

LEE'S PHARM.

李氏大藥廠

Department of medicine and information

医学及信息部

医学信息速递

Medical Information Express



传递最有价值的医学信息

接受持续肾脏替代治疗的儿童患者高血氨管理共识

Consensus guidelines for management of hyperammonaemia in paediatric patients receiving continuous kidney replacement therapy

医学及信息部 信息事务组

2020-05-14

目录

CONTENTS

01

指南简介

- 指南概述
- 内容提要

02

指南重点内容摘录

- 高氨血症的定义
- 高氨血症发病原因
- 高氨血症临床表现
- 高氨血症的药物治疗

03

小结



01

指南简介



Consensus guidelines for management of hyperammonaemia in paediatric patients receiving continuous kidney replacement therapy

接受持续肾脏替代治疗的儿童患者高血氨管理 共识指南

- ✓ 作者：Rupesh Raina, Jirair K. Bedoyan, et al
- ✓ 出版时间：2020年4月8号
- ✓ 杂志：Nature Reviews Nephrology
- ✓ 影响因子：14.101
- ✓ 内容：肾脏替代治疗的儿童患者高血氨管理



Abstract | Hyperammonaemia in children can lead to grave consequences in the form of cerebral oedema, severe neurological impairment and even death. In infants and children, common causes of hyperammonaemia include urea cycle disorders or organic acidaemias. Few studies have assessed the role of extracorporeal therapies in the management of hyperammonaemia in neonates and children. Moreover, consensus guidelines are lacking for the use of non-kidney replacement therapy (NKRT) and kidney replacement therapies (KRTs, including peritoneal dialysis, continuous KRT, haemodialysis and hybrid therapy) to manage hyperammonaemia in neonates and children. Prompt treatment with KRT and/or NKRT, the choice of which depends on the ammonia concentrations and presenting symptoms of the patient, is crucial. This expert Consensus Statement presents recommendations for the management of hyperammonaemia requiring KRT in paediatric populations. Additional studies are required to strengthen these recommendations.

摘要

儿童高血氨可导致严重的后果，表现为脑水肿、严重神经功能损害甚至死亡。对于婴儿和儿童，导致高血氨最常见的原因包括尿素循环障碍和有机酸血症。鉴于评估体外治疗在新生儿和儿童高氨血症管理中的作用的研究比较少。此外，缺少使用非肾脏替代疗法（NKRT）和肾脏替代疗法（KRTs，包括腹膜透析，连续性KRT，血液透析和混合疗法）治疗新生儿和儿童高氨血症的共识指南。KRT和/或NKRT的及时治疗至关重要，其选择取决于氨浓度和患者的症状。本专家共识主要针对接受持续肾脏替代治疗的儿童高血氨的管理提供指导建议。



02

指南重点内容摘录



- 内容 -

01

高氨血症简介

02

高氨血症发病原因

尿素循环障碍与有机酸血症会导致高氨血症

03

高氨血症临床表现

脑水肿、严重神经功能损害甚至死亡

04

高氨血症的药物治疗



定义

✓ 高氨血症 (hyperammonemia) 是以血氨水平异常升高, 中枢神经系统功能障碍和脑水肿为主要表现的临床综合征。主要是由于尿素循环障碍引起血浆氨异常堆积而导致的疾病。

诊断标准

- ✓ 新生儿 $> 100 \mu\text{mol/l}$ ($170 \mu\text{g/dl}$)
- ✓ 足月儿、儿童和青少年 $\geq 50 \mu\text{mol/l}$ ($85 \mu\text{g/dl}$)



- 内容 -

01

高氨血症简介

02

高氨血症发病原因

尿素循环障碍与有机酸血症会导致高氨血症

03

高氨血症临床表现

脑水肿、严重神经功能损害甚至死亡

04

高氨血症的药物治疗



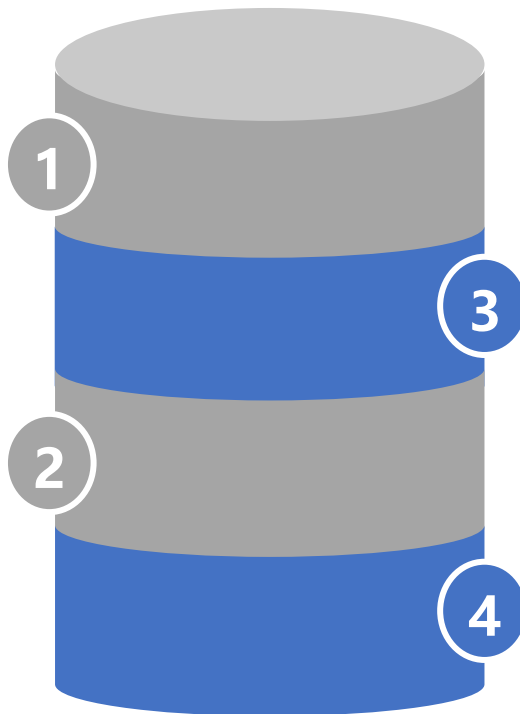
新生儿和婴幼儿高氨血症通常是由先天性代谢缺陷引起的，引起高氨血症的的病因主要有以下4种：

先天性代谢疾病——尿素循环障碍

- ✓ 是儿童高氨血症最常见的遗传学病因，尿素循环相关的6种主要酶（氨基甲酰磷酸合成酶 I、鸟氨酸氨甲酰转移酶、精氨酸琥珀酸合成酶、精氨酸代琥珀酸裂解酶、精氨酸酶-1、(N-乙酰谷氨酸合成酶)）任何一个缺陷，均会导致高氨血症；
- ✓ 尿素循环障碍新生儿发病率约为1/3.5万，其中鸟氨酸氨甲酰转移酶(OTC)缺乏症最常见，新生儿发病率为1/5.65万。

其他先天性代谢疾病

- ✓ 如甲基丙二酸血症、丙酸血症、异戊酸血症和多种羧化酶缺乏症等



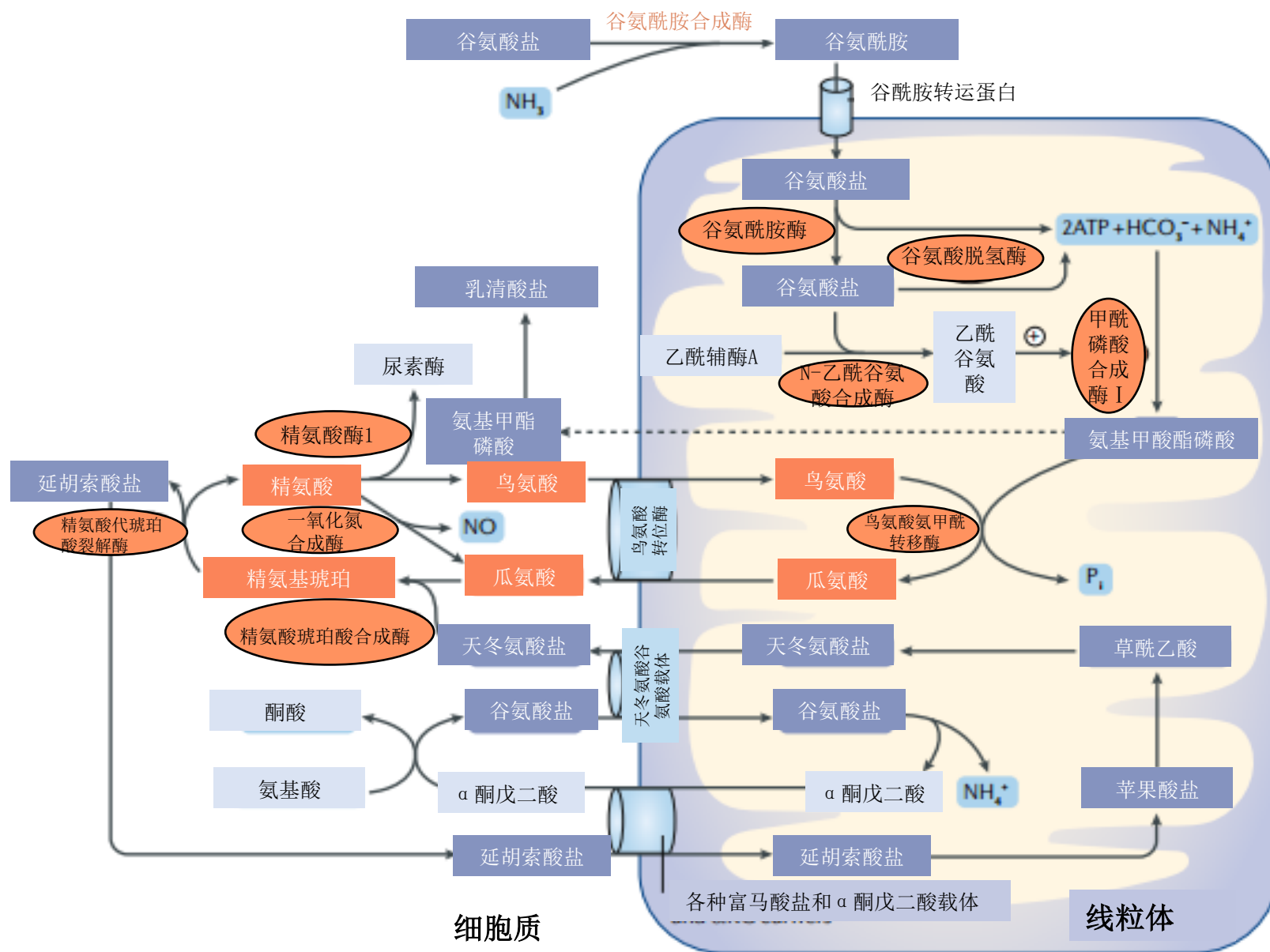
肝肾损伤

- ✓ 患有肝病或急性肾损伤的儿童患者也会因代谢或尿素排泄功能受损而易发生高氨血症

某些药物

- ✓ 丙戊酸可导致高氨血症

尿素循环功能障碍导致血液中氨的毒性堆积



- 内容 -

01

高氨血症简介

02

高氨血症发病原因

尿素循环障碍与有机酸血症会导致高氨血症

03

高氨血症临床表现

脑水肿、严重神经功能损害甚至死亡

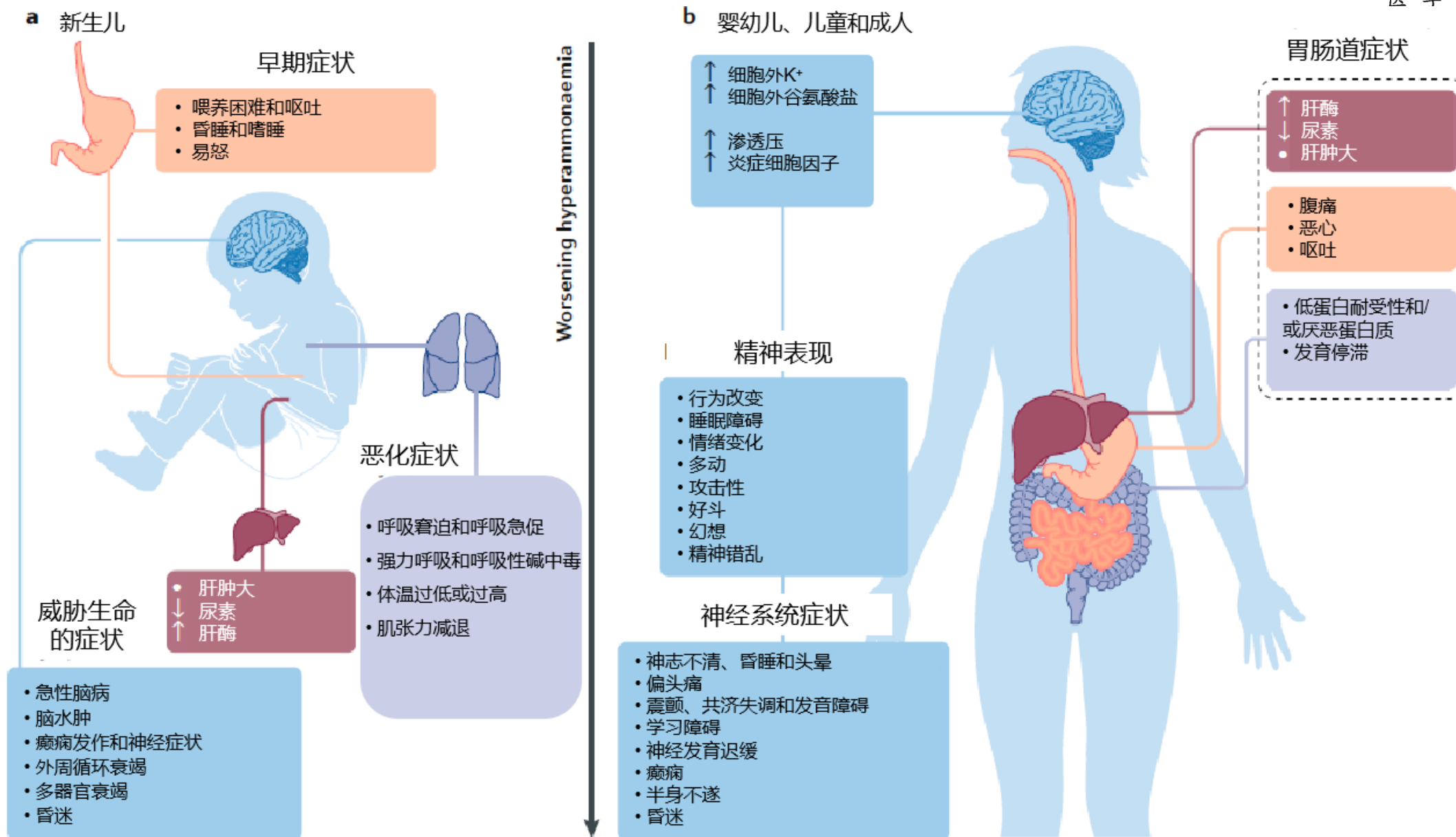
04

高氨血症的药物治疗



高氨血症会导致脑水肿、严重神经功能损害甚至死亡

高氨血症临床表现



- 内容 -

01

高氨血症简介

02

高氨血症发病原因

尿素循环障碍与有机酸血症会导致高氨血症

03

高氨血症临床表现

脑水肿、严重神经功能损害甚至死亡

04

高氨血症的药物治疗



Box 1 | Medical management of hyperammonaemia³⁰

Stop protein intake.

- i.v. glucose: infusion rate 8–10 mg/kg/min
- i.v. lipids: 0.5 g/kg daily, up to 3 g/kg daily
- Caloric intake: ≥ 100 kcal/kg daily
- i.v. sodium benzoate: maximum 12 g daily (high-dose benzoate can be toxic and lethal within 1 h) given over 90 min as bolus then as maintenance over 24 h:
 - weight < 20 kg, 250 mg/kg
 - weight > 20 kg, 5.5 g/m²
- i.v. sodium phenylacetate, given over 90 min as bolus then as maintenance over 24 h:
 - weight < 20 kg, 250 mg/kg
 - weight > 20 kg, 5.5 g/m²
- i.v. sodium benzoate and sodium phenylacetate, given over 90–120 min as bolus then as maintenance over 24 h:
 - weight < 20 kg, 250 mg/kg
 - weight > 20 kg, 5.5 g/m²
- i.v. L-arginine hydrochloride, given over 90 min as bolus then as maintenance over 24 h:
 - weight < 20 kg; 200 mg/kg in patients with OTC and CPS deficiencies, 600 mg/kg in patients with ASS and ASL deficiencies
 - weight > 20 kg; 4 g/m² in patients with OTC and CPS deficiencies, 12 g/m² in patients with ASS and ASL deficiencies
- i.v. L-carnitine: 50 mg/kg loading dose given over 90 min, then 100–300 mg/kg daily (not needed in patients with UCDs but needed in patients with organic acidaemias)
- Vitamins (B₁₂ 1 mg, biotin 5–15 mg)
- Oral phenylbutyrate (after UCD diagnosis)

ASL, argininosuccinate lyase; ASS, argininosuccinate synthase; CPS, carbamoyl phosphate synthase I; i.v., intravenous; OTC, ornithine transcarbamylase; UCD, urea cycle disorder.

BOX 1. 高氨血症的药物治

停止蛋白质摄入

- 静脉注射葡萄糖: 输液速度 8-10 mg/kg/min
- 静脉注射脂质: 每天 0.5 g/kg, 每天最多 3 g/kg
- 热量摄入: 每日 ≥ 100 kcal/kg
- 静脉注射**苯甲酸钠**: 每日最多 12g (高剂量苯甲酸钠可在 1 小时内中毒致死), 给药 90 min 以上, 然后维持 24 h 以上:
 - 体重 < 20 kg, 250 mg /kg
 - 体重 > 20 kg, 5.5 g/m²
- 静脉注射**苯乙酸钠**, 给药 90 min 以上, 然后维持 24 以上:
 - 体重 < 20 kg, 250 mg /kg
 - 体重 > 20 kg, 5.5 g/m²
- 静脉注射**苯甲酸钠和苯乙酸钠**, 给药 90-120 min, 然后维持 24 h 以上:
 - 体重 < 20 kg, 250 mg /kg
 - 体重 > 20 kg, 5.5 g/m²
- 静脉注射**L-精氨酸盐酸盐**, 给药 90 min 以上, 然后维持 24 小时 h 以上:
 - 体重 < 20 kg; 鸟氨酸氨甲酰转移酶和氨基甲酰磷酸合成酶缺乏症患者 200 mg/kg, 精氨酸琥珀酸合成酶、精氨酸代琥珀酸裂解酶缺乏症患者 600 mg/kg
 - 体重 > 20 kg; 鸟氨酸氨甲酰转移酶和氨基甲酰磷酸合成酶缺乏症患者 4 g/m², 精氨酸代琥珀酸裂解酶缺乏症患者 12 g/m²
- 静脉注射**左卡尼汀**: 50 mg/kg, 给药 90 min 以上, 然后每天 100-300 mg/kg 左卡尼汀 (尿素循环障碍患者不需要, 但有机酸血症患者需要)
- 维生素 (B12 1mg, 生物素 5-15mg)
- 口服**苯基丁酸盐** (诊断为尿素循环障碍后)



Box 2 | Recommendations from the consensus panel for NKRT management

- Consensus recommendation 1: immediately conduct further investigations, without delaying treatment, when elevated ammonia levels are detected (evidence level 4D)
- Consensus recommendation 2: discontinue all oral feeds and provide adequate calories (≥ 100 kcal/kg daily) as intravenous glucose and lipids (evidence level 4B)
- Consensus recommendation 3: maintain a glucose infusion rate of 8–10 mg/kg/min and provide lipids (0.5 g/kg daily, up to 3 g/kg daily) (evidence level 4B)
- Consensus recommendation 4: gradually reintroduce protein (by 0.25 g/kg daily, up to 1.5 g/kg daily) within 48 h (evidence level 4C); if stabilization of serum ammonia levels takes longer than 48 h and protein is not supplied, protein catabolism will drive further ammonia production
- Consensus recommendation 5: use nitrogen-scavenging agents (such as sodium benzoate and sodium phenylacetate) and urea cycle intermediates (such as L-arginine and L-citrulline) at the recommended dosage (evidence level 4C)
 - Intravenous sodium benzoate (maximum dose 12 g daily; high-dose benzoate can be toxic and lethal within 1 h): body weight < 20 kg, 250 mg/kg; body weight > 20 kg, 5.5 g/m²; given over 90 min as bolus then as maintenance over 24 h
 - Intravenous sodium phenylacetate: body weight < 20 kg, 250 mg/kg; body weight > 20 kg, 5.5 g/m²; given over 90 min as bolus then as maintenance over 24 h
 - Intravenous sodium benzoate and sodium phenylacetate: body weight < 20 kg, 250 mg/kg; body weight > 20 kg, 5.5 g/m²; given over 90–120 min as bolus then as maintenance over 24 h
 - Intravenous L-arginine hydrochloride: body weight < 20 kg, 200 mg/kg for OTC and CPS deficiencies and 600 mg/kg for ASS and ASL deficiencies; weight > 20 kg, 4 g/m² for OTC and CPS deficiencies and 12 g/m² for ASS and ASL deficiencies; given over 90 min as bolus then as maintenance over 24 h
 - Intravenous L-carnitine: 50 mg/kg loading dose given over 90 min, then 100–300 mg/kg daily (not needed for UCD but needed for organic aciduria)

ASL, argininosuccinate lyase; ASS, argininosuccinate synthase; CPS, carbamoyl phosphate synthase I; NKRT, non-kidney replacement therapy; OTC, ornithine transcarbamylase; UCD, urea cycle disorder.

BOX 2. 共识小组关于非肾脏替代治疗管理的建议

- 共识建议1: 当检测到氨水平升高时, 立即进行进一步的检测, 避免延误治疗(证据级别4D)
- 共识建议2: 停止所有进食, 静脉注射葡萄糖和脂质提供足够的热量(每日 ≥ 100 kcal/kg)(证据级4B)
- 共识建议3: 维持8-10 mg/kg/min的葡萄糖输注速度, 并给予脂质(每天0.5 g/kg, 最多3 g/kg)(证据级别4B)
- 共识建议4: 在48 h内逐渐重新摄入蛋白质(每天0.25 g/kg, 最多1.5 g/kg)(证据级别4C);如果稳定血清氨水平稳定时间超过48 h, 且未提供蛋白质, 则蛋白质分解代谢将进一步促进氨的产生
- 共识建议5: 使用推荐剂量的氮清除剂(如苯甲酸钠和苯乙酸钠)和尿素循环中间体(如L-精氨酸和L-瓜氨酸)(证据级别4c)
 - 静脉注射**苯甲酸钠**(最大剂量每日12g;高剂量苯甲酸盐1小时内即可中毒致死): 体重 < 20 kg, 250mg /kg;体重 > 20 kg, 5.5 g/m²;给药90 min以上, 然后维持24 h以上
 - 静脉注射**苯乙酸钠**: 体重 < 20 kg, 250mg /kg;体重 > 20 kg, 5.5 g/m²;给药90 min以上, 然后维持24 h以上
 - 静脉注射**苯甲酸钠和苯乙酸钠**: 体重 < 20 kg, 250mg /kg;体重 > 20 kg, 5.5 g/m²;给予90-120 min, 然后维持24 h以上
 - 静脉注射**L-精氨酸盐酸盐**: 体重 < 20 kg, 鸟氨酸氨甲酰转移酶和氨基甲酰磷酸合成酶缺乏症200 mg/kg, 精氨酸琥珀酸合成酶、精氨酸代琥珀酸裂解酶缺乏症患者600 mg/kg;体重 > 20 kg, 鸟氨酸氨甲酰转移酶和氨基甲酰磷酸合成酶缺乏症4 g/m², 精氨酸琥珀酸合成酶、精氨酸代琥珀酸裂解酶缺乏症12 g/m²;给药90 min以上, 然后维持24 h以上
 - 静脉注射**左卡尼汀**: 50 mg/kg, 给药90 min以上, 每日100-300 mg/kg (尿素循环障碍患者不需要, 有机酸血症患者需要)



- ✓ 鉴于几乎所有幸存者的发育障碍都与高氨血症发作的次数、严重程度和持续时间相关，因此任何年龄的有临床症状的小儿患者都必须高度怀疑患有高氨血症；
- ✓ 非肾脏替代疗法（NKRT）和肾脏替代疗法（KRT）的及时治疗至关重要，其选择取决于氨浓度和患者的症状。
- ✓ 专家组推荐用于高氨血症管理的治疗药物包括：苯甲酸钠、苯乙酸钠、L-精氨酸盐酸盐、左卡尼汀、苯基丁酸盐。



谢谢关注！

thanks for your attention.

