

## 新生儿高氨血症诊断与治疗的专家共识

中华医学会儿科学分会新生儿学组青年委员会

**[摘要]** 新生儿高氨血症是一种发生于新生儿期的氨代谢紊乱，以血液中氨的异常积累、中枢神经系统功能障碍为主要表现的临床综合征。由于其发病率较低，且临床表现缺乏特异性，易造成误诊、漏诊。为进一步规范新生儿高氨血症的诊断与治疗，中华医学会儿科学分会新生儿学组青年委员会基于国内外临床证据，结合临床实践经验，制定了该专家共识，对新生儿高氨血症的诊断和治疗提出了 18 条推荐意见。

[中国当代儿科杂志, 2023, 25 (5): 437-447]

**[关键词]** 高氨血症; 诊断; 治疗; 专家共识; 新生儿

### Expert consensus on the diagnosis and treatment of neonatal hyperammonemia

The Youth Commission, Subspecialty Group of Neonatology, Society of Pediatrics, Chinese Medical Association (Cai C, Email: caicheng2004@163.com; Zhou W-H, Email: zwhchfu@126.com)

**Abstract:** Neonatal hyperammonemia is a disorder of ammonia metabolism that occurs in the neonatal period. It is a clinical syndrome characterized by abnormal accumulation of ammonia in the blood and dysfunction of the central nervous system. Due to its low incidence and lack of specificity in clinical manifestations, it is easy to cause misdiagnosis and missed diagnosis. In order to further standardize the diagnosis and treatment of neonatal hyperammonemia, the Youth Commission, Subspecialty Group of Neonatology, Society of Pediatrics, Chinese Medical Association formulated the expert consensus based on clinical evidence in China and overseas and combined with clinical practice experience, and put forward 18 recommendations for the diagnosis and treatment of neonatal hyperammonemia.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(5): 437-447]

**Key words:** Hyperammonemia; Diagnosis; Treatment; Expert consensus; Neonate

新生儿高氨血症是以血液中氨的异常升高、中枢神经系统功能障碍为主要表现的代谢障碍综合征，主要见于尿素循环障碍（urea cycle disorder, UCD），或继发于严重肝病、有机酸血症、多种羧化酶缺陷等<sup>[1]</sup>。氨是一种神经毒性物质，血氨过高可造成不可逆的神经损伤，甚至死亡<sup>[2]</sup>。由于其发病率较低，且临床表现缺乏特异性，易造成误诊、漏诊，部分患儿直到临床死亡尚不能获得正确而及时的诊治。目前，国内外还没有新生儿高氨血症诊治相关的共识或指南。由于我国各地区医疗水平存在差异，对新生儿高氨血症诊治及危害的重视度亦不统一，导致不同医疗机构对新生儿高氨血症的管理缺乏同质化，高氨血症的新

生儿结局也存在较大差异。为此，中华医学会儿科学分会新生儿学组青年委员会成立了新生儿高氨血症临床诊疗规范专家组，广泛征求各专家的意见和建议，以国内外的循证医学证据为基础，结合临床实践经验制定了本共识。本共识目标人群为高氨血症的新生儿，使用人群为新生儿科医护人员，目的是进一步规范新生儿高氨血症的诊断与治疗。

本共识起草过程中参考了“研究对象、干预措施、对照、结局（participant, intervention, comparison and outcome, PICO）”原则，以及国内共识制订经验、国际通用的共识制订流程与等级标准。本共识检索的数据库包括：PubMed、The

[收稿日期] 2023-02-22; [接受日期] 2023-04-07

[基金项目] 上海申康医院发展中心临床三年行动计划资助（SHDC2020CR6028）。

[通信作者] 蔡成，男，主任医师，上海市儿童医院/上海交通大学医学院附属儿童医院新生儿科，Email: caicheng2004@163.com; 周文浩，男，教授，复旦大学附属儿科医院新生儿科，Email: zwhchfu@126.com。

Cochrane Library、Embase、中国生物医学文献数据库、中国知网、万方数据库。指南相关资源包括：中华医学知识库、澳大利亚临床实践指南平台、加拿大医学临床实践指南信息库等。文献检索截止时间为2022年7月1日。本共识采用证据推荐分级的评估、制订与评价（Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE）

方法，对国内外相关文献根据证据质量和推荐意见的推荐强度进行分级<sup>[3]</sup>（表1）。本共识已在国际实践指南注册与透明化平台（<http://guidelines-registry.cn/>）注册（注册号：PREPARE-2022 CN804）。本共识已经中华医学会儿科学分会新生儿学组外部评审。

表1 GRADE 证据质量与推荐强度分级<sup>[3]</sup>

类别	描述
证据质量	
高	进一步研究不太可能改变对效果估计值的信心
中	进一步研究可能对效果估计值的信心产生重要影响，并可能会改变效果估计值
低	进一步研究很有可能对效果估计值的信心产生重要影响，并很可能会改变效果估计值
极低	非常缺乏对效果估计值的信心
推荐强度	
强	干预措施明显利大于弊或弊大于利
弱	证据质量无论高低均显示利弊相当
GPS	基于非直接证据或专家意见或临床经验形成的推荐

注：[GPS] 高质量临床实践声明。

## 1 共识的相关定义与诊断标准

(1) 新生儿高氨血症的定义与诊断标准：一种以血氨水平升高导致的临床综合征，表现为肌张力减退、惊厥、呕吐和其他神经系统异常变化等<sup>[2, 4-6]</sup>。正常血氨水平随年龄不同而变化，对于每个年龄组的正常上限，尚未完全达成共识。目前一般认为，新生儿高氨血症诊断标准为血氨  $>100 \mu\text{mol/L}$ <sup>[7-8]</sup> ( $1 \mu\text{mol/L}=1.703 \mu\text{g/dL}$ )。

(2) 高氨血症脑病：持续升高的血氨具有急性或慢性神经毒性，导致患儿出现严重的神经精神障碍，包括反应低下、惊厥、意识障碍等<sup>[2, 4-5, 9-11]</sup>。

(3) 高氨血症危象：由于血氨显著升高引起的病情急剧恶化，出现严重的多脏器功能衰竭和内环境紊乱，可表现为气促、呼吸窘迫、呼吸性碱中毒、低体温或发热、肝大，甚至出现脑水肿、惊厥、意识障碍等严重情况<sup>[2, 4-5, 10-12]</sup>。

## 2 新生儿高氨血症的病因学

按照病因学，新生儿高氨血症可分为3类：先天遗传性高氨血症、新生儿暂时性高氨血症 (transient hyperammonemia of the newborn, THAN)

和新生儿继发性高氨血症。

### 2.1 先天遗传性高氨血症

依据对尿素循环影响的不同，将先天遗传性高氨血症分成2类，均为遗传性代谢缺陷 (inborn error of metabolism, IEM)。一类为原发性高氨血症，是由尿素循环中所需6种酶的缺乏和2种跨膜转运载体缺陷导致的高氨血症；另一类为其他先天代谢性疾病继发性高氨血症，是由于尿素循环以外的代谢异常，使体内一些化合物蓄积，对尿素循环中的酶产生抑制作用，或者使尿素循环所需代谢底物缺乏，从而影响尿素循环所引起的高氨血症。

#### 2.1.1 导致原发性高氨血症的IEM 包括3大类。

(1) 尿素循环酶缺乏：尿素循环包括6种酶，任何一种缺乏均可引起UCD，导致高氨血症。这6种酶缺乏所致的疾病为：鸟氨酸氨甲酰基转移酶缺乏症 (ornithine transcarboxylase deficiency, OTCD)、N-乙酰谷氨酸合成酶缺乏症 (N-acetylglutamate synthase deficiency)、氨甲酰磷酸合成酶1缺乏症 (carbamoyl phosphate synthetase 1 deficiency)、精氨酸代琥珀酸合成酶缺乏症 (arginine succinate synthetase deficiency)、精氨酸代琥珀酸裂解酶缺乏症 (arginine succinate lyase deficiency)、精氨酸酶1缺乏症 (argininase 1

deficiency)。其中OTCD是UCD中最为常见的一种严重类型，占总UCD患者发病率的2/3<sup>[13]</sup>，且为X连锁遗传，其他5种均为常染色体隐性遗传<sup>[14]</sup>。每种酶缺陷所导致体内代谢产物的堆积或缺乏不同，为临床鉴别诊断提供依据。

(2) 高鸟氨酸血症-高氨血症-同型瓜氨酸尿症综合征：由转运载体ORNT1缺陷所致，为常染色体隐性遗传病。

(3) citrin缺陷病：由SLC25A13基因突变导致转运载体citrin功能缺陷所致。

### 2.1.2 导致继发性高氨血症的IEM 包括3大类。

(1) 抑制尿素循环酶活性的疾病：常见的引起尿素循环酶抑制的IEM为有机酸血症，包括丙酸血症、甲基丙二酸血症、异戊酸血症、3-羟-3-甲基戊二酸尿症，均为常染色体隐性遗传性疾病。这些疾病的代谢物异常堆积抑制N-乙酰谷氨酸合成酶和氨基酰磷酸合成酶1，导致高氨血症。

(2) 导致尿素循环代谢底物缺乏的疾病：  
① 赖氨酸尿性蛋白质不耐受：是SLC7A7基因突变导致的一种常染色体隐性遗传氨基酸尿症<sup>[15]</sup>。  
② 胰岛素过度分泌-高氨血症综合征：是由编码线粒体谷氨酸脱氢酶的GLUD1基因突变引起的一种罕见遗传性疾病<sup>[16]</sup>。  
③ 吡咯喹-5-羧酸合成酶缺乏症：1-吡咯喹-5-羧酸合成酶催化谷氨酸生成L-谷氨酸-半缩醛，是鸟氨酸和脯氨酸生物合成的关键步骤。该酶缺乏时鸟氨酸生成减少，使瓜氨酸和精氨酸合成减少，最终导致UCD<sup>[17]</sup>。

(3) 导致乙酰辅酶A合成减少的疾病：多种IEM，如脂肪酸氧化酶缺乏、肉碱循环缺陷和丙酮酸脱氢酶复合体缺陷等均会使乙酰辅酶A产生减少，从而影响N-乙酰谷氨酸的合成，导致氨基酰磷酸合成酶1活性降低，使氨基甲酰磷酸合成减少<sup>[8]</sup>。

## 2.2 THAN

THAN是一种病因不明，可能为非遗传性的高氨血症疾病。1978年Ballard等<sup>[18]</sup>首次报道5例重度THAN。该病多出现于胎龄较大早产儿（平均胎龄36周），有时亦称“早产儿一过性高氨血症”。有研究发现，伴发THAN的早产儿病死率可达6.2%，高氨血症可对早产儿的生命造成较大伤害<sup>[19]</sup>。早产儿THAN与尿素循环中的酶不成熟、有机酸血症、赖氨酸代谢缺陷、肝病、胃肠外营养有关，如补液量少、静脉供给热卡不足，更易发生严重高氨血症<sup>[20]</sup>。

THAN高危因素可能与多种因素有关，具体病因不明。Van Geet等<sup>[21]</sup>研究发现THAN与门脉系统中存在短暂的血小板活化相关；Tuchman等<sup>[22]</sup>认为THAN是由于血液从肝门脉系统进入体循环，氨清除不足而引起的血管并发症。感染、缺血缺氧、休克、溶血等与早产儿THAN相关，其中严重感染可引起严重THAN，可能与感染引起分解代谢增加相关<sup>[23]</sup>。无论什么原因引起THAN，血氨升高根本原因是由于血氨产生增加和排出减少。

THAN多见于较大早产儿，生后24 h内出现呼吸窘迫，48 h内出现惊厥、昏迷。THAN临床表现与新生儿期尿素循环酶活性缺陷的患儿相似，但THAN患儿出生体重越低，胎龄越小，血氨水平则越高，呼吸窘迫也更常见。有报道显示THAN也可以发生在足月新生儿，特别是窒息新生儿<sup>[6]</sup>。THAN患儿在不接受药物治疗时可耐受正常饮食，并且无高氨血症的长期神经系统损害风险。THAN患儿血氨轻度升高（血氨为100~200 μmol/L）可无神经系统异常表现，血氨重度升高（血氨>400 μmol/L）可出现神经系统异常，但经积极治疗多数患儿神经系统预后良好<sup>[18]</sup>。

## 2.3 新生儿继发性高氨血症

新生儿继发性血氨增高多见于单纯疱疹病毒宫内感染、细菌感染、炎症性肝病、中毒性肝病、急性肝衰竭、药物性肝损害、胆道闭锁及严重肾功能不良，以及严重全身疾病如休克、弥散性血管内凝血等，其严重性与原发疾病有关<sup>[24]</sup>。

## 3 新生儿高氨血症的发病机制（包括代谢危象）

人体内氨主要有3种来源，包括各组织器官中氨基酸及胺分解产生的氨、肠道吸收的氨及肾小管上皮细胞分泌的氨<sup>[25-26]</sup>。其发病机制包括以下3个方面（图1）：（1）体内氨的产生增多，如上消化道出血、肝功能障碍、胃肠道疾病等使肠道产氨增加，产生脲酶的细菌感染、血液肿瘤学疾病、器官移植和蛋白质分解代谢增加等，引起体内产氨增加。（2）体内氨的清除不足。肝脏和肾脏是体内氨解毒的主要器官，如发生IEM所致UCD、部分有机酸代谢病和线粒体疾病、输尿管乙状结肠造口术、门体分流术等<sup>[6, 27-28]</sup>，引起氨的清除不足。（3）肝外因素，包括肾脏疾病使谷氨酰胺合成酶缺陷、使用碳酸酐酶抑制剂、肌肉腺苷酸分

解代谢增强，也导致产氨增多。

氨的神经毒性和代谢危象<sup>[9, 25, 27, 29-31]</sup>：氨对神经系统与肝脏均有很强的毒性。氨主要通过扩散方式入脑，其脑毒性主要与高氨血症的持续时间和水平有关。大脑中的氨通过合成谷氨酰胺以达到解毒的目的。谷氨酰胺是由 1 分子的  $\alpha$ -酮戊二酸结合 2 分子的氨所形成。当血氨浓度明显增高时，大脑中的  $\alpha$ -酮戊二酸被大量消耗而形成谷氨酰胺。 $\alpha$ -酮戊二酸是三羧酸循环重要的中间产物，其缺乏

会导致三羧酸循环障碍，从而使神经系统能量代谢出现障碍。同时，谷氨酰胺在脑细胞内大量累积，渗透浓度增高，细胞水肿，从而导致脑水肿，主要表现为拒食、呕吐、体重减轻、呼吸急促、嗜睡、肌张力低下等，严重时会引起抽搐或惊厥发作、高颅压、脑疝等，并最终导致死亡。同时氨对全身其他脏器，包括肌肉、血管、肾脏、肺部等均有一定的有害影响<sup>[32]</sup>。

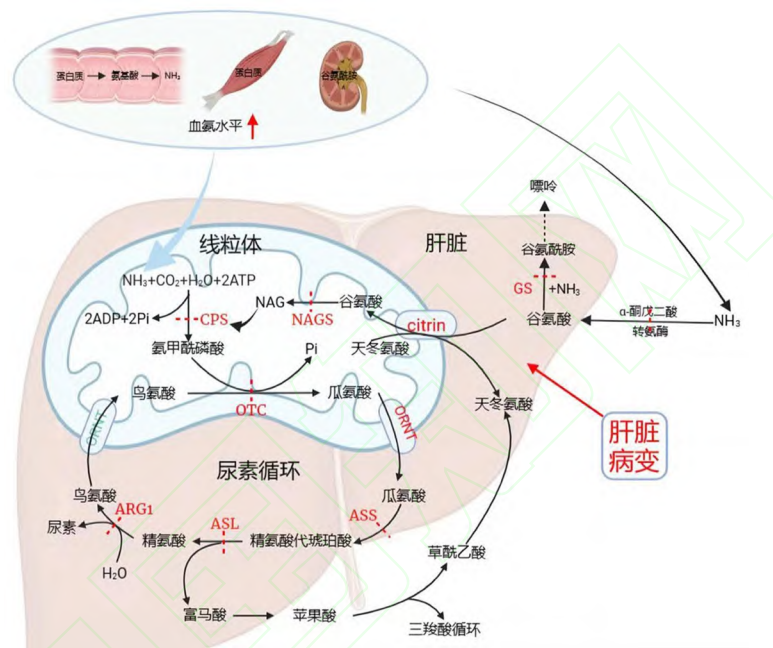


图 1 高氨血症的发病机制示意图 [NAG] N-乙酰谷氨酸；[NAGS] N-乙酰谷氨酸合成酶；[CPS] 氨甲酰磷酸合成酶；[OTC] 鸟氨酸氨甲酰基转移酶；[ASS] 精氨酸代琥珀酸合成酶；[ASL] 精氨酸代琥珀酸裂解酶；[ARG1] 精氨酸酶 1；[ORNT] 鸟氨酸/瓜氨酸转运载体；[citrin] 天冬氨酸/谷氨酸转运载体；[GS] 谷氨酰胺合成酶。

#### 4 新生儿高氨血症的临床表现和实验室检查

高氨血症多见于 UCD、有机酸血症、氨基酸代谢障碍和脂肪酸氧化障碍，在线粒体病或伴肝功能障碍时偶见血氨轻度升高。部分早产儿、低出生体重儿可存在暂时性的高氨血症。随着生后血氨水平逐渐升高，新生儿出现嗜睡、拒奶或喂养困难；当血氨  $>500 \mu\text{mol/L}$  时，大部分新生儿可表现为惊厥、昏迷、气促、呼吸性碱中毒、呼吸衰竭、急性肝衰竭、凝血功能障碍、多脏器功能障碍、体温异常、败血症样表现、肌张力改变等，需要与败血症、中枢神经系统感染等多种疾病进行鉴别诊断<sup>[33]</sup>。若同样的症状曾出现在堂（表）兄弟或姐妹身上或母亲有多次自然流产史，也需

要进行血氨检查。

当新生儿出现血氨增高时，建议进行血常规、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。

当怀疑存在先天性遗传代谢性疾病导致的高氨血症时，可进行血气分析、血糖、血乳酸、血浆氨基酸定量分析、尿液有机酸定性分析等检查，以进行鉴别诊断（图 2）<sup>[34-35]</sup>。

当怀疑先天性蛋白质糖基化疾病、线粒体或能量代谢异常等疾病时，可进行肝/皮肤/血的酶学分析、二代测序（next-generation sequencing, NGS）或家系全外显子组测序（whole exome sequencing, WES）等实验室检测，以协助诊断<sup>[36-37]</sup>。

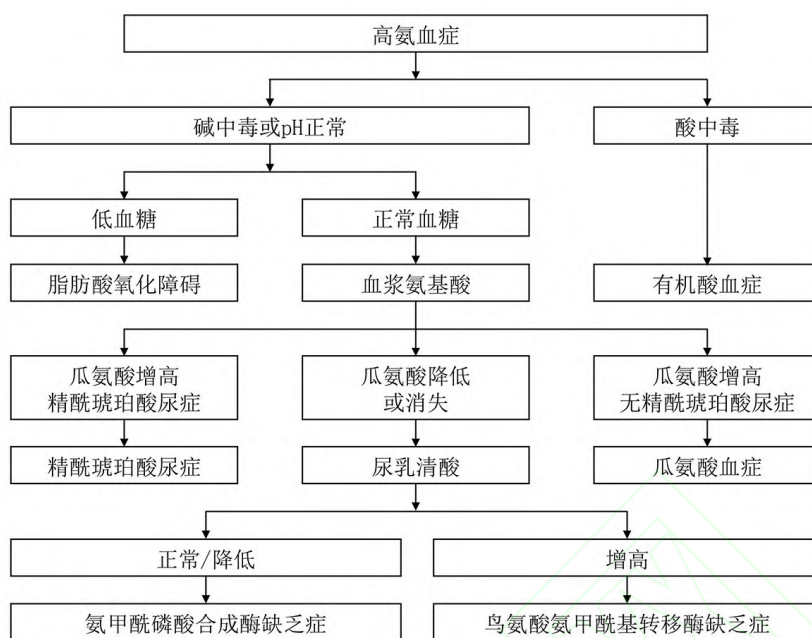


图2 高氨血症伴有遗传代谢性疾病的诊断思路

推荐1: 符合以下1项或1项以上条件的新生儿, 建议进行血氨检测, 评估有无高氨血症 (中等质量证据, 强推荐)。

(1) 嗜睡、拒奶或喂养困难; (2) 有不明原因的抽搐、呼吸困难、代谢性酸中毒或呼吸性碱中毒; (3) 有不明原因的肌张力改变; (4) 有不明原因的颅内出血; (5) 同样的症状曾出现在堂(表)兄弟或姐妹身上; (6) 母亲有多次自然流产史; (7) 有不明原因的肝大。

推荐2: 当新生儿存在高氨血症、怀疑存在UCD等遗传代谢性疾病时, 建议进行血浆氨基酸定量分析、尿液有机酸定性分析等检查进行鉴别诊断; 当怀疑存在先天性蛋白质糖基化疾病、线粒体或能量代谢异常等疾病时, 建议进行肝/皮肤/血的酶学分析; NGS或家系WES基因检测等实验室检测方法有助于致病位点的精准诊断 (中等质量证据, 强推荐)。

## 5 新生儿高氨血症的治疗 (包括常规内科治疗、腹膜透析、血液净化等)

### 5.1 常规内科治疗

高氨血症具有神经毒性, 重者危及生命, 因此, 需给予积极治疗减少病死率, 防止进一步恶化并出现长期神经系统不良后遗症。急性期治疗包括以下几个方面。

### 5.1.1 对症支持治疗

对症支持治疗包括<sup>[38]</sup>: (1) 在无法除外是否存在遗传代谢性疾病前, 暂停肠内营养及氨基酸、脂肪乳摄入; (2) 当疑似合并败血症时, 在符合败血症诊断依据的前提下, 予以针对性抗生素治疗; (3) 维持呼吸系统和循环系统的稳定, 纠正凝血障碍、低血糖、代谢性酸中毒和电解质紊乱。

推荐3: 在无法除外是否存在遗传代谢性疾病前, 暂停肠内营养及氨基酸、脂肪乳摄入 (中等质量证据, 强推荐)。

### 5.1.2 药物治疗清除血氨

当血氨 $>200 \mu\text{mol/L}$ , 建议以下药物治疗, 直至血氨下降<sup>[38-39]</sup>。(1) 给予盐酸精氨酸 $[200 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})]$ 治疗, 促进氨排泄, 但需要监测有无发生低血压、高氯血症酸中毒, 并排除高精氨酸血症<sup>[40]</sup>。(2) 在内分泌遗传代谢科医生指导下, 评估是否单用或联合应用以下药物: 瓜氨酸 $[150\sim 200 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})]$ , 促进氮以尿素形式进行清除; 苯乙酸钠-苯甲酸钠复方静脉制剂 (ammonul) $[250 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})]$ 治疗<sup>[41]</sup>, 促进氮前体排泄, 监测有无胃肠道不良反应及电解质紊乱, 或前体物质苯丁酸钠 $[100\sim 250 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})]$ , 口服, 每天3次]。

推荐4: 当血氨 $>200 \mu\text{mol/L}$ , 给予盐酸精氨酸促进氨排泄; 在内分泌遗传代谢科医生指导下, 可给予瓜氨酸或苯乙酸钠治疗 (高质量证据, 强推荐)。

**5.1.3 补充辅因子** (1) 存在有机酸血症、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 [100 mg/(kg·d),分3次口服或静脉给药],严重者剂量可增加至200~300 mg/(kg·d),以促进有机酸排泄<sup>[42]</sup>。(2) 存在有机酸血症时,尤其维生素B<sub>12</sub>治疗有效的甲基丙二酸血症,给予钴胺素治疗 [维生素B<sub>12</sub>, 1 mg/(kg·d),每天1次,皮下或肌肉注射,疗程7 d]<sup>[43]</sup>。(3) 存在维生素B<sub>6</sub>依赖型癫痫时,给予吡多醇 [维生素B<sub>6</sub>, 100 mg/d,静脉注射,每天1次]或磷酸吡哆醛 [吡多醇的活性形式, 10 mg/(kg·d),静脉注射,每天1次]治疗<sup>[44]</sup>。(4) 存在生物素反应性多种羧化酶缺乏症时,给予生物素治疗 (10 mg/d,口服或经鼻胃管,每天1次)治疗<sup>[37]</sup>。(5) 存在多种酰基辅酶A脱氢酶缺乏症和维生素B<sub>2</sub>转运障碍缺乏症时,给予维生素B<sub>2</sub> (50 mg/d,静脉注射,每天3次)治疗<sup>[45]</sup>。

**推荐5:** 部分疾病需要补充辅因子治疗。存在有机酸血症、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;存在维生素B<sub>12</sub>治疗有效的甲基丙二酸血症时,补充钴胺素;存在维生素B<sub>6</sub>依赖型癫痫时,补充维生素B<sub>6</sub>;存在生物素反应性多种羧化酶缺乏症时,补充生物素;存在多种酰基辅酶A脱氢酶缺乏症和维生素B<sub>2</sub>转运障碍缺乏症时,补充维生素B<sub>2</sub> (中等质量证据,强推荐)。

## 5.2 腹膜透析治疗

由于神经系统预后与血氨的清除速率相关,严重高氨血症患儿应尽快开始血液透析等相关治疗。然而,由于医疗资源及技术水平的限制,尽管腹膜透析(peritoneal dialysis, PD)清除血氨的效率较低,当血液透析无法作为初始手段开展时,应及时进行PD,尽快降低血氨水平,改善患儿预后<sup>[46]</sup>。PD技术简单,费用较低,无需特殊设备,因而,在新生儿疾病治疗中占据重要地位<sup>[47]</sup>。

新生儿高氨血症中PD的适应证包括:(1) 迅速恶化的神经精神症状、昏迷或脑水肿;(2) 非肾脏替代治疗下无效,持续性血氨水平增高>400 μmol/L;(3) 血氨水平在数小时内迅速升高>300 μmol/L,且非肾脏替代治疗不能控制。PD唯一的绝对禁忌证是腹膜面积不足,具体包括:腹膜广泛粘连或纤维化、腹部或腹膜后手术导致严重腹膜缺损、外科无法修补的疝<sup>[48]</sup>。PD是通过腹部置入的腹透管将透析液注入腹腔,利用“灌入-存留-排出”进行持续透析<sup>[49]</sup>。新生儿PD部位通

常选择脐中下部、左下腹,持续时间通常为48~72 h,也可以持续至达到预期效果。

新生儿高氨血症PD治疗并发症的监测与相应处理如下<sup>[50]</sup>。(1) 腹透管的相关并发症:避免盲肠及膀胱穿孔,要监测腹透液出入量及性质。(2) 腹膜炎:避免使用硬质腹透管以降低凝血和感染等并发症。(3) PD失衡综合征:PD过程中患儿出现抽搐、意识丧失等,停止PD或减少腹透量,纠正脑细胞水肿。(4) 消耗综合征:定期进行血液生化等检查,根据检查结果及时予以对症处理。(5) 代谢紊乱:PD期间需予心电监护,并定期监测血糖、血气。其他并发症:包括切口疝、腹股沟疝、脐疝、胸腔积液、肺炎及乳糜腹等并发症,必要时需外科干预协助诊治。

**推荐6:** 尽管PD清除血氨的效率较低,当血液透析无法作为初始手段开展时,应在转运患儿的同时进行PD,尽快降低血氨水平,改善患儿预后 (中等质量证据,强推荐)。

**推荐7:** 新生儿高氨血症中PD的适应证如下 (中等质量证据,强推荐):(1) 迅速恶化的神经精神症状、昏迷或脑水肿;(2) 非肾脏替代治疗下无效,持续性血氨水平增高>400 μmol/L;(3) 血氨水平在数小时内迅速升高>300 μmol/L,且非肾脏替代治疗不能控制。

**推荐8:** 新生儿高氨血症中PD唯一的绝对禁忌证是腹膜面积不足,具体包括:腹膜广泛粘连或纤维化、腹部或腹膜后手术导致严重腹膜缺损、外科无法修补的疝 (中质量证据,强推荐)。

**推荐9:** 新生儿高氨血症PD治疗并发症包括腹透管的相关并发症、腹膜炎、PD失衡综合征、消耗综合征、代谢紊乱及其他并发症,需要做好及时监测与相应处理 (中等质量证据,强推荐)。

## 5.3 血液净化治疗

连续性血液净化 (continuous blood purification, CBP) 治疗 (包括连续性静脉-静脉血液滤过、连续性静脉-静脉血液透析滤过等) 连续时间≥24 h,是血液净化的治疗方式之一<sup>[51]</sup>。CBP技术已扩展到多种疾病的治疗和多器官功能障碍的支持治疗,救治对象从成人、儿童拓展到新生儿,实现救治人群的广覆盖<sup>[52-53]</sup>。连续静脉-静脉血液透析 (continuous venovenous hemodialysis, CVVHD) 优于传统的血液透析和PD,因为CVVHD能够通过去除等渗液体来维持血流动力学的稳定性<sup>[54]</sup>。

所有形式的CBP治疗对于高氨血症的管理都

是安全有效的方法。然而, CVVHD 比连续性静脉-静脉血液滤过具有更高的氨清除率。血氨  $>1\ 500\ \mu\text{mol/L}$  的患儿, 在高剂量 CBP 血流量  $30\sim 50\ \text{mL/min}$ , 可以启动透析液流速/血流速  $>1.5$ , 从而能够快速清除氨, 减少在血液透析和 CBP 模式之间切换的需要<sup>[4]</sup>。实验和临床证据表明, 需要一次透析液流速  $>1\ 000\ \text{mL/h}$  才能发挥新生儿 CBP 的最大潜能<sup>[55]</sup>。虽然使用高剂量 CBP 治疗也有高氨血症反弹的报道, 但发生率低于血液透析, 不需要进一步 CBP 治疗。有研究<sup>[56]</sup>报道, 2 例 OTCD 患儿在使用高剂量 CBP 治疗后血氨得到快速清除。这种高剂量 CBP 在新生儿或者婴儿中带来的清除速率, 即总置换率和/或透析液流速, 可高达  $8\ 000\ \text{mL}/(\text{h}\cdot 1.73\ \text{m}^2)$ , 甚至更高。这种高剂量 CBP 对于患儿依然是安全的。然而, 并非所有 CBP 的机器都能达到最佳透析液流速值。这些透析液流速限制了 CBP 的效率, 并导致血氨水平非常高的患儿需要额外的血液透析。此外, 文献报道, 在接受 CBP 治疗的高氨血症新生儿中, 使用温热透析液可增加血流动力学稳定性<sup>[57]</sup>。

CBP 治疗的引入改善了高氨血症患儿的预后。尽管与其他形式的透析相比, CBP 相关的并发症较少, 但患儿 CBP 前的状态是生存的主要决定因素<sup>[58]</sup>。一项回顾性研究表明, 最重要的预后因素是透析开始前的高氨血症昏迷持续时间; 相比之下, 氨清除率不影响患儿预后。与血液透析相比, CBP 治疗导致更少的心血管并发症, 更少的血浆和输血需求, 以及更低的高氨血症反弹风险<sup>[59]</sup>。

推荐 10: CBP 治疗, 尤其高剂量 CVVHD, 是治疗新生儿高氨血症的一线疗法 (高质量证据, 强推荐)。

推荐 11: 高氨血症新生儿启动 CBP 治疗的适应证如下 (高质量证据, 强推荐): (1) 神经系统状态迅速恶化, 出现昏迷或脑水肿; (2) 存在高氨血症脑病; (3) 持续血氨  $>400\ \mu\text{mol/L}$ , 药物治疗无效; (4) 血氨水平在数小时内迅速上升至  $300\ \mu\text{mol/L}$  以上, 药物治疗无法控制。

推荐 12: CBP 治疗新生儿高氨血症的常用模式为 CVVHD (高质量证据, 强推荐)。

推荐 13: CBP 治疗新生儿高氨血症的参数设置如下 (高质量证据, 强推荐): (1) 低剂量 CBP 治疗, 血流量  $15\sim 30\ \text{mL/min}$ , 透析液流速/血流量比值范围为  $1\sim 1.5$ , 可用于血氨  $\leq 1\ 000\ \mu\text{mol/L}$  患儿的初始治疗; (2) 高剂量 CBP 治疗, 血流量

$30\sim 50\ \text{mL/min}$ , 透析液流速/血流量  $>1.5$ , 可用于血氨  $>1\ 000\ \mu\text{mol/L}$  患儿的初始治疗。

推荐 14: 在接受 CBP 治疗的高氨血症新生儿中, 加热透析液有助于维持血流动力学稳定 (中等质量证据, 强推荐)。

推荐 15: 当血氨水平在至少 2 次每小时 1 次的监测中低于  $200\ \mu\text{mol/L}$  时, 降低跨膜压性 CBP 治疗可在高剂量 CBP 治疗后进行, 氮清除剂治疗可能足以预防反弹性高氨血症 (中等质量证据, 强推荐)。

## 6 新生儿高氨血症的并发症与预后

在发生严重高氨血症后的几个小时内, 新生儿脑损伤已经不可逆转。尽管血氨水平导致不可逆脑损伤还没有明确的阈值, 但在大多数情况下, 血氨浓度大于  $1\ 000\ \mu\text{mol/L}$  超过 24 h 与患儿早期死亡有关<sup>[37]</sup>。

新生儿期发病的高氨血症患儿通常有严重的尿素循环功能缺陷, 较其他年龄段发病者生存率更低, 预后更差。多中心回顾研究发现, 25.4% 的患儿在新生儿期或新生儿期后即死亡, 总体病死率为 30.2%。存活下来的患者在生命的前 1.5 年内经常发生高氨血症事件 (0~20 次不等, 平均 3.6 次)<sup>[60]</sup>。印度报道 UCD 导致的高氨血症总病死率为 63.6% (70/110), 幸存者中有 70% (28/40) 残疾<sup>[61]</sup>。日本研究发现生长障碍在 UCD 患者中很常见, 但 UCD 患者的终身高仅略低于日本普通成人的平均身高。新生儿期 UCD 患者成年后难以找到工作和配偶; 此外, 合并智力和发育障碍, 如注意缺陷多动障碍和孤独症谱系障碍等, 严重影响 UCD 患者的社会生活, 因此, 存在智力残疾的 UCD 患者需要获得更多的社会支持<sup>[62]</sup>。

新生儿高氨血症预后在很大程度上取决于初始高氨血症失代偿的严重程度和持续时间, 可见, 早期识别高氨血症及尽早开始治疗是减少死亡和改善预后的关键。虽然包括药物治疗、血液透析和肝移植在内的治疗可能有助于降低血氨和/或预防严重高氨血症, 但血液透析和肝移植并不能预防神经发育不良。而且, 肝移植对改善重症患者神经发育结局的效果有限, 因为发病时的高氨血症已经对大脑产生了显著影响。研究报道血氨  $\geq 360\ \mu\text{mol/L}$  是神经发育不良的重要指标<sup>[63]</sup>。肝移植可以防止反复高氨血症发作, 并降低 UCD 患者

的基线血氨水平，对长期存活有效<sup>[64]</sup>。因此，早期肝移植和积极的代谢管理可以改善UCD儿童的预后，但对神经发育的作用需要更长时间的随访监测<sup>[65]</sup>。

推荐 16：新生儿高氨血症的常见并发症为脑损伤，其预后与血氨水平有密切关系 [高质量临床实践声明 (good practice statement, GPS)]。

推荐 17：新生儿高氨血症短期预后不良，病死率较高；存活者多数伴有神经发育不良和生长障碍等，需要社会支持 (GPS)。

推荐 18：新生儿高氨血症的预后与降低血氨水平的治疗措施有密切关系，治疗措施如血液透析、CBP 及肝移植等可提高存活率 (GPS)。

## 7 结语

新生儿高氨血症发病早，进展快，病死率高，不仅威胁新生儿生命，还可能留下神经系统后遗症。该共识从新生儿高氨血症的病因学、发病机制、临床表现与实验室检查、诊断标准、治疗方法、治疗过程中监测及处理、并发症、预后等方面进行阐述，对新生儿高氨血症的诊断与治疗提出了 18 条推荐意见。期待更多大规模、多中心临床研究为新生儿高氨血症的诊治提供更高级别的循证医学和临床实践证据，并在以后的临床实践中进一步更新和完善该共识。

执笔者：蔡成\*、李芳\*、余章斌\*、郝虎\*、胡黎园\*、袁天明\*、王来栓、史源、冯星、母得志、富建华、周文浩。\*示有同等贡献。

参与本专家共识讨论和修改的专家名单 (排名不分先后)：上海交通大学医学院附属儿童医院新生儿科 (龚小慧、蔡成)；重庆医科大学附属妇女儿童医院新生儿科 (李芳)；深圳市人民医院暨南大学第二临床医学院新生儿科 (余章斌)；中山大学附属第六医院新生儿科 (郝虎)；复旦大学附属儿科医院新生儿科 (殷荣、王来栓、胡黎园、周文浩)；浙江大学医学院附属儿童医院新生儿科 (陈正、袁天明)；北京大学第一医院新生儿科 (刘黎黎)；重庆医科大学附属儿童医院新生儿科 (芦起、陈龙、史源)；第三军医大学大坪医院儿

科 (胡章雪)、福建省泉州市儿童医院新生儿科 (王瑞泉、陈冬梅)；甘肃省妇幼保健院新生儿科 (石静云)；广东省妇幼保健院新生儿科 (聂川)；广西壮族自治区妇幼保健院儿科 (莫艳)；广州市妇女儿童医院新生儿科 (卢伟能)；贵阳市妇幼保健院新生儿科 (陈兰)；河北省儿童医院新生儿科 (刘淑华)；华中科技大学同济医学院附属同济医院新生儿科 (容志惠)；昆明市儿童医院新生儿科 (高瑾)；南方医科大学附属深圳市妇幼保健院新生儿科 (林冰纯)；南京大学医学院附属鼓楼医院新生儿科 (邱洁)；内蒙古自治区妇幼保健院新生儿科 (刘晓兰)；宁夏医科大学总医院新生儿科 (王伟)；吉林大学第一医院新生儿科 (周文莉)；江西省儿童医院新生儿科 (李琳)；青岛大学附属医院新生儿科 (刘燕)；青海省妇女儿童医院新生儿科 (石润玲)；山东大学齐鲁儿童医院新生儿科 (杨君莉)；山西省儿童医院新生儿科 (关函洲)；上海交通大学医学院附属新华医院新生儿科 (夏红萍)；上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心新生儿科 (叶秀霞)；首都医科大学附属北京儿童医院新生儿科 (耿文静)；四川大学华西第二医院新生儿科 (王华、母得志)；苏州大学附属儿童医院新生儿科 (丁欣、冯星)；陕西省妇幼保健院新生儿科 (张莉)；天津市中心妇产科医院新生儿科 (丁方睿)；温州医科大学附属第二医院新生儿科 (朱将虎)；西南医科大学附属医院新生儿科 (雷小平)；新疆医科大学第一附属医院新生儿科 (朱艳萍)；西藏自治区人民医院新生儿科 (泽碧)；郑州大学第一附属医院新生儿科 (郭宏湘)；郑州大学附属儿童医院河南省儿童医院新生儿科 (张耀东)；中国科技大学附属第一医院/安徽省立医院新生儿科 (张兰)；中国人民解放军总医院第七医学中心附属八一儿童医院新生儿科 (梅亚波)；中国医科大学盛京医院新生儿科 (侯阿娜、富建华)；中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院新生儿科 (王晨)；中南大学湘雅医院新生儿科 (廖正嫦)

利益冲突声明：不存在与共识中可能涉及产品及其相关公司的利益冲突，制订小组各成员间无利益冲突。



[参 考 文 献]

- [1] Kolchina AN, Yatsyshina EE, Malysheva LV, et al. Diagnostics of inherited metabolic diseases in newborns with the hyperammonemia syndrome at the onset of disease (pilot study)[J]. *Sovrem Tekhnologii Med*, 2021, 13(1): 59-64. PMID: 34513067. PMID: PMC8353695. DOI: 10.17691/stm2021.13.1.07.
- [2] Ribas GS, Lopes FF, Deon M, et al. Hyperammonemia in inherited metabolic diseases[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2022, 42(8): 2593-2610. PMID: 34665389. DOI: 10.1007/s10571-021-01156-6.
- [3] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations[J]. *BMJ*, 2008, 336(7650): 924-926. PMID: 18436948. PMID: PMC2335261. DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
- [4] 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. PMID: 32269302. PMID: PMC7366888. DOI: 10.1038/s41581-020-0267-8.
- [5] 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.
- [6] Auron A, Brophy PD. Hyperammonemia in review: pathophysiology, diagnosis, and treatment[J]. *Pediatr Nephrol*, 2012, 27(2): 207-222. PMID: 21431427. DOI: 10.1007/s00467-011-1838-5.
- [7] Colombo JP, Peheim E, Kretschmer R, et al. Plasma ammonia concentrations in newborns and children[J]. *Clin Chim Acta*, 1984, 138(3): 283-291. PMID: 6723064. DOI: 10.1016/0009-8981(84)90135-9.
- [8] Häberle J. Clinical and biochemical aspects of primary and secondary hyperammonemic disorders[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2013, 536(2): 101-108. PMID: 23628343. DOI: 10.1016/j.abb.2013.04.009.
- [9] Häberle J. Clinical practice: the management of hyperammonemia[J]. *Eur J Pediatr*, 2011, 170(1): 21-34. PMID: 21165747. DOI: 10.1007/s00431-010-1369-2.
- [10] 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. PMID: 31939790. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004153.
- [11] Bergmann KR, McCabe J, Smith TR, et al. Late-onset ornithine transcarbamylase deficiency: treatment and outcome of hyperammonemic crisis[J]. *Pediatrics*, 2014, 133(4): e1072-e1076. PMID: 24616362. DOI: 10.1542/peds.2013-1324.
- [12] Lee B, Diaz GA, Rhead W, et al. Blood ammonia and glutamine as predictors of hyperammonemic crises in patients with urea cycle disorder[J]. *Genet Med*, 2015, 17(7): 561-568. PMID: 25503497. PMID: PMC4465427. DOI: 10.1038/gim.2014.148.
- [13] Nakamura K, Kido J, Mitsubuchi H, et al. Diagnosis and treatment of urea cycle disorder in Japan[J]. *Pediatr Int*, 2014, 56(4): 506-509. PMID: 25039902. DOI: 10.1111/ped.12439.
- [14] Bigot A, Tchan MC, Thoreau B, et al. Liver involvement in urea cycle disorders: a review of the literature[J]. *J Inher Metab Dis*, 2017, 40(6): 757-769. PMID: 28900784. DOI: 10.1007/s10545-017-0088-5.
- [15] Ogier de Baulny H, Schiff M, Dionisi-Vici C. Lysinuric protein intolerance (LPI): a multi organ disease by far more complex than a classic urea cycle disorder[J]. *Mol Genet Metab*, 2012, 106(1): 12-17. PMID: 22402328. DOI: 10.1016/j.ymgme.2012.02.010.
- [16] Rožňková K, Güemes M, Shah P, et al. The diagnosis and management of hyperinsulinaemic hypoglycaemia[J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2015, 7(2): 86-97. PMID: 26316429. PMID: PMC4563192. DOI: 10.4274/jcrpe.1891.
- [17] Martinelli D, Häberle J, Rubio V, et al. Understanding pyrroline-5-carboxylate synthetase deficiency: clinical, molecular, functional, and expression studies, structure-based analysis, and novel therapy with arginine[J]. *J Inher Metab Dis*, 2012, 35(5): 761-776. PMID: 22170564. DOI: 10.1007/s10545-011-9411-8.
- [18] Ballard RA, Vinocur B, Reynolds JW, et al. Transient hyperammonemia of the preterm infant[J]. *N Engl J Med*, 1978, 299(17): 920-925. PMID: 692597. DOI: 10.1056/NEJM197810262991704.
- [19] 王恋, 李娟, 毛健, 等. 极低及超低出生体重儿的预后因素分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2014, 16(6): 601-605. PMID: 24927435. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.06.008.
- [20] Vergano SA, Crossette JM, Cusick FC, et al. Improving surveillance for hyperammonemia in the newborn[J]. *Mol Genet Metab*, 2013, 110(1-2): 102-105. PMID: 23746553. PMID: PMC3755016. DOI: 10.1016/j.ymgme.2013.05.005.
- [21] Van Geet C, Vandenbossche L, Eggermont E, et al. Possible platelet contribution to pathogenesis of transient neonatal hyperammonaemia syndrome[J]. *Lancet*, 1991, 337(8733): 73-75. PMID: 1670726. DOI: 10.1016/0140-6736(91)90736-9.
- [22] Tuchman M, Georgieff MK. Transient hyperammonemia of the newborn: a vascular complication of prematurity?[J]. *J Perinatol*, 1992, 12(3): 234-236. PMID: 1432279.
- [23] 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.e1. PMID: 35358588. PMID: PMC9233075. DOI: 10.1016/j.jpeds.2022.03.043.
- [24] Westrope C, Morris K, Burford D, et al. Continuous hemofiltration in the control of neonatal hyperammonemia: a 10-year experience[J]. *Pediatr Nephrol*, 2010, 25(9): 1725-1730. PMID: 20495829. DOI: 10.1007/s00467-010-1549-3.
- [25] 曾健生. 高氨血症相关遗传代谢病危重症[J]. *中国实用儿科杂志*, 2015, 30(8): 573-578. DOI: 10.7504/ek2015080604.
- [26] 金润铭, 杨爱德. 小儿高氨血症的诊断和治疗[J]. *中国实用儿科杂志*, 2000, 15(2): 75-77. DOI: 10.3969/j.issn.1005-2224.2000.02.005.
- [27] 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. DOI: 10.19538/j.ck2021100604.
- [28] 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. PMID: 36319144. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20220412-00319.
- [29] Paprocka J, Jamroz E. Hyperammonemia in children: on the crossroad of different disorders[J]. *Neurologist*, 2012, 18(5): 261-265. PMID: 22931730. DOI: 10.1097/NRL.0b013e318266f58a.
- [30] Matoori S, Leroux JC. Recent advances in the treatment of hyperammonemia[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2015, 90: 55-68. PMID: 25895618. DOI: 10.1016/j.addr.2015.04.009.
- [31] Bachmann C. Mechanisms of hyperammonemia[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2002, 40(7): 653-662. PMID: 12241009. DOI: 10.1515/CCLM.2002.112.
- [32] Dasarathy S, Mookerjee RP, Rackayova V, et al. Ammonia toxicity: from head to toe? [J]. *Metab Brain Dis*, 2017, 32(2): 529-538. PMID: 28012068. PMCID: PMC8839071. DOI: 10.1007/s11011-016-9938-3.
- [33] Broomfield A, Grunewald S. How to use serum ammonia[J]. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 2012, 97(2): 72-77; answer to quiz pg 80. PMID: 22101094. DOI: 10.1136/archdischild-2011-300194.
- [34] 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. PMID: 25267602. PMCID: PMC4351397. DOI: 10.1093/glycob/cwu104.
- [35] 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. PMID: 27276562. PMCID: PMC4983272. DOI: 10.1056/NEJMoa1515792.
- [36] 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. PMID: 25058219. PMCID: PMC6558267. DOI: 10.1001/jama.2014.7184.
- [37] Häberle J, Burlina A, Chakrapani A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: first revision[J]. *J Inher Metab Dis*, 2019, 42(6): 1192-1230. PMID: 30982989. DOI: 10.1002/jimd.12100.
- [38] Burton BK. Inborn errors of metabolism in infancy: a guide to diagnosis[J]. *Pediatrics*, 1998, 102(6): E69. PMID: 9832597. DOI: 10.1542/peds.102.6.e69.
- [39] Leonard JV, Morris AA. Diagnosis and early management of inborn errors of metabolism presenting around the time of birth[J]. *Acta Paediatr*, 2006, 95(1): 6-14. PMID: 16373289. DOI: 10.1080/08035250500349413.
- [40] Batshaw ML, Wachtel RC, Cohen L, et al. Neurologic outcome in premature infants with transient asymptomatic hyperammonemia[J]. *J Pediatr*, 1986, 108(2): 271-275. PMID: 3511207. DOI: 10.1016/s0022-3476(86)81003-4.
- [41] Enns GM, Berry SA, Berry GT, et al. Survival after treatment with phenylacetate and benzoate for urea-cycle disorders[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(22): 2282-2292. PMID: 17538087. DOI: 10.1056/NEJMoa066596.
- [42] Chakrapani A, Cleary MA, Wraith JE. Detection of inborn errors of metabolism in the newborn[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2001, 84(3): F205-F210. PMID: 11320051. PMCID: PMC1721249. DOI: 10.1136/fn.84.3.f205.
- [43] Wang HS, Kuo MF, Chou ML, et al. Pyridoxal phosphate is better than pyridoxine for controlling idiopathic intractable epilepsy[J]. *Arch Dis Child*, 2005, 90(5): 512-515. PMID: 15851435. PMCID: PMC1720393. DOI: 10.1136/adc.2003.045963.
- [44] Nasser M, Javaheri H, Fedorowicz Z, et al. Carnitine supplementation for inborn errors of metabolism[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 2012(2): CD006659. PMID: 22336821. PMCID: PMC7390060. DOI: 10.1002/14651858.CD006659.pub3.
- [45] Batshaw ML, Brusilow S, Waber L, et al. Treatment of inborn errors of urea synthesis: activation of alternative pathways of waste nitrogen synthesis and excretion[J]. *N Engl J Med*, 1982, 306(23): 1387-1392. PMID: 7078580. DOI: 10.1056/NEJM198206103062303.
- [46] Matoori 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. PMID: 32860926. DOI: 10.1016/j.jconrel.2020.08.040.
- [47] Chen YJ, Hung HH, Li CY, et al. A central venous catheter as an alternative peritoneal dialysis tube in an extremely low birth weight infant: a practical life-saving method for medical-resource-limited institutions[J]. *J Formos Med Assoc*, 2021, 120(10): 1928-1929. PMID: 34247892. DOI: 10.1016/j.jfma.2021.06.021.
- [48] Le Page AK, Stewart AE, Roehr CC, et al. The use of peritoneal dialysis in phenobarbitone toxicity in a critically unwell neonate[J]. *Neonatology*, 2018, 113(2): 117-121. PMID: 29169160. DOI: 10.1159/000481879.
- [49] 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. PMID: 28283762. DOI: 10.1007/s00467-017-3633-4.
- [50] Celik M, Akdeniz O, Ozgun N. Efficacy of peritoneal dialysis in neonates presenting with hyperammonaemia due to urea cycle defects and organic acidaemia[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2019, 24(3): 330-335. PMID: 29356227. DOI: 10.1111/nep.13224.
- [51] 中华医学会儿科学分会新生儿学组. 连续性血液净化治疗新生儿急性肾损伤专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2021, 59(4): 264-269. PMID: 33775043. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20200922-00898.
- [52] Bellomo R, Baldwin I, Ronco C, et al. ICU-based renal replacement therapy[J]. *Crit Care Med*, 2021, 49(3): 406-418. PMID: 33555775. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004831.
- [53] See EJ, Bellomo R. How I prescribe continuous renal replacement therapy[J]. *Crit Care*, 2021, 25(1): 1. PMID:

33388077. PMID: PMC7777364.  
DOI: 10.1186/s13054-020-03448-7.
- [54] 周文浩, 陆国平. 连续性血液净化治疗新生儿急性肾损伤专家共识解读[J]. 中华儿科杂志, 2021, 59(4): 270-272. PMID: 33775044. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20210126-00071.
- [55] 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. PMID: 35239033. DOI: 10.1007/s00467-022-05507-3.
- [56] Spinale JM, Laskin BL, Sondheimer N, et al. High-dose continuous renal replacement therapy for neonatal hyperammonemia[J]. *Pediatr Nephrol*, 2013, 28(6): 983-986. PMID: 23471476. PMID: PMC3633740. DOI: 10.1007/s00467-013-2441-8.
- [57] Chan WK, But WM, Law CW. Ammonia detoxification by continuous venovenous haemofiltration in an infant with urea cycle defect[J]. *Hong Kong Med J*, 2002, 8(3): 207-210. PMID: 12055368.
- [58] Picca S, Dionisi-Vici C, Bartuli A, et al. Short-term survival of hyperammonemic neonates treated with dialysis[J]. *Pediatr Nephrol*, 2015, 30(5): 839-847. PMID: 25185886. DOI: 10.1007/s00467-014-2945-x.
- [59] Lai YC, Huang HP, Tsai IJ, et al. High-volume continuous venovenous hemofiltration as an effective therapy for acute management of inborn errors of metabolism in young children[J]. *Blood Purif*, 2007, 25(4): 303-308. PMID: 17643056. DOI: 10.1159/000106102.
- [60] Unsinn C, Das A, Valayannopoulos V, et al. Clinical course of 63 patients with neonatal onset urea cycle disorders in the years 2001-2013[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2016, 11(1): 116. PMID: 27538463. PMID: PMC4991093. DOI: 10.1186/s13023-016-0493-0.
- [61] Bijarnia-Mahay S, Häberle J, Jalan AB, et al. Urea cycle disorders in India: clinical course, biochemical and genetic investigations, and prenatal testing[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2018, 13(1): 174. PMID: 30285816. PMID: PMC6167905. DOI: 10.1186/s13023-018-0908-1.
- [62] Kido J, Matsumoto S, Ito T, et al. Physical, cognitive, and social status of patients with urea cycle disorders in Japan[J]. *Mol Genet Metab Rep*, 2021, 27: 100724. PMID: 33614409. PMID: PMC7876628. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2021.100724.
- [63] Kido J, Matsumoto S, Häberle J, et al. Long-term outcome of urea cycle disorders: report from a nationwide study in Japan[J]. *J Inher Metab Dis*, 2021, 44(4): 826-837. PMID: 33840128. DOI: 10.1002/jimd.12384.
- [64] 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 Inher Metab Dis*, 2021, 44(6): 1311-1322. PMID: 34232532. DOI: 10.1002/jimd.12415.
- [65] McBride KL, Miller G, Carter S, et al. Developmental outcomes with early orthotopic liver transplantation for infants with neonatal-onset urea cycle defects and a female patient with late-onset ornithine transcarbamylase deficiency[J]. *Pediatrics*, 2004, 114(4): e523-e526. PMID: 15466081. DOI: 10.1542/peds.2004-0198.

(本文编辑: 邓芳明)