

## · 综述 ·

## 开源人工胰腺在 1 型糖尿病中的应用

李梦歌<sup>1,2</sup> 苏恒<sup>1</sup><sup>1</sup>昆明理工大学医学院 650500; <sup>2</sup>昆明理工大学附属医院, 云南省第一人民医院内分泌代谢科 650032

通信作者: 苏恒, Email: su\_hen@hotmail.com

**【摘要】** 1 型糖尿病 (T1DM) 需要终身胰岛素替代治疗。近年来, 胰岛素制剂和给药方式领域的研究进展为 T1DM 的治疗提供了有力的手段, 但在模拟生理性胰岛素分泌的给药方式方面仍面临多重挑战。整合新一代血糖传感器、胰岛素泵及商用混合闭环系统等技术的开源人工胰腺 (Do-it-yourself artificial pancreas, DIYAPS) 为 T1DM 的血糖管理提供了新的思路 and 方案。本文对 DIYAPS 的起源、类型、临床证据、优缺点以及应用前景进行了综述, 以帮助临床医生和患者更好地利用这些系统。

**【关键词】** 开源人工胰腺; 闭环; 1 型糖尿病; 胰岛素治疗

**基金项目:** 云南省卫生和计划生育委员会医学人才培养项目 (L-201624); 云南省万人计划“名医”专项 (YNWR-MY-2019-020); 云南省临床医学中心开放项目 (2020LCZXKF-NM06)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20210304-03012

**Application of Do-it-yourself artificial pancreas in type 1 diabetes** Li Mengge<sup>1,2</sup>, Su Heng<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Medical School, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China; <sup>2</sup>Department of Endocrinology, the First People's Hospital of Yunnan Province, The Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology, Kunming 650032, China

Corresponding author: Su Heng, Email: su\_hen@hotmail.com

**【Abstract】** People with Type 1 diabetes mellitus (T1DM) require life-long insulin replacement therapy. The research progress of insulin preparations and administration methods have provided a powerful tool for the treatment of T1DM in recent years, but there are still multiple challenges in simulating physiological insulin secretion. The Do-it-yourself artificial pancreas (DIYAPS) that integrates the technologies of a new generation of blood glucose sensors, insulin pumps and commercial hybrid closed-loop systems, provides new ideas and solutions for the blood glucose management of T1DM. Here we provide a description of the DIYAPS-including their origin, clinical evidence, advantages, and disadvantages that can help clinicians and patients to make the best use of these systems.

**【Keywords】** Do-it-yourself artificial pancreas; Loop; Type 1 diabetes mellitus; Insulin treatment

**Fund program:** Foundation for High-level Talents of Yunnan (L-201624); The Ten Thousand Talents Plan-the Doctor Special Program of Yunnan (YNWR-MY-2019-020); Yunnan Clinical Medical Center Open Project (2020LCZXKF-NM06)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20210304-03012

1 型糖尿病 (T1DM) 的病理生理机制为胰岛  $\beta$  细胞破坏导致的胰岛素绝对缺乏, 患者需要终身胰岛素替代治疗来实现严格的血糖控制以避免急慢性并发症的发生。尽管近年来胰岛素制剂和给药装置的进展为精细血糖调控提供了便利, 但完全模拟生理性胰岛素分泌模式的治疗方式仍未实现<sup>[1]</sup>。整合新一代血糖传感器、胰岛素泵及商用混合闭环系

统等技术的开源人工胰腺 (Do-it-yourself artificial pancreas, DIYAPS) 为患者的精细血糖管理提供了光明的前景<sup>[2]</sup>。本文综述了 DIYAPS 的概念、技术组成以及使用 DIYAPS 的优劣势和关注点。

### 1 DIYAPS 的起源

几十年来, T1DM 患者一直在等待一种负担得起的高效治疗方案来管理这种慢性病。自动的闭环

式人工胰腺一直是国际糖尿病治疗学界的研究热点,其最终目标是代替患者的失能胰腺,使之实现正常胰岛功能。自动的闭环式人工胰腺根据人体血糖波动情况输注胰岛素,在整个血糖控制过程中不需要患者的参与,能够自动控制糖尿病患者的血糖变化至正常水平<sup>[2]</sup>。商用闭环系统开发周期长、费用高且覆盖范围小,导致其应用受限。2013 年,在斯坦福大学举行的第一次糖尿病患者交流会议上创造了 We Are Not Waiting(我们不再等待)这一术语,这标志着 DIYAPS 运动的开始<sup>[3]</sup>。之后,Lewis 等<sup>[4]</sup>于 2015 年启动并制定了 DIYAPS 的说明和大纲。

## 2 DIYAPS 的基本组成部分

2.1 实时动态血糖监测系统(continuous glucose monitoring system, CGMS) 安卓系统的 xDrip 软件和 iOS 系统的 Spike 软件可以从 CGMS 发射器/传感器接收数据,并在智能手机上显示,形成设备和应用程序的组合。这些应用程序通过读取 CGMS 的输出数据,并上传到 Nightscout 软件,实现电脑、智能手机或智能手表在互联网上的访问。

2.2 胰岛素泵 早前研究使用最多的是美敦力泵(Minimed Paramet, 型号包括 512/712、515/715、522/722 和旧版本的 523/723),Insulet 的 Omnipod 无管路胰岛素泵近年来也有在 DIYAPS 系统中使用的报道。

2.3 人工胰腺控制器 控制器中的人工智能控制算法基于血糖信息实时调整胰岛素输注量,进而指示佩戴在人体身上的胰岛素泵通过皮下注入方式持续输注相应的胰岛素<sup>[5]</sup>。

## 3 DIYAPS 的主要类型

3.1 开放式人工胰腺系统(Open artificial pancreas system, OpenAPS) OpenAPS 由胰岛素泵、CGMS 和运行算法的小型计算机组成,使用 Oref 算法,特点是安全、强大和易于理解。Oref 是一种适应性很强的算法,包含“高级膳食辅助”功能,用于在餐后安全地注入胰岛素,而不受进餐类型以及个体消化率高度差异的影响。OpenAPS 系统的最终目的是实现在所有情况下完全自动化胰岛素给药。

3.2 环路系统(LOOP) LOOP 由相互兼容的胰岛素泵、CGMS、Riley Link 连接器和 iPhone 组成,是基于 iOS 的应用程序。该应用程序通过 RileyLink 实现泵、iPhone 和 CGMS 之间的信息交互,进而通过 CGMS 的血糖值来动态调整胰岛素输注。LOOP 在调整胰岛素用量上更具有前瞻性,系统每隔 5 min

会使用 30 min 前的血糖值预测当前血糖,并将该值和当前葡萄糖值进行整合,以调整胰岛素剂量,并提供追加量和临时基础率建议。

3.3 安卓人工胰腺系统(AndroidAPS) AndroidAPS 是基于安卓系统的应用程序,具有 OpenAPS 的所有功能。安卓智能手机从 CGMS 接收数据,并通过蓝牙与胰岛素泵实现信息交互。T1DM 儿童的父母和护理人员可以使用安卓手机上的 NSClient 应用程序查看相关数据,并通过短信命令实现远程监控和控制<sup>[6]</sup>。

## 4 DIYAPS 在 T1DM 血糖管理中的应用

商业混合闭环系统使 T1DM 患者更好的实现血糖控制目标,并且使低血糖风险降低。2021 年 Horowitz 等<sup>[7]</sup>对 84 例使用美敦力 670 G 胰岛素泵的成人 T1DM 患者的观察性研究发现,患者的血糖达标时间(time in range, TIR)增加了 27.1% ( $P < 0.001$ ),并且患者的治疗满意度和依从性提高。同样的,Berget 等<sup>[8]</sup>2021 年对 30 例年龄超过 60 岁的老年 T1DM 患者的研究表明,与传感器增强泵疗法相比,使用美敦力 670 G 胰岛素泵后 TIR(75.1% 比 69.0%)显著增加,糖化血红蛋白 A1c(HbA1c, 7.28% 比 7.55%)显著下降,并且夜间血糖控制的收益更大。

T1DM 患者使用 DIYAPS 也获得了很多益处,包括改善血糖控制、减少血糖波动、降低低血糖风险及改善生活质量等。虽然应用 DIYAPS 进行的随机对照试验较少,但已经建立的 OpenAPS 数据库为 DIYAPS 的有效性和安全性提供了证据。

Lewis 等<sup>[9]</sup>2018 年对 20 例使用 OpenAPS 的 T1DM 进行的回顾性研究发现,使用 OpenAPS 的患者 HbA1c 从 6.4% 下降到 6.1%,并且减少了处理高低血糖的时间。Melmer 等<sup>[10]</sup>分析了 80 例使用 DIY 闭环系统的 T1DM 患者的 CGMS 记录,证明了使用 DIY 闭环系统可以平稳地控制血糖[血糖( $137 \pm 20$ ) mg/dl, HbA1c ( $6.40 \pm 0.70$ )%, TIR ( $77.5 \pm 10.5$ )%]。Gawrecki 等<sup>[11]</sup>对 12 例 AndroidAPS 用户进行的单中心临床试验发现,使用后患者 TIR 增高[从 ( $68.0 \pm 12.7$ )% 增至 ( $79.3 \pm 6.4$ )%], HbA1c 水平降低[从 ( $6.8 \pm 0.5$ )% 降至 ( $6.3 \pm 0.4$ )%],且无严重低血糖或酮症酸中毒发生。此外,青少年和幼儿(年龄范围为 3~20 岁)中的研究显示,DIYAPS 的获益包括 HbA1c 水平下降(从 6.91% 降至 6.27%)和 TIR 的改善(从 64.2% 增至

80.68%)<sup>[12]</sup>。韩国一项针对儿童 T1DM 患者[平均年龄(11.9±6.9)岁]的研究报告也显示,使用 OpenAPS 后低血糖风险显著降低,HbA1c 和 TIR 得到改善<sup>[13]</sup>。

Jeyareathan 等<sup>[14]</sup>在 68 例成人 T1DM 中进行的一项回顾性观察研究显示,与 MiniMed 670G 相比,使用 DIYAPS 后 HbA1c 显著下降(-0.9%比-0.1%),TIR 增加(78.5%比 68.2%),且没有临床安全性问题。同样的,保加利亚的一项研究证实,在 T1DM 儿童( $n=31$ )中,与使用传感器增强型胰岛素泵(sensor-augmented pump, SAP)相比,DIYAPS 使用后 TIR 显著增加(83%比 68.8%),高血糖时间(2.1%比 8.6%)和 HbA1c(6.5%比 7.2%)显著下降<sup>[15]</sup>。Petruselkova 等<sup>[16]</sup>对 22 例儿童的研究也表明,与传统的 SmartGuard®技术相比,使用 Androidaps 的儿童平均血糖水平显著降低[(7.2±2.7) mmol/L 比(7.7±2.8) mmol/L]。

由于 DIYAPS 目前没有商业化或市场化,所以关于 DIYAPS 经济效益的研究很少。2017 年加拿大的一个研究表明,虽然 MiniMed 670 G 商业混合闭环系统的购买成本尚不清楚,但美敦力公司估计,不包括胰岛素成本,每年的运营成本将在 6 800~7 600 美元,与现有的具有连续葡萄糖监测的胰岛素泵技术的运营成本相当<sup>[17]</sup>。2019 年 Braune 等<sup>[18]</sup>的研究表明,使用 DIYAPS 每年花费约 712 美元。2020 年的一篇文章表明,除兼容的胰岛素泵外,使用 OPENAPS 的硬件通常要多花费 150 美元,但许多人也需要找到兼容的泵,从免费的到几百美元<sup>[5]</sup>。

## 5 DIYAPS 优缺点及应用前景

5.1 DIYAPS 的优缺点 现有的证据显示,DIYAPS 系统的优点包括降低 HbA1c、增加 TIR、减少葡萄糖变异性、减少低血糖发作、减少对碳水化合物计数准确性的依赖、改善夜间控制、减少精神负担,以及降低成本。此外,也有研究认为开源人工胰腺系统在实现良好血糖控制方面的潜力优于 FSL-FGM 等商业技术。由于开源人工胰腺系统 2015 年才进入市场,所以针对它的研究主要集中在血糖控制、低血糖风险与 DIYAPS 使用相关的生活质量改善等方面,尚没有针对糖尿病慢性并发症和预期生存方面的研究。

不可否认的是,DIYAPS 系统的应用也存在着许多限制因素。(1)临床有效性及安全性:尽管多

项研究表明使用 DIYAPS 在实现良好血糖控制方面有很多积极效果,但由于受试者大多数是一群积极的和高度参与的个体,且这些研究缺乏基线数据,所以研究存在一定的局限性。此外,研究的样本量较小及持续时间较短也是其不足之处。后续研究需要在不精通技术的用户中验证是否可以获得类似的获益,以及增加样本量、进行随机对照试验来进一步证实 DIYAPS 的安全性和有效性<sup>[19]</sup>。(2)技术因素:与商业系统相比,DIYAPS 使用的组件可能是旧的和过期的,这种对现有设备超预期使用以及其精度降低可能会影响可靠的血糖数值和安全的胰岛素输注<sup>[20]</sup>。针对 T1DM 用户体验的研究表明,采购 DIYAPS 的必要组件并建立一个闭环系统是一个挑战,同时掌握 CGM、CSII 及算法等复杂技术的设置是耗时的且需要技术知识,这些都可能阻碍患者选择这些系统<sup>[21]</sup>。所以未来需要有专业技术人员对使用 DIYAPS 的患者进行相关的教育以及技术培训,并且需要相关机构对患者所使用的设备进行监管。(3)成本效益及监管、道德问题:由于 DIYAPS 系统所需的兼容设备需要个人、医疗机构及慈善机构共同支付,这种混合资助模式加上缺乏高质量的血糖结果和不良事件证据,使得 DIYAPS 系统的卫生经济效益评估具有挑战性,所以未来需要生成更大、更全面的数据集来估计 DIYAPS 的成本效益情况。目前 DIYAPS 系统不受监管,也没有经过验证,因此给医疗保健专业人员、设备制造商、金融提供商、护理人员和糖尿病患者带来了不确定的法律和道德问题,因此要进行进一步的研究,以便尽快使其合法化<sup>[22]</sup>。

5.2 DIYAPS 的应用前景 使用 DIYAPS 技术管理的 T1DM 患者数量逐年增加,尽管这些技术产生了值得称赞的结果,但人们对其道德和法律依据仍有担忧。许多非营利组织了解了这些系统的功能,已经开始支持在未来扩大 DIYAPS 技术的公平使用。顶级糖尿病会议,如美国糖尿病协会(ADA)会议和先进技术与糖尿病治疗(ATTD)会议,已经纳入了关于开源技术的科学会议,鼓励研究小组和患者在国际平台上分享他们的经验和发现<sup>[23]</sup>。同样,英国临床糖尿病学家协会正计划对 DIYAPS 的使用进行全国临床审计,这项大规模观察研究的结果将提供急需的关于 DIYAPS 系统对血糖控制、生活质量和相关风险的影响的客观数据<sup>[24]</sup>。一个欧洲委员会资助的开放项目,它提供了一个患者和用户主导的



定量和定性研究方法,以加快 DIYAPS 在 T1DM 护理中的广泛实施,同时实现合理的风险和成本效益平衡<sup>[25]</sup>。

## 6 结论

DIYAPS 从根本上改变了 T1DM 的管理,频繁分析血糖读数和胰岛素给药过程的自动化将 T1DM 患者从密集管理血糖中解放出来。通过社交媒体和 DIYAPS 在线社区的支持,人们对 DIYAPS 的认识和使用正在迅速提高。在这个超级专业的 T1DM 管理领域,DIYAPS 用户的专业技能已经超过了许多医疗保健专业人员。虽然需要解决教育、伦理和法律方面的限制,但医疗保健专业人员仍然需要跟上这一迅速发展的领域。后续需要开展 DIYAPS 对 T1DM 患者的糖尿病慢性并发症和预期生存方面的研究,以便为有关 DIYAPS 的政策和实践提供证据。与此同时,糖尿病患者、监管机构、医疗保健提供商和行业领导者应当共同努力,以更快地将更好的 DIYAPS 技术推向市场。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Alcántara-Aragón V. Improving patient self-care using diabetes technologies [J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2019, 10: 2042018818824215. DOI: 10.1177/2042018818824215.
- [3] Omer T. Empowered citizen 'health hackers' who are not waiting [J]. *BMC Med*, 2016, 14(1): 118. DOI: 10.1186/s12916-016-0670-y.
- [4] Lewis DM. Do-It-Yourself artificial pancreas system and the OpenAPS movement [J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2020, 49(1): 203-213. DOI: 10.1016/j.ecl.2019.10.005.
- [5] 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.
- [6] Heinemann L, Lange K. "Do It Yourself" (DIY)-Automated Insulin Delivery (AID) systems; current status from a German point of view [J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2020, 14(6): 1028-1034. DOI: 10.1177/1932296819889641.
- [7] Horowitz ME, Kaye WA, Pepper GM, et al. An analysis of Medtronic MiniMed 670G insulin pump use in clinical practice and the impact on glycemic control, quality of life, and compliance [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2021, 177: 108876. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.108876.
- [8] Berget C, Akturk HK, Messer LH, et al. Real-world performance of hybrid closed loop in youth, young adults, adults and older adults with type 1 diabetes: Identifying a clinical target for hybrid closed-loop use [J]. *Diabetes Obes Metab*. 2021, 23(9): 2048-2057. DOI: 10.1111/dom.14441.
- [9] Lewis DM, Swain RS, Donner TW. Improvements in A1C and Time-in-Range in DIY Closed-Loop (OpenAPS) users [J]. *Diabetes*, 2018, 67 (Supplement 1): 352-OR. DOI: 10.2337/db18-352-OR.
- [10] Melmer A, Züger T, Lewis DM, et al. Glycemic control in individuals with type 1 diabetes using an open source artificial pancreas system (OpenAPS) [J]. *Diabetes Obesity and Metabolism*, 2019, 21(10): 2333-2337. DOI: 10.1111/dom.13810.
- [11] Gawrecki A, Zozulinska-Ziolkiewicz D, Michalak MA, et al. Safety and glycemic outcomes of do-it-yourself AndroidAPS hybrid closed-loop system in adults with type 1 diabetes [J]. *PLoS One*, 2021, 16(4): e0248965. DOI: 10.1371/journal.pone.0248965.
- [12] Braune K, O'Donnell S, Cleal B, et al. Real-World use of do-it-yourself artificial pancreas systems in children and adolescents: self-reported clinical outcomes [J]. *JMIR Mhealth Uhealth*, 2019, 7(7): e14087. DOI: 10.2196/14087.
- [13] Choi SB, Hong ES, Noh YH. Open Artificial pancreas system reduced hypoglycemia and improved glycemic control in patients with type 1 diabetes [J]. *Diabetes*, 2018, 67 (Supplement 1): 964-P. DOI: 10.2337/db18-964-P.
- [14] Jeyaventh R, Gallen G, Choudhary P, et al. A real-world study of user characteristics, safety and efficacy of open-source closed-loop systems and medtronic 670G [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23(8): 1989-1994. DOI: 10.1111/dom.14439.
- [15] Bazdarska Y, Iotova V, Mladenov V, et al. Advantages from "do-it-yourself" loops among children and adolescents in Varna's Diabetes Center [J]. *Scripta Scientia Medica*, 2020, 52(1): 12-19. DOI: 10.14748/ssm.v51i3.6515.
- [16] Petruzelkova L, Soupal J, Plasova V, et al. Excellent glycemic control maintained by open-source hybrid closed-loop androidAPS during and after sustained physical activity [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2018, 20(11): 744-750. DOI: 10.1089/dia.2018.0214.
- [17] Foerster V, Severn M. A Hybrid Closed-Loop insulin delivery system for the treatment of type 1 diabetes [J]. *CADTH Issues in Emerging Health Technologies*, 2017, 1-11.
- [18] Braune K, O'Donnell S, Cleal B, et al. Factors influencing motivation, barriers, and duration of DIY artificial pancreas system use among real-world users [J]. *Diabetes*, 2019, 68 (Supplement 1): 117-LB. DOI: 10.2337/db19-117-LB.
- [19] Farrington C. Hacking diabetes: DIY artificial pancreas systems [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(5): 332. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30397-7.
- [20] Ahmed Mohamed I, Fisher A, Cooper P, et al. Use of continuous glucose monitoring in people with type 1 diabetes: perspectives of two people with diabetes and physician perspective [J]. *Diabetes Ther*, 2019, 10(2): 333-340. DOI: 10.1007/s13300-019-0576-8.
- [21] Marshall DC, Holloway M, Korner M, et al. Do-It-Yourself artificial pancreas systems in type 1 diabetes: perspectives of two adult users, a caregiver and three physicians [J]. *Diabetes Ther*, 2019, 10(5): 1553-1564. DOI: 10.1007/s13300-019-00679-y.
- [22] Oliver N, Reddy M, Marriott C, et al. Open source automated insulin delivery: addressing the challenge [J]. *NPJ Digit Med*, 2019, 2: 124. DOI: 10.1038/s41746-019-0202-1.
- [23] de Bock M. The "do it yourself" type 1 diabetes dilemma for medical practitioners [J]. *Intern Med J*, 2019, 49(5): 559-561. DOI: 10.1111/imj.14286.
- [24] Crabtree TS, Mclay A, Wilmot EG. DIY artificial pancreas systems: here to stay? [J]. *Practical Diabetes*, 2019, 36(2): 63-68. DOI: 10.1002/pdi.2216.
- [25] O'Donnell S, Lewis D, Marchante Fernández M, et al. Evidence on User Led Innovation in Diabetes Technology (The OPEN Project): Protocol for a Mixed Methods Study [J]. *JMIR Res Protoc*, 2019, 8(11): e15368. DOI: 10.2196/15368.

(收稿日期: 2021-03-04)