

医学信息速递

Medical Information Express

《新生儿高氨血症诊断与治疗的专家共识》解读

产品战略&医学与信息部

2023-10



传递最有价值的医学信息

目录

CONTENTS

01 专家共识简介

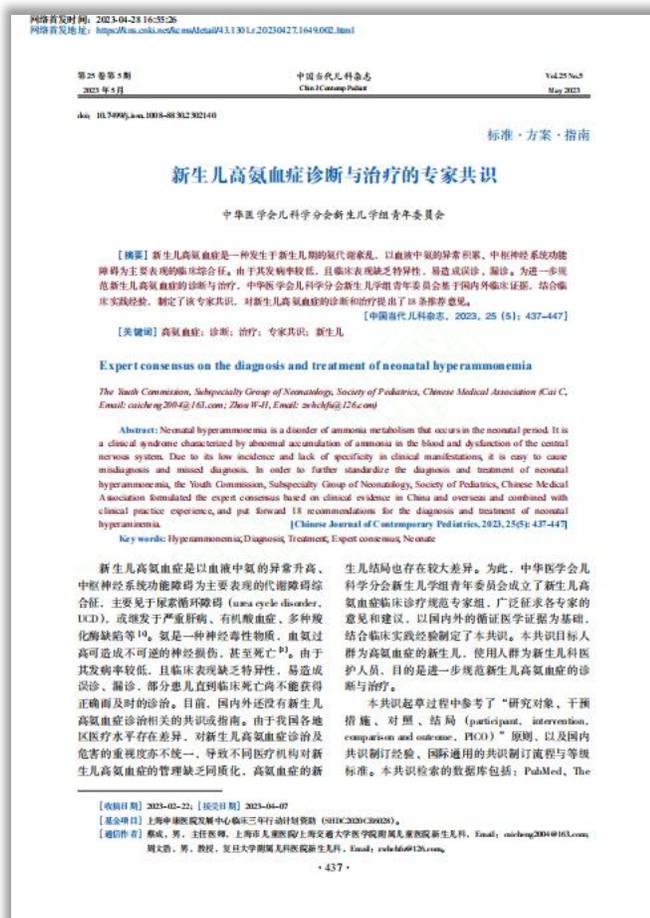
- 基本信息
- 摘要

02 专家共识重点内容

- 共识的相关定义与诊断标准
- 新生儿高氨血症的病因学
- 新生儿高氨血症的发病机制（包括代谢危象）
- 新生儿高氨血症的临床表现和实验室检查
- 新生儿高氨血症的治疗
- 新生儿高氨血症的并发症与预后

03 专家共识中对于苯丁酸钠的用药推荐





《新生儿高氨血症诊断与治疗的专家共识》



制定者: 中华医学会儿科学分会新生儿学组青年委员会

发表杂志: 中国当代儿科杂志

发表时间: 2023年5月

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。



中华医学会儿科学分会新生儿学组青年委员会. 新生儿高氨血症诊断与治疗的专家共识[J]. 中国当代儿科杂志, 2023, 25 (5): 437-447



传递最有价值的医学信息

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。



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



目录

CONTENTS

01 专家共识简介

- 基本信息
- 摘要

02 专家共识重点内容

- 共识的相关定义与诊断标准
- 新生儿高氨血症的病因学
- 新生儿高氨血症的发病机制（包括代谢危象）
- 新生儿高氨血症的临床表现和实验室检查
- 新生儿高氨血症的治疗
- 新生儿高氨血症的并发症与预后

03 专家共识中对于苯丁酸钠的用药推荐



新生儿高氨血症

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。目前一般认为，新生儿高氨血症诊断标准为血氨 $>100 \mu\text{mol/L}$ ($1 \mu\text{mol/L}=1.703 \mu\text{g/dL}$)。

高氨血症脑病

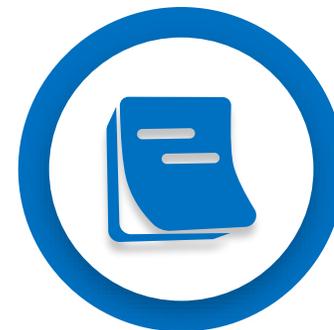
持续升高的血氨具有急性或慢性神经毒性，导致患儿出现严重的神经精神障碍，包括反应低下、惊厥、意识障碍等。

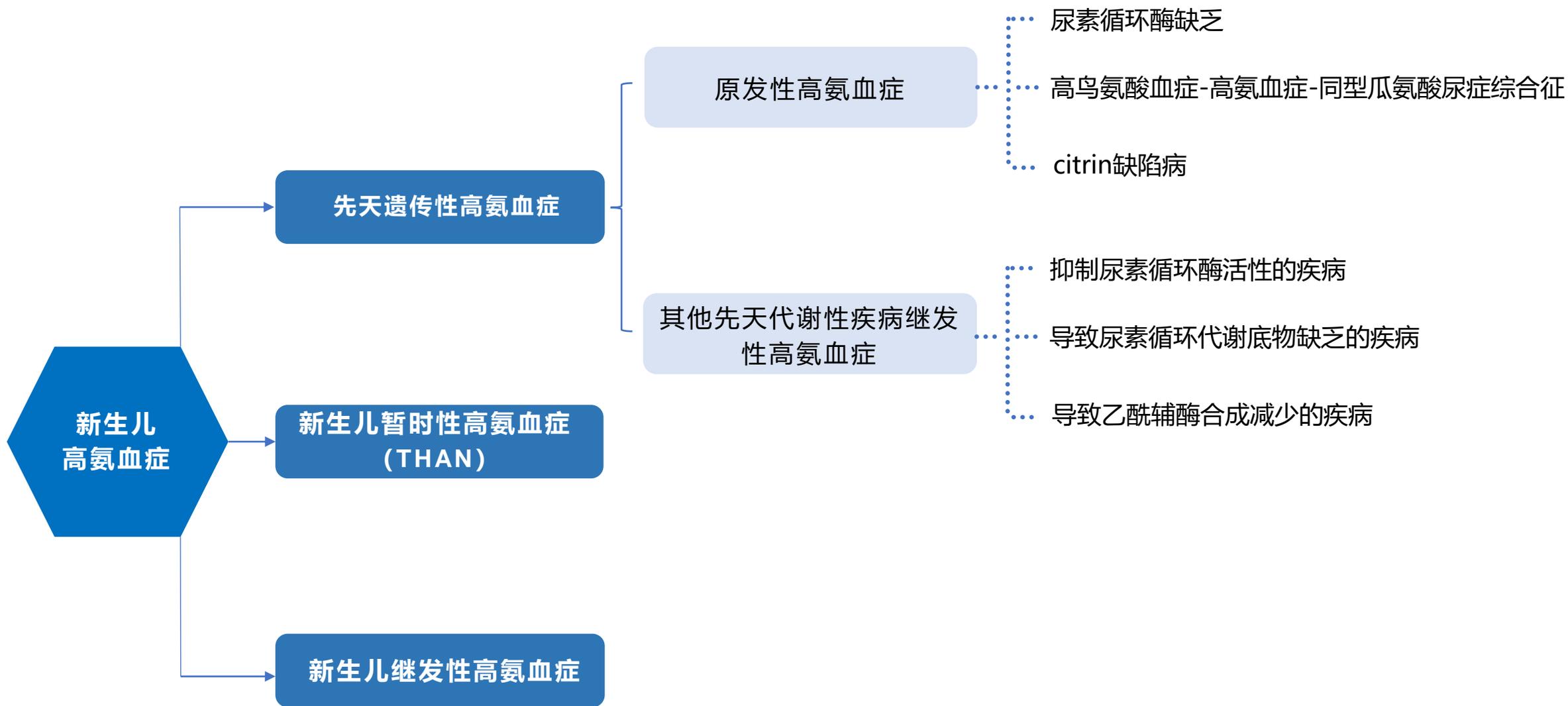
高氨血症危象

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。

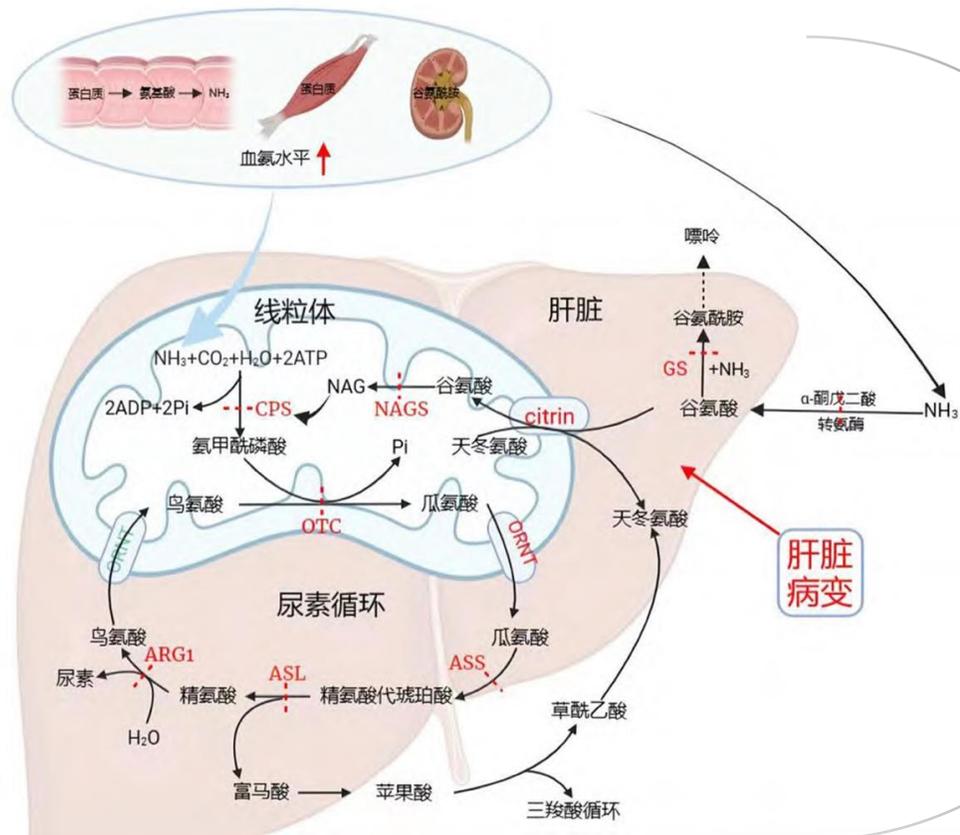
01

02





新生儿高氨血症的发病机制



体内氨的产生增多

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。

体内氨的清除不足

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。

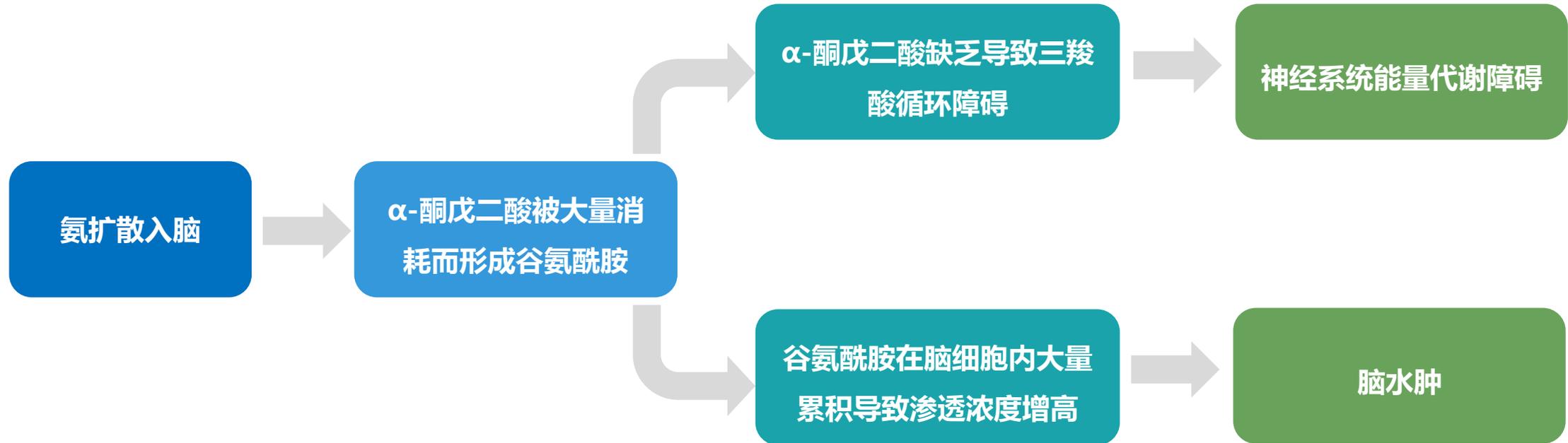
肝外因素

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。

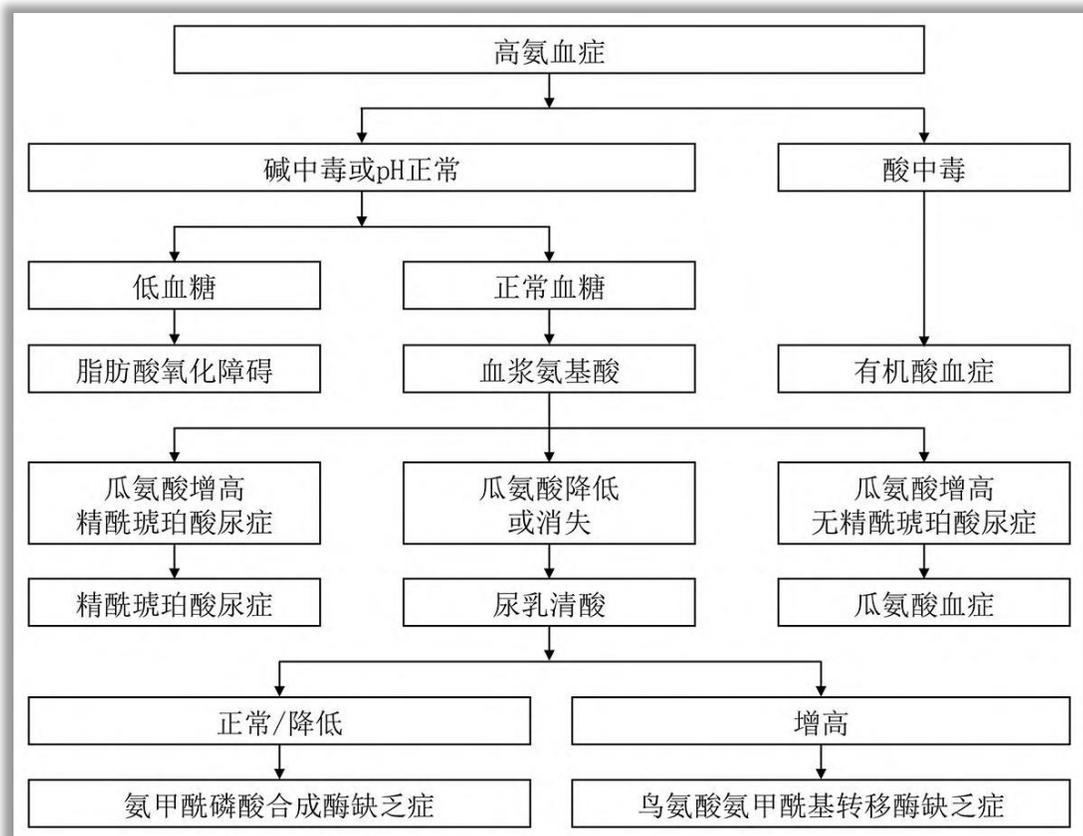
高氨血症的发病机制示意图 [NAG] N-乙酰谷氨酸；[NAGS] N-乙酰谷氨酸合成酶；[CPS] 氨甲酰磷酸合成酶；[OTC] 鸟氨酸氨甲酰基转移酶；[ASS] 精氨酸代琥珀酸合成酶；[ASL] 精氨酸代琥珀酸裂解酶；[ARG1] 精氨酸酶1；[ORNT] 鸟氨酸/瓜氨酸转运载体；[citrin] 天冬氨酸/谷氨酸转运载体；[GS] 谷氨酰胺合成酶。



高氨血症脑病和代谢危象的发病机制



高氨血症伴有遗传代谢性疾病的诊断思路



推荐1

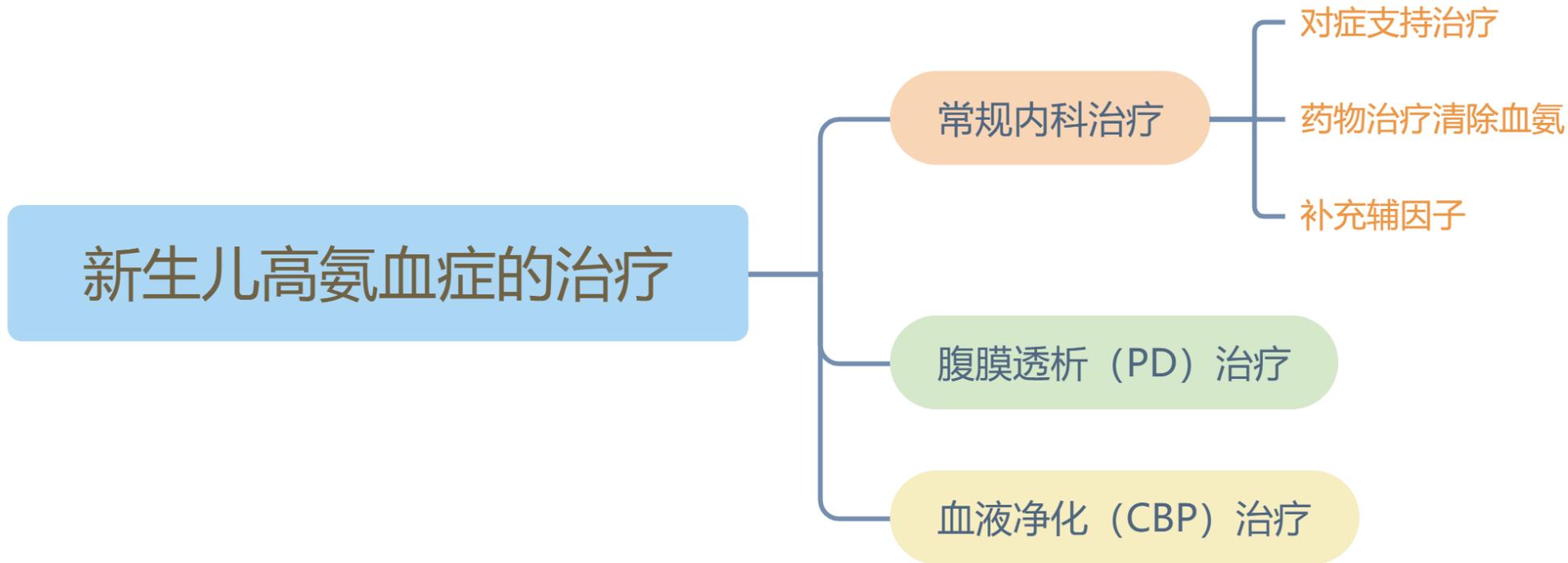
符合以下 1 项或 1 项以上条件的新生儿，建议进行血氨检测，评估有无高氨血症（中等质量证据，强推荐）。

(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、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）。

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）



内科治疗推荐	具体方案
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）。
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）。
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B12治疗有效的甲基丙二酸血症时，补充钴胺素；存在维生素 B6依赖型癫痫时，补充维生素 B6；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 B2转运障碍缺乏症时，补充维生素 B2（中等质量证据，强推荐）。





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。



(1) 给予盐酸精氨酸 [200 mg/(kg·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。

(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 [150~200 mg/(kg·d)]，促进氨以尿素形式进行清除；
- 苯乙酸钠-苯甲酸钠复方静脉制剂 [250 mg/(kg·d)] 治疗，促进氨前体排泄，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** [100~250 mg/(kg·d)，口服，每天3次]。

	具体推荐内容
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 $>400 \mu\text{mol/L}$ ；（3）血氨水平在数小时内迅速升高 $>300 \mu\text{mol/L}$ ，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）。



新生儿高氨血症的治疗：腹膜透析（PD）治疗并发症的监测与相应处理



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。

腹膜炎



避免使用硬质腹透管以降低凝血和感染等并发症。

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。

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。

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。



具体推荐内容	
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 $15\sim30 \text{ mL/min}$ ，透析液流速/血流量比值范围为 $1\sim1.5$ ，可用于血氨 $\leq 1000 \mu\text{mol/L}$ 患儿的初始治疗； (2) 高剂量 CBP治疗，血流量 $30\sim50 \text{ mL/min}$ ，透析液流速/血流量 >1.5 ，可用于血氨 $>1000 \mu\text{mol/L}$ 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）。



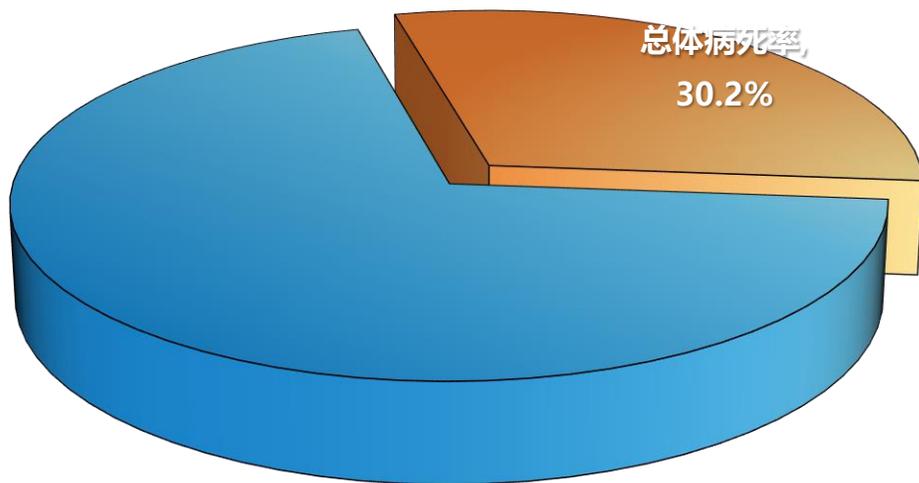
推荐意见汇总

	具体推荐内容
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) 。



新生儿期发病的高氨血症患儿生存率更低，预后更差

总体病死率



- 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）。

新生儿高氨血症的并发症与预后：新生儿高氨血症的预后与血氨水平有密切关系

- 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。
- 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。

血氨浓度 > 1 000
 $\mu\text{mol/L}$ 超过 24 h

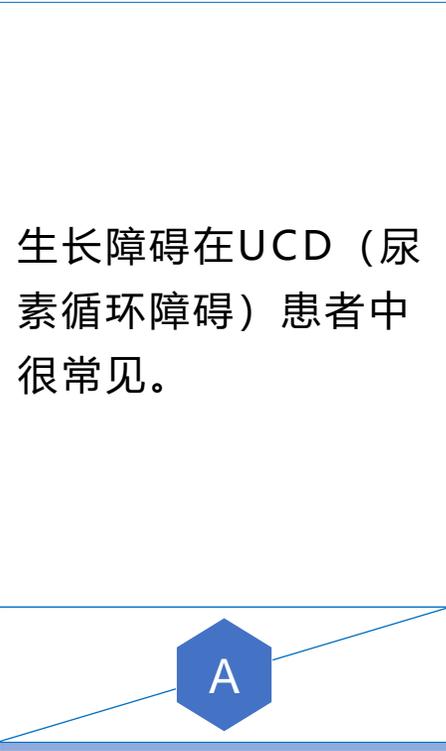


患儿早期死亡

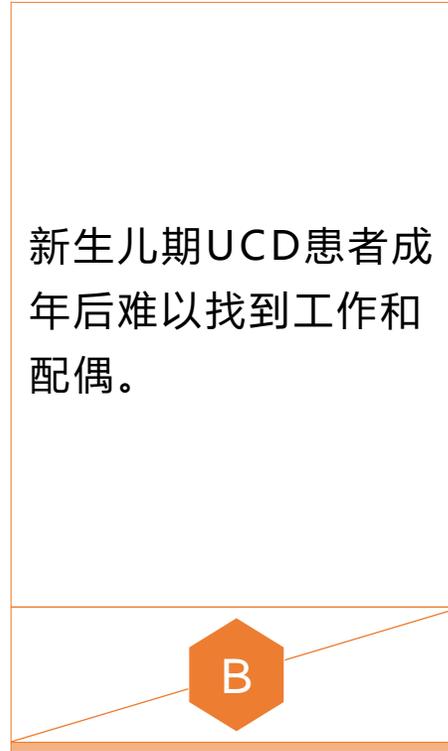


新生儿高氨血症的并发症与预后：存活者多数伴有神经发育不良和生长障碍等

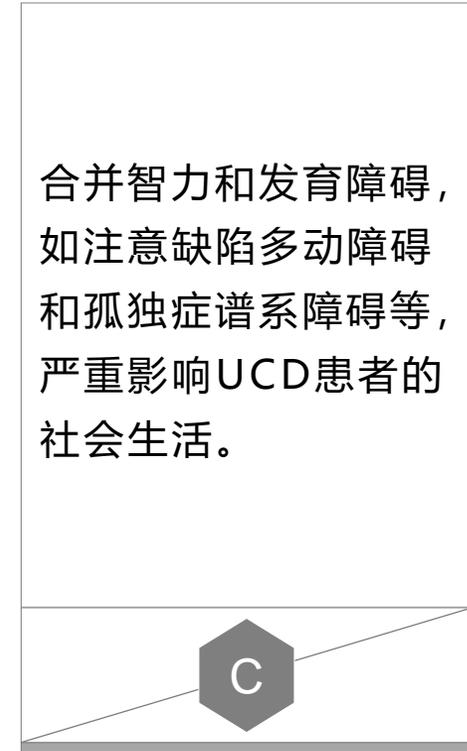
生长障碍在UCD（尿素循环障碍）患者中很常见。



新生儿期UCD患者成年后难以找到工作和配偶。



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。



目录

CONTENTS

01 专家共识简介

- 基本信息
- 摘要

02 专家共识重点内容

- 共识的相关定义与诊断标准
- 新生儿高氨血症的病因学
- 新生儿高氨血症的发病机制（包括代谢危象）
- 新生儿高氨血症的临床表现和实验室检查
- 新生儿高氨血症的治疗
- 新生儿高氨血症的并发症与预后

03 专家共识中对于苯丁酸钠的用药推荐



共识提示

- 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。
- 有效的药物治疗能够减少病死率，防止进一步恶化并出现长期神经系统不良后遗症。
- 可以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**苯丁酸钠 [100~250 mg/(kg·d)，口服，每天3次]** 等药物。



谢谢关注！

thanks for your attention.

