

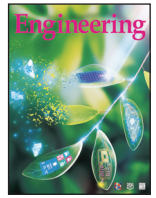


ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Engineering

journal homepage: www.elsevier.com/locate/eng



News & Highlights

先进设备减轻糖尿病患者的葡萄糖监测负担

Chris Palmer

Senior Technology Writer

对于世界上的大多数糖尿病患者而言，血糖监测仍是一种耗时的、不准确的、痛苦的，以及一日内需进行多次的厨房化学实验室体验。现在，随着监测技术取得了惊人的进步，医疗设备制造商为减轻这一负担带来了希望。最新一代的葡萄糖监测仪高度准确、易于使用且相对无痛感。每次只需将这些小型传感器直接贴于皮肤并保持数周就可实现葡萄糖监测，使得监测葡萄糖水平就像浏览智能手机一样简单。这些小型传感器还使医疗技术距全自动“闭环”（closed-loop）胰岛素输送系统这一圣杯更进一步，但对于使糖尿病患者有效摆脱疾病束缚以及从他们所罹患疾病带来的最糟糕的健康影响和风险中解脱，可能还有很长的路要走。

美国科罗拉多州奥罗拉市科罗拉多大学安舒茨医学校区的芭芭拉·戴维斯糖尿病中心的儿科学和成人临床医学副教授Viral Shah表示：“管理1型糖尿病是一项艰难的工作，患者需根据现实生活中影响葡萄糖水平的40多个因素来平衡胰岛素剂量。‘闭环’系统中的泵根据每分钟至每五分钟的葡萄糖传感器读数来输送胰岛素，因此‘闭环’系统有望改善血糖水平的控制，同时减轻患者负担。这将是糖尿病患者的福音。”

根据世界卫生组织统计，全世界有超过4亿人患有糖尿病[1]，这种疾病的特征在于血糖水平控制不佳。长期的高葡萄糖浓度（高血糖症）可导致中风、心脏病、心力衰竭、肾衰竭、失明和截肢。此外，许多患者还患有低血糖（低血糖症），其可能导致昏迷和死亡。目前，最常用的葡萄糖传感技术是采用扎指型葡萄糖试纸，但

这需要每天采集多个样本，使得常规的葡萄糖监测成为一个巨大挑战。相比之下，实时的持续葡萄糖监测（CGM）能更简单、更准确地评估糖尿病患者每天可能发生的变化范围较大的且具有潜在危险性的血糖波动。

虽然正在开发持续的葡萄糖监测设备以监测诸如汗液[2]和泪液[3]等生物试样中的血糖水平，但自2016年以来，只有雅培（Abbott，美国伊利诺伊州芝加哥）和德康医疗（Dexcom，美国加利福尼亚州圣地亚哥）等公司率先推出的少量持续葡萄糖监测设备上市销售。这些设备可根据皮下组织细胞周围的间质液来确定葡萄糖水平。本质上，这些设备是一些带有会刺破皮肤的短埋细丝（embedded filament）的黏性贴片。细丝上涂有葡萄糖氧化酶，对人体间质液中的葡萄糖进行氧化。该反应产生的电子穿梭至细丝内的电极上，产生与葡萄糖水平成比例的电信号。机载电子设备将读数传输到外部设备。

2020年9月，雅培公司最新一代辅理善瞬感（FreeStyle Libre）持续葡萄糖监测仪获得欧洲CE认证——该认证授予符合欧洲经济区健康、安全和环境保护标准的产品[4]。第3代辅理善瞬感传感器（FreeStyle Libre 3）需佩戴在上臂背面，且额定连续使用时间长达14 d。第3代辅理善瞬感传感器规格相当于两个堆叠的硬币（直径为2 cm，厚0.3 cm），是全世界最小且最薄的商用葡萄糖传感器（图1）。雅培公司糖尿病护理业务研发部门副总裁Scott Harper表示：“该传感器极致小巧。如此小巧，您甚至都无法真正意识到自己在佩戴它。这使得人

们变得非常谨慎。”

传感器的微小尺寸不仅让患者感觉更舒适，而且可减少留下疤痕的机会。较小型的传感器也可以更精确。美国俄亥俄州辛辛那提大学的电气工程与材料科学教授Jason Heikenfeld表示：“尺寸太大会带来一定的问题，因为您可能会撞到它，它会挤压皮肤，这可能导致运动伪影和错误读数。”

第2代辅理善瞬感传感器要求用户使用外部读取器或智能手机应用程序扫描传感器以获取其血糖结果，而第3代辅理善瞬感传感器会通过蓝牙方式以一分钟为单位自动发送评估至佩戴者的智能手机上。在采用这两种设备时，佩戴者手机上的应用程序也可显示葡萄糖水平的变化趋势并在其偏离健康范围时触发警报。名为LibreLinkUp的单独应用程序还会警示佩戴者的医生或家庭成员其相关读数存在潜在问题[4]。此外，与某些其他持续的葡萄糖监测不同，辅理善瞬感监测仪开箱即可用，无需手动校准。

第3代辅理善瞬感传感器的定价约为每月100美元——与第2代辅理善瞬感传感器的定价相同，后者尺寸比前者要大70%（直径为3 cm，厚0.5 cm）[5]。雅培公司计划在2021年年底之前在欧洲发售第3代辅理善瞬感传感器[4]。在获得美国食品药品监督管理局（FDA）批准的竞标过程中，该公司最近完成了一项临床试验，即将第3代辅理善瞬感传感器的准确性与静脉血浆葡萄糖水平测量进行了比较[6]，不过结果尚未公布。

鉴于其用户友好性，雅培公司预计，除糖尿病患者外的其他群体也将使用他们的技术来追踪葡萄糖水平，包括高水平运动员。在高强度锻炼中，运动员的血

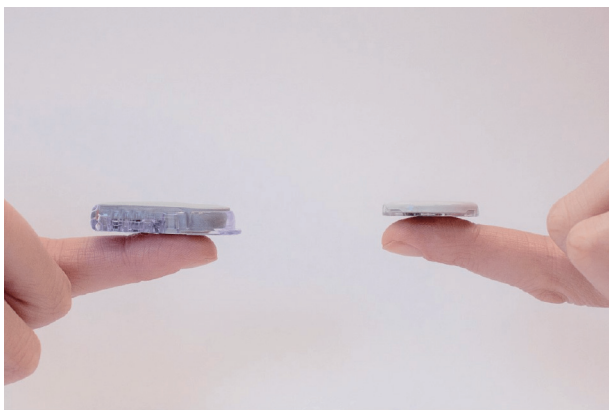


图1. 雅培公司的新型第3代辅理善瞬感传感器型葡萄糖监测仪比第2代辅理善瞬感传感器（FreeStyle Libre 2）要小70%；同样，第3代辅理善瞬感传感器无需人工校准，同样准确，并且成本相近。图片来源：Abbott laboratories (public domain)。

糖水平通常会升高。随着运动继续进行以及糖原存储耗尽，葡萄糖水平开始下降，尤其是长距离耐力比赛项目。实时监测葡萄糖水平可帮助运动员提高运动水平[7]。2020年9月，雅培公司发布了Libre Sense葡萄糖运动生物传感器，该传感器专用于为运动员提供数据，以了解何时、如何补充能量以及避免疲劳[8]。在2020年环法自行车赛之前的观察试验中，一些顶级自行车队的骑行者使用该设备来确定能量补充的最佳时间[8]。铁人三项运动员还使用该设备来提高训练阶段与比赛时的表现[9]。

雅培公司在糖尿病持续葡萄糖监测市场上的最直接竞争对手是德康医疗公司[10]。德康医疗公司目前提供的G6监测仪可每五分钟提供一次读数，其准确度可与第3代辅理善瞬感传感器媲美。G6监测仪的额定使用时间为10 d，并且可与读取器、智能手机或智能手表配合使用。该公司的下一代G7监测仪的使用寿命为14 d，尺寸比G6小60%，但仍比第3代辅理善瞬感传感器（图2）大，其可与智能手机或智能手表配合使用。德康医疗公司预计G7传感器会在2021年年初获得美国食品药品监督管理局批准，并于2021年年底投入商业使用[11]。除较大尺寸（4 cm × 2.1 cm × 0.8 cm）外，G6传感器的零售标价为每月349美元——比第3代辅理善瞬感传感器拟议价格高约三倍[12]。G7传感器的价格尚未透露。

如上文所述，雅培公司和德康医疗公司一直致力于将其葡萄糖监测仪与胰岛素输送设备（如植入式泵和预充式胰岛素注射笔）集成在一起，以建立自动胰岛素输送系统。这种系统有时被称为人工胰腺，可持续将葡萄糖水平信息从传感器传输到输送设备，该输送设备会增加或减少胰岛素，从而保持血糖尽可能接近固定指标。

德康医疗公司目前在这种“闭环”输送系统方面处



图2. 德康医疗公司G7传感器（右）比G6传感器（左）小60%，但规格仍大于第3代辅理善瞬感传感器。虽然G7传感器和雅培公司第3代辅理善瞬感传感器有望获得此应用批准，但G6传感器目前已获批准使用，其与Tandem X2胰岛素泵（作为“闭环”自动胰岛素输送系统的一部分）集成。图片来源：Dexcom (public domain)。

于有利地位。2019年12月，美国食品药品监督管理局宣布G6监测仪会与Tandem糖尿病护理公司（美国加利福尼亚州圣地亚哥）的Control IQ技术集成。Control IQ技术是控制Tandem X2胰岛素泵的软件包，这是美国食品药品监督管理局批准的唯一一种具有备用控制器启动型（ACE）认证标识的设备[13]。

2020年6月，美国食品药品监督管理局授予第2代辅理善瞬感传感器可互操作持续葡萄糖监测（iCGM）认证标识[14]，这意味着其有可能与其他糖尿病技术一起使用。但是，与授予德康医疗公司G6监测仪的类似认证标识不同，第2代辅理善瞬感传感器尚未批准用于自动胰岛素输送系统。不过，最可能出现的情况是第3代辅理善瞬感传感器在美国推出后不久会获得完整的可互操作持续葡萄糖监测认证标识。这将使该传感器能够与Tandem X2胰岛素泵以及大脚生物医学公司（Bigfoot Biomedical，美国加利福尼亚州米尔皮塔斯）的自动输送系统配对使用。2020年，雅培公司宣布与这两家公司建立合作伙伴关系[15]。

糖尿病持续葡萄糖监测市场的另一主要参与者为美敦力公司（Medtronic）。然而，Shah表示，医疗设备巨头的最新技术——MiniMed 780G系统在传感器尺寸、使用寿命、准确性和校准需求方面均落后于雅培公司和德康医疗公司的监测仪。美敦力公司仍在努力获得其美国食品药品监督管理局可互操作持续葡萄糖监测认证标识，同时制造葡萄糖传感器和胰岛素泵，这可能为开发真正的自动型胰岛素输送系统提供更直接的路径。780G系统于2020年6月获得CE认证标志，并且在欧洲出售，其集成了葡萄糖传感器和胰岛素泵以自动输送基础剂量的胰岛素。根据需要，该系统每五分钟校正一次剂量，从而使人体保持稳定的血糖范围[16]。Shah表示：“事实上，同时制造CGM（持续葡萄糖监测）和泵硬件是他们仍存在于市场的主要原因。”

由于雅培、德康医疗和美敦力公司不断竞争以改进其葡萄糖监测仪，因此葡萄糖监测仪变得越来越小，越来越智能。这三家公司还致力于制定监测方法，通过可穿戴传感器来跟踪其他分子，包括心脏蛋白质和应激激素。Heikenfeld表示：“电子设备、形状因数、针头，所

有这些东西都存在，并且可以用于其他被分析物。”

雅培公司糖尿病护理业务研发部门副总裁Harper表示：“在首次引入这项技术时，我们就知道辅理善瞬感传感器不仅是一种产品，其还代表了传感器监测除葡萄糖以外的生物分子的潜力。而且，我们知道它真的会成为未来葡萄糖监测技术发展的平台。”

References

- [1] Diabetes fact sheet [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 Jun 8 [cited 2020 Feb 1]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
- [2] Wilson EK. Wearable sweat sensors. *Engineering* 2019;5(3):359–60.
- [3] Keum DH, Kim SK, Koo J, Lee GH, Jeon C, Mok JW, et al. Wireless smart contact lens for diabetic diagnosis and therapy. *Sci Adv* 2020;6(17):eaba3252.
- [4] Hale C. Abbott nets European approval for new FreeStyle Libre glucose sensor [Internet]. New York: Fierce Biotech; 2020 Sep 29 [cited 2021 Feb 1]. Available from: <https://www.fiercebitech.com/medtech/abbott-nets-european-approval-for-new-freestyle-libre-glucose-sensor>.
- [5] Garza M, Mahoney K. FreeStyle Libre 3 cleared in Europe—smaller, thinner, and no more scanning [Internet]. San Francisco: Diatribe; 2020 Sep 29 [cited 2021 Feb 1]. Available from: <https://diatribe.org/freestyle-libre-3-cleared-europe-smaller-thinner-and-no-more-scanning>.
- [6] FreeStyle Libre continuous glucose monitoring system accuracy study [Internet] Washington, DC: ClinicalTrials.gov; 2020 Nov 18 [cited 2021 Feb 1]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04464772>.
- [7] Olsson J. Swedish elite swimmers blood glucose levels during recovery—a descriptive study using continuous glucose monitoring systems [dissertation]. Stockholm: The Swedish School of Sport and Health Sciences; 2016.
- [8] Alger K. The secret to your next PB? This wearable blood glucose monitor. [Internet]. San Francisco: Wired; 2021 Jan 26 [cited 2021 Feb 1]. Available from: <https://www.wired.co.uk/article/supersapiens-blood-glucose-monitor>.
- [9] Crowe F. Supersapiens partners with IRONMAN [Internet]. New York: Yahoo! Finance; 2021 Feb 10 [cited 2021 Feb 10]. Available from: <https://finance.yahoo.com/news/supersapiens-partners-ironman-153000474.html>.
- [10] Webb M. Market brief: Abbott, Dexcom help drive continuous glucose monitoring market; 30% expected growth by 2023 [Internet]. London: Informa; 2019 Dec 26 [cited 2021 Feb 1]. Available from: <https://medtech.pharmaintelligence.informa.com/MT126051/Market-Brief-Abbott-Dexcom-Help-Drive-Continuous-Glucose-Monitoring-Market-30-Expected-Growth-by-2023>.
- [11] Hoskins M. New diabetes technology: what to expect in 2021 [Internet]. San Francisco: Healthline; 2021 Jan 5 [cited 2021 Feb 1]. Available from: <https://www.healthline.com/diabetesmine/new-diabetes-technology-coming-in-2021>.
- [12] Hoskins M. Newsflash: FDA OKs new Dexcom G6 CGM! [Internet]. San Francisco: Healthline; 2018 Mar 28 [cited 2021 Feb 1]. Available from: <https://www.healthline.com/diabetesmine/newsflash-fda-oks-dexcom-g6-cgm>.
- [13] McSeveny M. FDA authorizes first interoperable, automated insulin dosing controller designed to allow more choices for patients looking to customize their individual diabetes management device system [Internet]. Washington, DC: FDA; 2019 Dec 13 [cited 2021 Feb 18]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-first-interoperable-automated-insulin-dosing-controller-designed-allow-morechoices>.
- [14] Taylor NP, Rachal M. Abbott's FreeStyle Libre 2 gets long-awaited iCGM nod from FDA [Internet]. Washington, DC: Medtech Dive; 2020 Jun 15 [cited 2021 Feb 1]. Available from: <https://www.medtechdive.com/news/abbotts-freestyle-libre-2-gets-long-awaited-icgm-nod-from-fda/579779/>.
- [15] Hoskins M. Abbott FreeStyle Libre tech hits milestone moment [Internet]. San Francisco: Healthline; 2020 Nov 3 [cited 2021 Feb 1]. Available from: <https://www.healthline.com/diabetesmine/abbott-freestyle-libre3-technology>.
- [16] Reese P. Medtronic secures CE mark for MiniMed™ 780G advanced hybrid closed loop system designed to further simplify type 1 diabetes management [Internet]. Dublin: Medtronic; 2020 Jun 11 [cited 2021 Feb 19]. Available from: <https://newsroom.medtronic.com/news-releases/news-release-details/medtronic-secures-ce-mark-minimedtm-780g-advanced-hybrid-closed>.