用于正在进行胰岛素注射的患者
并发症模拟体验工具	并发症的预防	通过亲身体会,直观感受并发症的危害	有待普及
健康教育手册	适用性广,可用于血糖监测、药物治疗、饮食治疗等方面	知识点通俗易懂、简单明了,多采用图文并茂的方式,尤其是画册类的手册更适用于儿童及青少年	不适用于视力障碍的患者

## 第七章 胰岛素治疗

## 要点提示:

1. 推荐 1 型糖尿病(T1DM)患者优先使用每日多次胰岛素注射(MDI)或持续皮下胰岛素输注(CSII)方案进行治疗(A)
2. 推荐 T1DM 患者使用胰岛素类似物以降低低血糖风险(A)
3. T1DM 患者的胰岛素剂量设定及调整应个体化(A)
4. 推荐 T1DM 患者应学会并使用碳水化合物计数(CC)法,灵活调整餐时胰岛素剂量,以减少餐后血糖波动(A)
5. 推荐 T1DM 患者在开始注射胰岛素时应接受有关胰岛素正确注射技术的指导教育,包括定期的部位轮换和皮肤检查。临床医师应至少每年检查胰岛素注射和输注部位(B)

由于 1 型糖尿病(T1DM)的疾病特征,胰岛  $\beta$  细胞功能缺乏甚至完全丧失,胰岛素分泌绝对不足,T1DM 患者需终身使用胰岛素替代治疗。胰岛素替代治疗的理想方案是将血糖维持到目标范围,同时允许在进餐和运动方面具有灵活性。T1DM 患者应坚持饮食控制和运动,并进行血糖监测,掌握根据血糖监测结果调整胰岛素剂量的技能,控制高血糖并预防低血糖的发生。

## 第 1 节 胰岛素的种类和特点

胰岛素的分类方法不尽相同,根据胰岛素制剂来源,可分为动物胰岛素、人胰岛素和人胰岛素类

似物。根据其效用作用特点,可分为餐时胰岛素[即速效(超短效)、短效(常规)胰岛素]、基础胰岛素[即中/长效胰岛素及其类似物]、预混胰岛素和双胰岛素类似物。T1DM 患者常用胰岛素的药代动力学特点及适用年龄等见表 11<sup>[194]</sup>。

## 一、餐时胰岛素

主要作用是控制餐后血糖,包括速效(超短效)胰岛素类似物和短效(常规)胰岛素。

1. 速效(超短效)胰岛素类似物:速效胰岛素类似物(如赖脯胰岛素、门冬胰岛素和谷赖胰岛素等)具有特殊的分子结构,自皮下吸收入血速度快,起效时间短。儿童及青少年患者使用速效胰岛素类似物低血糖发生频率明显下降<sup>[195]</sup>。赖脯胰岛素国内批准用于 $\geq 12$ 岁 T1DM 患者,国外批准用于 $\geq 3$ 岁 T1DM 患者。门冬胰岛素国内外均批准应用于 $\geq 2$ 岁 T1DM 患者。谷赖胰岛素国内批准用于 $\geq 18$ 岁的成人 T1DM 患者,国外批准用于 $\geq 4$ 岁的 T1DM 患者。速效胰岛素类似物起效快速,通常紧邻餐前注射,进食不规律的学龄前患儿亦可根据进食量在餐后即刻注射<sup>[171]</sup>。

2. 短效(常规)胰岛素:短效胰岛素包括动物胰岛素和人胰岛素。与速效胰岛素类似物相比,短效胰岛素吸收入血的速度相对缓慢,须在进餐前 20~30 min 注射,使胰岛素的吸收峰与餐后碳水化合物的吸收峰相吻合。紧急情况时可静脉给药。

## 二、基础胰岛素

主要作用是控制非餐时的基础血糖水平,包括中效胰岛素(如中性鱼精蛋白锌胰岛素,简称 NPH)、长效/超长效胰岛素及其类似物。

1. NPH: NPH 是在人胰岛素制剂中加入碱性鱼精蛋白,形成鱼精蛋白-胰岛素结晶,缓慢解离从而

表 11 常用于 T1DM 患者的不同胰岛素种类及其药代动力学特征

胰岛素类型	作用特点	通用名	起效时间(h)	峰值时间(h)	持续时间(h)	适用年龄(岁)	
						国内	国外
餐时胰岛素	速效	赖脯胰岛素	0.17~0.25	1.0~1.5	4~5	$\geq 12$	$\geq 3$
	速效	门冬胰岛素	0.17~0.25	1.0~2.0	4~6	$\geq 2$	$\geq 2$
	速效	谷赖胰岛素	0.17~0.25	1.0~2.0	4~6	$\geq 18$	$\geq 4$
基础胰岛素	短效	常规胰岛素(人/动物)	0.25~1.00	2.0~4.0	5~8	无限制	无限制
	中效	中性鱼精蛋白锌胰岛素	2.5~3.0	5.0~7.0	13~16	无限制	无限制
	长效	甘精胰岛素 U100	2.0~3.0	无峰	30	$\geq 6$	$\geq 6$ (FDA)、 $\geq 2$ (EMA)
	长效	地特胰岛素	3.0~4.0	3.0~14.0	24	$\geq 6$	$\geq 2$ (FDA)、 $\geq 1$ (EMA)
	长效	德谷胰岛素	1.0	无峰	42	暂无 T1DM 适应证	$\geq 1$
	长效	甘精胰岛素 U300	6.0	无峰	36	暂无 T1DM 适应证	$\geq 6$

注:T1DM 为 1 型糖尿病;FDA 为美国食品药品监督管理局;EMA 为欧洲药品管理局



延长胰岛素作用时间。NPH 的吸收峰值出现在注射后 5.0~7.0 h。每日睡前 1 次或每日 2 次给药,使用前须充分摇匀。NPH 的吸收变异性较大,作用曲线有明显峰值,作用时间相对较短,低血糖发生风险较高,但价格低廉,目前随着长效/超长效胰岛素及其类似物的应用,NPH 的临床应用已逐渐减少。

2. 长效/超长效胰岛素及其类似物:长效胰岛素又称鱼精蛋白锌胰岛素(PZI),作用可维持 24~36 h,在我国使用较少,作用曲线同样具有明显峰值。与 NPH 一样,PZI 为悬浊液,注射前需充分混匀,由于吸收不稳定,PZI 很难提供相对平稳、接近生理性分泌模式的基础胰岛素水平。

与 NPH 和 PZI 相比,长效胰岛素类似物则能够更好地模拟生理性基础胰岛素分泌模式,通常每天注射 1 次就能达到稳定的基础胰岛素水平,日间及日内变异性更小,低血糖发生率也更低。目前常用的第 1 代长效胰岛素类似物包括甘精胰岛素 U100 (100 U/ml) 和地特胰岛素。甘精胰岛素 U100 与地特胰岛素在国内均已获批用于 ≥6 岁的 T1DM<sup>[171]</sup>。国外甘精胰岛素 U100 与地特胰岛素均获批可用于儿童 T1DM,甘精胰岛素 U100,美国食品药品监督管理局(FDA)批准其用于 ≥6 岁的 T1DM,欧洲药品管理局(EMA)批准其用于 ≥2 岁的 T1DM;地特胰岛素,FDA 批准其用于 ≥2 岁的 T1DM,EMA 批准其用于 ≥1 岁的 T1DM。德谷胰岛素<sup>[196]</sup>和高浓度甘精胰岛素 U300 (300 U/ml)<sup>[197]</sup>是 2 种新型的超长效胰岛素类似物。其中作用时间最长的是德谷胰岛素,半衰期长达 25 h,作用时间 42 h,每日注射 1 次,2~3 d 后可达临床稳态<sup>[198]</sup>。德谷胰岛素已于 2017 年获批在中国上市,用于治疗成人 T2DM;FDA 及 EMA 均批准其用于 ≥1 岁的 T1DM。甘精胰岛素 U300 是甘精胰岛素 U100 的浓缩剂型,半衰期可达 19 h,作用时间为 36 h<sup>[199]</sup>;2020 年在国内已获批上市,目前批准其用于成人 T2DM;FDA 和 EMA 均批准其用于 ≥6 岁的 T1DM 患者。

相较于甘精胰岛素 U100,使用德谷胰岛素和甘精胰岛素 U300 能带来更平稳的血糖控制,血糖变异性更低。BRIGHT 研究结果显示,德谷胰岛素与甘精胰岛素 U300 在糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)降幅和低血糖风险方面相似的情况下,德谷胰岛素每日所需胰岛素剂量更少<sup>[200]</sup>。

长效胰岛素类似物通常每日睡前或晨起给药 1 次,必要时也可分为晨起及睡前 2 次给药。

### 三、预混胰岛素及双胰岛素类似物

预混胰岛素包括预混人胰岛素、预混胰岛素类似物。上述胰岛素制剂可以同时提供基础和餐时胰岛素,依据基础餐时配比,国内有 50/50、60/40、70/30、75/25 等剂型。预混胰岛素由于剂量配比固定,剂量调整缺乏弹性,且存在更高的低血糖发生风险,因此不优先推荐应用于 T1DM。但对于部分不愿佩戴胰岛素泵或希望减少每日胰岛素注射次数的患者,可以谨慎考虑使用。

目前上市的双胰岛素类似物仅有德谷门冬双胰岛素,其基础成分德谷胰岛素发挥超长、平稳的降糖作用,满足持续的基础胰岛素需求,控制空腹血糖;餐时成分门冬胰岛素注射后迅速起效,控制餐后血糖。德谷门冬双胰岛素的作用持续时间超过 24 h,给药 2~3 d 后达到稳态<sup>[201-202]</sup>。FDA 批准其用于 ≥1 岁的 T1DM;EMA 批准其用于 ≥2 岁的 T1DM;德谷门冬双胰岛素 2019 年获批在中国上市,用于治疗成人 T2DM,国内暂无 T1DM 适应证。

## 第 2 节 胰岛素的治疗方案与选择

T1DM 患者因自身胰岛素分泌绝对缺乏,完全或部分需要通过外源性胰岛素补充来模拟生理性胰岛素分泌,基础胰岛素加餐时胰岛素替代治疗是 T1DM 首选的治疗方案<sup>[84, 195]</sup>。基础胰岛素在餐前状态下抑制糖异生和酮体的生成,餐时胰岛素覆盖碳水化合物和其他营养素的摄入引起的血糖升高。基础胰岛素加餐时胰岛素替代治疗方案包括每日多次胰岛素注射(MDI)和持续皮下胰岛素输注(CSI)。

### 一、MDI 方案

是 T1DM 患者最常用的胰岛素治疗方案。根据生理性胰岛素分泌模式,进餐前使用速效(超短效)胰岛素类似物或短效(常规)胰岛素,睡前使用长效胰岛素及其类似物或 NPH(部分患者需要每日注射 2 次)。新型的超长效胰岛素类似物比第 1 代长效胰岛素类似物及 NPH 在空腹血糖控制方面疗效更好,夜间低血糖发生率更低<sup>[203-204]</sup>;与短效(常规)胰岛素相比,速效胰岛素类似物能更好地覆盖并匹配进餐后时间,且更少发生餐后低血糖<sup>[84]</sup>。因此,无论基础胰岛素或餐时胰岛素,均推荐尽可能选择胰岛素类似物<sup>[205]</sup>。

### 二、CSII 方案

也称胰岛素泵治疗,即采用人工智能控制的胰



胰岛素输入装置,通过持续皮下输注短效胰岛素或速效胰岛素类似物的一种胰岛素给药方式,可最大程度地模拟人体生理性胰岛素分泌模式,从而达到更好控制血糖的目的。与 MDI 相比,CSII 治疗可以有效降低血糖水平,缩短血糖达标时间,减少低血糖发生的风险,改善血糖波动<sup>[206]</sup>。

使用胰岛素泵的适应证包括<sup>[129]</sup>:(1)MDI 方案血糖控制不理想者;(2)频发低血糖和(或)发生无症状低血糖者;(3)合并妊娠;(4)对胰岛素极度敏感者;(5)既往发生过黎明现象者;(6)因神经病变、肾脏病、视网膜病变等糖尿病并发症或根据病情需要加强血糖管理者;(7)实施 MDI 方案的患者有意愿且有好的自我管理能力的患者,包括频繁的自我血糖监测(SMBG)、碳水化合物计数(CC)、胰岛素剂量调整。对于老年 T1DM 患者,CSII 同样具有良好的降糖效果,并能减少低血糖发生。儿童和青少年 T1DM 患者,CSII 治疗除了在降糖方面具有优势外,可降低并发症风险,改善心理健康状况和生活质量。

胰岛素泵治疗可选用速效(超短效)胰岛素类似物或短效(常规)胰岛素。速效胰岛素类似物吸收快、起效迅速,在 CSII 治疗中更具优势。NPH、长效胰岛素及其类似物以及预混胰岛素不能用于 CSII 治疗。

糖尿病控制和并发症研究(DCCT)/糖尿病干预防及并发症流行病学(EDIC)研究结果显示,通过 MDI 或 CSII 进行早期强化治疗能减少 T1DM 患者远期并发症的发生风险,包括大血管及微血管并发症<sup>[207-208]</sup>,但使用短效和中效胰岛素进行强化治疗会相应带来较高的低血糖发生风险。相较于人胰岛素,速效和长效胰岛素类似物能改善 T1DM 患者血糖,同时减少低血糖发生风险。

尽管推荐所有的 T1DM 患者均应尽早以及长期使用基础加餐时胰岛素替代治疗,但部分患者,如处于“蜜月期”或不能坚持基础胰岛素加餐时胰岛素替代治疗的患者可短期使用双胰岛素类似物或预混胰岛素治疗。此方案虽可减少注射次数,但由于比例固定,不易进行剂量调节,增加低血糖风险,不常规推荐应用于 T1DM 患者。有部分 T1DM 患儿每日 2 次注射“分开的、混合的”胰岛素,即早、晚餐前注射短效胰岛素或速效胰岛素类似物联合中效胰岛素,由于药代动力学的原因,此种联合注射方式血糖波动大,仅建议应用于经济不发达地区,以及“蜜月期”、生活作息规律、治疗依从性较差

不愿采用其他方法或强烈要求保护隐私的患儿<sup>[171, 195]</sup>。

胰岛素治疗方案的选择应遵循个体化原则,方案的制定需考虑各方面因素,包括 T1DM 患者胰岛功能状态、血糖控制目标、血糖波动幅度与低血糖发生风险,同时兼顾患者及家人的经济情况、生活方式和个人选择。

### 第 3 节 胰岛素的剂量设定与调整

胰岛素的剂量取决于年龄、体重、病程、营养状态、运动等因素。T1DM 患者日胰岛素总量(TDD)需求范围为每日 0.4~1.0 U/kg,基础和餐时剂量各占约 50%,青春期、妊娠以及疾病状态下胰岛素需求量会相应增加。

#### 一、MDI 方案

1. 初始剂量设定:TDD 一般为每日 0.4~0.5 U/kg,其中基础胰岛素占 TDD 的 40%~50%(表 12)。长效胰岛素及其类似物一般每日注射 1 次,NPH 可每日注射 1 或 2 次。速效胰岛素类似物或短效胰岛素分配在早、中、晚三餐前给药,初始时可以参考每餐 1/3、1/3、1/3 或 40%、30%、30% 分配。

表 12 不同年龄人群每日胰岛素基础总量与餐前剂量分配比例

患者人群	基础总量比例(%)	餐前剂量比例(%)
成人	40~50	50~60
青少年	30~40	60~70
儿童	20~40	60~80

2. 剂量调整:胰岛素剂量调整的原则是根据 SMBG 或持续葡萄糖监测(CGM)的结果进行个体化的调整。建议在专业医师指导下进行胰岛素剂量调整。

胰岛素调整顺序是先调空腹血糖,再调餐后血糖。如果发生低血糖,先纠正低血糖。根据饮食成分(CC法)及早餐前、中餐前和晚餐前血糖水平分别调整三餐前胰岛素剂量,根据空腹血糖水平调整基础胰岛素用量,每 3~5 天调整 1 次,根据血糖水平每次调整的剂量为 1~4 U,直至血糖达标<sup>[129]</sup>。

#### 二、CSII 方案

1. 初始剂量设定:未接受胰岛素治疗的 T1DM 患者,初始 CSII 方案推荐 TDD 一般为每日 0.4~0.5 U/kg 起始,如已接受胰岛素治疗,可根据患者血糖控制情况进行 TDD 设定(表 13)<sup>[129, 206]</sup>。

表 13 胰岛素泵的初始剂量设定及调整方法<sup>[129, 206]</sup>

调整项目	适用患者情况及指标	计算方法及原则
1. TDD	(1) 未接受过胰岛素治疗的患者 (2) 曾使用胰岛素治疗的患者 ① 血糖控制接近达标、无低血糖 ② 经常低血糖、进食量显著减少 ③ 显著高血糖、无低血糖或伴感染等应激	$TDD(U) = \text{体重}(kg) \times (0.4 \sim 0.5) (U/kg)$ 原 $TDD(U) \times (75\% \sim 85\%)$ 原 $TDD(U) \times 70\%$ 原 $TDD(U) \times (100\% \sim 110\%)$
	(3) 全天基础量 (4) 全天餐前总剂量	$TDD(U) \times (40\% \sim 50\%)$ $TDD(U) \times (50\% \sim 60\%)$
2. 基础率设定及调整	(1) 每 1 小时基础量(基础率) (2) 6 段法 (3) 基础率调整原则	每 1 小时基础量(基础率) = 全天基础总量/24 全天基础总量 $\div 24$ 得到常数 $\beta$ , 则 0:00—3:00 基础率为 $0.6\beta$ , 3:00—9:00 基础率为 $1.2\beta$ , 9:00—12:00 基础率为 $\beta$ , 12:00—16:00 基础率为 $\beta \pm 0.1$ , 16:00—20:00 基础率为 $1.1\beta$ , 20:00—24:00 基础率为 $0.8\beta$ 正常情况下, 每餐前血糖与前一餐餐后 2 h 血糖相比改变不超过 $1.7 \text{ mmol/L}$ 。如变化 $> 1.7 \text{ mmol/L}$ , 在变化前 1~2 h 调整 $10\% \sim 20\%$ 基础率。若血糖降至 $3.9 \text{ mmol/L}$ 以下, 需要进餐, 并减少次日该低血糖时间段前 1~2 h 基础率的 $10\% \sim 30\%$
3. 餐前剂量设定与调整	(1) 全天餐前胰岛素剂量分配 (2) 剂量调整方法	按照三餐 1/3、1/3、1/3 分配或根据饮食成分(碳水化合物计数法)和血糖情况精准计算 正常情况下, 餐后 2 h 血糖较餐前血糖升高 $1.7 \sim 3.3 \text{ mmol/L}$ 。如果餐后 2 h 血糖较餐前血糖升高超过 $3.3 \text{ mmol/L}$ , 考虑增加餐时胰岛素剂量 $10\% \sim 20\%$ (通常为 1~4 U), 或降低碳水化合物系数 $10\% \sim 20\%$ 。如果餐后 2 h 血糖升高不足 $1.7 \text{ mmol/L}$ , 甚至低于餐前血糖, 考虑减少餐时胰岛素剂量 $10\% \sim 20\%$ , 增加碳水化合物系数 $10\% \sim 20\%$
4. 补充大剂量	(1) 定义 (2) 补充大剂量(U) (3) 碳水化合物系数(g/U)	正餐外临时加餐前所追加的一次大剂量胰岛素输注, 主要根据食物中碳水化合物含量和碳水化合物系数进行计算补充大剂量 $\text{补充大剂量}(U) = \text{食物的碳水化合物总量}(g) / \text{碳水化合物系数}$ $\text{碳水化合物系数}(g/U) = (500 \text{ 或 } 450) / TDD(U)$ (速效胰岛素用 500, 短效胰岛素用 450)
5. 校正大剂量	(1) 定义 (2) 校正大剂量(U) (3) ISF( $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{U}^{-1}$ )	用于纠正当前高于目标值的血糖时所需补充的胰岛素量 $\text{校正大剂量}(U) = (\text{实测血糖} - \text{目标血糖}) / ISF$ $ISF(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{U}^{-1}) = 1800 \text{ 或 } 1500 / (TDD \times 18)$ , 速效胰岛素用 1800, 短效胰岛素用 1500

注: TDD 为日胰岛素总量; ISF 为胰岛素敏感系数

按照 TDD 的  $40\% \sim 50\%$  设定胰岛素基础量, 基础输注率时间段应根据 T1DM 患者胰岛功能状态、血糖波动情况及生活状态来设置。尚有一定残存胰岛功能的 T1DM 患者, 可使用简单的 1~2 段法, 通常 T1DM 基础输注率需采用 3~6 段或更多分段方法, 以尽量减少或避免低血糖事件。在运动或某些特殊情况时, 可相应地设定临时基础输注率。

全天餐前胰岛素剂量按照三餐 1/3、1/3、1/3 分配或根据饮食成分(CC 法)和血糖情况精准计算。

2. 剂量调整: 原则是先调整基础率, 再调整餐前大剂量, 具体见表 13<sup>[129, 206]</sup>。对于血糖波动较大的 T1DM, 由于加餐、运动、疾病、应激等情况较复杂, 还需进行补充大剂量、校正大剂量的计算。

### 三、CC

CC 是一种膳食管理工具, 用于基础胰岛素加餐时胰岛素替代治疗(包括 MDI 和 CSII)的 T1DM 患者。证据表明, CC 有助于代谢控制, 降低  $HbA_{1c}$ ,

减少低血糖的发生频率<sup>[209]</sup>。此外, 在 CC 的帮助下, T1DM 患者膳食的灵活性增加, 用自己的生活方式也能更有效地管理血糖。推荐 T1DM 患者应学会并使用 CC, 灵活调整餐时胰岛素剂量, 以减少餐后血糖波动。

精准的碳水化合物计算通常需要在专业营养师的指导下进行, 分以下步骤完成。首先, 临床医师、护师或患者可以借助多种方法来大致判断所摄入食物中碳水化合物的总量。其次, 计算注射 1 U 胰岛素所对抗的碳水化合物克数, 即碳水化合物系数, 可通过 500/450 原则计算(速效胰岛素用 500, 短效胰岛素用 450), 碳水化合物系数 =  $(500 \text{ 或 } 450) / TDD$ , 根据碳水化合物总量及碳水化合物系数计算餐前大剂量。第三步, 计算患者胰岛素敏感系数(ISF), 即每 1 U 胰岛素 2~5 h 降低血糖的值( $\text{mmol/L}$ ),  $ISF = 1800 \text{ 或 } 1500 / (TDD \times 18)$  (速效胰岛素用 1800, 短效胰岛素用 1500)。根据患者餐前实



际血糖水平与目标水平的差值计算餐前胰岛素校正剂量,餐前校正剂量=(实测血糖-目标血糖)/ISF。最后,计算出患者餐前胰岛素剂量,餐前胰岛素剂量包括餐前大剂量和餐前校正剂量(表 14)。

表 14 碳水化合物系数和胰岛素敏感系数速查表

每日胰岛素总量(U)	碳水化合物系数(g/U)		胰岛素敏感系数( $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{U}^{-1}$ )	
	速效胰岛素	短效胰岛素	速效胰岛素	短效胰岛素
10	50.0	45.0	10.0	8.3
15	33.3	30.0	6.7	5.6
20	25.0	22.5	5.0	4.2
25	20.0	18.0	4.0	3.3
30	16.7	15.0	3.3	2.8
35	14.2	12.9	2.9	2.4
40	12.5	11.3	2.5	2.1
45	11.1	10.0	2.2	1.9
50	10.0	9.0	2.0	1.7
55	9.1	8.2	1.8	1.5
60	8.3	7.5	1.7	1.4

需要说明的是,CC法具体到每个患者可能因个体对胰岛素敏感性不同而有较大差异,需要患者在实践中反复摸索、调整。

#### 四、特殊情况下胰岛素剂量设定与调整

1. 儿童和青少年:儿童新发T1DM的TDD一般为每日0.5~1.0 U/kg,3岁以下建议每日0.5 U/kg起,“蜜月期”通常每日<0.5 U/kg,青春期前(非“蜜月期”)为每日0.7~1.0 U/kg。青春期T1DM患者为维持正常生长发育,应保证足够能量摄入,且青春期时体内生长激素、性激素等胰岛素拮抗激素水平升高,胰岛素需求量大幅上升,TDD可达每日1.0~1.5 U/kg,个别可高达每日2.0 U/kg<sup>[171, 195]</sup>。对儿童和青少年而言,胰岛素的“正确”剂量是达到最佳血糖控制而不发生低血糖,同时能保障其正常的生长发育的剂量。儿童及青少年T1DM患者可使用的胰岛素类型详见表11。

2. 妊娠:T1DM妊娠期间建议使用MDI或CSII方案控制血糖,可使用的胰岛素包括人胰岛素(短效或中效)、速效胰岛素类似物(如门冬胰岛素、赖脯胰岛素)和长效胰岛素类似物(如地特胰岛素)。随着妊娠进展,T1DM患者胰岛素的需要量不断变化,需要实时调整。我国一项使用胰岛素泵治疗T1DM合并妊娠患者的研究结果显示,相较于孕前,T1DM患者孕早期、孕中期和孕晚期TDD增加了0.2%、45.4%和72.7%;大剂量分别增加了8.0%、72.2%和106.8%,基础量孕早期下降了9.0%,孕

中、晚期分别增加了14.1%、32.9%<sup>[210]</sup>。

## 第4节 胰岛素的注射装置

优良的注射装置可以保证一定的注射深度和剂量以及药效的稳定发挥,目前常用的注射装置包括注射器、注射笔和胰岛素泵等,详见表15。

表 15 国内外的胰岛素注射装置

胰岛素注射装置	国内	国外
注射器		
胰岛素专用注射器	有	有
无针注射器	有	有
注射笔		
胰岛素注射笔	有	有
具有记忆功能的胰岛素注射笔	有	有
半度型胰岛素注射笔	有	有
胰岛素泵		
经典胰岛素泵	有	有
传感器增强型胰岛素泵	有	有
闭环胰岛素泵		
商业化产品	无	有
开源“自己动手做”闭环胰岛素泵	有	有
无导管胰岛素泵	有	有
具有低血糖暂停功能和预测低血糖暂停功能的胰岛素泵	无	有

### 一、胰岛素专用注射器

优点是价格便宜,并允许将不同类型胰岛素制剂进行混合以减少每日的注射次数。缺点是需每次注射前抽取胰岛素,携带和注射较为不便,注射剂量的准确性也难以得到保证,因此,临床使用逐渐减少。但仍推荐所有T1DM患者掌握胰岛素专用注射器的使用方法,以备注射笔或胰岛素泵出现故障时使用。无针注射器通过瞬时高压使药物穿透表皮到达皮下组织,药物在皮下呈弥散分布,相较于传统有针注射器,药液分布广、扩散快、吸收快且均匀,可消除针头注射引起的疼痛和恐惧感,减少注射部位出血与皮下脂肪增生<sup>[211]</sup>。

### 二、胰岛素注射笔

目前,胰岛素注射笔的使用最为常见,应注意同品牌注射笔只可与同品牌胰岛素搭配使用。胰岛素笔针头细小,可减轻患者痛感,较传统注射器剂量更精确,携带使用方便。当同时使用不同类型的胰岛素时,不能自行配比混合在一起,需分次注射。具有记忆功能及半度型的胰岛素注射笔,尤其可以满足儿童T1DM患者对胰岛素精确注射的需

求,显著提高了胰岛素注射的安全性和有效性。已在 FDA 获批具有超长记忆功能的胰岛素笔,可通过智能手机的特定软件上传注射数据(胰岛素注射时间与剂量),联合 CGM 可以协助医师更精确管理 T1DM 患者血糖水平,提升葡萄糖在目标范围内时间(TIR)<sup>[212]</sup>。

### 三、胰岛素泵

胰岛素泵治疗又称 CSII,即采用人工智能控制的胰岛素输入装置,通过持续皮下输注的胰岛素给药方式。这种方式可以最大程度地模拟人体生理性胰岛素分泌模式,从而达到更好控制血糖的目的。经典胰岛素泵由电池驱动的机械泵系统、储药器、与之相连的输液管、可埋入患者皮下的输注装置以及含有微电子芯片的人工智能控制系统构成。在工作状态下机械泵系统接收控制系统的指令驱动储药器后端的活塞,将胰岛素通过输液管道输入皮下<sup>[206]</sup>。

根据胰岛素泵有无导管可分为导管式和无导管式。导管式泵根据是否能整合 CGM,分为经典胰岛素泵和 CGM 支持的胰岛素泵,后者又称传感器增强型胰岛素泵(SAP)<sup>[213]</sup>。经典胰岛素泵需要患者规律监测血糖,并基于血糖记录回顾式调整胰岛素剂量。联合使用经典胰岛素泵和回顾性 CGM,即“双 C”疗法对于控制血糖具有较好的优越性,但“双 C”疗法并没有将胰岛素泵和 CGM 完全整合为一体,需要使用者具有较高的管理水平,操作较为复杂,具有一定的局限性。

SAP 的出现是闭环系统研发道路上重要的一步。SAP 的突出特点是将胰岛素泵、CGM 和糖尿病信息管理(CareLink)软件整合为一体,即“3C”疗法。它可以帮助医护人员和患者更有效、安全地管理糖尿病。SAP 虽然已经整合 CGM 功能,但仍无法根据 CGM 数值自动调整胰岛素输注的剂量,用户仍需手动查看血糖和调节血糖<sup>[214]</sup>。因此,目前胰岛素泵根据能否基于实时 CGM 的数据自动计算并调整胰岛素输注剂量分为开环式和闭环式。经典胰岛素泵和“3C”疗法中的胰岛素泵就属于开环式胰岛素泵。

闭环胰岛素泵<sup>[215]</sup>系统,又称人工胰腺或自动胰岛素输注系统,在 SAP 基础上增加了血糖控制算法实现自动化。基于每 5~10 min 获取的实时 CGM 血糖数据,借助内置血糖控制算法计算所需胰岛素剂量,通过蓝牙等方式远程控制胰岛素泵实现胰岛素剂量智能调节,使血糖控制更加智能化、增加血糖达标时间。现有的闭环胰岛素泵包括单激素混合闭环

式(手动输注餐时胰岛素)、单激素完全闭环式(完全基于血糖信息控制胰岛素)和多激素(胰岛素+胰高糖素等其他激素)混合或完全闭环泵。目前广泛用于临床的类型为单激素混合闭环式,即调节模式为控制算法装置调节基础胰岛素输注,人工调节餐时或运动等特殊状态的胰岛素输注。CGM 每隔一段时间(一般为 5 min)产生的血糖值、胰岛素泵的胰岛素输注量、患者自行输入的碳水化合物摄入量等信息借助蓝牙自动传入算法控制器,触发血糖控制算法,预测未来血糖趋势。根据未来血糖预测结果,算法控制器借助蓝牙无线操控胰岛素泵,增加、减少甚至停止胰岛素的输注,将血糖控制在预设目标范围以内。而完全闭环式、多激素闭环泵式则尚处于临床前期的试验探索阶段。双激素(胰岛素和胰高糖素)自动胰岛素输送系统<sup>[84]</sup>正在研发中,胰高糖素的加入可进一步减少低血糖发生,尤其是在运动、夜间等低血糖高发场景<sup>[216]</sup>。

除了商业化产品,少数 T1DM 患者使用“自己动手做(DIY)”、用户驱动的、算法开源的闭环胰岛素传输系统,或称之为开源共享的人工胰腺<sup>[217-218]</sup>。借助网上开源的算法及指导教程,患者可采用特定的商用 CGM 系统和胰岛素泵自行搭建闭环胰岛素泵,实现血糖的智能化调整。现有“DIY”人工胰腺均为单激素混合闭环,真实世界研究数据结果提示,这些“DIY”人工胰腺系统在血糖控制和患者生活质量改善方面具有一定的积极作用<sup>[217-218]</sup>。国内一项自身前后对照研究结果也初步证实了“DIY”人工胰腺系统能改善成人 T1DM 血糖控制及生活质量<sup>[219]</sup>。尽管这些开源闭环胰岛素传输系统的使用存在一定的监管盲区,但基于上述真实世界研究证据,国际“DIY”人工胰腺组织呼吁医务人员应尊重患者个人权利,并为使用这些系统的 T1DM 患者提供支持<sup>[217-218]</sup>。

无导管胰岛素泵又称贴敷式胰岛素泵。无导管胰岛素泵与传统胰岛素泵的最大区别在于去除了输液管部分、泵体直接贴敷佩戴在身上,通过无线蓝牙技术与便携式控制器连接来控制胰岛素输注剂量及时间<sup>[220]</sup>。无导管胰岛素泵体积较小,无输注管路,佩戴隐私性相比传统管路式胰岛素泵更优,可减少胰岛素输注管路脱落、堵管、漏液等意外的发生;控制器采用智能操作系统,简单易学。但仍需要随时注意便携式控制器的电量并避免遗失。蓝牙信号稳定性以及周边蓝牙设备干扰风险需要特别注意。此外,无导管胰岛素泵在皮肤上的贴敷



面积较大,因此,日常皮肤护理也非常重要。

随着新技术的发展,目前已有具有低血糖暂停功能和预测低血糖暂停功能的胰岛素泵等新型的胰岛素泵相继问世,有助于进一步优化血糖控制。胰岛素泵在有很好的糖尿病自我管理能力和有很好强的良好控制糖尿病意愿的患者中使用能发挥出其独特的优势。

### 第 5 节 胰岛素治疗的不良反应

胰岛素治疗的全身不良反应主要包括低血糖、体重增加、水肿、屈光不正和过敏反应。低血糖是最常见的胰岛素不良反应。发生低血糖的原因有胰岛素用量过大,注射胰岛素后未按时进食或进食量太少,活动量过大或时间过长等。长期使用胰岛素,由于胰岛素具有促进蛋白质和脂肪的合成作用,会引起不同程度的体重增加。部分患者使用胰岛素后可出现水肿,多见于面部及四肢,继续使用一段时间后常可自行消失。初始使用胰岛素的患者常出现屈光不正,表现为视物模糊、远视,当血糖控制稳定后,症状迅速消失,常无需处理。极少数患者使用胰岛素后可出现荨麻疹、血管神经性水肿、紫癜等,个别甚至可出现过敏性休克,建议脱敏治疗或更换胰岛素种类。

局部不良反应主要包括皮下脂肪增生、脂肪萎缩以及注射部位疼痛。皮下脂肪增生是胰岛素治疗中最常见的局部并发症,表现为该区域的皮下脂肪增生、增厚、由软变硬或出现质地较韧的肿胀。皮下脂肪增生的出现与胰岛素使用时间的长短、注射部位是否轮换、更换针头的频率有关<sup>[221]</sup>。皮下脂肪增生会增加胰岛素用量,还会加剧血糖波动,加大血糖控制难度,导致医疗费用增加<sup>[222]</sup>。一旦有皮下脂肪增生现象,应停止在此部位继续注射,以减少皮下脂肪增生产生的影响。皮下脂肪增生一般会在停止胰岛素注射后不久消退。脂肪萎缩可发生在所有的注射部位,相比脂肪增生,脂肪萎缩比较少见。脂肪萎缩可随时间而消退,可能与外源性胰岛素抗体(IA)产生、未进行注射部位轮换及针头重复使用等相关。一旦发生脂肪萎缩应改变胰岛素剂型、改变注射部位或换为使用 CSII。脂肪萎缩部位用糖皮质激素注射治疗仍缺乏临床研究证据。少数患者会出现注射部位疼痛。避免和减轻疼痛的方法有:室温保存正在使用的胰岛素,待消毒部位酒精彻底挥发后进行注射,避免在体毛根部注射,针头刺入皮肤需平滑进

入而非猛戳,大剂量胰岛素应拆分注射或提高胰岛素浓度,选用直径更小、长度更短的针头,每次使用新针头,使用无针注射器等<sup>[223]</sup>。

综上,为了尽量避免胰岛素治疗的不良反应,建议 T1DM 患者在开始注射胰岛素时应接受有关胰岛素正确注射技术的指导教育,包括定期的部位轮换和皮肤检查。临床医师应至少每年检查胰岛素注射和输注部位<sup>[224]</sup>。

### 第 6 节 胰岛素的贮存

温度是影响胰岛素效果的重要因素。在低于 0 °C 的条件下,胰岛素的活性会遭到破坏;一旦温度超过 25 °C,胰岛素的活性会降低。未开封的胰岛素应储藏在 2~8 °C 的环境中,避免冷冻和阳光直射,防止反复震荡。已开封的胰岛素可室温保存,但随着存放时间的延长,药物效价呈下降趋势,因此,应尽量减少药液开启后的存放时间,一般建议初次胰岛素使用后在室温下贮存不超过 28~30 d,德谷胰岛素在低于 30 °C 环境下贮存不超过 56 d,地特胰岛素和甘精胰岛素 U300 不超过 42 d。

### 第 7 节 胰岛素治疗的进展

胰岛素是 T1DM 最主要、最有效的治疗方式,胰岛素治疗的进展日新月异。

新型的胰岛素制剂层出不穷,超速效门冬胰岛素 Fiasp 及超速效赖脯胰岛素 URLi 或 LY900014 相继被研发问世<sup>[225]</sup>。与速效胰岛素类似物相比,这类超速效胰岛素类似物起效更快,作用时间更短,能更好地控制餐后血糖峰值,并减少餐后低血糖发生风险<sup>[226]</sup>。EMA 已批准超速效门冬胰岛素用于 ≥ 1 岁的 T1DM 患者(FDA 已批准用于 ≥ 2 岁的 T1DM 患者);超速效赖脯胰岛素被批准采用经每日多次注射方案或由经胰岛素泵给药用于治疗成人 T1DM。现有长效胰岛素类似物日制剂在疗效和安全性方面已取得了长足的进展。新一代的基础胰岛素周制剂如 Icodec、可结晶片段融合胰岛素、聚乙二醇聚合物连接胰岛素等的问世能实现 1 周 1 次注射给药的治疗方式,在实现有效安全降糖同时,大大减少了注射次数,可提升糖尿病患者的依从性。但以上胰岛素种类目前暂未在中国上市。

胰岛素的给药方式也不仅仅限于皮下注射。已在美国被批准的吸入人胰岛素<sup>[194]</sup>,与速效胰岛素类似物



皮下注射相比,起效更快,作用时间更短,能有效改善餐后早期高血糖,但因作用时间短,导致餐后晚期高血糖控制不甚理想。人胰岛素腹腔输注也是一种新的注射方式,与皮下注射胰岛素相比,腹腔注射胰岛素能进一步降低HbA<sub>1c</sub>、血糖变异性 and 低血糖风险,但也面临胰岛素聚集、局部感染和导管闭塞等风险<sup>[227]</sup>。

胰岛素的注射工具也从传统注射器逐渐向具有记忆功能的注射笔、无针注射器、胰岛素泵过渡,闭环胰岛素泵<sup>[228-229]</sup>的问世有助于T1DM进一步减少低血糖并控制高血糖,期待更多的大型临床研究结果提供临床循证证据。双激素(胰岛素和胰高糖素)自动胰岛素输送系统<sup>[84]</sup>正在研发中,这将可能有助于进一步优化T1DM的血糖管理。

## 第八章 医学营养治疗

### 第1节 治疗原则与目标

#### 要点提示:

1. 每个1型糖尿病(T1DM)患者均应接受由专科营养(医)师提供的个体化营养治疗(A)
2. 尚无最理想的膳食模式以及最佳的宏量营养素摄入推荐,应充分考虑患者的营养状态、饮食习惯以及代谢目标等制定个体化营养治疗方案(C)
3. 成人T1DM患者膳食纤维摄入量应不少于25~30 g/d或14 g/1 000 kcal(C);建议达到35 g/d(A)。儿童青少年的推荐量为14 g/1 000 kcal(≥1岁)或(年龄+5) g/d(>2岁)(C)
4. 依赖胰岛素治疗的T1DM患者应学会使用碳水化合物计数(CC)法,学会灵活调整餐时胰岛素剂量(A),并考虑蛋白质和脂肪的胰岛素需求量(B)
5. 无充足证据证明常规补充维生素和微量元素的膳食补充剂能改善代谢指标,通常不推荐将其用于血糖控制(C)
6. 儿童青少年和妊娠期妇女不宜饮酒(C)。成人T1DM患者若饮酒,需控制酒精摄入量,女性每日≤1个酒精单位,男性每日≤2个酒精单位(B)
7. 不建议T1DM患者长期食用非营养性甜味剂,鼓励饮水代替饮用含糖饮料和甜味剂饮料(B)

#### 一、概述

1型糖尿病(T1DM)的医学营养治疗(MNT)是针对T1DM患者的循证营养原则与建议,包括全程营养管理、个体化治疗方案等,以满足营养需求,并达到最理想的代谢目标<sup>[230]</sup>。MNT已成为T1DM的基础治疗之一。每个T1DM患者均需接受由专科营养(医)师提供的个体化营养治疗<sup>[61, 230-232]</sup>。MNT可有效改善血糖控制及其他代谢结局<sup>[233]</sup>。对于存在营养不良或有营养风险的住院患者,合理应用MNT有助于减少住院费用,将感染性并发症降低51%,以及将住院时间减少9.7 d<sup>[234]</sup>。随着精准医疗的发展,MNT也更趋于精准化,即融入个体基因组学、代谢组学、蛋白组学以及微生物组学等特征,以获得更优的疾病预防、管理和治疗效果<sup>[235-238]</sup>。尽管目前T1DM的精准营养研究还极其有限,但该领域将为T1DM的治疗带来新的希望。

碳水化合物是餐后血糖最主要的膳食影响因素<sup>[239]</sup>。在胰岛素被发现和使用前,极低碳水-高脂饮食和饥饿疗法均为T1DM的主要治疗方式。然而,这些饮食模式可能增加酮症及营养不良发生率,同时导致儿童青少年生长迟缓<sup>[240]</sup>。随着胰岛素的使用,碳水化合物推荐摄入量逐渐增加,越来越多的饮食模式被引入T1DM膳食管理中,包括地中海饮食、低碳水饮食、低升糖指数(GI)/低血糖负荷(GL)饮食等<sup>[240]</sup>。近年来,间歇性禁食在T1DM中的应用也受到关注<sup>[241]</sup>,但其安全性证据有限。

碳水化合物计数(CC)法是适用于胰岛素依赖患者的MNT方法。T1DM患者应接受包括CC法在内的全面营养教育,同时考虑蛋白质和脂肪所需的胰岛素需求量,做到灵活调整餐时胰岛素剂量,以减缓餐后血糖波动<sup>[230]</sup>。为保证CC法的准确性,T1DM患者应由经培训的营养医师或教育师反复进行与年龄相适宜的教育,且每日进行至少4次的血糖监测。近年来,移动互联网技术为慢病管理提供了基于手机应用程序或微信小程序的科普及交流平台,提高了T1DM营养知识的普及度,减少了人工教育的时间成本<sup>[242-243]</sup>。

#### 二、T1DM的营养治疗目标

1. 通过科学的营养管理,达到血糖、血压及血脂目标,保证患者的正常生活和生长发育,维持健康体重,延缓并减轻糖尿病并发症的发生和发展<sup>[230, 232, 244]</sup>。

2. 注重个体化营养需求,在保证营养摄入的同时增加食物种类,维持健康饮食模式并提高生活

质量<sup>[230, 245-246]</sup>。

3. 为 T1DM 患者提供有效的胰岛素剂量调整及血糖管理工具, 减少血糖波动, 达到控糖目标<sup>[230, 245]</sup>。

## 第 2 节 治疗内容

### 一、饮食模式与膳食计划

1. 健康饮食原则: 尚无固定的糖尿病理想饮食模式<sup>[230, 245, 247]</sup>, 但应遵循以下健康饮食原则<sup>[230, 245]</sup>, 包括: (1) 足够的非淀粉类蔬菜的摄入; (2) 减少添加糖类及精细粮食的摄入; (3) 增加粗杂粮的摄入。

2. 专职营养(医)师在实施 MNT 时, 应基于循证医学指南, 充分考虑个人营养状态、饮食习惯以及代谢目标, 制定个体化的 MNT 方案<sup>[230, 233, 245, 248]</sup>。

3. T1DM 患者应学会并使用 CC 法, 使用碳水化合物系数及胰岛素敏感系数来调整餐时胰岛素剂量, 以减缓餐后血糖波动<sup>[232, 249]</sup>。

4. 高蛋白/高脂肪饮食可引起迟发的餐后高血糖, 导致胰岛素需求增加<sup>[250]</sup>。因此, 除碳水化合物所需的胰岛素剂量, 还应考虑蛋白质和脂肪的胰岛素需求<sup>[251]</sup>。目前, 尚无统一的蛋白质/脂肪相关的胰岛素剂量计算方法。

### 二、能量

1. T1DM 患者的能量摄入应符合“能量平衡”及“总量控制”原则, 使患者达到并维持理想体重, 以及满足儿童和青少年的生长需求<sup>[230, 232]</sup>。

2. 不同身体活动水平的成人 T1DM 患者每日能量的推荐摄入量见表 16。不同年龄段未成年人的每日能量推荐摄入量及营养素推荐摄入量见表 17。当实际能量摄入与推荐能量摄入之间的数值存在较大差距时, 儿童及成人 T1DM 患者均应采取逐步调整的方式使实际摄入量达到推荐摄入量, 其中患者的体重变化可作为阶段性(3 个月)能量出入平衡判断的实用参考指标。

3. 初诊儿童青少年患者需适当增加能量摄入, 以恢复之前分解代谢所丢失的体重。当体重恢复至正常水平后应减少至日常能量需要量<sup>[232]</sup>。对超重或肥胖的 T1DM 儿童, 推荐在健康膳食的基础上减少能量摄入, 制定个体化的营养减重计划, 但能量摄入量不应低于 800 kcal/d<sup>[252]</sup>。

### 三、碳水化合物

1. 考虑到大多数 T1DM 患者膳食碳水化合物所提供的能量约占总能量的 45% (低于一般人

表 16 成人 T1DM 患者的每日能量推荐摄入量(kcal/kg 标准体重)

身体活动水平	低体重	正常体重	超重或肥胖
卧床	25~30	20~25	15~20
轻体力活动(办公室职员等)	35	25~30	20~25
中体力活动(学生、电工安装等)	40	30~35	30
重体力活动(木工、搬运工等)	40~50	40	35

注: T1DM 为 1 型糖尿病; 1 kcal=4.18 kJ; 标准体重参考世界卫生组织 1999 计算方法: (男性)标准体重(kg)=[身高(cm)-100]×0.9; (女性)标准体重(kg)=[身高(cm)-100]×0.9-2.5; 根据我国体重指数(BMI)评判标准: BMI≤18.5 kg/m<sup>2</sup> 为低体重, 18.6~23.9 kg/m<sup>2</sup> 为正常体重, 24.0~27.9 kg/m<sup>2</sup> 为超重, ≥28.0 kg/m<sup>2</sup> 为肥胖

表 17 不同年龄段未成年人每日的能量推荐摄入量及营养素推荐摄入量<sup>[252]</sup>

年龄(岁)	总能量(kcal)	碳水化合物(g)	脂肪(g)	蛋白质(g)
1~3	1 000~1 300	120~180	30~50	35~45
4~8	1 400~1 600	170~220	40~60	45~60
9~13	1 600~1 800	200~250	50~70	60~70
14~18	1 800~2 000	220~280	55~80	70~80

注: 1 kcal=4.18 kJ

群)<sup>[253-254]</sup>, 同时参考《中国居民膳食指南(2022)》<sup>[255]</sup>, 推荐成人 T1DM 患者的碳水化合物摄入量占总能量 45%~60%。为保证正常生长需求, 推荐儿童和青少年患者的碳水化合物摄入量占总能量的 50%~55%。但是, 并无最佳的碳水化合物推荐摄入量, 应进行个体化设定<sup>[230, 245]</sup>。

2. 极低碳水化合物饮食对 T1DM 患者有效性及安全性的证据尚不充分<sup>[240, 256]</sup>, 且可能与儿童生长迟缓有关<sup>[240, 257]</sup>, 因此, 不建议长期采用极低碳水化合物饮食。

3. 相比于碳水化合物的摄入量, T1DM 患者应更注重碳水化合物的质量, 即是否富含膳食纤维和维生素、低钠、低脂和较少添加糖<sup>[230]</sup>。鼓励选择各种富含膳食纤维的食物, 尤其是富含可溶性膳食纤维的蔬果、豆类和全谷类食物。成人 T1DM 患者膳食纤维摄入量应不少于 25~30 g/d 或 14 g/1 000 kcal<sup>[246]</sup>, 建议达到 35 g/d<sup>[258]</sup>。儿童青少年的推荐量为 14 g/1 000 kcal (≥1 岁) 或 (年龄+5) g/d (>2 岁)<sup>[232]</sup>。

4. 提倡低 GI/低 GL 饮食, 增加全谷物及杂豆类摄入, 全谷物及杂豆类宜占主食摄入量的 1/3<sup>[255, 259]</sup>。

5. 蔗糖摄入量不应超过总能量的 10%, 而且, 摄入蔗糖时应增加相应的胰岛素剂量<sup>[232, 252]</sup>。

6. 不推荐成人及儿童 T1DM 患者长期食用非

营养性甜味剂,鼓励饮水代替饮用含糖饮料或甜味剂饮料。无充足证据证明非营养性甜味剂的健康益处<sup>[260]</sup>,相反,它可能增加癌症风险<sup>[261]</sup>及心血管事件风险<sup>[262]</sup>。

#### 四、蛋白质

1. 肾功能正常的 T1DM 患者,推荐膳食蛋白质摄入量与健康人群基本相同,且优质蛋白占总蛋白质的一半以上。针对不同 T1DM 患者,应进行个体化设定<sup>[230, 232]</sup>。

2. 不建议糖尿病患者蛋白质摄入少于推荐范围的低值<sup>[230]</sup>。透析患者的蛋白质推荐量适量增加至每日 1.1~1.2 g/kg<sup>[246, 252]</sup>。对于非透析患者,将蛋白质摄入降低至推荐范围以下并不能改善血糖水平、肾小球滤过率(GFR)及心血管风险,反而可能增加营养不良的风险<sup>[245]</sup>。

3. 对于存在显性蛋白尿的儿童青少年 T1DM 患者,蛋白质摄入量不应低于正常生长需求,因此,建议咨询专职营养(医)师<sup>[232]</sup>。

#### 五、脂肪

1. 膳食脂肪的摄入量应不超过全日总能量的 20%~30%(1~3 岁为 35%),且遵循《中国居民膳食指南(2022)》<sup>[255]</sup>中的脂肪来源推荐。

2. T1DM 患者应将饱和脂肪酸的摄入限制在总能量占比的 10% 以下<sup>[246]</sup>,并尽量避免反式脂肪酸的摄入<sup>[230]</sup>。选择富含不饱和脂肪酸的膳食脂肪,其中单不饱和脂肪酸宜大于总能量的 12%<sup>[246]</sup>。过多摄入饱和脂肪酸与体内胆固醇、低密度脂蛋白水平增高及死亡率增加有关<sup>[263]</sup>,而减少饱和脂肪酸的摄入量与降低的心血管事件及死亡风险相关<sup>[264]</sup>。

3. 目前胆固醇摄入对 T1DM 人群的血脂及心血管风险的影响证据不充分<sup>[230]</sup>,但应限制胆固醇的过多摄入。

#### 六、微量营养素

1. 糖尿病患者最常发生 B 族维生素、维生素 C、维生素 D 以及钙、镁与硒、锌、铁等多种微量营养素的不足或缺乏。通常情况下,通过合理的食物搭配即可满足营养代谢需要。只有当饮食摄入无法达到推荐摄入量时,经营养评估后可适当予以膳食补充剂。

2. 对于无微量营养素不足的 T1DM 患者,尚无明确的证据证明常规摄入这类补充剂的代谢益处。目前缺乏长期大量补充抗氧化维生素的安全性报告,因此,不推荐常规大量补充微量营养素补

剂<sup>[230, 245]</sup>。

3. 建议一般糖尿病患者每日钠摄入量限制在 2 300 mg 以内,伴有心力衰竭、水肿者应限制在 1 500 mg 以内。

#### 七、饮酒

1. 儿童青少年及孕妇不宜饮酒。不推荐成人 T1DM 患者饮酒。如饮酒,需控制酒精摄入量(女性每日 $\leq 1$ 个酒精单位,男性每日 $\leq 2$ 个酒精单位)。1个酒精单位为 15 g 酒精,如啤酒(酒精度 4%)450 ml、葡萄酒(酒精度 12%)150 ml、白酒(酒精度 38%)50 ml 或高度白酒(酒精度 52%)30 ml<sup>[230, 245, 255]</sup>。

2. 饮酒的同时进食、及时监测血糖可减少低血糖的发生风险<sup>[245, 265]</sup>。因此,应教育 T1DM 患者适量饮酒,熟知饮酒后可能发生的不良反应,并督促患者饮酒前后监测血糖,谨防低血糖的发生。

#### 八、T1DM 营养处方的内容及制定流程

1. 营养筛查:(1)测量身高、体重、腰围、臀围,计算体重指数(BMI),采集近期饮食和体重变化情况,采用信效度良好的营养筛查量表筛查患者的营养风险<sup>[266-267]</sup>。(2)营养风险的存在提示需要制定营养支持计划,但是否进行营养支持需进一步进行营养评估。

2. 营养评定:(1)对患者进行病史采集、膳食及活动水平调查、自我管理行为<sup>[268]</sup>、人体学测量、人体成分分析、静息能量消耗测定、实验室检查等,进行应激水平、炎症反应、耗能水平及代谢状态等多维度分析。(2)对于成人患者,可采用国际上通用的营养评估量表,如主观整体评估<sup>[269]</sup>,由营养师或经培训的医务工作者对患者进行营养评估。对于儿童青少年患者,建议采用中国 0~18 岁儿童生长参照标准及生长曲线进行评价<sup>[270-271]</sup>。对于营养良好的患者,无需营养干预;对营养不良的患者,应进一步实施综合测评及营养诊断,或可同时实施营养干预。

3. 营养干预及处方内容:制定个体化营养干预方案,包括糖尿病饮食基本原则、个体化食谱及膳食改善计划、肠内及肠外营养治疗方案以及随访计划。

(1)糖尿病饮食基本原则:包括吃动平衡、健康体重、总量控制、主食定量、粗细粮搭配、食物多样化、多吃蔬菜、水果适量、常吃鱼禽蛋类、畜肉类适量,少油少盐、戒烟限酒等。

(2)个体化饮食方案:计算推荐能量摄入量及营养素分配比例,制定个体化食谱。如有肠内营养支持指征,推荐使用糖尿病适用型肠内营养制剂。

(3)随访计划:对于新诊断的T1DM患者,建议2~4周复诊;病情稳定的儿童青少年T1DM患者,年幼儿童每3~6个月随访,较大儿童每6~12个月随访,根据生长发育情况及时调整营养方案;病情稳定的成人T1DM患者至少每年随访。增加随访次数,有助于改善临床结局。

T1DM患者的营养诊疗流程见图6。

### 第3节 特殊情况时的营养治疗

#### 一、超重或肥胖合并T1DM

1. 所有T1DM患者均需控制并维持理想体重。儿童青少年T1DM比非糖尿病同龄人的超重率更高,但肥胖率更低<sup>[272]</sup>。自胰岛素强化治疗方案广泛应用后,儿童青少年T1DM患者的超重和肥胖人数增加了2倍以上<sup>[272-274]</sup>。在匹兹堡糖尿病并发症流行病学研究中,成人T1DM患者的超重率从1986—1988年的29%增加到2004—2007年的42%,肥胖率从3%增加到23%<sup>[275]</sup>。肥胖和超重的T1DM患者可能发展为“双重糖尿病”,即同时存在胰岛素缺乏和胰岛素抵抗,其心血管患病风险显著增高<sup>[276]</sup>。

2. 为超重或肥胖的T1DM患者提供生活方式自我管理教育。体重增加可能与胰岛素的使用、膳食结构不合理及对运动后低血糖的恐惧等因素相关<sup>[277]</sup>。

3. 推荐超重或肥胖的T1DM患者采用限量平衡膳食,但儿童不应低于800 kcal/d。营养减重方案应包括饮食计划和运动计划。

4. 不推荐T1DM患者长期执行极低碳水化合物

物饮食<sup>[240]</sup>。长期极低碳水化合物饮食对T1DM患者的安全性和有效性证据不足,可能影响儿童生长发育,导致成人T1DM患者低血糖、酮症及多种营养素缺乏的风险及发生率增加<sup>[240]</sup>。

5. 成人T1DM患者需经专业医师评估后,在医师指导下及密切血糖监测下执行间歇性禁食<sup>[241, 278]</sup>,但长期使用的安全性和有效性证据不足。尚无证据支持儿童T1DM患者执行间歇性禁食。

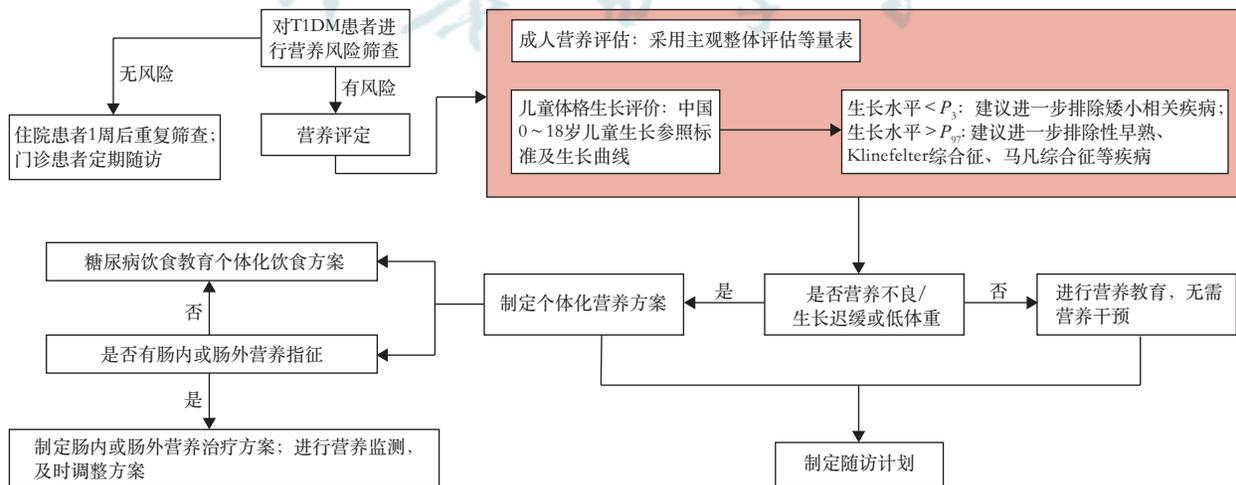
#### 二、妊娠合并T1DM

1. 健康生活方式是妊娠合并糖尿病管理的重要组成部分。应由专职营养(医)师制定个体化营养方案。能量摄入应满足孕妇及胎儿的生理代谢需求,维持适宜的妊娠期体重增长,达到并维持合理的血糖水平<sup>[279]</sup>。

2. 正常及低体重者(妊娠前BMI<24 kg/m<sup>2</sup>)能量摄入应在非妊娠期每日能量摄入基础上,妊娠早期保持不变,妊娠中期增加300 kcal/d,妊娠晚期增加450 kcal/d。超重及肥胖者(妊娠前BMI≥24 kg/m<sup>2</sup>)可根据体重增长状况、胎儿发育状况、血糖及酮体水平和运动状况制定个体化方案,妊娠早期一般不应低于1 500 kcal/d,妊娠中期和妊娠晚期一般不应低于1 800 kcal/d<sup>[280]</sup>。

3. 碳水化合物提供的能量占总能量的45%~55%,蛋白质占15%~20%,脂肪占25%~30%<sup>[280]</sup>。建议孕妇每日至少摄入175 g碳水化合物,71 g蛋白质和28 g脂肪,以保证能量供给和预防饥饿性酮症<sup>[279]</sup>。对能量摄入不足致酮体阳性者,应考虑增加碳水化合物摄入。

4. 建议每日3次正餐及2~3次加餐。优先选择



注:T1DM为1型糖尿病;P3为第3百分位数;P97为第97百分位数<sup>[270-271]</sup>

图6 T1DM患者的营养诊疗流程图

复合型碳水化合物(如粗杂粮等)或低 GI/低 GL 型主食,鼓励粗杂粮占全日主食量的 1/3 以上<sup>[280]</sup>。

### 三、慢性肾功能不全合并 T1DM

1. 推荐能量摄入为每日 30~35 kcal/kg,并根据年龄、性别、体力活动水平、应激水平等制定个体化能量供给量<sup>[281]</sup>。

2. 对慢性肾脏病(CKD)1~2 期的 T1DM 患者,蛋白质摄入量为每日 0.8 kcal/kg,且避免高蛋白摄入(每日>1.3 kcal/kg)<sup>[281]</sup>。

3. 对 CKD 3~5 期且代谢稳定的非透析 T1DM 患者,推荐蛋白质摄入量为每日 0.6 kcal/kg,并可补充酮酸制剂每日 0.12 kcal/kg,可适当增加植物蛋白的比例。T1DM 透析患者的蛋白质推荐摄入量与非糖尿病透析患者相似<sup>[281]</sup>。

## 第九章 运动治疗

### 要点提示:

1. 运动对 1 型糖尿病(T1DM)患者有益(A)
2. 运动前需评估患者的血糖水平、合并症或并发症及相关疾病风险(B)
3. 运动处方包括运动形式、运动强度、运动频率、运动时间 4 个部分。选择何种形式的运动,取决于血糖水平及运动目的(B)
4. 推荐中等或以上强度水平的有氧运动至少达 150 min/周(A)
5. 运动中需注意预防低血糖、酮症、运动损伤等不良事件(B)

运动对于糖尿病患者,尤其是 2 型糖尿病(T2DM)患者的重要性目前已经得到广泛的认可。然而,由于 1 型糖尿病(T1DM)本身的特殊性,既容易发生低血糖,又容易发生高血糖甚至酮症,使得很多 T1DM 患者对于运动具有畏惧心理。目前关于 T1DM 运动的研究并不多,针对国人的研究更少。现有各种运动对 T1DM 的影响及运动处方制定的标准,更多的是参考 T2DM 的研究。近年关于间歇高强度运动对于 T1DM 影响的研究逐渐增多,其有效性也逐渐得到认可。

### 第 1 节 运动对患者的获益

运动对于 T1DM 患者的诸多获益已经得到了

证实,包括改善血糖控制,减少血糖波动;提高心肺功能;延缓并发症的发生及进展;改善自我感受;养成健康的生活习惯等。

1. 改善血糖控制,降低糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>),提高胰岛素敏感性:运动增加胰岛 β 细胞分泌胰岛素的能力,增加肌肉对葡萄糖的摄取以及胞内葡萄糖转运蛋白 4 的载负量。运动后的即刻效果包括:(1)有氧运动增强胰岛素作用且改善胰岛素抵抗;(2)抗阻运动增加肌容积以及增加肌肉摄取的葡萄糖。运动的长期效果包括逆转骨骼肌胰岛素抵抗,提高胰岛素敏感性,促进葡萄糖转运蛋白 4 基因表达和蛋白合成<sup>[246, 282]</sup>。

2. 提高心肺功能,降低心血管风险和整体死亡率,有助于减重以及改善其他相关重要指标<sup>[283-284]</sup>。

3. 延缓糖尿病并发症的发生和进展,如视网膜病变、微量白蛋白尿、糖尿病酮症酸中毒,严重低血糖伴昏迷等<sup>[285]</sup>。

4. 增加自我效能感及健康管理依从性:影响下丘脑肾上腺皮质系统,即去甲肾上腺素、5-羟色胺合成与代谢及内啡肽的分泌,提高健康相关的生活质量,重塑积极的生活方式并增加幸福感<sup>[286-287]</sup>。

5. 对于患有 T1DM 的儿童和青少年来说,在身体健康、力量增强、体重管理、社会互动、自我意识和成年期健康习惯形成等方面都有积极的影响<sup>[288-289]</sup>。

以上获益对于 T2DM 患者和健康人群同样适用。

### 第 2 节 运动治疗的适应证及禁忌证

运动作为一种 T1DM 的治疗手段,同样也有其适应证和禁忌证。在选择运动治疗时要注意这一点。

#### 一、适应证

病情稳定的 T1DM 患者,包括青少年、老年人及孕妇,均应参加多种形式的体育活动和运动锻炼,包括有氧运动、阻抗运动、柔韧性和平衡性训练<sup>[289]</sup>。

#### 二、禁忌证

1. 合并各种急性感染者。
2. 血糖 >15 mmol/L 合并血酮升高(≥ 1.5 mmol/L)者。
3. 近期发生血糖 <2.8 mmol/L(50 mg/dl)或需要他人帮助的严重低血糖事件者。
4. 未控制的高血压、未经治疗的自主神经病



变、周围神经病变以及有足溃疡或夏科足病史、HbA<sub>1c</sub>浓度远高于控制目标的患者,禁止剧烈运动,包括举重和竞技性耐力项目。

5. 不稳定的增殖性视网膜病变或严重的非增殖性糖尿病视网膜病变(NPDR)患者,禁止进行有氧或阻抗运动。

### 第3节 运动前的准备和评估

无症状的T1DM患者在开始低或中强度活动之前,通常没有必要进行体检<sup>[289]</sup>。然而,增加运动强度或高风险患者在开始运动治疗前需要进行运动负荷测试,为T1DM患者评估后制定运动处方提供依据。医师需综合多种因素,根据病史和体格检查,做出对于急性并发症风险的合理判断,并确定应避免或限制的运动。

#### 一、运动开始前的血糖管理

血糖对于T1DM患者的运动策略选择具有重要的影响。在进行运动前,必须了解患者的血糖水平,以进行不同的后续处理(表18)。

#### 二、身体活动准备问卷

全身体检和个人的身体活动准备问卷

(PAR-Q+),是针对不良事件风险增加的成人患者的测试,同时评估运动目标,如代谢控制、并发症的预防、塑形、体重减轻或运动表现等。T1DM患者在运动前建议使用此问卷评估其可能存在的风险(表19)。

#### 三、运动前评估糖尿病合并症或并发症

主要包括心血管疾病的相关风险。应仔细询问病史并进行相关检查,评估心血管危险因素,并注意非典型的冠心病表现,明确是否存在运动禁忌证。

#### 四、评估运动能力、运动意愿及既往运动习惯

运动能力评估是制定运动处方,尤其是确定运动强度的重要依据。常用的评估方法有分级运动测试、3分钟全力运动试验等<sup>[291]</sup>。患者既往的运动习惯、运动偏好及是否存在运动意愿等,均需在制定运动处方前进行全面了解。

### 第4节 运动处方

对于T1DM患者应开具规范的个体化运动处方。常规的运动处方应包括运动形式、运动强度、运动频率及运动时间4个方面的内容。

表18 运动开始前不同血糖水平T1DM患者的管理策略<sup>[285]</sup>

运动前血糖 (mmol/L)	运动建议策略
<5.0	运动前摄入10~20 g葡萄糖;延迟运动,直到血糖超过5 mmol/L,密切监测低血糖
5.0~6.9	有氧运动前摄入10 g葡萄糖;可以进行无氧运动和高强度间歇训练
7.0~10.0	可以进行有氧运动;可以进行无氧运动和高强度间歇训练,但血糖可能升高
10.1~15.0	可以进行有氧运动;可以进行无氧运动,但血糖可能升高
>15.0	如果高血糖无法解释(与最近的饮食无关),检查血酮。如果血酮轻度升高(<1.4 mmol/L),短时间内(30 min)仅能低强度运动,运动前调整胰岛素剂量。血酮量低(<0.6 mmol/L)或尿酮量低于2+(或<4.0 mmol/L)可进行轻至中等强度有氧运动。运动过程中监测血糖明确是否进一步升高。剧烈运动开始时必须谨慎,因为会加剧高血糖

表19 身体活动准备问卷(PAR-Q+)<sup>[290]</sup>

内容	是	否
您的医师有没有说过您有心脏病?		
您经常感到胸部疼痛吗?		
您经常感到头晕或严重头晕吗?		
医师有没有说过您的血压过高?		
医师有没有告诉过您存在骨或关节的问题,比如关节炎因运动而加重,或者运动可能会导致其加重?		
为什么即使您想参加某个运动项目最后没有实现,这里是否存在没有提到身体原因?		
在过去的6个月里您怀孕了吗?		
您是否存在腰部不适,比如慢性疼痛或麻木?		
您目前正在服用什么药物?		
您目前存在任何残疾或传染病吗?		

注:如果您对所有问题的回答都是“否”,这大致表明您可以参加身体活动和有氧运动。对上述问题的回答是否定的也并不保证您会对运动有一个绝对正常的反应。如果对以上任何1个问题的回答是肯定的,那么在参加身体活动和有氧运动之前,可能需要得到医师的书面许可。如果以上情况回答“是”请写出具体内容

## 一、运动形式

运动形式按照能量代谢的方式不同,分为有氧运动和无氧运动 2 种。两者的区别取决于支持运动的主要能量系统。有氧运动主要依靠有氧供能系统,包括多个大肌肉群重复和持续运动,常见的运动形式有散步、骑自行车、慢跑和游泳等。无氧运动主要依靠无氧供能系统,如快跑、抗阻运动等。近年来提出的综合运动则同时涵盖了 2 种供能形式,即有氧和无氧供能交替出现。大多数人们常做的运动都可以纳入综合运动之中,包括高强度间歇运动(HIIT)、柔韧性运动、平衡性运动等。

3 种运动形式对于 T1DM 患者血糖趋势的影响各不相同<sup>[285]</sup>。有氧运动约 40 min 后,血糖会逐渐减低,因此较适合血糖水平较高,尤其是餐后高血糖的患者;长期的有氧训练也能够改善血糖控制。但 T1DM 患者单纯进行有氧运动后出现低血糖事件的风险相对较高。无氧运动后短时间内则较常出现血糖明显升高,但在 24 h 后血糖可显著降低,且持续时间较长。易出现酮症的患者建议尽量避免单纯的无氧运动。综合运动则更有利于整体血糖控制,如篮球、足球、HIIT 等。HIIT 为短时间的剧烈运动与低至中等强度的恢复休息的交替,休息可为静态休息,亦可为低中强度运动<sup>[292]</sup>。HIIT 可提高患者的有氧能力,且在运动过程中血糖波动相对较小,因此更适用于 T1DM 患者<sup>[293-294]</sup>。抗阻运动与 HIIT 联合可有助于减少 T1DM 患者的胰岛素使用剂量<sup>[295]</sup>。

各项运动的常见形式及适应人群详见表 20。

## 二、运动强度

1. 有氧运动:有氧运动的强度至少维持中等强度水平或以上,即最大摄氧量的 40%~70% 为宜<sup>[296]</sup>。对于从未有过运动习惯的人建议低于最大耗氧量( $VO_{2max}$ )的 50%~60% 开始<sup>[297]</sup>。妊娠患者建议规律中等强度运动<sup>[298]</sup>,心血管疾病高危患者鼓励从短时间的低强度运动开始,并根据耐受程度逐渐增加运动强度和时间<sup>[299]</sup>。各种运动的强度及其所能消耗的能量值参照表 21, 22。

没有条件进行心肺运动试验时,通常用心率或自身感觉来衡量运动强度。中等强度运动中,呼吸频率稍促,尽管对话不成问题,但语句长度会受到限制,或者运动时感觉全身发热,出汗,但非大汗淋漓。相对自觉症状而言,更推荐采用运动中心率来评估运动强度。建议通过运动平板试验或心肺运动试验来确定运动中适合的心率范围。若无相关条件,可尝试使用公式计算,但不同基础人群,公式计算可能存在误差。中等强度的有氧运动靶心率(次/min)=(220-年龄)×(40%~70%)。

2. 抗阻运动:中等强度训练一般是 15 RM(最多 15 次的抗阻重复训练),剧烈训练强度一般为 6~8 RM(不超过 6~8 次抗阻重复训练)。推荐训练强度为中等强度,或强度控制在 50%~75% 最大 RM(仅能进行 1 次的抗阻训练强度)<sup>[301]</sup>。在抗阻训练过程中,建议同时进行心率监测以保证运动安全。

## 三、运动时间及频率

每次运动建议持续的时长与选择的运动方式、人群、是否有运动基础及血糖水平相关(表 20)。例如对于成人 T1DM 患者的目标是运动达到 20~

表 20 各项运动的常见形式及适应人群

运动形式及常见方式	适合人群	运动频率	运动时间	运动时长
有氧运动				
低强度 <sup>a</sup>	体力较差者	≥5 次/周,每 2 次间隔 <48 h	建议餐后 1 h 开始	建议每次 20~45 min,总计中等强度运动 ≥150 min/周,或高强度运动 ≥75 min/周。青少年建议 ≥60 min/d
中等强度 <sup>b</sup>	有一定运动基础或中青年	—	—	—
高强度 <sup>c</sup>	体力较好或有较好运动基础者	—	—	—
抗阻运动 <sup>d</sup>	青少年、肌少症者	2~3 次/周	同有氧运动	每次 5 个以上肌群动作,每个肌群动作 10~15 次,重复 1~3 组
HIIT <sup>e</sup>	有一定运动基础者	≥3 次/周	同有氧运动	15~20 min/次
柔韧性及平衡性运动 <sup>f</sup>	所有人群,尤其是老年人群	2~3 次/周	其他运动后进行	10~20 min/次

注:HIIT 为高强度间歇运动。<sup>a</sup>低强度有氧运动常见方式包括购物、散步、太极拳、气功等;<sup>b</sup>中等强度有氧运动常见方式包括快走、慢跑、骑车、爬楼梯、健身操等;<sup>c</sup>高强度有氧运动常见方式包括快跑、跳绳、爬山、游泳、球类、街舞等;<sup>d</sup>抗阻运动常见方式包括举重、器械训练、阻力带运动、自重训练等;<sup>e</sup>HIIT 常见方式包括有氧间歇训练、短跑间歇训练、恒负荷低容量的高强度间歇训练等;<sup>f</sup>柔韧性及平衡性运动常见方式包括拉伸练习、瑜伽、普拉提、核心训练、平衡垫训练等。低强度有氧运动的强度选择:一般人群建议在中等强度以上,体力较差或合并心脑血管疾病者可从低中强度开始;柔韧性及平衡性运动对于强度无特殊要求。一为未描述



表 21 不同强度运动的分类<sup>[300]</sup>

强度	占最大耗氧量百分比 (%)	运动中心率达最大心跳速率百分比 (%)	运动自觉量表评分 (分)
非常轻	<20	<35	<10
轻度	20~39	35~54	10~11
中度	40~59	55~69	12~13
高强度	60~84	70~89	14~16
非常强	≥85	≥90	17~19
极限	100	100	20

注:最大心跳速率为 220 减去年龄的差值;运动自觉量表的总分范围为 6~20 分

表 22 不同强度的有氧运动所消耗的能量<sup>[300]</sup>

运动强度	运动方式	时间 (min)	消耗能量 (kcal)
最轻运动	散步、购物、家务等	30	90
轻度运动	太极拳、体操等	20	90
中度运动	快走、慢跑、骑车、爬楼梯、健身操等	10	90
高强度运动	跳绳、游泳、登山、球类、舞蹈等	5	90

45 min/d,每周持续 5~7 d,间歇期不超过 2 d;随时间推移,运动应在强度、频率和(或)持续时间上增至至少 150 min/周的中等强度运动(40%~60%最大摄氧量)或 75 min 高强度的有氧运动,或者两者结合<sup>[283]</sup>。儿童和青少年则建议每日参加 60 min 中等至高强度的有氧运动,或每周≥150 min 的运动<sup>[286]</sup>。每周运动时间<200 min 则是血糖控制不良的危险因素<sup>[302-303]</sup>。临床期或糖尿病前期应进行≥60 min/d 的中等或高强度有氧运动,肌肉和骨骼强化活动至少 3 d/周<sup>[283]</sup>。

对于具体运动时间点的选择,有研究结果显示餐后 90 min 进行有氧运动的效果,显著优于 90 min 内<sup>[286, 303]</sup>。与晨起空腹运动相比,午后进行抗阻运动,高血糖的发生率明显降低,相对来说更安全<sup>[304]</sup>。餐后 1 h 开始运动对降低餐后 2 h 血糖更有利,血糖达到峰值前 0.5 h 进行运动,可以使峰值血糖降低更为显著。

## 第 5 节 运动治疗的注意事项

T1DM 患者胰岛素水平在开始运动时可能升

高,所以在有氧运动中较 T2DM 更易发生低血糖,尤其多见于儿童及青少年患者。如果运动方式及强度选择不适宜,T1DM 患者可能会发生酮症以及继发的高血糖症。

### 一、胰岛素剂量调整

T1DM 患者在运动前建议根据运动强度和拟开始运动的时间,适当减少胰岛素剂量。对于运动开始于用餐后 90 min 计算的情况,可以根据运动强度适当调整餐前速效胰岛素剂量,具体参照表 23。

对于运动开始于上一次用餐超过 180 min 的情况,使用胰岛素泵的 T1DM 患者拟进行 60 min 以上的高强度运动(60% VO<sub>2</sub>max)时,建议提前至少 90 min 减少基础胰岛素 80% 的剂量或直接停止基础胰岛素输注,直至运动结束。对于使用多针注射疗法的 T1DM 患者,无法调整独立时段基础胰岛素剂量的情况,可以适当进食碳水化合物预防低血糖<sup>[305-306]</sup>。

### 二、预防低血糖

T1DM 患者对运动的血糖反应是可变的。这常取决于几个因素,包括运动的持续时间和强度、起始血糖水平、有氧运动强度以及循环中的胰岛素量等<sup>[307-308]</sup>。因此,对于 T1DM 患者运动相关低血糖事件的预防需要注意以下问题。

1. 患者教育:在运动治疗全程中均需对患者进行运动期间、运动后直至夜间预防低血糖的策略教育,其中包括运动前(和运动后)减少正餐或零食前的胰岛素剂量,减少基础胰岛素剂量,增加碳水化合物摄入量,睡前吃零食和(或)使用持续葡萄糖监测(CGM)。

2. 监测血糖:频繁血糖监测对于预防、发现、治疗运动性低血糖或高血糖都很重要。运动相关性低血糖事件多见于运动后 90 min 左右,且与运动前的血糖水平相关。因此,T1DM 患者在开始执行或更换新的运动处方的早期,均需在运动前、运动中和运动后(尤其运动后 90 min)监测血糖<sup>[309]</sup>。所有儿童和青少年患者每天应多次监控血糖水平(6~

表 23 运动前根据运动强度减少胰岛素剂量对照表<sup>[300]</sup>

有氧运动强度	形式	减少餐前速效胰岛素量百分比 (%)	
		运动 30 min	运动 60 min
低	如快走(低于最大耗氧量的 25%)	25	50
中	如慢跑(低于最大耗氧量的 50%)	50	75
高	如 3 h 马拉松(最大耗氧量的 70%~75%)	75	未评估

注:本表格中数据根据成人患者估算,且未考虑补充的糖类,实际应用时应进行个体化调整



10次/d的血糖仪或CGM),包括餐前、进食零食时和睡觉时的血糖情况,并兼顾需要和安全等具体情况(如运动锻炼、开车或出现低血糖症状时)。

3.掌握运动时机:餐后运动开始越晚,运动结束后一段时间内低血糖发生风险越高。对于容易出现低血糖患者,更推荐晚餐后0.5h运动,同时强度不宜过高,时间不宜过长。早餐前空腹运动血糖波动更大<sup>[304]</sup>。

4.调整胰岛素及补充碳水化合物以提高运动的安全性:预防和治疗运动有关的低血糖症包括减少运动前餐前胰岛素和(或)增加食物摄入量。对于中等强度的有氧运动,运动前予以原有剂量的25%和运动后予以原有剂量的50%的速效胰岛素剂量可维持血糖,并保护患者免受早发性低血糖的影响( $\leq 8$ h)。然而这种策略并不能预防运动后迟发性低血糖症<sup>[308]</sup>。运动前的血糖目标应为5.0~13.9 mmol/L(90~250 mg/dl)。对于中低强度的有氧运动(30~60 min),如果患者空腹,予以10~15g的碳水化合物可预防低血糖<sup>[310]</sup>。注射胰岛素后(相对高胰岛素血症),应考虑每小时运动补充碳水化合物0.5~1.0 g/kg(30~60 g)<sup>[309]</sup>。高速率摄入碳水化合物可能导致胃部不适,并可能在运动期间和运动后导致高血糖,含有葡萄糖和果糖的运动饮料可能是更好的选择(如碳水化合物凝胶、等渗运动饮料、水果和果汁等)。

### 三、避免运动损伤

运动前需对运动能力进行评估;制定合理的运动处方;做好充分热身和整理活动。一旦出现损伤时要及时按照软组织损伤处理原则进行处理,即保护(Protection, P)、抬高肢体(elevation, E)、避免消炎药物(avoid anti-inflammatory, A)、压迫(compression, C)、教育(education, E)、负荷管理(load, L)、乐观(optimism, O)、血管化(vascularisation, V)、运动(exercise, E)<sup>[311]</sup>。合并足损伤或开放损伤的患者,需只做不负重的运动。

### 四、特殊人群的运动建议

并发症患者可以从低强度的体育活动中获得多项健康益处,且发生不良反应的风险较小<sup>[309]</sup>。

1.儿童和青少年糖尿病管理:儿童在剧烈运动期间需要的液体量为每小时13 ml/kg。整个活动过程中都要进行补液。另外,在使用了胰岛素泵的青少年患者中,开泵和关泵在运动期间的血糖没有明显差异,但是开泵模式下,运动后低血糖相对更多见。因此,对于青少年T1DM患者来说,建议在较

长时间运动时关闭胰岛素泵<sup>[312]</sup>。

2.周围神经病变:研究显示,运动并不会增加合并周围神经病变的T1DM患者不良事件的风险<sup>[313]</sup>。运动前应进行彻底地评估以确保神经病变不会影响运动觉或本体感觉,避免皮肤破损、感染和复科关节损害的风险增加。合并周围神经病变者每周150 min的适度运动可改善神经病变预后。所有周围神经病变患者都应穿合适的鞋子,每天检查足部,以尽早发现病变。任何足部受伤或开放性创伤的患者只能做非负重下的活动。

3.自主神经病变:有可能增加运动诱发伤害或不良事件的风险,包括降低心脏对运动的反应性,体位性低血压,体温调节受损,视乳头反应受损相关的暗视野受损以及低血糖易感性高等。同时自主神经病变也是心血管死亡和无症状心肌缺血的独立危险因素。因此,合并自主神经病变在开始运动之前要接受更严格的心脏检查。心血管系统自主神经病变严重影响其他脏器功能时,要先进行心电图运动负荷试验<sup>[244]</sup>。合并慢性阻塞性肺疾病(COPD)尽可能进行心电图(ECG)应激测试,观察血氧饱和度对运动的反应,抗阻训练间歇时间延长,此外配合呼吸体操。

4.合并冠心病/糖尿病心肌病:选择低强度运动,制定运动处方时考虑心力衰竭分级(NYHA分级)、心电运动试验,优先进行心脏康复;合并高血压患者严格控制血压在 $\leq 130/80$  mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),避免憋气或高强度的动作;合并脑血管事件,优先卒中康复<sup>[299-309]</sup>。合并COPD尽可能进行ECG应激测试,观察血氧饱和度对运动的反应,抗阻训练间歇时间延长,此外配合呼吸体操<sup>[309]</sup>。

5.视网膜病变:在进行剧烈运动之前需要咨询眼科医师。

6.糖尿病肾脏病(DKD):进行体育锻炼有可能剧增尿蛋白排泄,但一般来说对于DKD患者没有特定的运动限制<sup>[283]</sup>。

## 第十章 胰腺与胰岛移植

1型糖尿病(T1DM)是胰岛细胞特异性自身免疫性疾病,需终身依赖外源性胰岛素治疗。胰腺移植和胰岛移植是目前从根本上恢复T1DM患者生理性胰岛素分泌的唯一手段。

**要点提示:**

1. 胰腺(岛)移植是部分或完全恢复生理性胰岛素分泌的治疗方法(A)
2. 胰腺(岛)移植适用于合并肾功能受损、即将接受或已经完成肾移植术的患者(B)
3. 胰腺(岛)移植适用于经胰岛素强化治疗后仍然血糖控制不佳,反复出现酮症酸中毒或严重低血糖的 1 型糖尿病(T1DM)患者(B)
4. 胰腺(岛)移植可以改善 T1DM 患者的糖代谢,稳定或逆转糖尿病慢性并发症,提高患者的生活质量和长期生存率(B)

**第 1 节 胰腺移植****一、概述**

胰腺移植可提供具有正常功能的胰腺器官和胰岛功能,术后能生理性调节胰岛素的分泌,维持正常血糖,阻止和逆转糖尿病并发症的发生,使患者生活质量得到根本改善并提高长期生存率。在过去的 50 余年间,国际胰腺小肠移植登记处报告了 5 万多例胰腺移植病例,在各种脏器移植中胰腺移植的数量仅次于肾脏移植、肝脏移植与心脏移植,占器官移植数量的第 4 位<sup>[314]</sup>。胰腺移植已成为治疗 T1DM,特别是伴终末期肾脏疾病患者的有效方法。胰腺移植的安全性和有效性较好,移植受者 1 年存活率超过 95%,5 年存活率超过 88%,胰腺移植 1 年存活率约 85%,5 年存活率超过 60%,但仍具有一定风险,术后 3 个月外科并发症发生率接近 10%<sup>[315]</sup>。

**二、胰腺移植的分类及适应证**

胰腺移植分为 3 种类型,包括同期胰肾联合移植(SPK)、肾移植后胰腺移植(PAK)和单纯胰腺移植(PTA)。

1. SPK: SPK 是最常见的移植方式,约占胰腺移植总数的 80%,适用于合并尿毒症或即将进展为尿毒症且准备接受肾移植的 T1DM 患者。在所有胰腺移植方式中,SPK 具有最高的 1 年存活率和移植长期存活率。研究发现,SPK 受者糖代谢控制更好,生活质量改善明显,移植肾也得到更好保留,因此,最终可提高移植后患者的预期寿命<sup>[316-317]</sup>。近来越来越多的研究结果证实,SPK 在治疗 T1DM 合并终末期肾病中具有重要价值。

2. PAK: PAK 适用于已经完成肾移植术的

T1DM 患者。与 SPK 相比较,PAK 受者的移植物发挥功能时间较短,移植物存活率较低,原因可能与急、慢性排斥反应发生率比联合移植高有关。PAK 的优势在于可减少移植等待时间,肾脏移植物存活率高,手术并发症发生率低,并且可从活体获得供肾,因而在胰腺移植术前肾功能已恢复正常<sup>[318]</sup>。

3. PTA: PTA 仅适用于强化胰岛素治疗效果不佳,频繁出现严重急性并发症包括 3 级低血糖、严重高血糖、酮症酸中毒者但肾功能正常的患者<sup>[319]</sup>;由于临床或精神原因导致无法使用外源性胰岛素的患者。成功的 PTA 有助于稳定血糖或改善糖尿病视网膜病变(DR)<sup>[320-321]</sup>。PTA 通过改善血糖水平,对潜在的糖尿病肾脏病(DKD)也具有长期的有益作用,但是由于接受移植治疗的患者需要终身使用免疫抑制药物,免疫抑制可能增加部分患者肾功能下降的风险<sup>[322-323]</sup>。

**三、胰腺移植面临的挑战**

目前,外科血管并发症和急性排斥反应仍然是胰腺移植主要的挑战。胰腺血管结构和走行方向复杂,移植后很容易发生血管扭转而导致血栓形成,进而导致胰腺坏死而切除,这是胰腺移植失败的主要原因。另外,胰腺移植急性排斥反应早期症状不明显不易被发现,血糖升高则显示移植物严重损伤,需及时鉴别急性排斥反应和胰腺缺血坏死。胰腺移植术后急性排斥反应分为 T 淋巴细胞介导排斥反应、抗体介导排斥反应和混合型排斥反应,如发生抗体介导排斥反应则较难治疗,需早期密切关注免疫抑制药物应用和排斥反应的风险。临床上目前一般采用免疫抑制药物浓度检测、超声检测移植物血运、监测血糖和 C 肽水平、比较同期肾移植情况来综合判断是否发生排斥反应。

**第 2 节 胰岛移植****一、概述**

胰岛移植是将胰腺中的胰岛经体外提取和纯化后通过门静脉移植到肝脏。国际胰岛移植中心的登记报告显示,目前已有 40 个国际中心的 1 500 余例患者接受了胰岛移植。2017 年初我国出台了《同种胰岛移植技术管理规范》及《临床应用质量控制指标》,规范同种胰岛移植在我国的临床应用。

**二、胰岛移植的特点**

由于胰岛移植具有创伤小、术后并发症发生

风险较低的优点,较胰腺移植具有安全、简单、不良反应轻的特点,更适用于年龄较大或全身情况不能耐受胰腺移植手术的患者。随着胰岛制备技术的提升和移植操作流程的逐渐规范,以及免疫抑制方案的改进,接受单纯胰岛移植的患者术后 5 年对胰岛素的不依赖性与单纯胰腺移植(PTA)相比无显著差异,但胰岛移植在长期功能的保持上与 PTA 仍存在一定差距<sup>[324-327]</sup>。此外,目前临床上用于胰岛移植较成熟的来源为同种异体胰岛,主要从脑死亡器官捐献供体胰腺中获得,单条胰腺供体制备高质量移植胰岛对于胰腺供体具有一定要求(如需要供者体型较大),因此,高质量供体来源问题和胰岛分离制备技术问题仍限制了其广泛应用。

### 三、胰岛移植分类与适应证

同胰腺移植类似,胰岛移植也分为 3 种类型,包括胰岛肾脏同期联合移植、肾移植后胰岛移植和单纯胰岛移植。

胰岛移植用于治疗 T1DM 的适应证包括:

1. 年龄 18~65 岁,病程≥5 年。
2. 血清 C 肽<0.3 ng/ml 或<100 pmol/L。
3. 经胰岛素强化治疗后血糖控制仍不理想。
4. 低血糖感知能力下降,移植前 1 年中发作≥1 次严重低血糖。
5. 糖尿病肾病肾移植时间≥3 个月,目前采用免疫抑制治疗;肾功能稳定,在移植前 3 个月肌酐不超过正常 1/3 值。

### 四、胰岛移植的获益与风险

成功的胰岛移植有助于稳定患者血糖水平并改善低血糖发生<sup>[328]</sup>。约有 50%~70% 的患者在单纯胰岛移植 5 年后仍然保持不依赖胰岛素治疗的状态,此外,胰岛移植还具有改善生活质量,减少或消除严重低血糖反应、降低微血管并发症风险等长期获益<sup>[329-332]</sup>。胰岛移植术需要进行免疫抑制诱导和维持治疗,免疫维持目前多采用他克莫司(或环孢素)联合霉酚酸酯(或雷帕霉素),胰岛移植围术期应尽量避免应用糖皮质激素(Edmonton 方案)。2021 年 4 月,一项关接受胰岛移植治疗的 T1DM 患者 10 年和 20 年生存率的随访报告显示,患者胰岛移植后 10 年和 20 年的累积生存率分别为 100% 和>80%,死亡率为 3.28/1 000 人年<sup>[333]</sup>。以上研究结果表明,长期使用免疫抑制治疗并不增加胰岛移植相关的死亡率。其他术后可能出现的并发症包括出血、血栓形成、疼痛、肝功能异常、感染

等<sup>[334-335]</sup>。移植后自身免疫糖尿病复发是人胰岛移植长期疗效尚不理想的原因之一。

### 五、胰岛移植的展望

异种(猪)胰岛和干细胞来源的胰岛细胞有望克服供体胰腺短缺的问题。猪胰岛在生理上与人类胰岛保持相似的血糖浓度,是可移植的胰岛中的异种来源。但是,异种移植具有人畜共患病传染风险以及更强烈的免疫排斥反应发生风险,其临床应用仍需谨慎。近年来研究者尝试利用基因编辑方法通过降低猪胰岛的免疫原性和逆转录病毒感染能力,来增强该胰岛细胞来源的潜在功效和安全性<sup>[336]</sup>。

此外,人多能干细胞具有自我更新和定向分化为功能性细胞的潜能,利用人多能干细胞分化的胰岛细胞可成为胰岛移植的潜在细胞来源。近期,有研究者直接利用人多能干细胞终末分化的胰岛细胞进行移植,在首例细胞移植志愿者中,观察到了内源胰岛素分泌明显恢复,接受治疗后 90 d 患者每日胰岛素用量降低了 91%<sup>[337]</sup>。报道显示,首例受试者到 270 d 时,HbA<sub>1c</sub> 下降到 5.2%,葡萄糖在目标范围内时间(TIR)达到 99.9%,已完全停用胰岛素<sup>[338]</sup>。目前已有 3 例受试者入组,成果令人振奋。最新的研究结果则在非人灵长类动物模型上证明了人多能干细胞分化的胰岛细胞在糖尿病治疗中的安全性和有效性<sup>[339]</sup>。这充分展示了人多能干细胞来源的胰岛细胞在 T1DM 治疗中的巨大潜力,有望成为治疗甚至治愈 T1DM 的全新方案,值得期待。

## 第十一章 辅助治疗

### 要点提示:

- 1.1 型糖尿病(T1DM)辅助治疗药物有效性的证据仍十分有限,且在儿童及青少年 T1DM 患者存在药物使用的年龄限制(B)
2. 非胰岛素类药物在临床上并不作为普遍推荐,应在胰岛素优化治疗的基础上,在充分考虑适应证及禁忌证并知情同意情况下,酌情个体化应用(B)

胰岛素是 1 型糖尿病(T1DM)的核心治疗药物,但长期的胰岛素治疗过程中伴随着低血糖、体重增加、胰岛素抵抗加剧、心血管风险增加等问题。部分

非胰岛素类药物可辅助降血糖,同时在一定程度上可拮抗上述作用并可能具有心血管和肾脏获益。

### 第 1 节 二甲双胍

二甲双胍是 2 型糖尿病(T2DM)治疗的一线用药,在 T1DM 人群中的临床研究结果显示,二甲双胍可轻度降低糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)(-0.1%),轻度减轻体重(-1 kg),而对每日胰岛素剂量及其他代谢指标(如血脂)的影响并不确切<sup>[340-344]</sup>。在成人 T1DM 中,有研究显示,联合二甲双胍可减少胰岛素用量同时避免胰岛素治疗所引起的体重增加<sup>[345]</sup>。国内小样本的随机对照试验(RCT)发现,儿童青少年 T1DM 患者使用二甲双胍联合胰岛素治疗不改变患者的血糖控制和血糖变异性,但二甲双胍能显著增加心率变异性,提示二甲双胍可能改善该人群的心血管自主神经功能<sup>[346]</sup>。RCT 结果显示,二甲双胍可延缓颈动脉最大内中膜厚度的进展速度<sup>[343, 347]</sup>,但缺乏对于 T1DM 人群心血管终点事件评估的研究证据。目前我国尚未批准二甲双胍用于 T1DM 治疗,建议可在知情同意并且体重指数(BMI)≥25 kg/m<sup>2</sup> 的 10 岁以上 T1DM 中酌情使用。对成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)患者,则可在无双胍类用药禁忌证情况下,采用二甲双胍联合其他适宜药物。

### 第 2 节 普兰林肽

普兰林肽是一种胰淀素类似物,是除胰岛素之外唯一经美国食品药品监督管理局(FDA)批准可用于 T1DM 辅助治疗的药物。餐前注射普兰林肽可抑制胰高糖素分泌、延缓胃排空及增加饱腹感<sup>[348-351]</sup>。普兰林肽应用于 T1DM 的辅助治疗可降低 HbA<sub>1c</sub> 值 0.3%~0.4%,轻度减轻体重(-1 kg)<sup>[352-353]</sup>,但存在胃肠道不良反应以及需要增加注射次数的不便。普兰林肽目前在我国还未上市。

### 第 3 节 胰高糖素样肽-1 受体激动剂

胰高糖素样肽-1 受体激动剂(GLP-1RA)应用于 T1DM 的辅助治疗可减少患者胰高糖素分泌,延缓胃排空,增强饱腹感以及减轻体重<sup>[354]</sup>。临床研究显示,GLP-1RA 可降低 HbA<sub>1c</sub>(-0.4%),显著减轻体重(-5 kg),减少胰岛素剂量<sup>[355-356]</sup>,但是伴随低血

糖及酮症发生率增加。此外,II 期临床研究结果显示,利拉鲁肽与白细胞介素-21(IL-21)拮抗剂联合应用可延缓新诊断 T1DM 患者 β 细胞功能的下降<sup>[357]</sup>。建议可在知情同意且肥胖的 T1DM 中酌情考虑加用 GLP-1RA。对 LADA 患者,建议可在尚有一定胰岛功能的患者中应用。

### 第 4 节 二肽基肽酶 IV 抑制剂

二肽基肽酶 IV 抑制剂(DPP-4i)可使二肽基肽酶 IV(DPP-4)失活,进而可提高体内胰高糖素样肽-1 水平,促进胰岛 β 细胞分泌胰岛素从而降低血糖。在 T1DM 中联合使用 DPP-4i 可降低血糖,但对胰岛 β 细胞无明显保护作用<sup>[358-360]</sup>。建议可在血糖控制不佳的 T1DM 并在知情同意的前提下酌情考虑联合使用 DPP-4i。对 LADA 患者,则建议可在无禁忌证情况下选择使用。

### 第 5 节 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂

钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(SGLT2i)包括达格列净、恩格列净、索格列净等,III 期临床研究中显示,应用于 T1DM 患者的辅助治疗可降低 HbA<sub>1c</sub>(-0.46%),改善葡萄糖在目标范围内时间(TIR),减轻体重(-4.3 kg),改善血压控制,但会增加糖尿病酮症及酮症酸中毒的风险<sup>[361-364]</sup>。目前达格列净和索格列净已在欧盟获批治疗 BMI≥27 kg/m<sup>2</sup> 且胰岛素控制不佳的 T1DM,但目前我国尚未批准 SGLT2i 药物用于 T1DM。有研究表明,SGLT2i 可改善 T1DM 患者肾脏高灌注和减少尿蛋白,但尚缺乏更多的 RCT 研究证实 SGLT2i 在 T1DM 中的肾脏获益<sup>[365-366]</sup>。建议在知情同意并且 BMI≥25 kg/m<sup>2</sup> 且胰岛素控制不佳的 T1DM 患者中酌情使用达格列净和索格列净,且不推荐用于儿童。对 LADA 患者,则建议可在 C 肽水平较高且合并心肾并发症或超重的患者中考虑使用。

### 第 6 节 阿卡波糖

阿卡波糖应用于 T1DM 辅助治疗的 RCT 研究较为有限,不同的研究对于阿卡波糖是否能降低 HbA<sub>1c</sub> 及减少每日胰岛素剂量并无一致结论,部分研究显示阿卡波糖可减少血糖波动<sup>[367]</sup>。



## 第十二章 低血糖防治

### 要点提示:

1. 低血糖分级: 1 级低血糖: 血糖  $< 3.9$  mmol/L, 且  $\geq 3.0$  mmol/L; 2 级低血糖: 血糖  $< 3.0$  mmol/L; 3 级低血糖: 无特定血糖界限, 出现意识障碍或抽搐等情况, 需要他人帮助的低血糖(A)
2. 对于血糖  $< 3.9$  mmol/L 的意识清醒患者, 口服葡萄糖(约 15~20 g)是首选的治疗方法(B)
3. 对于血糖  $< 3.9$  mmol/L 的意识障碍患者, 应避免经口给予任何食物或液体(B)
4. 胰岛素治疗的患者如发生无症状性低血糖或 1 次 3 级低血糖或无诱因的 2 级低血糖, 应放宽血糖控制目标, 在数周内严格避免低血糖, 以部分逆转无症状性低血糖并降低未来低血糖风险(B)
5. 注意识别容易发生低血糖的危险因素, 有助于预防低血糖事件的发生(B)

低血糖是 1 型糖尿病(T1DM)血糖管理的主要限制因素。目前对低血糖生化检测阈值的定义尚未达成共识。一般认为, T1DM 患者在治疗过程中血糖水平  $< 3.9$  mmol/L 可诊断低血糖<sup>[84, 368]</sup>。

### 第 1 节 低血糖的分级及临床表现

#### 一、低血糖的分级

依据 T1DM 患者的低血糖程度不同, 可分为 3 级(表 24)<sup>[171]</sup>。

表 24 低血糖分级的临床表现

低血糖分级	临床表现	处理
1 级	血糖 $< 3.9$ mmol/L, 且 $\geq 3.0$ mmol/L, 可出现自主神经症状, 意识清楚	可自行处理
2 级	血糖 $< 3.0$ mmol/L, 可出现自主神经症状和神经性低血糖症状, 意识清楚	可自行处理
3 级	没有特定血糖界限, 出现意识障碍, 伴有昏迷或抽搐等	需他人协助

注: 5~6 岁以下 1 型糖尿病(T1DM)儿童很少被归类为 1 级低血糖, 因为他们通常都无法独立完成自我救治

1. 1 级低血糖:  $3.0$  mmol/L  $\leq$  血糖  $< 3.9$  mmol/L, 表现为自主神经症状, 患者意识清楚, 可意识到自己发生了低血糖并能够自行处理。

2. 2 级低血糖: 血糖  $< 3.0$  mmol/L, 表现为自主神经症状和神经性低血糖症状, 患者意识尚清楚,

能够自行处理。

3. 3 级低血糖: 无特定血糖界限, 患者出现意识障碍或抽搐等情况, 是需要他人帮助的低血糖。

#### 二、低血糖的临床表现

低血糖相关的临床表现与血糖水平及血糖下降速度有关, 可表现为自主神经症状、中枢神经症状和非特异性症状(表 25)。幼儿对低血糖的反应表现出情绪和行为的改变<sup>[369]</sup>。

表 25 不同症状低血糖的临床表现

症状分类	临床表现
自主神经症状	症状: 心悸、手抖、震颤、出汗; 体征: 面色苍白、心动过速、脉压增宽
中枢神经症状	症状: 注意力不集中、视物模糊或复视、听力下降、口齿不清、记忆力下降; 体征: 认知障碍、意识障碍、低体温、癫痫发作、昏迷
儿童相关症状	易激惹、行为异常、噩梦、哭闹、躁动
非特异性症状	饥饿、虚弱、乏力、头晕、头痛

### 第 2 节 低血糖的处理

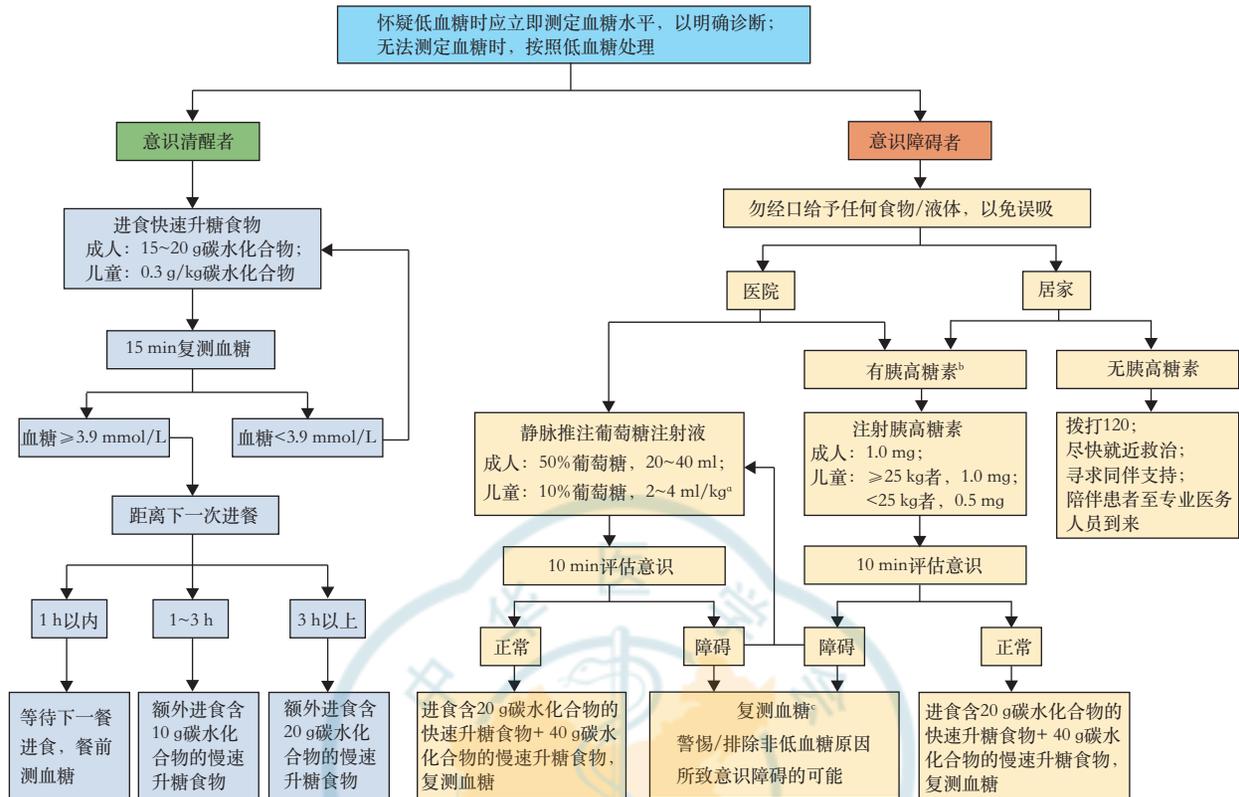
低血糖需要根据患者的意识和血糖情况给予相应的处理(图 7)。

意识清楚的 1 级和 2 级低血糖患者, 应尽快进食升糖指数(GI)较高的碳水化合物(如巧克力、含糖饮料或香蕉等)。15 min 后复查血糖, 根据血糖水平决定是否重复上述步骤。当症状改善或恢复正常血糖水平, 根据下一次进餐时间决定是否需要额外进食以维持血糖水平。

出现意识障碍的 3 级低血糖患者做如下处理:

(1) 在医院, 若无胰高糖素, 则应迅速建立静脉通道, 使用 50%(成人)或 10%(儿童)的葡萄糖溶液静脉注射, 10 min 后评估意识和血糖情况。根据意识改善情况决定是否重复上述步骤或进食碳水化合物防止低血糖反复。(2) 在医院, 若有胰高糖素, 则立即予以胰高糖素肌内或皮下注射(成人 1 mg; 儿童: 体重  $\geq 25$  kg, 1.0 mg; 体重  $< 25$  kg, 0.5 mg), 10 min 后评估意识和血糖情况。根据意识情况决定静脉注射葡萄糖升高血糖或口服碳水化合物维持血糖。(3) 在院外建立静脉通道比较困难, 若有即用型胰高糖素, 可以使用肌内或皮下注射胰高糖素(剂量同前)。若症状改善, 意识足够清醒, 应额外口服碳水化合物来维持血糖水平。若无即用型胰高糖素或注射胰高糖素后意识情况无改善, 则应尽快就近救治或寻求同伴支持救治。

对于少数联合应用糖苷酶抑制剂的患者, 发生



注:<sup>a</sup>儿童1型糖尿病(T1DM)患者,严重低血糖不伴昏迷予以10%葡萄糖注射液2 ml/kg静脉推注;伴抽搐昏迷以10%葡萄糖注射液4 ml/kg静脉推注;反复低血糖给予10%葡萄糖每分钟2~5 mg/kg维持静脉输入,治疗过程中需密切监测患儿血糖及有无其他症状;<sup>b</sup>居家使用的即用型胰高糖素针剂和胰高糖素鼻用粉雾剂在我国尚未上市;<sup>c</sup>经治疗,意识障碍仍未恢复的患者需立即测定血糖水平。若血糖仍<3.9 mmol/L,可重复静脉注射葡萄糖溶液治疗;若血糖≥3.9 mmol/L,需警惕/排除非低血糖原因所致意识障碍的可能

图7 低血糖的处理流程图

低血糖后应静注或口服葡萄糖治疗,服用蔗糖或一般甜食无效。

### 第3节 低血糖感知受损

低血糖感知受损(IAH)是指患者对低血糖水平的感知能力受损或下降,从而无法及时纠正<sup>[370]</sup>。T1DM患者中IAH的患病率甚至超过25%<sup>[371]</sup>,同时IAH是严重低血糖发生的高危因素,可增加T1DM患者重度低血糖风险6~20倍<sup>[372-373]</sup>,进一步增加医疗成本及死亡风险<sup>[374-375]</sup>,为患者及其家属带来诸多隐患<sup>[376]</sup>。此外,IAH还与大脑认知功能障碍相关<sup>[377]</sup>。

#### 一、病因

该病的病理生理机制还未完全清楚,可能是低血糖时交感肾上腺髓质系统反应的部分或全部丧失,阻止了儿茶酚胺刺激肝脏葡萄糖输出和抑制肌肉葡萄糖摄取。反复发作的低血糖是IAH的主要病因<sup>[378]</sup>。睡眠障碍、心理压力和酒精也可诱发IAH,目前IAH的病因还需进一步探究。

#### 二、评估方法

医师应该主动评估T1DM患者的IAH状态,以确定和调整个体血糖指标,防止严重低血糖的发生。Gold和Clarke问卷得分≥4分表示IAH<sup>[372-373]</sup>,Pedersen-Bjergaard和HypoA-Q问卷也可评估IAH<sup>[379-380]</sup>。相对于Clarke方法和Gold方法,Pedersen-Bjergaard方法相对较简单,但其评估结果与Clarke方法和Gold方法有一定的差距。

#### 三、干预方法

避免低血糖可以帮助患者恢复对低血糖的感知能力<sup>[381]</sup>。持续葡萄糖监测(CGM)技术有助于人们识别不易察觉的当前或即将到来的低血糖,进而避免低血糖的发生<sup>[229]</sup>。血糖意识训练,正常饮食剂量调整,优化胰岛素剂量和类型的宣教以及避免低血糖的激励计划,都能提高低血糖感知能力<sup>[382]</sup>。在某些情况下,提高血糖控制的目标数值也有一定帮助。人类胰岛细胞产品移植治疗可能也有一定效果,但鉴于费用昂贵及长期使用免疫抑制剂,该方法在临床难以实践<sup>[383]</sup>。

## 第 4 节 危险因素的认识及预防

### 一、胰岛素治疗

胰岛素剂型、剂量、注射频次、注射时间等均与低血糖的发生有关<sup>[384]</sup>。因此,基于患者自身特点的个体化治疗方案对于避免低血糖发生至关重要。一般来说,建议胰岛素从小剂量起始,逐渐增加剂量和谨慎调整剂量。人工胰腺等新型胰岛素输注设备对降低低血糖发生风险有重要作用。

### 二、进食

进食较少或未进食可以增加低血糖风险。根据食欲、进食量及是否合并进食障碍(神经性厌食、神经性贪食)等情况,及时适当地调整胰岛素治疗方案可有效降低低血糖发生的风险<sup>[385]</sup>。

### 三、运动

运动的时间、频次、强度、时长等对血糖控制水平具有重要影响。制定个体化的运动治疗方案,加强血糖监测,并根据血糖水平必要时在运动前进食额外的碳水化合物降低低血糖发生的风险。

### 四、饮酒

空腹饮酒或酗酒可抑制糖异生和低血糖时的升糖调节机制并降低患者对低血糖的感知能力。因此,避免酗酒和空腹饮酒等均是预防低血糖发生的有效措施。

### 五、睡眠

睡眠时机体对低血糖感知能力和反向升糖调节能力降低,低血糖发生风险增加<sup>[375]</sup>。加强夜间血糖监测,识别低血糖的发生,以及避免过长的睡眠时间,可有效降低低血糖发生的风险。

### 六、心理

极少的情况下,患者制定过分严格的血糖控制目标,并频繁自行调整胰岛素剂量,可出现临床上难以解释的反复低血糖。建议在有针对性的血糖监测的基础上,对胰岛素剂量的自主调节进行简单的结构化教育(SEP),加强患者教育并给予心理支持,帮助其正确认识低血糖的危害和制定适当的血糖控制目标,预防低血糖恐惧等情况的发生<sup>[386-387]</sup>。

### 七、合并症

反复频发的低血糖需排除伴发甲状腺功能减退、Addison 病及炎症性肠病等自身免疫性疾病的可能<sup>[388]</sup>。明确诊断并予以相应治疗可有效改善低血糖发生风险。

### 八、低血糖感知受损

反复频发的低血糖可降低机体对低血糖的感

知能力。建议加强血糖监测识别低血糖的发生,调整治疗方案并维持无低血糖 2~3 周以上,可有助于恢复患者对低血糖的感知能力<sup>[381]</sup>。

### 九、家庭支持

对患者、家属、监护人等提供关于低血糖的识别和管理的教育,告知他们随时需要备有可以直接利用的碳水化合物(葡萄糖或蔗糖)和血糖检测设备,及时确认血糖水平并对低血糖进行安全管理<sup>[389]</sup>。

### 十、其他

糖尿病患病时间长、高龄、近期有严重低血糖史、教育程度较低、家庭收入较低、慢性肾脏疾病和低血糖相关自主神经衰竭均会增加低血糖风险<sup>[378, 390-391]</sup>。有研究显示,糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)低于 7.0% (53 mmol/mol) 的患者及 HbA<sub>1c</sub> 高于 7.5% (58 mmol/mol) 的患者发生严重低血糖的风险都有所增加<sup>[175]</sup>。

## 第十三章 急性并发症

### 要点提示:

1. 糖尿病酮症酸中毒(DKA)和高渗高血糖综合征(HHS)均是 1 型糖尿病(T1DM)的急性并发症,前者更常见(B)
2. 高血糖症状明显加重,不恰当停用或减少胰岛素,出现感染、血糖控制差、应激、使用影响糖代谢药物等情况下应进行血酮监测(B)
3. 无论有无糖尿病史,若出现明显多饮、多尿,或进行性意识障碍伴明显脱水,血糖显著升高,需要排除 HHS(B)
4. 胰岛素绝对或相对不足是导致 DKA 和 HHS 的原因,治疗包括补液、胰岛素治疗、纠正电解质及酸碱平衡失调、处理诱发病、防治并发症(B)
5. 对高危因素的患者早期识别、减少及积极治疗诱因,可有效预防 DKA 和 HHS 的发生,并减少死亡(B)

## 第 1 节 糖尿病酮症及酮症酸中毒

### 一、概述

#### (一)定义

糖尿病酮症酸中毒(DKA)是由于糖尿病患者血液循环中胰岛素绝对或相对不足,以及升血糖激素(如皮质醇、生长激素、胰高糖素等)不适当升高引



起的,以高血糖、高血酮、酮尿、脱水、电解质紊乱、代谢性酸中毒为特征的一组临床症候群。在病情未发展至酸中毒阶段时,称为糖尿病酮症。

## (二)患病率

DKA 是糖尿病患者最常见的高血糖急症,在未及及时充分诊治的情况下,是儿童 1 型糖尿病(T1DM)死亡的主要原因<sup>[392]</sup>,也是导致>60 岁及有严重共病成人 T1DM 死亡的主要原因之一<sup>[393]</sup>。2000—2014 年 T1DM 患者罹患 DKA 占美国成年糖尿病 DKA 急诊或住院患者的 70.6%;20 岁以下新诊断 T1DM 同时诊断 DKA 比例为 28%<sup>[394]</sup>;18 岁以下病程 1 年以上患者因 DKA 住院的比例约为 5%~7.1%<sup>[395]</sup>。2012—2015 年我国 25 个城市的 33 家儿童糖尿病中心的数据显示,52.0% 确诊的 T1DM 患儿以 DKA 首诊,其中 3 岁以下者高达 77.2%<sup>[192]</sup>。我国广东地区 T1DM 患者 DKA 的年发病率为 26.4/100 患者年<sup>[396]</sup>。北京及杭州地区儿童医院的数据显示,儿童青少年确诊 T1DM 同时诊断 DKA 的超过 50%,5 岁以下超过 60%,2 岁以下的高达 70%~80%<sup>[397-398]</sup>。2020 年新型冠状病毒肺炎(COVID-19)流行期间,德国 18 岁以下新诊断 T1DM 同时罹患 DKA 的比例从 2019 年的 24.5% 升至 44.7%,加拿大则从 45.6% 增至 68.2%<sup>[45, 399]</sup>。

## (三)诱因和易患人群

新诊断 T1DM 及已诊断 T1DM 发生 DKA 的诱因与 T1DM 反复发作 DKA 的诱因有所不同。

1. 对于新诊断 T1DM 患者:尤其是儿童患者,DKA 的发生与地域、社会经济状况、发病年龄(<5 岁,尤其是<2 岁)、未及时诊断或误诊有关<sup>[393, 397]</sup>。

2. 已确诊的 T1DM 患者:最常见的诱因是胰岛素不适当减量或突然中断,以及胰岛素泵的使用过程中出现了意外,导致胰岛素未能输入。其他诱因包括感染、社会经济状况差、青少年、女性、糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)高、既往 DKA 病史、共患精神心理疾病(饮食不当、抑郁、吸毒)、应激(胃肠疾病、胰腺炎、心肌梗死、创伤、手术、妊娠、分娩等)、使用影响碳水化合物代谢的药物(糖皮质激素、拟交感神经药物)、部分治疗肿瘤药物(如免疫检查点抑制剂)、部分抗精神病药物、钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(SGLT2i)等<sup>[393, 396-397, 400-405]</sup>。

3. 反复发作(2 次及以上)DKA:多与社会经济状况差、不常就诊、较少监测血糖、治疗依从性差、高 HbA<sub>1c</sub>、青少年、女性、有心理问题或精神病史等有关<sup>[396, 406-408]</sup>。

## 二、临床表现

早期患者多具有烦渴、多饮、多尿、体重下降等糖尿病的特征表现,也可因上述症状加重而就诊。酸中毒失代偿后,可出现疲乏、食欲减退、恶心呕吐、头痛、嗜睡、呼吸深快、呼气有烂苹果味(丙酮)、口唇樱红;后期出现失水加重,尿量减少、皮肤黏膜干燥、脉快而弱、血压下降、四肢厥冷等表现;晚期意识障碍加重,可出现昏迷。少数患者腹痛明显,以急腹症前来就诊。部分患者的感染症状可能被 DKA 的临床表现掩盖,体温不升,甚至偏低。因此,对于不明原因的酸中毒、昏迷患者应该首先了解有无糖尿病的病史,并做血糖、血清酮体和电解质等检查,及时确定有无 DKA。

## 三、实验室检查

尿糖、尿酮体阳性或强阳性,血酮体增高,同时伴血糖升高,一般在 11.1~33.3 mmol/L, ≥33.3 mmol/L 时多伴有高血糖高渗状态或有肾功能障碍。也有部分患者血糖<11.1 mmol/L,酮体阳性<sup>[409]</sup>。血钾在治疗前高低不定,血尿素氮和肌酐轻中度升高。

## 四、诊断与鉴别诊断

### (一)诊断标准

1. DKA:高血糖(血糖>11 mmol/L),酮体阳性(血 β-羟丁酸≥3 mmol/L 或尿酮≥2+),静脉血 pH 值<7.3 或血清 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup><15 mmol/L<sup>[171, 410-411]</sup>。

2. 正常血糖酮症酸中毒(euKA):血糖≤11 mmol/L,酮体阳性(血 β-羟丁酸≥3 mmol/L 或尿酮≥2+),静脉血 pH 值<7.3 或血清 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup><15 mmol/L<sup>[411-412]</sup>。通常发生于以下人群:糖尿病患者使用 SGLT2i、非糖尿病患者处于妊娠期、限制热卡摄入、糖原贮积病、慢性肝病、酒精滥用、可卡因滥用等<sup>[405, 411-412]</sup>。

3. 糖尿病酮症:糖尿病患者出现高血糖、同时酮体超过检测参考范围上限值,但未达到 DKA 诊断标准。应积极寻找原因,并加强对因及对症治疗,避免进展至 DKA。

### (二)判断酸中毒的严重程度

诊断 DKA 后,需要判断其酸中毒的严重程度<sup>[171, 410]</sup>(表 26)。

### (三)鉴别诊断

1. 酸中毒:需要与呼吸性酸中毒、乳酸性酸中毒进行鉴别。euKA 时,需要询问是否妊娠、进食情况、有无过量饮酒及吸食可卡因等;是否罹患慢性肝病、糖原贮积症及使用 SGLT2i 等,与饥饿性酮



表 26 不同严重程度 DKA 的诊断标准和生化指标

DKA 严重程度	血糖 (mmol/L)	酮体	血 pH 值	血 HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/L)
轻度	>11	阳性	<7.3	<15
中度	>11	阳性	<7.2	<10
重度	>11	阳性	<7.1	<5

注:DKA 为糖尿病酮症酸中毒;HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>为碳酸氢根;酮体阳性为血 β-羟丁酸≥3 mmol/L 或尿酮≥2+

症、酒精性酮症酸中毒等进行鉴别<sup>[405, 411-412]</sup>。

2. 昏迷:需鉴别其他类型糖尿病昏迷[低血糖昏迷、高渗高血糖综合征(HHS)、乳酸性酸中毒]及其他疾病所致昏迷(脑血管意外、尿毒症等)。

### 五、治疗

DKA 的治疗原则是尽快补充晶体溶液以纠正脱水状态,小剂量胰岛素持续输注降低血糖,纠正电解质紊乱及酸碱失衡,消除诱因,加强监测,防治并发症,降低死亡率。诊断 DKA 后,需立即评判并不断监测生命体征、血糖、血酮、电解质和血气分析,判断脱水和酸中毒的程度,必要时进行心电、血氧监测,并行吸氧呼吸支持等对症治疗。

#### (一)补液治疗

由于 DKA 时高血糖的利尿作用,除失水导致有效循环容量不足外,大量电解质随尿排出,因此,补液和补充电解质都相当重要。补充累积损失量以恢复有效血容量,保证肾脏血流灌注,清除高糖和酮体,同时注意尽量减少脑水肿风险。

DKA 患者的评估及处理对策参考图 8<sup>[171]</sup>。

1. 估计脱水程度:一般 DKA 时体液丢失为体重的 5%~10%。英国糖尿病协会联合住院治疗组推荐对于成人可按 100 ml/kg 估算脱水量<sup>[411]</sup>。由于脱水时血液动力学发生改变,常常难以准确估计患儿液体丢失量。

目前主要根据体格检查判断脱水程度:(1)临床上仅表现为不易察觉的轻微唇舌干燥脱水,按脱水 3.0% 计算补液量;(2)轻度脱水主要表现为皮肤黏膜干燥,按脱水 5.0% 计算补液量;(3)中度脱水除皮肤黏膜干燥外,还表现为眼睛凹陷,毛细血管充盈时间延长,按脱水 7.5% 计算补液量;(4)重度脱水时循环灌注存在严重异常,脉搏细弱,休克,少尿,按脱水 10.0% 计算补液量<sup>[171]</sup>。

此外,英国儿科内分泌及糖尿病分会建议:对于轻度 DKA 按脱水 5% 计算补液量;中度 DKA 按脱水 7% 计算补液量;重度 DKA (pH 值<7.1)按脱水 10% 计算补液量<sup>[413]</sup>。

2. 计算补液量:补液总量包括累积损失量和维持量,含静脉和口服途径给予的所有液体量。

(1)累积损失量的计算:累积损失量(ml)=估计脱水百分数(%)×体重(kg)×1 000(ml),脱水程度计算不能>10%。

(2)每日维持量的计算:①体重法:≤10 kg 维持量(ml)=100 ml/kg;11~20 kg 维持量(ml)=1 000 ml+50 ml/kg;>20 kg 维持量(ml)=1 500 ml+20 ml/kg<sup>[410]</sup>。或参照图 8 中维持量的计算方法<sup>[171]</sup>。②体表面积法:体重超过 10 kg 的患儿,维持量 1 500 ml/m<sup>2</sup>。对于肥胖患儿,应当按照身高的理想体重计算液体量的近似值,避免过量液体输注<sup>[410]</sup>。

3. 计算纠正的血钠:DKA 时血钠水平可以低于正常,这是由于高血糖造成高渗透压,使细胞内的水分转移至细胞外稀释所致。如果高血糖患者血钠水平升高则提示严重水丢失。但注意血清乳糜微粒会干扰血糖和血钠的测定结果,可能出现假性正常血糖和假性低钠血症。

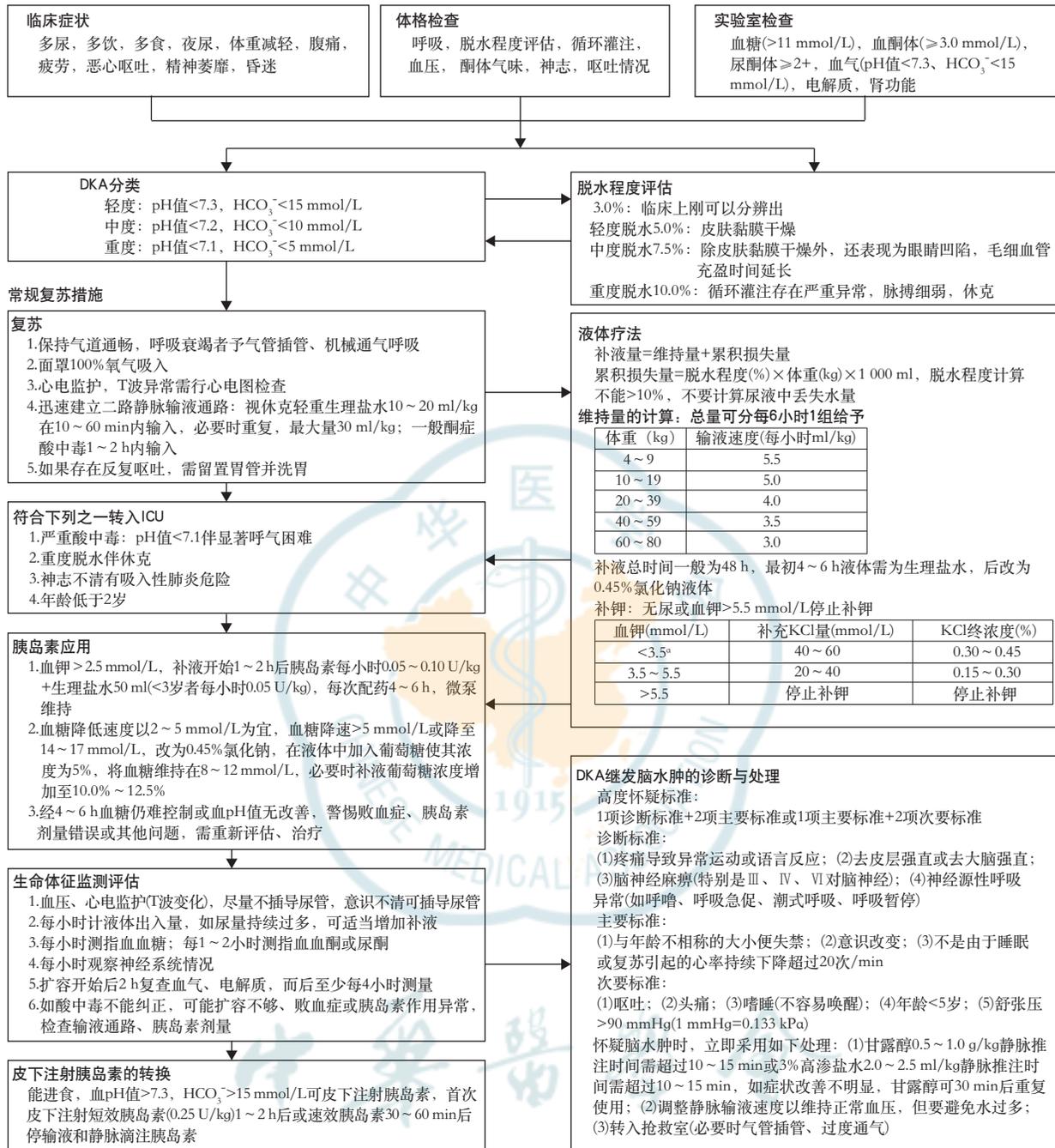
校正钠 (mmol/L) = 实测钠 (mmol/L) + 2 × [(血糖 (mmol/L) - 5.6) / 5.6], 根据校正的血钠值决定补液种类<sup>[410]</sup>。

4. 补液疗法:尽快在 24~48 h 纠正脱水<sup>[410]</sup>。

(1)快速补液:视休克轻重,最先给予生理盐水 10~20 ml/kg,于 10~60 min 以内快速输注扩容,据外周循环情况可重复,但第 1 小时一般不超过 30 ml/kg,一般酮症酸中毒 1~2 h 内输入。扩容首选晶体液快速输入,偶尔使用胶体液或其他扩容剂。如果校正后的血钠浓度正常或升高,则最初补充 0.45% 的氯化钠,如果血钠低于正常,则输注生理盐水。对于输含钾液无禁忌的患儿,尽早将含钾液加入上述液体中,并逐渐减慢输液速度,进入序贯补液阶段。

补液过程中监测生命体征,精确记录出入量,严重 DKA 患儿需要心电监测。对于外周循环稳定的患儿,也可以直接进行 48 h 均衡补液而不需要快速补液。须强调,纠正 DKA 脱水的速度应较其他原因所致者缓慢,因为过快地输入张力性液体可能加重脑水肿进程。

成人建议的初始补液速度为:第 1 小时 1 000~1 500 ml (视脱水程度可酌情增加至 2 000 ml);第 2 小时 1 000 ml;第 3~5 小时 500~1 000 ml/h;第 6~12 小时 250~500 ml/h。对有心、肾功能不全者,在补液过程中要监测血浆渗透压,并对患者心脏、肾脏、神经系统状况进行评估以防止补液过多<sup>[172]</sup>。



注:DKA为糖尿病酮症酸中毒;HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>为碳酸氢根;ICU为重症监护病房;KCl为氯化钾;\*为推荐开始补钾的浓度为0.3%,严重缺钾时而补液钾浓度过高可同时加口服补钾

图8 糖尿病酮症酸中毒的评估及处理对策<sup>[17]</sup>

(2)序贯补液:48 h均衡补入累积损失液及维持液体。补液中根据监测情况调整补充相应的离子、含糖液等。

(二)小剂量胰岛素的应用

当患者血钾>2.5 mmol/L时,才能开始胰岛素治疗,以免发生心律失常、心脏骤停、呼吸肌麻痹及神经肌肉并发症。

补液开始至少1 h后再给予持续胰岛素静脉输注每小时0.05~0.10 U/kg(<5岁患儿剂量每小时0.03 U/kg,pH值>7.1~7.2),不再主张起始静注胰岛素,因其可能增加脑水肿风险<sup>[40]</sup>。血糖下降速度一般为每小时2~5 mmol/L,血β-羟丁酸下降速度一般为每小时0.5 mmol/L。小剂量胰岛素静脉输注应持续至酮症酸中毒纠正(血pH值>7.3,血HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>>

15 mmol/L, 血  $\beta$ -羟丁酸  $<1$  mmol/L 或阴离子间隙正常<sup>[410]</sup>。当血糖  $<14$  mmol/L, 可予 10% 葡萄糖避免低血糖<sup>[411]</sup>, 维持血糖水平为 8~12 mmol/L<sup>[171]</sup>。当酮症酸中毒缓解可进食时, 可考虑过渡到皮下注射胰岛素。应在停止滴注胰岛素前 1~2 h 皮下注射常规胰岛素或 30~60 min 皮下注射速效胰岛素类似物(最好在进餐前注射), 防止高血糖反弹<sup>[411]</sup>。

无输液条件时, 轻到中度的 DKA 患者可采用皮下注射速效胰岛素类似物(赖脯胰岛素或门冬胰岛素)的方法。患者最初注射 0.3 U/kg 的速效胰岛素类似物, 1 h 后改为每小时 0.1 U/kg; 或每 2~3 小时 0.15~0.20 U/kg<sup>[410, 414]</sup>, 直到血糖  $<13.9$  mmol/L 时, 可将胰岛素剂量减半, 直至 DKA 缓解。

### (三) 治疗中的评估内容

包括生命体征、意识状态、出入量、血糖、尿和血酮体、电解质、渗透压以及血气分析。每小时检查快速血糖、出入量、生命体征、神经系统情况, 每 1~2 小时测酮体、每 2~4 h 测静脉血糖和血酮 1 次, 两者进行对比。同时, 每 2~4 h 重复 1 次血电解质、血气分析, 直至酸中毒纠正。

1. 血糖与血钠/渗透压的调整: 为防治胰岛素输注过程中出现低血糖、低血钾, 当血糖下降至 14~17 mmol/L 时, 更换为含 5%~10% 葡萄糖输注, 使血糖维持在 8~12 mmol/L。DKA 时要注意血浆渗透压和血钠变化, 预防脑水肿等合并症的发生。部分患者合并高糖高渗状态, 处理中应该特别注意。血浆有效渗透压( $\text{mOsm/L}$ ) =  $2 \times (\text{Na}^+ + \text{K}^+) (\text{mmol/L}) + \text{血葡萄糖} (\text{mmol/L})$ 。当血浆有效渗透压  $>310$   $\text{mOsm/L}$  时须警惕高渗状态。高血糖时由于水由细胞内转移至细胞外可导致稀释性假性低钠血症。血钠正常的患者经过胰岛素及补液治疗后, 随着血糖下降, 血钠水平常升高, 建议采用校正钠公式进行计算评估, 防止补充钠过多。

2. 血钾与血磷的调整: DKA 患者体内钾丢失较为明显, 原因包括: (1) 酸中毒时, 细胞内  $\text{K}^+$  向细胞外转移, 随尿排出; (2) 酸中毒时, 肾小管代偿性泌  $\text{H}^+$ , 同时回吸收碳酸氢钠,  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  交换增加,  $\text{K}^+$  从尿中大量排出; (3) 患者发生 DKA 时进食差和呕吐, 导致  $\text{K}^+$  的摄入不足, 丢失过多; (4) DKA 时, 应激状态下皮质醇分泌增加, 促进排钾, 造成体内总体钾缺乏; (5) 胰岛素治疗后,  $\text{K}^+$  进入细胞, 导致血钾迅速下降。因此, 在 DKA 的液体疗法中应注意及时补钾, 以防止低钾血症的发生。

合并低血钾的 DKA 患者应该在补液的同时开

始补钾。严重低血钾(血钾  $<2.5$  mmol/L) 的患者应暂缓胰岛素治疗, 直至血钾恢复至  $>2.5$  mmol/L 再进行胰岛素治疗<sup>[410]</sup>。血钾  $\leq 5.5$  mmol/L 的 DKA 患者可在初始补液中添加含钾液体<sup>[171, 411]</sup>。初始化验为高钾的 DKA 患者应见尿补钾。如最初没有血钾数据, 在输入含钾液之前应先监测心电图(ECG), 若无高钾证据, 则尽早使用含钾液体, 使血钾维持在正常范围。

DKA 时由于渗透性利尿、胰岛素治疗等原因可导致磷进入细胞内, 引起低磷血症。起始静脉胰岛素治疗 24 h 后仍不能进食的 DKA 患者容易出现严重的低磷血症, 低磷血症的患者通常没有特异性临床表现。严重的低磷血症(血磷  $<0.32$  mmol/L) 可能引起细胞功能障碍, 出现代谢性脑病、心肌收缩力下降、呼吸衰竭、溶血等。伴有相关症状的严重低磷血症均需要治疗, 可使用磷酸钾盐替代氯化钾, 补磷期间监测血钙预防低钙血症<sup>[410]</sup>。

3. 碱性液的使用: 目前没有临床证据表明 DKA 时补充碳酸氢钠有获益。此外, 碳酸氢盐的使用可加重中枢神经系统酸中毒和组织缺氧, 加重低钾血症和改变钙离子浓度而发生危险, 还可增加血浆渗透压, 因此应该慎用。目前仅推荐在严重酸中毒(动脉血气 pH 值  $<6.9$ ), 合并心脏收缩力下降和危及生命的高钾血症时使用<sup>[410]</sup>。用法通常为 5% 碳酸氢钠 1~2 ml/kg, 稀释后缓慢静脉输入(1 h 以上), 必要时可以重复。

4. 脑水肿: 脑水肿是青少年儿童 DKA 最主要的死因<sup>[393]</sup>, 占有青少年儿童 DKA 死亡的 60%~90%, 抢救后也有 10%~25% 出现后遗症的脑损伤<sup>[410]</sup>。脑水肿常发生在开始治疗的 12 h 之内, 少数发生在治疗之前, 治疗后 24~48 h 发生者少见。

脑水肿的病因目前尚存在争议。最新研究结果显示, 脱水、大脑低灌注与 DKA 脑损伤有关, 脑水肿的严重程度与脱水及高通气有关。脑水肿潜在危险因素包括: 纠正酸中毒后持续存在的低碳酸血症、就诊时血尿素氮增高、重度 DKA、碳酸氢钠治疗、血有效渗透压下降速度过快、治疗初期(4 h) 补液量过大以及补液的第 1 小时内使用胰岛素。脑水肿发生的警示信号包括: 神经系统状态改变(头痛、易激惹、嗜睡、大小便失禁)、特异的神经系统体征(如颅神经麻痹和视盘水肿)、库欣三联征(血压升高、心率减慢及呼吸抑制, 提示颅内压升高)以及血氧饱和度下降<sup>[410]</sup>。

怀疑脑水肿时, 立即进行如下处理:



(1) 甘露醇 0.5~1.0 g/kg 静脉推注(时间 10~15 min 以上)或 3% 高渗盐水 2.0~2.5 ml/kg 静脉推注(时间 10~15 min 以上),如症状改善不明显,甘露醇 30 min 后可重复使用。

(2) 调整静脉输液速度以维持正常血压,但要避免水过多。

(3) 转入抢救室,抬高床头,必要时呼吸支持。

(4) 进行颅脑影像学检查有助于脑栓塞和脑出血的诊断,并给予相应治疗。

(5) 其他危重情况:包括处理弥漫性血管内凝血、败血症、吸入性肺炎、肺水肿、呼吸窘迫综合征、横纹肌溶解、急性肾功能衰竭和急性胰腺炎等,以减少死亡<sup>[393, 171, 410]</sup>。

#### (四) euKA

指血糖 $\leq 11$  mmol/L 情况下发生的酮症酸中毒。由于缺乏显著的高血糖,euKA 在诊断上会带来更多挑战,可能延误诊断和治疗,导致潜在的严重并发症发生和死亡。近年来 SGLT2i 的使用使得 euKA 的发生率有所增加。euKA 也可以发生在没有糖尿病的情况下,如妊娠、热卡摄入限制时、糖原贮积症、糖异生缺陷和可卡因滥用等。euKA 的治疗与高血糖性 DKA 的治疗相似,包括快速补液、持续静脉胰岛素输注、纠正电解质紊乱和使用含糖葡萄糖液体输入。严重酸中毒时可以使用碳酸氢盐,无糖尿病的患者可以不使用胰岛素,使用 SGLT2i 者需要停用<sup>[405, 410, 415]</sup>。

#### 六、预防

由于 T1DM 发生 DKA 的风险高于 T2DM,且患者中大部分为儿童或青少年,故加强对患者及家属的教育,提高对 DKA 诱因、发生风险及严重后果的认知,及时识别 DKA 的症状和体征,知晓 DKA 可能发生于任何血糖水平是预防 DKA/euKA 的有效措施。糖尿病患者应该接受如何在急性疾病时调整胰岛素剂量的教育,出现酮症症状和体征(如乏力、恶心和呕吐时)使用微量血酮测定仪进行酮体的自我监测<sup>[172, 393, 404]</sup>。妊娠妇女即使无高血糖,也有发生 euKA 的风险。伴高血糖的妊娠妇女更要加强血糖的精细管理,特别是在妊娠晚期阶段对于预防 DKA/euKA 的发生至关重要<sup>[405]</sup>。

预防与 SGLT2i 相关 DKA/euKA 的措施包括:至少在择期手术、有计划的侵袭性操作或参加高强度的体育运动前 24 h 停用 SGLT2i;在急诊手术、任何极度的应激事件或可能导致 DKA 的情况(如疾病急性期)时立即停用 SGLT2i;避免过于激进的停

用或减少胰岛素剂量;避免过量的酒精摄入和采用极低碳水化合物/生酮饮食<sup>[415]</sup>。

## 第 2 节 高渗高血糖综合征

### 一、定义

HHS 又称高血糖高渗状态,是以严重高血糖、高血浆渗透压、脱水为特征,因体内胰岛素相对缺乏所引起的急性代谢紊乱症候群。患者可有不同程度的意识障碍或昏迷,部分患者可伴酮症。

近 90% 的 HHS 发生在 T2DM 成人,7%~17% 的患者因 HHS 确诊糖尿病,其致死率约 10%~20%,比 DKA 高出 10 倍<sup>[389, 416-417]</sup>。

常见的诱因为引起血糖升高及引起脱水的因素,包括:感染、外伤、手术、脑血管意外等应激状态,使用某些治疗措施(糖皮质激素、利尿剂、甘露醇、静脉高营养、透析),水摄入不足或含糖饮料摄入过多,误输入过多葡萄糖液等<sup>[389, 416-417]</sup>。

### 二、临床表现

HHS 常见于老年人,但儿童和青少年也可能出现<sup>[417-418]</sup>。初期表现为多尿、烦渴、体重下降、食欲减退;随着脱水加重,患者逐渐出现循环功能不全及神经精神症状,表现为反应迟钝、烦躁或淡漠、嗜睡;晚期少尿、无尿、休克、昏迷。若同时出现糖尿病酮症、DKA 或乳酸性酸中毒,可出现相应临床表现。

### 三、实验室检查

血糖显著升高,一般超过 33.3 mmol/L。血浆渗透压也显著升高,有效渗透压在 320 mOsm/L 以上。血浆有效渗透压(mOsm/L)= $2 \times (\text{Na}^+ + \text{K}^+) (\text{mmol/L}) + \text{葡萄糖} (\text{mmol/L})$ 。血钠多升高,但也可正常。血钾在治疗前多在正常范围内。血尿素氮轻度升高。尿糖呈强阳性,而血酮体和尿酮阴性或为弱阳性。一般血清  $\text{HCO}_3^- \geq 18$  mmol/L 或 pH 值  $\geq 7.30$ 。

### 四、诊断

在临床上,即使无糖尿病史,若出现以下情况,需考虑有无 HHS 可能<sup>[172]</sup>,包括:(1)多饮、口渴、多尿等较前明显加重;(2)进行性意识障碍伴明显脱水;(3)在大量口服糖、静脉输入糖或应用糖皮质激素、苯妥英钠、普萘洛尔等可致血糖升高的药物时出现多尿和意识障碍;(4)在合并感染、心肌梗死、严重创伤和外科手术等应激下出现多尿;(5)水摄入不足、失水或应用利尿剂、脱水治疗及透析治疗者;(6)无其他原因可解释的中枢神经系统的症状和体征;(7)尿糖强阳性,尿比重增高;(8)血糖显著升高。



诊断依据<sup>[419]</sup>: (1) 血糖 $\geq 33.3$  mmol/L; (2) 血浆有效渗透压 $> 320$  mOsm/L; (3) 血清 $\text{HCO}_3^- \geq 18$  mmol/L 或动脉血 pH 值 $\geq 7.30$ ; (4) 尿糖呈强阳性, 而血酮体和尿酮阴性或为弱阳性; (5) 阴离子间隙 $< 12$  mmol/L。

### 五、治疗

1. 补充液体: HHS 失水比 DKA 更严重, 患者平均脱水程度约为体重的 12%~15%, 24 h 总的补液量一般应为 100~200 ml/kg。推荐生理盐水作为首选。补液速度与 DKA 相仿, 第 1 小时给予 1.0~1.5 L, 随后的补液速度需根据脱水程度、血电解质及渗透压变化及尿量等调整。治疗开始时每小时监测或计算血有效渗透压, 下降速度以每小时 3~8 mOsm/L 为宜。当补足液体而血有效渗透压不再下降或血钠升高时, 可考虑给予 0.45% 氯化钠溶液<sup>[419]</sup>。24 h 血钠下降速度应不超过 10 mmol/L<sup>[172, 420]</sup>。HHS 患者补液本身即可使血糖下降, 只是当血糖降至 16.7 mmol/L 时, 需补充 5% 葡萄糖溶液, 直到血糖得到控制<sup>[419]</sup>。

2. 胰岛素的使用: 当单纯补液后血糖仍 $> 16.7$  mmol/L 时, 开始选用小剂量短效胰岛素静脉给药。使用原则与 DKA 相仿, 按照每小时 0.1 U/kg 胰岛素持续静脉滴注, 血糖下降每小时 3.9~5.6 mmol/L。血糖下降不宜过快, 否则易诱发脑水肿。当血糖降至 16.7 mmol/L 时, 应减慢胰岛素的滴注速度至每小时 0.02~0.05 U/kg, 同时续以葡萄糖溶液静脉滴注, 并不断调整胰岛素用量和葡萄糖浓度, 使血糖维持在 13.9~16.7 mmol/L, 直至 HHS 高血糖危象的表现消失<sup>[419]</sup>。

3. 补钾: 只要血钾 $\leq 5.5$  mmol/L, 尿量在 40 ml/h 以上, 治疗早期即可开始补充氯化钾, 补钾原则与 DKA 相同<sup>[410]</sup>。

4. 连续性肾脏替代治疗 (CRRT): 早期给予 CRRT, 有可能减少并发症的出现, 减少住院时间, 降低患者病死率<sup>[421]</sup>。

5. 并发症诊治: 本症病情危重, 并发症多, 需早期诊断, 对症治疗, 并加强护理。

### 六、预防

基本原则同 DKA 的预防, 尤其需要注意的是对于有可疑临床表现的患者, 应注意对血浆渗透压的监测, 有利于本病的早期诊断和治疗。

## 第十四章 慢性并发症

### 要点提示:

1. 推荐病程 3~5 年的儿童 1 型糖尿病 (T1DM) 患者, 在年龄 10 岁或青春期开始后 (以较早者为准) 进行微血管并发症初次筛查; 成人 T1DM 患者在病程 5 年时, 仅糖尿病视网膜病变 (DR) 建议在病程 5 年内, 进行微血管并发症的初次筛查 (B)
2. DR 的患者出现任何程度的黄斑水肿, 严重的非增殖性糖尿病视网膜病变 (NPDR) 或增殖性糖尿病视网膜病变 (PDR) 应请有经验的眼科医师进行处置 (A)
3. 良好的控制血糖、血压、血脂及改善微循环是控制 T1DM 慢性并发症的主要有效措施 (A)
4. 强化降糖对大血管病变有积极效果 (A)
5. 阿司匹林可降低糖尿病患者心血管意外发生率, 可用于高危人群的一级预防和有症状患者的二级预防 (A)

### 第 1 节 血管并发症的危险因素及治疗策略

包括 1 型糖尿病 (T1DM) 在内的糖尿病的慢性并发症可累及多个系统, 其发病机制极其复杂, 可能与遗传易感性、胰岛素抵抗、糖基化终产物、脂质代谢紊乱、高血糖及氧化应激等多方面因素有关。慢性并发症主要包括大血管和微血管病变。大血管病变主要侵犯主动脉、冠状动脉、脑动脉、肾动脉和肢体外周动脉等, 可表现为大动脉的粥样硬化, 引起冠心病、脑血管病变、肾动脉硬化及肢体动脉硬化等; 微血管病变是糖尿病的特异并发症, 主要表现在视网膜、肾脏、神经和心肌组织, 尤以糖尿病视网膜病变 (DR) 和糖尿病肾脏病 (DKD) 最为常见。

#### 一、危险因素和筛查

糖尿病是所有血管并发症的独立危险因素, T1DM 亦不例外<sup>[422]</sup>。相较于 2 型糖尿病 (T2DM), T1DM 合并高血压、血脂紊乱、肥胖等血管并发症的重要危险因素的比例虽然略低, 但亦不少见, 且近年该比例有逐步上升趋势<sup>[423]</sup>。

#### (一) 血压

T1DM 患者中高血压的患病率高于一般人群, 且随年龄、病程增加而升高<sup>[424]</sup>。据不同地域的流

行病学调查数据显示,儿童青少年 T1DM 的高血压患病率约为 4%~16%<sup>[425]</sup>,成人的患病率约为 30%~43%<sup>[426]</sup>。糖尿病控制与并发症研究/糖尿病干预及并发症流行病学(DCCT/EDIC)研究中,T1DM 患者随访 30 年时的高血压患病率达 60% 以上<sup>[184]</sup>。然而,T1DM 患者的高血压知晓率、诊断率及治疗达标率都普遍较低<sup>[424-425]</sup>。因此,需要规范对 T1DM 患者的血压监测与管理,早期诊断、早期干预,生活方式控制不理想时应该及时起始药物治疗,以降低糖尿病并发症风险。

1. 儿童青少年 T1DM:由于儿童和青少年处于生长发育阶段,诊断儿童、青少年高血压需根据年龄、性别和身高等因素综合考虑。儿童高血压的诊断标准仍在不断修订中,国内外存在差异,本指南采用《中国高血压防治指南(2018 年修订版)》<sup>[427]</sup>推荐的诊治标准。≥3 岁患儿每次随访时均应测量血压。儿童及青少年高血压的诊断根据 3 次非同日的血压水平,收缩压和(或)舒张压均≥ $P_{95}$ 时诊断为高血压,具体参照《中国 3~17 岁儿童年龄、性别和身高对应的血压参照表》<sup>[428]</sup>。

2. 成人 T1DM:每次临床随访时均应测量血压。非同日 3 次诊室血压,收缩压≥140 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)和(或)舒张压≥90 mmHg 可诊断高血压。确诊后需进一步进行血压分级,并根据心血管危险因素、靶器官损害、伴发临床疾病进行心血管风险分层评估。

## (二)血脂

T1DM 患者易合并脂代谢紊乱,表现为总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、甘油三酯(TG)升高,或高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)降低。血糖是影响脂代谢的重要因素之一,血糖控制不佳的 T1DM 患者中,脂代谢紊乱比例可达 62%~89%,其中,儿童及年轻患者 LDL-C 升高的比例达 26%~54%<sup>[429]</sup>。DCCT/EDIC 与糖尿病并发症流行病学研究均证实,LDL-C 升高是 T1DM 患者心血管疾病(CVD)和主要心血管不良事件的重要危险因素<sup>[430]</sup>。瑞典国家糖尿病注册数据显示,LDL-C 每增加 1 mmol/L,T1DM 的 CVD 事件和死亡风险增加 35%~50%<sup>[431]</sup>。T1DM 发病年龄早,在儿童和青少年期即可出现心血管系统的亚临床损害,故需要定期筛查评估脂代谢,及时予以血脂管理与干预治疗。

1. 儿童青少年 T1DM:尽管儿童青少年期一般不发生 CVD,但动脉硬化可起始于儿童期,有研究显示,T1DM 患儿存在颈动脉内膜中层厚度及血管

硬度增加等亚临床血管损伤<sup>[431]</sup>。考虑到小儿的血脂异常有可能延续至成年,从而导致 CVD 的发生,因此,儿童青少年 T1DM 患者应定期检查血脂,必要时干预治疗。≥2 岁患儿首次确诊 T1DM 且血糖控制稳定后即应进行血脂检查。如初次检查 LDL-C<2.6 mmol/L,可在 9~11 岁时进行复查;如果 LDL-C 仍<2.6 mmol/L,应每 3 年复查血脂。

2. 成人 T1DM:国内外对于成人 T1DM 患者的血脂筛查时间及频次尚不统一。2017 年美国《AACE/ACE 血脂异常管理与动脉粥样硬化疾病预防指南》建议,成年 T1DM 患者应每年进行血脂筛查<sup>[432]</sup>。2021 年《美国糖尿病医学诊疗标准》建议,成人 T1DM 患者在糖尿病确诊时即应进行血脂筛查评估,40 岁以下的成人患者至少每 5 年复查 1 次,但青年起病的长病程 T1DM 患者应增加血脂检查的频次<sup>[433]</sup>。我国的《中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)》中将 40 岁以上的糖尿病患者列为动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)的高危人群,应每 3~6 个月测定 1 次血脂<sup>[434]</sup>。

综合上述国内外指南建议,本指南推荐,40 岁以下的成人初发 T1DM 患者在首诊及其后至少每 5 年进行血脂检查;儿童青少年期起病或 40 岁以上的成人 T1DM 患者应至少每年检测血脂。

## (三)肥胖和胰岛素抵抗

近年来,T1DM 患者合并超重或肥胖的比例显著增加,这与全球肥胖的流行病学趋势一致;另一方面亦可能与患者长期胰岛素强化治疗致胰岛素抵抗和低血糖所致碳水化合物摄入增多有关。国外多项基于青少年 T1DM 登记的研究结果显示,平均病程 5~7 年的患者出现超重或肥胖的比例达 30% 以上<sup>[272, 435]</sup>。在非糖尿病人群中,肥胖是 CVD 的独立危险因素,但肥胖对 T1DM 患者 CVD 风险的影响尚未明确。1 型糖尿病冠状动脉钙化(CACT1)研究表明,肥胖是 CACT1 发生与进展的危险因素,且独立于其他代谢指标异常的影响<sup>[436]</sup>。血糖控制不佳的肥胖青少年 T1DM 患者更容易伴发高血压、血脂异常等多种 CVD 风险因素,动脉硬化的发生风险亦显著增高<sup>[437]</sup>。因此,肥胖可能与其他风险因素共同加剧 CVD 的发生风险。

T1DM 患者亦存在胰岛素抵抗,肥胖 T1DM 患者的胰岛素抵抗更为显著<sup>[438]</sup>。有证据表明,胰岛素抵抗与 CACT1 严重程度及心脏功能异常相关,是 CVD 事件的预测因子<sup>[439]</sup>。此外,长期的胰岛素强化治疗可导致 T1DM 患者的高胰岛素血症<sup>[440]</sup>,医



源性高胰岛素血症在驱动 T1DM 胰岛素抵抗中占主导地位<sup>[441]</sup>。EDIC 研究中发现,从第 14 年开始,较高的胰岛素剂量与一些传统 CVD 危险因素和 CVD 事件的恶化趋势密切相关。在危险因素中,男性体重指数(BMI)、脉率、TG 和 HDL-C 与胰岛素剂量的相关性最强。然而,在对已知危险因素进行调整后则未观察到胰岛素剂量与心血管结局之间的相关性<sup>[442]</sup>。

## 二、治疗策略

中国近年 T1DM 发病呈低龄化趋势,而儿童期 T1DM 发病越早,慢性并发症导致的死亡风险越大。血管并发症是 T1DM 患者的主要致死致残因素。对血管并发症的共同危险因素,如高血糖、血脂异常、高血压和不良的生活方式进行干预后,可降低 T1DM 患者死亡的相对风险。因此,T1DM 患者血管并发症的基础治疗策略包括生活方式调整,体重控制,高血糖、高血压和血脂紊乱的调控等,将已知风险因素控制达标以降低致死致残风险。

### (一)一般治疗

1. 生活方式调整:随着肥胖、超重、高血压、高血脂及静坐等不良生活方式的流行,T1DM 合并其他代谢紊乱的比例逐年增加。生活方式的调整与改善也应成为 T1DM 治疗的重要部分。休息对于维持能量平衡和保持身体健康至关重要。每晚 6~9 小时的睡眠可减少心血管代谢危险因素,缺乏睡眠会加重胰岛素抵抗、高血压、高血糖、血脂异常的情况,并增加炎症细胞因子的释放。建议所有的患者每晚保证 7 h 睡眠时间,特别是对于血压处于正常高值的患儿,应避免持续性精神紧张状态,并保证充足的睡眠<sup>[427]</sup>。

吸烟通过影响血糖、血脂和促进内皮功能障碍增加 T1DM 患者 CVD 风险<sup>[443]</sup>。成人及青少年 T1DM 均应严禁吸烟,对于吸烟者应尽早戒烟。暴露于吸烟环境的 T1DM 青少年 CVD 和临床危险因素的发生频率均高于不吸烟的青少年<sup>[444]</sup>。二手烟暴露同样会增加冠心病、卒中等心血管病风险。因此,T1DM 儿童青少年应避免接触二手烟。

2. 医学营养治疗:应维持合理体重,超重/肥胖者要减重,消瘦者要适当增重以恢复理想体重(具体参见第八章医学营养治疗)。改善生活方式是治疗的基础措施,尤其对于儿童患者,饮食治疗可能是最佳选择。饮食治疗的原则是在满足每日必需营养需要的基础上控制总能量、合理选择各营养要

素构成比例,强调减少饱和脂肪酸、总脂肪及胆固醇的摄入。我国成人及儿童患者的饮食治疗可分别参照《中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)》<sup>[434]</sup>及《儿童青少年血脂异常防治专家共识》<sup>[445]</sup>。

3. 运动治疗:对于 T1DM 患者应关注体重变化。超重/肥胖患者应调整生活方式以减少过度的体重增加。T1DM 的减重治疗以生活方式干预为主,包括医学营养治疗和运动治疗;儿童青少年患者需强调培养良好的生活习惯以达到控制体重的目的。对于超重/肥胖者,应至少减重 5%~10%。这些患者须充分接受相关教育,以减少减重过程中的低血糖风险。体育运动不仅有助于控制体重,还有助于控制血糖、血脂和血压,糖尿病患者需要将有氧运动和力量运动结合起来进行。T1DM 患者每周应进行 150 min 以上的中等强度运动(具体参见第九章运动治疗)。

### (二)血糖控制

1. 改善高血糖:T1DM 患者长期高血糖可引起蛋白质不可逆的非酶糖化、细胞氧化还原电位改变、氧化应激和炎症反应增加、内皮功能障碍和高凝状态,导致血管异常。糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)是评估血糖控制的“金标准”,也是仅次于年龄的 CVD 发生的危险因素。HbA<sub>1c</sub> 每增加 1%,T1DM 患者 CVD 的死亡率会相应增加 52%。DCCT/EDIC 研究 30 年数据显示,与常规治疗相比,早期以接近正常血糖为目标的强化治疗可将 CVD 的风险降低 42%,主要心血管不良事件(非致命性心肌梗死、卒中或 CVD 死亡)的风险可降低 57%<sup>[430]</sup>。DCCT/EDIC 研究结果同时显示,随访 30 年 T1DM 患者微血管并发症的发生率与血糖水平呈正相关,HbA<sub>1c</sub> 水平越低,微血管并发症发生率越低。强化血糖控制可使视网膜病变发生率降低 76%,肾病发生率降低 50%,神经病变发生率降低 60%。在后期 17 年间的 EDIC 研究中,该风险的降低仍得到维持<sup>[174]</sup>。

2. 防治低血糖:T1DM 患者是低血糖高发人群,低血糖可导致 QT 间期延长,引起 T1DM 患者急性心律失常,也可导致血小板功能异常、纤溶系统激活,引起内皮功能障碍,增加 CVD 风险。低血糖不仅与亚临床 CVD 事件相关,还对 CVD 风险有累积效应,且既往有严重低血糖病史的 T1DM 患者发生心血管事件后死亡风险亦增加。

3. 减少血糖波动:血糖变异性是一种新的血管

并发症发生的危险因素,血糖波动可能更容易导致糖尿病并发症的发生。长期血糖波动已被证实与 T1DM 患者的视网膜病变<sup>[446-448]</sup>、肾脏病变<sup>[448-449]</sup>和神经病变<sup>[449-450]</sup>相关。近年持续葡萄糖监测(CGM)技术使得测量日间和日内血糖变异性成为可能。短期血糖波动除直接增加低血糖的发生频率外<sup>[451]</sup>,仍可能参与 T1DM 患者糖尿病微血管和大血管并发症的发生发展<sup>[452-458]</sup>。葡萄糖在目标范围内时间(TIR)超过 70% 将有助于降低 T1DM 血管并发症的患病率和死亡率。TIR 越小,DR 和微量白蛋白尿发生率越高。TIR 每降低 10%,DR 发生或进展的风险增加 64%,微量白蛋白尿发生或进展的风险增加 40%<sup>[162]</sup>。

具体血糖控制目标值参见第五章血糖控制目标。

### (三) 血压控制

1. 儿童青少年 T1DM 的高血压治疗:儿童及青少年 T1DM 患者的高血压治疗目标是将血压控制在同年龄、性别和身高人群血压的  $P_{90}$  以下<sup>[427]</sup>,以减少对靶器官的损害,降低成年后高血压及远期 CVD 发病风险<sup>[459]</sup>。对于正常高值血压的患儿,应给予生活方式干预,包括控制体重、控制膳食盐和调整膳食结构、适当增加锻炼、避免持续性精神紧张状态和保证足够睡眠时间。经生活方式干预 3~6 个月,如血压仍未达标,应联合降压药物治疗。降压药物从小剂量、单一用药开始,每 2~4 周根据血压水平逐步增加药物剂量直至血压达标。如单一药物已达最高耐受剂量或血压控制仍未达标,需联合用药<sup>[459]</sup>。

儿童青少年 T1DM 患者的降压药物选择尚缺乏以心血管事件为终点的循证依据。有研究结果提示,血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)及血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)可改善血管内皮功能,对 DKD 及 DR 有潜在获益<sup>[460]</sup>。因此,目前国际上均推荐 T1DM 患儿首选 ACEI 或 ARB 类降压药物<sup>[61, 461]</sup>;单药控制不佳时,可联合长效钙通道阻滞剂或噻嗪类利尿剂。

目前,我国经国家食品药品监督管理总局(CFDA)批准的儿童降压品种有限,包括:(1)ACEI/ARB 类降压药:仅卡托普利和氯沙坦获批,亦是经常使用的儿童降压药;(2)利尿剂:获批的包括氨苯蝶啶、氯噻酮、氢氯噻嗪、呋塞米;(3)二氢吡啶类钙通道阻滞剂:仅氨氯地平获批;(4)肾上腺素能受体阻滞剂:获批的包括普萘洛尔、阿替洛

尔及哌唑嗪。

2. 成人 T1DM 的高血压治疗:成人 T1DM 患者的血压水平  $>120/80$  mmHg 即采取生活方式干预,血压  $\geq 140/90$  mmHg 可开始降压药物治疗。目前尚无高质量数据来指导 T1DM 的血压目标,但其他人群的随机对照试验(RCT)已证明,将血压降至  $<140/90$  mmHg 可减少心血管事件和微血管并发症的发生率<sup>[427]</sup>。血压控制目标应个体化,但  $<140/90$  mmHg 的目标适用于 CVD 风险较低的人群(10 年风险  $<15\%$ )。对于 CVD 风险较高或有微血管并发症迹象(尤其是肾病)的患者,建议将目标值降低至  $<130/80$  mmHg。而老年或伴严重 CVD 的 T1DM 患者,宜采取更宽松的降压目标值  $140/90$  mmHg<sup>[462]</sup>。

对于血压  $\geq 140/90$  mmHg 的患者,应在生活方式干预基础上考虑降压药物治疗<sup>[427]</sup>。降压药物中,首选 ACEI 或 ARB 类药物<sup>[463]</sup>;如需联合用药,应以 ACEI 或 ARB 为基础,联合二氢吡啶类钙通道阻滞剂、小剂量利尿剂或选择性  $\beta$  受体阻滞剂。合并高尿酸血症的患者慎用利尿剂;反复低血糖发作者,慎用  $\beta$  受体阻滞剂,以免掩盖低血糖症状。此外,育龄期患者需告知 ACEI/ARB 制剂对胎儿的潜在危害,建议服药期间采取必要的避孕措施。由于糖尿病患者易存在夜间血压升高,可在 24 h 动态血压评估的基础上指导及调整药物使用,必要时可考虑睡前服药;优选长效制剂有效平稳控制 24 h 血压(包括夜间血压与晨峰血压),以减少血压昼夜波动,预防心脑血管病事件发生。

### (四) 血脂控制

1. 儿童青少年 T1DM 的调脂治疗:儿童青少年 T1DM 患者的理想降脂目标为 LDL-C  $<2.6$  mmol/L<sup>[464]</sup>。参考我国《儿童青少年血脂异常防治专家共识》<sup>[444]</sup>及国外儿童青少年 T1DM 诊治指南<sup>[464]</sup>,推荐  $\geq 10$  岁的 T1DM 患儿经生活方式干预 6~12 月,LDL-C 水平仍  $\geq 4.1$  mmol/L,同时存在  $\geq 1$  个 CVD 危险因素(包括 ASCVD 家族史、高血压、肥胖、慢性肾脏病(CKD)  $\geq 3$  期、吸烟),可考虑加用他汀类药物。治疗应从最低剂量开始,定期复查、监测肝功能及肌酸激酶,逐渐加量至耐受剂量。

2. 成人 T1DM 的调脂治疗:研究显示,在无 CVD 病史的 T1DM 患者中,降脂治疗可使 CVD 和死亡的风险降低。美国糖尿病学会(ADA)建议对合并高危因素的 T1DM 患者采取与 2 型糖尿病(T2DM)患者相似的他汀类药物治疗策略。成人 T1DM 患者依据



ASCVD 危险高低将 LDL-C 降至目标值。成人 T1DM 且已发生 CVD 者, 应予他汀类药物降脂治疗, 控制 LDL-C < 1.8 mmol/L。对于 ≥40 岁、无 CVD 病史的 T1DM 患者, 如伴有其他 CVD 危险因素, 应予他汀类药物进行一级预防治疗, 控制 LDL-C < 2.6 mmol/L<sup>[465]</sup>。<40 岁的成人 T1DM 患者是否起始他汀类药物的一级预防治疗, 应综合病情、权衡风险与获益后酌情使用<sup>[465]</sup>。对于年龄在 20~39 岁的患者, 有额外的 ASCVD 危险因素, 或估计 10 年心血管风险超过 10% 时也应考虑使用中等强度他汀治疗。

除他汀类药物外, 新型降胆固醇药物如依折麦布、前蛋白转化酶枯草溶菌素 9/kexin9 型 (PCSK9) 抑制剂在糖尿病患者中的应用亦逐渐受到关注。有研究显示, 依折麦布或 PCSK9 抑制剂均可显著降低 T1DM 患者的 LDL-C 水平, 然而其对 CVD 防治的获益仍有待进一步研究明确<sup>[466]</sup>。除积极干预胆固醇外, 还需关注其他血脂异常。TG 亦是 T1DM 患者 CVD 的独立危险因素。当血清 TG ≥ 1.7 mmol/L, 首先应积极控制血糖及进行生活方式干预; 对于严重高 TG 血症患者 (空腹 TG ≥ 5.7 mmol/L), 为避免发生急性胰腺炎, 则需考虑使用贝特类或烟酸等降低 TG 的药物。

#### (五) 体重管理

对于 T1DM 患者应关注体重变化, 严重超重或肥胖患者应调整生活方式以减少过度的体重增加。儿童期 BMI ≥ 同年龄与性别参考人群的  $P_{95}$  为肥胖,  $P_{85} \leq \text{BMI} < P_{95}$  定义为超重。成人 BMI ≥ 28 kg/m<sup>2</sup> 为肥胖, 24 kg/m<sup>2</sup> ≤ BMI < 28 kg/m<sup>2</sup> 定义为超重。T1DM 的减重治疗以生活方式干预为主, 包括医学营养治疗和运动治疗 (详见第八章和第九章); 儿童青少年患者需强调培养良好的生活习惯以达到控制体重的目的。这些患者必须充分接受关于血糖监测、胰岛素剂量调整、饮食、运动等方面的教育, 以降低在控制体重过程中的低血糖风险。减重药物或兼具减重效应的降糖药物在 T1DM 患者中的应用仍缺乏依据。

#### (六) 抗血小板治疗

阿司匹林对心血管事件二级预防的有效性已被证实, 可显著降低 ASCVD 患者的 CVD 发病和死亡风险。对于合并 ASCVD 的 T1DM 患者需应用阿司匹林 (75~150 mg/d) 作为二级预防, 同时注意评估出血风险。氯吡格雷可作为阿司匹林过敏时的替代药物。不推荐 21 岁以下 T1DM 患者应用阿司匹林; 对于 50 岁以下且不合并其他风险因素的

T1DM 患者, 不推荐应用阿司匹林, 因其有限获益可能会被出血风险抵消。对于 ≥50 岁且合并至少 1 项 CVD 风险因素的 T1DM 患者, 应权衡获益与出血风险, 并与患者充分沟通后具体判断<sup>[465]</sup>。T1DM 会增加子痫前期的风险, 建议有高危因素的患者, 在妊娠 12~16 周, 开始服用低剂量阿司匹林 (60~150 mg/d), 以降低子痫前期的风险<sup>[467-468]</sup>。

儿童青少年及成人 T1DM 血管并发症主要危险因素的筛查、控制目标和治疗参照表 27。

## 第 2 节 糖尿病视网膜病变

### 一、概述及流行病学

DR 是糖尿病微血管病变中的严重并发症之一, 目前已成为成年人致盲的主要原因。相较于 T2DM, T1DM 患者 DR 的发生率更高<sup>[469]</sup>。欧美人群 35.7%~56.3% 的 T1DM 患有 DR, 其中非增殖性糖尿病视网膜病变 (NPDR) 占 22.44%~25.3%, 增殖性糖尿病视网膜病变 (PDR) 占 1.59%~10.4%, 糖尿病性黄斑水肿 (DME) 占 1.4%~4.2%<sup>[469]</sup>。T1DM 患者病程 5 年内 DR 发生率为 49%~67.1%, DME 的 25 年累积发病率为 29%<sup>[469-470]</sup>。目前尚缺乏国人 T1DM 并发症的大型流行病学调查研究。综合各地区流行病学调查研究结果, 我国总体糖尿病人群中 DR 患病率为 18.0%~24.7%<sup>[471-472]</sup>。大部分 T1DM 患者最终都会合并 NPDR, 而少数患者会并发危及视力的 PDR 或 DME。临床工作中, 内分泌科医师需在有经验的眼科医师配合下, 积极筛查和诊治 DR, 并告知患者定期在眼科检查。

### 二、诊断分级

目前临床工作中, 应用较多的是 2002 年悉尼国际眼科会议制定的 DR 分级标准 (表 28) 和 DME 分级标准 (表 29)<sup>[419]</sup>。DR 依据散瞳下眼底检查可观察到的指标来分级。对视网膜增厚程度须行三维检查, 在散瞳下裂隙灯活体显微镜检查或行眼底立体照相。

### 三、筛查及随访

1. 筛查: 推荐病程 3~5 年的 T1DM 患者, 在年龄 10 岁或青春期开始后 (以较早者为准) 进行 DR 初次筛查; 成人 T1DM 患者在病程 5 年内需行 DR 初次筛查<sup>[61, 473]</sup>。首次筛查后, 建议每年复查 1 次。如果多次年度眼科检查没有出现 DR 的证据, 且血糖控制较好, 可以每 2~4 年筛查 1 次<sup>[474]</sup>。一旦出现 DR, 应至少每年复查 1 次。如果 DR 正在进展或已经威



**表 27** 儿童青少年及成人 T1DM 血管并发症主要危险因素筛查、控制目标和治疗

主要危险因素	筛查	
	儿童青少年	成人
血压	(1) ≥3 岁的 T1DM 儿童青少年每年测量血压;测量血压时选择合适尺寸的袖带, ≥12 岁儿童大多可使用成人袖带(C) (2) 儿童青少年高血压的诊断根据 3 次非同日的血压水平, 3 次收缩压和(或)舒张压均 ≥P <sub>95</sub> 时诊断为高血压(C)	成人糖尿病患者每次临床随访时均应测量血压。非同日 3 次测量诊室血压, 收缩压 ≥140 mmHg 和(或)舒张压 ≥90 mmHg 诊断高血压(A)
血脂	≥2 岁的儿童青少年首次确诊 T1DM 且血糖控制稳定后即应进行血脂检查。如初次检查 LDL-C < 2.6 mmol/L, 可在 9~11 岁时进行后续复查, 如果 LDL-C 仍 < 2.6 mmol/L, 应每 3 年复查血脂(C)	<40 岁成人初发 T1DM 患者在首诊及其后至少每 5 年进行血脂检查, 儿童青少年期起病或 ≥40 岁成人 T1DM 患者应至少每年检测血脂(C)
主要危险因素	控制目标	
	儿童青少年	成人
血压	血压控制在同年龄、性别和身高人群血压的 P <sub>90</sub> 以下(C)	(1) 血压控制目标应个体化。<140/90 mmHg 的目标适用于 CVD 风险较低的人群(10 年风险 < 15%)。CVD 风险较高或有微血管并发症迹象(尤其是肾病)的患者, 建议将目标值降低至 <130/80 mmHg(B) (2) 老年或伴严重 CVD 的 T1DM 患者, 宜采取更宽松的降压目标值 140/90 mmHg(B)
血脂	LDL-C < 2.6 mmol/L(B)	依据 ASCVD 危险高低将 LDL-C 降至目标值(B)
主要危险因素	治疗	
	儿童青少年	成人
血压	血压 ≥P <sub>90</sub> 或 120/80 mmHg, 即采取生活方式干预, 3~6 个月没有控制到目标血压, 应该考虑药物治疗。确诊高血压的患儿, 应在生活方式干预的同时起始药物治疗(C)	(1) 血压 >120/80 mmHg 即采取生活方式干预, 血压 ≥140/90 mmHg 可开始降压药物治疗(A) (2) 首选 ACEI 或 ARB 类药物, 如需联合用药, 应以 ACEI 或 ARB 为基础(B)
血脂	在满足每日必需营养需要的基础上控制总能量, 合理膳食营养要素构成比例, 适当锻炼, 控制体重。临床首选他汀类调脂药物。≥10 岁的儿童青少年经生活方式干预 6~12 个月, LDL-C 水平仍 >4.1 mmol/L, 同时存在 ≥1 个 ASCVD 危险因素, 可考虑加用他汀类药物(C)	饮食治疗和改善生活方式是血脂异常治疗的基础措施。已发生 CVD 者, 应予他汀类药物降脂治疗, 控制 LDL-C < 1.8 mmol/L。对于 ≥40 岁、无 CVD 病史的 T1DM 患者, 如伴有其他 CVD 危险因素, 应予他汀类药物一级预防治疗, 控制 LDL-C < 2.6 mmol/L(C)

注: T1DM 为 1 型糖尿病; LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇; ASCVD 为动脉粥样硬化性心血管疾病; CVD 为心血管疾病; ACEI 为血管紧张素转化酶抑制剂; ARB 为血管紧张素 II 受体拮抗剂。1 mmHg = 0.133 kPa

**表 28** DR 的国际临床分级标准

病变严重程度	散瞳眼底检查所见
无明显 DR	无异常
NPDR	
轻度	仅有微动脉瘤
中度	微动脉瘤, 存在轻于重度 NPDR 的表现
重度	出现下列任何 1 种改变, 但无 PDR 表现: (1) 任一象限中有多于 20 处视网膜内出血; (2) 在 2 个以上象限有静脉串珠样改变; (3) 在 1 个以上象限有显著的视网膜内微血管异常
PDR	出现以下 1 种或多种改变: 新生血管形成、玻璃体积血或视网膜前出血

注: DR 为糖尿病视网膜病变; NPDR 为非增殖性糖尿病视网膜病变; PDR 为增殖性糖尿病视网膜病变

**表 29** DME 的分级

病变严重程度	眼底检查所见
无明显 DME	后极部无明显视网膜增厚或硬性渗出
有明显 DME	后极部有明显视网膜增厚或硬性渗出
轻度	后极部存在部分视网膜增厚或硬性渗出, 但远离黄斑中心
中度	视网膜增厚或硬性渗出接近黄斑但未涉及黄斑中心
重度	视网膜增厚或硬性渗出涉及黄斑中心

注: DME 为糖尿病性黄斑水肿

视力, 则需要检查的更频繁<sup>[475-478]</sup>。妊娠和准备怀孕的妇女均应向眼科医师或专业人士咨询 DR 进展风险。建议孕期每 3 个月及产后 1 年均行 DR 的评估<sup>[479-480]</sup>。上述情况若伴有 DR 的危险因素, 随访间隔时间需缩短, 若发现已合并 DR 者, 则按 DR 的要求进行眼科检查, 且同时需告知患者和其监护人患儿应避免剧烈运动, 否则容易引起眼底出血, 加重视网膜病变。

2. 随诊: (1) 常规指标: 如血糖(含 HbA<sub>1c</sub>)、血脂、血压、体重、肾功能、糖尿病病程及用药史等; (2) 眼部指标: 如视力、眼压、房角、眼底等。

#### 四、治疗

1. 基本治疗策略: 参照本章第 1 节血管并发症的危险因素及治疗策略。

2. 眼病特殊治疗: (1) 改善视网膜微循环治疗: 常用药物如羟苯磺酸钙、胰激肽原酶、递法明、己酮可可碱、前列腺素 E、小剂量阿司匹林等抗凝、促纤溶及抗血小板聚集药物等。(2) 眼部局部治疗: 包括激光光凝治疗、玻璃体内注射抗血管内皮生长因子(VEGF)、冷凝治疗、玻璃体切割等。较其他疗法,

激光治疗和玻璃体内注射抗 VEGF 药物(雷尼珠单抗、阿福利西普、贝伐珠单抗)是治疗 DR 更有效的治疗方法,可以降低 DR 失明率。DME 采用抗 VEGF 治疗效果优于激光治疗,但儿童资料缺乏<sup>[171]</sup>。对于持续性玻璃体出血、牵引性视网膜脱离或广泛纤维化的患者,可考虑手术治疗(如玻璃体切除术)<sup>[481]</sup>。具体参照眼科医师的建议。

基于 DR 国际临床分级的治疗原则建议见表 30。

表 30 基于 DR 国际临床分级的治疗原则建议

眼病分级	治疗原则建议
无明显 DR	优化内科治疗,控制高血糖、高血压和高血脂
NPDR	
轻度	优化内科治疗,控制高血糖、高血压和高血脂
中度	眼科就诊;优化内科治疗,控制高血糖、高血压和高血脂
重度	考虑行散在或全视网膜光凝;优化内科治疗,控制高血糖、高血压和高血脂
PDR	强烈考虑在出现玻璃体出血和视盘新生血管之前进行播散或广泛视网膜光凝。玻璃体内注射抗 VEGF 药物(雷尼珠单抗、阿福利西普、贝伐珠单抗) <sup>[482]</sup> 。优化内科治疗,控制高血糖、高血压和高血脂

注:DR 为糖尿病视网膜病变;NPDR 为非增殖性糖尿病视网膜病变;PDR 为增殖性糖尿病视网膜病变

妊娠期患者视网膜病变的治疗与非妊娠期患者大体相同。如果需要,激光治疗和玻璃体手术均可在妊娠期安全进行,具体需转诊眼科医师<sup>[483]</sup>。

### 第 3 节 糖尿病肾脏病

#### 一、概述及流行病学

DKD 是指由糖尿病所致的 CKD,现已成为 CKD 和终末期肾病(ESRD)的主要原因。T1DM 中 DKD 患病率约 50%,甚至可能超过 70%<sup>[484]</sup>。DKD 早期常表现为无症状而仅有微量白蛋白尿,T1DM 患者的微量白蛋白尿和蛋白尿的年发病率约为 2%~3%,随着病程进展可出现大量白蛋白尿并伴有肾小球滤过率(GFR)降低、血肌酐进行性升高及血压增高等症状,最终发展为 ESRD,需要透析或肾移植治疗。ESRD 的年发病率为 0.04%~1.8%,是 T1DM 患者死亡的主要原因<sup>[475, 485]</sup>。同时,T1DM 患者的肾脏疾病与发生 CVD 和死亡的风险增加密切相关<sup>[486]</sup>。因此,在早期筛查并采取积极的干预措施,能够有效延缓病情进展,改善预后。

#### 二、筛查

DKD 在青春期前的儿童和病程只有 1~2 年的

儿童中很少有报道,T1DM 患者一般病程超过 5 年才会发生 DKD<sup>[487]</sup>。由于我国儿童糖尿病患者并发症发生相对较早,因此推荐病程 3~5 年的 T1DM 患者,在年龄 10 岁或青春期开始后(以较早者为准)应进行尿白蛋白初次筛查;成人 T1DM 患者在病程 5 年时,进行尿白蛋白、GFR 初次筛查,以后每年都应应对尿白蛋白和 GFR 进行评估<sup>[61, 473]</sup>。

#### 三、诊断

糖尿病患者其病史与尿蛋白、肾功能变化存在因果关系,并排除其他原发性、继发性肾小球疾病与系统性疾病,符合以下情况之一者,可临床诊断 DKD<sup>[488]</sup>。

1. 随机尿白蛋白/肌酐比值(UACR)≥30 mg/g 或尿白蛋白排泄率(UAER)≥30 mg/24 h,且在 3~6 个月内重复检查 UACR 或 UAER,3 次中有 2 次达到或超过临界值;排除感染等其他干扰因素。

2. 估算的肾小球滤过率(eGFR) < 60 ml·min<sup>-1</sup>·(1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>达 3 个月以上。

3. 肾活检符合 DKD 的病理改变。

DKD 的诊断通常是基于存在蛋白尿和(或) eGFR 降低,而没有其他原因导致的肾损害<sup>[489]</sup>。T1DM 患者 DKD 的诊断仍以病理检查为金标准,临床表现并非诊断的必备条件。诊断 DKD 时需排除非糖尿病肾病,如不伴视网膜病变、尿沉渣活跃(含红细胞、白细胞或细胞管型)、顽固性高血压、蛋白尿进展快、血尿、eGFR 快速降低和存在全身性疾病等特点的肾病。难以鉴别时,应转诊至肾病专科,可考虑行肾脏穿刺病理检查明确诊断,但不推荐常规行肾脏穿刺活检。

DKD 诊断确定后,应根据 eGFR 进一步判断 CKD 严重程度。改善全球肾脏病结局工作组(KDIGO)建议,联合 CKD 分期和白蛋白尿分期评估 DKD 的进展风险及复查频率(表 31)<sup>[419, 490]</sup>。

#### 四、治疗

治疗要点包括:生活方式的改变、控制血糖、血压、蛋白尿,纠正血脂紊乱、必要时进行透析和肾移植治疗等。基本治疗策略参照本章第 1 节血管并发症的危险因素及治疗策略。还需针对 DKD 进行特殊治疗。

1. 生活方式的改变:对于非透析 DKD 患者,膳食蛋白质的摄入量约每日 0.8 g/kg;对于透析患者,可予以稍高水平的膳食蛋白质摄入<sup>[491-492]</sup>。此外,对于 eGFR 降低的患者,尿钠和尿钾的排泄可能会受损,饮食上适当限制膳食钠(<2.3 g/d,约相当于

表 31 按 eGFR 和 UACR 分类的 CKD 进展风险及就诊频率

CKD 分期	肾脏损害程度	eGFR [ml·min <sup>-1</sup> ·(1.73 m <sup>2</sup> ) <sup>-1</sup> ]	白蛋白尿分期		
			A1(UACR<30 mg/g)	A2(UACR 为 30~300 mg/g)	A3(UACR>300 mg/g)
1 期(G1)	肾脏损伤伴 eGFR 正常	≥90	1(如有 CKD)	1	2
2 期(G2)	肾脏损伤伴 eGFR 轻度下降	60~89	1(如有 CKD)	1	2
3a 期(G3a)	eGFR 轻中度下降	45~59	1	2	3
3b 期(G3b)	eGFR 中重度下降	30~44	2	3	3
4 期(G4)	eGFR 重度下降	15~29	3	3	4
5 期(G5)	肾衰竭	<15 或透析	4	4	4

注:eGFR 为估算的肾小球滤过率;UACR 为尿白蛋白/肌酐比值;CKD 为慢性肾脏病;表格中的数字为建议每年复查的次数;背景颜色代表 CKD 进展的风险:绿色为低风险,黄色为中风险,橙色为高风险,红色为极高风险

6.0 g 氯化钠的钠含量)有助于降低心血管风险,但钠摄入量过低也会增加 T1DM 患者 ESRD 的发生和死亡风险;适当限制膳食钾的摄入有助于控制血清钾浓度<sup>[493-495]</sup>。

2. 控制血糖:T1DM 患者强化糖尿病治疗可降低微量白蛋白尿、大量白蛋白尿,减少 eGFR 下降及需要肾脏替代治疗的风险<sup>[496]</sup>。胰岛素治疗是控制 T1DM 血糖的基本手段。研究显示,部分二肽基肽酶 IV 抑制剂(DPP-4i)联合胰岛素治疗 T1DM 时,除降糖作用外可能还有改善尿蛋白排泄方面的保护作用,这对改善肾脏预后具有重要意义<sup>[497]</sup>。多项研究结果已证明,胰高糖素样肽-1 受体激动剂(GLP-1RA)在 T2DM 患者中对心血管、肾脏预后有益,但目前在 T1DM 人群作为胰岛素辅助药物应用的证据尚不充分,未来需要进一步扩大研究,以验证其在 T1DM 患者中的心肾益处<sup>[498-499]</sup>。钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(SGLT2i)如索格列净,达格列净对 T1DM 患者蛋白尿和(或)eGFR 的下降有积极影响<sup>[500-501]</sup>。使用该药时应注意监测血酮及肌酐。eGFR<30 ml·min<sup>-1</sup>·(1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>和(或)血酮≥0.6 mmol/L 的患者,则应避免应用 SGLT2i<sup>[502]</sup>。

3. 控制血压:ACEI 或 ARB 类药物是糖尿病伴高血压且 UACR>300 mg/g 和(或)eGFR<60 ml·min<sup>-1</sup>·(1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>患者的首选降压药物,但由于该类药可导致短期 eGFR 下降,在开始使用这些药物之前或增加剂量后 1~2 周内应检测血清肌酐和血钾浓度。不推荐在血肌酐>3 mg/dl 的肾病患者应用肾素血管紧张素系统抑制剂<sup>[503]</sup>。大多数的成人非妊娠期 T1DM 患者血压应控制在 140/90 mmHg 以下;如 24 h 尿蛋白≥1 g/d,则血压控制标准为<125/75 mmHg<sup>[504]</sup>。

4. 控制蛋白尿:糖尿病患者蛋白尿减少的程度与 CKD 进展的减缓程度以及心血管事件发生率的

降低之间存在密切关系<sup>[505]</sup>。除有效的降压降糖外,对于微量白蛋白尿(30~299 mg/g)的患者,ACEI 还能限制微量白蛋白尿进展为大量白蛋白尿并增加微量白蛋白尿转阴的几率<sup>[506]</sup>。但对于血压正常、UACR<30 mg/g 和 eGFR 正常的患者,不建议使用 ACEI 或 ARB 类药物来预防 DKD<sup>[507-508]</sup>。盐皮质激素受体拮抗剂(MRA)螺内酯和依普利酮与 ACEI/ARB 联用可显著降低蛋白尿,并对难治性高血压有效,可能还具有额外的心血管益处,但可能增加高钾血症风险<sup>[509]</sup>。目前,非奈利酮已被证实是可为 T2DM 合并 CKD 患者带来肾脏和心血管获益的第 3 代 MRA 类药物,ADA 已推荐使用非奈利酮治疗 T2DM 合并 CKD 患者<sup>[510-511]</sup>。非奈利酮是治疗 DKD 的新方法,但该药在 T1DM 合并 CKD 患者中的疗效缺乏循证证据支持,未来需进行更多的研究证实。

5. 透析或移植治疗:当 eGFR<30 ml·min<sup>-1</sup>·(1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>时应向肾病专科转诊,延迟透析治疗<sup>[512]</sup>。如 eGFR 降至 15~20 ml·min<sup>-1</sup>·(1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>或血肌酐水平超过 442 μmol/L 时应积极准备透析治疗。透析方式包括腹膜透析和血液透析,无论是何种透析方式,终末期 DKD 的透析时机应稍早于非糖尿病的慢性肾功能衰竭。有条件的 T1DM 患者可行肾移植或胰-肾联合移植,单纯肾移植的缺点是不能防止 DKD 的再发生,也不能使其他糖尿病并发症和合并症有所改善。

#### 第 4 节 糖尿病神经病变

##### 一、概述及流行病学

糖尿病神经病变中最常见的是远端对称性多发性神经病变(DSPN),其次为自主神经病变。欧美国 T1DM 患者的 DSPN 患病率约为 10%~41%,

心血管自主神经病变(CAN)患病率为5%~45%<sup>[513-515]</sup>。我国大规模调查结果显示,中国人群T1DM和T2DM患者的CAN患病率分别为61.6%和62.6%<sup>[516]</sup>。病程超过10年的患者糖尿病神经病变发病率增至40%~50%,在吸烟、年龄超过40岁及血糖控制差的T1DM患者中,神经病变的患病率更高。

## 二、筛查、分型及诊断

1. 糖尿病神经病变的筛查:病程5年的T1DM患者,在年龄>10岁或青春期开始后(以较早者为准)应进行初次糖尿病周围神经病变评估,随后至少每年筛查1次<sup>[61, 473-474, 483]</sup>。

2. 分型及表现:糖尿病神经病变的分型及表现见表32<sup>[419, 517]</sup>。

3. 糖尿病神经病变的诊断:弥漫性神经病变是在确诊糖尿病时或而后出现的神经病变,主要根据临床症状和体征诊断。临床诊断有疑问时,可以行神经传导功能检查等。

(1) DSPN的诊断流程见图9。

(2) 自主神经病变:主要根据临床症状和体征诊断,临床诊断有疑问时,可以做相关检查明确。糖尿病自主神经病变诊断示意图见图10。

(3) 单神经病变:诊断依据患者病史、症状及神经传导检查(如肌电图、感觉阈值电位检查等)。

(4) 神经根或神经丛病变:诊断依据患者病史、症状及神经传导检查(如肌电图、感觉阈值电位检查等)。

## 三、治疗

基本治疗策略参照本章第1节血管并发症的危险因素及治疗策略。

针对神经病变的特殊治疗如下。

1. 糖尿病神经损伤的修复治疗:神经损伤通常伴有节段性脱髓鞘和轴突变性,其修复过程较为漫长。主要通过增强神经细胞内核酸、蛋白质以及磷脂的合成,刺激轴突再生、促进神经修复。营养神经药物甲钴胺、抗氧化应激药物 $\alpha$ -硫辛酸和抑制醛糖还原酶活性药物依帕司他等可在一定程度改善糖尿病周围神经病变的症状和体征<sup>[519-520]</sup>。

2. 疼痛的治疗:对于有灼痛、电击样痛、锐痛等的痛性糖尿病周围神经病变,可以给予心理上的安慰和药物治疗,建议使用普瑞巴林、度洛西汀或加巴喷丁作为糖尿病神经性疼痛的初始药物治疗。三环类抗抑郁药物如卡马西平、阿米替林等,也可有效减轻糖尿病神经性疼痛,但其有较高的严重不良反应风险,故需谨慎使用<sup>[521-524]</sup>。阿片类药物(他喷他多和曲马多)虽有显著的减轻疼痛效果,但同时有较高的成瘾性和其他并发症风险<sup>[521]</sup>。此外,针灸、电刺激等非药物治疗对缓解患者的疼痛症状也有一定效果<sup>[525-526]</sup>。

3. 自主神经病变引起的多系统症状的治疗:对于自主神经病变引起的心血管系统、泌尿生殖系统和胃肠道系统症状,可根据情况选择治疗方案。严重的CAN主要表现为体位性低血压,可先通过多饮水、少食多餐、适当锻炼、纠正贫血、穿着压力衣

表 32 糖尿病神经病变的分型及临床表现

糖尿病神经病变分型	临床表现
弥漫性神经病变	
远端对称性多发性神经病变	从最开始的下肢远端逐渐向上进展,伴有“袜套感”或“刺痛感”
自主神经病变	
心脏自主神经病变	早期可无症状,晚期可表现为静息状态下心动过速、直立性低血压
胃肠道自主神经病变	主要临床表现包括食管动力障碍、胃食管反流、胃轻瘫、腹泻、大便失禁和便秘等
泌尿生殖道自主神经病变	膀胱功能障碍表现为排尿障碍、尿失禁、尿潴留、尿路感染等。性功能障碍在男性可导致勃起功能障碍和(或)逆向射精,在女性表现为性欲减退、性交疼痛
其他自主神经病变	表现为出汗减少或无汗,从而导致手足干燥开裂,容易继发感染
单神经病变	
单颅神经或周围神经病变	单神经病变常累及正中神经、尺神经、桡神经和腓总神经。颅神经病变较罕见,一般为急性发作,最容易累及动眼神经,表现为上睑下垂,累及其他颅神经(包括第IV、VI和VII颅神经)时表现为面瘫、面部疼痛、眼球固定等,通常会在几个月内自行缓解
多发性单神经炎	同时累及多个单神经的神经病变为多发性单神经炎,需与多发性神经病变相鉴别
神经根或神经丛病变	
神经丛神经病变	通常累及腰骶神经丛,主要发生在2型糖尿病患者中。患者通常表现为大腿单侧剧烈疼痛和体重减轻,然后是运动无力、肌萎缩,该疾病通常是自限性的
胸神经根病变	在1型糖尿病或2型糖尿病患者中,胸神经根病变导致严重胸腹痛是相对罕见的,可为突发或轻微疼痛,胸腹痛,并逐渐加重;患者还可能由于腹壁肌肉失神经而导致腹部突出。通常血糖控制较差 <sup>[518]</sup>

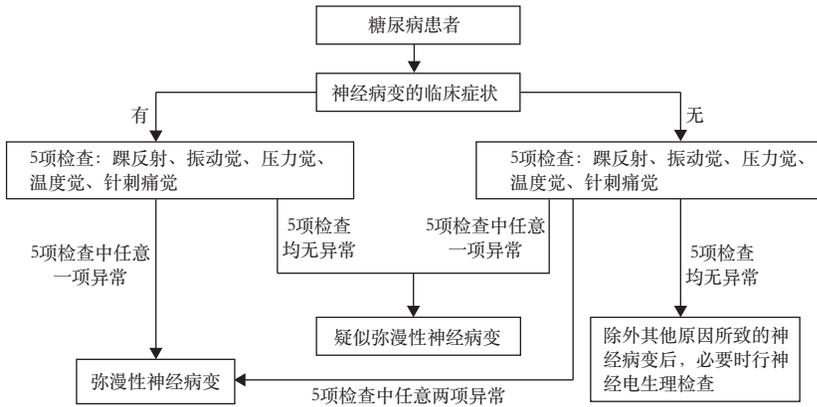


图9 远端对称性多发性神经病变诊断流程图

物等改善症状;无效则予以药物治疗,如米多君、屈昔多巴等均可改善体位性低血压<sup>[527-528]</sup>。胃轻瘫患者需注意少食多餐的低脂饮食计划,未起效时可使用胃复安、多潘立酮和红霉素等药物干预,但红霉素仅对短期使用有效<sup>[493, 529-530]</sup>,对顽固性胃轻瘫患者,还可考虑手术植入设备进行胃电刺激<sup>[531]</sup>;勃起功能障碍的患者可选择体内或尿道应用前列腺素、口服磷酸二酯酶5型抑制剂或阴茎假体植入等治疗。这些干预措施虽不能改变疾病的潜在发展进程,但可能在提高患者生活质量方面有一定作用。

### 第5节 糖尿病足

#### 一、概述及流行病学

糖尿病足(DF)是指糖尿病患者踝关节以下的皮肤及其深层组织破坏,常合并感染、下肢神经病变和(或)下肢不同程度的动脉闭塞症,严重者累及肌肉和骨组织<sup>[532]</sup>。糖尿病患者下肢动脉病变通常是指下肢动脉粥样硬化性病变(LEAD)。糖尿病足

溃疡(DFU)是DF最常见的表现。T1DM患者DF患病率为4.53%<sup>[533]</sup>。欧洲糖尿病前瞻性并发症研究(EURODIAB)显示,47.5%的DF患者存在LEAD,合并LEAD者溃疡愈合率明显低于无LEAD者,且合并感染是溃疡不愈合和大截肢的预测因素<sup>[534]</sup>。T1DM患者的下肢截肢率高于T2DM<sup>[535]</sup>。接受过至少1次踝下截肢的T1DM患者中,随访5年的死亡率为29%<sup>[536]</sup>。因此,规范DF的预防及治疗,对延缓疾病不良预后十分重要。

#### 二、筛查、诊断与分级

1.T1DM患者DF的筛查:青春期开始或年龄10岁(以较早者为准)的青少年T1DM患者,患病≥5年时,应考虑每年进行全面的足部检查<sup>[61, 474]</sup>。

2.T1DM患者DF的诊断<sup>[537]</sup>:(1)达到T1DM的诊断标准。(2)具备DF的特点:①既往有溃疡、截肢和持续治疗(包括血管重建史)的病史;②下肢远端神经异常;③不同程度周围血管病变;④足部感染、溃疡和(或)深层组织破坏;其中,感染诊断应根据临床表现而非细菌培养结果;感染严重程度,应在胫胫和坏死组织去除后,根据创面范围和深度以及全身情况来评价。(3)排除其他原发或继发性足部疾病。

DF的分级评估,目前应用较广泛的是Wagner分级(表33)<sup>[419, 538]</sup>和WIFI分级(表34,35)<sup>[419, 538]</sup>。

DF强调“预防重于治疗”。评估其相关危险因素,包括长病程、男性、年龄>60岁、高HbA<sub>1c</sub>、CVD病史、大量蛋白尿、视力下降、晚期DR、振动感下降

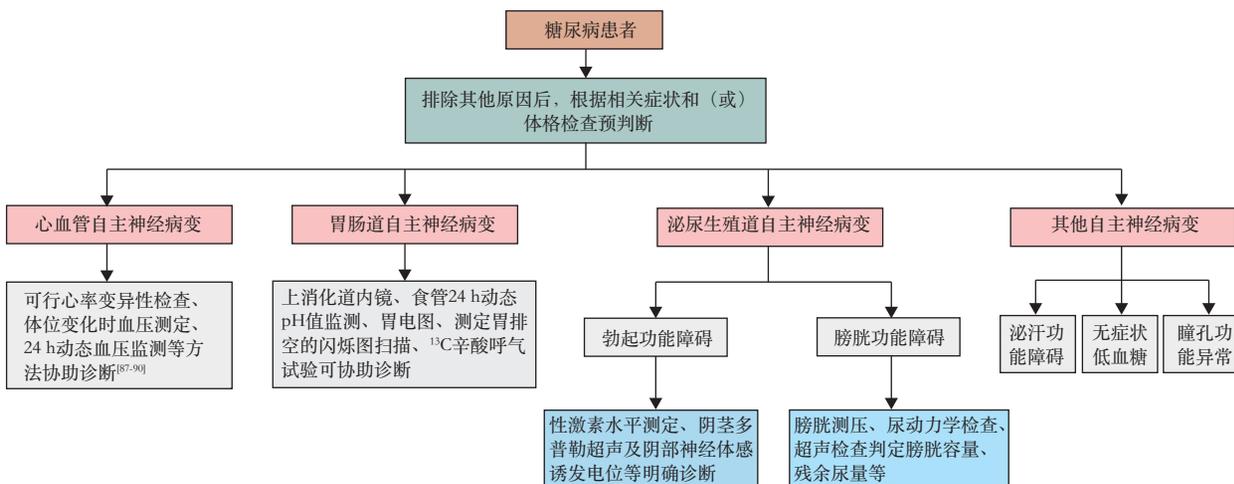


图10 糖尿病自主神经病变诊断示意图

表 33 不同 Wagner 分级糖尿病足的临床表现

Wagner 分级	临床表现
0 级	有发生足溃疡的危险因素,但目前无溃疡
1 级	足部表浅溃疡,无感染征象,突出表现为神经性溃疡
2 级	较深溃疡,常合并软组织感染,无骨髓炎或深部脓肿
3 级	深部溃疡,有脓肿或骨髓炎
4 级	局限性坏疽(趾、足跟或前足背),其特征为缺血性坏疽,通常合并神经病变
5 级	全足坏疽

或缺失、存在患者报告的神经病变症状以及没有足

脉冲<sup>[539-540]</sup>。

### 三、治疗

基本治疗策略参照本章第 1 节血管并发症的危险因素及治疗策略。

针对 DF 的特殊治疗如下。

1. 溃疡性质的识别和治疗:糖尿病患者可能有无症状的神经病变、外周动脉疾病(PAD)、溃疡前病变等,所以没有足部症状并不能排除足部疾病<sup>[541]</sup>。早期识别相关危险因素,对症处理,能延缓

表 34 糖尿病足患者 WIFI 评分系统的分级标注和临床表现

分级	伤口分级(W)		下肢缺血分级(I)		
	临床表现		踝肱指数	足背动脉血压(mmHg)	经皮氧分压(mmHg)
0 级	缺血性休息疼痛,缺血性皮肤改变,没有溃疡或坏疽		>0.80	≥100	≥60
1 级	小的组织缺失:足部或以远小的浅表溃疡,面积<5 cm <sup>2</sup> ;无骨外露(远端趾骨除外)		0.60~0.79	70~99	40~59
2 级	主要组织损失:伴有暴露的骨、关节或肌腱较深的溃疡,溃疡面积 5~10 cm <sup>2</sup> ,不涉及跟骨;局限性坏疽,可通过小截肢或皮肤覆盖进行挽救		0.40~0.59	50~69	30~39
3 级	广泛的溃疡或坏疽面积>10 cm <sup>2</sup> ,涉及前足或中足;全厚度足跟溃疡面积>5 cm <sup>2</sup> 合并跟骨受累。脚重建复杂,截肢水平接近(Chopart 跗间关节/Lisfranc 跗跗关节)中足水平。需要皮瓣覆盖或更复杂的伤口管理		<0.40	<50	<30

分级	感染分级(FI)	
	临床表现	
0 级	无感染症状或体征;存在感染,定义为以下至少 2 项:(1)局部肿胀或硬结;(2)溃疡周围红斑>0.5 cm 且≤2.0 cm;(3)局部压痛或疼痛;(4)局部温暖;(5)化脓性分泌物(浓稠、不透明至白色或血性分泌物)	
1 级	仅累及皮肤和皮下组织的局部感染(未累及深层组织,也不存在系统性体征);排除引起皮肤炎症反应的其他原因(如创伤、痛风、急性 Charcot 神经骨关节炎、骨折、血栓形成和静脉淤血)	
2 级	局部感染(如上),红斑>2.0 cm 或累及皮肤或皮下组织深层结构(如脓肿、骨髓炎、败血性关节炎和筋膜炎),以及无全身性炎症反应体征(如下)	
3 级	局部感染(如上),有全身炎症反应征兆,表现为以下 2 种或以上表现:(1)体温>38 °C 或<36 °C;(2)心率>90 次/min;(3)呼吸>20 次/min 或 PaCO <sub>2</sub> <32 mmHg;(4)白细胞计数<4×10 <sup>9</sup> /L 或>12×10 <sup>9</sup> /L,或不成熟的白细胞>10%	

注:1 mmHg=0.133 kPa

表 35 糖尿病足患者采用 WIFI 评分系统进行 1 年截肢风险评估和血运重建预期效益评估的结果

伤口分级(W)	1 年截肢风险评估															
	下肢缺血分级(I)															
	0 级				1 级				2 级				3 级			
0 级	极低	极低	低	较高	极低	低	较高	高	低	低	较高	高	低	较高	较高	高
1 级	极低	极低	低	较高	极低	低	较高	高	低	较高	高	高	较高	较高	高	高
2 级	低	低	较高	高	较高	较高	高	高	较高	高	高	高	高	高	高	高
3 级	较高	较高	高	高	高	高	高	高	高	高	高	高	高	高	高	高
感染分级(FI)	0 级	1 级	2 级	3 级	0 级	1 级	2 级	3 级	0 级	1 级	2 级	3 级	0 级	1 级	2 级	3 级

伤口分级(W)	血运重建预期效益评估															
	下肢缺血分级(I)															
	0 级				1 级				2 级				3 级			
0 级	极低	极低	极低	极低	极低	低	低	较高	低	低	较高	较高	较高	高	高	高
1 级	极低	极低	极低	极低	低	较高	较高	较高	较高	高	高	高	高	高	高	高
2 级	极低	极低	极低	极低	较高	较高	高	高	高	高	高	高	高	高	高	高
3 级	极低	极低	极低	极低	较高	较高	较高	高	高	高	高	高	高	高	高	高
感染分级(FI)	0 级	1 级	2 级	3 级	0 级	1 级	2 级	3 级	0 级	1 级	2 级	3 级	0 级	1 级	2 级	3 级

注:背景颜色代表截肢风险/血运重建预期效益:绿色为极低风险/效益,黄色为低风险/效益,橙色为较高风险/效益,红色为高风险/效益



DF 的发生。相应足部评估检查内容包括皮肤视诊、血管评估、神经评估(表 36)<sup>[419]</sup>。

表 36 足部评估检查的内容

评估项目	评估内容
皮肤视诊	是否有畸形、胼胝、溃疡,观察皮肤颜色变化
血管评估	观察下肢和足部血管搏动
神经评估	进行 10 g 尼龙丝试验和针刺或振动觉试验或踝反射

足溃疡治疗之前,首先要评估溃疡性质<sup>[542]</sup>。神经性溃疡常见于反复受压部位,减压是治疗的重点,如选择合适的鞋袜,必要时使用减压装置辅助,如全接触石膏<sup>[542]</sup>。缺血性溃疡多见于足背外侧、足趾尖部或足跟部,此型溃疡要重视判断是否合并 LEAD 导致的下肢缺血的发生。

2. 糖尿病 LEAD 的治疗:以预防为主(表 37)<sup>[537]</sup>。

3. 糖尿病足感染(DFI)的处理:轻度 DFI 者,可以门诊采用口服抗菌药物、减压和伤口护理的方式治疗。对于局限性的浅表溃疡,可先对溃疡进行彻底的清创,并在细菌培养和药敏试验结果未出来之前,根据感染的严重程度、先前抗菌药物治疗效果及感染创面特征等因素经验性地选择抗生素治疗。大部分中度和重度感染者需选择针对需氧革兰阳性菌和(或)阴性菌和(或)厌氧菌的药物,特别是慢性或既往治疗过的足溃疡,常合并混合细菌感染,若合并厌氧菌感染时,可进行适当的清创、引流及减压治疗<sup>[545]</sup>。对于未合并骨髓炎的足溃疡感染,抗生素治疗疗程 1~2 周;合并骨髓炎的感染,抗生素治疗疗程至少 4~6 周<sup>[545]</sup>。对于严重缺血的轻度足感染和合并缺血的中、重度感染患者需要进一步延长使用 1~2 周,可增加溃疡的愈合率,减少复发率,降低截肢率与死亡率<sup>[546]</sup>。

出现在不常分布部位、具有不典型外观或对常规治疗反应不佳(超过 6 周时)DFI 需要进行鉴别诊断,如动脉高压性溃疡、动静脉混合性溃疡、非过度角化溃疡及脂质渐进性坏死性溃疡和癌性溃疡等<sup>[537]</sup>。

4. DF 的外科治疗:重度感染者,深部组织的感染对单用抗菌药物无效,须紧急手术治疗,包括气性坏疽、骨筋膜室综合征或局部感染伴有大疱等<sup>[545]</sup>。对于存在软组织结构破坏、创面有骨碎片和(或)明显的抗菌药物治疗无反应的患者,需要行择期手术<sup>[547-548]</sup>。截肢是 DF 治疗的终末手段。对年龄越大,病程越长,足溃疡久治不愈、足畸形以及有血管重建手术史、全身状况差的 DF 患者,可根据患者情况行截肢手术<sup>[549]</sup>。

5. 其他治疗:保持创面的适度湿润有利于上皮生长。可选用水胶体、水凝胶、藻酸盐、泡沫敷料等保湿敷料<sup>[550]</sup>。负压创面疗法可刺激肉芽组织生长,但应在创面血供充足、创面清理干净的情况下使用<sup>[551]</sup>。DFU 仍无改善(面积缩小<50%)可选择高压氧、细胞生长因子和生物工程皮肤替代物等治疗辅助<sup>[537]</sup>。

6. 影响治疗的其他因素:除了系统的评估溃疡发生风险和对伤口进行严格的护理外,ESRD、水肿、营养不良、代谢控制不良或社会心理问题也是影响伤口愈合的相关因素,所以对糖尿病合并症的处理也很重要。此外,良好的控制血糖、降压、调脂和抗血小板治疗,也有助于减少高危患者足溃疡的发生,降低截肢率。对周围动脉病变、足部畸形、足溃疡病史及截肢史患者需要密切随访、及早干预,如积极治疗糖尿病性下肢动脉病变等。对于已治愈的足溃疡及其高危患者,可穿着具有减压效果的特制治疗鞋来预防足溃疡的再次发生。

## 第 6 节 大血管并发症

### 一、概述及流行病学

糖尿病大血管并发症比微血管并发症对患者死亡率的影响更大<sup>[552-553]</sup>。大血管并发症包括 CVD、脑血管疾病及 PAD,而 CVD 又是 T1DM (44%) 和 T2DM (52%) 的主要死亡原因,包括 ASCVD 和心力衰竭,其中 ASCVD 包括冠心病、脑血管疾病和 PAD<sup>[554]</sup>。大多数 T1DM 发病较早,而

表 37 糖尿病 LEAD 预防分级的主要措施和作用

预防分级	主要措施	作用
一级预防 <sup>[542]</sup>	生活方式干预	防止或延缓 LEAD 的发生
二级预防 <sup>[543-544]</sup>	在一级预防的基础上,增加适当的运动和内科治疗(如抗血小板药物、他汀类药物、血管紧张素转化酶抑制剂及血管扩张药物)	缓解症状,延缓 LEAD 的进展
三级预防 <sup>[542]</sup>	主要针对严重肢体缺血患者,在内科保守治疗无效时,需行各种血管重建手术,包括外科手术治疗和血管腔内治疗	血运重建,降低截肢和心血管事件发生,改善患者生活质量

注:LEAD 为下肢动脉粥样硬化性病变

CVD 出现得较晚。在欧美人群中, CVD 的发病率为 5.83%~14%<sup>[174, 555-556]</sup>。根据亚洲及欧美国家统计数据, 虽然在过去的几十年 CVD 的发生和死亡率呈下降趋势<sup>[553]</sup>, 然而与非糖尿病对照组相比, T1DM 患者的心血管死亡风险仍然高 4.2 倍<sup>[423, 553]</sup>。因此, 对 T1DM 患者大血管并发症危险因素的认识和早期管理需要更多的关注。

## 二、筛查

1. 基本危险因素和筛查: 见本章第 1 节血管并发症的危险因素及治疗策略。

2. CVD 风险评估: 在成人 T1DM 患者确诊时及以后, 至少应每年评估 CVD 的风险因素, 包括详细询问病史、每年全面健康体检、每隔 1~2 年做静息心电图 (ECG), 但目前尚无统一筛查糖尿病大血管病变的标准。临床评估除评估 CVD 的危险因素外, 需完善相关病史询问, 如吸烟史、肾脏损害 (尿 UAER 等) 病史、CVD 家族史、CVD 史 (如心房颤动、短暂性脑缺血发作、卒中、跛行或 PAD 等)、新发的心脏病症状 (包括典型或非典型的胸痛、排除其他疾病原因后的活动时气促等, 若具上述症状的任 1 种或行 ECG 检查发现异常者, 可以行运动试验以明确诊断)<sup>[557]</sup>。以往多采用中国缺血性 CVD 风险评估模型和 Framingham 风险评估模型评估 10 年 CVD 风险, 但并未在糖尿病患者特别是 T1DM 人群中进行验证。

2019 年欧洲心脏病学会与欧洲糖尿病研究协会联合发布了糖尿病、糖尿病前期合并心血管病指南<sup>[558]</sup>, 推荐对糖尿病患者进行心血管风险分层 (表 38), 为糖尿病及糖尿病前期的患者提供 CVD 的预防和管理指导。

表 38 糖尿病患者及糖尿病前期人群的心血管风险分层标准<sup>[558]</sup>

危险分层	具体标准
极高危	糖尿病合并已确诊的心血管病, 或其他靶器官损害 <sup>a</sup> , 或≥3 个主要危险因素 <sup>b</sup> , 或早发 1 型糖尿病, 病程>20 年
高危	糖尿病不伴有靶器官损害, 且病程≥10 年或合并≥1 个任意危险因素
中危	年轻患者 (1 型糖尿病<35 岁或 2 型糖尿病<50 岁) 且糖尿病病程<10 年, 不伴其他危险因素

注: 依据 2019 年欧洲心脏病学会与欧洲糖尿病研究协会联合发布的糖尿病、糖尿病前期合并心血管病指南。极高危: 10 年心血管死亡风险>10%; 高危: 10 年心血管死亡风险为 5%~10%; 中危: 10 年心血管死亡风险 1%~5%。<sup>a</sup>靶器官损害: 蛋白尿、肾功能损害 [估算的肾小球滤过率<30 ml·min<sup>-1</sup>·(1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>]; 左心室肥厚、视网膜病变;<sup>b</sup>主要危险因素: 年龄、高血压、血脂异常、吸烟、肥胖

有研究者在 2016 年建立了 CVD 预测模型 ST1RE (Steno type 1 risk engine), 通过患者年龄、性别、糖尿病病程、收缩压、LDL-C、HbA<sub>1c</sub>、蛋白尿、eGFR、吸烟及运动情况, 评估 10 年首次致命或非致命性 CVD 风险<sup>[559]</sup>。该模型的有效性已在多个研究的 T1DM 患者人群中得到验证<sup>[559-561]</sup>。但是 2019 年欧洲心脏病学会与欧洲糖尿病研究协会指南推荐的糖尿病患者 CVD 风险分层与 ST1RE 模型预测的 10 年 CVD 风险在无 CVD 年轻 T1DM 患者中的一致性较差, 而在年龄≥50 岁的患者中, 指南的心血管风险分层相比之下准确性更高<sup>[562]</sup>。

T1DM 患者进行心血管风险评估具有重要临床意义, 因为需针对心血管风险分层实施不同的危险因素的治疗策略。对于无症状的 T1DM 患者, 应严格控制 CVD 相关危险因素 (详见本章第 1 节血管并发症的危险因素及治疗策略) 以改善预后<sup>[557]</sup>。对风险较高的患者实施更积极的治疗策略, 对风险较低的患者实施中等强度的治疗。在 T1DM 患者中进行准确的心血管风险评估, 对每位患者最大化疗效和最小化医疗成本至关重要。

CVD 在 T1DM 合并妊娠的患者中并不常见, 但孕产妇合并 CVD 死亡率会显著增加。对于合并 CVD 高危因素的 T1DM 患者, 孕前需进行 ECG 和 (或) 超声心动图检查, 并听取心内科医师建议<sup>[563]</sup>。

## 三、随访

T1DM 大血管并发症一旦诊断, 须个体化随访、监测。特殊的治疗启动后, 需要更频繁地检查并发症, 加强血糖、血压、血脂等危险因素的监控和抗血小板治疗。应至少每年检查 1 次血脂, 包括 LDL-C、TC、TG 及 HDL-C。

## 四、治疗

1. 基本治疗: 见本章第 1 节血管并发症的危险因素及治疗策略。

2. 针对糖尿病心血管并发症的特殊治疗: GLP-1RA 和 SGLT2i 是近年来备受关注的两大类降糖药物, 随着相关研究的深入, 发现它们不只是控制血糖、减轻体重、改善血压和血脂代谢, 还通过一系列的大型 RCT 研究证实了其对 T2DM 患者心血管的保护作用<sup>[564-576]</sup>。目前国内外糖尿病各大指南对于 T2DM 合并 ASCVD 或心血管风险极高危的患者, 建议优先联合具有心血管获益证据的 GLP-1RA 或 SGLT2i; 而 T2DM 合并心力衰竭患者则建议优先联合 SGLT2i。目前此 2 类药物暂未在 T1DM 患者中开展心血管结局研究, 但鉴于其和 T2DM 共同的



心血管危险因素,值得进一步积累相关临床经验(取得患者知情同意后)和未来开展 RCT 研究证实。

### 第十五章 临床管理流程与治疗路径

#### 要点提示:

1. 应建立多学科团队对 1 型糖尿病(T1DM)患者进行综合管理(A)
2. 参与 T1DM 管理的医护人员应接受关于 T1DM 教育的培训(C)
3. 以患者为中心,根据患者年龄、血糖控制情况、自我管理能力和并发症情况、合并症情况以及心理情况制定个体化的治疗及随访方案(C)

#### 第 1 节 首诊管理

##### 一、临床管理团队的构成

多学科综合管理有助于 1 型糖尿病(T1DM)患者血糖的控制及达标<sup>[577-579]</sup>。一旦被诊断为 T1DM 或分型不确定不能排除 T1DM 的患者,建议予以胰岛素治疗,并尽早到具有 T1DM 多学科管理团队的医疗机构明确分型,进行基本评估以及给予恰当的治疗方案<sup>[180]</sup>。多学科管理团队应包括熟悉 T1DM 综合管理的糖尿病专科医师,对于儿童患者而言需要具备熟悉糖尿病管理的儿科医师,以及至少 1 名 T1DM 教育师、营养(医)师、运动康复师和心理咨询(医)师。参与 T1DM 管理的医护人员应接受关于 T1DM 教育的培训。多学科团队人员构成及主要工作职责见表 39。

表 39 T1DM 多学科管理团队的构成及工作职责

团队构成	工作职责
糖尿病专科医师(儿科医师)	询问病史 开具检查医嘱 书写病历 评估生长发育情况 评估并发症和合并症情况 分析血糖记录、检查结果 制定和调整治疗方案
T1DM 教育师	协助书写病历 评估患者的 T1DM 自我管理能力和胰岛素注射部位 针对评估结果制定教育处方、提供个体化健康教育 档案管理
营养(医)师	膳食调查 评估患者营养状况 提供个体化饮食营养建议 了解患者的并发症和合并症情况 评估患者的运动情况、心肺功能、骨关节状况 根据患者的评估情况给患者提供个体化运动建议
运动康复师	评估患者的情绪状态 为患者提供心理咨询和疏导 对未成年患者的照顾人/监护人进行情绪评估及必要的疏导
心理咨询(医)师	

注:T1DM 为 1 型糖尿病

##### 二、首诊流程

对于明确诊断 T1DM 或疑诊 T1DM 的患者,应尽早转诊至具有 T1DM 多学科管理团队的医疗机构进行首诊评估及制定系统的管理方案。首诊评估应包含以下内容<sup>[385]</sup>,T1DM 管理的推荐首诊流程图见图 11。

##### 1. 明确分型诊断:详细询问患者起病年龄、发

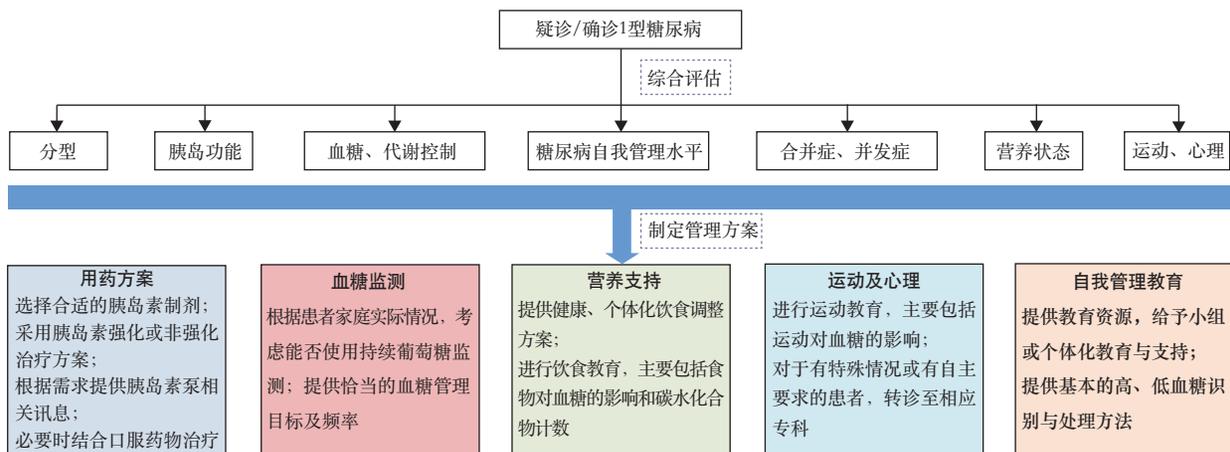


图 11 1 型糖尿病管理的推荐首诊流程图

病诱因、起病时特点以及家族史等情况,结合胰岛功能、胰岛自身抗体等检查,明确患者糖尿病分型。对于抗体阴性以及有明显家族史的患者,需要特别注意排查单基因糖尿病或继发性糖尿病。

2. 了解人口学情况及生活习惯:了解患者学习或工作状态,患者或监护人婚姻状态,民族和家庭饮食习惯,以及患者吸烟、饮酒、运动等生活习惯,有利于为患者及家庭制定合适的个体化管理方案。

3. 评价胰岛功能:建议用混合餐评价胰岛功能(空腹及刺激后 2 h)。对于分型尚未完全明确的患者,胰岛功能为分型依据之一;对于明确诊断 T1DM 的患者,评价胰岛功能可协助评判“蜜月期”。可根据患者胰岛功能、血糖及代谢情况为患者制定合理的用药方案。

4. 评估血糖及代谢控制情况:详细了解患者血糖谱、血糖波动情况,对于已进行持续葡萄糖监测的患者,分析动态血糖报告,必要时测定血酮。对于儿童患者应评估生长发育情况。对患者进行高、低血糖教育,制定/修改个体化降糖方案。针对血压、血脂等心血管疾病危险因素,进行心血管疾病预防。

5. 评估急性并发症:评估有无高血糖急性并发症和低血糖风险,详细了解低血糖发生频率、低血糖处理方式,有无严重低血糖发生。

6. 筛查慢性并发症:对于新发 T1DM 患者,慢性并发症评估一般在病程 3 年以上进行;不反对在新诊断时进行视力、眼底及尿蛋白检查,以排查眼科及肾脏相关基础疾病。对于既往以 2 型糖尿病(T2DM)治疗的新诊断成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)或青少年隐匿性自身免疫糖尿病(LADY)患者,首诊时即应筛查慢性并发症情况。

7. 筛查其他自身免疫疾病:T1DM 易与其他自身免疫性疾病合并存在,特别是自身免疫性甲状腺疾病(AITD)和乳糜泻。在首诊时应注意询问、检查是否存在 AITD、乳糜泻、自身免疫性胃炎(AIG)、白癜风、肾上腺皮质功能减退等疾病的临床表现,并建议常规筛查甲状腺功能及甲状腺相关抗体。

8. 自我管理水平评估:在首诊时应对患者或监护人进行 T1DM 自我管理能力问卷评估,有利于有针对性对患者和(或)监护人进行自我管理教育与支持,提供合适的教育与支持方式,包括结构化教育(SEP)、小组教育以及匹配恰当的教育资源。

9. 营养评估:首诊时建议由营养(医)师对所有患者进行营养状态评估,体成分测定,并且进行膳食调查。

10. 运动评估:首诊时,由糖尿病专科医师对患者进行体格检查,明确是否存在脊柱侧弯、扁平足、下肢感觉减退等情况,并对患者进行 30 s 下蹲试验初步评价心功能。对于存在脊柱侧弯、扁平足、足部感觉减退,或心功能指数 $>10$ ,或有特殊运动需求,从事高强度、高频率运动相关工作的患者,转诊至运动医学专科。

11. 心理状态以及应对情况的评估:由患者和(或)监护人填写相关量表,进行抑郁、焦虑筛查,评估生活质量等状态。对于量表评分阳性或有心理咨询需求的患者或监护人,转诊至心理专科。

## 第 2 节 随访管理

根据患者血糖控制情况、自我管理能力、并发症情况、合并症情况、心理情况以及胰岛功能制定个体化的治疗及随访方案。推荐随访内容及频率见表 40。一般情况下,病程在 1 年内的患者,每 3 个月随访 1 次,持续 1~2 年;病程 1~3 年的患者,每半年随访 1 次,病程 $>3$  年的患者至少应保证每年随访 1 次。在患者血糖控制不佳或经历“蜜月期”、妊娠、急性疾病状态、长病程合并慢性并发症等特殊阶段时,医疗团队应相应增加随访频率及内容(表 40)。

## 第 3 节 住院管理

### 一、住院指征

对于所有新发急性起病 T1DM 患者,建议入院治疗<sup>[580]</sup>。若临床医师认为患者应住院以进一步平稳血糖,建议在有 T1DM 管理团队的病房进行治疗。

对于 T1DM 患者在门诊随访过程中出现以下情况,建议入院治疗<sup>[581]</sup>:

1. 出现患者无法自行纠正的急性并发症(如血酮 $>1.5$  mmol/L、严重低血糖、高渗高血糖综合征、乳酸酸中毒)或严重感染。
2. 患者出现明显恶心、呕吐症状导致不能进食,或恶心、呕吐、腹泻等胃肠道症状持续超过 24 h。
3. 合并脏器功能不全,导致内环境紊乱。
4. 围术期、妊娠期血糖控制未达标者。
5. 需要行胰岛细胞移植或干细胞治疗者。
6. 合并其他疾病需要住院诊治者。

表 40 T1DM 患者随访管理的内容

监测项目	初诊	季度随访	半年随访	年随访
一般情况				
治疗方案 <sup>a</sup>	√	√	√	√
血糖监测频率	√	√	√	√
身高/体重	√	√	√	√
体重指数	√	√	√	√
血压	√	√	√	√
其他合并疾病临床表现	√	√	√	√
儿童患者性征发育	√			√
糖代谢情况				
空腹/餐后血糖	√	√	√	√
空腹/餐后 C 肽 <sup>b</sup>	√		√	√
HbA <sub>1c</sub> <sup>a</sup>	√	√	√	√
持续葡萄糖监测指标 <sup>ac</sup>	√	√	√	√
其他生化指标				
血常规 <sup>d</sup>	√			√
肝功能 <sup>d</sup>	√			√
肾功能及电解质 <sup>d</sup>	√			√
血脂四项 <sup>d</sup>	√			√
TSH、TPOAb <sup>d</sup>	√			√
GADA、IA-2A、IAA、ZnT8A	√		必要时	
急性并发症				
低血糖频率	√	√	√	√
血清酮体	必要时	必要时	必要时	必要时
慢性并发症				
尿白蛋白/肌酐 <sup>de</sup>	√			√
视力、眼底 <sup>de</sup>	√			√
神经病变筛查 <sup>de</sup>	√			√
四肢血管多普勒 <sup>de</sup>	√			√
心电图 <sup>d</sup>	√			√
问卷、量表评估 <sup>f</sup>				
自我管理能力	√	√	√	√
生活质量 <sup>d</sup>	√			√
抑郁、焦虑 <sup>d</sup>	√			√

注：T1DM 为 1 型糖尿病；HbA<sub>1c</sub> 为糖化血红蛋白；TSH 为促甲状腺激素；TPOAb 为甲状腺过氧化物酶抗体；GADA 为谷氨酸脱羧酶自身抗体；IA-2A 为蛋白酪氨酸磷酸酶自身抗体；IAA 为胰岛素自身抗体；ZnT8A 为锌转运体 8 自身抗体。<sup>a</sup>对于自我管理能力强，血糖平稳且无并发症的患者，可考虑每年门诊随访频率减至 1~2 次。<sup>b</sup>对于胰岛功能已丧失的患者（刺激后最高 C 肽 < 50 pmol/L）者，无需再常规检测 C 肽。<sup>c</sup>持续葡萄糖监测评估内容包括动态数据有效性（有效时长）、葡萄糖在目标范围内时间（TIR）、葡萄糖高于目标范围内时间（TAR）以及葡萄糖低于目标范围内时间（TBR）。<sup>d</sup>若有异常，需根据具体情况增加随访频率。<sup>e</sup>对于新发 T1DM 患者，并发症评估一般在病程 3 年以上进行；对于有条件的单位，可在新诊断时筛查眼科、肾脏情况，以排查相关基础疾病。对于既往以 2 型糖尿病（T2DM）治疗的新诊断成人隐匿性自身免疫糖尿病（LADA）或青少年隐匿性自身免疫糖尿病（LADY）患者，首诊时即应筛查并发症情况。<sup>f</sup>部分量表具有成人及儿童青少年版本

## 二、内分泌科住院患者管理

1. 根据患者血糖波动情况、低血糖风险、进食情况采取合适的血糖监测频率，合并糖尿病急性并发症时应根据相应处理流程采取不同监测频率；对于不能进食的患者应每 2~3 小时监测床旁手指血，有条件时可选择持续葡萄糖监测；血糖波动较大者，可选择“3 餐前+3 餐后+睡前”的强化血糖监测模式，怀疑夜间低血糖时应加测夜间 0 点或 3 点血糖。血糖平稳后可考虑减少至“3 餐前+睡前”的一般监测模式。

2. 对于使用每日多针胰岛素注射的患者，入院血糖高考虑改用胰岛素泵治疗时，应与患者及家庭充分沟通出院后方案。

3. 入院后应对患者的自我管理进行评估，对于自我管理能力较好的患者，可考虑由患者自行根据血糖和饮食调整胰岛素剂量。对于不了解碳水化合物计算的患者，可提供固定碳水量的统一饮食，以减少血糖波动。

4. 对于不能进食超过 1 d 的患者，可短期使用静脉胰岛素治疗。

## 三、非内分泌科住院患者管理

由于 T1DM 管理及胰岛素剂量调整需要具备相关医疗背景，建议非内分泌科住院 T1DM 患者请糖尿病专科医师会诊以评估血糖控制情况，制定血糖管理方案，明确出院后的 T1DM 复诊时间。

## 第十六章 伴发疾病

### 要点提示：

- 1.1 型糖尿病（T1DM）易与其他自身免疫性疾病合并存在，其中常见的是自身免疫性甲状腺疾病（AITD）和乳糜泻（A 级）
2. 建议 T1DM 患者常规筛查甲状腺过氧化物酶抗体（TPOAb）和甲状腺功能（A 级）
3. T1DM 可作为自身免疫性多内分泌腺病综合征（APS）的一个重要组成部分，常表现为伴发 AITD 的 APS-III 型（B 级）

1 型糖尿病（T1DM）易与其他自身免疫性疾病合并存在，如 Hashimoto 甲状腺炎、Graves 病、乳糜泻、Addison 病、自身免疫性胃炎（AIG）、白癜风等，其中常见的是自身免疫性甲状腺疾病（AITD）和乳糜泻。

## 第 1 节 自身免疫性甲状腺疾病

### 一、流行病学与危险因素

AITD 是 T1DM 最常合并的自身免疫性疾病。国外报道, T1DM 中甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)阳性率为 8%~29%<sup>[582-584]</sup>, 甲状腺功能减退症(简称甲减)的患病率为 3%~44%<sup>[582-585]</sup>, 甲状腺功能亢进症(甲亢)的患病率为 0.5%~7.5%<sup>[586]</sup>。国内报道 T1DM 中 TPOAb 阳性率为 22.1%~24.7%, 甲状腺功能异常发生率为 9.5%<sup>[587-588]</sup>。T1DM 患者 TPOAb 阳性率和甲减发病风险随年龄增大和病程延长而增加<sup>[589]</sup>, 携带高滴度谷氨酸脱羧酶自身抗体(GADA)及锌转运体 8 自身抗体(ZnT8A)的 T1DM 患者 TPOAb 阳性率更高<sup>[587, 590]</sup>。成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)患者也常伴 AITD, 我国研究显示, LADA 患者 TPOAb 阳性率为 16.3%~18.5%<sup>[587-588, 591]</sup>, 高滴度 GADA 的 LADA 患者近 20% 伴 AITD, 并以亚临床甲减最常见<sup>[587-588]</sup>。

### 二、临床表现

T1DM 合并甲减时, 可有甲状腺肿大、生长发育迟缓、纳差、便秘、畏寒、嗜睡和心动过缓等, 低血糖发生风险增高, 胰岛素剂量常减少<sup>[592]</sup>。T1DM 合并甲亢时, 可有体重下降、怕热、易激惹、心动过速、震颤和甲状腺肿大等, 血糖常难以控制, 需增加胰岛素剂量, 发生酮症酸中毒风险增加<sup>[586]</sup>。

### 三、筛查与诊断

T1DM 确诊后, 推荐进行 TPOAb 和甲状腺功能检测, 以筛查 AITD。如检测正常可每隔 1~2 年重复检测上述指标。如 TPOAb 阳性、甲状腺肿大或存在甲状腺功能异常症状, 则应进行更频繁检测甚至干预治疗。

### 四、治疗

T1DM 合并甲减可口服左甲状腺素替代治疗, 治疗过程中应常规监测促甲状腺激素(TSH)水平, 直至 TSH 恢复正常。T1DM 合并甲亢时可采用甲硫咪唑、丙基硫氧嘧啶治疗,  $\beta$ 受体阻滞剂有助于减慢心率及控制症状, 对于合并难治性和复发性甲亢可采用甲状腺切除手术或放射性<sup>131</sup>I 治疗。

## 第 2 节 乳糜泻

### 一、流行病学与危险因素

国外报道, T1DM 中乳糜泻的患病率为 0.4%~13.5%<sup>[593-594]</sup>, 乳糜泻相关的组织型转谷氨酰胺酶抗

体(tTGA)和抗肌内膜抗体的阳性率为 5.3%~12.7%<sup>[582, 593-594]</sup>。国内报道, T1DM 患者中 tTGA 阳性率为 3.4%~19.2%<sup>[88, 595]</sup>, LADA 患者 tTGA 阳性率为 2.1%<sup>[591]</sup>。T1DM 发生乳糜泻风险为普通人群的 4.5~9 倍<sup>[582-583]</sup>, 其发病风险与 T1DM 诊断年龄呈负相关且随糖尿病病程延长而降低<sup>[596-597]</sup>。大部分乳糜泻在 T1DM 诊断 1 年内确诊, 其次是 T1DM 诊断后 2~5 年; 发病年龄 < 5 岁的 T1DM 乳糜泻发生风险最高, T1DM 诊断 10 年后乳糜泻发生率与普通人群相似<sup>[596-597]</sup>。遗传因素在乳糜泻发病中也起重要作用, 人类白细胞抗原(HLA)-DQ2 和 HLA-DQ8 是乳糜泻的易感单体型<sup>[598]</sup>。

### 二、临床表现

合并乳糜泻的 T1DM 多无典型临床症状, 部分可出现腹痛、腹泻、腹胀、消化不良等胃肠道症状, 由于继发营养吸收不良, 患者还可出现低体重、贫血、青春期延迟及低血糖发生风险增加。

### 三、筛查

T1DM 确诊后推荐进行乳糜泻血清特异性抗体 tTGA 或抗肌内膜抗体筛查, 乳糜泻抗体阴性的 T1DM 在诊断 2 年及 5 年内还需再次进行筛查。T1DM 患者如有乳糜泻相关症状或为乳糜泻一级亲属应进行更频繁检测。

### 四、诊断

乳糜泻血清特异性抗体阳性的 T1DM 患者建议在内镜下行小肠活组织病检。儿童青少年 T1DM 患者如有乳糜泻典型临床症状及高血清抗体水平(tTGA 滴度水平高于正常值上限 10 倍以上), 可暂不行肠道黏膜病理活检<sup>[599-600]</sup>。

### 五、治疗

确诊乳糜泻的患者, 需接受严格的无麸质饮食, 无麸质饮食可降低将来发生胃肠道肿瘤风险, 并改善由于胃肠道吸收不良引起的一系列并发症。

## 第 3 节 Addison 病

T1DM 中 Addison 病血清特异性抗体 21-羟化酶抗体(21-OHA)阳性率较低, 国外报道为 0~4%<sup>[582-583, 601-602]</sup>, 国内报道为 2.9%<sup>[88]</sup>。研究显示, 携带 HLA 易感单体型与 T1DM 发生 Addison 病风险显著增加有关<sup>[603]</sup>。目前不推荐对 T1DM 进行 21-OHA 常规筛查, 但 T1DM 患者如频繁出现低血糖、低血糖难以纠正、无法解释的胰岛素剂量减少、皮肤色素沉着、疲乏、体重下降、低钠血症及高钾血症均应



进行 Addison 病筛查<sup>[603-604]</sup>。

#### 第 4 节 自身免疫性胃炎

AIG 是一种以胃体黏膜萎缩为主要表现的胃炎,常伴有血胃壁细胞抗体和(或)内因子抗体阳性,而内因子缺乏可引起维生素 B12 吸收不良,导致恶性贫血和神经系统症状。T1DM 壁细胞抗体的阳性率为 5.4%~14.1%,其 AIG 患病率为普通人群的 3~5 倍<sup>[582-583]</sup>。缺铁性贫血是 AIG 最常见的临床表现,可早于恶性贫血数年出现。目前不推荐对 T1DM 常规进行抗内因子抗体和抗胃壁细胞抗体筛查,但鉴于恶性贫血患者胃肠肿瘤发生率高,建议 T1DM 每年检测血常规,如有贫血等临床症状应进行 AIG 筛查。

#### 第 5 节 自身免疫性多内分泌腺病综合征

T1DM 为自身免疫性多内分泌腺病综合征 (APS) 的重要组成部分。APS 常分为 APS-I、APS-II 和 APS-III 共 3 型。APS-I 又名自身免疫性多内分泌病-念珠菌病-外胚层发育不良综合征,常表现为慢性皮肤黏膜念珠菌病、原发性甲状旁腺功能减退症和 Addison 病,在 APS-I 患者中,T1DM 发病率为 1%~18%<sup>[605]</sup>。APS-II 又名 Schmidt 综合征,常表现为 Addison 病、AITD 和(或)T1DM。APS-III 型为最常见的类型,是由 AITD 合并除 Addison 病以外的一种或多种自身免疫性疾病组成,其中最常见的是 AITD 合并 T1DM<sup>[606]</sup>。

### 第十七章 特殊时期的临床管理

#### 第 1 节 生命周期特殊阶段

##### 一、婴幼儿期

主要指 3 岁以内的婴幼儿,此期血糖管理完全依赖照护者,首先存在的困难是孩子不规律的饮食导致的高低血糖波动。对所有 1 型糖尿病 (T1DM) 患儿推荐母乳喂养,并在 4~6 个月时添加含铁辅食。母乳或含铁配方奶喂养应持续到至少 1 周岁。同时,应对生长发育情况进行定期监测,避免超重或营养不良的发生<sup>[232]</sup>。其次,胰岛素选择种类少、微量调节和注射困难。此外,婴幼儿机体免疫力低下,易患急性感染性疾病导致血糖调节困难。语言表达能力不足,无法对身体不适(如低血糖、酮症等)进行描述,需要照护者更加细致的观察和护理。

#### 要点提示:

1. 儿童青少年在保障正常生长发育的基础上,糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)目标必须个体化,而且要随着时间的推移进行重新评估。对大多数儿童来说 HbA<sub>1c</sub><7% 是合适的。推荐使用持续葡萄糖监测 (CGM) 优化血糖管理 (B)
2. 1 型糖尿病 (T1DM) 妇女应计划妊娠,在糖尿病未得到满意控制之前应采取避孕措施,孕前应尽量控制血糖使其接近正常范围,理想情况下 HbA<sub>1c</sub> 应控制在 <6.5%,以降低先天性畸形、子痫前期、巨大儿、早产及其他并发症风险 (B)
3. 妊娠期 T1DM 患者 HbA<sub>1c</sub> 尽可能控制在 <6.0%,推荐使用 CGM 优化血糖控制 (B)
4. 老年 T1DM 患者应特别注意夜间无症状性低血糖的风险,推荐使用 CGM (B)
5. 在急性疾病状态和围手术期,应加强血糖监测,预防低血糖和酮症 (C)
6. T1DM 患者血糖平稳,无急性并发症时,可正常进行长途旅行,需提前准备足够物资,特别注意胰岛素正确储存 (C)

对于 T1DM 婴幼儿,其治疗重点在于减少血糖波动,尤其是避免低血糖发生,可将糖化血红蛋白 (HbA<sub>1c</sub>) 控制目标适当放宽至 7.5%<sup>[607]</sup>。该阶段推荐使用胰岛素泵联合持续葡萄糖监测 (CGM) 进行血糖管理<sup>[608]</sup>。

##### 二、学龄前期

主要指 3~6 岁的幼儿。该年龄阶段的患儿自我血糖管理能力依然薄弱,各项操作主要依赖于父母及照护者,但是随着孩子行为能力的提高,可以逐渐引导其参与到血糖自我管理的实践中,如认识注射工具并知晓相关的用途和禁忌,鼓励与父母合作完成消毒、取针头、选择注射部位等操作。患儿进入托儿所及幼儿园前,父母需要与托幼场所老师进行糖尿病特殊照护交接,有条件的最好请托儿所老师接受糖尿病知识学习,确保入托期间的安全。父母或主要照护者应学会科学搭配营养饮食,并学会碳水化合物计数 (CC) 法进行胰岛素剂量调整,帮助孩子建立良好规律的饮食、运动和作息习惯更有助于血糖的管理。学龄前患儿严重低血糖后可出现轻微智力或神经心理障碍<sup>[609]</sup>。与年龄较大的儿童相比,发育中的大脑更容易受到低血糖的不利



影响<sup>[610]</sup>。该阶段推荐使用胰岛素泵联合 CGM,有助于特殊事件的处理,减少高低血糖的危害<sup>[608]</sup>。

### 三、学龄期

主要指 6~12 岁的儿童青少年。该年龄阶段患者对于 T1DM 知识的掌握能力逐渐增强,开始学会自主胰岛素注射/胰岛素泵使用和血糖监测。对于低血糖的意识逐渐增强,开始学会处理应对低血糖。同时,该阶段主要生活场所由家向学校转换,需适应学校的餐食、运动、考试等活动项目。该年龄阶段父母在患者照护中仍起主要作用,但在沟通中需要注意方式方法,重视患儿的内心需求。家庭、学校及医疗团队应保持良好沟通,实现学龄期 T1DM 儿童良好的糖尿病管理。推荐由专业医疗团队为学龄期 T1DM 患者制定个人糖尿病管理计划,同时制定高血糖、低血糖应急处理预案<sup>[611]</sup>。学校支持对于学龄期 T1DM 患者良好的血糖管理也至关重要<sup>[612]</sup>,对于有 T1DM 儿童就读的学校,儿童主管教师及校医应进行必要的糖尿病知识培训,应当学会处理低血糖或高血糖情况,同时应具备有“低血糖应急包”。如参加体育活动或长时间考试应注意加强血糖监测,避免出现低血糖。这个时期大部分儿童血糖 HbA<sub>1c</sub> 控制目标同成年 T1DM 患者,可尽量控制在 7% 以内<sup>[613]</sup>。

### 四、青春期

主要指 12~18 岁的青少年。该阶段 T1DM 患者心智趋于成熟,自主意识较强。对于糖尿病知识掌握较好,且能学会辅助科技工具,如动态血糖监测仪、血糖管理应用程序等的使用。青春期 T1DM 患者易出现心理问题,包括糖尿病困扰、抑郁、焦虑和饮食障碍等,导致对治疗方案的依从性降低。有必要确定与糖尿病相关的心理障碍,并尽早干预,以尽量减少对血糖管理及发育过程的影响。进入青春期后,由于体内性激素、生长激素等拮抗胰岛素作用激素增多,该阶段易于出现血糖波动,血糖管理难度增大。同时为了维持生长发育,需保证足够能量摄入,可适当增加胰岛素剂量。一般青春前期(除“蜜月期”之外)需调整至每日 0.7~1.0 U/kg,青春期为 1.0~1.5 U/kg,个别可达 2.0 U/kg<sup>[129, 195]</sup>。

青春期 T1DM 患者面临着从儿童青少年到成人身份的转换。在我国,许多儿童青少年 T1DM 患者主要是在儿科就诊,应在青春期早期即进行从儿科到成人糖尿病照护的转换,包括了解儿童和成人医疗系统的区别、接触成人糖尿病管理团队、进行医疗资料的交接等,保证后续有效的糖尿病管理,

避免在转换时期失访<sup>[614]</sup>。

## 五、妊娠期

### (一) 孕前管理

对于 T1DM 女性患者,从育龄期开始即须进行孕前教育,包括计划妊娠和有效避孕<sup>[180, 615-616]</sup>。孕前教育应包括妊娠期间血糖强化控制的重要性以及高血糖可能对母婴带来的危险,而有效的孕前管理、良好的血糖控制可显著降低 T1DM 患者不良母婴结局的风险<sup>[617]</sup>。在糖尿病未得到满意控制之前应采取避孕措施,避孕方式选择与非糖尿病女性相同<sup>[618-619]</sup>。对于计划妊娠的 T1DM 妇女,需要由内分泌医师、产科医师、注册营养师及糖尿病护理和教育专家组成的多学科团队进行孕前管理<sup>[615, 620]</sup>。孕前应尽量控制血糖使其接近正常范围,以降低先天性畸形、子痫前期、巨大儿、早产及其他并发症等风险<sup>[615]</sup>。推荐孕前 HbA<sub>1c</sub> 控制在 <6.5%,如无明显低血糖发生,则理想的控制目标为 <6.0%,如出现低血糖则可放宽到 <7.0%,而当 HbA<sub>1c</sub> >10% 时,不建议妊娠。孕前应控制体重,建议孕前体重指数(BMI)控制在 18.8~24.9 kg/m<sup>2</sup>,如 BMI >27.0 kg/m<sup>2</sup> 则应先科学控制体重。孕前应积极筛查糖尿病并发症及合并症,如视网膜病变、糖尿病肾脏病(DKD)、心血管并发症、甲状腺疾病等,如出现相关并发症或合并症,应由多学科团队进行管理和治疗,同时评估是否适合妊娠。

### (二) 孕期管理

T1DM 患者确认怀孕后,应尽早按糖尿病合并妊娠的诊疗常规进行管理,1~2 周就诊 1 次。孕期应注意营养摄入,由营养师制定营养方案,在保证血糖达标的同时,保证孕妇和胎儿能量需要,同时避免体重过度增加,且不发生饥饿性酮症。建议每日摄入至少 175 g 碳水化合物,尽可能选择低升糖指数(GI)的碳水化合物。应实行少量多餐制,每日分 5~6 餐。T1DM 合并妊娠的孕期血糖控制目标为:空腹血糖 3.3~5.3 mmol/L,餐后 1 h 血糖 <7.8 mmol/L,餐后 2 h 血糖 <6.7 mmol/L;建议每 1~2 个月评估 1 次 HbA<sub>1c</sub> 水平,目标为 6.0%~6.5%,妊娠中晚期控制 HbA<sub>1c</sub> <6.0% 更优<sup>[615]</sup>。孕期使用 CGM 可帮助更好地控制血糖<sup>[141]</sup>。妊娠期间建议葡萄糖在目标范围内时间(TIR)控制目标推荐为 >70%(血糖 3.9~7.8 mmol/L)。我国一项多中心临床研究显示,为实现 HbA<sub>1c</sub> <6.0% 的目标,T1DM 孕妇应力争在妊娠期间 TIR(3.5~7.8 mmol/L) >78%<sup>[621]</sup>。

孕期建议使用每日多次胰岛素注射(MDI)或

胰岛素泵治疗。妊娠期间推荐使用的短效或速效胰岛素包括人胰岛素、门冬胰岛素、赖脯胰岛素及中效的人胰岛素。长效胰岛素类似物(地特胰岛素和甘精胰岛素)在评估临床获益大于潜在风险时也可使用。随着妊娠的进展,胰岛素的用量会有所变化。一般而言,孕中期及孕晚期胰岛素剂量需求较前明显增加<sup>[210, 622]</sup>。如果伴孕期妊娠剧吐或孕晚期使用糖皮质激素促胎儿肺部成熟的患者,胰岛素剂量则根据情况进行适当减量或增加。

目前尚无最佳分娩时机的确切证据,对于一般情况良好的 T1DM 女性可在妊娠 39~39<sup>+</sup>6 周分娩,对有血管并发症或血糖控制不佳的孕妇,建议提早至 36~38<sup>+</sup>6 周分娩。无特殊情况可经阴道分娩,但如合并其他的高危因素,应进行选择剖宫产或放宽剖宫产指征。分娩时应保持良好的血糖控制,加强血糖监测,建议分娩潜伏期每 2~4 小时监测 1 次血糖,活跃期每 1~2 小时监测 1 次血糖,目前推荐的产时血糖目标是 3.9~7.0 mmol/L。

### (三) T1DM 合并妊娠的特殊问题

1. 糖尿病酮症酸中毒(DKA): T1DM 孕妇更容易发生 DKA, DKA 可使 T1DM 孕母流产或早产风险升高,严重者可危及母婴健康。T1DM 孕妇应在家备好尿酮体试纸,当血糖 >11.1 mmol/L 或出现相关不适症状时,使用酮体试纸测定,若检测为阳性,应及时到医院就诊。尿酮阳性时,应同时检查血糖,如血糖正常,考虑为饥饿性酮症,及时增加食物摄入。若确诊为 DKA,则立即按 DKA 处理原则进行处理。妊娠期 DKA 的治疗方式与非孕期相似,同时应加强胎心监护。

2. 视网膜病变: 糖尿病视网膜病变(DR)可因妊娠而加重,建议孕期每 3 个月及产后 1 年均行视网膜病变评估<sup>[180, 615]</sup>。妊娠期女性视网膜病变的治疗与非妊娠期患者大体相同。在孕前血糖良好控制可减少 DR 加重的危险<sup>[623]</sup>,对于有适应证者也可进行预防性眼底光凝治疗。

3. 神经病变: 与糖尿病神经病变相关的胃轻瘫、尿潴留、对低血糖的防卫反应差和直立性低血压可进一步增加妊娠期间糖尿病管理的难度。妊娠期应注意胃轻瘫与妊娠剧吐的鉴别,尤其是重度胃轻瘫,可导致血糖剧烈波动、DKA 和营养不良等。胃轻瘫的治疗包括调整饮食、控制良好血糖及补液治疗,严重者可能需要使用胎儿安全性良好的促胃动力药和止吐药治疗,并请消化科会诊。

## 六、产后及哺乳期

T1DM 合并妊娠者在分娩后胰岛素需要量可降至妊娠期的 50% 或恢复至孕前用量,应注意血糖监测,产后即刻减少胰岛素的用量,避免低血糖。糖尿病的管理与一般糖尿病患者相同。推荐母乳喂养。母乳喂养时低血糖风险可能会增加,应适当降低胰岛素用量,哺乳前加餐,每日可额外增加 500 kcal 能量,注意增加血糖监测频率。产后即应采取避孕措施。产后护理应包括心理社会评估和自我管理支持<sup>[615]</sup>。

## 七、老年期

老年 T1DM 患者是指年龄 ≥65 岁,包括 65 岁以前诊断及以后诊断的 T1DM 患者。老年 T1DM 患者的血糖管理目标应基于患者的年龄、功能状态、预期寿命、基础疾病及并发症情况等确定<sup>[624]</sup>。老年 T1DM 患者是低血糖以及严重低血糖的高危人群,且容易出现与之相关的轻度认知障碍<sup>[625]</sup>,因此,对老年 T1DM 患者需预防和减少低血糖发生。对患者提供关于胰岛素剂量调整的结构化教育、提高患者自我管理能力和实时持续葡萄糖监测均有助于减少老年 T1DM 患者的低血糖发生<sup>[148]</sup>。在老年 T1DM 患者出现微血管或大血管并发症及认知功能障碍之前,可以考虑较为严格的血糖控制目标( $HbA_{1c} < 7.0\% \sim 7.5\%$ ),但需权衡低血糖风险<sup>[626]</sup>。长病程是老年 T1DM 患者发生低血糖的危险因素,病程超过 40 年的老年 T1DM 患者发生严重低血糖的比例为 18.6%<sup>[175]</sup>,应适当放宽患者血糖控制目标。对预期寿命有限的人群可采用较宽松的血糖目标(如  $HbA_{1c} < 8.0\% \sim 8.5\%$ ),对病程较长的老年患者葡萄糖低于目标范围内时间(TBR)目标 <1%<sup>[160]</sup>。

老年 T1DM 患者的胰岛素治疗应采用个体化的方案,并特别注意患者安全性的问题。老年 T1DM 患者容易出现与低血糖相关的轻度认知障碍,对出现并发症或认知障碍的老年患者,可简化胰岛素治疗方案。对于身体机能和自我管理能力下降的老年患者,应加强护理支持以及对患者家属和护理人员的糖尿病知识教育。

## 第 2 节 特殊疾病阶段

### 一、蜜月期

蜜月期(或称为缓解期)是指部分新发 T1DM 患者在启用胰岛素治疗一段时间后进入暂时的自发性胰岛功能恢复阶段,表现为使用较低剂量或完

全停用外源性胰岛素也可获得较好的血糖控制。根据  $\beta$  细胞功能恢复的程度可分为部分缓解和完全缓解。患者大多在开始胰岛素治疗后约 3 个月进入蜜月期,大多持续 6~9 个月<sup>[63]</sup>。

目前蜜月期较常用的诊断标准是: $\beta$  细胞功能恢复(刺激后 C 肽 $\geq 300$  pmol/L)或基于血糖控制和胰岛素剂量判断,胰岛素校正糖化血红蛋白指数(IDAA<sub>1c</sub>) $\leq 9$ ,计算公式为 IDAA<sub>1c</sub>=HbA<sub>1c</sub>(%) $+4\times$ 每日胰岛素剂量(U/kg)<sup>[627]</sup>。

蜜月期具有显著异质性,可能与起病年龄、起始胰岛功能、人类白细胞抗原(HLA)基因差异有关。目前认为“ $\beta$  细胞休息”纠正“高糖毒性”是蜜月期发生的主要机制<sup>[628]</sup>。这一阶段患者血糖波动大,常因未及时减少胰岛素剂量而发生低血糖。因此,在 T1DM 患者启用胰岛素治疗后,应告知患者关注进入蜜月期的情况,尤其是起病半年内出现频繁低血糖,应及时就诊以调整胰岛素方案。

处于蜜月期的患者仍需注意:(1)采用糖尿病生活饮食方式管理血糖。(2)根据患者血糖情况调整胰岛素用量至最小剂量,根据控制情况酌情考虑停用胰岛素;自行停用胰岛素导致高血糖可能会使蜜月期提前结束。(3)患者应密切监测血糖,以便及时发现蜜月期结束。

## 二、慢性并发症期

合并慢性并发症 T1DM 患者的关注重点在于并发症对血糖管理的影响。对这类患者的血糖控制应综合考虑并发症带来的风险并采取个体化治疗方案<sup>[124, 629]</sup>。合并慢性肾脏病(CKD)的患者可强化降糖,同时注意对高脂血症、高血压和高尿酸血症的治疗,对于合并终末期肾病的 T1DM 患者可考虑胰肾联合移植或肾移植后胰腺移植(PAK)<sup>[630]</sup>。合并 CKD 的患者低血糖风险增加,并且可出现 HbA<sub>1c</sub>假性偏低<sup>[631]</sup>。合并心血管疾病的 T1DM 患者需注意对高血脂、肥胖、高血压的管理,同时,加强血糖监测、避免低血糖发生应是治疗的重点之一<sup>[463]</sup>。合并胃轻瘫的 T1DM 患者尽管 HbA<sub>1c</sub> 偏高,但其发生严重低血糖风险增加<sup>[632]</sup>,对这些患者的血糖管理需加强血糖监测、警惕低血糖发生。此外,血糖的快速改善可能与视网膜病变的短暂早期恶化或急性疼痛性神经病的发展有关,因此,对于合并视网膜病变或神经病变的 T1DM 患者应个体化制定其血糖优化速度<sup>[633-634]</sup>。

## 三、围术期

围术期血糖管理的要点在于控制高血糖,避免

发生低血糖和酮症酸中毒,维持血糖平稳以及水电解质液体平衡,制定合理的血糖控制目标。

1. 术前管理:术前系统性评估患者血糖和 HbA<sub>1c</sub>、测定血尿酮体水平,密切监测血糖,制定术前血糖管理方案。HbA<sub>1c</sub> $\leq 7\%$  提示围术期风险较低;HbA<sub>1c</sub> $> 8.5\%$  者建议考虑推迟择期手术<sup>[635]</sup>。合并 DKA、高渗高血糖综合征(HHS)是非急诊手术的禁忌证。术前即使是空腹/禁食状态,仍应维持小剂量胰岛素避免 DKA,根据手术大小及血糖控制情况制定和调整胰岛素方案。儿童青少年患者维持血糖在 5~10 mmol/L,成年患者控制空腹血糖 $\leq 7.8$  mmol/L,餐后血糖 $\leq 10.0$  mmol/L,在术前血糖长期显著增高者,可适当放宽血糖目标上限至空腹 $\leq 10.0$  mmol/L,餐后 $\leq 12.0$  mmol/L<sup>[635]</sup>。择期手术最好安排在当日上午第 1 台进行。

2. 术中管理:根据术中降糖方案不同,执行每 30 分钟至 2 小时监测血糖的频率以避免低血糖和高血糖。出现血糖 $\leq 3.9$  mmol/L 时每 5~15 分钟监测 1 次,直至低血糖得到纠正。术中根据血糖结果调整静脉胰岛素和葡萄糖用量,维持目标血糖水平(儿童青少年患者血糖 5.0~10.0 mmol/L,成年患者 7.8~10.0 mmol/L)<sup>[635-636]</sup>。

3. 术后管理:术后禁食阶段维持术中血糖管理方案,每 1~2 小时监测 1 次血糖。在患者恢复正常饮食后可予胰岛素皮下注射。术后因应激、疼痛、肠内外营养液输注,活动量减少,是血糖波动的高危期,因此术后 24~48 h 仍需密切监测血糖。对于术后需要重症监护或机械通气的患者出现高血糖( $> 10.0$  mmol/L),通过持续静脉胰岛素输注应将血糖控制在 7.8~10.0 mmol/L。中、小手术术后一般的血糖控制目标为空腹血糖 $< 7.8$  mmol/L,随机血糖 $< 10.0$  mmol/L。

对于急诊手术,若存在 DKA,应立即按 DKA 治疗流程治疗,尽可能在短期内改善代谢紊乱,恢复循环血容量和纠正电解质紊乱,尽量延迟手术。若不存在 DKA,血糖管理同择期手术。有条件可床旁监测血酮水平以便调整治疗。对于急性起病需急诊行大手术的患儿,应停止使用连续皮下胰岛素治疗。

## 四、危重症期

迄今尚无针对 T1DM 住院患者血糖控制的大型随机对照试验(RCT),故血糖控制参考 2 型糖尿病(T2DM)的相关指南<sup>[581]</sup>。

1. 危重患者的血糖控制:对于危重患者,需要



控制持续性高血糖,血糖水平 $>10.0$  mmol/L时,即应该开始使用静脉输注胰岛素治疗;一旦开始使用胰岛素治疗,建议大多数危重患者的血糖范围控制在 $7.8\sim 10.0$  mmol/L。更严格的血糖控制目标( $6.1\sim 7.8$  mmol/L)适用于部分患者(如采用肠道外高营养的外科重症监护病房患者),且需在无低血糖发生的情况下实施。

2. 营养支持治疗策略:提倡应用肠内营养,建议采用含低碳水化合物、高单不饱和脂肪酸、高食用纤维配方的肠内营养制剂。提倡肠内营养置管,减少食管反流及误吸性肺炎发生。

3. 胰岛素治疗方案:静脉输注胰岛素是危重患者控制血糖的首选方法;静脉输注胰岛素时,必须密切监测血糖水平,以尽量减少低血糖的发生,并且达到理想的血糖控制。

4. 成人T1DM危重患者建议静脉胰岛素治疗:生理盐水 $49.5$  ml+胰岛素 $50$  U,胰岛素浓度为 $1$  U/ml,使用微量泵泵入,泵入速率 $1$  ml/h即 $1$  U/h。要求在 $12\sim 24$  h内使血糖达到控制目标。血糖测定连续 $3$ 次以上达控制目标,监测频率可改为 $4$  h $1$ 次。起始剂量 $4\sim 6$  U/h;血糖以每小时 $4\sim 6$  mmol/L速度下降;如果 $2$  h血糖不能满意下降,提示患者对胰岛素敏感性下降,胰岛素剂量宜加倍至 $10\sim 12$  U/h;若血糖下降速度过快,则根据情况减少胰岛素的泵入。

5. 儿童危重患者高血糖的处理:持续高血糖的患儿一般输注无糖液体,如因病情需输注含糖液体者,建议液体中按葡萄糖(g)/胰岛素(U)= $4$ 的比例(根据机体胰岛素敏感性酌情调整)<sup>[635]</sup>。

### 第3节 长途旅行

#### 一、旅行前的注意事项

1. 健康准备:旅行前监测血糖,做好健康评估,确保健康状态适合外出旅行。保证旅行期间血糖水平控制良好。如果病情不稳定,血糖持续偏高、剧烈波动或伴有严重感染、DKA等合并症及并发症则禁忌旅行。

2. 物品准备:根据注射方式准备好注射耗材(胰岛素注射针头或胰岛素泵管路等)、酒精棉片和棉签;根据血糖监测方式准备血糖仪、血糖试纸(如果是CGM则准备好探头和发射器);备足所需胰岛素,放在隔热保温的旅行袋或保温瓶,不应托运。到炎热地区旅行,到旅馆后应及时存放在冰箱冷藏

室中。另外还需带上病历本、诊断证明、低血糖食物和足部护理所需物品等特殊情况下需要急用的物资。

3. 环境准备:事先了解旅游地的天气、温湿度、海拔情况、时差、饮食、酒店配置、周边医疗资源等。

#### 二、旅行中注意事项

1. 外出时要随身携带水果、糖块、饼干等甜品,以防低血糖。

2. 提前了解次日行程,做好相应的防晒、保暖安全措施,量力而行。

3. 熟记当地的救援和求助电话,随身携带急救卡,注明旅行者为T1DM患者、患者姓名及家人联系电话(用当地语言书写)。出国旅游时,应同时用所在国家的语言写下患者的联络方式,并告知同行人员患者有糖尿病。

4. 尽量定时定量用餐,准时注射胰岛素。可利用CGM或毛细血管血糖监测,并适当增加血糖监测频率,如果活动量与平时相差较大,注意调整胰岛素剂量和碳水化合物的摄入量。

5. 去海边避免赤脚在热沙滩行走,避免脚部皮肤破损,诱发感染。

#### 三、长途飞机旅行注意事项

1. 询问航空公司药品携带的有关规定;随身携带医师的疾病诊断证明或处方,提前到达机场,患者常需要出示与所用药品及注射器等设备相关处方。

2. 注射胰岛素时注意避免空气进入装有胰岛素的瓶子。机舱中的压力变化,可能会使瓶子的活塞失常,干扰胰岛素的量取。

3. 如果预计在旅途中会面临跨越时区注射胰岛素的问题,应该在旅行前咨询医师。向东飞行时,相当于 $1$ 天的时间缩短了,胰岛素需要量可以适当减少;反之,向西飞行时,相当于 $1$ 天的时间延长了,胰岛素需要量可以适当增加。

4. 坐飞机的时差反应可能会干扰患者对血糖的判断,因此下飞机后应监测血糖。

#### 四、出国旅行注意事项

1. 请选择 $1$ 位当地医师和导游。

2. 如果需要在海外购买胰岛素,请与胰岛素生产厂家联系,最好出示所使用胰岛素的样品。应仔细阅读说明,若胰岛素浓度不同,需重新计算注射量。

3. 请医师写一个简单的病情介绍并请人翻译成当地语言,说明患者目前正在使用哪些药物治疗。

如果同时有其他健康问题需要药物或其他特殊设备治疗,也请详细列出。一旦出现紧急情况,便于当地医师了解病情。

4. 请随身携带保险单。

## 第十八章 社会心理问题及对策

### 要点提示:

1. 1 型糖尿病(T1DM)患者的常见社会心理问题包括一般心理行为问题、情绪问题、进食障碍、认知功能损伤、破坏性行为及品行障碍、不依从(B)
2. 社会心理问题的评估可采用两种方法:一种是结构式或半结构式访谈;另一种是使用相关的问卷或量表进行检测。访谈方法获得的结果更加可靠,但问卷或量表测量作为筛查更为简单,在临床上更为常用(B)
3. 社会心理问题的对策包括:提高糖尿病工作者的认识、加强患者及家属的糖尿病教育、专业的心理行为干预(B)

流行病学调查结果显示,在 1 型糖尿病(T1DM)患者及其家庭成员中普遍存在着多种社会心理问题。T1DM 患者主要表现出情绪、行为与认知功能受损等问题,家庭成员主要表现出明显的情绪和应对方式问题。研究结果已一致证明,T1DM 患者及其家庭成员的心理问题与血糖控制不良关系密切,患者的情绪问题(如焦虑与抑郁)可直接影响血糖水平,而患者的行为问题及家庭成员的情绪和应对方式问题则会影响糖尿病管理(如治疗的不依从等),从而导致血糖控制不良。心理行为干预能帮助患者及其家属处理情绪行为问题,有益于血糖的长期控制,降低或延迟并发症的发生。

### 第 1 节 常见社会心理问题

#### 一、一般心理行为问题

一般心理行为问题指由现实因素诱发,持续时间较短、严重程度较低,不严重破坏社会功能的心理状态。对于患者及其家庭而言,被诊断为 T1DM 是一个重大的应激性事件。面对 T1DM 的诊断,他们往往会经历一个从否认到接受的过程,即经过否认、悲伤、应对压力与困难,最终接受、适应。由于

T1DM 的诊断与治疗给患者带来了生活方式及饮食行为的改变,患者会表现出各种不适应的情绪行为反应,如对整体的自我价值感发生变化,出现恐惧、自卑、人际关系敏感、回避社交、自我评价降低等。患者及其家庭成员面对糖尿病诊断所出现的情绪反应会持续多久,与患者的发病年龄、家庭关系、对应激性事件的应对策略、家庭成员的知识与可利用的资源等因素有着密切的关系。

此外,T1DM 患者中儿童青少年较多,家庭成员尤其是父母亲的心理状态对患者的心理会产生重要影响,如父母的情绪与行为会影响患者的情绪与依从性,而父母的心理状态也受到患者病情的影响<sup>[637]</sup>。有研究表明,24%的母亲和22%的父亲在孩子被诊断为T1DM的6周内表现出创伤后应激障碍症状<sup>[638]</sup>。家庭环境与糖尿病控制管理之间存在明显的相关性<sup>[639]</sup>,那些生活在保守和交流不良家庭中的患者,更易出现血糖控制不良,患者家长应对此加以重视。

#### 二、情绪问题

部分糖尿病患者在出现不良情绪后,由于适应不良,可能引起更严重的情绪问题。

1. 焦虑与抑郁:焦虑是指个体在预期未来有威胁时所产生的紧张不安、带有恐惧的情绪状态;抑郁则是一种应对外在压力的无力感带来的消极情绪,包括情绪低落、负性情感增强、不适感和沮丧感。焦虑与抑郁集躯体、认知、情感等症状于一体,焦虑常见于疾病早期,随着病程的进展抑郁的发生率会增加。T1DM 常与抑郁、焦虑共病,糖尿病患者的抑郁、焦虑发生率是非糖尿病人群的 2~3 倍<sup>[640-641]</sup>。基于量表筛查结果的研究显示,约 32% 的 T1DM 患者伴有焦虑症状<sup>[641]</sup>,30.7% 的患者伴有抑郁症状<sup>[642]</sup>。血糖控制不良与抑郁、焦虑之间存在着双向关系,即焦虑与抑郁可能是血糖控制不良的原因,也可能是血糖控制不良的后果<sup>[640-641]</sup>。T1DM 诊断本身对患者及其家属是一个重大的应激事件,且由于 T1DM 所要求的日常血糖监测、胰岛素注射与饮食管理等给患者及其家属带来的巨大压力,这些都可能引起抑郁与焦虑情绪,与一般人群相比,T1DM 患者的照顾者也存在更多的焦虑、抑郁等心理问题<sup>[643]</sup>。抑郁与焦虑情绪会导致患者血糖控制不良,而血糖控制不良又会增加患者与家属的压力,加重抑郁与焦虑情绪<sup>[641, 644]</sup>。

抑郁与 T1DM 发生的年龄、病程及性别相关联<sup>[645]</sup>。各个年龄阶段的患者均可出现抑郁和焦

虑,但儿童青少年时期是抑郁、焦虑高发的阶段。有研究表明,在 8~16 岁的 T1DM 患者中,抑郁的发生率达 15%~18%;随着病程的发展,出现抑郁的可能性也明显增加,病程较长的患者在自我管理遇到困难时更易出现焦虑与抑郁<sup>[646]</sup>。有研究报道,随着病程的增加,抑郁的发生率可高达 26.1%<sup>[647]</sup>。抑郁与血糖控制不良有明显的相关性,与不伴有抑郁症状的患者相比,伴有抑郁症状患者的血糖水平明显升高<sup>[645]</sup>。此外,抑郁的发生也存在性别差异,女性 T1DM 患者出现抑郁情绪的比例更高<sup>[648]</sup>。因此,当儿童青少年 T1DM 患者或女性患者表现出长时间的血糖控制不良时,要高度怀疑是否并发了焦虑和抑郁,有必要进行抑郁与焦虑水平的检测。

2. 低血糖恐惧:低血糖恐惧是指有过低血糖经历的糖尿病患者对未来可能发生低血糖事件产生的恐惧心理,通常表现为避免与降低血糖有关的行为,如血糖监测频率增加、维持血糖较高水平等,常与无意识性低血糖同时出现。有低血糖恐惧的儿童青少年患者,其父母也常表现出低血糖恐惧,影响患者血糖管理<sup>[649]</sup>。因此,应对 T1DM 患者及儿童青少年患者的父母进行低血糖恐惧筛查,尤其是女性、离婚或丧偶、长病程患者以及低血糖发生频率较高或曾发生过严重低血糖的患者<sup>[650]</sup>。

3. 糖尿病痛苦:糖尿病痛苦是指与糖尿病管理相关的因素所致的负面情绪或情感体验<sup>[651]</sup>,这些因素包括生活方式的改变(如药物使用、血糖监测、饮食管理、运动管理)以及疾病的进展情况等。糖尿病痛苦受到医疗条件、家庭环境和个体应对方式等多方面的影响<sup>[652-653]</sup>。研究显示,引起中国 T1DM 青少年患者糖尿病痛苦的主要因素来源于两个方面,即生活方式改变的要求和医师对患者感受的忽视。在年龄较大的青少年和女性中更为常见<sup>[654]</sup>。较高水平的糖尿病痛苦会影响糖尿病管理<sup>[652]</sup>,引起血糖控制不良。因此,在诊疗过程中应对患者的糖尿病痛苦水平进行常规监测,尤其是对管理目标未达到或出现糖尿病并发症的患者,当发现患者存在较高水平的糖尿病痛苦时,可对其进行针对性糖尿病教育和支持性干预,严重者应给予专业性的认知行为心理干预。

### 三、进食障碍

进食障碍是指以异常的摄食行为和心理紊乱为特征,伴随着显著体重改变或生理功能紊乱的一组综合征,其主要的临床类型包括神经性厌食、神经性贪食以及不典型进食障碍。研究发

现,T1DM 患者进食障碍的患病率增加,而伴有进食障碍的 T1DM 患者胰岛素漏注或胰岛素用量不足的现象明显增加<sup>[655]</sup>,这种现象会导致血糖控制不良,加速并发症的发生,加重视网膜病变等并发症,可引起持续性高血糖、反复发作的低血糖和(或)胃轻瘫相关的症状<sup>[656]</sup>。此外,伴有进食障碍的 T1DM 患者共病其他精神疾病的风险增高,且有更高的糖尿病痛苦以及低血糖恐惧<sup>[657]</sup>。因此,当患者出现非药物、饮食和运动行为引发的高血糖和体重减轻时,医护人员应考虑筛查是否存在进食障碍或饮食行为紊乱,尤其是女性患者、对体重或体型过于担忧者、共病抑郁者、体重指数(BMI)偏高者以及血糖监测次数较少者<sup>[658]</sup>。而当糖尿病患者出现进食障碍或饮食行为紊乱症状时,医护人员应考虑重新评估和制定治疗方案,同时转诊至心理科进行评估并进行心理行为干预。

### 四、认知功能障碍

认知功能障碍是指由各种原因引起的感觉、知觉、记忆、理解、判断、推理等心理过程受到损害。T1DM 可导致患者尤其是儿童青少年起病患者的认知功能损害,主要表现为智力、记忆力、注意力及执行功能等认知功能受损。认知功能的损害与 T1DM 发病的年龄、血糖波动、慢性高血糖、严重低血糖发作史和酮症酸中毒史有着密切的关系。研究显示,起病于 5 岁以前,或有过低血糖发作史的 T1DM 患者的注意力、加工速度、长期记忆和执行能力等方面的表现比健康人群要差<sup>[659-661]</sup>。血糖控制不良的 T1DM 儿童青少年患者的学业成绩明显降低,低血糖可降低儿童的语音、记忆及注意加工能力<sup>[662]</sup>。研究显示,儿童青少年时期起病的 T1DM 患者持续注意受损明显且与严重低血糖发作史密切相关<sup>[663]</sup>。Meta 分析结果显示,T1DM 患儿认知功能损伤主要表现在智力、空间记忆、注意力和信息加工速度等方面,且在 7 岁以前发病的以及病程在 5 年以上的儿童青少年患者的认知功能受损更明显<sup>[664]</sup>。一项追踪研究对 T1DM 患儿的认知功能进行了评估,发现在首次被诊断时,患者在认知测验中的表现都不如健康对照组的儿童;在追踪观察 12 年后再次测评时发现,患者的工作记忆、信息加工速度和语言技能仍然低于同年龄的健康对照组<sup>[665-666]</sup>。此外,酮症酸中毒发作会降低 T1DM 儿童青少年患者在记忆和执行功能方面的表现<sup>[667]</sup>。

因此,糖尿病工作者及儿童青少年 T1DM 患者

的父母应意识到,发病年龄小、血糖波动大、有过低血糖发作史及酮症酸中毒发作史的患者更可能出现认知功能受损。T1DM 管理团队应定期对患者的认知功能进行评估,要谨慎对待患者出现的认知功能下降,尤其对发病年龄小的患者。

### 五、破坏性行为及品行障碍

破坏性行为及品行障碍主要包括对立违抗障碍、品行障碍,主要出现在儿童和青少年患者中。对立违抗障碍是指频繁而持续的易怒和愤怒情绪、报复心理、消极抵抗以及对权威人士的违抗和不服从行为;品行障碍则是指儿童青少年持久性违反与其年龄相应的社会道德规范和行为规则,侵犯他人或公众利益的行为,包括打架、欺凌、偷窃、破坏公物和撒谎等。调查显示,约有5%的5~15岁儿童青少年T1DM患者表现出临床意义上的品行障碍。品行障碍通常在年幼的儿童中表现为对立违抗障碍,男性远多于女性。对于T1DM患者来说,破坏性行为及品行障碍的最大影响可能表现在对糖尿病管理的依从性上,伴有破坏性行为及品行障碍的个体对糖尿病管理的依从性差,导致血糖控制不良。儿童青少年T1DM患者可能表现出更多的破坏性行为问题及品行障碍<sup>[668]</sup>,患者的父母及老师所报告的行为问题明显多于一般的儿童青少年<sup>[669]</sup>,尤其是近期发病的患者表现出更多的如注意力分散、挑衅及违纪等行为症状,而反复出现糖尿病酮症酸中毒(DKA)的儿童青少年住院患者有更多的破坏性行为障碍<sup>[670]</sup>。由于破坏性行为及品行障碍会严重影响糖尿病治疗与血糖管理,建议出现破坏性行为及品行障碍的T1DM患者尽早寻求心理干预。

### 六、不依从

不依从是指患者不按照医师的规定进行治疗,

不遵从医嘱的行为。除了由精神心理问题引起的依从性差外,由于糖尿病管理涉及多个方面,如胰岛素注射、血糖监测、饮食及生活方式的调整等<sup>[671]</sup>,给患者带来了较大的负担,在普通T1DM患者中,不依从也是普遍存在的问题,但其主要表现在血糖的自我监测、饮食管理方面,对胰岛素注射的不依从相对较少。T1DM患者及其家庭成员尤其是儿童青少年的父母对糖尿病管理的依从性会直接影响糖尿病管理的效果,进而影响血糖的控制。对于长期血糖控制不良的患者尤其是儿童青少年患者,应考虑其是否存在不依从的问题。患者的依从性受年龄、家庭结构、家庭功能、教育以及人格特征等因素的影响<sup>[672-673]</sup>。研究表明,家庭的凝聚力、父母及患者的教育水平、对T1DM知识的了解程度与对糖尿病管理的依从性呈正相关,患者的人格特征(如动机、态度、自我效能)也是影响依从性的重要因素<sup>[674-675]</sup>。研究显示,患者的动机水平、意志力、充足的精力、对治疗的信任等因素可以有效地提高依从性<sup>[676-677]</sup>,临床工作者可通过相应的糖尿病教育提高患者的依从性。

T1DM与2型糖尿病(T2DM)患者在社会心理问题上的区别见表41。

## 第2节 社会心理问题的评估与对策

### 一、社会心理问题的评估

糖尿病工作者可采用2种方法或2种方法相结合来对T1DM患者的社会心理问题进行初步筛查。一种是结构式或半结构式访谈;另一种是使用相关的问卷或量表进行检测。采用访谈方法获得的结果更加可靠,但问卷或量表测量法更为方便、简单,

表41 T1DM与T2DM患者在社会心理问题上的区别

常见社会心理问题	T1DM患者	T2DM患者
抑郁	抑郁的发生率高于健康人群。相对T2DM患者,发病率较低,T1DM患者伴发抑郁症状的发生率约为30%,T1DM患儿抑郁症患病率约22.2%	抑郁的发生率高于健康人群。相对T1DM,中国T2DM患者伴发抑郁症状的发生率更高,约56%,T2DM患儿抑郁症患病率约22.7%
焦虑	焦虑的发生率高于健康人群,32%的患者伴有焦虑症状	焦虑的发生率高于健康人群。43.6%的中国T2DM患者伴有焦虑症状
低血糖恐惧	44%的男性、63%的女性患者报告有低血糖恐惧	约20%~40%的患者报告有低血糖恐惧,年龄越大的患者恐惧程度越高
糖尿病痛苦	约42%的患者报告糖尿病痛苦增加	约36%的患者报告糖尿病痛苦增加
进食障碍	可表现为限制饮食、暴食等,常伴有胰岛素漏注	主要表现为暴饮暴食
认知功能障碍	儿童早期发病的T1DM患者出现轻到中度认知功能受损的风险较高,而较晚发病的患者在学习和记忆功能上表现大致正常	T2DM与血管性痴呆风险增加相关,在信息处理速度、精神运动效率、执行功能以及言语学习方面受到的影响最大
破坏性行为及品行障碍	较常见	少见

注:T1DM为1型糖尿病;T2DM为2型糖尿病



在临床上更为常用。

### (一) 访谈工具

目前可用于筛查糖尿病患者心理行为问题的访谈工具主要是《DSM-5 障碍定式临床检查》的临床版(SCID-5-CV)或研究版(SCID-5-RV)和儿童青少年访谈诊断量表。

### (二) 量表检测工具

量表可分为他评量表和自评量表。他评量表是由糖尿病工作者根据量表中所列出的条目对患者的某一方面或某些方面的社会心理行为问题进行评定;自评量表是由患者本人根据量表中所列的条目逐一对自己的社会心理问题进行评定。用于评定社会心理问题的量表较多,根据检测的目的以及人群的不同,应选用不同的量表。

筛查 T1DM 患者社会心理问题时常用的量表如下。

1. 抑郁筛查:目前筛查糖尿病患者抑郁的常用量表是贝克抑郁问卷和流调中心用抑郁量表,而常用于评定儿童青少年 T1DM 患者抑郁水平的量表为儿童抑郁问卷<sup>[678]</sup>。

2. 焦虑筛查:可选用状态-特质焦虑问卷、汉密尔顿焦虑量表和医院焦虑抑郁量表。

3. 低血糖恐惧筛查:可选用中文版低血糖恐惧调查表<sup>[679]</sup>和低血糖恐惧量表-15<sup>[680]</sup>。

4. 糖尿病痛苦筛查:可选用中文版糖尿病痛苦量表<sup>[681-682]</sup>、中文版糖尿病问题量表<sup>[683]</sup>和简化中文版糖尿病问题量表<sup>[684]</sup>。

5. 其他行为问题筛查:智商检测常选用韦氏智力量表,记忆检测常选用韦氏记忆量表,认知功能检测可选用威斯康星卡片分类测验;检测儿童及家庭成员行为时,可选用糖尿病家庭行为清单和儿童行为清单。检测 T1DM 患者的进食障碍,可以选用中文版糖尿病饮食问题调查<sup>[685]</sup>、进食障碍量表-3 和糖尿病治疗与饱腹感量表<sup>[658, 686]</sup>。

### 二、社会心理问题的对策

1. 提高糖尿病工作者的认识:糖尿病工作者应该认识到社会心理问题与 T1DM 患者糖代谢控制不良之间有着密切的关系,及时发现与糖尿病治疗相关的社会心理问题。识别和关注 T1DM 伴发社会心理问题的高危人群,如 T1DM 儿童青少年患者,尤其是病程较长、自我管理困难的儿童青少年患者;长时间血糖控制不良者;年轻女性患者。及时对高危人群的社会心理问题进行筛查,达到早期防治的目的。

2. 加强患者及其家庭成员的糖尿病教育:糖尿

病工作者应注意与糖尿病管理及糖代谢相关的心理健康教育,包括糖尿病知识、糖尿病的自我管理(饮食、治疗、血糖检测、心理调整、运动等)以及家庭功能的改善,提高患者及家庭成员对糖尿病管理的依从性。

3. 专业的心理行为干预:糖尿病工作者有必要接触和掌握常用的心理干预方法与技术,如心理支持、沟通技术等,在临床工作中,根据量表筛查的结果及访谈的情况,当心理问题严重到一定程度不能通过一般的心理支持与沟通解决时,应及时推荐患者去看心理医师;心理学家参与 T1DM 管理,针对不同的心理社会问题设计具体的干预方法,包括一般行为干预、家庭支持、认知行为治疗等。

4. 采用适当的药物治疗:当患者的抑郁、焦虑水平达到一定的程度,且经过心理行为干预不能缓解时可考虑采用抗抑郁、焦虑药物治疗。考虑到药物对糖代谢的影响而使得血糖控制复杂化,建议使用选择性五羟色胺再摄取抑制剂类抗抑郁、焦虑类药物,因为研究较为一致地证明五羟色胺再摄取抑制剂不直接影响糖代谢;避免使用去甲肾上腺素能抗抑郁药,因为研究结果表明去甲肾上腺素能抗抑郁药可通过影响去甲肾上腺素及相关激素而影响血糖的控制,使血糖控制变得复杂。

常见社会心理问题的推荐筛查工具及处理策略见表 42。

## 第十九章 预测与预防

### 第 1 节 预测

#### 要点提示:

1. 胰岛自身抗体、易感基因以及代谢指标联合检测可有效预测 1 型糖尿病(T1DM)高危人群的患病风险(A)
2. 一级和二级预防的目标是防止或延缓高危人群发生糖尿病,目前尚无有效的预防手段,抗 CD3 单抗在二级预防中可能有积极的影响(B)
3. 三级预防的目标是保护残存的  $\beta$  细胞,防止并发症的发生;强化降糖可预防糖尿病血管并发症的发生(B)
4. 多项针对新发患者的免疫学治疗研究表明了免疫干预治疗的应用前景(B)



表 42 社会心理问题的推荐筛查工具及处理策略

社会心理问题	筛查工具	推荐筛查频率	推荐处理策略
抑郁	贝克抑郁问卷、 流调中心用抑郁量表、 儿童抑郁问卷(7~17岁)	筛查阴性患者建议1年1次(B); 筛查阳性患者建议增加筛查频率(B); 当患者出现并发症或身体状况、生活状况发生巨大改变时,建议进行筛查(B); 筛查阳性患者转诊心理科门诊进行评估和心理行为干预,心理行为干预无法缓解时转诊心理专科采用抗抑郁/焦虑治疗(A)	
焦虑	状态-特质焦虑问卷、 汉密尔顿焦虑量表、 医院焦虑抑郁量表		
低血糖恐惧	中文版低血糖恐惧调查表、 低血糖恐惧量表-15	筛查阴性患者建议1年1次(B); 筛查阳性患者建议增加筛查频率(B); 对于出现无意识低血糖、低血糖发生频率较高的患者,应筛查低血糖恐惧(B)	对患者进行血糖意识培训、血糖管理教育,如果糖尿病教育效果不佳,可转诊至心理科进行评估和心理行为干预(B)
糖尿病痛苦	中文版糖尿病痛苦量表、 中文版糖尿病问题量表、 简化中文版糖尿病问题量表	每年筛查1次;对血糖管理不佳或出现并发症的患者应进行筛查(B)	针对糖尿病痛苦表现的相应部分进行糖尿病教育,如果糖尿病教育效果不佳,可转诊至心理科进行评估和心理行为干预(B)
进食障碍	中文版糖尿病饮食问题调查、 进食障碍量表-3、 糖尿病治疗与饱腹感量表	当患者出现非药物、饮食和运动行为引发的高血糖和体重减轻时应进行筛查(B)	对于筛查阳性的患者应转诊至心理科进行评估和心理行为干预;对于诊断进食障碍的患者应重新设计其治疗方案(B)
认知功能障碍	韦氏智力量表、 韦氏记忆量表、 威斯康星卡片分类测验	建议对早发型患者、老年患者、长病程患者、长期血糖控制不良患者、伴有糖尿病并发症患者进行认知功能筛查(B)	对于有认知功能损伤的患者应转诊至心理科进一步评估与干预(C)

1型糖尿病(T1DM)是一种与环境因素相关的多基因遗传疾病。有数据显示,20%的T1DM患者伴有家族史,患者的一级亲属0~20岁累积发病率为3%~7%,显著高于普通人群的0.3%,尤其是同卵双胞胎,可达到30%~70%。因此,T1DM患者的一级亲属是发生T1DM的高危人群,预测这部分人群的T1DM发生风险,可早期及时干预,改善疾病的预后。联合胰岛自身抗体、遗传易感性和代谢指标能够较准确地对T1DM的高危人群进行预测。

### 一、胰岛自身抗体

胰岛自身抗体是目前最有效、应用最广的预测指标,通过检测胰岛自身抗体,包括谷氨酸脱羧酶自身抗体(GADA)、蛋白酪氨酸磷酸酶自身抗体(IA-2A)、胰岛素自身抗体(IAA)和锌转运体8自身抗体(ZnT8A)可以预测个体发生T1DM的风险,甚至可以预测该疾病的发病年龄。IAA、GADA在多数T1DM高危人群中最早出现,其中5岁以下儿童起病者几乎都以IAA最先出现,继而出现GADA抗体,IA-2A随后;在最终进展为多抗体阳性者中,2/3首先出现GADA,而1/3首先出现IAA。儿童常见的抗体类型是IAA和GADA,成人则为GADA<sup>[687]</sup>。阳性抗体的个数和种类对疾病有不同的预测价值。早期出现的阳性抗体数越多,个体快速进展为临床糖尿病的危险性越高。单个抗体阳性者10年内仅14.5%发展为T1DM,2个抗体阳性者10年内70%发展为T1DM,15年内84%发展为T1DM,随访至20年几乎100%的个体发展为T1DM;3个及以上抗体阳性者5年内50%以上发展为T1DM<sup>[688-689]</sup>;若在3~4岁筛查出多种胰岛自身抗

体,未来5年发生T1DM的风险为50%~60%<sup>[690]</sup>。因此,联合多抗体检测可提高T1DM发病的预测价值,对于多抗体阳性者应增加筛查频率,以期早发现T1DM。对于T1DM的一级亲属,应当至少每隔1年进行自身抗体的检测随访,首选GADA,其次为IAA,阳性者再加上IA-2A检测。多抗体阳性者至少每年进行血糖的检测随访。

### 二、遗传易感性

目前国内外研究显示,约有60余种基因与T1DM发病相关,其中位于人染色体6p21.3的人类白细胞抗原(HLA)等位基因可以解释约50%的T1DM遗传风险<sup>[691]</sup>,*HLA-DRB1*、*HLA-DQA1*和*HLA-DQB1*等位基因的特定组合可以显著增加或降低T1DM的发病风险。在高加索人群*DR3/DR4*杂合基因为T1DM的最强易感基因<sup>[692]</sup>,而*DR3/DR3*、*DR3/DR9*和*DR9/DR9*是我国人群的易感基因型,其中易感程度最高的为*DR3/DR3*,其次为*DR3/DR9*,最低为*DR9/DR9*<sup>[24]</sup>。其他与发生T1DM风险较相关的基因包括胰岛素(*INS*)、蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型22(*PTPN22*)、细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(*CTLA4*)和白细胞介素2受体A(*IL2RA*)等,虽然数目众多,但单个对疾病的贡献度较小。因此,整合多个风险基因位点所构建的遗传风险评分(GRS)为T1DM预测较为良好的方法,且GRS联合其他临床指标将进一步增加预测的准确度。

### 三、代谢指标

T1DM患者胰岛功能受损早于血糖异常,早期发现胰岛功能受损可预测T1DM发病,可通过葡萄糖耐量-胰岛素/C肽释放试验、高糖钳夹术等评估



胰岛功能。携带 T1DM 遗传易感基因的多胰岛自身抗体阳性患者,第 1 时相胰岛素分泌受损在 T1DM 发生前 4~6 年即出现,且在发病前胰岛功能受损呈逐渐加重的趋势<sup>[693]</sup>。第 1 时相胰岛素分泌受损(<24 mU/L)时,80% 携带易感基因且多抗体阳性的儿童在 5 年内发生 T1DM<sup>[694]</sup>。

此外,血糖的异常也可预测 T1DM 的发生。对于携带易感基因合并多抗体阳性的儿童,口服葡萄糖耐量试验(OGTT)、糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)以及血糖波动幅度均可帮助预测 T1DM 的发生及时间<sup>[695]</sup>。因此,建议携带高危基因及多抗体阳性者每年进行 2 次随机静脉血糖或 HbA<sub>1c</sub> 检测和 1 次 OGTT 检查。建议随机静脉血糖作为初筛,异常者行 OGTT 确诊;由于 HbA<sub>1c</sub> 操作方便,也可直接行 HbA<sub>1c</sub> 检测,以期尽早发现血糖异常。

#### 四、预测模型

建立多指标整合的预测模型可更好地预测疾病。DPT-1 研究纳入年龄、体重指数、血糖、C 肽等指标,构建了 T1DM 的 DPT-1 危险评分,该评分可用于预测抗体阳性的 T1DM 一级亲属的发病危险<sup>[696]</sup>。青少年糖尿病的环境决定因素(TEDDY)研究结合遗传背景、免疫以及临床指标对 T1DM 发生风险进行了准确有效的预测<sup>[697]</sup>。需要注意的是,目前关于 T1DM 预测的证据主要来自国外的大样本研究,关于我国人群的研究结果较少,值得进一步开展相关研究。

## 第 2 节 预防

### 一、一级预防

一级预防针对的是一般人群或 T1DM 的一级亲属,是指控制各种危险因素,防止自身免疫紊乱的发生。目前的研究主要集中在饮食、感染、肠道菌群方面,迄今尚无有效的预防措施。

1. 饮食:尽管流行病学研究结果表明 T1DM 遗传易感婴幼儿半岁后暴露于牛乳蛋白并不会增加 T1DM 发生的危险<sup>[698]</sup>。但仍建议尽可能母乳喂养,因为完全脱离母乳喂养发生 T1DM 的风险是母乳喂养的 2 倍<sup>[48]</sup>。其他通过饮食调整预防 T1DM 发病的相关措施有:减少婴儿早期(3 个月前)摄入谷物蛋白,增加婴儿饮食中  $\omega$ -3 脂肪酸的含量以及补充维生素 D。但是目前也有大型研究揭示怀孕期间补充维生素 D 或  $\omega$ -3 脂肪酸在胰岛自身免疫方面并无获益。因此,仍有待进一步探索明确。

2. 感染:目前已证实一系列病毒感染,如柯萨奇病毒、流感病毒、肠道病毒等与诱发 T1DM 有关。适时接受相关的疫苗可以减少或缓解环境触发所致的自身免疫反应<sup>[699]</sup>。

3. 肠道菌群:肠道菌群及其代谢产物通过调节自身免疫系统和影响肠道屏障完整性,在 T1DM 发病中可能具有致病作用。阴道分娩、母乳喂养、补充益生菌或补充益生元可调节肠道菌群,降低胰岛自身免疫风险,但是在人群中仍缺乏大型研究证据。

### 二、二级预防

二级预防针对的是已有免疫学指标异常但尚未发病的人群,主要目的是阻滞或延缓已发生的自身免疫反应进程,防止临床显性糖尿病的发生。因此,主要目标人群是胰岛自身抗体阳性的血糖正常或异常人群,即 T1DM 发病的第一阶段和第二阶段。

1. 胰岛素:目前研究表明,使用鼻喷型胰岛素治疗携带易感 HLA 基因型且胰岛自身抗体阳性的儿童<sup>[700]</sup>,或是口服/皮下注射胰岛素治疗 T1DM 患者的自身抗体阳性亲属,并不能延缓或预防 T1DM 的进展<sup>[701-702]</sup>。当然 DPT-1 研究确实也发现部分研究对象在疾病发展到一定程度后(高抗体水平、多个抗体存在、C 肽低)通过胰岛素治疗获得了部分改善。

2. 抗 CD3 单抗:目前,应用抗 CD3 单抗(泰普利单抗)预防 T1DM 亲属发生糖尿病的研究给 T1DM 的二级预防带来新希望。最近一项研究显示, T1DM 的高危亲属应用泰普利单抗组糖尿病的年发病率为 14.9%,安慰剂组为 35.9%,表明泰普利单抗延缓了高危人群向临床 T1DM 的进展<sup>[703]</sup>。此外,既往的动物实验证实,烟酰胺可以预防自身免疫性糖尿病,但 DENIS 和 ENDIT 研究证实烟酰胺并不能用于 T1DM 的二级预防<sup>[704-705]</sup>。

### 三、三级预防

三级预防就是强调糖尿病早期的规范治疗和管理,加强血糖控制,保护残存的  $\beta$  细胞功能,减少 T1DM 并发症的发生,降低致残率和死亡率。三级预防的主要对象是 T1DM 患者,尤其是新发病的患者。

虽然在诊断后采取措施保护残存的  $\beta$  细胞功能并不能治愈疾病,但是糖尿病控制和并发症研究(DCCT)表明严格的血糖控制可以延缓微血管并发症的发生(如使糖尿病眼病、糖尿病肾脏病(DKD)



以及糖尿病神经病变的危险性分别降低了 76%、50% 和 60%)。随后的糖尿病干预及并发症流行病学(EDIC)研究也证实了强化降糖可减少大血管并发症的发生(使任何心血管事件风险降低 42%, 心血管原因所致的非致死性心力衰竭、卒中和死亡风险降低 57%), 并且证实了强化血糖控制的“代谢记忆效应”<sup>[174]</sup>, 因此, 强化降糖治疗可以作为 T1DM 患者预防并发症发生的三级预防手段。然而, 严格控制血糖的同时需要避免低血糖的发生, 尤其是严重低血糖事件的发生。建议 T1DM 患者应该在严密监护下使用强化治疗方案, 确保在尽可能安全的情况下血糖控制目标接近正常。

此外, 多种免疫细胞参与 T1DM 的发生发展, 在三级预防中, 应重视针对新发病 T1DM 患者, 通过干预免疫介导的胰岛  $\beta$  细胞损害过程, 保护  $\beta$  细胞, 减少胰岛素用量, 预防疾病的进展和并发症的发生。包括免疫调节药物、调节性 T 细胞、干细胞治疗和胰岛移植等<sup>[706-707]</sup>。

还有其他一些和三级预防相关的临床试验, 包括持续葡萄糖监测、闭环胰岛素输注系统均较常规胰岛素输注更好地控制血糖、减少低血糖和提高生活质量, 改善预后。

## 第二十章 未来与展望

### 第 1 节 发病机制与诊断

人类胰腺样本获取与高通量单细胞分析的新技术相结合, 将会推进对 1 型糖尿病(T1DM)疾病发病机制和异质性更深入的了解。对特征明确的高危人群进行长期随访, 将促进对疾病相关环境影响因素的了解。而通过组学方法实现对疾病相关抗原的数量和性质的研究, 将会进一步阐明疾病的自然史, 并为个性化治疗提供信息, 包括抗原特异性方法。在关于自身免疫糖尿病诊断研究方面, 未来在深化抗体检测应用基础上, 还应进一步加强胰岛抗原自身反应性 T 细胞检测, 及在体胰岛炎显像或活检技术的研究, 不断提升糖尿病免疫分型诊断的水平和能力。近十年免疫检测点抑制剂在肿瘤治疗广泛应用的研究中, 关于诱发 T1DM 甚至暴发性的病例在国内外均有不少报告; 新型冠状病毒感染肆虐及其疫苗普遍接种对 T1DM 发病的影响目前尚不明晰; 特发性 T1DM 在我国所占比例高于高加索人群, 其基因背景及病因仍不清楚<sup>[104]</sup>, 这些均

值得关注与研究。

### 第 2 节 预防与治疗

易感基因型及胰岛自身抗体对 T1DM 发病阶段的划分有重要价值<sup>[708]</sup>。遗传风险评分(GRS)与家族史和胰岛自身抗体检测相结合, 有助于识别大多数临床前期 T1DM, 从而启动预防措施<sup>[697, 709]</sup>。抗 CD3 单克隆抗体延迟了临床 T1DM 的发病 2 年余, 有望用于 T1DM 的预防<sup>[703]</sup>。进展到症状性高血糖期,  $\beta$  细胞替代治疗和免疫治疗为 T1DM 的治疗带来希望<sup>[710-711]</sup>。随着细胞工程技术的发展, 干细胞治疗将有可能逐渐发展成为一种可供选择的临床替代治疗策略。在非人灵长类动物糖尿病模型猴上长期系统的追踪观察研究显示, 人多能干细胞分化的胰岛  $\beta$  细胞在糖尿病治疗中的安全性和有效性<sup>[339]</sup>。关于 T1DM 患者在接受 VX-880 干细胞来源完全分化的胰岛细胞替代疗法后的个案报道显示, 内源性胰岛素分泌明显恢复, 患者每日胰岛素用量降低了 91%, 充分展示了人多能干细胞来源的胰岛细胞在 T1DM 治疗中的巨大潜力。

### 第 3 节 监测与管理

正在进行的研究将会不断发现新的生物标志物, 以更好地量化 T1DM 的风险、疾病所处阶段和治疗反应。除了免疫学研究领域之外, 通过数字医学和人工智能技术, 指导胰岛素泵的胰岛素输入量, 尚可进一步形成人工胰(智能血糖监测与胰岛素应用闭环调控系统)而用于 T1DM 患者治疗, 从而更精准地控制血糖、减少低血糖的发生和并发症风险。期待通过精准医疗干预, 干细胞及免疫治疗学等领域的突破<sup>[708, 710]</sup>, 进一步推进 T1DM 临床治疗效果和监测管理水平的提升。

#### 指南编写委员会主任委员

周智广(中南大学湘雅二医院)

翁建平(中国科学技术大学附属第一医院)

纪立农(北京大学人民医院)

罗小平(华中科技大学同济医学院附属同济医院)

#### 学术顾问

宁光(上海交通大学医学院附属瑞金医院)

滕卫平(中国医科大学附属第一医院)

贾伟平(上海交通大学附属第六人民医院)

**学术指导委员会主任委员**

朱大龙(南京大学医学院附属鼓楼医院)  
周智广(中南大学湘雅二医院)  
赵家军(山东第一医科大学)  
王天有(首都医科大学附属北京儿童医院)

**学术指导委员会委员(按姓氏拼音排序)**

包玉倩(上海交通大学附属第六人民医院)  
毕艳(南京大学医学院附属鼓楼医院)  
陈丽(山东大学齐鲁医院)  
陈莉明(天津医科大学朱宪彝纪念医院)  
陈耀龙(兰州大学健康数据科学研究院)  
杜建玲(大连医科大学附属第一医院)  
傅君芬(浙江大学医学院附属儿童医院)  
巩纯秀(首都医科大学附属北京儿童医院)  
郭立新(北京医院)  
何玉玲(广西医科大学第一附属医院)  
洪天配(北京大学第三医院)  
黄金(中南大学湘雅二医院)  
姬秋和(空军军医大学第一附属医院)  
纪立农(北京大学人民医院)  
贾伟平(上海交通大学附属第六人民医院)  
蒋升(新疆医科大学第一附属医院)  
匡洪宇(哈尔滨医科大学附属第一医院)  
邝建(广东省人民医院)  
雷闽湘(中南大学湘雅医院)  
李红(浙江大学医学院附属邵逸夫医院)  
李启富(重庆医科大学附属第一医院)  
李霞(中南大学湘雅二医院)  
李小英(复旦大学附属中山医院)  
李延兵(中山大学附属第一医院)  
李益明(复旦大学附属华山医院)  
李玉秀(北京协和医院)  
刘静(甘肃省人民医院)  
刘铭(天津医科大学总医院)  
刘煜(南京医科大学附属逸夫医院)  
罗飞宏(复旦大学附属儿科医院)  
罗小平(华中科技大学同济医学院附属同济医院)  
马建华(南京医科大学附属南京医院)  
马青云(香港中文大学)  
米热古丽·买买提(新疆医科大学第一附属医院)  
牛晓红(长治医学院附属和济医院)  
全会标(海南省人民医院)  
单忠艳(中国医科大学附属第一医院)  
施秉银(西安交通大学附属第一医院)  
时立新(贵阳贵黔国际医院)  
苏本利(大连医学院附属第二医院)  
苏恒(云南省第一人民医院)  
苏青(上海交通大学医学院附属新华医院)  
孙子林(东南大学附属中大医院)  
田利民(甘肃省人民医院)  
童南伟(四川大学华西医院)

汪志红(重庆医科大学附属第一医院)  
王从义(华中科技大学同济医学院附属同济医院)  
王天有(首都医科大学附属北京儿童医院)  
王卫庆(上海交通大学医学院附属瑞金医院)  
翁建平(中国科学技术大学附属第一医院)  
向光大(解放军中部战区总医院)  
肖海鹏(中山大学附属第一医院)  
肖新华(北京协和医院)  
徐爱民(香港大学)  
薛耀明(南方医科大学附属南方医院)  
严励(中山大学孙逸仙纪念医院)  
阎德文(深圳市第二人民医院)  
杨金奎(首都医科大学附属北京同仁医院)  
杨涛(南京医科大学第一附属医院)  
曾天舒(华中科技大学同济医学院附属协和医院)  
张驰(湖南省人民医院)  
张俊清(北京大学第一医院)  
章秋(安徽医科大学第一附属医院)  
赵家军(山东第一医科大学)  
郑宏庭(第三军医大学新桥医院)  
周智广(中南大学湘雅二医院)  
朱大龙(南京大学医学院附属鼓楼医院)

**指南编写委员会委员(按姓氏拼音排序)**

曹楚晴(中南大学湘雅二医院)  
超晨(中南大学湘雅二医院)  
陈小燕(广州医科大学附属第一医院)  
邓超(中南大学湘雅二医院)  
范黎(中南大学湘雅二医院)  
方晨(苏州大学附属第二医院)  
顾楠(北京大学第一医院)  
郭佳(中南大学湘雅护理学院)  
何斌斌(中南大学湘雅二医院)  
何凌(广州市第一人民医院)  
侯粲(中南大学湘雅二医院)  
黄凡素(中南大学湘雅二医院)  
纪立农(北京大学人民医院)  
贾晓凡(北京医院)  
姜宏卫(河南科技大学第一附属医院)  
金萍(中南大学湘雅三医院)  
兰纯娜(中南大学湘雅二医院)  
李娟(中南大学湘雅二医院)  
李霞(中南大学湘雅二医院)  
李秀珍(广州市妇女儿童医疗中心)  
刘芳(中南大学湘雅二医院)  
刘煜(南京医科大学附属逸夫医院)  
陆婧(南京大学医学院附属鼓楼医院)  
罗建华(贵州省人民医院)  
罗说明(中南大学湘雅二医院)  
罗小平(华中科技大学同济医学院附属同济医院)  
牛晓红(长治医学院附属和济医院)  
潘洁敏(上海交通大学附属第六人民医院)



时夏捷(中南大学湘雅二医院)

苏恒(云南省第一人民医院)

孙磊(山东大学齐鲁医院)

孙曙光(大理大学第一附属医院)

汤晓涵(中南大学湘雅二医院)

王臻(中南大学湘雅二医院)

翁建平(中国科学技术大学附属第一医院)

武超(中南大学湘雅二医院)

向宇飞(中南大学湘雅二医院)

肖扬(中南大学湘雅二医院)

谢雨婷(中南大学湘雅二医院)

徐晶晶(南京医科大学第一附属医院)

徐蓉(中南大学湘雅二医院)

严晋华(中山大学附属第三医院)

颜湘(中南大学湘雅二医院)

杨琳(中南大学湘雅二医院)

杨涛(南京医科大学第一附属医院)

张梅(南京医科大学第一附属医院)

张星星(中南大学湘雅二医院)

张翼(福建省泉州市第一医院)

郑超(浙江大学医学院附属第二医院)

郑雪瑛(中国科学技术大学附属第一医院)

支涤静(复旦大学附属儿科医院)

周智广(中南大学湘雅二医院)

朱熊兆(中南大学湘雅二医院)

#### 指南编写秘书组

李霞(中南大学湘雅二医院)

罗说明(中南大学湘雅二医院)

严晋华(中山大学附属第三医院)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

志谢 中南大学湘雅二医院胡婧宜、谢凌霄、夏影整理文献

## 附录 1 本指南常用名词术语英文缩略语释义

缩略词	英文全称	中文全称
1,5-AG	1,5-anhydroglucitol	1,5-脱水葡萄糖醇
21-OHA	21-hydroxylase antibody	21-羟化酶抗体
AACE	American Association of Clinical Endocrinologists	美国临床内分泌医师学会
ACE	American College of Endocrinology	美国内分泌学会
ACEI	angiotensin-converting enzyme inhibitors	血管紧张素转化酶抑制剂
ADA	American Diabetes Association	美国糖尿病学会
AGP	ambulatory glucose profile	动态葡萄糖图谱
AIG	autoimmune gastritis	自身免疫性胃炎
AITD	autoimmune thyroid disease	自身免疫性甲状腺疾病
APS	autoimmune polyendocrine syndrome	自身免疫性多内分泌腺病综合征
ARB	angiotensin receptor blockers	血管紧张素 II 受体拮抗剂
ASCVD	atherosclerotic cardio-vascular disease	动脉粥样硬化性心血管疾病
BMI	body mass index	体重指数
CACTI	the coronary artery calcification in type 1 diabetes mellitus	1 型糖尿病冠状动脉钙化
CAN	cardiovascular autonomic neuropathy	心血管自主神经病变
CC	carbohydrate counting	碳水化合物计数
CFDA	China Food and Drug Administration	国家食品药品监督管理总局
CGM	continuous glucose monitoring	持续葡萄糖监测
CKD	chronic kidney disease	慢性肾脏病
COPD	chronic obstructive pulmonary disease	慢性阻塞性肺疾病
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型冠状病毒肺炎
CRRT	continuous renal replacement therapy	连续性肾脏替代治疗
CSII	continuous subcutaneous insulin infusion	持续皮下胰岛素输注
CTLA-4	cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4	细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4
CV	coefficient of variation	血糖变异系数
CVD	cardiovascular disease	心血管疾病
DCCT	diabetes control and complications trial	糖尿病控制和并发症研究
DF	diabetic foot	糖尿病足
DFI	diabetic foot infection	糖尿病足感染
DFU	diabetic foot ulcer	糖尿病足溃疡
DIY	do it yourself	自己动手做



## 附录1续

缩略词	英文全称	中文全称
DKA	diabetic ketoacidosis	糖尿病酮症酸中毒
DKD	diabetic kidney disease	糖尿病肾脏病
DME	diabetic macular edema	糖尿病性黄斑水肿
DPP-4	dipeptidyl peptidase IV	二肽基肽酶IV
DPP-4i	dipeptidyl peptidase-IV inhibitor	二肽基肽酶IV抑制剂
DR	diabetic retinopathy	糖尿病视网膜病变
DSMES	diabetes self-management education and support	糖尿病自我管理教育与支持
DSPN	distal symmetric poly neuropathy	远端对称性多发性神经病变
ECG	electrocardiogram	心电图
EDIC	the epidemiology of diabetes interventions and complications	糖尿病干预及并发症流行病学
eGFR	estimated glomerular filtration rate	估算的肾小球滤过率
ELISPOT	enzyme-linked immunosorbent spot	固相酶联免疫斑点试验
EMA	European Medicines Agency	欧洲药品管理局
ESRD	end-stage renal disease	终末期肾病
euKA	euglycaemic ketoacidosis	正常血糖酮症酸中毒
EURODIAB	European diabetes prospective complications study	欧洲糖尿病前瞻性并发症研究
FDA	Food and Drug Administration	美国食品药品监督管理局
FT1D	fulminant type 1 diabetes mellitus	暴发性1型糖尿病
GA	glycated albumin	糖化白蛋白
GAD	glutamic acid decarboxylase	谷氨酸脱羧酶
GADA	glutamic acid decarboxylase autoantibody	谷氨酸脱羧酶自身抗体
GDM	gestational diabetes mellitus	妊娠期糖尿病
GFR	glomerular filtration rate	肾小球滤过率
GI	glycemic index	升糖指数
GL	glycemic load	血糖负荷
GLP-1RA	glucagon-like peptide-1 receptor agonist	胰高糖素样肽-1受体激动剂
GMI	glucose management indicator	葡萄糖管理指标
GRS	genetic risk score	遗传风险评分
GWAS	genome-wide association study	全基因组关联研究
HbA <sub>1c</sub>	glycated hemoglobin A <sub>1c</sub>	糖化血红蛋白
HDL-C	high-density lipoprotein cholesterol	高密度脂蛋白胆固醇
HHS	hyperosmolar hyperglycemic syndrome	高渗高血糖综合征
HIIT	high-intensity interval training	高强度间歇运动
HLA	human leukocyte antigen	人类白细胞抗原
IA	insulin antibody	胰岛素抗体
IA-2A	insulinoma-associated 2 molecule autoantibody	蛋白酪氨酸磷酸酶自身抗体
IAA	insulin autoantibody	胰岛素自身抗体
IAH	impaired awareness of hypoglycemia	低血糖感知受损
ICL-T1DM	immune-checkpoint inhibitors induced type 1 diabetes mellitus	免疫检查点抑制剂诱导的1型糖尿病
IDAA <sub>1c</sub>	insulin-adjusted hemoglobin A <sub>1c</sub>	胰岛素校正糖化血红蛋白指数
IDF	International Diabetes Federation	国际糖尿病联盟
IDR	inter-dencile range	十分位数间距
IFG	impaired fasting glucose	空腹血糖受损
IGT	impaired glucose tolerance	糖耐量受损
IL-21	interleukin-21	白细胞介素21
IQR	inter-quartile range	四分位数间距
ISF	insulin sensitivity factor	胰岛素敏感系数
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes	改善全球肾脏病结局工作组

## 附录1续

缩略词	英文全称	中文全称
LADA	latent autoimmune diabetes in adult	成人隐匿性自身免疫糖尿病
LADY	latent autoimmune diabetes in youth	青少年隐匿性自身免疫糖尿病
LDL-C	low-density lipoprotein cholesterol	低密度脂蛋白胆固醇
LEAD	lower extremity arteries disease	下肢动脉粥样硬化性病变
MDI	multiple daily injection	每日多次胰岛素注射
MNT	medical nutrition therapy	医学营养治疗
MODY	maturity-onset diabetes of the young	青少年发病的成人型糖尿病
MRA	mineralocorticoid receptor antagonist	盐皮质激素受体拮抗剂
NPDR	non-proliferative diabetic retinopathy	非增殖性糖尿病视网膜病变
NPH	neutral protamine hagedorn	中性鱼精蛋白锌胰岛素
OGTT	oral glucose tolerance test	口服葡萄糖耐量试验
PAD	peripheral arterial disease	外周动脉疾病
PAK	pancreas after kidney transplant	肾移植后胰腺移植
PAR-Q+	the physical activity readiness questionnaire for everyone	身体活动准备问卷
PCSK9	proprotein convertase subtilisin/kexin type 9	前蛋白转化酶枯草溶菌素 9/kexin9 型
PD-1	programmed cell death protein 1	程序性细胞死亡蛋白 1
PD-L1	programmed cell death ligand 1	程序性死亡配体 1
PDR	proliferative diabetic retinopathy	增殖性糖尿病视网膜病变
POCT	point of care testing	床旁血糖检测
PTA	pancreas transplantation alone	单纯胰腺移植
PZI	protamine zinc insulin	鱼精蛋白锌胰岛素
RAS	renin-angiotensin system	肾素血管紧张素系统
RCT	randomized controlled trial	随机对照试验
SAP	sensor-augmented pump	传感器增强型胰岛素泵
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	严重急性呼吸综合征冠状病毒 2
SEP	structured education program	结构化教育
SGLT2i	sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor	钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂
SMBG	self-monitoring of blood glucose	自我血糖监测
SPK	simultaneous pancreas-kidney transplantation	同期胰肾联合移植
T1DM	type 1 diabetes mellitus	1 型糖尿病
T2DM	type 2 diabetes mellitus	2 型糖尿病
TAR	time above range	葡萄糖高于目标范围时间
TBR	time below range	葡萄糖低于目标范围时间
TC	total cholesterol	总胆固醇
TDD	total daily insulin	日胰岛素总量
TEDDY	the environmental determinants of diabetes in the young	青少年糖尿病的环境决定因素
TELSA	type 1 diabetes education in lifestyle and self adjustment	掌控我生活
TG	triglycerides	甘油三酯
TIR	time in range	葡萄糖在目标范围内时间
TPOAb	thyroid peroxidase antibody	甲状腺过氧化物酶抗体
TSH	thyroid stimulating hormone	促甲状腺激素
tTGA	tissue transglutaminase antibody	组织型转谷氨酰胺酶抗体
UACR	urinary albumin to creatinine ratio	尿白蛋白/肌酐比值
UAER	urinary albumin excretion rate	尿白蛋白排泄率
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮生长因子
VO <sub>2</sub> max	maximal oxygen consumption	最大耗氧量
WHO	World Health Organization	世界卫生组织
ZnT8A	zinc transporter 8 autoantibody	锌转运体 8 自身抗体



## 参 考 文 献

- [1] Green A, Hede SM, Patterson CC, et al. Type 1 diabetes in 2017: global estimates of incident and prevalent cases in children and adults[J]. *Diabetologia*, 2021, 64(12): 2741-2750. DOI: 10.1007/s00125-021-05571-8.
- [2] Harding JL, Wander PL, Zhang X, et al. The incidence of adult-onset type 1 diabetes: a systematic review from 32 countries and regions[J]. *Diabetes Care*, 2022, 45(4): 994-1006. DOI: 10.2337/dc21-1752.
- [3] Harjutsalo V, Sund R, Knip M, et al. Incidence of type 1 diabetes in Finland[J]. *JAMA*, 2013, 310(4):427-428. DOI: 10.1001/jama.2013.8399.
- [4] Yang Z, Wang K, Li T, et al. Childhood diabetes in China. Enormous variation by place and ethnic group[J]. *Diabetes Care*, 1998, 21(4): 525-529. DOI: 10.2337/diacare.21.4.525.
- [5] Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, et al. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group[J]. *Diabetes Care*, 2000, 23(10): 1516-1526. DOI: 10.2337/diacare.23.10.1516.
- [6] Gong C, Meng X, Jiang Y, et al. Trends in childhood type 1 diabetes mellitus incidence in Beijing from 1995 to 2010: a retrospective multicenter study based on hospitalization data[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2015, 17(3):159-165. DOI: 10.1089/dia.2014.0205.
- [7] Zhao Z, Sun C, Wang C, et al. Rapidly rising incidence of childhood type 1 diabetes in Chinese population: epidemiology in Shanghai during 1997-2011[J]. *Acta Diabetol*, 2014, 51(6): 947-953. DOI: 10.1007/s00592-014-0590-2.
- [8] Wu HB, Zhong JM, Hu RY, et al. Rapidly rising incidence of type 1 diabetes in children and adolescents aged 0-19 years in Zhejiang, China, 2007 to 2013[J]. *Diabet Med*, 2016, 33(10):1339-1346. DOI: 10.1111/dme.13010.
- [9] Weng J, Zhou Z, Guo L, et al. Incidence of type 1 diabetes in China, 2010-13: population based study[J]. *BMJ*, 2018, 360:j5295. DOI: 10.1136/bmj.j5295.
- [10] Liu C, Yuan YC, Guo MN, et al. Incidence of type 1 diabetes may be underestimated in the Chinese population: evidence from 21.7 million people between 2007 and 2017[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(11): 2503-2509. DOI: 10.2337/dc21-0342.
- [11] Zhou Z, Xiang Y, Ji L, et al. Frequency, immunogenetics, and clinical characteristics of latent autoimmune diabetes in China (LADA China study): a nationwide, multicenter, clinic-based cross-sectional study[J]. *Diabetes*, 2013, 62(2):543-550. DOI: 10.2337/db12-0207.
- [12] Xiang Y, Huang G, Shan Z, et al. Glutamic acid decarboxylase autoantibodies are dominant but insufficient to identify most Chinese with adult-onset non-insulin requiring autoimmune diabetes: LADA China study 5[J]. *Acta Diabetol*, 2015, 52(6): 1121-1127. DOI: 10.1007/s00592-015-0799-8.
- [13] Xiang Y, Liu B, Yun C, et al. Frequency, clinical features, inflammatory cytokines and genetic background of latent autoimmune diabetes in youth in youth-onset type 2 diabetes: results from a nationwide, multicenter, clinic-based, cross-sectional study (LADA China)[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23(6): 1282-1291. DOI: 10.1111/dom.14336.
- [14] Livingstone SJ, Levin D, Looker HC, et al. Estimated life expectancy in a Scottish cohort with type 1 diabetes, 2008-2010[J]. *JAMA*, 2015, 313(1):37-44. DOI: 10.1001/jama.2014.16425.
- [15] Huo L, Harding JL, Peeters A, et al. Life expectancy of type 1 diabetic patients during 1997-2010: a national Australian registry-based cohort study[J]. *Diabetologia*, 2016, 59(6): 1177-1185. DOI: 10.1007/s00125-015-3857-4.
- [16] Rawshani A, Sattar N, Franzén S, et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study[J]. *Lancet*, 2018, 392(10146): 477-486. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31506-X.
- [17] Ruiz PLD, Chen L, Morton JI, et al. Mortality trends in type 1 diabetes: a multicountry analysis of six population-based cohorts[J]. *Diabetologia*, 2022, 65(6):964-972. DOI: 10.1007/s00125-022-05659-9.
- [18] GBD 2019 Diabetes Mortality Collaborators. Diabetes mortality and trends before 25 years of age: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022, 10(3):177-192. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00349-1.
- [19] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th ed[EB/OL]. [2022-08-10]. <https://diabetesatlas.org/>.
- [20] Tang X, Yan X, Zhou H, et al. Prevalence and identification of type 1 diabetes in Chinese adults with newly diagnosed diabetes[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2019, 12: 1527-1541. DOI: 10.2147/DMSO.S202193.
- [21] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会, 国家代谢性疾病临床医学研究中心. 成人隐匿性自身免疫糖尿病诊疗中国专家共识(2021版)[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(38):3077-3091. DOI: 10.3760/cma.jcn112137-20210629-01463.
- [22] Fourlanos S, Varney MD, Tait BD, et al. The rising incidence of type 1 diabetes is accounted for by cases with lower-risk human leukocyte antigen genotypes[J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(8): 1546-1549. DOI: 10.2337/dc08-0239.
- [23] 孙肖霄, 黄干, 谢志国, 等. 1型糖尿病遗传学研究进展[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(10):793-796. DOI: 10.3760/cma.jcn112137-20190621-01394.
- [24] Luo S, Lin J, Xie Z, et al. HLA genetic discrepancy between latent autoimmune diabetes in adults and type 1 diabetes: LADA China Study No. 6[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(4): 1693-1700. DOI: 10.1210/jc.2015-3771.
- [25] Ren W, Yang D, Jiang Z, et al. Adult-onset type 1 diabetic patients with less severe clinical manifestation have less risk DR-DQ genotypes than childhood-onset patients[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2021, 37(1): e3357. DOI: 10.1002/dmrr.3357.
- [26] Jiang Z, Ren W, Liang H, et al. HLA class I genes modulate disease risk and age at onset together with DR-DQ in Chinese patients with insulin-requiring type 1 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2021, 64(9): 2026-2036. DOI: 10.1007/s00125-021-05476-6.
- [27] Zhu M, Xu K, Chen Y, et al. Identification of novel T1D risk loci and their association with age and islet function at diagnosis in autoantibody-positive T1D individuals: based on a two-stage genome-wide association study[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(8): 1414-1421. DOI: 10.2337/

- dc18-2023.
- [28] Divers J, Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, et al. Trends in incidence of type 1 and type 2 diabetes among youths-selected counties and Indian reservations, United States, 2002-2015[J]. *Morb Mortal Wkly Rep*, 2020, 69(6): 161-165. DOI: 10.15585/mmwr.mm6906a3.
- [29] Ludvigsson JF, Ludvigsson J, Ekblom A, et al. Celiac disease and risk of subsequent type 1 diabetes: a general population cohort study of children and adolescents[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(11): 2483-2488. DOI: 10.2337/dc06-0794.
- [30] Smew AI, Lundholm C, Sävendahl L, et al. Familial coaggregation of asthma and type 1 diabetes in children [J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(3):e200834. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.0834.
- [31] Burisch J, Jess T, Egeberg A. Incidence of immune-mediated inflammatory diseases among patients with inflammatory bowel diseases in Denmark[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17(13):2704-2712.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.03.040.
- [32] Halling ML, Kjeldsen J, Knudsen T, et al. Patients with inflammatory bowel disease have increased risk of autoimmune and inflammatory diseases[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(33): 6137-6146. DOI: 10.3748/wjg.v23.i33.6137.
- [33] Ludvigsson JF, Bergquist A, Montgomery SM, et al. Risk of diabetes and cardiovascular disease in patients with primary sclerosing cholangitis[J]. *J Hepatol*, 2014, 60(4): 802-808. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.11.017.
- [34] Blohmé G, Nyström L, Arnqvist HJ, et al. Male predominance of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in young adults: results from a 5-year prospective nationwide study of the 15-34-year age group in Sweden[J]. *Diabetologia*, 1992, 35(1):56-62. DOI: 10.1007/BF00400852.
- [35] Pundziute-Lycká A, Dahlquist G, Nyström L, et al. The incidence of type 1 diabetes has not increased but shifted to a younger age at diagnosis in the 0-34 years group in Sweden 1983-1998[J]. *Diabetologia*, 2002, 45(6): 783-791. DOI: 10.1007/s00125-002-0845-2.
- [36] Kyvik KO, Nystrom L, Gorus F, et al. The epidemiology of type 1 diabetes mellitus is not the same in young adults as in children[J]. *Diabetologia*, 2004, 47(3):377-384. DOI: 10.1007/s00125-004-1331-9.
- [37] Moltchanova EV, Schreier N, Lammi N, et al. Seasonal variation of diagnosis of type 1 diabetes mellitus in children worldwide[J]. *Diabet Med*, 2009, 26(7):673-678. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2009.02743.x.
- [38] Kahn HS, Morgan TM, Case LD, et al. Association of type 1 diabetes with month of birth among U. S. youth: the SEARCH for Diabetes in Youth Study[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(11):2010-2015. DOI: 10.2337/dc09-0891.
- [39] Imkampé AK, Gulliford MC. Trends in type 1 diabetes incidence in the UK in 0- to 14-year-olds and in 15- to 34-year-olds, 1991-2008[J]. *Diabet Med*, 2011, 28(7): 811-814. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2011.03288.x.
- [40] Gerasimidi Vazeou A, Kordonouri O, Witsch M, et al. Seasonality at the clinical onset of type 1 diabetes-Lessons from the SWEET database[J]. *Pediatr Diabetes*, 2016, 17 Suppl 23: 32-37. DOI: 10.1111/pedi.12433.
- [41] Kimpimäki T, Kupila A, Hämäläinen AM, et al. The first signs of beta-cell autoimmunity appear in infancy in genetically susceptible children from the general population: the Finnish Type 1 Diabetes Prediction and Prevention Study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(10):4782-4788. DOI: 10.1210/jcem.86.10.7907.
- [42] Watad A, Azrielant S, Bragazzi NL, et al. Seasonality and autoimmune diseases: the contribution of the four seasons to the mosaic of autoimmunity[J]. *J Autoimmun*, 2017, 82:13-30. DOI: 10.1016/j.jaut.2017.06.001.
- [43] Lönnrot M, Lynch KF, Elding Larsson H, et al. Respiratory infections are temporally associated with initiation of type 1 diabetes autoimmunity: the TEDDY study[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(10): 1931-1940. DOI: 10.1007/s00125-017-4365-5.
- [44] Yeung WC, Rawlinson WD, Craig ME. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies[J]. *BMJ*, 2011, 342:d35. DOI: 10.1136/bmj.d35.
- [45] Kamrath C, Mönkemöller K, Biester T, et al. Ketoacidosis in children and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes during the COVID-19 pandemic in Germany[J]. *JAMA*, 2020, 324(8): 801-804. DOI: 10.1001/jama.2020.13445.
- [46] Unsworth R, Wallace S, Oliver NS, et al. New-onset type 1 diabetes in children during COVID-19: multicenter regional findings in the U. K[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(11):e170-e171. DOI: 10.2337/dc20-1551.
- [47] Venkatesh N, Astbury N, Thomas MC, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 as a potential cause of type 1 diabetes facilitated by spike protein receptor binding domain attachment to human islet cells: an illustrative case study and experimental data[J]. *Diabet Med*, 2021, 38(11):e14608. DOI: 10.1111/dme.14608.
- [48] Lund-Blix NA, Dydensborg Sander S, Størdal K, et al. Infant feeding and risk of type 1 diabetes in two large Scandinavian birth cohorts[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(7): 920-927. DOI: 10.2337/dc17-0016.
- [49] Stewart CJ, Ajami NJ, O'Brien JL, et al. Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study[J]. *Nature*, 2018, 562(7728): 583-588. DOI: 10.1038/s41586-018-0617-x.
- [50] Vatanen T, Franzosa EA, Schwager R, et al. The human gut microbiome in early-onset type 1 diabetes from the TEDDY study[J]. *Nature*, 2018, 562(7728):589-594. DOI: 10.1038/s41586-018-0620-2.
- [51] Norris JM, Lee HS, Frederiksen B, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of islet autoimmunity[J]. *Diabetes*, 2018, 67(1): 146-154. DOI: 10.2337/db17-0802.
- [52] Li X, Liao L, Yan X, et al. Protective effects of 1-alpha-hydroxyvitamin D3 on residual beta-cell function in patients with adult-onset latent autoimmune diabetes (LADA)[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2009, 25(5):411-416. DOI: 10.1002/dmrr.977.
- [53] 罗说明, 邓敏, 杨涛, 等. 免疫检查点抑制剂诱导的 1 型糖尿病 [J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(26): 2067-2070. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20191224-02817
- [54] Baden MY, Imagawa A, Abiru N, et al. Characteristics and clinical course of type 1 diabetes mellitus related to anti-programmed cell death-1 therapy[J]. *Diabetol Int*,

- 2019, 10(1):58-66. DOI: 10.1007/s13340-018-0362-2.
- [55] Stamatouli AM, Quandt Z, Perdigo AL, et al. Collateral damage: insulin-dependent diabetes induced with checkpoint inhibitors[J]. *Diabetes*, 2018, 67(8): 1471-1480. DOI: 10.2337/dbi18-0002.
- [56] Tsang VHM, McGrath RT, Clifton-Bligh RJ, et al. Checkpoint inhibitor-associated autoimmune diabetes is distinct from type 1 diabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(11):5499-5506. DOI: 10.1210/jc.2019-00423.
- [57] Wright JJ, Salem JE, Johnson DB, et al. Increased reporting of immune checkpoint inhibitor-associated diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(12): e150-e151. DOI: 10.2337/dc18-1465.
- [58] Eisenbarth GS. Type I diabetes mellitus. a chronic autoimmune disease[J]. *N Engl J Med*, 1986, 314(21): 1360-1368. DOI: 10.1056/NEJM198605223142106.
- [59] DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes [J]. *Lancet*, 2018, 391(10138):2449-2462. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31320-5.
- [60] Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(10): 1964-1974. DOI: 10.2337/dc15-1419.
- [61] Chiang JL, Maahs DM, Garvey KC, et al. Type 1 diabetes in children and adolescents: a position statement by the American Diabetes Association[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(9):2026-2044. DOI: 10.2337/dci18-0023.
- [62] Shi M, Xie Y, Tang R, et al. Three-phasic pattern of C-peptide decline in type 1 diabetes patients with partial remission[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2021, 37(8):e3461. DOI: 10.1002/dmrr.3461.
- [63] Zhong T, Tang R, Xie Y, et al. Frequency, clinical characteristics, and determinants of partial remission in type 1 diabetes: different patterns in children and adults [J]. *J Diabetes*, 2020, 12(10): 761-768. DOI: 10.1111/1753-0407.13044.
- [64] Chen Y, Xia Y, Xie Z, et al. The unfavorable impact of DR9/DR9 genotype on the frequency and quality of partial remission in type 1 diabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(1):e293-e302. DOI: 10.1210/clinem/dgab589.
- [65] Elding Larsson H, Vehik K, Bell R, et al. Reduced prevalence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in young children participating in longitudinal follow-up[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(11): 2347-2352. DOI: 10.2337/dc11-1026.
- [66] Triolo TM, Chase HP, Barker JM. Diabetic subjects diagnosed through the Diabetes Prevention Trial-Type 1 (DPT-1) are often asymptomatic with normal A1C at diabetes onset[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(5): 769-773. DOI: 10.2337/dc08-1872.
- [67] 王建平,周智广,黄干,等. 1型糖尿病一级亲属GADA、IA-2A与IAA联合检测的价值[J]. *中华糖尿病杂志*, 2005, 13(2): 121-122, 126. DOI: 10.3321/j.issn:1006-6187.2005.02.015.
- [68] 王建平,周智广,黄干,等. 1型糖尿病一级亲属胰岛自身抗体筛查与胰岛β细胞功能研究[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2011, 27(6):485-488. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2011.06.010.
- [69] 王建平,周智广,黄干,等. 1型糖尿病一级亲属胰岛自身抗体与HLA-DQ基因型的关系[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2007, 23(5):410-415. DOI: 10.3760/j.issn:1000-6699.2007.05.008.
- [70] Lieberman SM, DiLorenzo TP. A comprehensive guide to antibody and T-cell responses in type 1 diabetes[J]. *Tissue Antigens*, 2003, 62(5): 359-377. DOI: 10.1034/j.1399-0039.2003.00152.x.
- [71] Roep BO, Peakman M. Antigen targets of type 1 diabetes autoimmunity[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012, 2(4):a007781. DOI: 10.1101/cshperspect.a007781.
- [72] Steck AK, Johnson K, Barriga KJ, et al. Age of islet autoantibody appearance and mean levels of insulin, but not GAD or IA-2 autoantibodies, predict age of diagnosis of type 1 diabetes: diabetes autoimmunity study in the young[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(6): 1397-1399. DOI: 10.2337/dc10-2088.
- [73] Ziegler AG, Rewers M, Simell O, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children[J]. *JAMA*, 2013, 309(23): 2473-2479. DOI: 10.1001/jama.2013.6285.
- [74] Chmiel R, Giannopoulou EZ, Winkler C, et al. Progression from single to multiple islet autoantibodies often occurs soon after seroconversion: implications for early screening[J]. *Diabetologia*, 2015, 58(2): 411-413. DOI: 10.1007/s00125-014-3443-1.
- [75] Vehik K, Beam CA, Mahon JL, et al. Development of autoantibodies in the TrialNet Natural History Study[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(9): 1897-1901. DOI: 10.2337/dc11-0560.
- [76] Ziegler AG, Bonifacio E. Age-related islet autoantibody incidence in offspring of patients with type 1 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2012, 55(7): 1937-1943. DOI: 10.1007/s00125-012-2472-x.
- [77] Parikka V, Näntö-Salonen K, Saarinen M, et al. Early seroconversion and rapidly increasing autoantibody concentrations predict prepubertal manifestation of type 1 diabetes in children at genetic risk[J]. *Diabetologia*, 2012, 55(7):1926-1936. DOI: 10.1007/s00125-012-2523-3.
- [78] Krischer JP, Lynch KF, Schatz DA, et al. The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study[J]. *Diabetologia*, 2015, 58(5): 980-987. DOI: 10.1007/s00125-015-3514-y.
- [79] 侯燊,王建平,杨琳,等. 成人隐匿性自身免疫糖尿病患者一级亲属的免疫特征及胰岛功能变化[J]. *中华医学杂志*, 2009, 89(26):1820-1824. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2009.26.009.
- [80] 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. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15: 7<&lt;539::AID-DIA668&&gt;3.0.CO; 2-S.
- [81] World Health Organization. Classification of diabetes mellitus [EB/OL]. (2019-04-21) [2021-01-25]. <https://www.who.int/publications/i/item/classification-of-diabetes-mellitus>.
- [82] Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents[J]. *Pediatr Diabetes*, 2018, 19(Suppl 27): 7-19. DOI: 10.1111/peidi.12773.
- [83] American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2020[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(Suppl 1): S14-S31. DOI: 10.2337/dc20-S002.



- [84] Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, et al. The management of type 1 diabetes in adults: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(11):2589-2625. DOI: 10.2337/dci21-0043.
- [85] Williams AJ, Norcross AJ, Dix RJ, et al. The prevalence of insulin autoantibodies at the onset of type 1 diabetes is higher in males than females during adolescence[J]. *Diabetologia*, 2003, 46(10): 1354-1356. DOI: 10.1007/s00125-003-1197-2.
- [86] 黄干,周智广. 胰岛自身抗体在糖尿病精准诊断和预测中的价值及进展[J]. *中国实用内科杂志*, 2020, 40(1):40-44. DOI: 10.19538/j.cnk2020010108.
- [87] Barnett R. Type 1 diabetes[J]. *Lancet*, 2018, 391(10117): 195. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30024-2.
- [88] 谢志国, 郭婷, 李霞, 等. 新诊断 1 型糖尿病患者器官特异性自身抗体研究[J]. *中华糖尿病杂志*, 2019, 11(7):477-481. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2019.07.007.
- [89] Huang G, Xiang Y, Pan L, et al. Zinc transporter 8 autoantibody (ZnT8A) could help differentiate latent autoimmune diabetes in adults (LADA) from phenotypic type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2013, 29(5):363-368. DOI: 10.1002/dmrr.2396.
- [90] De Franco E, Flanagan SE, Houghton JA, et al. The effect of early, comprehensive genomic testing on clinical care in neonatal diabetes: an international cohort study[J]. *Lancet*, 2015, 386(9997): 957-963. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60098-8.
- [91] Speed D, Hemani G, Johnson MR, et al. Improved heritability estimation from genome-wide SNPs[J]. *Am J Hum Genet*, 2012, 91(6): 1011-1021. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.10.010.
- [92] Ilonen J, Lempainen J, Veijola R. The heterogeneous pathogenesis of type 1 diabetes mellitus[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(11): 635-650. DOI: 10.1038/s41574-019-0254-y.
- [93] 顾榕, 王知笑, 杨慧, 等. 我国汉族 1 型糖尿病 HLA 基因与 4 种胰岛自身抗体关系的研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2012, 20(12): 881-888. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2012.12.001.
- [94] 张冬梅, 周智广, 张弛, 等. 应用 HLA-DQ 基因型对自身抗体阴性 1 型糖尿病的再分型[J]. *中华内科杂志*, 2004, 43(3): 174-178. DOI: 10.3760/j.issn:0578-1426.2004.03.006.
- [95] 何予, 李霞, 黄干, 等. 人白细胞抗原 DQ 单体型对特发性 1 型糖尿病免疫病因分型的意义[J]. *中华糖尿病杂志*, 2014, 6(2):81-85. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2014.02.004.
- [96] Mallone R, Martinuzzi E, Blancou P, et al. CD8+T-cell responses identify beta-cell autoimmunity in human type 1 diabetes[J]. *Diabetes*, 2007, 56(3): 613-621. DOI: 10.2337/db06-1419.
- [97] 张翼, 周智广, 杨琳, 等. 部分特发性 1 型糖尿病存在谷氨酸脱羧酶<sub>65</sub>反应性 T 细胞[J]. *中华医学杂志*, 2007, 87(16): 1102-1105.
- [98] Tang W, Liang H, Cheng Y, et al. Diagnostic value of combined islet antigen-reactive T cells and autoantibodies assays for type 1 diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Investig*, 2021, 12(6): 963-969. DOI: 10.1111/jdi.13440.
- [99] Yang L, Luo S, Huang G, et al. The diagnostic value of zinc transporter 8 autoantibody (ZnT8A) for type 1 diabetes in Chinese[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2010, 26(7): 579-584. DOI: 10.1002/dmrr.1128.
- [100] Nan X, Li X, Xiang Y, et al. Screening strategy for islet autoantibodies in diabetes patients of different ages[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2022, 24(3): 212-219. DOI: 10.1089/dia.2021.0177.
- [101] Park SS, Jang SS, Ahn CH, et al. Identifying pathogenic variants of monogenic diabetes using targeted panel sequencing in an east Asian population[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019: jc.2018-02397. DOI: 10.1210/jc.2018-02397.
- [102] Li M, Wang S, Xu K, et al. High prevalence of a monogenic cause in Han Chinese diagnosed with type 1 diabetes, partly driven by nonsyndromic recessive WFS1 mutations [J]. *Diabetes*, 2020, 69(1): 121-126. DOI: 10.2337/db19-0510.
- [103] 周智广, 张弛, 张冬梅, 等. 特发性 1 型糖尿病的临床特征及其亚型诊断探讨[J]. *中华糖尿病杂志*, 2004, 12(2):79-85. DOI: 10.3321/j.issn:1006-6187.2004.02.002.
- [104] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会, 国家代谢性疾病临床医学研究中心. 糖尿病分型诊断中国专家共识 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2022, 14(2): 120-139. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20211219-00672.
- [105] 刘宏霞, 李贵梅, 周泳雯, 等. 糖尿病酮症或酮症酸中毒起病的成人新诊断糖尿病患者临床特征及分型诊断 [J]. *中华医学杂志*, 2019, 99 (18): 1369-1374. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.18.003
- [106] Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, et al. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. Osaka IDDM Study Group[J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(5): 301-307. DOI: 10.1056/NEJM200002033420501.
- [107] Luo S, Zhang Z, Li X, et al. Fulminant type 1 diabetes: a collaborative clinical cases investigation in China[J]. *Acta Diabetol*, 2013, 50(1): 53-59. DOI: 10.1007/s00592-011-0362-1.
- [108] Zheng C, Zhou Z, Yang L, et al. Fulminant type 1 diabetes mellitus exhibits distinct clinical and autoimmunity features from classical type 1 diabetes mellitus in Chinese [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2011, 27(1): 70-78. DOI: 10.1002/dmrr.1148.
- [109] Imagawa A, Hanafusa T, Awata T, et al. Report of the Committee of the Japan Diabetes Society on the Research of Fulminant and Acute-onset Type 1 Diabetes Mellitus: new diagnostic criteria of fulminant type 1 diabetes mellitus (2012) [J]. *J Diabetes Investig*, 2012, 3(6): 536-539. DOI: 10.1111/jdi.12024.
- [110] Imagawa A, Tachibana M. Fulminant type 1 diabetes: recent research progress and future prospects[J]. *Diabetol Int*, 2020, 11(4): 336-341. DOI: 10.1007/s13340-020-00466-2.
- [111] Luo S, Ma X, Li X, et al. Fulminant type 1 diabetes: a comprehensive review of an autoimmune condition[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2020, 36(6): e3317. DOI: 10.1002/dmrr.3317.
- [112] Hanafusa T. Fulminant type 1 diabetes: 20 years of discovery and development[J]. *Diabetol Int*, 2020, 11(4): 310-314. DOI: 10.1007/s13340-020-00458-2.
- [113] Oikawa Y, Shimada A. Possible involvement of autoimmunity in fulminant type 1 diabetes[J]. *Diabetol Int*, 2020, 11(4): 329-335. DOI: 10.1007/s13340-020-00460-8.
- [114] Buzzetti R, Tuomi T, Mauricio D, et al. Management of



- latent autoimmune diabetes in adults: a consensus statement from an international expert panel[J]. *Diabetes*, 2020, 69(10):2037-2047. DOI: 10.2337/dbi20-0017.
- [115] Thomas NJ, Lynam AL, Hill AV, et al. Type 1 diabetes defined by severe insulin deficiency occurs after 30 years of age and is commonly treated as type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2019, 62(7): 1167-1172. DOI: 10.1007/s00125-019-4863-8.
- [116] Zhang M, Li Y, Cui W, et al. The clinical and metabolic characteristics of young-onset ketosis-prone type 2 diabetes in China[J]. *Endocr Pract*, 2015, 21(12): 1364-1371. DOI: 10.4158/EP15778.ORD.
- [117] Liu B, Xiang Y, Liu Z, et al. Past, present and future of latent autoimmune diabetes in adults[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2020, 36(1):e3205. DOI: 10.1002/dmrr.3205.
- [118] Mishra R, Hodge KM, Cousminer DL, et al. A global perspective of latent autoimmune diabetes in adults[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2018, 29(9): 638-650. DOI: 10.1016/j.tem.2018.07.001.
- [119] Hope SV, Wienand-Barnett S, Shepherd M, et al. Practical Classification Guidelines for Diabetes in patients treated with insulin: a cross-sectional study of the accuracy of diabetes diagnosis[J]. *Br J Gen Pract*, 2016, 66(646): e315-322. DOI: 10.3399/bjgp16X684961.
- [120] Sanyour M, Philipson LH, Naylor R. Monogenic diabetes in children and adolescents: recognition and treatment options[J]. *Curr Diab Rep*, 2018, 18(8):58. DOI: 10.1007/s11892-018-1024-2.
- [121] Patel KA, Oram RA, Flanagan SE, et al. Type 1 diabetes genetic risk score: a novel tool to discriminate monogenic and type 1 diabetes[J]. *Diabetes*, 2016, 65(7):2094-2099. DOI: 10.2337/db15-1690.
- [122] 中华医学会糖尿病学分会. 线粒体基因突变糖尿病的现状及筛查与诊治的建议[J]. *中华医学杂志*, 2005, 85(28): 1951-1956. DOI: 10.3760/j.issn:0376-2491.2005.28.003.
- [123] 中华医学会糖尿病学分会. 中国血糖监测临床应用指南(2021年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(10):936-948. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210810-00436.
- [124] Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus[J]. *N Engl J Med*, 1993, 329(14): 977-986. DOI: 10.1056/NEJM199309303291401.
- [125] Ziegler R, Heidtmann B, Hilgard D, et al. Frequency of SMBG correlates with HbA1c and acute complications in children and adolescents with type 1 diabetes[J]. *Pediatr Diabetes*, 2011, 12(1):11-17. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2010.00650.x.
- [126] 凌萍, 章燕, 骆斯慧, 等. 青少年儿童 1 型糖尿病患者血糖达标相关因素分析[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(46):3762-3766. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.46.008.
- [127] Liu L, Yang D, Zhang Y, et al. Glycaemic control and its associated factors in Chinese adults with type 1 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2015, 31(8):803-810. DOI: 10.1002/dmrr.2716.
- [128] Ling Q, Lu J, Li X, et al. Value of capillary glucose profiles in assessing risk of nocturnal hypoglycemia in type 1 diabetes based on continuous glucose monitoring[J]. *Diabetes Ther*, 2020, 11(4): 915-925. DOI: 10.1007/s13300-020-00787-0.
- [129] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 1 型糖尿病胰岛素治疗指南[J]. *中华糖尿病杂志*, 2016, 8(10): 591-597. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2016.10.005.
- [130] American Diabetes Association. 7. Diabetes technology: standards of medical care in diabetes-2021[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(Suppl 1): S85-S99. DOI: 10.2337/dc21-S007.
- [131] 周健, 李红, 杨文英, 等. 糖化血清白蛋白正常参考值的多中心临床研究[J]. *中华内科杂志*, 2009, 48(6):469-472. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2009.06.013.
- [132] 周翔海, 纪立农, 张秀英, 等. 我国正常糖耐量人群糖化白蛋白的参考范围[J]. *中国糖尿病杂志*, 2009, 17(8): 572-575. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2009.08.003.
- [133] He X, Mo Y, Ma X, et al. Associations of body mass index with glycated albumin and glycated albumin/glycated hemoglobin A(1c) ratio in Chinese diabetic and non-diabetic populations[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 484: 117-121. DOI: 10.1016/j.cca.2018.05.044.
- [134] Xu Y, Ma X, Shen Y, et al. Increasing waist circumference is associated with decreased levels of glycated albumin[J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 495: 118-122. DOI: 10.1016/j.cca.2019.04.001.
- [135] Saglam B, Uysal S, Sozdinler S, et al. Diagnostic value of glycemic markers HbA1c, 1, 5-anhydroglucitol and glycated albumin in evaluating gestational diabetes mellitus[J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2017, 8(12): 161-167. DOI: 10.1177/2042018817742580.
- [136] Ying L, He X, Ma X, et al. Serum 1, 5-anhydroglucitol when used with fasting plasma glucose improves the efficiency of diabetes screening in a Chinese population[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):11968. DOI: 10.1038/s41598-017-12210-z.
- [137] Ying L, Ma X, Shen Y, et al. Serum 1, 5-anhydroglucitol to glycated albumin ratio can help early distinguish fulminant type 1 diabetes mellitus from newly onset type 1A diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Res*, 2020, 2020: 1243630. DOI: 10.1155/2020/1243630.
- [138] Laffel LM, Kanapka LG, Beck RW, et al. Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in adolescents and young adults with type 1 diabetes: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2020, 323(23): 2388-2396. DOI: 10.1001/jama.2020.6940.
- [139] Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, et al. Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in adults with type 1 diabetes using insulin injections: the DIAMOND randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2017, 317(4):371-378. DOI: 10.1001/jama.2016.19975.
- [140] Oliver N, Gimenez M, Calhoun P, et al. Continuous glucose monitoring in people with type 1 diabetes on multiple-dose injection therapy: the relationship between glycemic control and hypoglycemia[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(1):53-58. DOI: 10.2337/dc19-0977.
- [141] Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2017, 390(10110): 2347-2359. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32400-5.
- [142] Wan W, Skandari MR, Minc A, et al. Cost-effectiveness of continuous glucose monitoring for adults with type 1 diabetes compared with self-monitoring of blood glucose: the DIAMOND randomized trial[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(6):1227-1234. DOI: 10.2337/dc17-1821.
- [143] Roze S, Isitt J, Smith-Palmer J, et al. Long-term

- cost-effectiveness of dexcom G6 real-time continuous glucose monitoring versus self-monitoring of blood glucose in patients with type 1 diabetes in the U.K[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(10): 2411-2417. DOI: 10.2337/dc19-2213.
- [144] 赵晓龙, 孙全娅. 扫描式葡萄糖监测在胰岛素泵疗法中的应用[J]. *中华糖尿病杂志*, 2019, 11(6): 437-440. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2019.06.013.
- [145] Klonoff DC, Buckingham B, Christiansen JS, et al. Continuous glucose monitoring: an Endocrine Society clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(10): 2968-2979. DOI: 10.1210/jc.2010-2756.
- [146] Polonsky WH, Peters AL, Hessler D. The impact of real-time continuous glucose monitoring in patients 65 years and older[J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2016, 10(4): 892-897. DOI: 10.1177/1932296816643542.
- [147] Ruedy KJ, Parkin CG, Riddlesworth TD, et al. Continuous glucose monitoring in older adults with type 1 and type 2 diabetes using multiple daily injections of insulin: results from the DIAMOND trial[J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2017, 11(6): 1138-1146. DOI: 10.1177/1932296817704445.
- [148] Pratley RE, Kanapka LG, Rickels MR, et al. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in older adults with type 1 diabetes: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2020, 323(23): 2397-2406. DOI: 10.1001/jama.2020.6928.
- [149] Bao Y, Chen L, Chen L, et al. Chinese clinical guidelines for continuous glucose monitoring (2018 edition) [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2019, 35(6): e3152. DOI: 10.1002/dmrr.3152.
- [150] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.11.001.
- [151] Maiorino MI, Signoriello S, Maio A, et al. Effects of continuous glucose monitoring on metrics of glycemic control in diabetes: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(5): 1146-1156. DOI: 10.2337/dc19-1459.
- [152] Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, Tamborlane WV, Beck RW, et al. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(14): 1464-1476. DOI: 10.1056/NEJMoa0805017.
- [153] Tyndall V, Stimson RH, Zammit NN, et al. Marked improvement in HbA(1c) following commencement of flash glucose monitoring in people with type 1 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2019, 62(8): 1349-1356. DOI: 10.1007/s00125-019-4894-1.
- [154] 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.
- [155] Charleer S, De Block C, Van Huffel L, et al. Quality of life and glucose control after 1 year of nationwide reimbursement of intermittently scanned continuous glucose monitoring in adults living with type 1 diabetes (FUTURE): a prospective observational real-world cohort study[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(2): 389-397. DOI: 10.2337/dc19-1610.
- [156] Evans M, Welsh Z, Seibold A. Reductions in HbA1c with flash glucose monitoring are sustained for up to 24 months: a meta-analysis of 75 real-world observational studies[J]. *Diabetes Ther*, 2022, 13(6): 1175-1185. DOI: 10.1007/s13300-022-01253-9.
- [157] Boucher SE, Gray AR, Wiltshire EJ, et al. Effect of 6 months of flash glucose monitoring in youth with type 1 diabetes and high-risk glycaemic control: a randomized controlled trial[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(10): 2388-2395. DOI: 10.2337/dc20-0613.
- [158] Zhou Y, Deng H, Liu H, et al. Effects of novel flash glucose monitoring system on glycaemic control in adult patients with type 1 diabetes mellitus: protocol of a multicentre randomised controlled trial[J]. *BMJ Open*, 2020, 10(12): e039400. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-039400.
- [159] Cao B, Wang R, Gong C, et al. An Evaluation of the accuracy of a flash glucose monitoring system in children with diabetes in comparison with venous blood glucose [J]. *J Diabetes Res*, 2019, 2019: 4845729. DOI: 10.1155/2019/4845729.
- [160] 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. DOI: 10.2337/dci19-0028.
- [161] 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.
- [162] Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, et al. Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(3): 400-405. DOI: 10.2337/dc18-1444.
- [163] Lu J, Ma X, Zhou J, et al. Association of time in range, as assessed by continuous glucose monitoring, with diabetic retinopathy in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(11): 2370-2376. DOI: 10.2337/dc18-1131.
- [164] Lu J, Ma X, Shen Y, et al. Time in range is associated with carotid intima-media thickness in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2020, 22(2): 72-78. DOI: 10.1089/dia.2019.0251.
- [165] Kristensen K, Ögge LE, Sengpiel V, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes: an observational cohort study of 186 pregnancies[J]. *Diabetologia*, 2019, 62(7): 1143-1153. DOI: 10.1007/s00125-019-4850-0.
- [166] Ohigashi M, Osugi K, Kusunoki Y, et al. Association of time in range with hemoglobin A1c, glycated albumin and 1, 5-anhydro-d-glucitol[J]. *J Diabetes Investig*, 2021, 12(6): 940-949. DOI: 10.1111/jdi.13437.
- [167] Agiostratidou G, Anhalt H, Ball D, et al. Standardizing clinically meaningful outcome measures beyond HbA(1c) for type 1 diabetes: a consensus report of the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Association of Diabetes Educators, the American Diabetes Association, the Endocrine Society, JDRF International, the Leona M. and Harry B. Helmsley Charitable Trust, the Pediatric Endocrine Society, and the T1D Exchange[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(12): 1622-1630. DOI: 10.2337/dc17-1624.
- [168] Liu H, Yang D, Deng H, et al. Impacts of glycemic variability on the relationship between glucose



- management indicator from iPro™<sup>2</sup> and laboratory hemoglobin A1c in adult patients with type 1 diabetes mellitus[J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2020, 11: 2042018820931664. DOI: 10.1177/2042018820931664.
- [169] 唐峻岭, 董璐, 王煜非. 持续与无创葡萄糖监测技术的发展与应用[J]. *中华检验医学杂志*, 2019, 42(11):914-918. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9158.2019.11.004.
- [170] Villena Gonzales W, Mobashsher AT, Abbosh A. The progress of glucose monitoring—a review of invasive to minimally and non-invasive techniques, devices and sensors[J]. *Sensors (Basel)*, 2019, 19(4): 800. DOI: 10.3390/s19040800.
- [171] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 中国儿童 1 型糖尿病标准化诊断与治疗专家共识(2020 版)[J]. *中华儿科杂志*, 2020, 58(6):447-454. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20200221-00124.
- [172] 中华医学会糖尿病学分会. 中国高血糖危象诊断与治疗指南[J]. *中华糖尿病杂志*, 2013, 5(8):449-461. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2013.08.001.
- [173] 中华医学会内分泌学分会. 中国糖尿病血酮监测专家共识[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2014, 30(3): 177-183. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2014.03.001.
- [174] Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC Study 30-year follow-up[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(5): 686-693. DOI: 10.2337/dc15-1990.
- [175] Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, et al. Continuous glucose monitoring vs conventional therapy for glycemic control in adults with type 1 diabetes treated with multiple daily insulin injections: the GOLD randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2017, 317(4): 379-387. DOI: 10.1001/jama.2016.19976.
- [176] Ranjan AG, Rosenlund SV, Hansen TW, et al. Improved time in range over 1 year is associated with reduced albuminuria in individuals with sensor-augmented insulin pump-treated type 1 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(11):2882-2885. DOI: 10.2337/dc20-0909.
- [177] Davis J, Fischl AH, Beck J, et al. 2022 national standards for diabetes self-management education and support[J]. *Diabetes Care*, 2022, 45(2): 484-494. DOI: 10.2337/dc21-2396.
- [178] Reddy M, Rilstone S, Cooper P, et al. Type 1 diabetes in adults: supporting self management[J]. *BMJ*, 2016, 352: i998. DOI: 10.1136/bmj.i998.
- [179] Toth CA, Bridges HA, Yang L, et al. The role of education in the management of type 1 diabetes mellitus in England[J]. *Value Health*. 2015; 18(7): A618.
- [180] Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, et al. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(7):2034-2054. DOI: 10.2337/dc14-1140.
- [181] Phelan H, Lange K, Cengiz E, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: diabetes education in children and adolescents[J]. *Pediatr Diabetes*, 2018, 19 Suppl 27: 75-83. DOI: 10.1111/pedi.12762.
- [182] Beck J, Greenwood DA, Blanton L, et al. 2017 national standards for diabetes self-management education and support[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(10):1409-1419. DOI: 10.2337/dci17-0025.
- [183] Martin D, Lange K, Sima A, et al. Recommendations for age-appropriate education of children and adolescents with diabetes and their parents in the European Union[J]. *Pediatr Diabetes*, 2012, 13 Suppl 16: 20-28. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2012.00909.x.
- [184] Nathan DM. DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(1): 9-16. DOI: 10.2337/dc13-2112.
- [185] Xie Y, Liu F, Huang F, et al. Establishment of a type 1 diabetes structured education programme suitable for Chinese patients: type 1 diabetes education in lifestyle and self adjustment (TELSA)[J]. *BMC Endocr Disord*, 2020, 20(1):37. DOI: 10.1186/s12902-020-0514-9.
- [186] 沈犁, 郭晓蕙. 《中国糖尿病护理及教育指南》介绍[J]. *中国糖尿病杂志*, 2010, 18(4): 310. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2010.04.022.
- [187] Liu Z, Wang C, Yang D, et al. High engagement in mobile peer support is associated with better glycemic control in type 1 diabetes: a real-world study[J]. *J Diabetes Investig*, 2022. DOI: 10.1111/jdi.13870.
- [188] Department of Health and Diabetes UK. Structured patient education in diabetes: report from the Patient Education Working Group[R]. London: Department of Health, 2005:1-69.
- [189] 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. DOI: 10.1136/bmj.325.7367.746.
- [190] Liu F, Guan Y, Li X, et al. Different effects of structured education on glycemic control and psychological outcomes in adolescent and adult patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Endocrinol*, 2020, 2020: 9796019. DOI: 10.1155/2020/9796019.
- [191] American Diabetes Association. Diabetes management at camps for children with diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35Suppl 1(Suppl 1):S72-75. DOI: 10.2337/dc12-s072.
- [192] Hou L, Li X, Liu L, et al. A multicenter survey of type 1 diabetes mellitus in Chinese children[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 583114. DOI: 10.3389/fendo.2021.583114.
- [193] Hasan I, Chowdhury A, Haque MI, et al. Changes in glycated hemoglobin, diabetes knowledge, quality of life, and anxiety in children and adolescents with type 1 diabetes attending summer camps: a systematic review and meta-analysis[J]. *Pediatr Diabetes*, 2021, 22(2): 124-131. DOI: 10.1111/pedi.13147.
- [194] Hirsch IB, Juneja R, Beals JM, et al. The evolution of insulin and how it informs therapy and treatment choices [J]. *Endocr Rev*, 2020, 41(5): 733-755. DOI: 10.1210/edrv/bnaa015.
- [195] Danne T, Phillip M, Buckingham BA, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: insulin treatment in children and adolescents with diabetes[J]. *Pediatr Diabetes*, 2018, 19 Suppl 27: 115-135. DOI: 10.1111/pedi.12718.
- [196] Heller S, Buse J, Fisher M, et al. Insulin degludec, an



- ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2012, 379(9825): 1489-1497. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60204-9.
- [197] Goldman J, White JR. New insulin glargine 300 U/mL for the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus[J]. *Ann Pharmacother*, 2015, 49(10): 1153-1161. DOI: 10.1177/1060028015597915.
- [198] Gough SC, Harris S, Woo V, et al. Insulin degludec: overview of a novel ultra long-acting basal insulin[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15(4): 301-309. DOI: 10.1111/dom.12052.
- [199] Clements JN, Threatt T, Ward E, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin glargine 300 U/mL[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2017, 56(5): 449-458. DOI: 10.1007/s40262-016-0464-6.
- [200] Tibaldi J, Hadley-Brown M, Liebl A, et al. A comparative effectiveness study of degludec and insulin glargine 300 U/mL in insulin-naïve patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(4): 1001-1009. DOI: 10.1111/dom.13616.
- [201] Haahr H, Fita EG, Heise T. A review of insulin degludec/insulin aspart: pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and their implications in clinical use[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2017, 56(4): 339-354. DOI: 10.1007/s40262-016-0455-7.
- [202] Hirose T, Awata T, Yamamoto Y, et al. Clinical considerations for use of insulin degludec/insulin aspart in Japanese patients[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2018, 18(1): 77-85. DOI: 10.1080/14712598.2018.1389888.
- [203] Danne T, Matsuhisa M, Sussebach C, et al. Lower risk of severe hypoglycaemia with insulin glargine 300 U/mL versus glargine 100 U/mL in participants with type 1 diabetes: a meta-analysis of 6-month phase 3 clinical trials[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22(10): 1880-1885. DOI: 10.1111/dom.14109.
- [204] Lane W, Bailey TS, Gerety G, et al. Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: The SWITCH 1 Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA*, 2017, 318(1): 33-44. DOI: 10.1001/jama.2017.7115.
- [205] Mathieu C, Gillard P, Benhalima K. Insulin analogues in type 1 diabetes mellitus: getting better all the time[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(7): 385-399. DOI: 10.1038/nrendo.2017.39.
- [206] 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会糖尿病学分会, 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. 中国胰岛素泵治疗指南(2021年版)[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2021, 37(8): 679-701. DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20210428-00265.
- [207] Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Mortality in type 1 diabetes in the DCCT/EDIC versus the general population[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(8): 1378-1383. DOI: 10.2337/dc15-2399.
- [208] 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.
- [209] Tascini G, Berioli MG, Cerquiglini L, et al. Carbohydrate counting in children and adolescents with type 1 diabetes[J]. *Nutrients*, 2018, 10(1): 109. DOI: 10.3390/nu10010109.
- [210] 邱丽玲, 翁建平, 郑雪瑛, 等. 胰岛素泵治疗的 1 型糖尿病合并妊娠患者孕期胰岛素剂量分析[J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(8): 577-580. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.08.004.
- [211] Ji L, Gao L, Chen L, et al. Insulin delivery with a needle-free insulin injector versus a conventional insulin pen in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus: a 16-week, multicenter, randomized clinical trial (the FREE study) [J]. *EclinicalMedicine*, 2020, 23: 100368. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100368.
- [212] Adolffson P, Hartvig NV, Kaas A, et al. Increased time in range and fewer missed bolus injections after introduction of a smart connected insulin pen[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2020, 22(10): 709-718. DOI: 10.1089/dia.2019.0411.
- [213] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32514-9.
- [214] Bergenstal RM, Garg S, Weinzimer SA, et al. Safety of a hybrid closed-loop insulin delivery system in patients with type 1 diabetes[J]. *JAMA*, 2016, 316(13): 1407-1408. DOI: 10.1001/jama.2016.11708.
- [215] Boughton CK, Hovorka R. The artificial pancreas[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2020, 25(4): 336-342. DOI: 10.1097/MOT.0000000000000786.
- [216] Wu Z, Yardley JE, Messier V, et al. Comparison of nocturnal glucose after exercise among dual-hormone, single-hormone algorithm-assisted insulin delivery system and usual care in adults and adolescents living with type 1 diabetes: a pooled analysis[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2022. DOI: 10.1089/dia.2022.0149.
- [217] Kesavadev J, Srinivasan S, Saboo B, et al. The do-it-yourself artificial pancreas: a comprehensive review [J]. *Diabetes Ther*, 2020, 11(6): 1217-1235. DOI: 10.1007/s13300-020-00823-z.
- [218] Braune K, Lal RA, Petruželková L, et al. Open-source automated insulin delivery: international consensus statement and practical guidance for health-care professionals[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022, 10(1): 58-74. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00267-9.
- [219] Wu Z, Luo S, Zheng X, et al. Use of a do-it-yourself artificial pancreas system is associated with better glucose management and higher quality of life among adults with type 1 diabetes[J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2020, 11: 2042018820950146. DOI: 10.1177/2042018820950146.
- [220] Brown SA, Forlenza GP, Bode BW, et al. Multicenter trial of a tubeless, on-body automated insulin delivery system with customizable glycemic targets in pediatric and adult participants with type 1 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(7): 1630-1640. DOI: 10.2337/dc21-0172.
- [221] Blanco M, Hernández MT, Strauss KW, et al. Prevalence and risk factors of lipohypertrophy in insulin-injecting patients with diabetes[J]. *Diabetes Metab*, 2013, 39(5): 445-453. DOI: 10.1016/j.diabet.2013.05.006.
- [222] Famulla S, Hövelmann U, Fischer A, et al. Insulin injection into lipohypertrophic tissue: blunted and more variable



- insulin absorption and action and impaired postprandial glucose control[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(9):1486-1492. DOI: 10.2337/dc16-0610.
- [223] 中华糖尿病杂志指南与共识编写委员会. 中国糖尿病药物注射技术指导(2016年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2017, 9(2): 79-105. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2017.02.005.
- [224] 中华医学会糖尿病学分会. 胰岛素注射相关皮下脂肪增生防治中国专家共识[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(12): 1115-1122. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20211102-00601.
- [225] Misra S, Mathieu C. Are newer insulin analogues better for people with type 1 diabetes? [J]. *Diabet Med*, 2020, 37(4): 522-531. DOI: 10.1111/dme.13891.
- [226] Bode BW, Johnson JA, Hyveled L, et al. Improved postprandial glycemic control with faster-acting insulin aspart in patients with type 1 diabetes using continuous subcutaneous insulin infusion[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2017, 19(1):25-33. DOI: 10.1089/dia.2016.0350.
- [227] Spaan N, Teplova A, Stam G, et al. Systematic review: continuous intraperitoneal insulin infusion with implantable insulin pumps for diabetes mellitus[J]. *Acta Diabetol*, 2014, 51(3): 339-351. DOI: 10.1007/s00592-014-0557-3.
- [228] Tauschmann M, Thabit H, Bally L, et al. Closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled type 1 diabetes: a multicentre, 12-week randomised trial[J]. *Lancet*, 2018, 392(10155): 1321-1329. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31947-0.
- [229] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1907863.
- [230] American Diabetes Association. 5. Facilitating behavior change and well-being to improve health outcomes: standards of medical care in diabetes-2021[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(Suppl 1): S53-S72. DOI: 10.2337/dc21-S005.
- [231] Dyson PA, Twenefour D, Breen C, et al. Diabetes UK evidence-based nutrition guidelines for the prevention and management of diabetes[J]. *Diabet Med*, 2018, 35(5): 541-547. DOI: 10.1111/dme.13603.
- [232] Smart CE, Annan F, Higgins LA, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: nutritional management in children and adolescents with diabetes [J]. *Pediatr Diabetes*, 2018, 19 Suppl 27: 136-154. DOI: 10.1111/pedi.12738.
- [233] Franz MJ, MacLeod J, Evert A, et al. Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition practice guideline for type 1 and type 2 diabetes in adults: systematic review of evidence for medical nutrition therapy effectiveness and recommendations for integration into the nutrition care process[J]. *J Acad Nutr Diet*, 2017, 117(10): 1659-1679. DOI: 10.1016/j.jand.2017.03.022.
- [234] Razaz JM, Rahmani J, Varkaneh HK, et al. The health effects of medical nutrition therapy by dietitians in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis: nutrition therapy and diabetes[J]. *Prim Care Diabetes*, 2019, 13(5): 399-408. DOI: 10.1016/j.pcd.2019.05.001.
- [235] Zeevi D, Korem T, Zmora N, et al. Personalized nutrition by prediction of glycemic responses[J]. *Cell*, 2015, 163(5): 1079-1094. DOI: 10.1016/j.cell.2015.11.001.
- [236] Ferguson LR, De Caterina R, Görman U, et al. Guide and position of the International Society of Nutrigenetics/Nutrigenomics on personalised nutrition: part 1-fields of precision nutrition[J]. *J Nutrigenet Nutrigenomics*, 2016, 9(1): 12-27. DOI: 10.1159/000445350.
- [237] Berry SE, Valdes AM, Drew DA, et al. Human postprandial responses to food and potential for precision nutrition[J]. *Nat Med*, 2020, 26(6): 964-973. DOI: 10.1038/s41591-020-0934-0.
- [238] Shilo S, Godneva A, Rachmiel M, et al. Prediction of personal glycemic responses to food for individuals with type 1 diabetes through integration of clinical and microbial data[J]. *Diabetes Care*, 2022, 45(3): 502-511. DOI: 10.2337/dc21-1048.
- [239] Cherubini V, Marino M, Marigliano M, et al. Rethinking carbohydrate intake and time in range in children and adolescents with type 1 diabetes[J]. *Nutrients*, 2021, 13(11):3869. DOI: 10.3390/nu13113869.
- [240] Lennerz BS, Koutnik AP, Azova S, et al. Carbohydrate restriction for diabetes: rediscovering centuries-old wisdom[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(1): e142246. DOI: 10.1172/JCI142246.
- [241] Moser O, Eckstein ML, Mueller A, et al. Impact of a single 36 hours prolonged fasting period in adults with type 1 diabetes-a cross-over controlled trial[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12:656346. DOI: 10.3389/fendo.2021.656346.
- [242] Zhang Y, Liu C, Luo S, et al. Factors influencing patients' intentions to use diabetes management apps based on an extended unified theory of acceptance and use of technology model: web-based survey[J]. *J Med Internet Res*, 2019, 21(8):e15023. DOI: 10.2196/15023.
- [243] Zhang Y, Li X, Luo S, et al. Use, perspectives, and attitudes regarding diabetes management mobile apps among diabetes patients and diabetologists in China: national web-based survey[J]. *JMIR Mhealth Uhealth*, 2019, 7(2): e12658. DOI: 10.2196/12658.
- [244] Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, et al. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [J]. *Diabetologia*, 2021, 64(12):2609-2652. DOI: 10.1007/s00125-021-05568-3.
- [245] Evert AB, Dennison M, Gardner CD, et al. Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: a consensus report[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(5):731-754. DOI: 10.2337/dci19-0014.
- [246] 中华医学会糖尿病学分会, 中国医师协会营养医师专业委员会. 中国糖尿病医学营养治疗指南(2013)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2015, 7(2): 73-88. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2015.02.004.
- [247] Jaacks LM, Liu W, Ji L, et al. Diabetes nutrition therapy and dietary intake among individuals with type 1 diabetes in China[J]. *Diabet Med*, 2015, 32(3): 399-406. DOI: 10.1111/dme.12634.
- [248] Wheeler ML, Dunbar SA, Jaacks LM, et al. Macronutrients, food groups, and eating patterns in the management of diabetes: a systematic review of the literature, 2010[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(2): 434-445. DOI: 10.2337/dc11-2216.
- [249] American Diabetes Association. 5. Lifestyle management:

- standards of medical care in diabetes-2019[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(Suppl 1): S46-S60. DOI: 10.2337/dc19-S005.
- [250] Bell KJ, Toschi E, Steil GM, et al. Optimized mealtime insulin dosing for fat and protein in type 1 diabetes: application of a model-based approach to derive insulin doses for open-loop diabetes management[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(9):1631-1634. DOI: 10.2337/dc15-2855.
- [251] Smart CEM, King BR, Lopez PE. Insulin dosing for fat and protein: is it time? [J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(1):13-15. DOI: 10.2337/dci19-0039.
- [252] 《儿童青少年糖尿病营养治疗专家共识(2018版)》编写委员会. 儿童青少年糖尿病营养治疗专家共识(2018版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(9):569-577. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.09.001.
- [253] Seckold R, Fisher E, de Bock M, et al. The ups and downs of low-carbohydrate diets in the management of type 1 diabetes: a review of clinical outcomes[J]. *Diabet Med*, 2019, 36(3):326-334. DOI: 10.1111/dme.13845.
- [254] Jaacks LM, Du S, Mendez MA, et al. Comparison of the dietary intakes of individuals with and without type 1 diabetes in China[J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2015, 24(4): 639-649. DOI: 10.6133/apjcn.2015.24.4.03.
- [255] 中国营养学会. 中国居民膳食指南(2022)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2022: 4.
- [256] Turton JL, Raab R, Rooney KB. Low-carbohydrate diets for type 1 diabetes mellitus: a systematic review[J]. *PLoS One*, 2018, 13(3): e0194987. DOI: 10.1371/journal.pone.0194987.
- [257] de Bock M, Lobleby K, Anderson D, et al. Endocrine and metabolic consequences due to restrictive carbohydrate diets in children with type 1 diabetes: an illustrative case series[J]. *Pediatr Diabetes*, 2018, 19(1): 129-137. DOI: 10.1111/pedi.12527.
- [258] Reynolds AN, Akerman AP, Mann J. Dietary fibre and whole grains in diabetes management: systematic review and meta-analyses[J]. *PLoS Med*, 2020, 17(3): e1003053. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003053.
- [259] Chiavaroli L, Lee D, Ahmed A, et al. Effect of low glycaemic index or load dietary patterns on glycaemic control and cardiometabolic risk factors in diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *BMJ*, 2021, 374:n1651. DOI: 10.1136/bmj.n1651.
- [260] Toews I, Lohner S, Küllenberg de Gaudry D, et al. Association between intake of non-sugar sweeteners and health outcomes: systematic review and meta-analyses of randomised and non-randomised controlled trials and observational studies[J]. *BMJ*, 2019, 364: k4718. DOI: 10.1136/bmj.k4718.
- [261] Debras C, Chazelas E, Srouf B, et al. Artificial sweeteners and cancer risk: results from the NutriNet-Santé population-based cohort study[J]. *PLoS Med*, 2022, 19(3): e1003950. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003950.
- [262] Chazelas E, Debras C, Srouf B, et al. Sugary drinks, artificially-sweetened beverages, and cardiovascular disease in the NutriNet-Santé cohort[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(18):2175-2177. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.08.075.
- [263] Wang DD, Li Y, Chiuve SE, et al. Association of specific dietary fats with total and cause-specific mortality[J]. *JAMA Intern Med*, 2016, 176(8): 1134-1145. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.2417.
- [264] Hooper L, Summerbell CD, Higgins JP, et al. Reduced or modified dietary fat for prevention of cardiovascular disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000, (2): CD002137. DOI: 10.1002/14651858.CD002137.
- [265] Schrieks IC, Heil AL, Hendriks HF, et al. The effect of alcohol consumption on insulin sensitivity and glycemic status: a systematic review and meta-analysis of intervention studies[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(4): 723-732. DOI: 10.2337/dc14-1556.
- [266] Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, et al. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials[J]. *Clin Nutr*, 2003, 22(3):321-336. DOI: 10.1016/s0261-5614(02)00214-5.
- [267] Reed M, Mullaney K, Ruhmann C, et al. Screening tool for the assessment of malnutrition in pediatrics (STAMP) in the electronic health record: a validation study[J]. *Nutr Clin Pract*, 2020, 35(6): 1087-1093. DOI: 10.1002/ncp.10562.
- [268] 骆斯慧, 杨黛稚, 林琼艳, 等. 成人 1 型糖尿病患者自我管理水平和膳食模式的相关性研究[J]. *中华糖尿病杂志*, 2019, 11(6): 398-403. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2019.06.006.
- [269] da Silva Fink J, Daniel de Mello P, Daniel de Mello E. Subjective global assessment of nutritional status-a systematic review of the literature[J]. *Clin Nutr*, 2015, 34(5):785-792. DOI: 10.1016/j.clnu.2014.12.014.
- [270] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, 中华医学会儿科学分会儿童保健学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 儿童体格发育评估与管理临床实践专家共识[J]. *中华儿科杂志*, 2021, 59(3):169-174. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20210116-00050.
- [271] 《中华儿科杂志》编辑委员会, 中华医学会儿科学分会儿童保健学组. 中国儿童体格生长评价建议[J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53(12): 887-892. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2015.12.003.
- [272] Liu LL, Lawrence JM, Davis C, et al. Prevalence of overweight and obesity in youth with diabetes in USA: the SEARCH for Diabetes in Youth study[J]. *Pediatr Diabetes*, 2010, 11(1): 4-11. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2009.00519.x.
- [273] Purnell JQ, Hokanson JE, Marcovina SM, et al. Effect of excessive weight gain with intensive therapy of type 1 diabetes on lipid levels and blood pressure: results from the DCCT. Diabetes control and complications trial[J]. *JAMA*, 1998, 280(2):140-146. DOI: 10.1001/jama.280.2.140.
- [274] Libman IM, Pietropaolo M, Arslanian SA, et al. Changing prevalence of overweight children and adolescents at onset of insulin-treated diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(10):2871-2875. DOI: 10.2337/diacare.26.10.2871.
- [275] Conway B, Miller RG, Costacou T, et al. Temporal patterns in overweight and obesity in type 1 diabetes[J]. *Diabet Med*, 2010, 27(4):398-404. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2010.02956.x.
- [276] Cleland SJ, Fisher BM, Colhoun HM, et al. Insulin resistance in type 1 diabetes: what is 'double diabetes' and what are the risks? [J]. *Diabetologia*, 2013, 56(7): 1462-1470. DOI: 10.1007/s00125-013-2904-2.
- [277] Mottalib A, Kasetty M, Mar JY, et al. Weight management in patients with type 1 diabetes and obesity[J]. *Curr Diab Rep*, 2017, 17(10):92. DOI: 10.1007/s11892-017-0918-8.
- [278] Al-Ozairi E, El Samad A, Al Kandari J, et al. Intermittent fasting could be safely achieved in people with type 1 diabetes undergoing structured education and advanced glucose monitoring[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*,



- 2019, 10:849. DOI: 10.3389/fendo.2019.00849.
- [279] American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B, Aroda VR, et al. 15. Management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes-2022[J]. *Diabetes Care*, 2022, 45(Suppl 1): S232-S243. DOI: 10.2337/dc22-S015.
- [280] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. WS/T 601—2018 妊娠期糖尿病患者膳食指导[S]. 北京: 中华人民共和国国家卫生健康委员会, 2018.
- [281] 中国医师协会肾脏内科医师分会, 中国中西医结合学会肾脏病专业委员会营养治疗指南专家协作组. 中国慢性肾脏病营养治疗临床实践指南(2021版)[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(8):539-559. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20201211-03338.
- [282] 梁嘉琳, 尚治新, 严金霞, 等. 步行运动对 1 型糖尿病残余胰岛  $\beta$  细胞功能及血糖控制的影响[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2018, 40(8): 604-607. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2018.08.011.
- [283] Makura CB, Nirantharakumar K, Girling AJ, et al. Effects of physical activity on the development and progression of microvascular complications in type 1 diabetes: retrospective analysis of the DCCT study[J]. *BMC Endocr Disord*, 2013, 13:37. DOI: 10.1186/1472-6823-13-37.
- [284] Swindell N, Mackintosh K, McNarry M, et al. Objectively measured physical activity and sedentary time are associated with cardiometabolic risk factors in adults with prediabetes: the preview study[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(3):562-569. DOI: 10.2337/dc17-1057.
- [285] Riddell MC, Gallen IW, Smart CE, et al. Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(5):377-390. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30014-1.
- [286] Absil H, Baudet L, Robert A, et al. Benefits of physical activity in children and adolescents with type 1 diabetes: a systematic review[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 156: 107810. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107810.
- [287] Adolfsson P, Riddell MC, Taplin CE, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: exercise in children and adolescents with diabetes[J]. *Pediatr Diabetes*, 2018, 19 Suppl 27: 205-226. DOI: 10.1111/pedi.12755.
- [288] Anderson BJ, Laffel LM, Domenger C, et al. Factors associated with diabetes-specific health-related quality of life in youth with type 1 diabetes: the global TEENS study [J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(8):1002-1009. DOI: 10.2337/dc16-1990.
- [289] Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, et al. Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(11):2065-2079. DOI: 10.2337/dc16-1728.
- [290] Bredin SS, Gledhill N, Jamnik VK, et al. PAR-Q+ and ePARmed-X+: new risk stratification and physical activity clearance strategy for physicians and patients alike[J]. *Can Fam Physician*, 2013, 59(3):273-277.
- [291] Jamnick NA, Pettitt RW, Granata C, et al. An examination and critique of current methods to determine exercise intensity[J]. *Sports Med*, 2020, 50(10): 1729-1756. DOI: 10.1007/s40279-020-01322-8.
- [292] Batacan RB, Duncan MJ, Dalbo VJ, et al. Effects of high-intensity interval training on cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of intervention studies[J]. *Br J Sports Med*, 2017, 51(6): 494-503. DOI: 10.1136/bjsports-2015-095841.
- [293] Żebrowska A, Hall B, Maszczyk A, et al. Brain-derived neurotrophic factor, insulin like growth factor-1 and inflammatory cytokine responses to continuous and intermittent exercise in patients with type 1 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 144: 126-136. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.08.018.
- [294] Scott SN, Cocks M, Andrews RC, et al. High-intensity interval training improves aerobic capacity without a detrimental decline in blood glucose in people with type 1 diabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(2): 604-612. DOI: 10.1210/jc.2018-01309.
- [295] Farinha JB, Ramis TR, Vieira AF, et al. Glycemic, inflammatory and oxidative stress responses to different high-intensity training protocols in type 1 diabetes: a randomized clinical trial[J]. *J Diabetes Complications*, 2018, 32(12): 1124-1132. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2018.09.008.
- [296] Farinha JB, Krause M, Rodrigues-Krause J, et al. Exercise for type 1 diabetes mellitus management: general considerations and new directions[J]. *Med Hypotheses*, 2017, 104:147-153. DOI: 10.1016/j.mehy.2017.05.033.
- [297] Reddy R, Wittenberg A, Castle JR, et al. Effect of aerobic and resistance exercise on glycemic control in adults with type 1 diabetes[J]. *Can J Diabetes*, 2019, 43(6): 406-414. e1. DOI: 10.1016/j.jcjd.2018.08.193.
- [298] American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG practice bulletin No. 201: pregestational diabetes mellitus [J]. *Obstet Gynecol*, 2018, 132(6): e228-e248. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002960.
- [299] Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, et al. The physical activity guidelines for Americans[J]. *JAMA*, 2018, 320(19): 2020-2028. DOI: 10.1001/jama.2018.14854.
- [300] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 1 型糖尿病诊治指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013:31-35.
- [301] Janssen I, Leblanc AG. Systematic review of the health benefits of physical activity and fitness in school-aged children and youth[J]. *Int J Behav Nutr Phys Act*, 2010, 7: 40. DOI: 10.1186/1479-5868-7-40.
- [302] Bally L, Zueger T, Buehler T, et al. Metabolic and hormonal response to intermittent high-intensity and continuous moderate intensity exercise in individuals with type 1 diabetes: a randomised crossover study[J]. *Diabetologia*, 2016, 59(4):776-784. DOI: 10.1007/s00125-015-3854-7.
- [303] Davey RJ, Howe W, Paramalingam N, et al. The effect of midday moderate-intensity exercise on postexercise hypoglycemia risk in individuals with type 1 diabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(7): 2908-2914. DOI: 10.1210/jc.2013-1169.
- [304] Al Khalifah RA, Suppère C, Haidar A, et al. Association of aerobic fitness level with exercise-induced hypoglycaemia in type 1 diabetes[J]. *Diabet Med*, 2016, 33(12): 1686-1690. DOI: 10.1111/dme.13070.
- [305] Tagougui S, Legault L, Heyman E, et al. Anticipated basal insulin reduction to prevent exercise-induced hypoglycemia in adults and adolescents living with type 1 diabetes[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2022, 24(5):307-315. DOI: 10.1089/dia.2021.0375.
- [306] McAuley SA, Horsburgh JC, Ward GM, et al. Insulin pump basal adjustment for exercise in type 1 diabetes: a randomised crossover study[J]. *Diabetologia*, 2016, 59(8):

- 1636-1644. DOI: 10.1007/s00125-016-3981-9.
- [307] Campbell MD, Walker M, Trenell MI, et al. Large pre-and postexercise rapid-acting insulin reductions preserve glycemia and prevent early-but not late-onset hypoglycemia in patients with type 1 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(8): 2217-2224. DOI: 10.2337/dc12-2467.
- [308] Adolfsson P, Mattsson S, Jendle J. Evaluation of glucose control when a new strategy of increased carbohydrate supply is implemented during prolonged physical exercise in type 1 diabetes[J]. *Eur J Appl Physiol*, 2015, 115(12):2599-2607. DOI: 10.1007/s00421-015-3251-4.
- [309] Galassetti P, Riddell MC. Exercise and type 1 diabetes (T1DM) [J]. *Compr Physiol*, 2013, 3(3): 1309-1336. DOI: 10.1002/cphy.c110040.
- [310] Baker LB, Rollo I, Stein KW, et al. Acute Effects of carbohydrate supplementation on intermittent sports performance[J]. *Nutrients*, 2015, 7(7): 5733-5763. DOI: 10.3390/nu7075249.
- [311] Dubois B, Esculier JF. Soft-tissue injuries simply need PEACE and LOVE[J]. *Br J Sports Med*, 2020, 54(2):72-73. DOI: 10.1136/bjsports-2019-101253.
- [312] Admon G, Weinstein Y, Falk B, et al. Exercise with and without an insulin pump among children and adolescents with type 1 diabetes mellitus[J]. *Pediatrics*, 2005, 116(3): e348-355. DOI: 10.1542/peds.2004-2428.
- [313] Kluding PM, Bareiss SK, Hastings M, et al. Physical training and activity in people with diabetic peripheral neuropathy: paradigm shift[J]. *Phys Ther*, 2017, 97(1): 31-43. DOI: 10.2522/ptj.20160124.
- [314] Gruessner AC, Gruessner RW. Pancreas transplantation of US and non-US cases from 2005 to 2014 as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR)[J]. *Rev Diabet Stud*, 2016, 13(1): 35-58. DOI: 10.1900/RDS.2016.13.35.
- [315] Gruessner RW, Gruessner AC. The current state of pancreas transplantation[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2013, 9(9):555-562. DOI: 10.1038/nrendo.2013.138.
- [316] Cohen DJ, Sung RS. Simultaneous kidney-pancreas transplantation[J]. *Minerva Urol Nefrol*, 2007, 59(3): 379-393.
- [317] Gruessner AC, Gruessner RW. Long-term outcome after pancreas transplantation: a registry analysis[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2016, 21(4): 377-385. DOI: 10.1097/MOT.0000000000000331.
- [318] Humar A, Ramcharan T, Kandaswamy R, et al. Pancreas after kidney transplants[J]. *Am J Surg*, 2001, 182(2): 155-161. DOI: 10.1016/s0002-9610(01)00676-6.
- [319] Gruessner RW, Gruessner AC. Pancreas transplant alone: a procedure coming of age[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(8): 2440-2447. DOI: 10.2337/dc12-2195.
- [320] Giannarelli R, Coppelli A, Sartini MS, et al. Pancreas transplant alone has beneficial effects on retinopathy in type 1 diabetic patients[J]. *Diabetologia*, 2006, 49(12): 2977-2982. DOI: 10.1007/s00125-006-0463-5.
- [321] Boggi U, Vistoli F, Amorese G, et al. Long-term (5 years) efficacy and safety of pancreas transplantation alone in type 1 diabetic patients[J]. *Transplantation*, 2012, 93(8): 842-846. DOI: 10.1097/TP.0b013e318247a782.
- [322] Boggi U, Vistoli F, Marchetti P, et al. First world consensus conference on pancreas transplantation: part I-methods and results of literature search[J]. *Am J Transplant*, 2021, 21(Suppl 3(Suppl 3)):1-16. DOI: 10.1111/ajt.16738.
- [323] Boggi U, Vistoli F, Andres A, et al. First world consensus conference on pancreas transplantation: part II-recommendations[J]. *Am J Transplant*, 2021, 21 Suppl 3: 17-59. DOI: 10.1111/ajt.16750.
- [324] 中华医学会器官移植分会胰腺小肠移植学组. 中国临床胰岛制备技术专家共识[J]. *中华器官移植杂志*, 2019, 40(9): 515-518. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2019.09.002.
- [325] Shapiro AM, Ricordi C, Hering BJ, et al. International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(13): 1318-1330. DOI: 10.1056/NEJMoa061267.
- [326] Fiorina P, Shapiro AM, Ricordi C, et al. The clinical impact of islet transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2008, 8(10): 1990-1997. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2008.02353.x.
- [327] Bellin MD, Barton FB, Heitman A, et al. Potent induction immunotherapy promotes long-term insulin independence after islet transplantation in type 1 diabetes[J]. *Am J Transplant*, 2012, 12(6): 1576-1583. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03977.x.
- [328] Ryan EA, Paty BW, Senior PA, et al. Five-year follow-up after clinical islet transplantation[J]. *Diabetes*, 2005, 54(7):2060-2069. DOI: 10.2337/diabetes.54.7.2060.
- [329] Lehmann R, Graziano J, Brockmann J, et al. Glycemic control in simultaneous islet-kidney versus pancreas-kidney transplantation in type 1 diabetes: a prospective 13-year follow-up[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(5):752-759. DOI: 10.2337/dc14-1686.
- [330] Rickels MR, Robertson RP. Pancreatic islet transplantation in humans: recent progress and future directions[J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(2): 631-668. DOI: 10.1210/er.2018-00154.
- [331] Foster ED, Bridges ND, Feurer ID, et al. Improved health-related quality of life in a phase 3 islet transplantation trial in type 1 diabetes complicated by severe hypoglycemia[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(5): 1001-1008. DOI: 10.2337/dc17-1779.
- [332] Shapiro AM, Pokrywczynska M, Ricordi C. Clinical pancreatic islet transplantation[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(5):268-277. DOI: 10.1038/nrendo.2016.178.
- [333] Lemos JRN, Baidal DA, Ricordi C, et al. Survival after islet transplantation in subjects with type 1 diabetes: twenty-year follow-up[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(4): e67-e68. DOI: 10.2337/dc20-2458.
- [334] Villiger P, Ryan EA, Owen R, et al. Prevention of bleeding after islet transplantation: lessons learned from a multivariate analysis of 132 cases at a single institution [J]. *Am J Transplant*, 2005, 5(12): 2992-2998. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2005.01108.x.
- [335] Kawahara T, Kin T, Kashkoush S, et al. Portal vein thrombosis is a potentially preventable complication in clinical islet transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2011, 11(12): 2700-2707. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2011.03717.x.
- [336] Niu D, Wei HJ, Lin L, et al. Inactivation of porcine endogenous retrovirus in pigs using CRISPR-Cas9[J]. *Science*, 2017, 357(6357): 1303-1307. DOI: 10.1126/science.aan4187.
- [337] Ramzy A, Thompson DM, Ward-Hartstonge KA, et al. Implanted pluripotent stem-cell-derived pancreatic



- endoderm cells secrete glucose-responsive C-peptide in patients with type 1 diabetes[J]. *Cell Stem Cell*, 2021, 28(12):2047-2061.e5. DOI: 10.1016/j.stem.2021.10.003.
- [338] Markmann JF, Naji A, Rickels MR, et al. 259-OR: Stem cell-derived, fully differentiated islet cells for type 1 diabetes[J]. *Diabetes*, 2022, 71(Supplement\_1):259-OR.
- [339] Du Y, Liang Z, Wang S, et al. Human pluripotent stem-cell-derived islets ameliorate diabetes in non-human primates[J]. *Nat Med*, 2022, 28(2): 272-282. DOI: 10.1038/s41591-021-01645-7.
- [340] Vella S, Buetow L, Royle P, et al. The use of metformin in type 1 diabetes: a systematic review of efficacy[J]. *Diabetologia*, 2010, 53(5): 809-820. DOI: 10.1007/s00125-009-1636-9.
- [341] Libman IM, Miller KM, DiMeglio LA, et al. Effect of metformin added to insulin on glycemic control among overweight/obese adolescents with type 1 diabetes: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2015, 314(21): 2241-2250. DOI: 10.1001/jama.2015.16174.
- [342] Anderson J, Couper JJ, Giles LC, et al. Effect of metformin on vascular function in children with type 1 diabetes: a 12-month randomized controlled trial[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(12): 4448-4456. DOI: 10.1210/jc.2017-00781.
- [343] Petrie JR, Chaturvedi N, Ford I, et al. Cardiovascular and metabolic effects of metformin in patients with type 1 diabetes (REMOVAL): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(8): 597-609. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30194-8.
- [344] Bjornstad P, Schäfer M, Truong U, et al. Metformin improves insulin sensitivity and vascular health in youth with type 1 diabetes mellitus[J]. *Circulation*, 2018, 138(25): 2895-2907. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035525.
- [345] Qiu L, Ling P, Yang D, et al. Current status of metformin in addition to insulin therapy in adult patients with type 1 diabetes mellitus: an analysis from the Guangdong Type 1 Diabetes Mellitus Translational Medicine Study[J]. *J Diabetes*, 2020, 12(10): 754-760. DOI: 10.1111/1753-0407.13025.
- [346] Yang D, Yan J, Deng H, et al. Effects of metformin added to insulin in adolescents with type 1 diabetes: an exploratory crossover randomized trial[J]. *J Diabetes Res*, 2020, 2020:7419345. DOI: 10.1155/2020/7419345.
- [347] Nathan DM, Lachin J, Cleary P, et al. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(23): 2294-2303. DOI: 10.1056/NEJMoa022314.
- [348] Kong MF, King P, Macdonald IA, et al. Infusion of pramlintide, a human amylin analogue, delays gastric emptying in men with IDDM[J]. *Diabetologia*, 1997, 40(1): 82-88. DOI: 10.1007/s001250050646.
- [349] Kong MF, Stubbs TA, King P, et al. The effect of single doses of pramlintide on gastric emptying of two meals in men with IDDM[J]. *Diabetologia*, 1998, 41(5): 577-583. DOI: 10.1007/s001250050949.
- [350] Fineman MS, Koda JE, Shen LZ, et al. The human amylin analog, pramlintide, corrects postprandial hyperglucagonemia in patients with type 1 diabetes[J]. *Metabolism*, 2002, 51(5): 636-641. DOI: 10.1053/meta.2002.32022.
- [351] Chapman I, Parker B, Doran S, et al. Effect of pramlintide on satiety and food intake in obese subjects and subjects with type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2005, 48(5): 838-848. DOI: 10.1007/s00125-005-1732-4.
- [352] Whitehouse F, Kruger DF, Fineman M, et al. A randomized study and open-label extension evaluating the long-term efficacy of pramlintide as an adjunct to insulin therapy in type 1 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2002, 25(4): 724-730. DOI: 10.2337/diacare.25.4.724.
- [353] Ratner RE, Dickey R, Fineman M, et al. Amylin replacement with pramlintide as an adjunct to insulin therapy improves long-term glycaemic and weight control in type 1 diabetes mellitus: a 1-year, randomized controlled trial[J]. *Diabet Med*, 2004, 21(11): 1204-1212. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2004.01319.x.
- [354] Nauck MA, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in type 1 diabetes: a MAG1C bullet?[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8(4): 262-264. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30043-7.
- [355] Mathieu C, Zinman B, Hemmingsson JU, et al. Efficacy and safety of liraglutide added to insulin treatment in type 1 diabetes: the ADJUNCT ONE treat-to-target randomized trial[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(10): 1702-1710. DOI: 10.2337/dc16-0691.
- [356] Ahrén B, Hirsch IB, Pieber TR, et al. Efficacy and safety of liraglutide added to capped insulin treatment in subjects with type 1 diabetes: the ADJUNCT TWO randomized trial [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(10): 1693-1701. DOI: 10.2337/dc16-0690.
- [357] von Herrath M, Bain SC, Bode B, et al. Anti-interleukin-21 antibody and liraglutide for the preservation of  $\beta$ -cell function in adults with recent-onset type 1 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(4): 212-224. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00019-X.
- [358] Ellis SL, Moser EG, Snell-Bergeon JK, et al. Effect of sitagliptin on glucose control in adult patients with type 1 diabetes: a pilot, double-blind, randomized, crossover trial[J]. *Diabet Med*, 2011, 28(10): 1176-1181. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2011.03331.x.
- [359] Hari Kumar KV, Shaikh A, Prusty P. Addition of exenatide or sitagliptin to insulin in new onset type 1 diabetes: a randomized, open label study[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2013, 100(2): e55-58. DOI: 10.1016/j.diabres.2013.01.020.
- [360] Griffin KJ, Thompson PA, Gottschalk M, et al. Combination therapy with sitagliptin and lansoprazole in patients with recent-onset type 1 diabetes (REPAIR-T1D): 12-month results of a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(9): 710-718. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70115-9.
- [361] Garg SK, Henry RR, Banks P, et al. Effects of sotagliflozin added to insulin in patients with type 1 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(24): 2337-2348. DOI: 10.1056/NEJMoa1708337.
- [362] Buse JB, Garg SK, Rosenstock J, et al. Sotagliflozin in combination with optimized insulin therapy in adults with type 1 diabetes: the North American inTandem1 Study[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(9): 1970-1980. DOI: 10.2337/dc18-0343.
- [363] Danne T, Cariou B, Banks P, et al. HbA1c and hypoglycemia reductions at 24 and 52 weeks with

- sotagliflozin in combination with insulin in adults with type 1 diabetes: the European inTandem2 Study[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(9): 1981-1990. DOI: 10.2337/dc18-0342.
- [364] Mathieu C, Dandona P, Gillard P, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (the DEPICT-2 Study): 24-week results from a randomized controlled trial[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(9):1938-1946. DOI: 10.2337/dc18-0623.
- [365] Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus[J]. *Circulation*, 2014, 129(5): 587-597. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005081.
- [366] Groop PH, Dandona P, Phillip M, et al. Effect of dapagliflozin as an adjunct to insulin over 52 weeks in individuals with type 1 diabetes: post-hoc renal analysis of the DEPICT randomised controlled trials[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8(10):845-854. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30280-1.
- [367] 马艳荣, 徐焱成, 葛家璞. 胰岛素治疗的 1 型糖尿病患者加用阿卡波糖后血糖波动改善的疗效观察[J]. *中华流行病学杂志*, 2012, 33(8): 854-856. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2012.08.022.
- [368] Cryer PE. Hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2010, 39(3): 641-654. DOI: 10.1016/j.ecl.2010.05.003.
- [369] Abraham MB, Jones TW, Naranjo D, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes[J]. *Pediatr Diabetes*, 2018, 19 (Suppl 27): 178-192. DOI: 10.1111/pedi.12698.
- [370] Lin YK, Fisher SJ, Pop-Busui R. Hypoglycemia unawareness and autonomic dysfunction in diabetes: lessons learned and roles of diabetes technologies[J]. *J Diabetes Investig*, 2020, 11(6):1388-1402. DOI: 10.1111/jdi.13290.
- [371] Geddes J, Schopman JE, Zammitt NN, et al. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes[J]. *Diabet Med*, 2008, 25(4): 501-504. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2008.02413.x.
- [372] Gold AE, MacLeod KM, Frier BM. Frequency of severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes with impaired awareness of hypoglycemia[J]. *Diabetes Care*, 1994, 17(7):697-703. DOI: 10.2337/diacare.17.7.697.
- [373] Clarke WL, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, et al. Reduced awareness of hypoglycemia in adults with IDDM. A prospective study of hypoglycemic frequency and associated symptoms[J]. *Diabetes Care*, 1995, 18(4): 517-522. DOI: 10.2337/diacare.18.4.517.
- [374] Alkhatatbeh MJ, Abdalqader NA, Alqudah M. Impaired awareness of hypoglycaemia in insulin-treated type 2 diabetes mellitus[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2019, 15(5): 407-413. DOI: 10.2174/1573399814666180806144937.
- [375] Stanley S, Moheet A, Seaquist ER. Central mechanisms of glucose sensing and counterregulation in defense of hypoglycemia[J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(3): 768-788. DOI: 10.1210/er.2018-00226.
- [376] Zhu L, Ang LC, Tan WB, et al. A study to evaluate the prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia in adults with type 2 diabetes in outpatient clinic in a tertiary care centre in Singapore[J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2017, 8(5): 69-74. DOI: 10.1177/2042018817707422.
- [377] Hendrieckx C, Hagger V, Jenkins A, et al. Severe hypoglycemia, impaired awareness of hypoglycemia, and self-monitoring in adults with type 1 diabetes: results from diabetes MILES-Australia[J]. *J Diabetes Complications*, 2017, 31(3): 577-582. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2016.11.013.
- [378] Cryer PE. Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(4):362-372. DOI: 10.1056/NEJMra1215228.
- [379] Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Thorsteinsson B. Recall of severe hypoglycaemia and self-estimated state of awareness in type 1 diabetes[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2003, 19(3):232-240. DOI: 10.1002/dmrr.377.
- [380] Speight J, Barendse SM, Singh H, et al. Characterizing problematic hypoglycaemia: iterative design and preliminary psychometric validation of the hypoglycaemia awareness questionnaire (HypoA-Q) [J]. *Diabet Med*, 2016, 33(3): 376-385. DOI: 10.1111/dme.12824.
- [381] Cranston I, Lomas J, Maran A, et al. Restoration of hypoglycaemia awareness in patients with long-duration insulin-dependent diabetes[J]. *Lancet*, 1994, 344(8918): 283-287. DOI: 10.1016/s0140-6736(94)91336-6.
- [382] Yeoh E, Choudhary P, Nwokolo M, et al. Interventions that restore awareness of hypoglycemia in adults with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(8): 1592-1609. DOI: 10.2337/dc15-0102.
- [383] Markmann JF, Rickels MR, Eggerman TL, et al. Phase 3 trial of human islet-after-kidney transplantation in type 1 diabetes[J]. *Am J Transplant*, 2021, 21(4): 1477-1492. DOI: 10.1111/ajt.16174.
- [384] International Diabetes Federation Guideline Development Group. Guideline for management of postmeal glucose in diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 103(2): 256-268. DOI: 10.1016/j.diabres.2012.08.002.
- [385] Amiel SA, Pursey N, Higgins B, et al. Diagnosis and management of type 1 diabetes in adults: summary of updated NICE guidance[J]. *BMJ*, 2015, 351: h4188. DOI: 10.1136/bmj.h4188.
- [386] Little SA, Speight J, Leelarathna L, et al. Sustained reduction in severe hypoglycemia in adults with type 1 diabetes complicated by impaired awareness of hypoglycemia: two-year follow-up in the HypoCOMPaSS randomized clinical trial[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(8): 1600-1607. DOI: 10.2337/dc17-2682.
- [387] 李想, 陆婧, 凌清, 等. 基于动态血糖监测系统探讨七点末梢血糖谱对 1 型糖尿病夜间低血糖的评估价值[J]. *中华糖尿病杂志*, 2019, 11(8): 530-536. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2019.08.006.
- [388] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 1 型糖尿病诊治指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013:1-101.
- [389] Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies-ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2016, 12(4): 222-232. DOI: 10.1038/nrendo.2016.15.
- [390] 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. DOI: 10.2337/dc12-2480.
- [391] Henriksen MM, Andersen HU, Thorsteinsson B, et al. Hypoglycemic exposure and risk of asymptomatic hypoglycemia in type 1 diabetes assessed by continuous glucose monitoring[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103(6):2329-2335. DOI: 10.1210/jc.2018-00142.
- [392] Gibb FW, Teoh WL, Graham J, et al. Risk of death following admission to a UK hospital with diabetic ketoacidosis[J]. *Diabetologia*, 2016, 59(10): 2082-2087. DOI: 10.1007/s00125-016-4034-0.
- [393] Dhatriya KK, Glaser NS, Codner E, et al. Diabetic ketoacidosis[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1):40. DOI: 10.1038/s41572-020-0165-1.
- [394] Duca LM, Reboussin BA, Pihoker C, et al. Diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes and glycemic control over time: the SEARCH for Diabetes in Youth Study [J]. *Pediatr Diabetes*, 2019, 20(2):172-179. DOI: 10.1111/pedi.12809.
- [395] Maahs DM, Hermann JM, Holman N, et al. Rates of diabetic ketoacidosis: international comparison with 49, 859 pediatric patients with type 1 diabetes from England, Wales, the U.S., Austria, and Germany[J]. *Diabetes Care*, 2015; 38(10): 1876-1882.
- [396] Li J, Yang D, Yan J, et al. Secondary diabetic ketoacidosis and severe hypoglycaemia in patients with established type 1 diabetes mellitus in China: a multicentre registration study[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2014, 30(6):497-504. DOI: 10.1002/dmrr.2547.
- [397] 魏丽亚, 巩纯秀, 吴迪, 等. 2010~2012 年儿童及青少年新发病 1 型糖尿病患者合并酮症酸中毒的情况调查[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2015, (9):752-757. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2015.09.003.
- [398] Peng W, Yuan J, Chiavaroli V, et al. 10-year incidence of diabetic ketoacidosis at type 1 diabetes diagnosis in children aged less than 16 years from a large regional center (Hangzhou, China)[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 653519. DOI: 10.3389/fendo.2021.653519.
- [399] Ho J, Rosolowsky E, Pacaud D, et al. Diabetic ketoacidosis at type 1 diabetes diagnosis in children during the COVID-19 pandemic[J]. *Pediatr Diabetes*, 2021, 22(4): 552-557. DOI: 10.1111/pedi.13205.
- [400] Li J, Wang X, Chen J, et al. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22(10):1935-1941. DOI: 10.1111/dom.14057.
- [401] Kalscheuer H, Seufert J, Lanzinger S, et al. Event rates and risk factors for the development of diabetic ketoacidosis in adult patients with type 1 diabetes: analysis from the DPV registry based on 46, 966 patients[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(3):e34-e36. DOI: 10.2337/dc18-1160.
- [402] Byun DJ, Braunstein R, Flynn J, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated diabetes: a single-institution experience[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(12): 3106-3109. DOI: 10.2337/dc20-0609.
- [403] Douros A, Lix LM, Fralick M, et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and the risk for diabetic ketoacidosis: a multicenter cohort study[J]. *Ann Intern Med*, 2020, 173(6):417-425. DOI: 10.7326/M20-0289.
- [404] Ehrmann D, Kulzer B, Roos T, et al. Risk factors and prevention strategies for diabetic ketoacidosis in people with established type 1 diabetes[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8(5): 436-446. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30042-5.
- [405] Dalfrà MG, Burlina S, Sartore G, et al. Ketoacidosis in diabetic pregnancy[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, 29(17): 2889-2895. DOI: 10.3109/14767058.2015.1107903.
- [406] Mays JA, Jackson KL, Derby TA, et al. An evaluation of recurrent diabetic ketoacidosis, fragmentation of care, and mortality across Chicago, Illinois[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(10):1671-1676. DOI: 10.2337/dc16-0668.
- [407] Lindner LME, Rathmann W, Rosenbauer J. Inequalities in glycaemic control, hypoglycaemia and diabetic ketoacidosis according to socio-economic status and area-level deprivation in type 1 diabetes mellitus: a systematic review[J]. *Diabet Med*, 2018, 35(1):12-32. DOI: 10.1111/dme.13519.
- [408] Shah VN, Wu M, Polsky S, et al. Gender differences in diabetes self-care in adults with type 1 diabetes: findings from the T1D Exchange clinic registry[J]. *J Diabetes Complications*, 2018, 32(10): 961-965. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2018.08.009.
- [409] Peters AL, Buschur EO, Buse JB, et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(9):1687-1693. DOI: 10.2337/dc15-0843.
- [410] Wolfsdorf JI, Glaser N, Agus M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state [J]. *Pediatr Diabetes*, 2018, 19 (Suppl 27): 155-177. DOI: 10.1111/pedi.12701.
- [411] Dhatriya KK, Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care. The management of diabetic ketoacidosis in adults-an updated guideline from the Joint British Diabetes Society for Inpatient Care[J]. *Diabet Med*, 2022, 39(6):e14788. DOI: 10.1111/dme.14788.
- [412] Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Euglycemic ketoacidosis [J]. *Curr Diab Rep*, 2020, 20(7): 25. DOI: 10.1007/s11892-020-01307-x.
- [413] Heddy N. Guideline for the management of children and young people under the age of 18 years with diabetic ketoacidosis (British Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes)[J]. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 2021, 106(4): 220-222. DOI: 10.1136/archdischild-2020-320076.
- [414] Andrade-Castellanos CA, Colunga-Lozano LE, Delgado-Figueroa N, et al. Subcutaneous rapid-acting insulin analogues for diabetic ketoacidosis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, (1):CD011281. DOI: 10.1002/14651858.CD011281.pub2.
- [415] Handelsman Y, Henry RR, Bloomgarden ZT, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement on the association of SGLT-2 inhibitors and diabetic ketoacidosis[J]. *Endocr Pract*, 2016, 22(6): 753-762. DOI: 10.4158/EP161292.
- [416] Pasquel FJ, Umpierrez GE. Hyperosmolar hyperglycemic state: a historic review of the clinical presentation, diagnosis, and treatment[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(11): 3124-3131. DOI: 10.2337/dc14-0984.
- [417] Benoit SR, Hora I, Pasquel FJ, et al. Trends in emergency department visits and inpatient admissions for hyperglycemic crises in adults with diabetes in the U.S.,



- 2006-2015[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(5): 1057-1064. DOI: 10.2337/dc19-2449.
- [418] Tittel SR, Sondern KM, Weyer M, et al. Multicentre analysis of hyperglycaemic hyperosmolar state and diabetic ketoacidosis in type 1 and type 2 diabetes[J]. *Acta Diabetol*, 2020, 57(10): 1245-1253. DOI: 10.1007/s00592-020-01538-0.
- [419] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4): 315-409. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095.
- [420] Adroque HJ, Madias NE. Hyponatremia[J]. *N Engl J Med*, 2000; 342 (20): 1493-1499.
- [421] Tang Q, Li Z, Huang D, et al. Continuous renal replacement therapy-the new treatment of seriously hyperglycemia[J]. *Am J Emerg Med*, 2016, 34(12):2469.e3-e4. DOI: 10.1016/j.ajem.2016.06.061.
- [422] Lee YB, Han K, Kim B, et al. Risk of early mortality and cardiovascular disease in type 1 diabetes: a comparison with type 2 diabetes, a nationwide study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1):157. DOI: 10.1186/s12933-019-0953-7.
- [423] Vergès B. Cardiovascular disease in type 1 diabetes: a review of epidemiological data and underlying mechanisms[J]. *Diabetes Metab*, 2020, 46(6): 442-449. DOI: 10.1016/j.diabet.2020.09.001.
- [424] Ahmadizar F, Souverein P, de Boer A, et al. Undertreatment of hypertension and hypercholesterolaemia in children and adolescents with type 1 diabetes: long-term follow-up on time trends in the occurrence of cardiovascular disease, risk factors and medications use[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2018, 84(4): 776-785. DOI: 10.1111/bcp.13482.
- [425] Downie ML, Ulrich EH, Noone DG. An update on hypertension in children with type 1 diabetes[J]. *Can J Diabetes*, 2018, 42(2): 199-204. DOI: 10.1016/j.cjcd.2018.02.008.
- [426] Maahs DM, Kinney GL, Wadwa P, et al. Hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in an adult type 1 diabetes population and a comparable general population[J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(2): 301-306. DOI: 10.2337/diacare.28.2.301.
- [427] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中华医学会心血管病学分会中国医师协会高血压专业委员会, 等. 中国高血压防治指南(2018 年修订版)[J]. *中国心血管杂志*, 2019, 24(1):24-56. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2019.01.002.
- [428] 范晖, 闫银坤, 米杰. 中国 3~17 岁儿童性别、年龄别和身高别血压参照标准 [J]. *中华高血压杂志*, 2017, 25(5): 428-435.
- [429] Katz ML, Kollman CR, Dougher CE, et al. Influence of HbA1c and BMI on lipid trajectories in youths and young adults with type 1 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(1): 30-37. DOI: 10.2337/dc16-0430.
- [430] Miller RG, Costacou T, Orchard TJ. Risk Factor modeling for cardiovascular disease in type 1 diabetes in the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications (EDC) Study: a comparison with the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study (DCCT/EDIC) [J]. *Diabetes*, 2019, 68(2):409-419. DOI: 10.2337/db18-0515.
- [431] de Ferranti SD, Steinberger J, Ameduri R, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2019, 139(13): e603-e634. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000618.
- [432] Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American Association Of Clinical Endocrinologists and American College Of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease[J]. *Endocr Pract*. 2017; 23(Suppl 2): 1-87. DOI: 10.4158/EP171764.APPGL.
- [433] American Diabetes Association. 10. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2021[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(Suppl 1): S125-S150. DOI: 10.2337/dc21-S010.
- [434] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)[J]. *中华全科医师杂志*, 2017, 16(1):15-35. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2017.01.006.
- [435] Minges KE, Whittemore R, Weinzimer SA, et al. Correlates of overweight and obesity in 5529 adolescents with type 1 diabetes: the T1D Exchange clinic registry[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 126: 68-78. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.01.012.
- [436] Rodrigues TC, Veyna AM, Haarhues MD, et al. Obesity and coronary artery calcium in diabetes: the coronary artery calcification in type 1 diabetes (CACTI) study[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2011, 13(10): 991-996. DOI: 10.1089/dia.2011.0046.
- [437] Kahkoska AR, Nguyen CT, Adair LA, et al. Longitudinal phenotypes of type 1 diabetes in youth based on weight and glycemia and their association with complications[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(12):6003-6016. DOI: 10.1210/jc.2019-00734.
- [438] Zheng X, Huang B, Luo S, et al. A new model to estimate insulin resistance via clinical parameters in adults with type 1 diabetes[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2017, 33(4): 2880-2904. DOI: 10.1002/dmrr.2880.
- [439] Rodrigues TC, Biavatti K, Almeida FK, et al. Coronary artery calcification is associated with insulin resistance index in patients with type 1 diabetes[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2010, 43(11): 1084-1087. DOI: 10.1590/s0100-879x2010007500109.
- [440] Shishko PI, Kovalev PA, Goncharov VG, et al. Comparison of peripheral and portal (via the umbilical vein) routes of insulin infusion in IDDM patients[J]. *Diabetes*, 1992, 41(9):1042-1049. DOI: 10.2337/diab.41.9.1042.
- [441] Gregory JM, Smith TJ, Slaughter JC, et al. Iatrogenic hyperinsulinemia, not hyperglycemia, drives insulin resistance in type 1 diabetes as revealed by comparison with GCK-MODY (MODY2) [J]. *Diabetes*, 2019, 68(8): 1565-1576. DOI: 10.2337/db19-0324.
- [442] Purnell JQ, Braffett BH, Zinman B, et al. Impact of excessive weight gain on cardiovascular outcomes in type 1 diabetes: results from the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications (DCCT/EDIC) study[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(12): 1756-1762. DOI: 10.2337/dc16-2523.
- [443] Clair C, Rigotti NA, Meigs JB. Smoking cessation, weight change, and risk of cardiovascular disease--reply[J]. *JAMA*, 2013, 310(3):323. DOI: 10.1001/jama.2013.7945.
- [444] Valerio G, Mozzillo E, Zito E, et al. Alcohol consumption or cigarette smoking and cardiovascular disease risk in youth with type 1 diabetes[J]. *Acta Diabetol*, 2019, 56(12):



- 1315-1321. DOI: 10.1007/s00592-019-01415-5.
- [445] 《中华儿科杂志》编辑委员会, 中华医学会儿科学分会儿童保健学组, 中华医学会儿科学分会心血管学组, 等. 儿童青少年血脂异常防治专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(6): 426-428. DOI: 10.3760/cma.jissn.0578-1310.2009.06.007.
- [446] Hermann JM, Hammes HP, Rami-Merhar B, et al. HbA1c variability as an independent risk factor for diabetic retinopathy in type 1 diabetes: a German/Austrian multicenter analysis on 35, 891 patients[J]. PLoS One, 2014, 9(3):e91137. DOI: 10.1371/journal.pone.0091137.
- [447] Hietala K, Wadén J, Forsblom C, et al. HbA1c variability is associated with an increased risk of retinopathy requiring laser treatment in type 1 diabetes[J]. Diabetologia, 2013, 56(4):737-745. DOI: 10.1007/s00125-012-2816-6.
- [448] Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. A1C variability and the risk of microvascular complications in type 1 diabetes: data from the diabetes control and complications trial[J]. Diabetes Care, 2008, 31(11): 2198-2202. DOI: 10.2337/dc08-0864.
- [449] Virk SA, Donaghue KC, Cho YH, et al. Association between HbA1c variability and risk of microvascular complications in adolescents with type 1 diabetes[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(9):3257-3263. DOI: 10.1210/jc.2015-3604.
- [450] Pinto MV, Rosa L, Pinto LF, et al. HbA1c variability and long-term glycemic control are linked to peripheral neuropathy in patients with type 1 diabetes[J]. Diabetol Metab Syndr, 2020, 12:85. DOI: 10.1186/s13098-020-00594-4.
- [451] Monnier L, Colette C, Wojtuszczyzn A, et al. Toward defining the threshold between low and high glucose variability in diabetes[J]. Diabetes Care, 2017, 40(7): 832-838. DOI: 10.2337/dc16-1769.
- [452] Christensen MMB, Hommel EE, Jørgensen ME, et al. Glycemic variability and diabetic neuropathy in young adults with type 1 diabetes[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11: 644. DOI: 10.3389/fendo.2020.00644.
- [453] Jun JE, Lee SE, Lee YB, et al. Continuous glucose monitoring defined glucose variability is associated with cardiovascular autonomic neuropathy in type 1 diabetes [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2019, 35(2): e3092. DOI: 10.1002/dmrr.3092.
- [454] Nyiraty S, Pesei F, Orosz A, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy and glucose variability in patients with type 1 diabetes: is there an association? [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2018, 9: 174. DOI: 10.3389/fendo.2018.00174.
- [455] Picconi F, Parravano M, Ylli D, et al. Retinal neurodegeneration in patients with type 1 diabetes mellitus: the role of glycemic variability[J]. Acta Diabetol, 2017, 54(5):489-497. DOI: 10.1007/s00592-017-0971-4.
- [456] Stem MS, Dunbar GE, Jackson GR, et al. Glucose variability and inner retinal sensory neuropathy in persons with type 1 diabetes mellitus[J]. Eye (Lond), 2016, 30(6): 825-832. DOI: 10.1038/eye.2016.48.
- [457] Yapanis M, James S, Craig ME, et al. Complications of diabetes and metrics of glycemic management derived from continuous glucose monitoring[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2022, 107(6): e2221-e2236. DOI: 10.1210/clinem/dgac034.
- [458] Snell-Bergeon JK, Roman R, Rodbard D, et al. Glycaemic variability is associated with coronary artery calcium in men with type 1 diabetes: the coronary artery calcification in type 1 diabetes study[J]. Diabet Med, 2010, 27(12): 1436-1442. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2010.03127.x.
- [459] Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents[J]. Pediatrics, 2017, 140(3):e20171904. DOI: 10.1542/peds.2017-1904.
- [460] Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM, et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus[J]. Lancet, 1998, 351(9095):28-31. DOI: 10.1016/s0140-6736(97)06209-0.
- [461] Donaghue KC, Marcovecchio ML, Wadwa RP, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: microvascular and macrovascular complications in children and adolescents [J]. Pediatr Diabetes, 2018, 19(Suppl 27(Suppl 27)):262-274. DOI: 10.1111/pedi.12742.
- [462] Sinclair AJ, Dunning T, Dhataria K, et al. Clinical guidelines for type 1 diabetes mellitus with an emphasis on older adults: an executive summary[J]. Diabet Med, 2020, 37(1):53-70. DOI: 10.1111/dme.14135.
- [463] de Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association[J]. Diabetes Care, 2014, 37(10):2843-2863. DOI: 10.2337/dc14-1720.
- [464] American Diabetes Association. 13. Children and adolescents: standards of medical care in diabetes-2021[J]. Diabetes Care, 2021, 44(Suppl 1): S180-S199. DOI: 10.2337/dc21-S013.
- [465] Maahs DM, Daniels SR, de Ferranti SD, et al. Cardiovascular disease risk factors in youth with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association[J]. Circulation, 2014, 130(17): 1532-1558. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000094.
- [466] Tell S, Nadeau KJ, Eckel RH. Lipid management for cardiovascular risk reduction in type 1 diabetes[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2020, 27(4): 207-214. DOI: 10.1097/MED.0000000000000551.
- [467] American Diabetes Association. 14. Management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes-2020[J]. Diabetes Care, 2020, 43(Suppl 1): S183-S192. DOI: 10.2337/dc20-S014.
- [468] American Diabetes Association. Introduction: standards of medical care in diabetes—2022[J]. Diabetes Care, 2022, 45(Supplement\_1):S1-S2.
- [469] Klein R, Knudtson MD, Lee KE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII : the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes[J]. Ophthalmology, 2009, 116(3): 497-503. DOI: 10.1016/j.ophtha.2008.10.016.
- [470] Malone JI, Morrison AD, Pavan PR, et al. Prevalence and significance of retinopathy in subjects with type 1 diabetes of less than 5 years' duration screened for the diabetes control and complications trial[J]. Diabetes Care, 2001, 24(3):522-526. DOI: 10.2337/diacare.24.3.522.
- [471] Peng Y, Guo X, Liu J, et al. Incidence and risk factors for diabetic retinopathy in the communities of Shenzhen[J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(1): 615-624. DOI: 10.21037/apm-20-2526.
- [472] Xu J, Wei WB, Yuan MX, et al. Prevalence and risk factors

- for diabetic retinopathy: the Beijing Communities Diabetes Study 6[J]. *Retina*, 2012, 32(2): 322-329. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31821c4252.
- [473] Cho YH, Craig ME, Hing S, et al. Microvascular complications assessment in adolescents with 2-to 5-yr duration of type 1 diabetes from 1990 to 2006[J]. *Pediatr Diabetes*, 2011, 12(8): 682-689. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2011.00762.x.
- [474] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2022[J]. *Diabetes Care*, 2022, 45(Suppl 1):S17-S38. DOI: 10.2337/dc22-S002.
- [475] Groop PH, Thomas MC, Moran JL, et al. The presence and severity of chronic kidney disease predicts all-cause mortality in type 1 diabetes[J]. *Diabetes*, 2009, 58(7): 1651-1658. DOI: 10.2337/db08-1543.
- [476] Agardh E, Tababat-Khani P. Adopting 3-year screening intervals for sight-threatening retinal vascular lesions in type 2 diabetic subjects without retinopathy[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(6):1318-1319. DOI: 10.2337/dc10-2308.
- [477] Gubitosi-Klug RA, Bebu I, White NH, et al. Screening eye exams in youth with type 1 diabetes under 18 years of age: once may be enough?[J]. *Pediatr Diabetes*, 2019, 20(6):743-749. DOI: 10.1111/pedi.12877.
- [478] DCCT/EDIC Research Group, Nathan DM, Bebu I, et al. Frequency of evidence-based screening for retinopathy in type 1 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(16): 1507-1516. DOI: 10.1056/NEJMoa1612836.
- [479] Gunderson EP, Lewis CE, Tsai AL, et al. A 20-year prospective study of childbearing and incidence of diabetes in young women, controlling for glycemia before conception: the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study[J]. *Diabetes*, 2007, 56(12): 2990-2996. DOI: 10.2337/db07-1024.
- [480] Alexopoulos AS, Blair R, Peters AL. Management of preexisting diabetes in pregnancy: a review[J]. *JAMA*, 2019, 321(18):1811-1819. DOI: 10.1001/jama.2019.4981.
- [481] Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review[J]. *JAMA*, 2007, 298(8): 902-916. DOI: 10.1001/jama.298.8.902.
- [482] Sivaprasad S, Prevost AT, Vasconcelos JC, et al. Clinical efficacy of intravitreal aflibercept versus panretinal photocoagulation for best corrected visual acuity in patients with proliferative diabetic retinopathy at 52 weeks (CLARITY): a multicentre, single-blinded, randomised, controlled, phase 2b, non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2017, 389(10085): 2193-2203. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31193-5.
- [483] Solomon SD, Chew E, Duh EJ, et al. Diabetic retinopathy: a position statement by the American Diabetes Association [J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(3): 412-418. DOI: 10.2337/dc16-2641.
- [484] Costacou T, Orchard TJ. Cumulative kidney complication risk by 50 years of type 1 diabetes: the effects of sex, age, and calendar year at onset[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(3): 426-433. DOI: 10.2337/dc17-1118.
- [485] Collins AJ, Foley RN, Chavers B, et al. United States renal data system 2011 annual data report: atlas of chronic kidney disease & end-stage renal disease in the United States[J]. *Am J Kidney Dis*, 2012, 59(1 Suppl 1): A7, e1-420. DOI: 10.1053/j.ajkd.2011.11.015.
- [486] Orchard TJ, Secrest AM, Miller RG, et al. In the absence of renal disease, 20 year mortality risk in type 1 diabetes is comparable to that of the general population: a report from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study[J]. *Diabetologia*, 2010, 53(11): 2312-2319. DOI: 10.1007/s00125-010-1860-3.
- [487] Harjutsalo V, Forsblom C, Groop PH. Time trends in mortality in patients with type 1 diabetes: nationwide population based cohort study[J]. *BMJ*, 2011, 343:d5364. DOI: 10.1136/bmj.d5364.
- [488] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南[J]. *中华肾脏病杂志*, 2021, 37(3):255-304. DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20201125-00041.
- [489] Johansen KL, Chertow GM, Foley RN, et al. US renal data system 2020 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States[J]. *Am J Kidney Dis*, 2021, 77(4 Suppl 1):A7-A8. DOI: 10.1053/j.ajkd.2021.01.002.
- [490] Stevens PE, Levin A, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline [J]. *Ann Intern Med*, 2013, 158(11):825-830. DOI: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007.
- [491] Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA consensus conference[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(10): 2864-2883. DOI: 10.2337/dc14-1296.
- [492] Murray DP, Young L, Waller J, et al. Is dietary protein intake predictive of 1-year mortality in dialysis patients? [J]. *Am J Med Sci*, 2018, 356(3):234-243. DOI: 10.1016/j.amjms.2018.06.010.
- [493] Mills KT, Chen J, Yang W, et al. Sodium excretion and the risk of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease[J]. *JAMA*, 2016, 315(20): 2200-2210. DOI: 10.1001/jama.2016.4447.
- [494] Thomas MC, Moran J, Forsblom C, et al. The association between dietary sodium intake, ESRD, and all-cause mortality in patients with type 1 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(4):861-866. DOI: 10.2337/dc10-1722.
- [495] Hughes-Austin JM, Rifkin DE, Beben T, et al. The relation of serum potassium concentration with cardiovascular events and mortality in community-living individuals[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12(2): 245-252. DOI: 10.2215/CJN.06290616.
- [496] DCCT/EDIC research group. Effect of intensive diabetes treatment on albuminuria in type 1 diabetes: long-term follow-up of the diabetes control and complications trial and epidemiology of diabetes interventions and complications study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(10):793-800. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70155-X.
- [497] Davis H, Jones Briscoe V, Dumbadze S, et al. Using DPP-4 inhibitors to modulate beta cell function in type 1 diabetes and in the treatment of diabetic kidney disease [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2019, 28(4): 377-388. DOI: 10.1080/13543784.2019.1592156.
- [498] Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(10): 776-785. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30249-9.



- [499] Kobayati A, Haidar A, Tsoukas MA. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists as adjunctive treatment for type 1 diabetes: renewed opportunities through tailored approaches? [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2022, 24(5): 769-787. DOI: 10.1111/dom.14637.
- [500] Musso G, Gambino R, Cassader M, et al. Efficacy and safety of dual SGLT 1/2 inhibitor sotagliflozin in type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *BMJ*, 2019, 365:l1328. DOI: 10.1136/bmj.l1328.
- [501] Lahtela JT, Edelman S, Jendle J, et al. Effect of adding dapagliflozin as an adjunct to insulin on urinary albumin-to-creatinine ratio over 52 weeks in adults with type 1 diabetes [C]. *Diabetologia: Clinical and Experimental Diabetes and Metabolism=Organ of the European Association for the Study of Diabetes (EASD)*, 2019, 62(Suppl 1):S342.
- [502] Dashora U, Patel DC, Gregory R, et al. Association of British Clinical Diabetologists (ABCD) and Diabetes UK joint position statement and recommendations on the use of sodium-glucose cotransporter inhibitors with insulin for treatment of type 1 diabetes (Updated October 2020) [J]. *Diabet Med*, 2021, 38(2): e14458. DOI: 10.1111/dme.14458.
- [503] 张国华, 侯凡凡, 张训, 等. 血管紧张素转换酶抑制剂用于血清肌酐大于 266  $\mu\text{mol/L}$  的慢性肾脏病患者的研究 [J]. *中华内科杂志*, 2005, 44(8): 592-596. DOI: 10.3760/j.issn:0578-1426.2005.08.011.
- [504] 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210706-00369.
- [505] Schmieder RE, Schutte R, Schumacher H, et al. Mortality and morbidity in relation to changes in albuminuria, glucose status and systolic blood pressure: an analysis of the ONTARGET and TRANSCEND studies [J]. *Diabetologia*, 2014, 57(10):2019-2029. DOI: 10.1007/s00125-014-3330-9.
- [506] The Microalbuminuria Captopril Study Group. Captopril reduces the risk of nephropathy in IDDM patients with microalbuminuria [J]. *Diabetologia*, 1996, 39(5): 587-593. DOI: 10.1007/BF00403306.
- [507] Mauer M, Zinman B, Gardiner R, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(1): 40-51. DOI: 10.1056/NEJMoa0808400.
- [508] Miller RG, Secrest AM, Sharma RK, et al. Improvements in the life expectancy of type 1 diabetes: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications study cohort [J]. *Diabetes*, 2012, 61(11): 2987-2992. DOI: 10.2337/db11-1625.
- [509] Chung EY, Ruospo M, Natale P, et al. Aldosterone antagonists in addition to renin angiotensin system antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 10(10): CD007004. DOI: 10.1002/14651858. CD007004. pub4.
- [510] Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, et al. Effect of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2015, 314(9):884-894. DOI: 10.1001/jama.2015.10081.
- [511] American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B, Aroda VR, et al. 11. Chronic kidney disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2022 [J]. *Diabetes Care*, 2022, 45(Suppl 1): S175-S184. DOI: 10.2337/dc22-S011.
- [512] Smart NA, Dieberg G, Ladhani M, et al. Early referral to specialist nephrology services for preventing the progression to end-stage kidney disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, (6): CD007333. DOI: 10.1002/14651858.CD007333.pub2.
- [513] Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R, et al. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(1):31-38. DOI: 10.2337/dc13-2114.
- [514] Christensen MMB, Hommel EE, Jørgensen ME, et al. Prevalence of diabetic neuropathy in young adults with type 1 diabetes and the association with insulin pump therapy [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2018. DOI: 10.1089/dia.2018.0249.
- [515] Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study [J]. *Diabetologia*, 1996, 39(11):1377-1384. DOI: 10.1007/s001250050586.
- [516] Pan Q, Li Q, Deng W, et al. Prevalence and diagnosis of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy in Beijing, China: a retrospective multicenter clinical study [J]. *Front Neurosci*, 2019, 13:1144. DOI: 10.3389/fnins.2019.01144.
- [517] 中华医学会糖尿病学分会神经并发症学组. 糖尿病神经病变诊治专家共识(2021年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(6): 540-557. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210310-00143.
- [518] Longstreth GF. Diabetic thoracic polyradiculopathy [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2005, 19(2): 275-281. DOI: 10.1016/j.bpg.2004.09.003.
- [519] Sawangjit R, Thongphui S, Chaichompu W, et al. Efficacy and safety of mecobalamin on peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Altern Complement Med*, 2020, 26(12):1117-1129. DOI: 10.1089/acm.2020.0068.
- [520] Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with  $\alpha$ -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(9):2054-2060. DOI: 10.2337/dc11-0503.
- [521] Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(2): 162-173. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0.
- [522] Bril V, England J, Franklin GM, et al. Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation [J]. *PM R*, 2011, 3(4):345-352, 352.e1-21. DOI: 10.1016/j.pmrj.2011.03.008.
- [523] Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, et al. Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The "COMBO-DN study"--a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain [J]. *Pain*, 2013, 154(12): 2616-2625. DOI: 10.1016/j.pain.2013.05.043.
- [524] Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G, et al. Painful diabetic

- peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2011, 27(7): 629-638. DOI: 10.1002/dmrr.1225.
- [525] Garrow AP, Xing M, Vere J, et al. Role of acupuncture in the management of diabetic painful neuropathy (DPN): a pilot RCT[J]. *Acupunct Med*, 2014, 32(3): 242-249. DOI: 10.1136/acupmed-2013-010495.
- [526] Thakral G, Kim PJ, LaFontaine J, et al. Electrical stimulation as an adjunctive treatment of painful and sensory diabetic neuropathy[J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2013, 7(5):1202-1209. DOI: 10.1177/193229681300700510.
- [527] Parsaik AK, Singh B, Altayar O, et al. Midodrine for orthostatic hypotension: a systematic review and meta-analysis of clinical trials[J]. *J Gen Intern Med*, 2013, 28(11):1496-1503. DOI: 10.1007/s11606-013-2520-3.
- [528] Elgebaly A, Abdelazeim B, Mattar O, et al. Meta-analysis of the safety and efficacy of droxidopa for neurogenic orthostatic hypotension[J]. *Clin Auton Res*, 2016, 26(3): 171-180. DOI: 10.1007/s10286-016-0349-7.
- [529] Sugumar A, Singh A, Pasricha PJ. A systematic review of the efficacy of domperidone for the treatment of diabetic gastroparesis[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008, 6(7): 726-733. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.02.065.
- [530] Maganti K, Onyemere K, Jones MP. Oral erythromycin and symptomatic relief of gastroparesis: a systematic review [J]. *Am J Gastroenterol*, 2003, 98(2): 259-263. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07167.x.
- [531] McCallum RW, Snape W, Brody F, et al. Gastric electrical stimulation with Enterra therapy improves symptoms from diabetic gastroparesis in a prospective study[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2010, 8(11):947-954; quiz e116. DOI: 10.1016/j.cgh.2010.05.020.
- [532] 中华医学会糖尿病学分会, 中华医学会感染病学分会, 中华医学会组织修复与再生分会. 中国糖尿病足防治指南(2019版)(I)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2019, 11(2):92-108. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2019.02.004.
- [533] Al-Rubeaan K, Al Derwish M, Ouizi S, et al. Diabetic foot complications and their risk factors from a large retrospective cohort study[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0124446. DOI: 10.1371/journal.pone.0124446.
- [534] Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study[J]. *Diabetologia*, 2008, 51(5): 747-755. DOI: 10.1007/s00125-008-0940-0.
- [535] Déruaz-Luyet A, Raabe C, Garry EM, et al. Incidence of lower extremity amputations among patients with type 1 and type 2 diabetes in the United States from 2010 to 2014[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22(7): 1132-1140. DOI: 10.1111/dom.14012.
- [536] Wilbek TE, Jansen RB, Jørgensen B, et al. Risk factors for premature death in diabetes patients who undergo amputations below ankle Level[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2018, 126(1):61-65. DOI: 10.1055/s-0043-109700.
- [537] 多学科合作下糖尿病足防治专家共识(2020版)[J]. *中华烧伤杂志*, 2020, 36(10): 986. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2020.10.108.
- [538] Sr MJL, Conte MS, Armstrong DG, et al. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIFI) [J]. *J Vasc Surg*, 2014, 59(1):220-234.e1-2. DOI: 10.1016/j.jvs.2013.08.003.
- [539] Hangaard S, Rasmussen A, Almdal T, et al. Standard complication screening information can be used for risk assessment for first time foot ulcer among patients with type 1 and type 2 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 151:177-186. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.04.021.
- [540] Roy MS, Peng B. Six-year incidence of lower extremity arterial disease and associated risk factors in type 1 diabetic African-Americans[J]. *Diabet Med*, 2008, 25(5): 550-556. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2008.02434.x.
- [541] Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, et al. Practical guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update)[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2020, 36 Suppl 1:e3266. DOI: 10.1002/dmrr.3266.
- [542] 中华医学会糖尿病学分会, 中华医学会感染病学分会, 中华医学会组织修复与再生分会. 中国糖尿病足防治指南(2019版)(II)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2019, 11(3):161-189. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2019.03.005.
- [543] Schmit K, Dolor RJ, Jones WS, et al. Comparative effectiveness review of antiplatelet agents in peripheral artery disease[J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(6):e001330. DOI: 10.1161/JAHA.113.001330.
- [544] Hsu CY, Chen YT, Su YW, et al. Statin Therapy reduces future risk of lower-limb amputation in patients with diabetes and peripheral artery disease[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(7): 2373-2381. DOI: 10.1210/jc.2016-3717.
- [545] 中华医学会糖尿病学分会, 中华医学会感染病学分会, 中华医学会组织修复与再生分会. 中国糖尿病足防治指南(2019版)(III)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2019, 11(4):238-247. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2019.04.004.
- [546] Chu Y, Wang C, Zhang J, et al. Can we stop antibiotic therapy when signs and symptoms have resolved in diabetic foot infection patients? [J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2015, 14(3): 277-283. DOI: 10.1177/1534734615596891.
- [547] Mutluoglu M, Lipsky BA. Non-surgical treatment of diabetic foot osteomyelitis[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(8):668. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30141-3.
- [548] Aragón-Sánchez J. Osteomyelitis: surgical management [M]. London: JP Medical Publisher, 2014.
- [549] Jiang Y, Ran X, Jia L, et al. Epidemiology of type 2 diabetic foot problems and predictive factors for amputation in China[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2015, 14(1): 19-27. DOI: 10.1177/1534734614564867.
- [550] Zhang X, Sun D, Jiang GC. Comparative efficacy of nine different dressings in healing diabetic foot ulcer: a Bayesian network analysis[J]. *J Diabetes*, 2019, 11(6): 418-426. DOI: 10.1111/1753-0407.12871.
- [551] Blume PA, Walters J, Payne W, et al. Comparison of negative pressure wound therapy using vacuum-assisted closure with advanced moist wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcers: a multicenter randomized controlled trial[J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(4): 631-636. DOI: 10.2337/dc07-2196.
- [552] Jørgensen ME, Almdal TP, Carstensen B. Time trends in mortality rates in type 1 diabetes from 2002 to 2011[J]. *Diabetologia*, 2013, 56(11): 2401-2404. DOI: 10.1007/s00125-013-3025-7.



- [553] Rawshani A, Rawshani A, Gudbjörnsdóttir S. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(3):300-301. DOI: 10.1056/NEJMc1706292.
- [554] Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, et al. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes [J]. *Diabetologia*, 2001, 44 Suppl 2:S14-21. DOI: 10.1007/pl00002934.
- [555] Koivisto VA, Stevens LK, Mattock M, et al. Cardiovascular disease and its risk factors in IDDM in Europe. EURODIAB IDDM Complications Study Group [J]. *Diabetes Care*, 1996, 19(7):689-697. DOI: 10.2337/diacare.19.7.689.
- [556] Martínez-Ortega AJ, Muñoz-Gómez C, Gros-Herguido N, et al. Description of a cohort of type 1 diabetes patients: analysis of comorbidities, prevalence of complications and risk of hypoglycemia [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(4):1039. DOI: 10.3390/jcm11041039.
- [557] American Diabetes Association. Addendum. 10. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020; 43(Suppl. 1): S111-S134 [J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(8): 1977-1978. DOI: 10.2337/dc20-ad08.
- [558] Marx N, Grant PJ, Cosentino F. Compelling evidence for SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists as first-line therapy in patients with diabetes at very high/high cardiovascular risk [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(2):329-330. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz853.
- [559] Vistisen D, Andersen GS, Hansen CS, et al. Prediction of first cardiovascular disease event in type 1 diabetes mellitus: the Steno Type 1 Risk Engine [J]. *Circulation*, 2016, 133(11): 1058-1066. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018844.
- [560] Llauroad G, Cano A, Albert L, et al. Arterial stiffness is highly correlated with the scores obtained from the Steno Type 1 Risk Engine in subjects with T1DM [J]. *PLoS One*, 2019, 14(9): e0220206. DOI: 10.1371/journal.pone.0220206.
- [561] Viñals C, Conget I, Pané A, et al. Steno Type 1 Risk Engine and preclinical atherosclerosis in Mediterranean individuals with type 1 diabetes [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2020:e3320. DOI: 10.1002/dmrr.3320.
- [562] Tecce N, Masulli M, Lupoli R, et al. Evaluation of cardiovascular risk in adults with type 1 diabetes: poor concordance between the 2019 ESC risk classification and 10-year cardiovascular risk prediction according to the Steno Type 1 Risk Engine [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2020, 19(1):166. DOI: 10.1186/s12933-020-01137-x.
- [563] 杨孜, 张为远. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)解读 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2015, 31(10):886-893. DOI: 10.7504/fk2015090102.
- [564] Marso SP, Holst AG, Vilsbøll T. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(9):891-892. DOI: 10.1056/NEJMc1615712.
- [565] Bentley-Lewis R, Aguilar D, Riddle MC, et al. Rationale, design, and baseline characteristics in evaluation of lixisenatide in acute coronary syndrome, a long-term cardiovascular end point trial of lixisenatide versus placebo [J]. *Am Heart J*, 2015, 169(5): 631-638. e7. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.02.002.
- [566] Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1834-1844. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141.
- [567] Liakos CI, Papadopoulos DP, Sanidas EA, et al. Blood pressure-lowering effect of newer antihyperglycemic agents (SGLT-2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, and DPP-4 inhibitors) [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2021, 21(2): 123-137. DOI: 10.1007/s40256-020-00423-z.
- [568] Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2018, 392(10157): 1519-1529. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32261-X.
- [569] Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2019, 394(10193):121-130. DOI: 10.1016/S0140-6736(19) 31149-3.
- [570] Bain SC, Mosenzon O, Arechavaleta R, et al. Cardiovascular safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes: rationale, design and patient baseline characteristics for the PIONEER 6 trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(3):499-508. DOI: 10.1111/dom.13553.
- [571] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(22): 2117-2128. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.
- [572] Neal B, Perkovic V, Matthews DR, et al. Rationale, design and baseline characteristics of the canagliflozin cardiovascular assessment study-renal (CANVAS-R): a randomized, placebo-controlled trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(3):387-393. DOI: 10.1111/dom.12829.
- [573] Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(4): 347-357. DOI: 10.1056/NEJMoa1812389.
- [574] Cherney DZI, Charbonnel B, Cosentino F, et al. Effects of ertugliflozin on kidney composite outcomes, renal function and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: an analysis from the randomised VERTIS CV trial [J]. *Diabetologia*, 2021, 64(6): 1256-1267. DOI: 10.1007/s00125-021-05407-5.
- [575] Heerspink H, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(15): 1436-1446. DOI: 10.1056/NEJMoa2024816.
- [576] Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(15): 1413-1424. DOI: 10.1056/NEJMoa2022190.
- [577] Prahald P, Zaharieva DP, Addala A, et al. Improving clinical outcomes in newly diagnosed pediatric type 1 diabetes: teamwork, targets, technology, and tight control-the 4T study [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11:360. DOI: 10.3389/fendo.2020.00360.
- [578] Lavens A, Nobels F, De Block C, et al. Effect of an integrated, multidisciplinary nationwide approach to type 1 diabetes care on metabolic outcomes: an observational real-world study [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2021, 23(8): 565-576. DOI: 10.1089/dia.2021.0003.
- [579] Simmons JH, Chen V, Miller KM, et al. Differences in the management of type 1 diabetes among adults under

- excellent control compared with those under poor control in the T1D Exchange clinic registry[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(11):3573-3577. DOI: 10.2337/dc12-2643.
- [580] 翁建平, 纪立农, 董四平. 1 型糖尿病整合医疗管理路径 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021.
- [581] American Diabetes Association. 15. Diabetes care in the hospital: standards of medical care in diabetes-2021[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(Suppl 1): S211-S220. DOI: 10.2337/dc21-S015.
- [582] Nederstigt C, Uitbeijerse BS, Janssen LGM, et al. Associated auto-immune disease in type 1 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Endocrinol*, 2019, 180(2): 135-144. DOI: 10.1530/EJE-18-0515.
- [583] Mäkimmattila S, Harjutsalo V, Forsblom C, et al. Every fifth individual with type 1 diabetes suffers from an additional autoimmune disease: a finnish nationwide study[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(5): 1041-1047. DOI: 10.2337/dc19-2429.
- [584] Lu MC, Chang SC, Huang KY, et al. Higher risk of thyroid disorders in young patients with type 1 diabetes: a 12-year nationwide, population-based, retrospective cohort study[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0152168. DOI: 10.1371/journal.pone.0152168.
- [585] Umpierrez GE, Latif KA, Murphy MB, et al. Thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes: a longitudinal study[J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(4): 1181-1185. DOI: 10.2337/diacare.26.4.1181.
- [586] Dost A, Rohrer TR, Fröhlich-Reiterer E, et al. Hyperthyroidism in 276 children and adolescents with type 1 diabetes from Germany and Austria[J]. *Horm Res Paediatr*, 2015, 84(3):190-198. DOI: 10.1159/000436964.
- [587] Jin P, Huang G, Lin J, et al. High titre of antiglutamic acid decarboxylase autoantibody is a strong predictor of the development of thyroid autoimmunity in patients with type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2011, 74(5): 587-592. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.03976.x.
- [588] 金萍, 周智广, 杨琳, 等. 成人隐匿性自身免疫糖尿病与甲状腺自身免疫的关系 [J]. *中华内科杂志*, 2004, 43(5): 363-367. DOI: 10.3760/j.issn:0578-1426.2004.05.013.
- [589] Kordonouri O, Hartmann R, Deiss D, et al. Natural course of autoimmune thyroiditis in type 1 diabetes: association with gender, age, diabetes duration, and puberty[J]. *Arch Dis Child*, 2005, 90(4): 411-414. DOI: 10.1136/adc.2004.056424.
- [590] Jonsdottir B, Larsson C, Carlsson A, et al. Thyroid and islet autoantibodies predict autoimmune thyroid disease at type 1 diabetes diagnosis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(4):1277-1285. DOI: 10.1210/jc.2016-2335.
- [591] Xiang Y, Huang G, Zhu Y, et al. Identification of autoimmune type 1 diabetes and multiple organ-specific autoantibodies in adult-onset non-insulin-requiring diabetes in China: a population-based multicentre nationwide survey[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(4): 893-902. DOI: 10.1111/dom.13595.
- [592] Mohn A, Di Michele S, Di Luzio R, et al. The effect of subclinical hypothyroidism on metabolic control in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus[J]. *Diabet Med*, 2002, 19(1): 70-73. DOI: 10.1046/j.1464-5491.2002.00635.x.
- [593] Craig ME, Prinz N, Boyle CT, et al. Response to comment on Craige at al. Prevalence of celiac disease in 52, 721 youth with type 1 diabetes: international comparison across three continents. *Diabetes Care* 2017; 40: 1034-1040[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(11): e168-e169. DOI: 10.2337/dci17-0040.
- [594] Kylökäs A, Kaukinen K, Huhtala H, et al. Type 1 and type 2 diabetes in celiac disease: prevalence and effect on clinical and histological presentation[J]. *BMC Gastroenterol*, 2016, 16(1):76. DOI: 10.1186/s12876-016-0488-2.
- [595] 邹婧, 马漠, 辛可嘉, 等. 组织型转谷氨酰胺酶抗体对 1 型糖尿病患者乳糜泻的诊断价值及相关临床特点分析 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2017, 9(10):622-626. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2017.10.006.
- [596] Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G, et al. Coeliac disease in type 1 diabetes from 1990 to 2009: higher incidence in young children after longer diabetes duration [J]. *Diabet Med*, 2012, 29(9): e286-289. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2012.03720.x.
- [597] Barera G, Bonfanti R, Viscardi M, et al. Occurrence of celiac disease after onset of type 1 diabetes: a 6-year prospective longitudinal study[J]. *Pediatrics*, 2002, 109(5):833-838. DOI: 10.1542/peds.109.5.833.
- [598] Elias J, Hoorweg-Nijman JJ, Balemans WA. Clinical relevance and cost-effectiveness of HLA genotyping in children with type 1 diabetes mellitus in screening for coeliac disease in the Netherlands[J]. *Diabet Med*, 2015, 32(6):834-838. DOI: 10.1111/dme.12658.
- [599] Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012, 54(1): 136-160. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31821a23d0.
- [600] Murch S, Jenkins H, Auth M, et al. Joint BSPGHAN and Coeliac UK guidelines for the diagnosis and management of coeliac disease in children[J]. *Arch Dis Child*, 2013, 98(10):806-811. DOI: 10.1136/archdischild-2013-303996.
- [601] De Block CE, De Leeuw IH, Vertommen JJ, et al. Beta-cell, thyroid, gastric, adrenal and coeliac autoimmunity and HLA-DQ types in type 1 diabetes[J]. *Clin Exp Immunol*, 2001, 126(2):236-241. DOI: 10.1046/j.1365-2249.2001.01668.x.
- [602] Chantzichristos D, Persson A, Miftaraj M, et al. Early clinical indicators of Addison disease in adults with type 1 diabetes: a nationwide, observational, cohort study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(4): 1148-1157. DOI: 10.1210/jc.2018-02064.
- [603] Baker P, Fain P, Kahles H, et al. Genetic determinants of 21-hydroxylase autoantibodies amongst patients of the Type 1 Diabetes Genetics Consortium[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(8): E1573-1578. DOI: 10.1210/jc.2011-2824.
- [604] Mahmud FH, Elbarbary NS, Fröhlich-Reiterer E, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: other complications and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes[J]. *Pediatr Diabetes*, 2018, 19 Suppl 27: 275-286. DOI: 10.1111/pedi.12740.
- [605] Fierabracci A. Type 1 diabetes in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome (APECED): a “rare” manifestation in a “rare” disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(7):1106. DOI: 10.3390/ijms17071106.



- [606] Frommer L, Kahaly GJ. Autoimmune polyendocrinopathy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(10): 4769-4782. DOI: 10.1210/je.2019-00602.
- [607] Sundberg F, Barnard K, Cato A, et al. ISPAD Guidelines. Managing diabetes in preschool children[J]. *Pediatr Diabetes*, 2017, 18(7):499-517. DOI: 10.1111/pedi.12554.
- [608] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa2111673.
- [609] Szadkowska A, Czyżewska K, Pietrzak I, et al. [Hypoglycaemia unawareness in patients with type 1 diabetes][J]. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*, 2018, 2018(3):126-134. DOI: 10.5114/pedm.2018.80994.
- [610] Cameron FJ, Northam EA, Ryan CM. The effect of type 1 diabetes on the developing brain[J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2019, 3(6):427-436. DOI: 10.1016/S2352-4642(19)30055-0.
- [611] American Diabetes Association. Diabetes care in the school and day care setting[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37 (Suppl 1):S91-S96. DOI: 10.2337/dc14-S091.
- [612] Bechara GM, Castelo Branco F, Rodrigues AL, et al. “KiDS and Diabetes in Schools” project: experience with an international educational intervention among parents and school professionals[J]. *Pediatr Diabetes*, 2018, 19(4): 756-760. DOI: 10.1111/pedi.12647.
- [613] DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes[J]. *Pediatr Diabetes*, 2018, 19 (Suppl 27): 105-114. DOI: 10.1111/pedi.12737.
- [614] Peters A, Laffel L, American Diabetes Association Transitions Working Group. Diabetes care for emerging adults: recommendations for transition from pediatric to adult diabetes care systems: a position statement of the American Diabetes Association, with representation by the American College of Osteopathic Family Physicians, the American Academy of Pediatrics, the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Osteopathic Association, the Centers for Disease Control and Prevention, Children with Diabetes, the Endocrine Society, the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, Juvenile Diabetes Research Foundation International, the National Diabetes Education Program, and the Pediatric Endocrine Society (formerly Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society) [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(11): 2477-2485. DOI: 10.2337/dc11-1723.
- [615] American Diabetes Association. 14. Management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes-2021[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(Suppl 1): S200-S210. DOI: 10.2337/dc21-S014.
- [616] Wang C, Luo S, Yang D, et al. Current practice and perspectives of healthcare providers regarding preconception care for women with type 1 diabetes in China[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2021, 37(4): e3454. DOI: 10.1002/dmrr.3454.
- [617] Zheng X, Yang D, Luo S, et al. Association of implementation of a comprehensive preconception-to-pregnancy management plan with pregnancy outcomes among Chinese pregnant women with type 1 diabetes: the CARNATION study[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(4):883-892. DOI: 10.2337/dc20-2692.
- [618] Sina M, MacMillan F, Dune T, et al. Development of an integrated, district-wide approach to pre-pregnancy management for women with pre-existing diabetes in a multi-ethnic population[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2018, 18(1):402. DOI: 10.1186/s12884-018-2028-2.
- [619] Wu JP, Moniz MH, Ursu AN. Long-acting reversible contraception-highly efficacious, safe, and underutilized [J]. *JAMA*, 2018, 320(4): 397-398. DOI: 10.1001/jama.2018.8877.
- [620] 1 型糖尿病合并妊娠多学科综合管理专家组. 1 型糖尿病合并妊娠多学科综合管理专家共识 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2020, 12(8): 576-584. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20200506-00269.
- [621] Ling P, Yang D, Gu N, et al. Achieving the HbA1c target requires longer time in range in pregnant women with type 1 diabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(11): e4309-e4317. DOI: 10.1210/clinem/dgab502.
- [622] García-Patterson A, Gich I, Amini SB, et al. Insulin requirements throughout pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus: three changes of direction[J]. *Diabetologia*, 2010, 53(3): 446-451. DOI: 10.1007/s00125-009-1633-z.
- [623] Bourry J, Courteville H, Ramdane N, et al. Progression of diabetic retinopathy and predictors of its development and progression during pregnancy in patients with type 1 diabetes: a report of 499 pregnancies[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(1):181-187. DOI: 10.2337/dc20-0904.
- [624] Leung E, Wongrakpanich S, Munshi MN. Diabetes management in the elderly[J]. *Diabetes Spectr*, 2018, 31(3):245-253. DOI: 10.2337/ds18-0033.
- [625] Chaytor NS, Barbosa-Leiker C, Ryan CM, et al. Clinically significant cognitive impairment in older adults with type 1 diabetes[J]. *J Diabetes Complications*, 2019, 33(1): 91-97. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2018.04.003.
- [626] American Diabetes Association. 12. Older adults: standards of medical care in diabetes-2021[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(Suppl 1): S168-S179. DOI: 10.2337/dc21-S012.
- [627] Mortensen HB, Hougaard P, Swift P, et al. New definition for the partial remission period in children and adolescents with type 1 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(8):1384-1390. DOI: 10.2337/dc08-1987.
- [628] Tang R, Zhong T, Wu C, et al. The remission phase in type 1 diabetes: role of hyperglycemia rectification in immune modulation[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 824. DOI: 10.3389/fendo.2019.00824.
- [629] Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes[J]. *Lancet*, 1993, 341(8856): 1306-1309. DOI: 10.1016/0140-6736(93)90816-y.
- [630] Papadopoulou-Marketou N, Paschou SA, Marketos N, et al. Diabetic nephropathy in type 1 diabetes[J]. *Minerva Med*, 2018, 109(3):218-228. DOI: 10.23736/S0026-4806.17.05496-9.
- [631] Molitch ME, Adler AI, Flyvbjerg A, et al. Diabetic kidney disease: a clinical update from kidney disease: improving global outcomes[J]. *Kidney Int*, 2015, 87(1): 20-30. DOI: 10.1038/ki.2014.128.
- [632] Aleppo G, Calhoun P, Foster NC, et al. Reported gastroparesis in adults with type 1 diabetes (T1D) from

- the T1D Exchange clinic registry[J]. *J Diabetes Complications*, 2017, 31(12):1669-1673. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2017.08.014.
- [633] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Early worsening of diabetic retinopathy in the diabetes control and complications trial[J]. *Arch Ophthalmol*, 1998, 116(7): 874-886. DOI: 10.1001/archophth.116.7.874.
- [634] Llewelyn JG, Thomas PK, Fonseca V, et al. Acute painful diabetic neuropathy precipitated by strict glycaemic control[J]. *Acta Neuropathol*, 1986, 72(2): 157-163. DOI: 10.1007/BF00685978.
- [635] 中华医学会麻醉学分会. 围术期血糖管理专家共识(快捷版)[J]. *临床麻醉学杂志*, 2016; 32(1): 93-95.
- [636] 中国医师协会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, 中华医学会儿科学分会急救学组. 儿童及青少年特殊情况下住院高血糖管理指导建议[J]. *中华糖尿病杂志*, 2020, 12(10): 765-771. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20200306-00132.
- [637] Van Gampelaere C, Luyckx K, van der Straaten S, et al. Families with pediatric type 1 diabetes: a comparison with the general population on child well-being, parental distress, and parenting behavior[J]. *Pediatr Diabetes*, 2020, 21(2):395-408. DOI: 10.1111/pedi.12942.
- [638] 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. DOI: 10.1177/0145721712445216.
- [639] 朱熊兆, 王湘, 毛季萍, 等. 糖尿病人家庭支持量表的试测[J]. *中国心理卫生杂志*, 2000, 14(5): 303-305. DOI: 10.3321/j.issn:1000-6729.2000.05.004.
- [640] Garey CJ, Clements MA, McAuliffe-Fogarty AH, et al. The association between depression symptom endorsement and glycemic outcomes in adolescents with type 1 diabetes[J]. *Pediatr Diabetes*, 2022, 23(2): 248-257. DOI: 10.1111/pedi.13290.
- [641] Buchberger B, Huppertz H, Krabbe L, et al. Symptoms of depression and anxiety in youth with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2016, 70: 70-84. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2016.04.019.
- [642] Aschner P, Gagliardino JJ, Ilkova H, et al. High prevalence of depressive symptoms in patients with type 1 and type 2 diabetes in developing countries: results from the international diabetes management practices study[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(5): 1100-1107. DOI: 10.2337/dc20-2003.
- [643] 宋金晓, 刘娟, 王兆霞. 1 型糖尿病患儿父母心理状态的研究进展[J]. *中华现代护理杂志*, 2020, 26(23):3256-3260. DOI: 10.3760/cma.j.cn115682-20190903-03185.
- [644] Rumburg TM, Lord JH, Savin KL, et al. Maternal diabetes distress is linked to maternal depressive symptoms and adolescents' glycemic control[J]. *Pediatr Diabetes*, 2017, 18(1):67-70. DOI: 10.1111/pedi.12350.
- [645] Hood KK, Rausch JR, Dolan LM. Depressive symptoms predict change in glycemic control in adolescents with type 1 diabetes: rates, magnitude, and moderators of change[J]. *Pediatr Diabetes*, 2011, 12(8): 718-723. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2011.00771.x.
- [646] Rechenberg K, Whittemore R, Grey M. Anxiety in youth with type 1 diabetes[J]. *J Pediatr Nurs*, 2017, 32: 64-71. DOI: 10.1016/j.pedn.2016.08.007.
- [647] Whittemore R, Kanner S, Singleton S, et al. Correlates of depressive symptoms in adolescents with type 1 diabetes[J]. *Pediatr Diabetes*, 2002, 3(3):135-143. DOI: 10.1034/j.1399-5448.2002.30303.x.
- [648] Pouwer F, Geelhoed-Duijvestijn PH, Tack CJ, et al. Prevalence of comorbid depression is high in out-patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus. Results from three out-patient clinics in the Netherlands[J]. *Diabet Med*, 2010, 27(2): 217-224. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2009.02903.x.
- [649] Van Name MA, Hilliard ME, Boyle CT, et al. Nighttime is the worst time: parental fear of hypoglycemia in young children with type 1 diabetes[J]. *Pediatr Diabetes*, 2018, 19(1):114-120. DOI: 10.1111/pedi.12525.
- [650] 赵影, 雷云霄, 陈晓旭, 等. 糖尿病患者低血糖恐惧感现状及影响因素分析[J]. *中国护理管理*, 2020, 20(1):26-31. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1756.2020.01.007.
- [651] Skinner TC, Joensen L, Parkin T. Twenty-five years of diabetes distress research[J]. *Diabet Med*, 2020, 37(3): 393-400. DOI: 10.1111/dme.14157.
- [652] Fisher L, Hessler DM, Polonsky WH, et al. When is diabetes distress clinically meaningful?: establishing cut points for the diabetes distress scale[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(2):259-264. DOI: 10.2337/dc11-1572.
- [653] 张红梅, 张宁, 孙玉娇, 等. 1 型糖尿病患者心理痛苦的现状及影响因素研究[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(2): 145-150. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20200709-00429.
- [654] Luo J, Wang H, Li X, et al. Factors associated with diabetes distress among adolescents with type 1 diabetes[J]. *J Clin Nurs*, 2021, 30(13-14): 1893-1903. DOI: 10.1111/jocn.15742.
- [655] Pinhas-Hamiel O, Hamiel U, Levy-Shraga Y. Eating disorders in adolescents with type 1 diabetes: challenges in diagnosis and treatment[J]. *World J Diabetes*, 2015, 6(3):517-526. DOI: 10.4239/wjdv6.i3.517.
- [656] Macdonald P, Kan C, Stadler M, et al. Eating disorders in people with type 1 diabetes: experiential perspectives of both clients and healthcare professionals[J]. *Diabet Med*, 2018, 35(2):223-231. DOI: 10.1111/dme.13555.
- [657] Cecilia-Costa R, Volkening LK, Laffel LM. Factors associated with disordered eating behaviours in adolescents with type 1 diabetes[J]. *Diabet Med*, 2019, 36(8):1020-1027. DOI: 10.1111/dme.13890.
- [658] Winston AP. Eating Disorders and Diabetes[J]. *Curr Diab Rep*, 2020, 20(8):32. DOI: 10.1007/s11892-020-01320-0.
- [659] Ly TT, Anderson M, McNamara KA, et al. Neurocognitive outcomes in young adults with early-onset type 1 diabetes: a prospective follow-up study[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(10):2192-2197. DOI: 10.2337/dc11-0697.
- [660] Asvold BO, Sand T, Hestad K, et al. Cognitive function in type 1 diabetic adults with early exposure to severe hypoglycemia: a 16-year follow-up study[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(9):1945-1947. DOI: 10.2337/dc10-0621.
- [661] 贺婧, 李霞, 李诗晨, 等. 1 型糖尿病患者认知功能受损与低血糖初发年龄相关[J]. *心理学通讯*, 2018, (2):111-116.
- [662] He J, Li S, Liu F, et al. Glycemic control is related to cognitive dysfunction in Chinese children with type 1 diabetes mellitus[J]. *J Diabetes*, 2018, 10(12): 948-957. DOI: 10.1111/1753-0407.12775.
- [663] Zou W, He J, Liu Y, et al. Sustained attention deficits in adults with juvenile-onset type 1 diabetes mellitus[J]. *Psychosom Med*, 2021, 83(8): 906-912. DOI: 10.1097/



- PSY.000000000000992.
- [664] He J, Ryder AG, Li S, et al. Glycemic extremes are related to cognitive dysfunction in children with type 1 diabetes: a meta-analysis[J]. *J Diabetes Investig*, 2018, 9(6): 1342-1353. DOI: 10.1111/jdi.12840.
- [665] Lin A, Northam EA, Rankins D, et al. Neuropsychological profiles of young people with type 1 diabetes 12 yr after disease onset[J]. *Pediatr Diabetes*, 2010, 11(4): 235-243. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2009.00588.x.
- [666] Northam EA, Lin A, Finch S, et al. Psychosocial well-being and functional outcomes in youth with type 1 diabetes 12 years after disease onset[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(7): 1430-1437. DOI: 10.2337/dc09-2232.
- [667] He J, Zhu J, Xie Y, et al. Effects of diabetic ketoacidosis on executive function in children with type 1 diabetes: evidence from Wisconsin card sorting test performance [J]. *Psychosom Med*, 2020, 82(4):359-365. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000797.
- [668] Cooper MN, Lin A, Alvares GA, et al. Psychiatric disorders during early adulthood in those with childhood onset type 1 diabetes: rates and clinical risk factors from population-based follow-up[J]. *Pediatr Diabetes*, 2017, 18(7):599-606. DOI: 10.1111/pedi.12469.
- [669] Akbaş S, Karabekiroğlu K, Ozgen T, et al. Association between emotional and behavioral problems and metabolic control in children and adolescents with type 1 diabetes[J]. *J Endocrinol Invest*, 2009, 32(4): 325-329. DOI: 10.1007/BF03345721.
- [670] Kakleas K, Kandyla B, Karayianni C, et al. Psychosocial problems in adolescents with type 1 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Metab*, 2009, 35(5): 339-350. DOI: 10.1016/j.diabet.2009.05.002.
- [671] Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, et al. Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational global attitudes of patients and physicians in insulin therapy study[J]. *Diabet Med*, 2012, 29(5):682-689. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2012.03605.x.
- [672] Nielsen JV, Gando C, Joensson E, et al. Low carbohydrate diet in type 1 diabetes, long-term improvement and adherence: a clinical audit[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2012, 4(1):23. DOI: 10.1186/1758-5996-4-23.
- [673] King PS, Berg CA, Butner J, et al. Longitudinal trajectories of parental involvement in type 1 diabetes and adolescents' adherence[J]. *Health Psychol*, 2014, 33(5): 424-432. DOI: 10.1037/a0032804.
- [674] Sánchez-Urbano C, Pino MJ, Herruzo C. Personality prototypes in people with type 1 diabetes and their relationship with adherence[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(9):4818. DOI: 10.3390/ijerph18094818.
- [675] Landers SE, Friedrich EA, Jawad AF, et al. Examining the interaction of parental involvement and parenting style in predicting adherence in youth with type 1 diabetes[J]. *Fam Syst Health*, 2016, 34(1): 41-50. DOI: 10.1037/fsh0000183.
- [676] Datye KA, Moore DJ, Russell WE, et al. A review of adolescent adherence in type 1 diabetes and the untapped potential of diabetes providers to improve outcomes[J]. *Curr Diab Rep*, 2015, 15(8): 51. DOI: 10.1007/s11892-015-0621-6.
- [677] Borus JS, Laffel L. Adherence challenges in the management of type 1 diabetes in adolescents: prevention and intervention[J]. *Curr Opin Pediatr*, 2010, 22(4):405-411. DOI: 10.1097/MOP.0b013e32833a46a7.
- [678] Roy T, Lloyd CE, Pouwer F, et al. Screening tools used for measuring depression among people with type 1 and type 2 diabetes: a systematic review[J]. *Diabet Med*, 2012, 29(2):164-175. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2011.03401.x.
- [679] 穆纯, 包頔, 邢秋玲. 中文版低血糖恐惧调查—忧虑量表在 2 型糖尿病患者中应用的信效度分析 [J]. *中国实用护理杂志*, 2015, 31(3):198-201. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1672-7088.2015.03.013.
- [680] 刘雅倩, 雷梦杰, 李玉峰, 等. 低血糖恐惧量表-15 在 2 型糖尿病患者中的信效度检验 [J]. *护理学杂志*, 2018, 33(17): 28-32. DOI: 10.3870/j.issn.1001-4152.2018.17.028.
- [681] 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 DOI: 10.3969/j.issn.1008-9969.2010.17.003.
- [682] Ting RZ, Nan H, Yu MW, et al. Diabetes-related distress and physical and psychological health in chinese type 2 diabetic patients[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(5): 1094-1096. DOI: 10.2337/dc10-1612.
- [683] Huang MF, Courtney M, Edwards H, et al. Validation of the Chinese version of the problem areas in diabetes (PAID-C) scale[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(1):38-40. DOI: 10.2337/dc09-0768.
- [684] Hsu HC, Chang YH, Lee PJ, et al. Developing and psychometric testing of a short-form problem areas in diabetes scale in chinese patients[J]. *J Nurs Res*, 2013, 21(3): 212-218. DOI: 10.1097/01.jnr.0000432048.31921.e2.
- [685] Lv W, Zhong Q, Guo J, et al. Instrument context relevance evaluation, translation, and psychometric testing of the diabetes eating problem survey-revised (DEPS-R) among people with type 1 diabetes in China[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(7): 3450. DOI: 10.3390/ijerph18073450.
- [686] Pursey KM, Hart M, Jenkins L, et al. Screening and identification of disordered eating in people with type 1 diabetes: a systematic review[J]. *J Diabetes Complications*, 2020, 34(4): 107522. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107522.
- [687] Ziegler AG, Nepom GT. Prediction and pathogenesis in type 1 diabetes[J]. *Immunity*, 2010, 32(4):468-478. DOI: 10.1016/j.immuni.2010.03.018.
- [688] Krischer JP, Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. The use of intermediate endpoints in the design of type 1 diabetes prevention trials[J]. *Diabetologia*, 2013, 56(9): 1919-1924. DOI: 10.1007/s00125-013-2960-7.
- [689] Sosenko JM, Skyler JS, Palmer JP, et al. The prediction of type 1 diabetes by multiple autoantibody levels and their incorporation into an autoantibody risk score in relatives of type 1 diabetic patients[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(9): 2615-2620. DOI: 10.2337/dc13-0425.
- [690] Bonifacio E, Weiß A, Winkler C, et al. An age-related exponential decline in the risk of multiple islet autoantibody seroconversion during childhood[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(10): 2260-2268. DOI: 10.2337/dc20-2122.
- [691] Santos DC, Porto LC, Oliveira RV, et al. HLA class II genotyping of admixed Brazilian patients with type 1 diabetes according to self-reported color/race in a nationwide study[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 6628. DOI: 10.1038/s41598-020-63322-y.
- [692] Morran MP, Vonberg A, Khadra A, et al. Immunogenetics

- of type 1 diabetes mellitus[J]. *Mol Aspects Med*, 2015, 42: 42-60. DOI: 10.1016/j.mam.2014.12.004.
- [693] Koskinen MK, Helminen O, Matomäki J, et al. Reduced  $\beta$ -cell function in early preclinical type 1 diabetes[J]. *Eur J Endocrinol*, 2016, 174(3):251-259. DOI: 10.1530/EJE-15-0674.
- [694] Siljander HT, Hermann R, Hekkala A, et al. Insulin secretion and sensitivity in the prediction of type 1 diabetes in children with advanced  $\beta$ -cell autoimmunity[J]. *Eur J Endocrinol*, 2013, 169(4): 479-485. DOI: 10.1530/EJE-13-0206.
- [695] Veijola R, Koskinen M, Helminen O, et al. Dysregulation of glucose metabolism in preclinical type 1 diabetes[J]. *Pediatr Diabetes*, 2016, 17 (Suppl 22): 25-30. DOI: 10.1111/pedi.12392.
- [696] Sosenko JM, Skyler JS, Palmer JP. The development, validation, and utility of the diabetes prevention trial-type 1 risk score (DPT-1) [J]. *Curr Diab Rep*, 2015, 15(8):49. DOI: 10.1007/s11892-015-0626-1.
- [697] Ferrat LA, Vehik K, Sharp SA, et al. A combined risk score enhances prediction of type 1 diabetes among susceptible children[J]. *Nat Med*, 2020, 26(8): 1247-1255. DOI: 10.1038/s41591-020-0930-4.
- [698] Writing Group for the TRIGR Study Group, Knip M, Åkerblom HK, et al. Effect of hydrolyzed infant formula vs conventional formula on risk of type 1 diabetes: the TRIGR randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2018, 319(1): 38-48. DOI: 10.1001/jama.2017.19826.
- [699] Hyöty H, Knip M. Developing a vaccine for type 1 diabetes through targeting enteroviral infections[J]. *Expert Rev Vaccines*, 2014, 13(8):989-999. DOI: 10.1586/14760584.2014.933078.
- [700] Ryhänen SJ, Härkönen T, Siljander H, et al. Impact of intranasal insulin on insulin antibody affinity and isotypes in young children with HLA-conferred susceptibility to type 1 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(6):1383-1388. DOI: 10.2337/dc10-1449.
- [701] Vehik K, Cuthbertson D, Ruhl H, et al. Long-term outcome of individuals treated with oral insulin: diabetes prevention trial-type 1 (DPT-1) oral insulin trial[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(7): 1585-1590. DOI: 10.2337/dc11-0523.
- [702] Writing Committee for the Type 1 Diabetes TrialNet Oral Insulin Study Group, Krischer JP, Schatz DA, et al. Effect of oral insulin on prevention of diabetes in relatives of patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2017, 318(19): 1891-1902. DOI: 10.1001/jama.2017.17070.
- [703] Herold KC, Bundy BN, Long SA, et al. An anti-CD3 antibody, teplizumab, in relatives at risk for type 1 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(7): 603-613. DOI: 10.1056/NEJMoa1902226.
- [704] Lampeter EF, Klinghammer A, Scherbaum WA, et al. The Deutsche Nicotinamide Intervention Study: an attempt to prevent type 1 diabetes. DENIS Group[J]. *Diabetes*, 1998, 47(6):980-984. DOI: 10.2337/diabetes.47.6.980.
- [705] Gale EA, Bingley PJ, Emmett CL, et al. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes[J]. *Lancet*, 2004, 363(9413): 925-931. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)15786-3.
- [706] Atkinson MA, Roep BO, Posgai A, et al. The challenge of modulating  $\beta$ -cell autoimmunity in type 1 diabetes[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(1): 52-64. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30112-8.
- [707] Roep BO, Wheeler DCS, Peakman M. Antigen-based immune modulation therapy for type 1 diabetes: the era of precision medicine[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(1): 65-74. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30109-8.
- [708] Dayan CM, Besser R, Oram RA, et al. Preventing type 1 diabetes in childhood[J]. *Science*, 2021, 373(6554): 506-510. DOI: 10.1126/science.abi4742.
- [709] Sharp SA, Rich SS, Wood AR, et al. Development and standardization of an improved type 1 diabetes genetic risk score for use in newborn screening and incident diagnosis[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(2): 200-207. DOI: 10.2337/dc18-1785.
- [710] Brusko TM, Russ HA, Stabler CL. Strategies for durable  $\beta$  cell replacement in type 1 diabetes[J]. *Science*, 2021, 373(6554):516-522. DOI: 10.1126/science.abh1657.
- [711] Bluestone JA, Buckner JH, Herold KC. Immunotherapy: building a bridge to a cure for type 1 diabetes[J]. *Science*, 2021, 373(6554): 510-516. DOI: 10.1126/science.abh1654.

