

中图分类号: R95; R977.1⁺5 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)17-0042-09
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.17.009



2型糖尿病患者德谷门冬双胰岛素不良事件预测模型研究

鲜树雍, 曹海燕

(惠升生物制药有限公司, 吉林 通化 135000)

摘要:目的 构建德谷门冬双胰岛素生物类似药不良事件风险预测模型,并评价模型的预测性能。方法 选取Ⅲ期药物临床试验期间的182例接受德谷门冬双胰岛素生物类似药治疗2型糖尿病(T2DM)的数据为训练集,以183例接受原研药治疗T2DM的数据为验证集。通过LASSO回归分析和多因素Cox回归分析筛选预测变量,构建不良事件预测列线图模型,从区分度、校准度、临床适用性3个方面对模型性能进行评价。结果 以筛选出的糖化血红蛋白、最大血糖波动幅度、胰岛素类别、合并用药数量、高密度脂蛋白胆固醇、体质量指数、高脂血症7个独立影响因素为预测变量,构建了不良事件预测的动态列线图。训练集和验证集的C-index(95%CI)分别为0.728(0.689,0.767)和0.712(0.669,0.755)。校准曲线均接近理想曲线。首次给药1个月、3个月、6个月后,训练集和验证集不良事件预测的接受者操作特征(ROC)曲线下与坐标轴围成的面积(95%CI)[AUC(95%CI)]分别为0.831(0.766,0.889),0.839(0.783,0.895),0.790(0.725,0.856)和0.760(0.687,0.833),0.772(0.707,0.841),0.713(0.634,0.790);临床决策曲线分析(DCA)结果显示,训练集和验证集不良事件预测阈值概率分别在0.30~0.62、0.50~1.00、0.70~1.00和0.25~0.57、0.53~1.00、0.72~1.00范围内均可产生净获益。结论 构建的不良事件预测模型的预测性能均可达到标准。该模型的动态列线图可便捷、直观、较准确地预测使用德谷门冬双胰岛素治疗T2DM不良事件的发生风险,有利于医护人员早期识别发生不良事件的高风险人群,并针对不良事件的救治和预防制订个体化的临床治疗策略。

关键词: 德谷门冬双胰岛素;不良事件;预测模型;LASSO回归分析;Cox回归分析;列线图;校准曲线;决策曲线分析

A Prediction Model for Adverse Events Induced by Insulin Degludec and Insulin Aspart in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus Patients

XIAN Shuyong, CAO Haiyan

(Huisheng Biopharmaceutical Co., Ltd., Tonghua, Jilin, China 135000)

Abstract: Objective To establish a risk prediction model for adverse events induced by insulin degludec and insulin aspart (IDegAsp) biosimilar drugs, and to evaluate the predictive performance of the model. **Methods** The data of 182 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) who were treated with IDegAsp biosimilar drugs during the phase III drug clinical trial were selected as the training set, and the data of 183 patients who were treated with the original drug for T2DM were selected as the validation set. LASSO regression analysis and multivariate Cox regression analysis were used to screen predictive variables, and a column chart

第一作者:鲜树雍,女,硕士,工程师,研究方向为药事管理学与药品安全性,(电子信箱)286619639@qq.com。

- solutions[J]. Arch Intern Med, 1995, 155(4): 373-379.
- [5] LIUMBRUNO G, BENNARDELLO F, LATTANZIO A, et al. Recommendations for the use of albumin and immunoglobulins[J]. Blood Transfusion, 2009, 7(3): 216-234.
- [6] WONG YJ, LOO JH. Albumin therapy for hepatic encephalopathy: current evidence and controversies [J]. Metabolic Brain Disease, 2023, 38(5): 1759-1763.
- [7] 中国药学会医院药学专业委员会,《人血白蛋白临床应用管理中国专家共识》编写组. 人血白蛋白临床应用管理中国专家共识[J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(7): 739-751.
- [8] 吴新飞, 杨青, 吴本清, 等. 网格化管理及“行政MDT”相结合的医院管理模式探索与实践[J]. 现代医院, 2023, 23(4): 589-591.
- [9] 杨琴, 温贤秀, 蒋文春, 等. 基于网格化管理的持续质量改进模式在静脉血栓栓塞症防控中的应用效果[J]. 解放军护理杂志, 2022, 39(2): 84-87.
- [10] 代晶, 计成, 李林通, 等. 临床药师参与多学科合作的全院血糖管理模式对围手术期患者血糖控制的影响研究[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(2): 215-219.
- [11] MCKEAN EL, SULLIVAN SE. Developing an Integrated Multidisciplinary Pituitary Management Team [J]. Otolaryngologic Clinics of North America, 2022, 55(2): 469-476.
- [12] 彭良飞, 蒋静涵. 人血白蛋白在危重病人的临床应用评价[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(72): 14253.
- [13] 潘文斐, 于欢, 党大胜, 等. 人血白蛋白心外科手术期应用合理性多中心回顾性调查分析[J]. 药物流行病学杂志, 2024, 33(2): 176-183.
- [14] 栾晶晶. 人血白蛋白临床应用误区及合理使用策略[J]. 中国处方药, 2023, 21(1): 182-185.
- [15] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Prevention of moderate and severe ovarian hyperstimulation syndrome: a guideline [J]. Fertil Steril, 2024, 121(2): 230-245.

(收稿日期: 2024-09-09; 修回日期: 2025-04-29)

model for predicting adverse events was constructed. The performance of the model was evaluated in terms of discrimination, calibration, and clinical applicability. **Results** The seven independent influencing factors including glycohaemoglobin, maximum amplitude of glycemic excursion, insulin type, number of combined drugs, high-density lipoprotein cholesterol, body mass index and hyperlipidaemia were screened out as predictive variables to construct the dynamic nomogram for predicting adverse events. The C-index (95%CI) of the training set and validation set were 0.728 (0.689, 0.767) and 0.712 (0.669, 0.755), respectively. The calibration curves were all close to the ideal curve. One month, three months, and six months after the first drug administration, the area enclosed by the receiver operating characteristic (ROC) curve and the coordinate axis (95%CI) [AUC (95%CI)] for predicting adverse events in the training set and validation set were 0.831 (0.766, 0.889), 0.839 (0.783, 0.895), 0.790 (0.725, 0.856), 0.760 (0.687, 0.833), 0.772 (0.707, 0.841), and 0.713 (0.634, 0.790), respectively; the clinical decision curve analysis (DCA) results showed that the prediction threshold probabilities of adverse events in the training set and validation set could generate net benefits within the ranges of 0.30 - 0.62, 0.50 - 1.00, 0.70 - 1.00, and 0.25 - 0.57, 0.53 - 1.00, and 0.72 - 1.00, respectively. **Conclusion** The predictive performance of the constructed prediction model for adverse events can meet the standard. The dynamic nomogram of this model can conveniently, intuitively, and accurately predict the risk of adverse events induced by the IDegAsp in the treatment of T2DM, which is beneficial for medical staff to identify high-risk populations for adverse events early and develop individualized clinical treatment strategies for the treatment and prevention of adverse events.

Key words: insulin degludec and insulin aspart; adverse events; predictive model; LASSO regression analysis; Cox regression analysis; nomogram; calibration curve; decision curve analysis

糖尿病已成为继心脑血管疾病、肿瘤后的严重威胁全球人类健康的第三大疾病。我国约有90%的糖尿病患者为2型糖尿病(T2DM)^[1-3]。通常情况下, T2DM患者在出现急性并发症、严重慢性并发症, 处于手术、感染等应激状态, 多药联合治疗后血糖仍控制欠佳, 或新诊断T2DM血糖较高时, 应启用胰岛素治疗^[2,4]。其中, 德谷门冬双胰岛素注射液是由新一代超长效基础胰岛素类似物(德谷胰岛素)联合餐时胰岛素类似物(门冬胰岛素)组成的新型胰岛素类似物复方制剂, 两组分同时控制空腹血糖和餐后血糖, 能更好地模拟生理胰岛素分泌。诺和诺德原研的德谷门冬双胰岛素注射液(商品名诺和佳®)于2012年10月12日在墨西哥获批上市, 现已在美国、中国等全球40多个国家/地区上市。纪立农团队在中华医学会糖尿病学分会第二十五次全国学术会议(CDS 2023)上报告了比较生物类似药德谷门冬双胰岛素与原研药诺和佳®疗效与安全性的Ⅲ期临床试验(CTR20212490)的研究结果, 生物类似药德谷门冬双胰岛素的疗效非劣效于原研药诺和佳®, 且安全性相当。但Ⅲ期临床试验期间, 研究药物(生物类似药比原研药)的不良事件(AE)总体发生率较高, 且均报告了严重AE, 截至研究结束转归仍为持续AE及与研究药物相关的常见AE(低血糖、体质量增加、高脂血症、尿路感染、高尿酸血症、低钾血症)。这些AE不仅可能增加糖尿病并发症的发生风险, 还可能对患者的血糖控制效果、生存质量和远期预后带来不良后果。因此, 定量评估、早期预测T2DM患者使用德谷门冬双胰岛素发生AE的风险, 尽可能地预防和尽早识别AE, 对降低并发症的发生风险及提高T2DM患者的用药依从性、改善血糖控制效果和生存质量尤为重要。列线图作为一种新的安全性风险量化方法, 在多因素回归分析基础

上展示了影响安全性结局的重要因素, 可更准确和直观地预测安全性结局事件^[5-7]。已有关于胰岛素泵(使用的胰岛素产品名称不详)强化治疗T2DM的低血糖风险^[8]、T2DM视网膜病变^[9]、糖尿病病足^[10]、糖尿病发病风险评估^[11]等预测模型的相关研究, 但尚无T2DM患者胰岛素制剂安全性风险预测模型的研究报道。因此, 本研究中基于生物类似药德谷门冬双胰岛素Ⅲ期临床试验安全性数据, 选取是否发生AE为结局指标、AE的独立影响因素为预测变量, 构建了T2DM患者德谷门冬双胰岛素AE预测列线图模型, 并进行外部验证。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究中使用的安全性数据来源于一项比较生物类似药德谷门冬双胰岛素注射液与原研药诺和佳®治疗中国T2DM患者疗效与安全性的Ⅲ期临床试验(CTR20212490)。该项研究采用多中心、随机、开放、平行、阳性对照设计, 选取既往应用基础或预混胰岛素、联合或未联合口服降血糖药且血糖控制不佳的T2DM患者为研究对象, 以1:1比例随机分配至试验组和对照组, 分别以每日2次、随早餐及晚餐皮下注射的方式接受试验药物(德谷门冬双胰岛素生物类似药)或对照药品(原研药诺和佳®)治疗24周, 治疗结束后进行安全性随访2周。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准: 年龄18~75岁; 诊断为T2DM病程不短于6个月; 已接受基础或预混胰岛素, 联合或未联合口服降血糖药, 且上述药物以稳定剂量治疗不短于8周; 7.5% < 糖化血红蛋白(HbA_{1c}) ≤ 11.0%; 18.5 kg/m² < 体质量指数(BMI) ≤ 35.0 kg/m²。

排除标准:1型糖尿病(T1DM),特殊类型糖尿病;重度肝、肾功能受损;患有任何可能引起溶血或红细胞不稳定而影响HbA_{1c}检测的疾病;筛选时甲状腺功能检查结果异常且需药物治疗,或伴未能以稳定药物剂量控制的甲状腺疾病史;对德谷门冬双胰岛素或其制剂中的成分过敏;有糖尿病严重并发症,经治疗控制不佳的高血压,恶性肿瘤病史;妊娠期、备孕期或哺乳期,或具有生育能力但不愿采取可靠避孕措施;筛选前1个月内患有严重感染或严重外伤,出现糖尿病酮症酸中毒或高血糖高渗状态;筛选前3个月内出现严重低血糖,或使用可能对糖代谢产生显著影响的非糖尿病治疗药物连续1周或以上;筛选前6个月内发生过急性心肌梗死、不稳定型心绞痛、需治疗的心律失常、严重心力衰竭等心脏疾病,或新发脑血管意外(包括缺血性脑卒中、出血性脑卒中及短暂性脑缺血)。

1.3 模型开发数据集

本研究中以182例接受生物类似药德谷门冬双胰岛素注射液治疗的试验组数据为训练集,用于筛选预测变量并构建模型;以83例接受原研药诺和佳®治疗的对照组数据为验证集,用于验证训练集获得的结果。

1.4 安全性结局指标

以临床试验期间是否发生AE为安全性结局指标。

1.5 预测变量筛选与模型构建

AE预测模型能更好地评估患者的AE发生风险,为使用德谷门冬双胰岛素治疗T2DM患者发生AE的高风险人群提供早期筛选和预防工具,并有助于针对T2DM患者使用德谷门冬双胰岛素后发生AE的救治和预防制订个体化的临床治疗策略。首先,将患者人口学、基线特征、联合用药情况等临床指标纳入LASSO回归模型进行变量筛选,以最小Lambda的估计值作为最优解,通过“glmnet”软件包筛选系数不为0的变量,该变量进一步通过多因素Cox比例风险回归分析确定其与AE的关联,将多因素Cox回归分析中 $P < 0.05$ 的预测变量纳入构建列线图模型,该过程使用“survival”软件包和“rms”软件包中的“nomogram”函数完成。采用患者工作特征曲线(ROC)评价模型的区分度,使用“pROC”“timeROC”软件包实现;采用校准图评价模型的预测符合度,使用“rms”软件包中的“calibrate”函数实现;采用决策曲线分析(DCA)法评估预测模型的临床适用性及净获益,使用“ggplot2”“ggDCA”软件包完成。高风险组与低风险组AE累积发生率的Kaplan-Meier曲线和LogRank检验使用“ggsurvplot”软件包中的“survminer”函数实现。

1.6 统计学处理

采用R 4.3.3软件进行统计学分析。患者人口学、基线特征、联合用药情况等临床特征根据变量类型的

不同分别进行描述性统计。其中,符合正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,组间比较行独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料以中位数和四分位数区间 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较行Mann-Whitney U 检验;计数资料以率(%)表示,组间比较行 χ^2 检验或Fisher精确概率法。所有检验均为双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 训练集与验证集的基本特征

训练集和验证集患者除有无合并用药的组间差异显著($P < 0.05$)外,其余指标均无显著差异($P > 0.05$)。详见表1。其中,胰岛素类别指患者随机前使用的预混胰岛素或基础胰岛素,其他糖尿病并发症包括糖尿病酮症、糖尿病酮症酸中毒,甲状腺疾病包括甲状腺肿块、甲状腺功能减退、自身免疫性甲状腺炎、甲状旁腺功能亢进,合并用药包括随机前8周内稳定剂量使用的降血糖药及用于治疗其他合并疾病的药物。

2.2 构建临床预测模型的预测变量筛选

筛选过程:选取训练集数据,以是否发生AE为因变量、表1中43个人口学及临床特征变量为自变量。首先使用LASSO回归进行变量的降维和初步筛选,将LASSO回归分析筛选出的系数不为0的变量(即对AE的发生可能有影响的变量)进一步通过多因素Cox回归分析确定其与AE的关联。多因素Cox回归分析中, $P < 0.05$ 的变量被认为是AE的独立影响因素,可作为构建AE临床预测模型的预测变量。

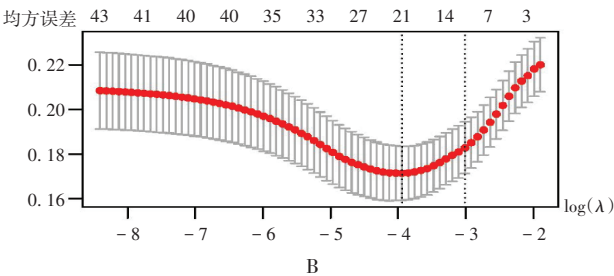
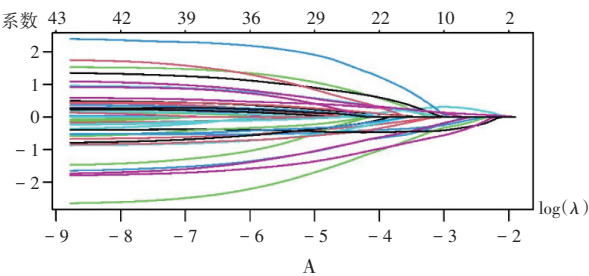
预测变量的LASSO回归分析筛选结果:本研究中以纳入LASSO回归分析的43个变量为自变量,以发生AE及发生AE的时间构建生存函数,并利用10折交叉验证计算最小 λ 的估计值(最优参数),筛选出LASSO回归模型中系数不为0的变量并计数,包括HbA_{1c}、最大血糖波动幅度(LAGE)、血糖水平的标准差(SDBG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、门冬胰岛素抗药抗体(ADA)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、估算肾小球滤过率(eGFR)、BMI、年龄、胰岛素类别、T2DM病程、总蛋白、有无合并用药、合并用药数量、其他糖尿病并发症、高脂血症、尿酮体检出、总胆红素(TBil)、高尿酸血症共21个变量,这些变量可能是接受生物类似药德谷门冬双胰岛素注射液治疗后发生AE的影响因素。AE预测变量筛选的LASSO回归系数路径图见图1A,交叉验证图见图1B。

预测变量的多因素Cox回归分析筛选结果:将LASSO回归分析筛选出的21个变量纳入多因素Cox回归分析,结果HbA_{1c}、LAGE、BMI、HDL-C和合并用药数量、胰岛素类别、高脂血症7个因素有统计学意义($P < 0.05$),被认为是德谷门冬双胰岛素注射液AE发

表 1 两组患者一般资料比较

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups

项目	训练集(n=182)	验证集(n=183)	t/χ ² 值	P值	项目	训练集(n=182)	验证集(n=183)	t/χ ² 值	P值	
糖化血红蛋白(HbA _{1c} , $\bar{X} \pm s, \%$)	8.32(1.08)	8.11(0.96)	1.905	0.058	德谷胰岛素中和抗体	阴性	170(93.41)	177(96.72)	1.490 0.222	
总蛋白($\bar{X} \pm s, g/L$)	73.77(4.79)	73.51(4.8)	0.526	0.599	[例(%)]	阳性	12(6.59)	6(3.28)		
总胆红素(TBiL, $\bar{X} \pm s, \mu mol/L$)	14.88(6.33)	13.93(4.56)	1.652	0.099	门冬胰岛素中和抗体	阴性	177(97.25)	173(94.54)	1.090 0.297	
血糖水平标准差(SDBG, $\bar{X} \pm s, mmol/L$)	2.46±1.16	2.69±1.16	-1.903	0.058	[例(%)]	阳性	5(2.75)	10(5.46)		
最大血糖波动幅度(LAGE, $\bar{X} \pm s, mmol/L$)	6.82±3.14	7.40±3.23	-1.727	0.085	德谷胰岛素抗药抗体	阴性	144(79.12)	156(85.25)	1.939 0.164	
体质质量指数	18.5~<24.0 kg/m ²	47(25.82)	61(33.33)		[例(%)]	阳性	38(20.88)	27(14.75)		
[BMI,例(%)]	24.0~<28.0 kg/m ²	92(50.55)	83(45.36)	2.470	0.291	门冬胰岛素抗药抗体	阴性	135(74.18)	142(77.60)	0.411 0.521
	≥28.0 kg/m ²	43(23.63)	39(21.31)		[例(%)]	阳性	47(25.82)	41(22.40)		
低密度脂蛋白胆固醇	<1.8 mmol/L	18(9.89)	22(12.02)	0.235 0.628	过敏史[例(%)]		22(12.09)	18(9.84)	0.271 0.602	
[LDL-C,例(%)]	≥1.8 mmol/L	164(90.11)	161(87.98)		手术史[例(%)]		80(43.96)	87(47.54)		0.339 0.560
高密度脂蛋白胆固醇	<1.04 mmol/L	76(41.76)	64(34.97)	1.502 0.220	并发症[例(%)]	糖尿病并发症	103(56.59)	111(60.66)	0.465 0.495	
[HDL-C,例(%)]	>1.55 mmol/L	106(58.24)	119(65.03)			大血管病变	43(23.63)	43(23.50)		0.001 0.977
血糖水平标准差	≤1.4 mmol/L	28(15.38)	25(13.66)	0.102 0.750	T2DM性肾病	45(24.73)	45(24.59)	0.001 0.976		
[SDBG,例(%)]	>1.4 mmol/L	154(84.62)	158(86.34)			糖尿病视网膜病变	27(14.84)		42(22.95)	3.409 0.065
天门冬氨酸氨基转移	≤50 IU/L	168(92.31)	169(92.35)	0.000 1.000	糖尿病神经病变	69(37.91)	82(44.81)	1.522 0.217		
酶[AST,例(%)]	>50 IU/L	14(7.69)	14(7.65)		其他糖尿病并发症	17(9.34)	14(7.65)		0.153 0.695	
丙氨酸氨基转移酶	≤40 IU/L	174(95.60)	172(93.99)	0.211 0.646	合并基础疾病	高脂血症	53(29.12)	58(31.69)	0.177 0.674	
[ALT,例(%)]	>40 IU/L	8(4.40)	11(6.01)		[例(%)]	高血压	108(59.34)	105(57.38)		0.075 0.784
估算肾小球滤过率	<60 mL/(min·1.73 m ²)	4(2.20)	4(2.19)		肝功能损害[例(%)]	22(12.09)	20(10.93)	0.033 0.855		
[eGFR,例(%)]	60~90 mL/(min·1.73 m ²)	48(26.37)	44(24.04)	0.332 0.899	缺血性心脏病[例(%)]	18(9.89)	22(12.02)	0.235 0.628		
	>90 mL/(min·1.73 m ²)	130(71.43)	135(73.77)			缺血性脑病[例(%)]	9(4.95)		7(3.83)	0.071 0.790
既往使用口服降糖药[例(%)]		116(63.74)	125(68.31)	0.658 0.417	脂肪肝变性[例(%)]	59(32.42)	69(37.70)	0.900 0.343		
年龄[例(%)]	18~64岁	136(74.73)	140(76.50)	0.075 0.784	冠状动脉硬化[例(%)]	41(22.53)	46(25.14)	0.214 0.644		
	≥65岁	46(25.27)	43(23.50)			脑梗死[例(%)]	28(15.38)		33(18.03)	0.289 0.591
性别[例(%)]	女	80(43.96)	76(41.53)	0.132 0.717	甲状腺疾病[例(%)]	28(15.38)	3(17.49)	0.160 0.689		
	男	102(56.04)	107(58.47)			蛋白尿[例(%)]	12(6.59)		12(6.56)	0.000 1.000
T2DM病程[例(%)]	≤5年	29(15.93)	25(13.66)		尿酸体检出[例(%)]	14(7.69)	9(4.92)	0.766 0.381		
	>5~≤10年	59(32.42)	55(30.05)		高尿酸血症[例(%)]	13(7.14)	18(9.84)	0.540 0.462		
	>10~≤15年	54(29.67)	49(26.78)	2.965 0.564	合并用药[例(%)]	无	155(85.16)	135(73.77)	6.575 0.010	
	>15~≤20年	27(14.84)	34(18.58)			有	27(14.84)	48(26.23)		
	>20~≤35年	13(7.14)	20(10.93)		合并用药数量($\bar{X} \pm s, 种$)	2.82(3.89)	3.16(4.20)	-0.788 0.431		
胰岛素类别[例(%)]	基础胰岛素	63(34.62)	65(35.52)	0.005 0.943						
	预混胰岛素	119(65.38)	118(64.48)							



A. LASSO回归系数路径图 B. LASSO回归交叉验证图

图 1 德谷门冬双胰岛素不良事件预测变量的LASSO回归分析筛选结果

A. LASSO regression coefficient path B. LASSO regression cross validation

Fig. 1 Results of the LASSO regression analysis screening of predictive variables for adverse events induced by IDegAsp

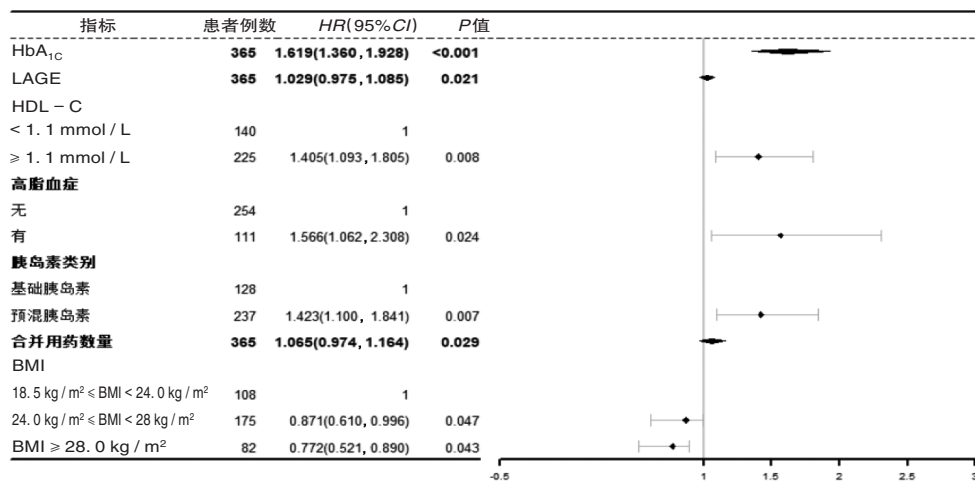


图 2 德谷门冬双胰岛素不良事件预测变量的多因素 Cox 回归分析森林图

Fig. 2 Forestplot of predictive variables for adverse events induced by IDegAsp based on the multiple Cox regression analysis

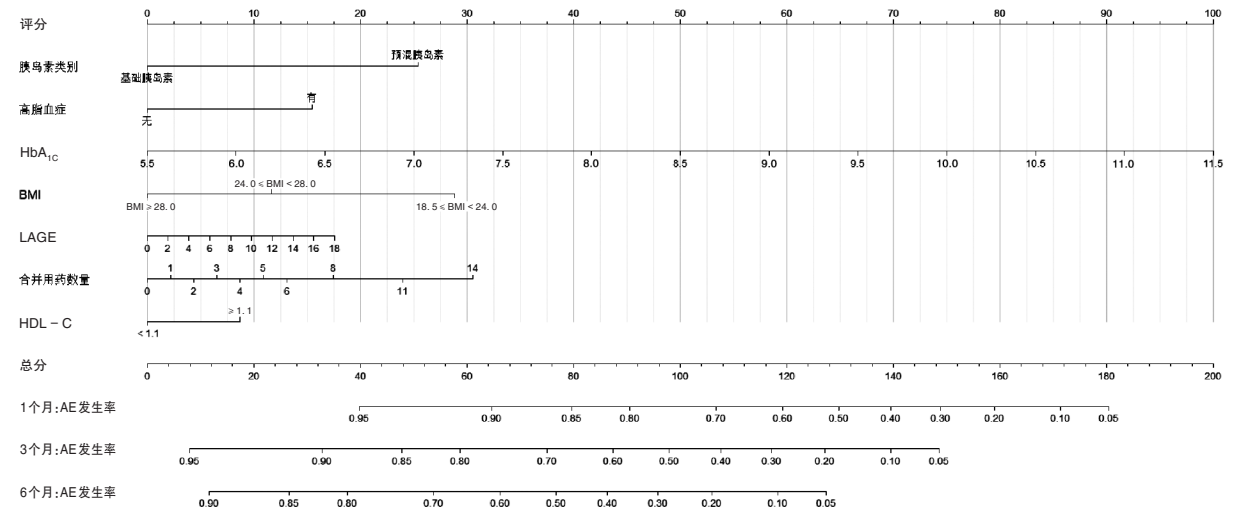


图 3 预测 T2DM 患者德谷门冬双胰岛素不良事件发生风险的列线图

Fig. 3 A nomogram for predicting adverse events induced by IDegAsp in the treatment of T2DM patients

生风险的独立影响因素。其中,BMI($\geq 24.0\text{ kg / m}^2$)为降低德谷门冬双胰岛素 AE 发生风险的保护因素($HR < 1$ 且 $P < 0.05$),而 HbA_{1c} 升高、LAGE 升高、HDL - C ($< 1.04\text{ mmol / L}$)、联合用药数量增多、胰岛素类别(预混胰岛素)、伴发高脂血症均为升高德谷门冬双胰岛素 AE 发生风险的独立危险因素($HR > 1$ 且 $P < 0.05$)。详见图 2。

2.3 AE 临床预测模型构建

将多因素 Cox 回归筛选出的 7 个 AE 独立影响因素作为预测变量,采用 R 4.3.3 软件的“survival”软件包和“rms”软件包“nomogram”函数绘制了德谷门冬双胰岛素生物类似药首次给药后 1 个月、3 个月、6 个月 AE 预测发生率的风险因素列线图(见图 3)。可见,每个预测变量都可在对应数值处作垂线,获得对应“评分”轴的分数,再将所有预测变量的分数相加得总分,总分向下垂直对应 AE 风险轴的点即为预测的 AE 发生率。总分越高,表明 AE 的发生风险越高。同时,为便于临床应用,本研究中还基于 R shiny([\[yapps.io/dynnomapp\]\(https://mydynom.shin-yapps.io/dynnomapp\)\)构建了德谷门冬双胰岛素 AE 预测模型的网页版动态列线图。在网页左侧的输入界面输入或选择临床预测变量,并点击“Predict”,在右侧图形界面则可对应显示每次预测的 AE 发生率和 95% 置信区间\(95%CI\)。详见图 4。](https://mydynom.shin-</p></div><div data-bbox=)

2.4 列线图模型的预测性能评价

2.4.1 模型预测性能验证

区分度验证:首次给药 1 个月、3 个月、6 个月后,训练集德谷门冬双胰岛素 AE 预测的接受者操作特征(ROC)曲线下与坐标轴围成的面积(95%CI)[AUC(95%CI)]分别为 0.831(0.766,0.889),0.839(0.783,0.895),0.790(0.725,0.856);验证集 AUC(95%CI)分别为 0.760(0.687,0.833),0.772(0.707,0.841),0.713(0.634,0.790);训练集 ROC 曲线的最佳截断值(灵敏度和特异度)分别为 0.204(0.892 和 0.604),0.423(0.820 和 0.701),0.640(0.670 和 0.713);验证集 ROC 曲线的最佳截断值(灵敏度和特异度)分别为

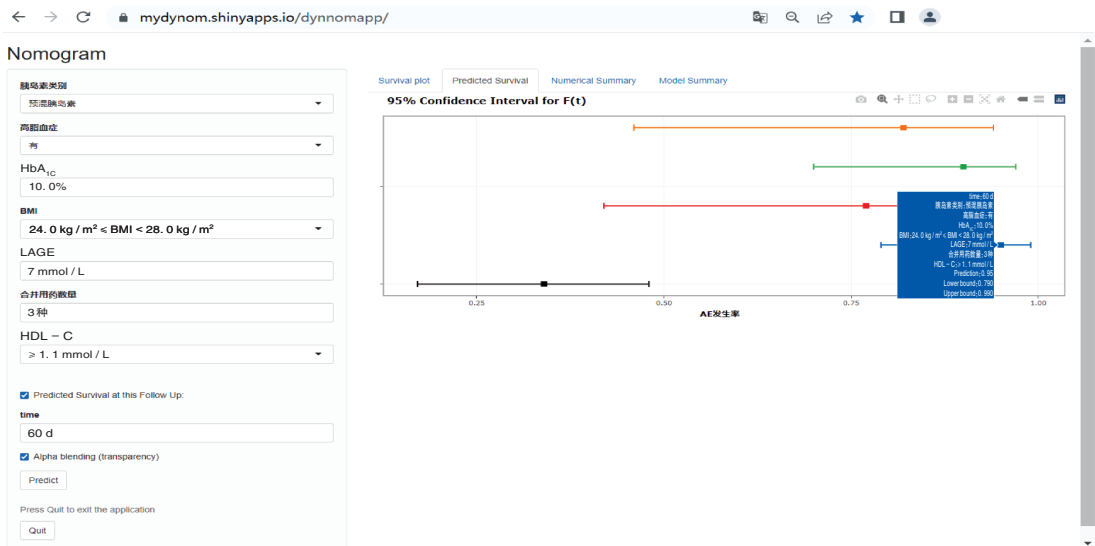


图 4 预测德谷门冬双胰岛素不良事件发生风险的网页版动态列线图

Fig. 4 A web version of the dynamic nomogram for predicting adverse events induced by IdegAsp in the treatment of in T2DM patients

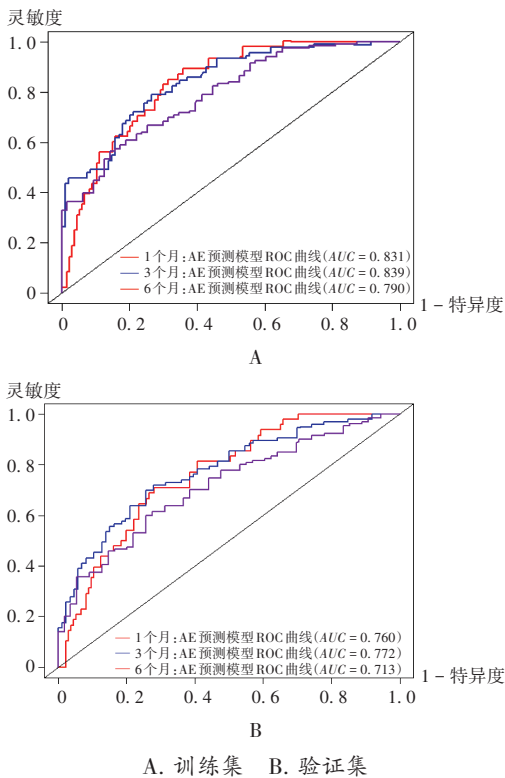


图 5 训练集和验证集首次给药 1 个月、3 个月、6 个月后德谷门冬双胰岛素不良事件预测 ROC 曲线

Fig. 5 ROC curves for predicting adverse events induced by IdegAsp in the training set and validation set at one month, three months, and three months after the first drug administration
0.210 (0.813 和 0.585), 0.451 (0.823 和 0.685), 0.644 (0.739 和 0.725)。可见,无论是在训练集还是在验证集患者中,使用该模型进行不同时间的 AE 发生风险预测,均可良好预测发生和未发生 AE 的患者,表明该模型的预测区分度较好。详见图 5。

校准度验证:结果显示,训练集和验证集预测首次给药 1 个月、3 个月、6 个月后 AE 发生率的各条校准曲线均接近校准图中的虚线,表明 AE 的预测发生率均较接近实际观察到的 AE 发生率。详见图 6。

临床适用性验证:训练集临床 DCA 结果显示,首次给药 1 个月、3 个月、6 个月后,AE 预测的阈值概率分别在 0.30 ~ 0.62、0.50 ~ 1.00、0.70 ~ 1.00 范围内的情况下,使用该列线图模型预测训练集患者的 AE 发生率与实际 AE 发生率基本一致,详见图 7 A;验证集 DCA 结果显示,首次给药 1 个月、3 个月、6 个月后,AE 预测的阈值概率分别在 0.25 ~ 0.57、0.53 ~ 1.00、0.72 ~ 1.00 范围内的情况下,使用该列线图模型预测验证集患者的 AE 发生率与实际 AE 发生率基本一致,详见图 7 B。训练集和验证集的 DCA 显示,无论是训练集还是验证集患者,使用该模型预测不同时间 AE 发生率的临床净获益率均显著优于 2 条极端线,即该模型在所有阈值概率范围内都有净获益,表明具有一定临床适用性。在训练集和验证集中分别比较不同时间的预测曲线发现,该模型在阈值概率范围内能更好地预测首次给药 3 个月后的 AE 发生率。

2.4.2 高风险与低风险患者 Kaplan - Meier 曲线

由于Ⅲ期临床试验期间研究药物的给药持续时间为 24 周,故选择训练集和验证集首次给药 6 个月后 AE 预测的 ROC 曲线,采用约登法计算 ROC 曲线的最佳截断值,并根据 AE 预测风险评分将患者分为高风险组和低风险组。其中,训练集划分为高风险组和低风险组的患者分别有 90 例和 92 例,验证集划分为高风险组和低风险组的患者分别有 92 例和 91 例。通常接受德谷门冬双胰岛素治疗的 T2DM 患者通过该模型计算的用药后 AE 发生率较高或被划分为高风险人群,则可考虑采取

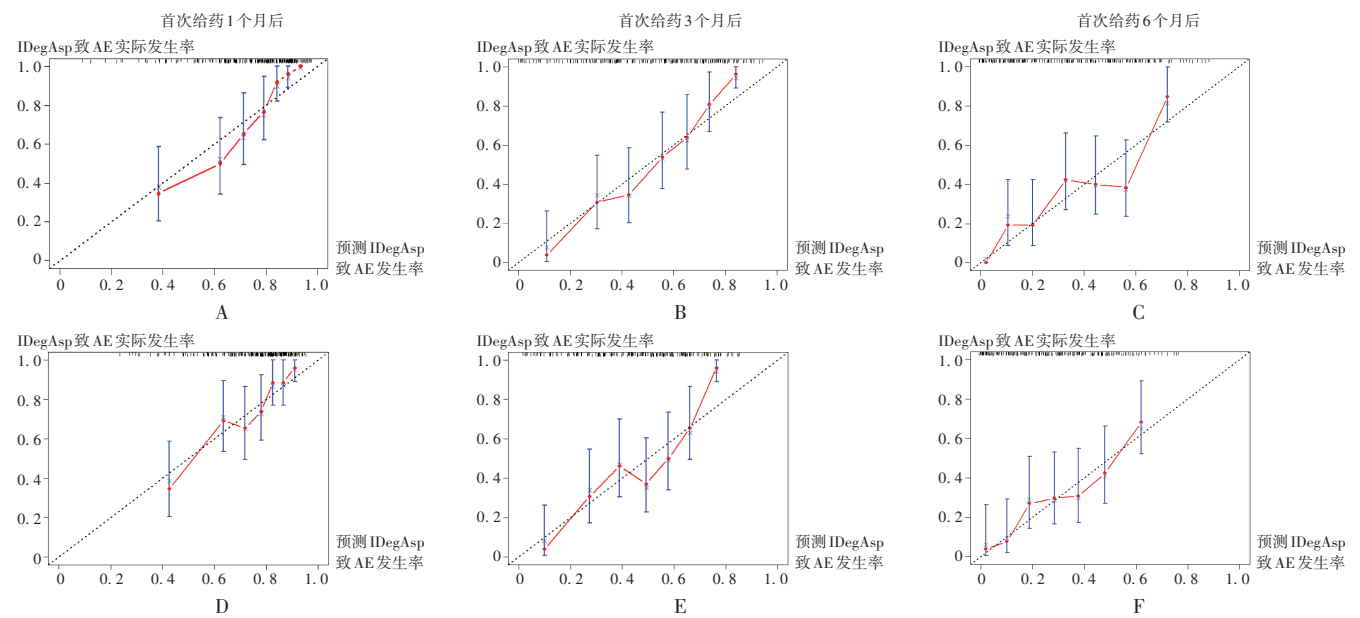
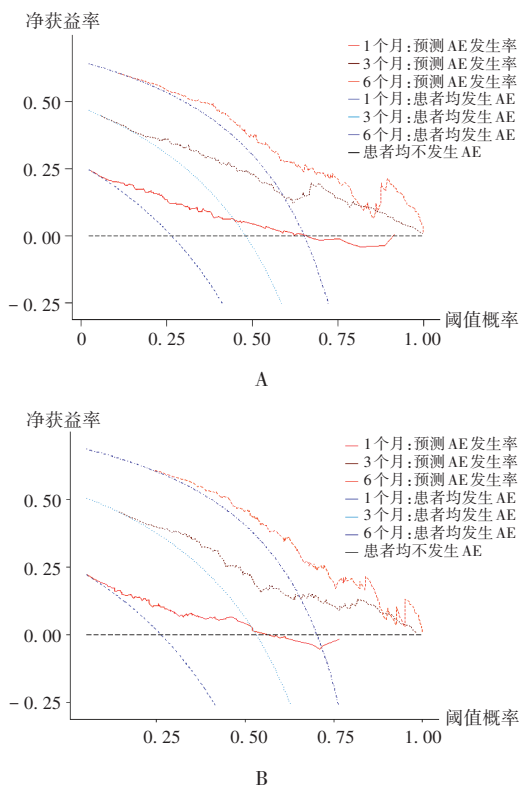


图 6 训练集和验证集首次给药 1 个月、3 个月、6 个月后德谷门冬双胰岛素不良事件预测校准曲线
A - C. Training set D - F. Validation set

Fig. 6 Calibration curves for predicting adverse events induced by IdegAsp in the training set and validation set at one month,three months,and three months after the first drug administration



A. 训练集 B. 验证集
图 7 训练集和验证集首次给药 1 个月、3 个月、6 个月后
临床决策曲线

A. Training set B. Validation set
Fig. 7 DCA curves of the training set and validation set at one month,three months,and three months after the first drug administration

相应预防或干预措施,以降低其 AE 的发生风险。Kaplan - Meier 曲线显示,训练集和验证集中高风险组 AE 累积发生率均较低风险组升高更明显;LogRank 检验结果显示,两组 Kaplan - Meier 曲线均有显著差异 ($P < 0.05$),表明该模型在训练集和验证集中均可较好地地区分高风险和低风险患者。详见图 8。分别绘制低风险组和高风险组的训练集与验证集 AE 累积发生率的 Kaplan - Meier 曲线,结果显示,在低风险组和高风险组患者中,训练集和验证集的 AE 累积发生率均无显著差异 ($P = 0.21, 0.81$)。详见图 9。

3 讨论

3.1 独立影响因素筛选

本研究中以接受生物类似药德谷门冬双胰岛素注射液治疗的试验组安全性数据为训练集,以接受原研药诺和佳®治疗的对照组安全性数据为验证集。在训练集中通过 LASSO 和多因素 Cox 回归分析最终筛选出 AE 风险相关的 7 个独立影响因素,分别为 HbA_{1C}, LAGE, BMI, HDL - C 和合并用药数量、胰岛素类别、高脂血症,该结果与此前基于两组的合并数据先通过单因素 Cox 回归分析后再通过多因素 Cox 回归分析确定的 AE 独立影响因素一致。由于德谷门冬双胰岛素生物类似药与原研药的安全性相当,且此前完成的研究中已分析这 7 个独立影响因素对 AE 的影响,故本研究中不再逐一分析和探讨。总之, HbA_{1C}、LAGE、BMI、高脂血症、HDL - C 是一组在代谢上相互关联的因素,这些组合因

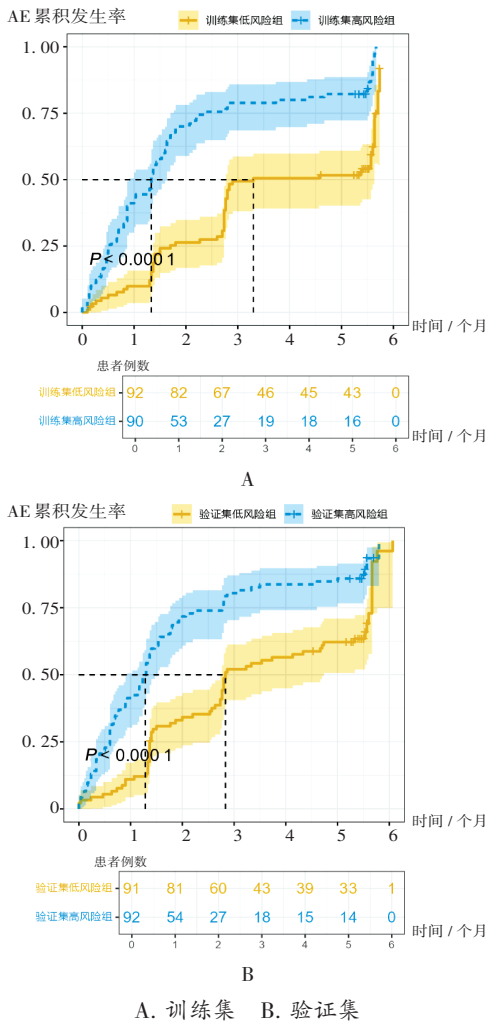


图 8 训练集和验证集中高风险组与低风险组不良事件累积发生率的 Kaplan - Meier 曲线
A. Training set B. Validation set

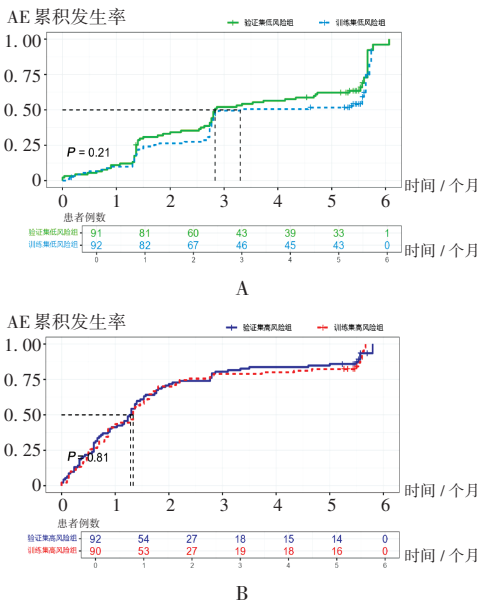
Fig. 8 Kaplan - Meier curves of cumulative adverse events in the training set and validation set compared by the low - risk group and high - risk group

素的聚集进展可导致血糖、脂肪和蛋白质代谢紊乱^[12-15],再加上胰岛素治疗过程中继发的胰岛素抵抗^[16-18]、过度或不恰当的多重联合用药^[19-20]等因素的影响,从而导致使用德谷门冬双胰岛素治疗的 T2DM 患者出现糖尿病并发症,心脑血管疾病(如动脉粥样硬化、冠状动脉粥样硬化性心脏病、脑卒中)、高血糖、脂肪代谢障碍、体质量增加、高脂血症、脂肪肝、高尿酸血症、痛风、痛风性肾结石等多种 AE 的风险增加。

3.2 预测模型性能验证

以筛选出的 7 个独立影响因素为预测变量,本研究中在训练集中构建了 AE 的临床预测模型,用验证集数据对该模型进行了内部验证,并分别从以下 3 个方面对其预测性能进行了评价。

预测区分度:训练集和验证集中首次给药 1 个月、3 个月、6 个月 AE 预测的 AUC 分别为 0.831,0.839,



A. 低风险组 B. 高风险组
图 9 低风险组和高风险组中训练集与验证集不良事件累积发生率的 Kaplan - Meier 曲线
A. Low - risk group B. High - risk group

Fig. 9 Kaplan - Meier curves of cumulative adverse events in the low - risk group and high - risk group compared by the training set and validation set

0.790 和 0.760,0.772,0.713。训练集和验证集的 AUC 值均大于 0.7,表明该模型对预测接受德谷门冬双胰岛素生物类似药或原研药治疗的 T2DM 患者,首次给药 1 个月、3 个月、6 个月内是否发生 AE 的区分能力较强,表明该模型在训练集和验证集中的区分度均良好。基于该模型的风险评分结果,训练集划分为高风险组和低风险组的患者分别有 90 例和 92 例,验证集划分为高风险组和低风险组的患者分别有 92 例和 91 例。训练集和验证集 AE 累积发生率的 Kaplan - Meier 曲线显示,该模型在训练集和验证集中均能有效区分 AE 高风险和低风险患者($P < 0.05$),进一步表明该模型的预测区分度良好。还分别比较了训练集和验证集低风险组和高风险组患者的 AE 累积发生率,结果均无显著差异($P > 0.05$),表明无论是在低风险组还是在高风险组患者中,该模型对德谷门冬双胰岛素生物类似药和原研诺和佳®的 AE 预测区分度均相当。

预测准确度:该模型训练集和验证集的 C - index 分别为 0.728[95%CI(0.689,0.767)]和 0.712[95%CI(0.669,0.755)]。由于训练集和验证集的 C - index 均在 0.71 ~ 0.90 之间,表明该模型可达到中等程度的预测准确度,且在训练集使用该模型的预测准确度略高于验证集。训练集和验证集首次给药后 1 个月、3 个月、6 个月 AE 预测校准曲线显示,在训练集、验证集中该模型预测的 AE 发生率与实际观察到的 AE 发生率吻合度

较高,表明该模型的预测校准度良好。另外, Hosmer - Lemeshow 检验结果(训练集: $\chi^2 = 13.186, P = 0.065$;验证集: $\chi^2 = 7.823, P = 0.451$)显示,无论是训练集中,还是验证集中,该模型AE预测发生率与实际发生率均无显著差异($P > 0.05$),表明该模型预测的AE发生率均与实际发生率不存在较大误差,该模型的预测吻合度较高,预测准确性良好。可见,该模型可较准确地预测接受德谷门冬双胰岛素生物类似药或原研药治疗的T2DM患者在首次给药后1个月、3个月、6个月内的AE发生风险。

临床适用性:在首次给药1个月、3个月、6个月后,训练集和验证集患者AE预测的阈值概率分别在0.30~0.62、0.50~1.00、0.70~1.00和0.25~0.57、0.53~1.00、0.72~1.00范围内,使用该模型预测AE的发生风险均可产生净获益,表明该模型具有较好的临床适用性。也表明在德谷门冬双胰岛素生物类似药或原研药AE预测阈值概率范围内,使用该模型预测AE的发生率与实际AE发生率基本一致,该模型具有较好的临床使用价值。

3.3 局限性

1)本研究中只选取了符合纳入与排除标准的患者接受研究药物治疗,与真实世界用药安全性研究比较,研究对象存在选择偏倚;2)构建的临床预测模型纳入样本量有限,且未对该模型进行外部验证。因此,该模型有待德谷门冬双胰岛素生物类似药上市后通过收集真实世界临床广泛使用的大样本数据进行外部验证,从而更准确地构建或优化模型。

3.4 结语

以HbA_{1c}、LAGE、BMI、HDL-C、合并用药数量、胰岛素类别、高脂血症为预测变量构建的AE预测列线图模型的预测性能良好。该模型的动态列线图可便捷、直观且较准确地预测使用德谷门冬双胰岛素治疗的T2DM患者AE的发生风险,有利于医护人员早期识别发生AE的高风险人群,并针对AE的救治和预防制订个体化的临床治疗策略。

参考文献

- [1] SUN H, SAEEDI P, KARURANGA S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country - level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2022, 183: 1 - 23.
- [2] 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.
- [3] 毕艳. 中国糖尿病慢性并发症的流行病学研究现状[J]. 中华糖尿病杂志, 2015, 7(8): 467 - 469.
- [4] 倪晓霞, 郑绍忠, 叶丽娟, 等. 2型糖尿病患者胰岛素类似物应用策略[J]. 中国药业, 2015, 24(5): 41 - 43.
- [5] 张世昌, 马萍, 马萌雪, 等. 急性心力衰竭患者住院期间

发生心血管不良事件风险预测模型的构建与验证[J]. 中国现代医学杂志, 2024, 34(1): 7 - 15.

- [6] LI XW, WANG YT, XU JC. Development of a machine learning - based risk prediction model for cerebral infarction and comparison with nomogram model [J]. Journal of Affective Disorders, 2022, 3(14): 341 - 348.
- [7] ASANO J, HIRAKAWA A, HAMADA C, et al. Use of cox's cure model to establish clinical determinants of long - term disease - free survival in neoadjuvant - chemotherapy - treated breast cancer patients without pathologic complete response [J]. International Journal of Breast Cancer, 2013, 2013: 354579.
- [8] 赖钦艺, 周洪仿, 周燕萍. 胰岛素强化治疗的2型糖尿病患者低血糖的危险因素分析及监控策略探讨[J]. 现代药物与临床, 2022, 45(8): 1640 - 1647.
- [9] 吕喆, 陈亦棋, 沈丽君, 等. 2型糖尿病患者糖尿病视网膜病变风险预测模型的建立和初步验证[J]. 中华眼底病杂志, 2017, 33(3): 257 - 261.
- [10] 谢晓冉, 徐蓉, 张静, 等. 糖尿病足风险预测模型的构建与验证[J]. 护理学杂志, 2022, 27(11): 9 - 14.
- [11] 蔡昕添, 张德莲, 洪静, 等. 中国人群2型糖尿病5年发病风险的列线图[J]. 海南医学院学报, 2020, 26(15): 1179 - 1184.
- [12] 何华, 杨晓洁, 吕霞飞, 等. 胰岛素抗体阳性和阴性的2型糖尿病患者血糖波动水平比较[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2012, 11(9): 645 - 648.
- [13] 李婷, 吕思清, 王梦君, 等. 德谷胰岛素治疗老年2型糖尿病对空腹血糖、体质量指数和血糖波动的影响[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(19): 2891 - 2892.
- [14] 李强, 胡依曼, 谢菲. 地特胰岛素与甘精胰岛素联合阿卡波糖对2型糖尿病患者的血糖波动影响比较[J]. 中国药业, 2022, 31(5): 100 - 102.
- [15] YUN JS, PARK YM, HAN K, et al. Association between BMI and risk of severe hypoglycaemia in type 2 diabetes [J]. Diabetes Metab, 2019, 45(1): 19 - 25.
- [16] 林丽, 王锡携, 王爱娇. 地特胰岛素与甘精胰岛素对2型糖尿病合并痛风患者血尿酸、胰岛素抵抗、IL-1 β 、TLR-4水平的影响[J]. 中南医学科学杂志, 2022, 50(5): 754 - 757.
- [17] 杨娟娟. 不同胰岛素治疗方案对初诊2型糖尿病患者胰岛 β 细胞功能及胰岛素抵抗的影响[J]. 华夏医学, 2020, 33(2): 65 - 68.
- [18] 陈诚, 何启胜, 李红宁, 等. 阿格列汀联合胰岛素对2型糖尿病患者糖脂代谢及胰岛素抵抗的影响[J]. 广西医科大学学报, 2021, 38(2): 376 - 380.
- [19] 中华医学会临床药学分会. 2型糖尿病合并慢性肾脏病患者多重用药安全中国专家共识[J]. 中国全科医学, 2022, 25(23): 2819 - 2835.
- [20] REMELLI F, CERESINI MG, TREVISA NC, et al. Prevalence and impact of polypharmacy in older patients with type 2 diabetes [J]. Aging Clin Exp Res, 2022, 34(9): 1969 - 1983.

(收稿日期: 2024 - 04 - 24; 修回日期: 2025 - 05 - 07)