

糖尿病患者低血糖感知受损的概念分析

梁臣¹, 李爱仙², 夏磊¹, 朱丽群³

摘要:目的 探讨糖尿病患者低血糖感知受损概念的定义及其内涵,为指导医护人员的临床实践以及相关研究提供参考。方法 检索中国知网、万方数据、Web of Science、PubMed、EMbase 等数据库中低血糖感知受损的相关文献,采用 Walker 和 Avant 概念分析模型进行低血糖感知受损的概念分析。结果 共纳入 35 篇文献,低血糖感知受损定义属性为接受胰岛素治疗的糖尿病患者、反复暴露于低血糖和感知低血糖能力减弱或消失;前置因素为一般人口学因素、低血糖史、严格的血糖控制以及焦虑恐惧等心理因素;后果为认知功能损害、心血管事件风险增加以及心理社会负担;评估工具有 Gold 分数法、Clarke 量表、Pedersen 问卷及低血糖意识问卷。结论 通过低血糖感知受损的概念分析,正确理解、预防、识别低血糖感知受损,有助于为今后低血糖感知受损相关研究提供参考。

关键词:糖尿病; 低血糖; 感知受损; 意识受损; 概念分析; 血糖控制; 定义属性

中图分类号:R473.5 **DOI:**10.3870/j.issn.1001-4152.2023.03.032

Impaired awareness of hypoglycemia: a conceptual analysis Liang Chen, Li Aixian, Xia Lei, Zhu Liqun. School of Nursing, Medical College, Jiangsu University, Zhenjiang 212013, China

Abstract: **Objective** To explore the concept of impaired hypoglycemic awareness in patients with diabetes mellitus and to provide theoretical basis for guiding clinical practice of medical staff and related research. **Methods** Publications related to impaired awareness of hypoglycemia were searched from CNKI, Wanfang Database, Web of Science, PubMed and EMbase, and Walker and Avant concept analysis method was used to analyze the concept of impaired awareness of hypoglycemia. **Results** A total of 35 publications were included. The defining attributes of impaired awareness of hypoglycemia were diabetic patients receiving insulin therapy, repeated exposure to hypoglycemia and decreased or vanishing awareness of hypoglycemia. The antecedents were general demographic factors, history of hypoglycemia, strict blood glucose control, anxiety and fear, etc. The outcomes were cognitive impairment, increased risk of cardiovascular events, and psychosocial burden. The concept was mainly assessed by the Gold Score, Clarke Scale, Pedersen Questionnaire and Hypoglycemia Awareness Questionnaire. **Conclusion** Concept analysis of impaired hypoglycemic awareness, enables correct understanding, prevention and cognition of the condition, which can provide reference for future research on impaired awareness of hypoglycemia.

Key words: diabetes; hypoglycemia; impaired perception; impaired awareness; concept analysis; blood glucose control; defining attribute

低血糖是糖尿病患者降糖治疗过程中最常见的不良反应。研究发现,接受胰岛素治疗的糖尿病低血糖患者中约 1/4 的患者因低血糖感知受损(Impaired Awareness of Hypoglycemia, IAH)无法及时感知低血糖发生,从而延误采取升糖措施的最佳时机,导致血糖水平进一步下降,致使患者发生严重低血糖^[1]。IAH 不仅影响低血糖患者的生命安全,而且影响正常的社会生活秩序,如许多发达国家将糖尿病患者低血糖感知能力的完整性作为申请驾照的前提条件,并且要求患者在过去一年内未发生过严重低血糖,否则将面临驾照吊销的风险^[2]。从 1994 年起,国外学者逐步开展了针对 1 型糖尿病患者 IAH 的研究^[3-5],近年来关于 2 型糖尿病的研究也陆续开展^[6-7]。目前国外研究对 IAH 概念定义侧重于不同角度,并未进行全面剖析,且国内多采用直接翻译的形式进行理解,

可能会造成对该概念缺乏系统全面的认知。基于此,本研究运用概念分析法对 IAH 的概念和内涵进行解析,有助于明确 IAH 的定义,促进该概念在护理研究和护理理论中的准确使用,为今后 IAH 相关理论和干预研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源 检索中国知网、万方数据、Web of Science、PubMed、EMbase 等数据库,搜集有关 IAH 的相关文献,中文检索词为“低血糖”AND“意识受损 OR 感知受损 OR 感知障碍 OR 察觉障碍”。英文检索词为“impaired hypoglycemic awareness”OR“impaired awareness of hypoglycemia”。检索时限为建库至 2022 年 4 月。纳入标准:涉及 IAH 的定义属性、前置因子、测量工具等内容的文献。排除标准:与 IAH 主题无关、重复发表、不可获取全文的文献。共检索文献 351 篇,经筛选后保留 35 篇,包含中文 3 篇和英文 32 篇。

1.2 分析方法 采用 Walker 和 Avant 概念分析模型^[8]对 IAH 的概念进行分析,该方法由 8 个步骤组成。①选定概念,IAH 受损;②明确分析目的,避免

作者单位:1. 江苏大学医学院护理系(江苏 镇江,212013);2. 江苏大学附属昆山医院;3. 江苏大学附属医院

梁臣:男,硕士在读,护师

通信作者:李爱仙,346397618@qq.com

收稿:2022-09-07;修回:2022-11-26

在护理理论和研究中对概念的不准确使用;③明确概念在文献中的应用;④明确定义属性;⑤构建范例;⑥构建临界或相反案例;⑦分析概念的前因后果;⑧讨论实证测评工具。

2 结果

2.1 IAH 概念的确定 国外学者于 1922 年首次发现低血糖可以毫无症状地发生于意识清醒、胰岛素治疗的患者^[9],此后逐步开始关注 IAH 的研究。1991 年 Gerich 等^[10]将无意识性低血糖(Hypoglycaemia Unawareness, HU)定义为不能识别自主预警症状或在神经性低血糖症发生前未能出现这些症状。随后,Gold 等^[11]认为很少有患者完全丧失低血糖的先兆预警症状,因此以 IAH 命名比无意识性低血糖更可取,并将 IAH 定义为使用胰岛素治疗的糖尿病患者感知低血糖发作的能力受损。2010 年 Graveling 等^[9]进一步阐释了 IAH 的概念,认为 IAH 是指 1 型或 2 型糖尿病患者经胰岛素治疗后感知低血糖症状、频率及强度的敏感性减弱或缺失,主要以中枢神经症状为主。2015 年 Cryer 等^[12]强调 IAH 是对复发性低血糖的习惯化过程的临床表现,表明 IAH 是一种患者持续存在的状况,而非某一次低血糖的发生。2021 年 Stantonyonge 等^[13]从生理学角度将 IAH 定义为当血糖水平低于 70 mg/dL 时,因葡萄糖反馈调节障碍和交感神经-肾上腺反应减弱而无法识别出低血糖症状的发生。但由于传统文化、表达方式的差别,impaired awareness of hypoglycemia 翻译为“低血糖察觉意识受损”“低血糖意识受损”“低血糖察觉意识障碍”等也较常见^[14-16]。目前我国词典中还没有对“低血糖感知受损”进行定义。综上所述,IAH 是指 1 型或 2 型糖尿病患者接受胰岛素治疗后,因低血糖反复发作致使交感神经兴奋减弱而引起的感知低血糖频率、强度和症状能力减弱甚至缺失的一种疾病状态。

2.2 IAH 的定义属性 确定哪些属性最常与“低血糖感知受损”相关联,可以更准确、更深刻地理解这一概念^[17]。根据回顾与 IAH 的相关文献,可以将其定义归纳为:①接受胰岛素治疗的糖尿病患者,低血糖风险的增加与胰岛素治疗时间长短有直接关系,是糖尿病患者实现严格血糖控制的主要限制因素^[18]。此外,较长的糖尿病持续时间与较低强度的自主神经症状相关,糖尿病病程时间越长,自主神经症状的强度越低,神经低血糖症状的发生率越高,进而使得患者难以识别低血糖^[19]。②反复暴露于低血糖^[20-21],IAH 源于对复发性低血糖的习惯化(一种特殊的适应性记忆形式),短时间内反复发作的低血糖降低了引起反调节反应所需的葡萄糖水平,从而产生与低血糖相关的症状,这种对反复低血糖的适应旨在诱导细胞对后续低血糖产生更大的耐受性,但实际上增加了未来低血糖的易感性,多次发生无症状低血糖患者极

有可能存在 IAH。③感知低血糖能力减弱或消失,IAH 患者由于葡萄糖反馈调节作用逐渐降低^[22],引起感知低血糖症状的能力也逐步下降,最终导致低血糖的发生,并增加了严重性低血糖的风险。

2.3 案例介绍

2.3.1 典型案例 根据 Plourde 等^[23]描述的经受 IAH 的患者经历,构建典型案例。1 例 32 岁男性,有 1 型糖尿病病史 22 年,因前一天晚上在家失去意识而就诊糖尿病门诊。他的妻子见证了事件的整个过程。她在几分钟内给患者肌内注射胰高血糖素,恢复知觉后,患者喝了一些橙汁,然后吃了一顿含有复杂碳水化合物的饭。昏迷时血糖未测,经胰高血糖素和橙汁初步治疗后血糖正常。平日里,他的糖尿病需要每餐注射 16 U 的速效胰岛素,睡前注射 30 U 的长效甘精胰岛素。患者表示,他平时对血糖控制较为严格,发生过几次低血糖,在过去一年里曾在一起交通事故中受伤,并且想不起事故的细节,医生考虑该患者血糖控制严格并且低血糖发生频率较高,因此推测该患者可能发生了 IAH。

2.3.2 相反案例 相反案例是指不符合该概念中任何定义属性且与概念相反,来自临床、文献或虚构的案例^[24]。孙女士,45 岁,2 型糖尿病病史 3 年,根据医生建议结合饮食、运动及口服降糖药物治疗,每周自测 2 次空腹血糖,平日血糖控制良好。某日,患者外出运动,突然出现头晕、出冷汗、心慌、心悸、手抖这些症状,患者怀疑可能发生了低血糖,于是立刻停止运动并口服了备用糖果,10 min 后症状得到缓解,随后孙女士前往社区医院就诊,自此之后,孙女士未再发生过低血糖事件。

2.4 前因及后果分析

2.4.1 前因 前置因素是一个概念形成所必须具备的前提条件。根据文献回顾可知,IAH 是糖尿病患者反复暴露于低血糖情境下产生的。因此其前因主要包括如下几点:①一般人口学因素。年龄是影响 IAH 发生的主要因素之一,与成年人相比,儿童由于对低血糖认知障碍以及其潜在的病理生理机制如交感神经肾上腺反应迟钝等,从而增加了 IAH 的患病率^[25]。Geddes 等^[26]研究表明,IAH 患者的年龄明显较大,可能与年龄较大患者身体功能下降,对低血糖症状敏感性降低有关。②低血糖史。研究发现,IAH 患者由于反复暴露于低血糖,使葡萄糖反馈调节、低血糖症状产生和认知障碍的血糖阈值被重置为较低的血糖水平^[27],进而导致反复性低血糖的恶性循环。③严格的血糖控制。研究发现,IAH 的存在与复杂的胰岛素方案有关^[28],可能是患者为避免高血糖,将血糖控制在相对较低水平,增加了反复性低血糖的风险,导致对低血糖症状的敏感性下降。④心理因素。研究表明,出现焦虑恐惧的糖尿病患者容易出现

IAH^[29-30],可能原因是焦虑恐惧可引起应激反应,促进肝糖原转化为葡萄糖以保证应激状态下的血糖水平,而糖尿病患者肝糖原储存能力低下,无法维持血糖平稳,进而使患者发生IAH的风险增加^[16]。

2.4.2 后果 研究显示,IAH会导致严重低血糖的风险增加3~6倍^[31],可能会造成一系列不良后果,主要有以下几种:①认知功能损害^[32]。包括大脑活动和表现放缓、感知混乱、非理性行为和嗜睡,以及昏迷和癫痫发作。此外,有研究表明,在大脑仍处于发育阶段的儿童反复出现严重的低血糖,可能会导致青少年认知功能测试表现的轻微损害^[33]。②心血管影响^[34]。低血糖发作的心血管影响主要包括应激反应(心动过速,动脉脉压增宽)和心律失常。数据表明,严重低血糖与随后发生心血管事件(包括死亡)风险的增加显著相关^[35]。③心理社会影响^[36]。发生低血糖的患者常伴有不同程度的低血糖恐惧和心理负担,影响患者的自我管理水平,进一步增加低血糖风险。此外,其社会影响可能包括失去驾驶特权、就业受限等,严重影响患者的生活质量。

2.5 IAH的实证测评工具

2.5.1 Clarke量表 该量表最初由Clarke等^[37]用于对糖尿病患者感知低血糖状况的评估,后逐渐发展成为识别IAH的评估工具,共包含8项有关低血糖发作及感知的问题,记录了低血糖暴露情况和对症状产生的血糖阈值的主观估计。其中第5、6两题共计0分或1分,其余问题得分为0分或1分,量表总分为0~7分,评分 ≥ 4 分表明患者存在IAH,该量表在国外应用广泛,但仍具有一定的局限性,比如对严重低血糖的定义不是美国糖尿病协会低血糖工作组^[38]的定义。

2.5.2 Gold分数法 又称Gold's法,由Gold等^[11]于1994年提出,是目前IAH最常用的评估方法。该法通过询问患者低血糖何时发生来判断患者是否存在IAH,1分代表可以感知到低血糖何时发生,2~3分表示不能明确界定,7分表示患者无法感知低血糖的发生,得分 ≥ 4 分表示患者存在IAH,该问卷虽然能识别IAH,但无法对IAH做进一步的详细描述。

2.5.3 Pedersen问卷 该问卷由Pedersen-Bjergaard等^[39]于2001年编制,通过询问患者发生低血糖时是否能够感觉到,可识别出糖尿病患者IAH严重程度,要求从“总是”“通常”“有时”或“从不”中选择一个答案,回答“总是”的患者被认为是低血糖意识完整;所有其他回答都被归类为具有IAH。该法评估简易,建议结合Gold分数法与Clarke量表共同使用^[40]。

2.5.4 低血糖感知问卷(HypoA-Q) 由Speight等^[41]编制,用于1型糖尿病患者IAH的评估,共33个条目,涵盖了关于患者清醒或睡眠时对低血糖的感知以及对不同低血糖频率、严重程度和影响(医疗保

健利用)的反应,并通过心理测量分析确定了感知受损、症状水平和症状频率的3个子量表。各量表均具有良好的信效度,可更明确地诊断IAH,并对具有严重低血糖和夜间低血糖事件风险的问题性低血糖患者进行全面诊断。但该问卷缺乏明确的阈值参考,并且对其他人群(如其他文化背景、胰岛素治疗的2型糖尿病)中使用的信效度还有待进一步验证。

3 小结与展望

本研究以Walker和Avant的概念分析法为基础,对IAH概念做了进一步的总结概括,确定其定义属性为接受胰岛素治疗的糖尿病患者、反复暴露于低血糖和感知低血糖能力减弱或消失,其前置因素为一般人口学因素、低血糖史、严格的血糖控制以及焦虑恐惧等心理因素,后果为认知功能损害、心血管事件风险增加以及心理社会负担。目前国外对于IAH的研究日趋成熟,而国内有关研究仍具有一定的局限性。第一,国内所用IAH患者的测量工具均为国外学者开发,所针对的研究群体及文化背景与我国尚有差异,其适应性有待进一步研究。第二,我国对IAH的护理及干预研究较少,低血糖史、过于严格的血糖控制以及负性心理是IAH可控的前置因素,可以此为依据制订IAH患者治疗护理的干预措施并进行实证研究。第三,IAH保护及风险因素还未完全明确,有必要进一步研究其保护及风险因素并明确二者之间的关系。此外,概念分析是一个不断发展的过程,受纳入文献数量和质量的影响,本研究关于IAH概念的分析仅代表当前的研究现状,当能够获得更多有关IAH的知识和研究结论时,概念仍需要进一步完善。IAH作为一种高危疾病状态,给患者和家庭带来一定的危机和压力。明晰这一概念有利于为国内今后相关研究打下理论基础,如构建基于中国文化背景的低血糖感知受损的测量工具等,从而及时识别高危人群,帮助更多的IAH患者减轻疾病负担,提高生命质量。

参考文献:

- [1] Choudhary P, Geddes J, Freeman J V, et al. Frequency of biochemical hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes with and without impaired awareness of hypoglycaemia; no identifiable differences using continuous glucose monitoring[J]. *Diabet Med*, 2010, 27(6): 666-672.
- [2] Feher M D, Langerman H, Evans M. Hypoglycemia, diabetes therapies and driving categories in type 2 diabetes[J]. *Curr Med Res Opin*, 2016, 32(6): 1005-1012.
- [3] MacLeod K M, Gold A E, Ebmeier K P, et al. The effects of acute hypoglycemia on relative cerebral blood flow distribution in patients with type I (insulin-dependent) diabetes and impaired hypoglycemia awareness[J]. *Metabolism*, 1996, 45(8): 974-980.
- [4] Zammitt N N, Warren R E, Deary I J, et al. Delayed recovery of cognitive function following hypoglycemia in

- adults with type 1 diabetes;effect of impaired awareness of hypoglycemia[J]. *Diabetes*,2008,57(3):732-736.
- [5] Nwokolo M, Amiel S A, O' Daly O, et al. Impaired awareness of hypoglycemia disrupts blood flow to brain regions involved in arousal and decision making in type 1 diabetes[J]. *Diabetes Care*,2019,42(11):2127-2135.
- [6] Berlin I, Sachon C I, Grimaldi A. Identification of factors associated with impaired hypoglycaemia awareness in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Metab*,2005,31(3 Pt 1):246-251.
- [7] Gomez-Peralta F, Fornos Pérez J A, Molinero A, et al. Adherence to antidiabetic treatment and impaired hypoglycemia awareness in type 2 diabetes mellitus assessed in Spanish community pharmacies: the ADHIFAC study [J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*,2021,9(2):e002148.
- [8] Walker L O, Avant K C. Strategies for theory construction in nursing[M]. 6th ed. New York: Pearson, 2019: 165-184.
- [9] Graveling A J, Frier B M. Impaired awareness of hypoglycaemia; a review[J]. *Diabetes Metab*,2010,36(Suppl 3):S64-S74.
- [10] Gerich J E, Mokan M, Veneman T, et al. Hypoglycemia unawareness[J]. *Endocr Rev*,1991,12(4):356-371.
- [11] Gold A E, MacLeod K M, Frier B M. Frequency of severe hypoglycemia in patients with type I diabetes with impaired awareness of hypoglycemia[J]. *Diabetes Care*, 1994,17(7):697-703.
- [12] Cryer P E. Hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes: maladaptive, adaptive, or both? [J]. *Diabetes*, 2015,64(7):2322-2323.
- [13] Stanton Yonge N, Sampedro F, Méndez J, et al. Structural gray and white matter differences in patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycemia [J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2021,106(2):450-458.
- [14] 王敏,罗彩凤,沈支佳,等. 低血糖察觉意识受损相关研究的文献计量学分析[J]. *实用临床医药杂志*,2021,25(16):70-75.
- [15] 张晓庆,孔利萍,詹利雅. 糖尿病患者低血糖感知受损的研究进展[J]. *护理与康复*,2019,18(11):35-38.
- [16] 邹婷婷,王丽双,刘美嵘,等. 2 型糖尿病患者低血糖恐惧对察觉意识障碍和低血糖影响的研究[J]. *中国实用护理杂志*,2018,34(30):2338-2341.
- [17] 李晴歌,胡嘉乐,郑窑文,等. 概念分析方法及在护理研究中的应用[J]. *护理学杂志*,2018,33(4):100-102.
- [18] Schopman J E, Geddes J, Frier B M. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia and frequency of hypoglycaemia in insulin-treated type 2 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*,2010,87(1):64-68.
- [19] Olsen S E, Asvold B O, Frier B M, et al. Hypoglycaemia symptoms and impaired awareness of hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes; the association with diabetes duration[J]. *Diabet Med*,2014,31(10):1210-1217.
- [20] McNeilly A D, McCrimmon R J. Impaired hypoglycaemia awareness in type 1 diabetes: lessons from the lab[J]. *Diabetologia*,2018,61(4):743-750.
- [21] Zekarias K, Kumar A, Moheet A, et al. Real life evidence that impaired awareness of hypoglycemia persists for years in patients with type 1 diabetes[J]. *J Diabetes Complications*,2018,32(12):1097-1099.
- [22] Long C, Dungan K. Hypoglycemia awareness and burden among hospitalized patients at high risk for hypoglycemia [J]. *J Diabetes Complications*, 2020, 34 (4): 107521.
- [23] Plourde G, Klein A V, Dent R. Impaired awareness of hypoglycemia in a man with type 1 diabetes[J]. *CMAJ*, 2014,186(10):770-771.
- [24] Walker L O, Avant K C. Strategies for theory construction in nursing[M]. 5th ed. New Jersey: Prentice-Hall, 2011:157-179.
- [25] Graveling A J, Noyes K J, Allerhand M H, et al. Prevalence of impaired awareness of hypoglycemia and identification of predictive symptoms in children and adolescents with type 1 diabetes[J]. *Pediatr Diabetes*,2014,15(3):206-213.
- [26] Geddes J, Schopman J E, Zammitt N N, et al. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes[J]. *Diabet Med*,2008,25(4):501-504.
- [27] Cryer P E. Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure and its component syndromes in diabetes [J]. *Diabetes*,2005,54(12):3592-3601.
- [28] van Meijel L A, de Vegt F, Abbink E J, et al. High prevalence of impaired awareness of hypoglycemia and severe hypoglycemia among people with insulin-treated type 2 diabetes: the Dutch Diabetes Pearl Cohort [J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*,2020,8(1):e000935.
- [29] Hatle H, Bjørgeas M R, Rø T B, et al. Fear of hypoglycaemia and its relation to hypoglycaemia awareness and symptom intensity in type 1 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*,2018,137:213-220.
- [30] Hepburn D A, Deary I J, MacLeod K M, et al. Structural equation modeling of symptoms, awareness and fear of hypoglycemia, and personality in patients with insulin-treated diabetes [J]. *Diabetes Care*, 1994, 17 (11): 1273-1280.
- [31] Hering B J, Clarke W R, Bridges N D, et al. Phase 3 trial of transplantation of human islets in type 1 diabetes complicated by severe hypoglycemia[J]. *Diabetes Care*,2016,39(7):1230-1240.
- [32] Amiel S A. The consequences of hypoglycaemia[J]. *Diabetologia*,2021,64(5):963-970.
- [33] He J, Ryder A G, 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.
- [34] Chow E, Bernjak A, Williams S, et al. Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk [J]. *Diabetes*, 2014, 63