

# 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

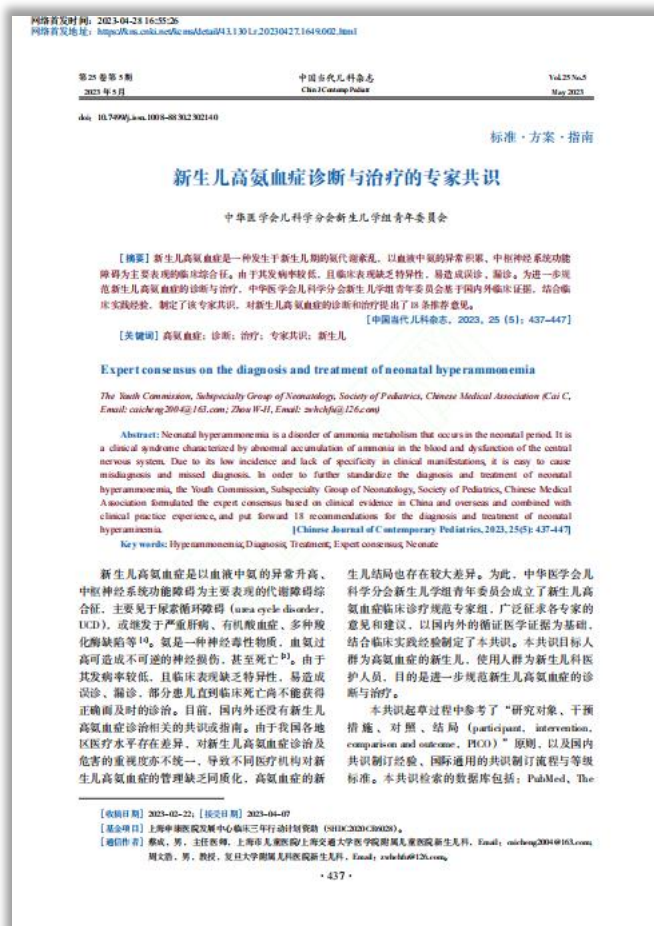
- 基本信息
- 摘要

### 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

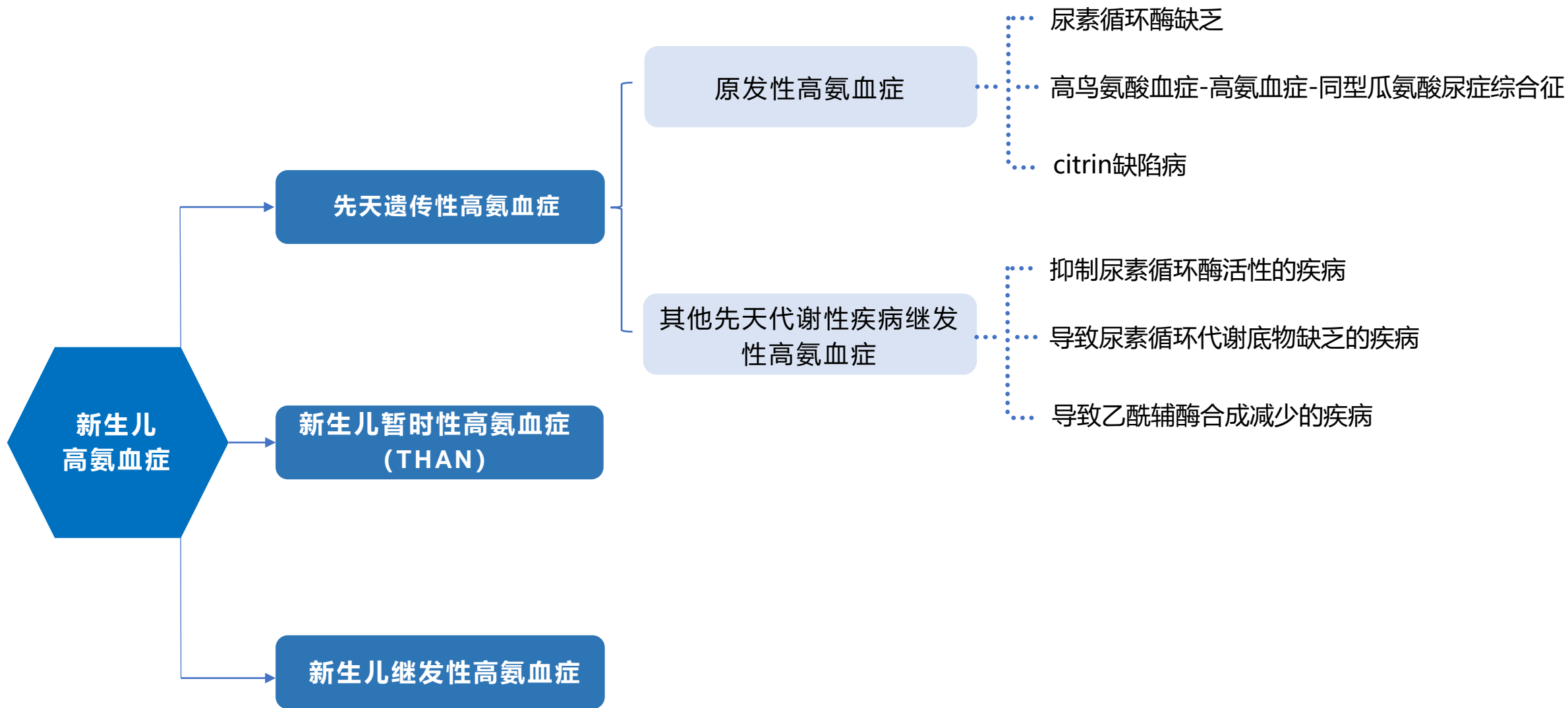
由于血氨显著升高引起的病情急剧恶化，出现严重的多脏器功能衰竭和内环境紊乱，可表现为气促、呼吸窘迫、呼吸性碱中毒、低体温或发热、肝大，甚至出现脑水肿、惊厥、意识障碍等严重情况。

01

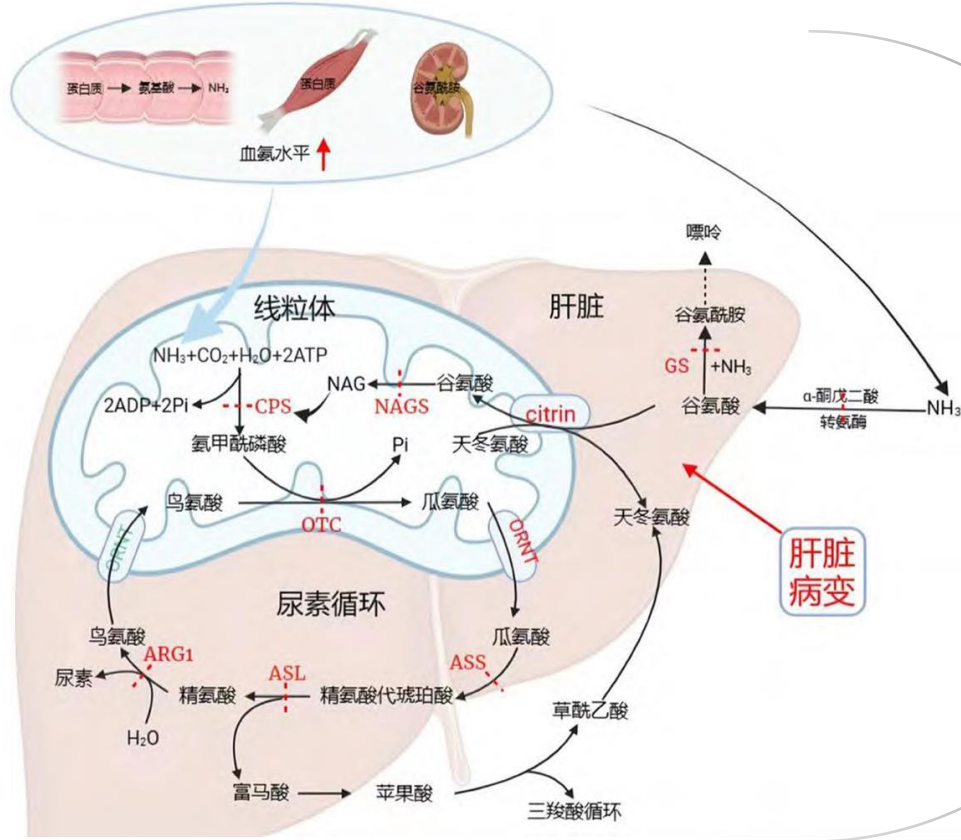
02







# 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。

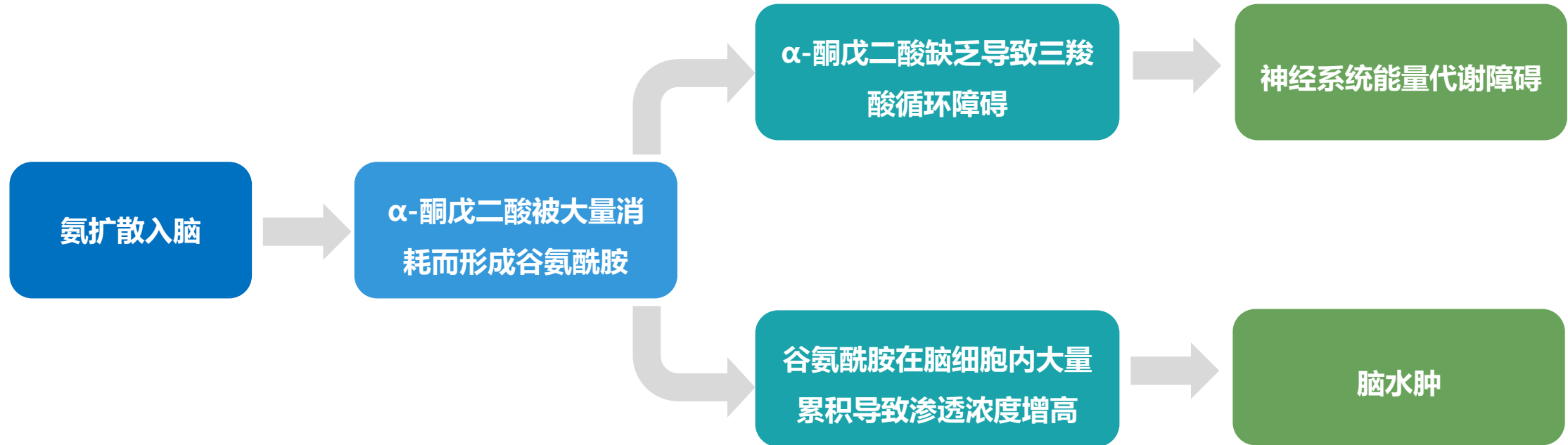
**肝外因素**

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。

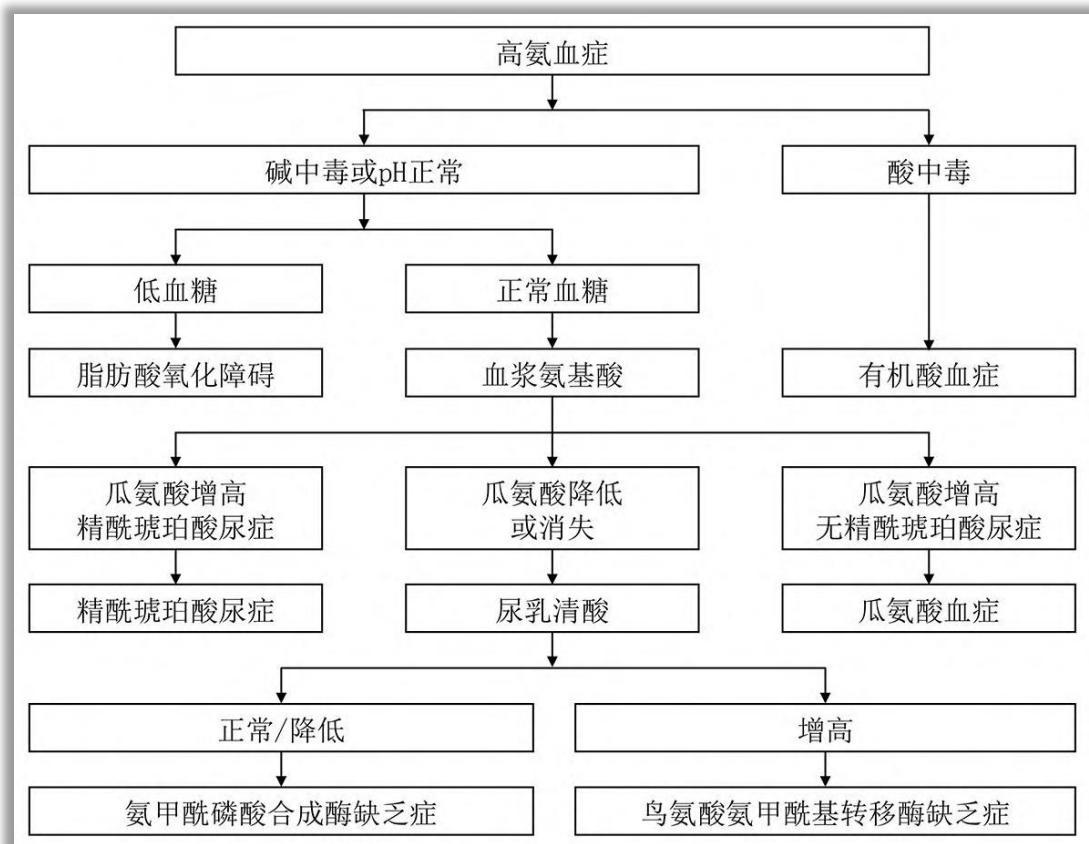
高氨血症的发病机制示意图 [NAG] N-乙酰谷氨酸；[NAGS] N-乙酰谷氨酸合成酶；[CPS] 氨甲酰磷酸合成酶；[OTC] 鸟氨酸氨甲酰基转移酶；[ASS] 精氨酸代琥珀酸合成酶；[ASL] 精氨酸代琥珀酸裂解酶；[ARG1] 精氨酸酶1；[ORNT] 鸟氨酸/瓜氨酸转运载体；[citrin] 天冬氨酸/谷氨酸转运载体；[GS] 谷氨酰胺合成酶。



# 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）。

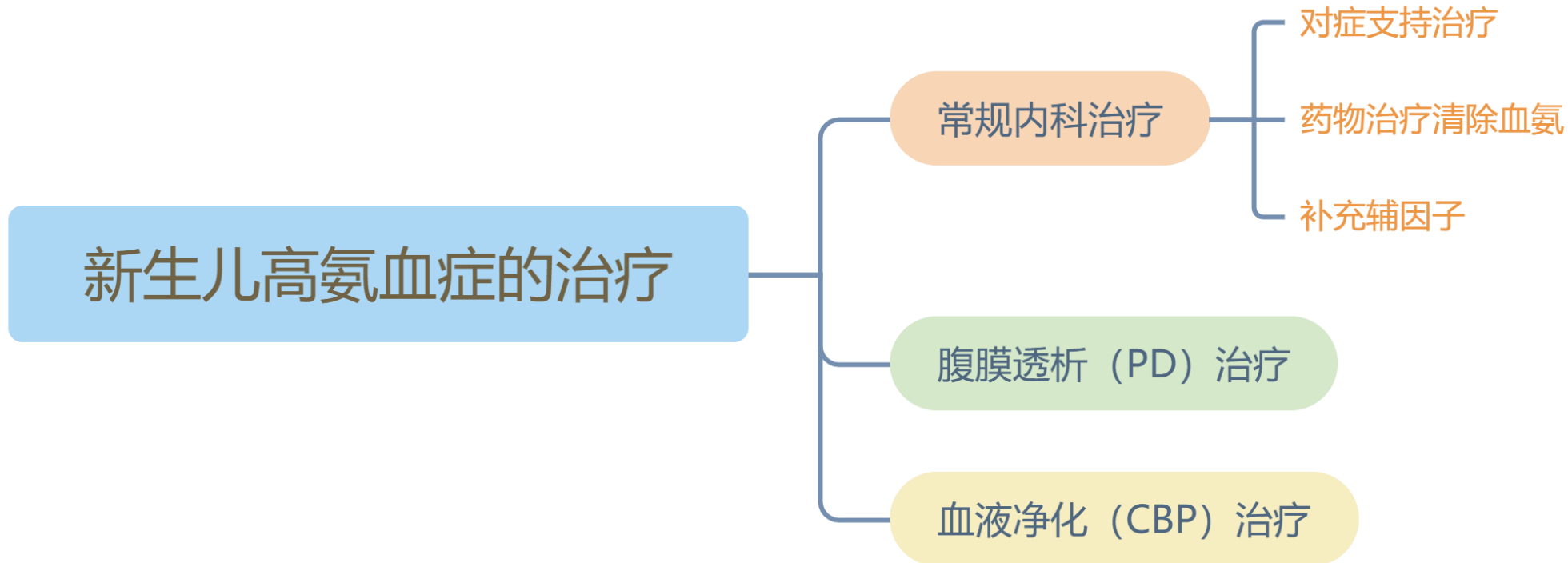
- (1) 嗜睡、拒奶或喂养困难；
- (2) 有不明原因的抽搐、呼吸困难、代谢性酸中毒或呼吸性碱中毒；
- (3) 有不明原因的肌张力改变；
- (4) 有不明原因的颅内出血；
- (5) 同样的症状曾出现在堂（表）兄弟姐妹身上；
- (6) 母亲有多次自然流产史；
- (7) 有不明原因的肝大。

### 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）。



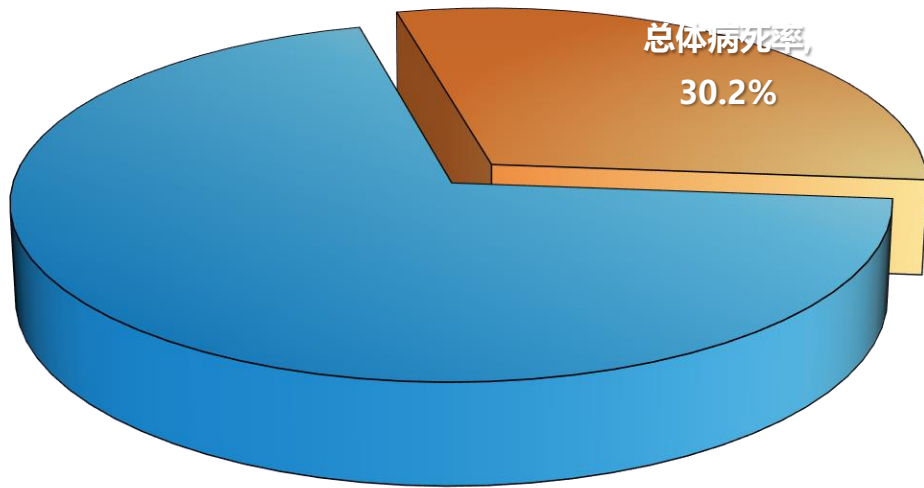
## 推荐意见汇总

	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

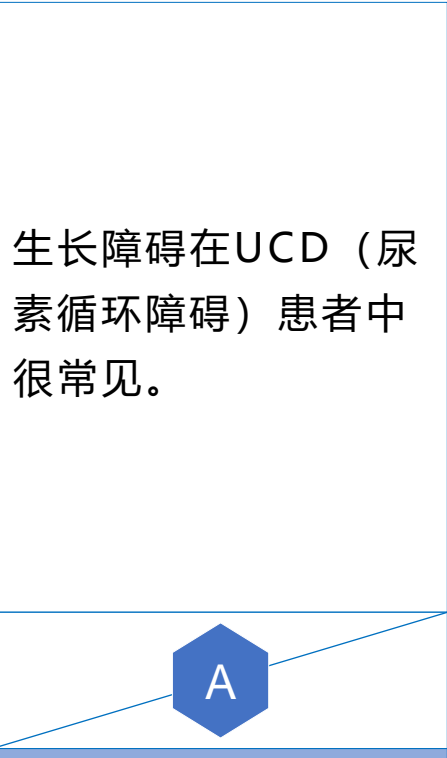


患儿早期死亡

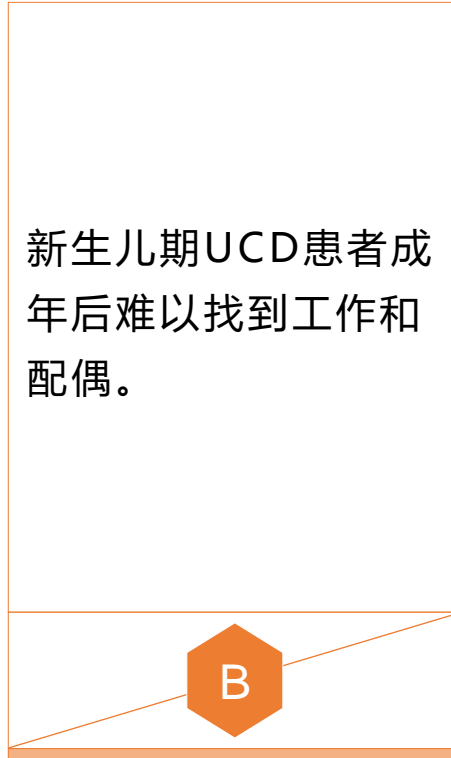


# 新生儿高氨血症的并发症与预后：存活者多数伴有神经发育不良和生长障碍等

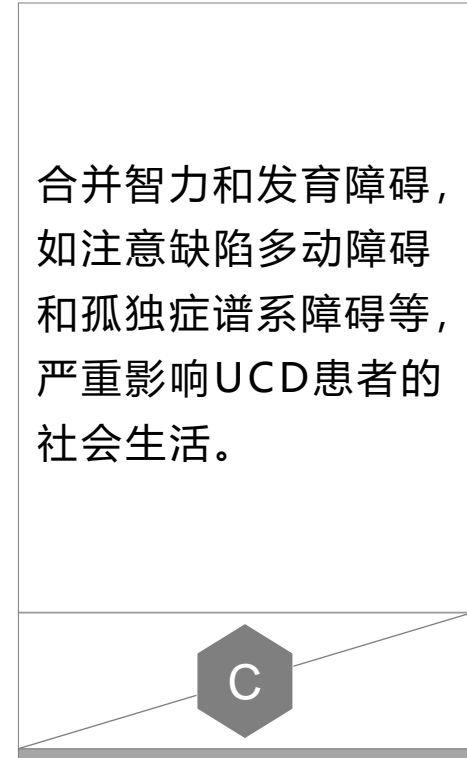
生长障碍在UCD（尿素循环障碍）患者中很常见。



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.

