

doi:10.12372/jcp.2023.22e1736

· 论 著 ·

新生儿高氨血症多中心现状调查及临床分析

深圳新生儿数据协作网

摘要： **目的** 通过回顾性多中心现状调查，了解新生儿高氨血症的发病率、病因分类、临床特征及预后情况。**方法** 以2017年1月—2022年11月28家参与单位分娩并入住新生儿科治疗的血氨 $>100 \mu\text{mol/L}$ 的新生儿作为研究对象，用描述性研究方法对确诊高氨血症新生儿的发病率、病因分类、临床特征、基因表型及预后随访等情况进行分析总结。**结果** 观察期间28家单位总分娩量708 421例，73例符合新生儿高氨血症诊断标准，其中男44例、女29例。病因分类中先天遗传性高氨血症32.88% (24例)，暂时性高氨血症15.07% (11例)，继发性高氨血症16.44% (12例)，另有26例原因不明(35.61%)。主要临床表现有反应差、气促、喂养困难、抽搐、意识障碍等。主要异常实验室检查为代谢性酸中毒、血乳酸增高、低血糖、电解质紊乱，血氨基酸和/或尿氨基酸异常，13例进行了基因检查的患儿中11例发现异常。治疗上除常规对症支持治疗外，主要采用了精氨酸排氨(21例)、补充肉碱(8例)、血液净化(9例)以及腹膜透析(3例)。预后方面，24例先天遗传性高氨血症患儿死亡10例，放弃治疗6例，好转出院8例；12例继发性高氨血症患儿死亡1例，放弃治疗3例，预后不详1例，治愈出院7例；11例暂时性高氨血症患儿均治愈或好转出院；而26例不明原因高氨血症病例死亡17例，放弃治疗4例，预后不详3例，好转出院2例。**结论** 新生儿高氨血症发病率不高，但病情进展快，病死率高，尤其是先天性遗传高氨血症和不明原因高氨血症病例。提高临床医师对该病的认识，尽量做到早诊断，早治疗，可减少死亡及严重并发症。加强产前咨询，建立新生儿高氨血症筛查体系和新生儿高氨血症注册登记系统，具有积极的临床意义。

关键词： 高氨血症； 先天性遗传代谢性疾病； 新生儿

A multicenter survey and clinical analysis of neonatal hyperammonemia Shenzhen Neonatal Data Network.

Abstract: **Objective** To investigate the incidence, etiological classification, clinical features and prognosis of neonatal hyperammonemia through a retrospective multi-center status survey. **Methods** Neonatal patients with blood ammonia levels more than $100 \mu\text{mol/L}$ who were treated in 28 participating units between January 2017 and November 2022 made up the study population. The incidence, etiological classification, clinical traits, genetic phenotype, and prognostic follow-up of neonates with confirmed hyperammonemia were analyzed using descriptive study methodologies. **Results** During the observation period, the total number of deliveries in 28 units was 708421, and 73 newborns met the diagnostic criteria of neonatal hyperammonemia, including 44 boys and 29 girls. The etiological classification included congenital hyperammonemia (24 cases, 32.88%), transient hyperammonemia (11 cases, 15.07%), secondary hyperammonemia (12 cases, 16.44%), and unexplained hyperammonemia (26 cases, 35.61%). The main clinical manifestations were poor response, shortness of breath, feeding difficulties, convulsions and impaired consciousness. The main abnormal laboratory tests were metabolic acidosis, increased blood lactate, hypoglycemia, electrolyte disorders, abnormal blood and/or urine amino acids. Genetic tests were performed in 13 patients, and abnormalities were found in 11 of them. In addition to conventional symptomatic supportive treatment, arginine intravenous drip (21 cases), carnitine supplementation (8 cases), blood purification (9 cases) and peritoneal dialysis (3 cases) were mainly used. The prognosis for the 24 cases of congenital hereditary hyperammonemia was 10 deaths, 6 treatment discontinuations, and 8 discharges.

基金项目：深圳市科技计划项目(No. JCYJ20220530152414031)

通信作者：吴本清，杨传忠，冯晋兴，陈诚，余章斌 电子信箱：wubenqing783@126.com, yangczgd@163.com, szfjx2013@hotmail.com, 2596633843@qq.com, yuzhangbin@126.com



Among the 12 children with secondary hyperammonemia, 1 died, 3 gave up treatment, 1 had an unknown prognosis, and 7 were cured and discharged from hospital. All 11 cases of temporary hyperammonemia were cured or improved and discharged from hospital. Among 26 cases of unknown hyperammonemia, 17 died, 4 gave up treatment, 3 had unknown prognosis, and 2 were discharged from hospital after improvement. **Conclusions** Neonatal hyperammonemia is uncommon, but it progresses swiftly and has a high risk of mortality, particularly in cases of congenital genetic hyperammonemia and unexplained hyperammonemia. Raising doctors' awareness of the condition and promoting early detection and treatment can reduce mortality and serious consequences. Moreover, setting up screening and registration procedures for newborn hyperammonemia as well as improving prenatal consultation are helpful for clinical outcomes.

Key words: hyperammonemia; congenital inherited metabolic diseases; neonate

氨是氨基酸的分解代谢产物,其对星形胶质细胞有毒性作用,因此也是一种神经毒性物质,血氨过高可造成严重的神经损伤^[1]。新生儿高氨血症是指发生于新生儿期以血氨的异常积累、中枢神经系统功能障碍为主要表现的临床综合征^[2]。该病临床缺乏特异性,严重程度与血氨水平和持续时间以及大脑成熟度有关。由于新生儿各脏器发育不成熟,高氨血症时病情更重,发展更为迅速,病死率高。目前有大量关于此病病理生理、诊疗进展及新发个案的研究报道,尚未见新生儿高氨血症大样本流行病学调查。深圳新生儿数据协作网(SCGND)由深圳市人民医院新生儿科牵头于2022年底成立,目前有28家协作单位参加,包括3家三甲妇幼保健院和4家三级妇幼保健院,1家三甲儿童医院和20家综合医院(其中15家三甲医院、3家三级医院、2家二甲医院),目的是推进建立深圳新生儿重症监护室目标人群标准化数据库,并开展高质量的合作性临床研究。深圳新生儿数据协作网组织各参与单位收集2017年1月至2022年11月收治的新生儿高氨血症病例的临床资料,进行分析总结,以了解其发病率、病因分类、临床特征、基因缺陷及预后情况。

1 对象与方法

1.1 研究对象

以2017年1月至2022年11月28家参与单位新生儿科住院的血氨水平 $>100\ \mu\text{mol/L}$ ($170\ \mu\text{g/dL}$)^[3-4](住院期间最高血氨水平为准)的新生儿为研究对象,收集其临床资料进行分析。本研究为回顾性观察性研究,已通过深圳市宝安区妇幼保健院伦理委员会审批(No.2LLSC-2022-04-01-04-KS)。

1.2 高氨血症的定义、标准和病因分类

高氨血症为一种以血清氨水平升高导致的临床综合征,表现为肌张力减退、癫痫发作、呕吐和其他神经系统异常变化等。目前认为高氨血症诊断标准为在新生儿中血氨 $>100\ \mu\text{mol/L}$ ($170\ \mu\text{g/dL}$)^[2,4]。按照病因学新生儿高氨血症可分3类:①新生儿先天遗传性高氨血症,其病因复杂,以尿素循环障碍多见,一些氨基酸代谢病、有机酸尿症、脂肪酸 β 氧化障碍及线粒体病亦可合并高氨血症;②新生儿暂时性高氨血症(THAN),是一种病因不明可能为非遗传性的高氨血症疾病,多出现于胎龄较大早产儿,经积极治疗多数患儿神经系统预后良好;③新生儿继发性血氨增高,多见于多种疾病引起的获得性高氨血症,其严重性与原发疾病有关^[2,4]。

1.3 观察指标

收集记录高氨血症新生儿病历资料,包括出生史、母亲孕产史、一般情况、发病日龄、主要症状及体征、实验室检查包括血生化、血气、凝血功能、血糖、血氨基酸分析、尿有机酸分析以及基因检测等结果;记录住院期间治疗方式,所使用药物及是否透析治疗和透析方式等;记录其最终结局。

1.4 统计学分析

应用SPSS 19.0软件进行分析。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差表示,非正态分布的计量资料以 $[M(P_{25}\sim P_{75})]$ 表示,计数资料以百分比表示。

2 结果

2.1 高氨血症发病率及病因分类

28家参与单位2017年1月—2022年11月总分娩量为708 421人次,共报告高氨血症病例73例并



纳入分析,其中男44例,女29例(表1),发病率为1.03/万。高氨血症的病因分类中先天遗传性高氨血症有24例,继发性高氨血症12例,暂时性高氨血症11例,不明病因26例(表2)。

2.2 临床特征及实验室检查

73例新生儿高氨血症中,6例存在母亲不良孕产史,其中先天遗传代谢病组有2例母亲有不良孕产史(1例有多次难免流产史,另1例第一胎因戊二酸血症生后3个月死亡),不明原因高氨血症组有4例(3例有多次难免流产史,1例第一胎生后因反复心脏骤停临床结局死亡)。73例新生儿高氨血症中15例为早产儿,发病日龄为出生后数小时至2个月。不同病因分类的高氨血症病例的主要临床症状基本相同,包括反应差、拒奶、气促、呼吸暂停、惊厥、发热,有3例先天遗传性高氨血症出现心脏骤停;体征包括意识障碍,肌张力增高或降低;实验室检查中

血乳酸增高,代谢性酸中毒,电解质紊乱,低血糖/高血糖(表3)。血氨基酸和/或尿有机酸分析在24例先天遗传性高氨血症病例中明显异常。

2.3 基因检测

73例患儿中13例进行了基因检测,其中2例未发现异常,9例为常染色体隐性或显性遗传,另2例无明确遗传方式,基因位点不详。见表4。

2.4 治疗及预后

除常规治疗外,主要使用精氨酸降血氨21例,左旋肉碱8例,血液净化9例和腹膜透析3例。预后方面,先天遗传性高氨血症24例中死亡10例,多在1周内死亡,其中3例反复出现心脏骤停,2天内死亡。因此,死亡病例中6例未能复查血氨,2例复查无下降,仅2例降至100 $\mu\text{mol/L}$ 左右;预后不详有6例,仅2例血氨降至100 $\mu\text{mol/L}$ 以下;好转出院8例中6例降至100 $\mu\text{mol/L}$ 以下。暂时性高氨血症11例,对

表1 高氨血症年度及性别分布情况

年份	总分娩量(n)	新生儿住院数[n(%)]	高氨血症[n(\times 1/万)]	男[n(%)]	女[n(%)]
2017	124 970	42 261(33.81)	8(0.64)	4(50.00)	4(50.00)
2018	130 350	40 688(31.21)	18(1.38)	12(66.67)	6(33.33)
2019	135 674	46 534(34.30)	13(0.96)	6(46.15)	7(53.85)
2020	112 830	40 421(35.82)	8(0.71)	6(75.00)	2(25.00)
2021	109 153	44 247(40.53)	14(1.28)	7(50.50)	7(50.50)
2022	95 444	39 568(41.46)	12(1.26)	9(75.00)	3(25.00)
合计	708 421	253 719(35.81)	73(1.03)	44(60.27)	29(39.73)

表2 73例高氨血症患儿的病因分类

高氨血症分类	例数	具体疾病
先天遗传性高氨血症	24	鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症2例 高鸟氨酸血症-高氨血症-同型瓜氨酸尿症综合征1例 瓜氨酸血症4例 肉碱棕榈酰转移酶或移位酶缺乏症3例 甲基丙二酸血症5例 戊二酸血症5例 丙酸血症3例 异戊酸血症1例
继发性高氨血症	12	新生儿窒息3例 新生儿肺炎2例 低血糖脑病1例 顽固性低血糖1例 坏死性小肠结肠炎合并先天性胆道闭锁1例 心肌致密化不全1例 新生儿败血症(感染性休克)1例 先天性心脏病(主动脉缩窄)1例 糖原累积症1例
暂时性高氨血症	11	
不明原因高氨血症	26	



表3 73例高氨血症患儿临床特征、实验室检查、治疗、预后及随访

病因分类	具体疾病 (原发病)	性别 (例数)	胎龄/周	入院天数/d	血氨峰值 / $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	临床表现	常规实验室检查	治疗方式
先天性遗传性代谢病	鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症	男(2)	38.78 (38.62~38.96)	1.52 (0.78~2.26)	1 590 (1 545~1 635)	发热、气促、呻吟、 呕吐、抽搐、抽 泣样呼吸、昏迷	血乳酸、肝酶 增高,电解 质紊乱	均机械通气、精氨 酸静滴
	瓜氨酸血症	男(4)	39.14 (38.25~39.93)	4.5 (3.5~5.5)	867.75 (575.73~1 232.25)	同上	同上	血液净化1例,精 氨酸静滴2例, 左旋肉碱2例
	高鸟氨酸血症-高 氨血症-高同型 瓜氨酸尿症	女(1)	38.71	40	320.8	同上	不详	精氨酸静滴
	肉碱棕榈酰转移 酶或移位酶	男(1) 女(2)	38.86 (38.50~39.21)	1 (0.52~1.50)	1 115 (887.0~2 247.5)	同上,心脏骤停	同上	血液净化2例,精 氨酸静滴1例, 纠酸3例
	甲基丙二酸血症	男(4) 女(1)	39.43 (39.00~39.89)	4 (3~6)	1 277 (257.6~1 369)	同上,心脏骤停	同上	纠酸补液、精氨酸 静滴3例,血液 净化2例,腹膜 透析2例
	戊二酸血症II型	男(2) 女(3)	38.93 (38.43~39.43)	3 (1~3)	183 (170.1~302.4)	同上,心脏骤停	同上、低血糖	左旋肉碱4例,专 用奶粉、精氨 酸静滴2例,口 服核黄素3例
	丙酸血症	男(2) 女(1)	38.71 (38.71~39.28)	4 (3.5~4.0)	454.1 (340.70~1 033.55)	同上	不详	精氨酸静滴1例, 左旋肉碱1例, 换血1例
	异戊酸血症	女(1)	38.28	14	695.3	同上	不详	精氨酸静滴
	新生儿窒息	男(2) 女(1)	39.86 (37.86~40.36)	0.04 (0.03~0.23)	107.2 (105.95~370.10)	同上	同上+脑软化	禁食、补液、机械 通气
	新生儿肺炎	男(1) 女(1)	40.07 (39.61~40.54)	1.5 (0.75~2.25)	120.9 (115.35~126.45)	同上	同上	呼吸循环支持、抗 感染、纠酸
继发性高氨血症	低血糖脑病	男(1)	37.85	2	234.6	同上	同上	同上
	顽固性低血糖	男(1)	40.85	0.3	1 155	同上	同上	同上
	坏死性小肠结肠 炎(III B)	男(1)	34.57	21	292.6	反复腹胀	同上+气腹+结 肠细小+先 天性胆道闭 锁(腹部/造 影和彩超)	同上
	先天性胆道闭锁							
	心肌致密化不全	男(1)	38.57	34	183	气促、发绀、反应差	同上	同上
	新生儿败血症 感染性休克	男(1)	40.28	1	360	同上	同上+脑梗塞	精氨酸静滴
	先天性心脏病 (主动脉缩窄)	女(1)	40.42	2	408	同上	同上	呼吸循环支持、抗 感染、纠酸
	糖原累积症(Ia型)	女(1)	39.42	1.3	114.8	同上、抽搐	不详	血液净化
	暂时性高氨血症	男(5) 女(6)	37.7 (31.71~38.93)	1 (0.02~3.00)	139.1 (110.15~190.50)	气促、反应差、抽 搐、肌张力低、 皮肤黄染	代酸、高乳酸	精氨酸静滴1例, 其余针对原发 病治疗
	不明原因高氨血症	男(16) 女(10)	37.28 (35.64~38.89)	1 (0.02~3.00)	308.90 (148~495)	反应差、喂养困 难19例,发绀 16例,心脏骤 停8例,意识障 碍8例,抽搐7 例,肌张力减低 3例,发热1例, 肌张力增高1例	代酸、高乳酸, 血糖、凝血功 能、电解质 紊乱	精氨酸静滴6例, 血液净化3例, 腹膜透析1例, 左卡尼丁口服 1例,余对症支 持治疗



表 4 基因检测结果

疾病名称	基因名称	基因位点	遗传方式	变异来源
高鸟氨酸血症-高氨血症 -高同型瓜氨酸尿症(HHHS)	<i>SLC25A15</i>	chr 13:41381512(父亲) chr 13:41379324(母亲)	常染色体隐性遗传	父亲为致病性变异 母亲来源临床意义未明
肉碱棕榈酰转移酶或移位酶 瓜氨酸血症	<i>SLC25A20</i> <i>ASS1</i> 基因	Intron 2 chr 9:13336 4791	同上	染色体 3p21.31 不详
瓜氨酸血症	<i>G6PC</i> (NM_000151.3)	exon 2	同上	父母均杂合携带
戊二酸血症 2A 型	<i>ETFA</i> (NM_000126.4)	chr 15:76580278 变异 位点 c.360G>T	同上	新发
肉碱棕榈酰转移酶 II 型	<i>CPT2</i> (NM_000098.2)	chr 1:53676593	同上	新发
肉碱-酰基肉碱移位酶缺乏症	<i>SLC25A20</i>	chr 3:48921567	同上	纯合突变
暂时性高氨血症	未发现与临床表型高度相关的基因变异	无	无	无
	复合型氧化磷酸化缺陷症 22 型 21 羟化酶缺乏性肾上腺皮质增生症	无	无	无
心肌致密化不全	产前诊断示 <i>NONO</i> 基因变异	无	无	无
糖原累积症	<i>GAA</i> 基因杂合变异	c.546+5G>T和c.2051C> T(p.P684L)	常染色体隐性遗传	分别 来自父母
不明原因高氨血症	正常 <i>RYR1</i>	无 c.11578 G>A chr 19- 39026698p.E3860 K c.13588 C>T 1 chr 19- 39058486p.P4530 S	无 常染色体隐性/ 显性遗传	无 无

症处理后血氨降至正常并治愈出院。继发性高氨血症患儿 12 例,好转或治愈 6 例,除 1 例未复查外,5 例复查均降至 $100 \mu\text{mol/L}$ 以下;放弃或转院预后不详 5 例,另有 1 例治疗后血氨降至 $262 \mu\text{mol/L}$,但因先天性心脏病(主动脉缩窄)进展迅速而死亡。不明原因高氨血症 26 例中死亡 17 例,其中 11 例患儿因病情进展迅速未复查血氨,4 例复查血氨较前上升,最高达 $4\ 925.3 \mu\text{mol/L}$,1 例血液净化后 $3\ 482 \mu\text{mol/L}$ 降至 $2\ 191 \mu\text{mol/L}$,1 例复查降至 $38.9 \mu\text{mol/L}$,但均临床死亡,仅 2 例好转出院但伴有神经系统后遗症,其余 7 例因家属放弃治疗或转院临床结局不详。

3 讨论

新生儿高氨血症病因多样,可见于多种先天遗传代谢性疾病和后天继发疾病,目前尚无此人群发病率的报道。本研究基于多中心调查,同时收集各参与单位高氨血症病例和分娩数据,计算得出新生儿高氨血症发病率约为 1.03/万。由于此病临床表现缺乏特异性,易造成误诊、漏诊,此数据可能无法反映真实发病率,因此需要临床医师提高对新生儿高氨血症的认识,有可能提高检出率。

引起新生儿高氨血症的原因分为先天遗传性高氨血症、暂时性高氨血症及继发性高氨血症三大类,主要见于尿素循环障碍或继发于严重肝病、新生儿暂时性高氨血症、有机酸血症、多种羧化酶缺陷等^[4-5]。本研究已知病因的 47 例高氨血症患儿中,由先天遗传因素导致的有 24 例,其中常见的有鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症、瓜氨酸血症、肉碱棕榈酰转移酶或移位酶缺乏症、甲基丙二酸血症、戊二酸血症和丙酸血症。21 例为足月儿,符合足月儿作为遗传性高氨血症高发人群的发病特点及机制^[6]。而由于尿素循环中的限速酶和酶跨膜转运载体缺陷导致的高氨血症,临床发病早,病情进展快,症状重,病死率高^[7]。本组 24 例先天遗传性高氨血症病例中死亡 10 例,其中 3 例出现了反复心脏骤停,2 天内死亡,需引起高度重视并紧急处理。

暂时性高氨血症是一种病因不明的高氨血症疾病,多见于较大早产儿,也易发生在足月儿,特别是窒息儿^[8]。血氨轻度升高可无症状,重度升高可出现神经系统异常表现甚至危及生命。经积极治疗多数预后良好。本组诊断暂时性高氨血症共 11 例,早产儿占 4 例,整体临床症状相对单一且程度



较轻,仅1例使用精氨酸降血氨,其余均对症处理后血氨降至正常并治愈出院。继发性高氨血症多见于各种原因导致的肝病、肾病或严重全身疾病。其严重性和预后与原发疾病有关^[9]。本调查发现12例继发性高氨血症,母亲均无不良孕产史,血氨最高408 $\mu\text{mol/L}$,临床表现无特异性。治疗上针对于原发病抗感染、呼吸循环支持等,经治疗后血氨大部分可降至正常。预后主要与原发病有关,本组有1例治疗后血氨下降,但因原发病进展迅速而死亡。

本调查还发现26例没有明确诊断的高氨血症病例,其临床症状更重,其中8例快速进展至昏迷,反复心脏骤停、抽搐等占比也更高,其血氨水平远高于暂时性和继发性高氨血症,甚至高于已诊断明确的先天遗传性高氨血症病例。所以其预后也不理想,病死率超过65%,仅2例好转出院且有神经系统后遗症。推测这部分病例可能大部分是先天遗传性高氨血症,尤其是严重的尿素循环功能缺陷导致,由于病情进展太快而死亡,没有时机进一步明确诊断。

部分高氨血症发病迅速,来势凶猛,需要紧急识别,新生儿科医师要提高对此病的认识。临床上如出现不明原因的反应差、气促、昏迷、惊厥等症状,排除常见病后,需考虑高氨血症可能,及时进行血氨检测。出现血氨增高时,完善血常规、肝功能等常规检查明确是否为感染、肝功能障碍或肝衰竭继发的高氨血症^[10]。高度怀疑先天性遗传代谢性疾病导致的高氨血症时,进一步完善血气分析、血糖、血乳酸、血氨基酸分析、尿有机酸分析等进行鉴别诊断^[10]。当怀疑先天性蛋白质糖基化疾病、线粒体或能量代谢疾病,可进一步完善酶学分析、二代测序或全外显子测序等协助诊断^[11-12]。本调查中24例先天遗传性高氨血症均通过血氨基酸分析和/或尿有机酸分析得以明确诊断。而在13例患儿完成基因检测的患儿中,2例未发现异常,11例为常染色体隐性或显性遗传,其中7例经基因检测进一步明确为先天性遗传代谢病,且均为常染色体隐性遗传。

在寻找原因的同时应该积极的降血氨处理,因为在发生严重高氨血症后几个小时,新生儿脑损伤已不可逆转^[13-14]。除常规的对症支持治疗外,在无

法排除先天性遗传代谢性疾病前,暂停肠内营养及氨基酸、脂肪乳摄入。血氨 $>200 \mu\text{mol/L}$,给予盐酸精氨酸($200 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)促进氨排泄,也可给予瓜氨酸或苯乙酸钠^[15]。怀疑有机酸血症、脂肪酸氧化障碍、原发性或继发性肉碱缺乏症时,可补充肉碱;怀疑甲基丙二酸血症时,补充钴胺素;怀疑维生素 B_6 依赖型癫痫时,补充维生素 B_6 ;怀疑存在生物素反应性多种羧化酶缺乏症时,补充生物素;怀疑为多种酰基辅酶A脱氢酶缺乏症和维生素 B_2 转运障碍缺乏症时,补充维生素 B_2 ^[16-17]。当病情迅速恶化至昏迷、脑水肿,常规药物治疗下血氨持续 $>400 \mu\text{mol/L}$ 或数小时内升高 $>300 \mu\text{mol/L}$,需进行腹膜透析或血液净化治疗^[18-19]。部分持续血氨增高及肝功能异常患儿需行肝移植治疗^[20]。

通过这次现状调查我们发现在新生儿高氨血症的认识和诊疗方面存在不足。建立前瞻性新生儿高氨血症筛查体系,及时发现,及早治疗,并建立新生儿高氨血症注册登记系统,对规范管理高氨血症新生儿具有重要意义。

参与本研究的人员:深圳市宝安区妇幼保健院新生儿科(赵璐,周平);深圳市龙岗区妇幼保健院新生儿科(韩静,陈诚);深圳市儿童医院新生儿科(路欣茹,冯晋兴,张雨茜);深圳市人民医院新生儿科(安茹茹,黄进洁,余章斌);深圳市妇幼保健院新生儿科(黄智峰,陈春,杨传忠);香港大学深圳医院新生儿科(陈益华,张谦慎);深圳市龙岗中心医院新生儿科(曾淑娟,杨佳彬);东莞市长安医院新生儿科(陈春明);中国科学院大学深圳医院新生儿科(叶贞志,陈均龙,吴本清);深圳市第二人民医院新生儿科(龙琦,白玉新);深圳市南山区妇幼保健院新生儿科(陈俊,吴秀娟);深圳市第三人民医院新生儿科(王艳荣,刘亚萍);北京大学深圳医院新生儿科(刘颖,张华清);中山大学附属第七医院新生儿科(房晓祎,张霏润);深圳市人民医院龙华分院新生儿科(涂济锋,罗亮);深圳市罗湖区人民医院新生儿科(刘杰波,林瀚妮);深圳市罗湖区妇幼保健院新生儿科(黄上明,李月凤);深圳远东妇产医院新生儿科(苏展鹏,刘晓红);东莞市东南部中心医院新生儿科(林立,邹文舟);惠州市第三人民



医院新生儿科(韩芳,张瑞彪);中山大学附属第八医院新生儿科(周晓光,汤慧丽);深圳市中西医结合医院新生儿科(程贵辉,黄月娇);华中科技大学协和深圳医院新生儿科(黄海云,李晓东);深圳市盐田区人民医院新生儿科(唐红,林岳华);深圳市龙华区妇幼保健院新生儿科(沈娟,兰江);深圳市龙岗区人民医院新生儿科(黄梅英,吴玉玲);深圳市龙华区人民医院新生儿科(王章星,张雪梨);惠州三和医院新生儿科(王会战)

参考文献:

- [1] Fiati Kenston SS, Song X, Li Z, et al. Mechanistic insight, diagnosis, and treatment of ammonia-induced hepatic encephalopathy [J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2019, 34(1): 31-39.
- [2] Ribas GS, Lopes FF, Deon M, et al. Hyperammonemia in inherited metabolic diseases [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2022, 42(8): 2593-2610.
- [3] Alfadhel M, Mutairi FA, Makhseed N, et al. Guidelines for acute management of hyperammonemia in the Middle East region [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2016, 12: 479-487.
- [4] Häberle J. Clinical and biochemical aspects of primary and secondary hyperammonemic disorders [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2013, 536(2): 101-108.
- [5] Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: first revision [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2019, 42(6): 1192-1230.
- [6] Hansen L, Lind-Thomsen A, Joshi HJ, et al. A glycogene mutation map for discovery of diseases of glycosylation [J]. *Glycobiology*, 2015, 25(2): 211-224.
- [7] Ames EG, Powell C, Engen RM, et al. Multisite retrospective review of outcomes in renal replacement therapy for neonates with inborn errors of metabolism [J]. *J Pediatr*, 2022, 246: 116-122.
- [8] Ni B, Qin M, Zhao J, et al. A glance at transient hyperammonemia of the newborn: pathophysiology, diagnosis, and treatment: a review [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(48): e31796.
- [9] Demirkol D, Aktuğlu Zeybek Ç, Karacabey BN, et al. The role of supportive treatment in the management of hyperammonemia in neonates and infants [J]. *Blood Purif*, 2019, 48(2): 150-157.
- [10] Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2019, 42(6): 1192-1230.
- [11] Tarailo-Graovac M, Shyr C, Ross CJ, et al. Exome sequencing and the management of neurometabolic disorders [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(23): 2246-2255.
- [12] Taylor RW, Pyle A, Griffin H, et al. Use of whole-exome sequencing to determine the genetic basis of multiple mitochondrial respiratory chain complex deficiencies [J]. *JAMA*, 2014, 312(1): 68-77.
- [13] 中国医师协会医学遗传医师分会临床生化专业委员会, 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, 中国妇幼保健协会儿童疾病和保健分会遗传代谢学组, 等. 中国尿素循环障碍诊断治疗和管理指南 [J]. *中华儿科杂志*, 2022, 60(11): 1118-1126.
- [14] 陆妹. 尿素循环障碍导致的危重症识别及对策 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2021, 36(10): 735-738.
- [15] Warrillow S, Fisher C, Bellomo R. Correction and control of hyperammonemia in acute liver failure: the impact of continuous renal replacement timing, intensity, and duration [J]. *Crit Care Med*, 2020, 48(2): 218-224.
- [16] Matorri S, Forster V, Agostoni V, et al. Preclinical evaluation of liposome-supported peritoneal dialysis for the treatment of hyperammonemic crises [J]. *J Control Release*, 2020, 328: 503-513.
- [17] Wu X, Vega M, Swartz SJ, et al. Milky appearance of peritoneal fluid in a neonate on peritoneal dialysis due to end-stage renal disease: answers [J]. *Pediatr Nephrol*, 2018, 33(1): 73-76.
- [18] Raina R, Bedoyan JK, Lichter-Konecki U, et al. Consensus guidelines for management of hyperammonaemia in paediatric patients receiving continuous kidney replacement therapy [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(8): 471-482.
- [19] Eisenstein I, Pollack S, Hadash A, et al. Acute hemodialysis therapy in neonates with inborn errors of metabolism [J]. *Pediatr Nephrol*, 2022, 37(11): 2725-2732.
- [20] Kido J, Matsumoto S, Häberle J, et al. Role of liver transplantation in urea cycle disorders: Report from a nationwide study in Japan [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2021, 44(6): 1311-1322.

(收稿日期: 2023-01-04)

(本文编辑: 邹强)

