

【规范与指南】中国 1 型糖尿病诊治指南（2021 版）

文章来源：中华糖尿病杂志，2022，14(11)：1143-1250

作者：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

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。

目次

前言

第一章 流行病学

第 1 节 患病情况

第 2 节 我国流行特点

第 3 节 患病影响因素

第二章 自然病程与分期

第 1 节 自然病程

第 2 节 临床分期

第三章 诊断与分型

第 1 节 定义与诊断依据

第 2 节 分型诊断

第 3 节 鉴别诊断

第 4 节 诊断流程

第四章 血糖监测

第 1 节 毛细血管血糖监测

- 第 2 节 糖基化产物
- 第 3 节 持续葡萄糖监测系统
- 第 4 节 酮体监测

第五章 血糖控制目标

- 第 1 节 点血糖控制目标
- 第 2 节 糖化血红蛋白控制目标
- 第 3 节 持续葡萄糖监测控制目标

第六章 教育与管理

- 第 1 节 目标与原则
- 第 2 节 团队与资质
- 第 3 节 内容与实施
- 第 4 节 效果评价

第七章 胰岛素治疗

- 第 1 节 胰岛素的种类和特点
- 第 2 节 胰岛素的治疗方案与选择
- 第 3 节 胰岛素的剂量设定与调整
- 第 4 节 胰岛素的注射装置
- 第 5 节 胰岛素治疗的不良反应
- 第 6 节 胰岛素的贮存
- 第 7 节 胰岛素治疗的进展

第八章 医学营养治疗

- 第 1 节 治疗原则与目标
- 第 2 节 治疗内容
- 第 3 节 特殊情况时的营养治疗

第九章 运动治疗

- 第 1 节 运动对患者的获益
- 第 2 节 运动治疗的适应证及禁忌证
- 第 3 节 运动前的准备和评估
- 第 4 节 运动处方
- 第 5 节 运动治疗的注意事项

第十章 胰腺与胰岛移植

- 第 1 节 胰腺移植

第2节 胰岛移植

第十一章 辅助治疗

第1节 二甲双胍

第2节 普兰林肽

第3节 胰高糖素样肽-1受体激动剂

第4节 二肽基肽酶IV抑制剂

第5节 钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂

第6节 阿卡波糖

第十二章 低血糖防治

第1节 低血糖的分级及临床表现

第2节 低血糖的处理

第3节 低血糖感知受损

第4节 危险因素的识别及预防

第十三章 急性并发症

第1节 糖尿病酮症及酮症酸中毒

第2节 高渗高血糖综合征

第十四章 慢性并发症

第1节 血管并发症的危险因素及治疗策略

第2节 糖尿病视网膜病变

第3节 糖尿病肾脏病

第4节 糖尿病神经病变

第5节 糖尿病足

第6节 大血管并发症

第十五章 临床管理流程与治疗路径

第1节 首诊管理

第2节 随访管理

第3节 住院管理

第十六章 伴发疾病

第1节 自身免疫性甲状腺疾病

第2节 乳糜泻

第3节 Addison病

第4节 自身免疫性胃炎

第 5 节 自身免疫性多内分泌腺病综合征

第十七章 特殊时期的临床管理

第 1 节 生命周期特殊阶段

第 2 节 特殊疾病阶段

第 3 节 长途旅行

第十八章 社会心理问题及对策

第 1 节 常见社会心理问题

第 2 节 社会心理问题的评估与对策

第十九章 预测与预防

第 1 节 预测

第 2 节 预防

第二十章 未来与展望

第 1 节 发病机制与诊断

第 2 节 预防与治疗

第 3 节 监测与管理

附录 1 本指南常用名词术语英文缩略语释义

参考文献

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 β 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。

第一章 流行病学

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 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%^[1]。T1DM 发病率在不同国家/地区间差异较大^[1-2]，其中以北欧最高，芬兰居于首位，达 62.5/10 万人年^[3]，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^[1]。

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^{〔4-5〕}。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%^{〔6〕}。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%^{〔7〕}。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%^{〔8〕}；其中以 0~4 岁组 T1DM 发病率增幅最大，呈现低龄化趋势^{〔6-8〕}。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^{〔9〕}。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 发病率增长最为显著^{〔10〕}。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^{〔10〕}。

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 ^{〔4〕}	全国	1985 至 1994	<15	0.51
Gong 等 ^{〔6〕}	北京	1995 至 2010	0~14	1.7
Zhao 等 ^{〔7〕}	上海	1997 至 2011	0~14	3.1
Wu 等 ^{〔8〕}	浙江	2007 至 2013	0~19	2.02
Weng 等 ^{〔9〕}	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 ^{〔10〕}	北京	2007 至 2017	全年龄组	2.72(2007 年), 3.60(2017 年)

隐匿性自身免疫糖尿病以胰岛 β 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（≥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，≥30 岁患者中 GADA 阳性的比例约为 5.9%^{〔11〕}，采用多抗体联合筛查可将检出率提高至 8.6%^{〔12〕}；15~29 岁患者中 GADA 阳性患者的比例则为 11.7%^{〔13〕}。

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^{〔14-15〕}；确诊年龄越小，死亡风险越高^{〔16〕}。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^{〔17〕}。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 16300 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^[18]。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^[9]。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^[19]，疾病负担不容小觑。

二、患病人群以成人居多

年龄≥20 岁患者占新发 T1DM 人群的 65.3%^[9]。

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^[4]。

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^[20]，约为 1000 万，居世界首位^[21]。

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^[22]。

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^[23]。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^[24]。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^[25]；进一步分析发病年龄<18 岁和≥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^[26]。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^[27]。

在其他自身免疫性疾病患者中（如乳糜泻^[28-29]、哮喘^[30]、炎症性肠病^[31-32]、原发性硬化性胆管炎^[33]），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^[29]，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^[6, 8]。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≥20 岁患者占新发 T1DM 人群的 65.3%^[9]。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%^[13]，而 30 岁以上组阳性率为 5.9%^[11]。

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^[34-36]。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≥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^[9]。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^[37-40]。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^[41]。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^[38]。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^[42-43]。

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^[9]。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%）^[11]，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^[44]。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^[43]，提示病毒感染可能参与针对胰岛 β 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^[45-46]。研究显示，SARS-CoV-2 能够黏附于人胰岛

细胞，从而影响胰岛 β 细胞功能，提示 T1DM 与 SARS-CoV-2 感染之间可能存在一定关系^[47]。

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^[48]。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^[49]。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^[50]。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^[49-50]。

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^[51]。临床研究结果已证实维生素 D 对于 LADA 患者胰岛 β 功能具有保护作用^[52]。

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）^[53]。已有的报道显示，ICI-T1DM 发生率为 0.14%~1.9%^[54-56]，在全球范围呈现增加趋势^[57]。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^[19]。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 β 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， β 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^[58-59]（图 1）。各阶段具有不同特征。

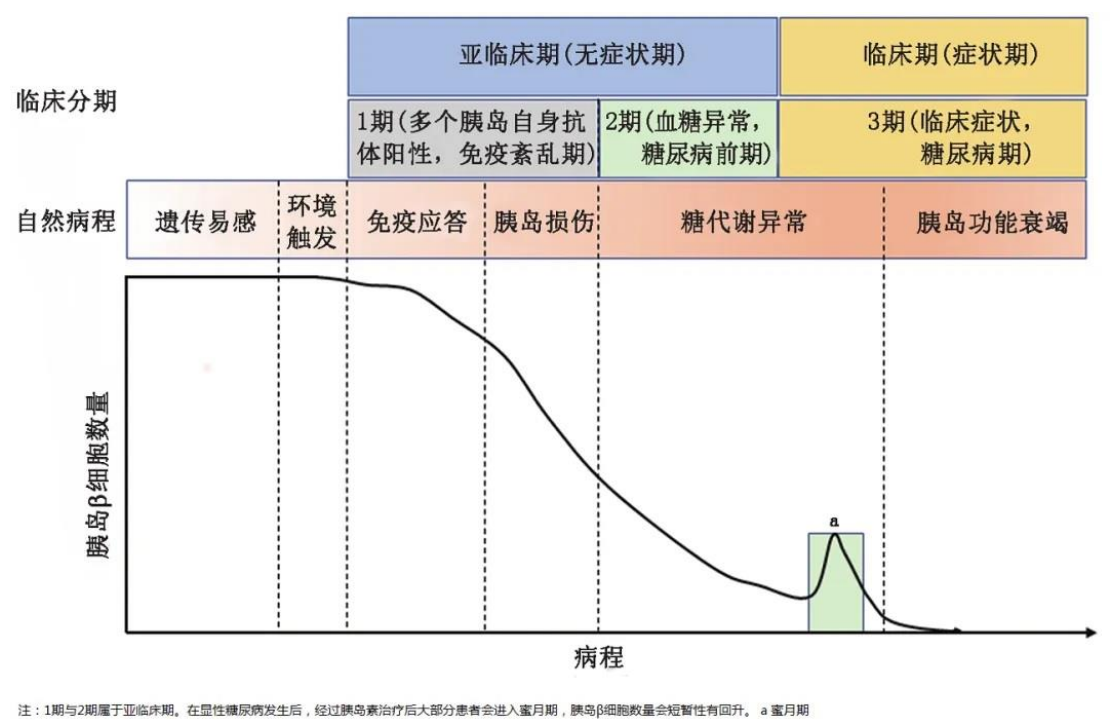


图 1 1 型糖尿病的自然病程与临床分期示意图

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 β 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 β 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 β 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 β 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 β 细胞，成年起病者残存胰岛 β 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 β 细胞残留。

六、胰岛功能衰竭

胰岛 β 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 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^[60]。

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 ^b ；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 ^b ；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 _{1c} 5.7%~6.4% 或 HbA _{1c} 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 ^a	达到糖尿病诊断标准 ^a ，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 _{1c} ≥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_{1c} 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 8 h 没有进食热量。“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”；^b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；^a无糖尿病典型症状者，需改日复查确认

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%^[60]。

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^[61]。

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^[62]。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^[63]。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^[64]。

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^[65]，降低糖化血红蛋白（HbA_{1c}）水平，延缓长期并发症的发生，降低治疗的费用^[60、66]。

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^[24]。有 T1DM 家族史（尤其是 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^[60]。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^[27]。

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^[60]。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^[60]。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%^[67]，胰岛自身抗体阳性

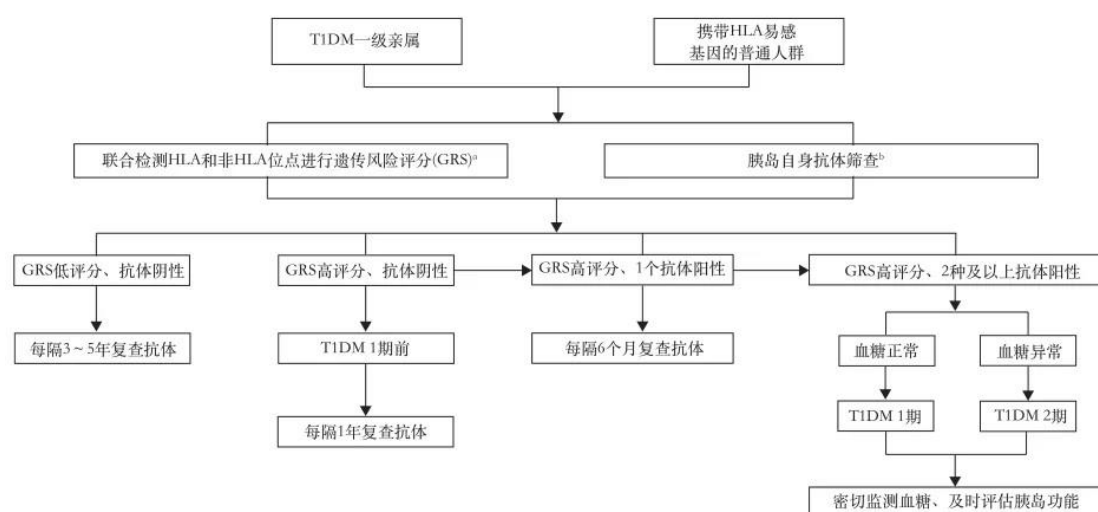
一级亲属可能存在一定程度的胰岛 β 细胞功能减退^{〔68〕}。携带易感单体型 DQA1*03-DQB1*0303 的 T1DM 一级亲属,胰岛自身抗体检出率较高^{〔69〕}。

IAA、GADA、IA-2A 与 ZnT8A 是目前 T1DM 有效的预测、筛查、诊断指标^{〔70-71〕}。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^{〔72-75〕}。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^{〔72-75〕}。女性、携带 HLA DR3-DQ2/DR4-DQ8 基因型^{〔76-78〕}、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^{〔72-75〕}。

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); 75g 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_{1c} 5.7%~6.4%或 HbA_{1c} 升高 10%。

HbA_{1c}<6.5% 但持续升高,可作为 T1DM 进展的指标。HbA_{1c} 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^{〔79〕}。TrialNet 数据显示, HbA_{1c} 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_{1c} 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。*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; ^b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^{〔80〕}。

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”^{〔80-82〕}。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^{〔83〕}：（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^[84]。

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^[85]。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^[12-86-87]。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%^[88]；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^[89]。

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%^[90]。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%^[91]。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^[24-25, 92]。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^[93-94]。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^[95]。

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^[96-98]。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^[99-100]。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)。

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

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^[20]。

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的免疫学证据,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^[94],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^[101];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%^[102];还有部分患者存在 GAD 65 等胰岛抗原反应性 T 细胞^[98-101]。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^[103]。

依照《糖尿病分型诊断中国专家共识》^[104]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^[9]。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）^[83, 105]。

2.FT1D: FT1D 是由日本学者 Imagawa 等^[106]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）^[107-108]。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^[109-110]：（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 ≥ 16.0 mmol/L（ ≥ 288 mg/dl）和糖化血红蛋白（HbA_{1c}） $< 8.7\%$ ；（3）尿 C 肽排泄 < 10 μ 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^[111-113]。FT1D 患者糖化血清白蛋白和 HbA_{1c} 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^[81]。2020 年，国际 LADA 专家共识发布^[114]，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 β 细胞，属于 T1DM^[83]。《成人隐匿性自身免疫糖尿病诊疗中国专家共识（2021 版）》^[21]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/m²（国际共识为 27 kg/m²）；（3）起病年龄 < 60 岁。

具备下述 3 项可以诊断 LADA：（1）发病年龄≥ 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 γ -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 β 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^[104]。

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^[81]。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^[115]。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，在酮症纠正后胰岛功能可以恢复，不需要依赖胰岛素治疗^[105-116]。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^[114-117-118]。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^[119]。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）。

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

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 β 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^[104-120]。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^[102]。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^[121]。

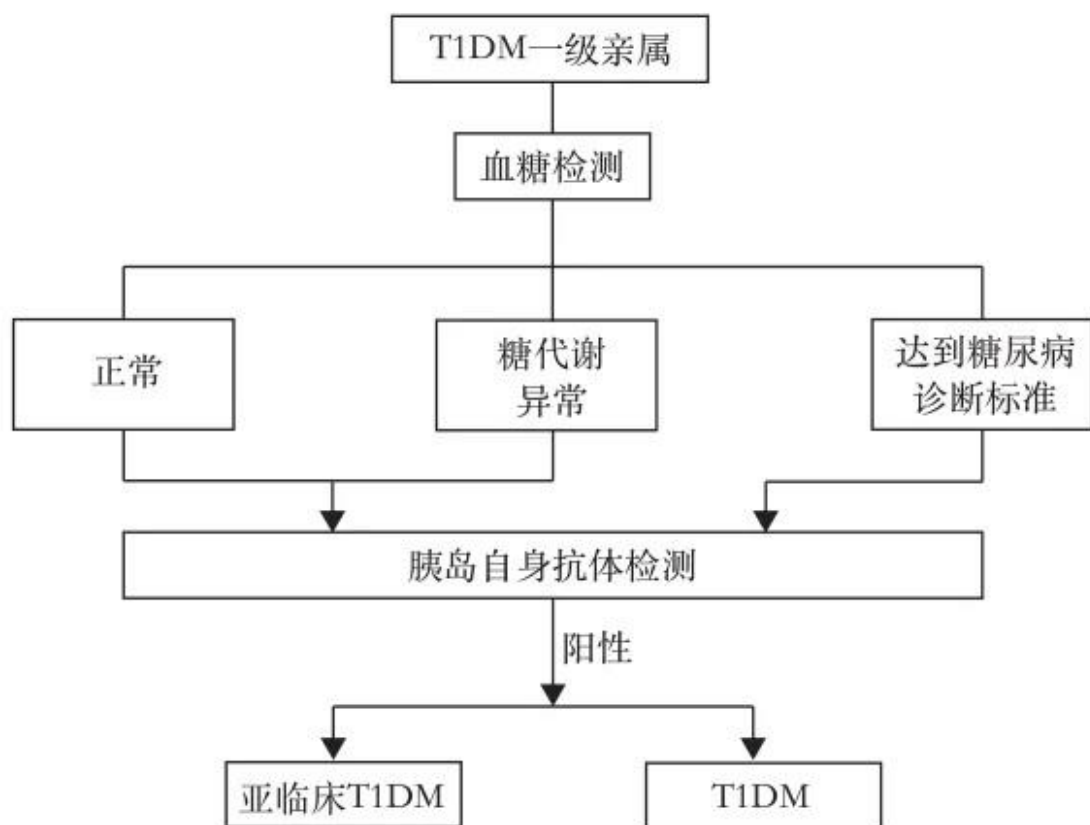
建议对具有以下特征之一者进行基因筛查：（1）6 月龄前发病；（2）起病<20 岁+胰岛自身抗体阴性；（3）起病在 20~30 岁+胰岛自身抗体阴性+非肥胖；（4）持续轻度升高的空腹血糖和 HbA_{1c}；（5）新生儿期有高胰岛素性低血糖症；（6）母系遗传，伴听力受损、视神经萎缩或骨骼肌表现等^[122]；（7）与肥胖程度不符合的显著黑棘皮表现，有严重胰岛素抵抗；（8）合并先天性心脏病、胃肠道缺陷、脑畸形、视力听力异常、智力发育迟缓、生长发育障碍、严重腹泻、肾发育异常或其他自身免疫病等可疑与基因突变相关者^[104]。因基因检测开展尚未普及，建议仅在胰岛自身抗体阴性，且餐后 C 肽水平>200 pmol/L 的单基因糖尿病疑诊患者中进行基因检测^[84]。

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^[104]。需要随访观察 C 肽变化及基因变异的意义进行综合判断。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^[84]。

第 4 节 诊断流程

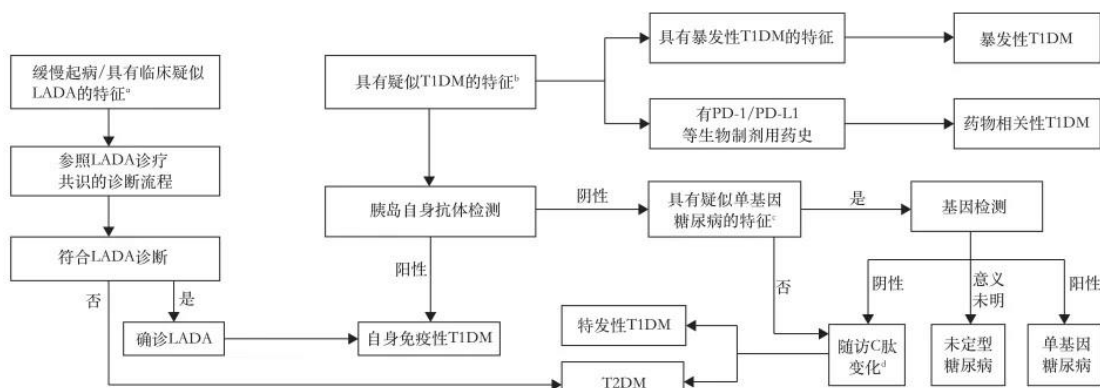
T1DM 的临床表现形式多样，存在数种亚型。疾病的起病方式（以急性酮症起病）、治疗方式（依赖胰岛素注射）、胰岛功能衰竭（C 肽水平低下）以及胰岛自身抗体/T 细胞的状态均可作为诊断 T1DM 提供有力线索。推荐所有疑诊患者均按 T1DM 给予胰岛素治疗，同时检测胰岛自身抗体、T 细胞（有条件时）和 C 肽水平，并进行随访；胰岛自身抗体阳性者可以确诊；抗体阴性者应根据患者是否对胰岛素依赖或 C 肽的下降速度进行 T1DM 的诊断。对年龄<6 月龄的患儿、部分年轻的“特发性 T1DM”患者、有家族史或伴有如神经性耳聋、视神经萎缩或骨骼肌表现或合并脏器发育异常等特殊症状的患者进行基因检测，以排除单基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。^a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 $<25\text{ kg/m}^2$ （国际共识为 27 kg/m^2 ）；(3)起病年龄 <60 岁。^b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 $<600\text{ pmol/L}$ ；(6)依赖胰岛素治疗 >6 个月。^c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。^d随访C肽变化：病程3年内随机C肽 $<200\text{ pmol/L}$ ，考虑为特发性T1DM；如C肽 $>200\text{ pmol/L}$ ，考虑为T2DM

图4 经典 T1DM 与 LADA 的诊断流程图

第四章 血糖监测

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_{1c}）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_{1c}）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^[123]。

第1节 毛细血管血糖监测

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^[124]。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。

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

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_{1c} 降低和急性并发症减少显著相关^{〔125-126〕}。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^{〔127〕}。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^{〔128〕}。

第 2 节 糖基化产物

一、HbA_{1c}

HbA_{1c} 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_{1c} 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_{1c} 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_{1c}，条件受限时，每个儿童患者也应该至少每 6 个月检测 1 次^{〔129〕}。

HbA_{1c} 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_{1c} 的检测结果不可靠^{〔130〕}。

HbA_{1c} 联合 SMBG 和 CGM 是优化血糖管理的基础。如果 HbA_{1c} 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%^{〔131-132〕}。GA 对短期内血糖变化比 HbA_{1c} 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_{1c} 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_{1c} 检测结果并不可靠^{〔133-134〕}，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^{〔123〕}，在评估短期血糖波动和餐后高血糖方面的效能较 HbA_{1c} 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^{〔135〕}。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^{〔136〕}，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^{〔137〕}。

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_{1c}，减少低血糖的发生，减少血糖波动^[138-140]。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^[141]。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^[142-144]。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^[142]。

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^[123, 128, 145]：（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_{1c}，同时减少血糖波动，且不增加低血糖风险^[146-148]，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^[149]以及扫描式 CGM 系统^[150]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^[123]。

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^[151]，帮助 T1DM 成人和 青少年降低 HbA_{1c} 水平，减少低血糖。持续使用实时 CGM 可以获得最大益处^[130, 152]。

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^[123]，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^[150]。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_{1c} 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^[153-156]。儿童及青少年 T1DM 患者使用扫描式 CGM 可显著降低 HbA_{1c} 水平，改善 TIR^[153-156]。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^[150]；血糖控制较差（HbA_{1c}>9%）的 13~20 岁 T1DM 患者使用 6 个月后能改善生活质量，但 HbA_{1c} 无显著下降^[157]。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^[158]。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^[159]。

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_{1c} 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^[160]，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≤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）^[161]。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^[162-166]。研究证实，TIR 与 HbA_{1c} 等其他血糖指标存在相关性，TIR 有望成为 HbA_{1c} 以外评价 T1DM 患者血糖控制的有效指标^[167]。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^[160]。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^[160]。

CGM 时间 ≥ 5 d 即可生成 AGP 报告。AGP 是目前推荐的 CGM 标准化报告(图 5)^[160], 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。

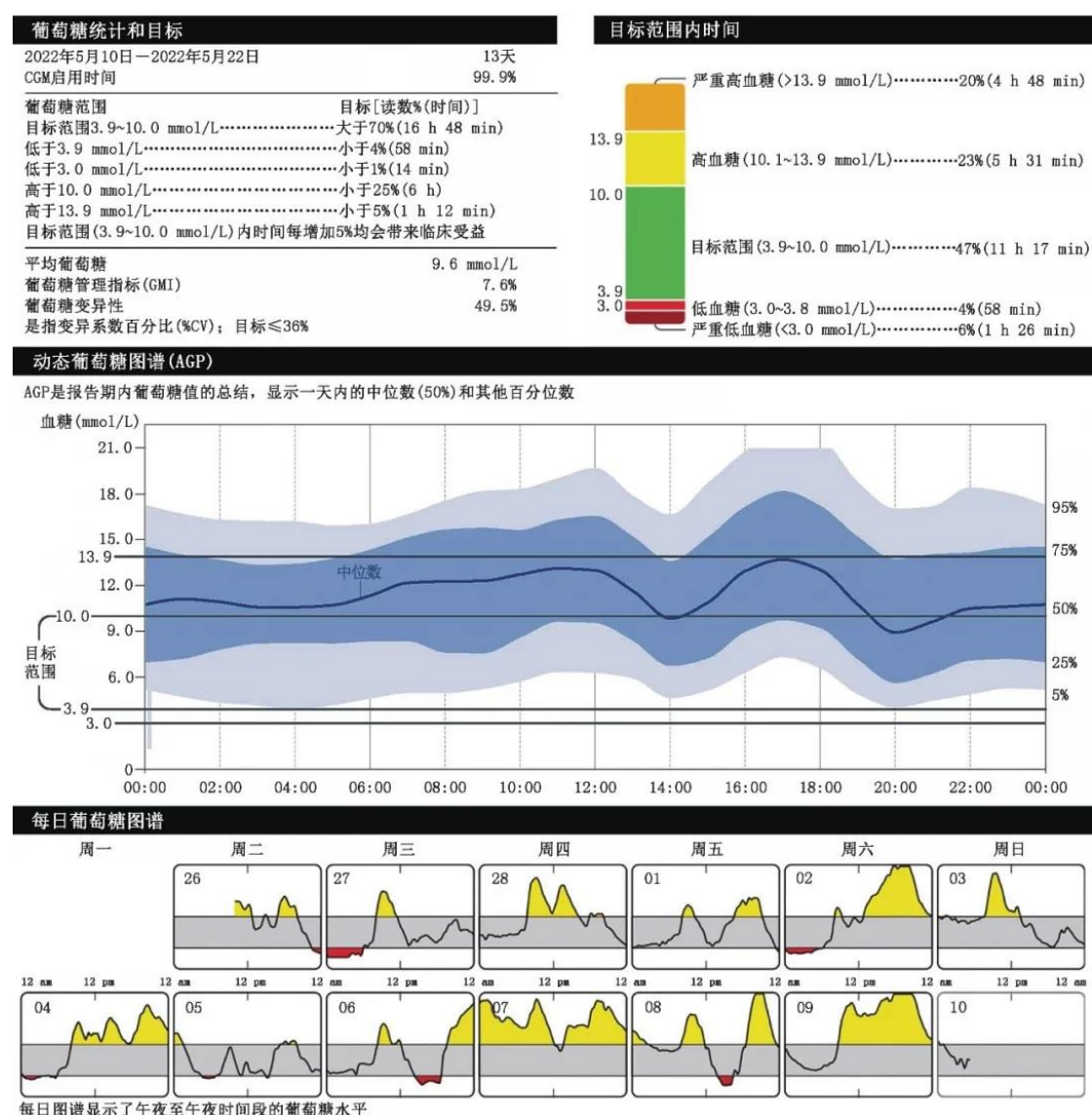


图 5 持续葡萄糖监测（CGM）的标准化报告。图中包括葡萄糖统计和目标、目标范围内时间、动态葡萄糖图谱（AGP）、每日葡萄糖图谱。葡萄糖统计和目标说明了数据记录的时间、平均葡萄糖、葡萄糖管理指标、葡萄糖变异性以及葡萄糖控制的目标。目标范围内时间阐述了患者在数据记录期间的严重高血糖、高血糖、目标血糖范围、低血糖、严重低血糖的时间占比及时间。AGP 是报告期内葡萄糖值的总结，显示一天内的中位数（黑色实线）和其他百分位数（深蓝色区域代表第 25 到第 75 百分位数的葡萄糖数据，浅蓝色区域代表第 10 到第 90 百分位数的葡萄糖数据）。每日葡萄糖图谱罗列了报告期内每天的葡萄糖曲线，黄色区域代表高血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

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^[169-170]。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（ β -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 $\geq 3 \text{ mmol/L}$ 或尿酮体阳性（++ 以上）为 DKA 诊断的重要标准之一。血酮体 $\geq 0.6 \text{ mmol/L}$ 预示着代谢失代偿状态^[171]。

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 $\geq 14 \text{ mmol/L}$ 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 $> 3.0 \text{ mmol/L}$ 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 $> 0.5 \text{ mmol/L}$ ，建议持续监测血酮直至血酮降至正常（ $< 0.3 \text{ mmol/L}$ ）^[172-173]。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（ $> 14 \text{ mmol/L}$ ）时就应进行尿酮测试。

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。

参考文献略