

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2409151

指南解读

《新生儿高氨血症诊断与治疗的专家共识》解读

蔡成¹ 赵武² 郝虎³ 史源⁴

(1. 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, 上海 200062;
2. 蚌埠医科大学第一附属医院儿科, 安徽蚌埠 233004; 3. 中山大学附属第六医院新生儿科,
广东广州 510655; 4. 重庆医科大学附属儿童医院新生儿诊治中心, 重庆 400014)

[摘要] 该文对 2023 年 5 月《中国当代儿科杂志》发表的《新生儿高氨血症诊断与治疗的专家共识》进行解读, 解读重点包括氨的神经毒性、病因分类、诊断、营养管理及药物治疗, 旨在增强血氨检测意识, 不能因等待病因检查而推迟治疗, 以达到推动新生儿高氨血症诊断与治疗的目的。

[中国当代儿科杂志, 2025, 27 (5): 515-523]

[关键词] 高氨血症; 代谢病; 诊断; 治疗; 新生儿

Interpretation of the "Expert consensus on the diagnosis and treatment of neonatal hyperammonemia"

CAI Cheng, ZHAO Wu, HAO Hu, SHI Yuan. Department of Neonatology, The Sixth Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510655, China (Hao H, Email: haohu@mail.sysu.edu.cn); Department of Neonatology, Chongqing Children's Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China (Shi Y, Email: shiyuan@hospital.cqmu.edu.cn)

Abstract: This paper provides an interpretation of the "Expert consensus on the diagnosis and treatment of neonatal hyperammonemia" published in the May 2023 issue of the *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*. The interpretation focuses on key aspects such as the neurotoxicity of ammonia, classification of etiologies, diagnosis, nutritional management, and pharmacological treatment. The aim is to enhance awareness about ammonia testing and emphasize that treatment should not be delayed while awaiting etiological investigation, thereby advancing the diagnosis and treatment of neonatal hyperammonemia. [Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2025, 27(5): 515-523]

Key words: Hyperammonemia; Metabolic disease; Diagnosis; Treatment; Neonate

高氨血症是指血液中氨的过量蓄积^[1-2]。新生儿高氨血症 (neonatal hyperammonemia, NHA) 通常定义为血氨 $>100 \mu\text{mol/L}$ ^[1-2]。2023 年 5 月中华医学会儿科学分会新生儿学组青年委员会在《中国当代儿科杂志》发表了《新生儿高氨血症诊断与治疗的专家共识》(以下简称“共识”), 对推动我国 NHA 的诊断和治疗具有重要意义^[3]。NHA 是多因素疾病, 以新生儿暂时性高氨血症 (transient

hyperammonemia of the newborn, THAN) 最为常见, 然而, THAN 是排除性诊断, 必须排除遗传性和获得性高氨血症才能诊断^[1]。目前尚无针对高氨血症昏迷新生儿有效的神经保护疗法, 迅速启动治疗比查明病因更为重要, 而无论潜在诊断如何, 首次发作的急性 NHA 的治疗都相似^[1]。因此, 本文从氨的神经毒性和 THAN 入手对“共识”^[3]进行解读。

[收稿日期] 2024-09-29; [接受日期] 2025-02-21

[作者简介] 蔡成, 男, 博士, 主任医师; 赵武, 男, 博士, 主任医师。蔡成和赵武具有同等贡献。

[通信作者] 郝虎, 男, 主任医师, Email: haohu@mail.sysu.edu.cn; 史源, 男, 主任医师, Email: shiyuan@hospital.cqmu.edu.cn。郝虎和史源具有同等贡献。

1 氨的神经毒性和NHA的临床特征

氨是蛋白质分解代谢产物，是一种高度神经毒性物质^[1]。机体产生的氨大部分进入肝脏尿素循环解毒，以尿素形式随尿排出或转化为谷氨酰胺^[2]。从发病机制而言，NHA系氨生成增加或氨解毒不足的结果^[1]。血液中的氨以 NH_3 和 NH_4^+ 2种形式存在， $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$ 的比率取决于血液pH^[4]。在血液pH值为7.4的生理条件下，超过98%的氨以 NH_4^+ 形式存在^[1, 4]，这有助于维持酸碱平衡^[2]。氨主要以 NH_4^+ 形式通过多种转运通道，穿过血脑屏障，少部分以 NH_3 的形式扩散通过血脑屏障^[1, 4]。由于星形胶质细胞是大脑中唯一具备谷氨酰胺合成酶的细胞，氨对其毒性远超其他脑细胞^[4]。氨与谷氨酸在脑星形胶质细胞谷氨酰胺合成酶的催化下合成谷氨酰胺，保护大脑免受高水平氨的损伤，然而，具有渗透性的谷氨酰胺过量蓄积导致星形胶质细胞肿胀和功能障碍，产生细胞毒性脑水肿^[1, 4-5]。此外，氨的神经毒性还与氨抑制三羧酸循环，妨碍脑线粒体能量代谢等有关^[5]。因此，血氨浓度升高导致大脑氨含量升高，而脑对氨的解毒能力有限，这是氨中毒的主要靶点^[1]。

早发型高氨血症指在新生儿期发病，出生后数天开始进食后发生，临床表现缺乏特异性，最初为嗜睡、兴奋、喂养困难、呕吐，随血氨水平升高，出现低体温或发热、肌张力降低，肺脏和肝脏受累，最终发展为危及生命的状况，如急性脑病、脑水肿、癫痫发作、姿势异常、周围循环衰竭、多器官衰竭、昏迷，甚至死亡^[2]。超过28 d发病为晚发型高氨血症^[6]，不在本文讨论范围。

2 病因分类

2.1 THAN

1978年，美国明尼苏达大学Ballard等^[7]首次报道了5例THAN（男3例，女2例），胎龄34~36周，出生后呼吸窘迫，48 h内进展至深昏迷，血氨496~4 486 $\mu\text{mol/L}$ ，其中4例接受换血疗法和腹膜透析后血氨下降至正常范围，1例男性早产儿死亡。THAN是代谢病领域公认的一种特殊类型高氨血症，发生率被严重低估，>50%的早产儿生后2个月内患有无症状高氨血症^[1]。THAN与尿素循环限速酶[氨甲酰磷酸合成酶1(carbamoylphosphate synthetase 1, CPS1)^[8]]的暂时异常或尿素循环外

酶发育延迟导致尿素循环酶功能暂时丧失以及围产期窒息继发的缺氧缺血性损伤导致肝脏尿素合成减少有关^[1]。典型THAN发生于胎龄 ≤ 36 周的早产儿或低出生体重儿，出生后24 h内出现呼吸窘迫^[9]，严重者出现神经系统受累症状，如意识障碍迅速加深至昏迷、急性脑病、癫痫发作，通常血氨达到300 $\mu\text{mol/L}$ 或者更高(400~500 $\mu\text{mol/L}$)时就会出现这些症状^[1]。THAN的症状是非特异性的，临床医生应始终牢记在心^[1]。

2.2 遗传性高氨血症

遗传性高氨血症为先天性代谢缺陷导致尿素循环障碍(urea cycle disorder, UCD)所致，分为原发性高氨血症和继发性高氨血症，分别由原发性UCD和继发性UCD引起^[10-11]。

2.2.1 原发性UCD 新生儿发生率约1/35 000，50%的患者在新生儿期发病^[12]。尿素循环的6种酶和2种跨线粒体膜反向转运蛋白中的任何一种缺陷均可引起原发性UCD，导致原发性高氨血症^[10-11]。6种酶依次为N-乙酰谷氨酸合成酶(N-acetylglutamate synthase, NAGS)、CPS1、鸟氨酸氨甲酰基转移酶(ornithine transcarbamylase, OTC)、精氨酸琥珀酸合成酶(argininosuccinate synthetase, ASS)、精氨酸琥珀酸裂解酶(argininosuccinate lyase, ASL)和精氨酸酶1(arginase 1, ARG1)，编码6种酶的基因突变分别引起NAGS缺乏症、CPS1缺乏症、OTC缺乏症、ASS缺乏症(瓜氨酸血症I型)、ASL缺乏症(精氨酸琥珀酸尿症)和ARG1缺乏症(精氨酸血症)，其中OTC缺乏症为X连锁遗传，其余均为常染色隐性遗传^[11-12]。尿素循环的前3种酶位于线粒体，这3种酶缺乏导致的UCD为近端UCD^[6, 13]，又称线粒体UCD^[13]；尿素循环的后3种酶位于细胞质，这3种酶缺乏导致的UCD为远端UCD^[6, 13]。系统评价表明，新生儿原发性UCD中，近端UCD占58%，远端UCD占42%，以OTC缺乏症最常见(32%)，其次是ASS缺乏症(27%)^[6]。尿素循环的正常运行还需要鸟氨酸/瓜氨酸反向转运蛋白1(ornithine/citrulline antiporter 1, ORNT1)和天冬氨酸/谷氨酸反向转运蛋白Citrin(希特林蛋白)，这2种跨线粒体膜反向转运蛋白缺陷分别引起高鸟氨酸血症-高氨血症-高瓜氨酸尿症综合征(hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome, HHH综合征)和希特林缺乏症(瓜氨酸血症II型)^[6, 12]。肝脏尿素循环步骤见图1^[14]。

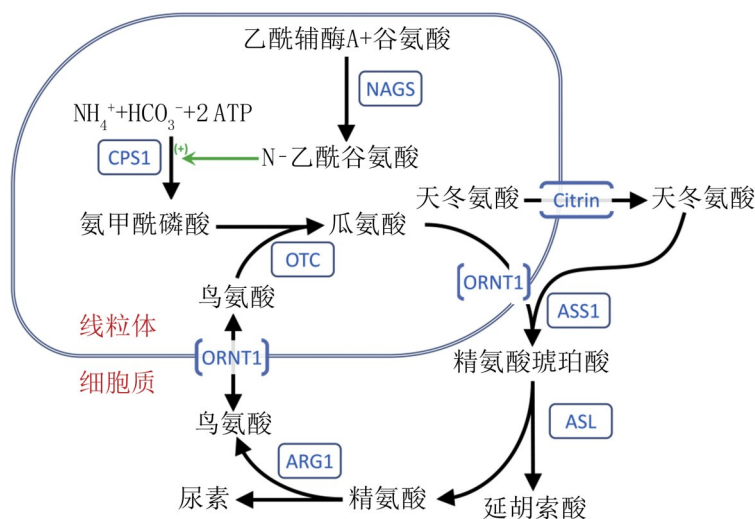


图 1 肝脏尿素循环^[14] [NAGS] N-乙酰谷氨酸合成酶; [CPS1] 氨甲酰磷酸合成酶 1; [OTC] 鸟氨酸氨甲酰基转移酶; [ASS1] 精氨酸琥珀酸合成酶 1; [ASL] 精氨酸琥珀酸裂解酶; [ARG1] 精氨酸酶 1; [ORNT1] 鸟氨酸/瓜氨酸反向转运蛋白 1; [Citrin] 天冬氨酸/谷氨酸反向转运蛋白 (希特林蛋白)。在线粒体基质中, NH_4^+ 和碳酸氢根 (HCO_3^-) 由 CPS1 (尿素循环第 1 个酶) 催化生成氨甲酰磷酸, 谷氨酸和乙酰辅酶 A 在 NAGS 催化下生成的 N-乙酰谷氨酸为 CPS1 的变构激活剂^[5-6, 12], 鸟氨酸通过 ORNT1 转运进入线粒体, 参与瓜氨酸的合成 (尿素循环第 2 个步骤), 瓜氨酸通过 ORNT1 转运到细胞质, 与天冬氨酸 (通过 Citrin 由线粒体转运到细胞质) 在 ASS 催化下生成精氨酸琥珀酸 (尿素循环第 3 个步骤), 随后精氨酸琥珀酸在 ASL 的作用下裂解为精氨酸和延胡索酸 (尿素循环第 4 个步骤), 尿素循环的最后一步是 ARG1 催化精氨酸水解生成尿素和鸟氨酸, 鸟氨酸通过 ORNT1 再次转运进入线粒体, 参与下一轮尿素循环。

2.2.2 继发性 UCD 主要包括以下三大类。

(1) 有机酸血症 (organic acidemia, OA): OA 又称有机酸尿症 (organic aciduria), 由参与氨基酸分解代谢途径的酶或辅因子缺乏引起^[15]。在迄今报道的 65 种 OA 中, 最常见的是经典 OA, 包括丙酸血症 (propionic acidemia, PA)、异戊酸血症和甲基丙二酸血症 (methylmalonic acidemia, MMA), 均为常染色体隐性遗传, 分别由丙酰辅酶 A 羧化酶缺乏、异戊酰辅酶 A 脱氢酶缺乏和甲基丙二酰辅酶 A 变位酶缺乏引起, 导致相应前体代谢物积聚 (PA 的丙酰辅酶 A、异戊酸血症的异戊酰辅酶 A、MMA 的丙酰辅酶 A 和甲基丙二酰辅酶 A)^[16], 其中 MMA 是我国最常见的 OA^[17]。经典 OA 引起继发性高氨血症的机制: ①积聚的前体代谢物与乙酰辅酶 A 竞争抑制 NAGS 活性, 减少 N-乙酰谷氨酸 (N-acetylglutamate, NAG) 的合成, CPS1 不能被激活^[16, 18-19]。②PA 和 MMA 的前体代谢物消耗乙酰辅酶 A, 降低乙酰辅酶 A 水平, 抑制 NAG 合成^[19-20]。③PA 和 MMA 的琥珀酰辅酶 A 合成酶缺乏, 导致三羧酸循环功能障碍, 无法维持足够的谷氨酰胺前体水平^[18]。

(2) 尿素循环底物缺乏: 可导致尿素循环功能不全, 如赖氨酸尿蛋白不耐受症 (缺乏精氨酸

和鸟氨酸)、 Δ^1 -吡咯啉-5-羧酸合成酶缺乏症 (缺乏精氨酸和鸟氨酸)、丙酮酸羧化酶缺乏症 (缺乏天冬氨酸)、鸟氨酸氨基转移酶缺乏症 (缺乏鸟氨酸)、碳酸酐酶 Va 缺乏症 (缺乏 HCO_3^-)^[11]。

(3) 脂肪酸氧化缺陷和肉碱循环缺陷: 亦可导致尿素循环功能不全, 引起乙酰辅酶 A 缺乏, 降低乙酰辅酶 A 作为 NAGS 底物的可用性导致 NAG 合成不足, 如中链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症、多种酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症、肉碱棕榈酰转移酶 II 缺乏症新生儿型、肉碱-酰基肉碱转位酶缺乏症^[11]。

2.3 获得性高氨血症

即“共识”中的继发性高氨血症。(1) 氮超载 (全胃肠外营养、肾脏疾病、大量溶血、饥饿导致的蛋白质分解代谢增加、胃肠道出血), 超出尿素循环的处理能力^[1]。(2) 感染 (如败血症、尿素酶阳性细菌感染、冠状病毒感染、泌尿生殖系统感染、单纯疱疹病毒感染)^[1, 21], 引起肝功能障碍, 损害尿素循环功能^[14]。(3) 急性肝衰竭, 尿素循环效率降低^[11]。(4) 营养性肉碱缺乏, 损害脂肪酸氧化导致乙酰辅酶 A 缺乏^[11]。(5) 药物, 如丙戊酸代谢物抑制 NAGS、左旋门冬酰胺酶水解天冬酰胺增加氨产量^[11]、托吡酯抑制碳酸酐酶导致 HCO_3^- 合成减少^[22]。

3 NHA 诊断

3.1 提高 NHA 诊断意识

NHA 与很多新生儿疾病在临床表现上具有相似性，很难单纯从临床表现上予以鉴别诊断，临床医生唯有提高血氨检测意识，才能及时发现 NHA，如血氨升高，先按高氨血症处理，同时积极明确病因^[1]。一些临床特征有助于判断 THAN，如 THAN 更多发生在胎龄≤36 周的早产儿或低出生体重儿，昏迷发生早（≤24 h），血氨水平高（1 500 μmol/L）、硬肿症^[1]。血氨测定大多采用 α-酮戊二酸氨基还原法，采集血样时不能使用止血带，采集的动脉或静脉血样（置入肝素锂或 EDTA 抗凝试管）应立即冰上送检，15 min 内测定，因为血氨在 4℃ 条件下稳定时间 <15 min^[2, 23]。

3.2 临床判断

THAN 是排除性诊断，必须排除与高氨血症相关的遗传代谢病（inherited metabolic disease, IMD），应结合血常规、尿常规、血气分析和生化指标，快速床旁鉴别诊断（表 1）^[12]。高氨血症背景下的原发性呼吸性碱中毒或代谢性酸中毒可能分别是原发性或继发性 UCD 的早期迹象^[9]。新生儿出生 24 h 后出现原发性呼吸性碱中毒和高氨血症危象提示原发性 UCD^[1]。50% 的原发性 UCD 新生儿起病之初都有呼吸性碱中毒，因此对呼吸性碱中毒的新生儿应立即检测血氨^[12]。约 2/3 的经典 OA 患者在新生儿期发病，表现为急性发作的嗜睡或脑病，出生 2~7 d 内出现高氨血症，伴严重高阴离子间隙性代谢性酸中毒、血乳酸升高（>3 mmol/L）和酮尿^[1, 15]。线粒体脂肪酸氧化缺陷的新生儿以高氨血症、低血糖或血糖检测不出为特征^[1, 9]。

表 1 部分 IMD 床旁鉴别诊断^[12]

指标	UCD	OA	脂肪酸 β 氧化缺陷	碳酸酐酶 Va 缺乏症	3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 裂解酶缺乏症	高胰岛素血症-高氨血症综合征	丙酮酸羧化酶缺乏症 ^g	磷酸烯醇丙酮酸羧激酶缺乏症	跨膜蛋白 70 缺乏症/丝氨酸活性位点蛋白 1 缺乏症
酸中毒	+/-	+ ^e	+/-	+	+	-	+	+	+
酮尿症 ^a	-	+	NA	+	NA	-	++	+	+
低血糖 ^b	-	+/-	+	+/-	+	+	+	+/-	+/-
乳酸升高 ^c	-	+	+/-	+	+/-	-	+	+/-	++
AST 和 ALT 升高	+ ^d	-	+	-	+/-	-	+/-	++	-
肌酸磷酸激酶升高	-	-	+	-	+/-	-	-	-	-
尿酸升高	-	+	+/-	-	+	-	-	NA	++
WBC/RBC/PLT 计数降低	-	+	-	-	+/-	-	-	-	-
体重减轻	-	+ ^f	-	-	+/-	-	+	NA	-

注：[IMD] 遗传代谢病；[UCD] 尿素循环障碍；[OA] 有机酸血症；[ALT] 谷丙转氨酶；[AST] 谷草转氨酶；[WBC] 白细胞；[RBC] 红细胞；[PLT] 血小板。^a在新生儿，尿酮体结果无论是中等阳性、阴性，还是强阳性，均可能提示 OA；^b低血糖和高氨血症可能是有机酸代谢病 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 裂解酶缺乏症的主要表现；^c指血乳酸 >6 mmol/L（血乳酸 2~6 mmol/L，可能是剧烈哭闹或过度肌肉活动所致）；^dUCD 可出现 AST/ALT 升高；^e新生儿 OA 有时无酸中毒；^f体重减轻仅见于新生儿 OA；^g仅丙酮酸羧化酶缺乏症 B 型与高氨血症有关，A 型和 C 型无高氨血症。+ 表示有此表现，- 表示无此表现，NA 表示不可获得。

3.3 病因诊断

一旦确诊高氨血症，应立即进行串联质谱联合气相色谱检测，特别是当血氨 >150 μmol/L 时，尤其要关注早产儿^[1]。THAN 的特征包括正常的氨基酸谱、正常的尿有机酸酶谱、正常的尿素循环酶以及正常的尿乳清酸^[1]。如不能明确诊断，选

择基因测序^[12]。如质谱检测和基因测序结果不明确，可进行酶活性分析，如 NAGS 活性检测需要获取肝脏组织，CPS1 活性检测需要获取肝脏组织或肠黏膜组织，然而组织的获取是有创性操作且技术难度较大，不建议作为常规检查^[12]。基于血液尿液分析的 NHA 诊断流程见图 2^[12]。

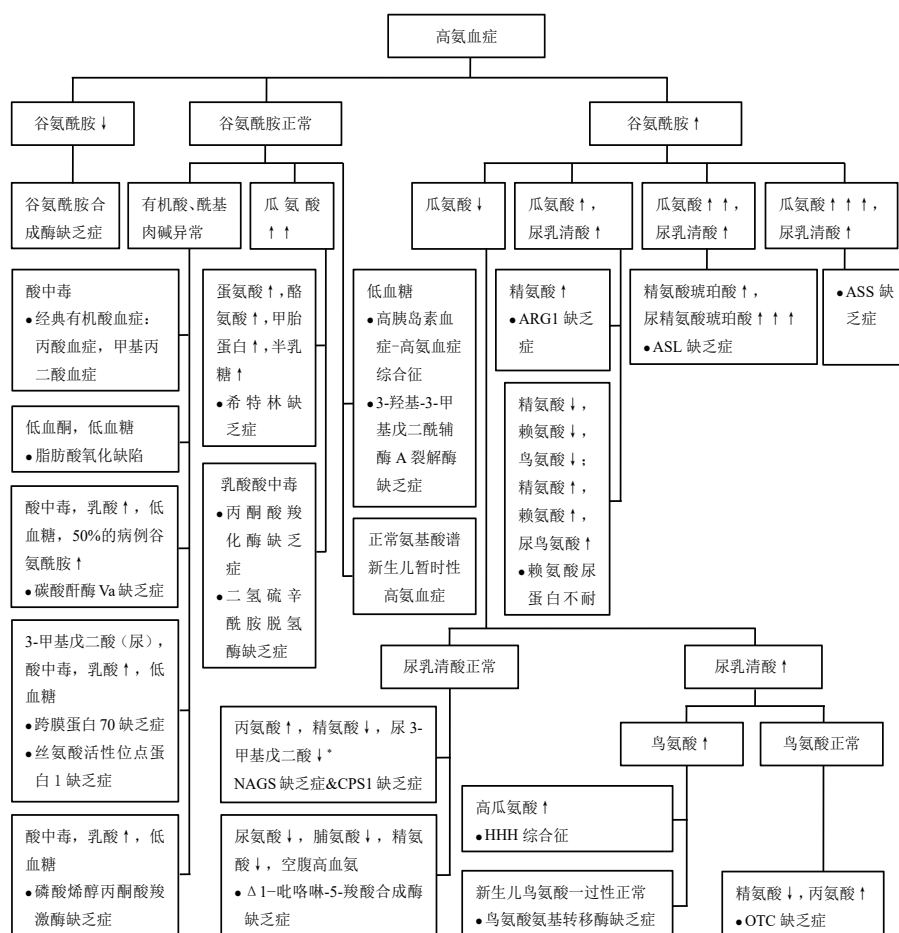


图 2 基于血液尿液分析的 NHA 诊断流程^[12] [ARG1] 精氨酸酶 1; [ASL] 精氨酸琥珀酸裂解酶; [ASS] 精氨酸琥珀酸合成酶; [NAGS] N-乙酰谷氨酸合成酶; [CPS1] 氨甲酰磷酸合成酶 1; [HHH] 高鸟氨酸血症-高氨血症-高瓜氨酸尿症; [OTC] 鸟氨酸氨甲酰转移酶。^a尿 3-甲基戊二酸降低仅见于少数 CPS1 缺乏症患者, NAGS 缺乏症中尚未发现。NAGS 缺乏症和 CPS1 缺乏症具有相同的临床表现和实验室检查结果, 包括原发性高氨血症、血谷氨酰胺和丙氨酸升高、血瓜氨酸和精氨酸降低、尿乳酸正常。若对卡谷氨酸(化学名称为 N-氨基甲酰-L-谷氨酸, 商品名为卡巴谷)治疗有反应, 基本可诊断为 NAGS 缺乏症, 但 NAGS 缺乏症对卡谷氨酸初始治疗反应的灵敏度和特异度并不是 100%, 因此, NAGS 缺乏症和 CPS1 缺乏症的确诊需要进行基因突变分析或酶活性检测。↑表示轻度升高, ↑↑表示中度升高, ↑↑↑表示严重升高, ↓表示降低。

4 治疗

无论潜在诊断如何, NHA 的治疗原则相似: 迅速降低血氨水平, 力争使血氨在 24~48 h 内降至正常范围, 包括去除诱因、营养管理和药物治疗, 每 2~4 h 测定 1 次血氨, 如血氨水平无明显下降或持续升高或初始治疗 12~24 h 未恢复正常或临床改善不明显或迅速恶化, 应及时启动肾脏替代治疗^[1, 24]。必须牢记在心的是不能因等待病因检查结果而推迟治疗^[2, 12]。

4.1 营养管理

急性高氨血症营养管理的核心是停止经口喂养和蛋白质摄入, 静脉输注 10% 葡萄糖溶液(glucose solution, GS)和脂肪乳提供充足的热量摄

入, 防止蛋白质分解代谢^[1-2]。0~6 月龄婴儿, 10% GS 起始量 150 mL/kg (40 kcal/100 mL), 最高 1 200 mL/d, 输注速度 8~10 mg/(kg·min), 静脉脂肪乳起始量 0.5 g/(kg·d), 最高 3 g/(kg·d)^[1-2, 12]。为促进合成代谢和葡萄糖的利用, 可在含电解质的 GS 中加入胰岛素, 0.01~0.02 U/(kg·h), 维持血糖水平在 5.6~11.2 mmol/L 之间^[1]。如发生严重高血糖, 且乳酸 > 3 mmol/L, 应降低 GS 输注速率, 而不是增加胰岛素剂量^[12]。当血氨水平降至 100 μmol/L 以下时, 应在 24~48 h 内重新引入蛋白质, 起始量 0.25 g/(kg·d), 最高 1.5 g/(kg·d), 过度限制蛋白质摄入可能导致内源性蛋白质分解代谢^[1-2, 12]。对于 PA 和 MMA, 应限制天然蛋白质饮食, 减少前体氨基酸(蛋氨酸、苏氨酸、缬氨酸、异亮氨酸)的

摄入,并提供足够的维生素、矿物质以及必需脂肪酸,继续母乳喂养^[25]。PA 新生儿每日天然蛋白质及前体氨基酸的摄入量参见国家卫生健康委员会发布的《罕见病诊疗指南(2019年版)》^[26]。

4.2 药物治疗

高氨血症的治疗药物主要包括两大类:氮清除剂和尿素循环恢复药物。

4.2.1 氮清除剂 常用药物有苯甲酸钠(sodium benzoate, BA)、苯乙酸钠(sodium phenylacetate, PAA)、苯丁酸钠(sodium phenylbutyrate, PBA)和苯丁酸甘油酯(glycerol phenylbutyrate, GPB)^[1-2, 12, 27],其中 PBA 和 GPB 是 PAA 的前体药物^[12, 27-28]。BA 与甘氨酸结合形成马尿酸, PAA 与谷氨酰胺结合形成苯乙酰谷氨酰胺,这 2 种代谢物均可随尿液排出^[12, 27],减少甘氨酸和谷氨酰胺水解生成氨^[23]。在 2013 年、2015 年和 2016 年,GPB 先后获得美国、欧盟和加拿大批准用于治疗所有年龄段的原发性 UCD^[29]。GPB 不含钠和糖,气味和口味淡,在小肠水解释放出 PBA 和甘油,然后 PBA 再转化为活性成分 PAA^[28]。高氨血症危象和未发生危象的新诊断患儿,GPB 起始剂量分别为 11.2 mL/(m²·d) 和 8.5 mL/(m²·d),分 3~6 剂口服,无法耐受口服给药者,可通过胃管给药^[27]。氮清除剂应慎用于 PA 和 MMA,因为三羧酸循环功能异常,谷氨酰胺水平已经很低^[16]。

4.2.2 尿素循环恢复药物 常用药物有 L-精氨酸、L-瓜氨酸、卡谷氨酸和 L-肉碱^[1-2, 12]。L-精氨酸和 L-瓜氨酸是氨基酸补充剂,补充尿素循环底物,最大限度促进尿素循环排泄氨^[12]。L-精氨酸适用于除 ARG1 缺乏症以外的其他原发性 UCD^[12, 23],但不适用于 OA^[15]。L-精氨酸静脉注射可能导致低血压,特别是同时接受血液透析治疗时,因为 L-精氨酸是一氧化氮的前体,而一氧化氮是强大的血管扩张剂^[2]。线粒体酶缺乏引起的 UCD 会导致精氨酸缺乏,因此 NAGS 缺乏症、CPS1 缺乏症、OTC 缺乏症、HHH 综合征患者可补充 L-精氨酸或其天然前体 L-瓜氨酸;相反,对细胞质酶缺乏引起的 UCD,不建议 ASL 缺乏症和 ASS 缺乏症患者补充 L-瓜氨酸,也不建议 ARG1 缺乏症患者补充 L-精氨酸^[30]。L-肉碱可将长链脂肪酸从细胞质转移到线粒体,促进线粒体能量代谢和乙酰辅酶 A 生成,是治疗 OA 的必需药物,也适用于治疗病因未明的高氨血症^[23],但禁忌用于原发性 UCD^[2]。

卡谷氨酸是 NAG 的合成类似物,当 NAG 缺乏

时,卡谷氨酸作为 NAG 的替代物激活 CPS1,促进氨甲酰磷酸合成,激活并恢复尿素循环,降低血氨水平^[5, 8, 12, 23]。卡谷氨酸于 2003 年和 2010 年分别被欧洲药品管理局和美国食品药品监督管理局批准用于治疗 NAGS 缺乏症引起的原发性高氨血症,是原发性 NAGS 缺乏症的治愈药物^[8],急性高氨血症负荷量为 100 mg/kg 口服或肠内给药,维持量为 100~250 mg/(kg·d)^[12]。2011 年欧洲药品管理局批准卡谷氨酸用于治疗经典 OA 引起的继发性高氨血症^[20],2021 年美国食品药品监督管理局批准卡谷氨酸用于治疗 OA 中的 PA 和 MMA^[31]。新生儿 OA 高氨血症急性期卡谷氨酸用量为 100~250 mg/(kg·d)^[19],长期治疗剂量为 50 mg/(kg·d)^[32]。对新生儿人群 OA 的研究表明,卡谷氨酸单用或与氮清除剂联合使用,是恢复高氨血症急性发作期正常血氨浓度(<60 μmol/L)安全有效的治疗方法^[19],且适用于长期治疗^[32]。此外,卡谷氨酸还用于治疗病因未明的急性高氨血症^[12]。尽管卡谷氨酸上市后发现一些不良反应,如瘙痒、皮疹,但是不能确定与药物暴露的因果关系(卡谷氨酸分散片说明书)。

4.2.3 药物治疗原则 轻症患者首选 BA,若高氨血症无缓解或恶化,加用 PAA 或 PBA,重症患者联合使用 BA 和 PAA 或 PBA,且通常与氨基酸补充剂 L-精氨酸或 L-瓜氨酸联合使用^[1]。2019 发布的 UCD 诊断和管理指南推荐了急性高氨血症治疗方案(表 2)及药物剂量(表 3)^[12]。

4.3 支持治疗

腹膜透析治疗 NHA 仅在无法进行连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)或无法快速转运或在转运至代谢中心时作为过渡支持^[12]。血液透析氨清除效果显著,但会导致血流动力学不稳定和血氨水平反弹^[1]。CRRT 有利于维持血流动力学稳定,无血氨反弹不良反应,是高氨血症肾脏替代治疗的首选治疗手段^[1]。CRRT 启动的主要适应证是神经系统症状的快速恶化,无“一刀切”的血氨阈值^[1-2]。儿童高氨血症 CRRT 管理指南指出,高剂量 CRRT(血流速 30~50 mL/min,透析液流速/血流速>1.5)可作为血氨>1 000 μmol/L 患者的初始治疗^[2]。然而对于新生儿,建立血管通路和维持体液平衡很困难,这是实施新生儿 CRRT 的一大障碍^[1]。2014 年,意大利开发了针对体重<10 kg 婴儿使用的 CRRT 设备^[34],适用于体重 2.5~9.9 kg,体表面积 0.15~0.5 m² 的婴儿^[35],在 NHA 中的应用显示出良好的可行性和安

全性^[34]。氮清除剂和肾脏替代治疗无效的严重高氨血症可考虑体外膜肺氧合快速清除血氨，尤其适用于危及生命且血流动力学不稳定的患儿^[1-2]。

表 2 急性高氨血症治疗方案^[12]

血氨水平 ($\mu\text{mol/L}$)	病因不明	UCD
超过正常上限	<ul style="list-style-type: none"> ● 停止蛋白质摄入 ● 静脉输注 10% GS 防止分解代谢，新生儿 10 mg/(kg·min) ± 胰岛素^a ● 每 3 h 监测 1 次血氨水平 	<ul style="list-style-type: none"> ● 停止蛋白质摄入 ● 静脉输注 10% GS 防止分解代谢，新生儿 10 mg/(kg·min) ± 胰岛素^a ● 每 3 h 监测 1 次血氨水平
>150~<250	<ul style="list-style-type: none"> ● 静脉输注 L-精氨酸和 BA ● 补充卡谷氨酸、L-肉碱、维生素 B₁₂^b、生物素 	<ul style="list-style-type: none"> ● 静脉输注 L-精氨酸（线粒体 UCD，联合口服 L-瓜氨酸）和 BA ± PAA/PBA^c ● 如呕吐明显，考虑胃管补充无蛋白质营养（GS 和脂肪乳剂）^d
250~<500	<ul style="list-style-type: none"> ● 同以上血氨水平 >150~<250 $\mu\text{mol/L}$ 的治疗 ● 如出现严重脑病和/或发病非常早（第 1 天或第 2 天），准备血液（透析）滤过 ● 3~6 h 内血氨没有快速下降，开始血液（透析）滤过 	<ul style="list-style-type: none"> ● 同以上血氨水平 >150~<250 $\mu\text{mol/L}$ 的治疗，脂肪乳采用静脉脂肪乳 ● 如出现严重脑病和/或发病非常早（第 1 天或第 2 天），准备血液（透析）滤过 ● 3~6 h 内血氨没有快速下降，开始血液（透析）滤过
500~1 000	<ul style="list-style-type: none"> ● 同以上血氨水平 250~<500 $\mu\text{mol/L}$ 的治疗 ● 立即开始血液（透析）滤过 	<ul style="list-style-type: none"> ● 同以上血氨水平 250~<500 $\mu\text{mol/L}$ 的治疗 ● 立即开始血液（透析）滤过
>1 000	<ul style="list-style-type: none"> ● 评估继续特异性治疗还是给予姑息治疗 	<ul style="list-style-type: none"> ● 评估给予治愈性治疗还是姑息治疗

注：[GS] 葡萄糖溶液；[UCD] 尿素循环障碍；[BA] 苯甲酸钠；[PAA] 苯乙酸钠；[PBA] 苯丁酸钠。避免重复负荷量注射 BA 或 PAA，因为可使清除剂系统饱和，增加药物蓄积和毒性风险；BA 或 PBA 中钠含量应计入钠摄入量，1 g BA 和 PBA 分别含 7 mmol 和 5.4 mmol 的钠；监测磷酸盐水平并尽早补充，特别是在血液透析期间。^a30 min 后监测血糖，之后 1 h 监测 1 次，因为部分新生儿对胰岛素非常敏感；^b维生素 B₁₂ 首选羟钴胺^[26]；^c如果有条件，可使用 BA 和 PAA 的等摩尔复方制剂；负荷量 250 mg/kg 静脉输注，90~120 min，然后 250 mg/kg 持续静脉输注 24 h，BA 和 PAA 复方药物已在美国食品药品监督管理局和欧盟注册，作为尿素循环酶缺乏患者急性高氨血症和相关脑病的辅助治疗；^d长链脂肪酸来源的脂肪乳剂^[33]。

表 3 急性高氨血症常用药物剂量^[12]

疾病	BA ^a	PBA/PAA ^a	L-精氨酸 ^a	卡谷氨酸 ^b
病因未明 ^c	体重 <20 kg 者，负荷量 250 mg/kg 静脉输注 (90~120 min)，维持量 250~500 mg/(kg·d) ^d	体重 <20 kg 者，负荷量 250 mg/kg 静脉输注 (90~120 min)，维持量 250~500 mg/(kg·d) ^d	体重 <20 kg 者，负荷量 250~400 mg/kg 静脉输注 (90~120 min)，维持量 250 mg/(kg·d)	负荷量 100 mg/kg，口服或胃管注入，然后 25~62.5 mg/kg，每 6 h 1 次
NAGS 缺乏症	同病因未明	同病因未明	负荷量 250 mg/kg 静脉输注 (90~120 min)，维持量 250 mg/(kg·d)	同病因未明
CPS1 缺乏症和 OTC 缺乏症	同病因未明	同病因未明	同 NAGS 缺乏症	-
ASS 缺乏症	同病因未明	同病因未明	同 NAGS 缺乏症	-
ASL 缺乏症 ^e	同病因未明	同病因未明	负荷量 200~400 mg/kg 静脉输注 (90~120 min)，维持量 200~400 mg/(kg·d)	-
ARG1 缺乏症 ^f	同病因未明	-	禁忌使用	-
HHH 综合征	同病因未明	同病因未明	负荷量 250 mg/kg 静脉输注 (90~120 min)，维持量 250 mg/(kg·d)	-

注：[BA] 苯甲酸钠；[PAA] 苯乙酸钠；[PBA] 苯丁酸钠；[NAGS] N-乙酰谷氨酰胺合成酶；[CPS1] 氨甲酰磷酸合成酶 1；[OTC] 鸟氨酸氨甲酰基转移酶；[ASS] 精氨酸琥珀酸合成酶；[ASL] 精氨酸琥珀酸裂解酶；[ARG1] 精氨酸酶 1；[HHH] 高鸟氨酸血症-高氨血症-高瓜氨酸尿症。急性严重失代偿时，应同时给予 BA 和 PBA/PAA，病情较轻时，初始给予 BA，如高氨血症持续或恶化，加用 PBA/PAA。高氨血症会引起脑水肿，应给予足够的氯化钠溶液，避免输液低渗。^a稀释于 10% GS 静脉输注；^b卡谷氨酸分散片治疗 NAGS 缺乏症时最早可在出生后第 1 天开始口服（卡谷氨酸分散片说明书）；^c病因未明患者可考虑以下添加治疗：（1）L-肉碱，负荷量 50 mg/kg，最大剂量 4.0 g，维持量 100 mg/(kg·d)（最大剂量 6 g/d），分 4 次，以 10% 或 30% 的溶液口服或 20% 的溶液静脉输注^[24]；（2）羟钴胺，1 mg/d，肌内注射或静脉注射；（3）生物素，10 mg/d，静脉注射或口服；^d如果进行血液透析或透析滤过治疗，维持剂量增加至 350 mg/(kg·d)；^e对部分 ASL 缺乏症患者，L-精氨酸治疗急性失代偿已足够；^fARG1 缺乏症，急性高氨血症失代偿的风险较低。-表示无推荐意见。

5 预后

血氨 $>200\ \mu\text{mol/L}$ 与脑水肿和病死率增加相关^[1],血氨 $>1\ 000\ \mu\text{mol/L}$ 、昏迷持续时间 $>3\ \text{d}$ 、颅内压升高者预后差^[1-2, 12]。血氨峰值并非预后判断的绝对指标,必须结合临床状况和高氨血症持续时间评估预后^[12]。THAN 通常预后良好^[1]。新生儿原发性UCD 预后差,病死率为25%~50%,幸存者常常遗留严重神经后遗症^[12]。系统评价表明,新生儿近端UCD 病死率明显高于远端UCD (33% vs 14%, $P=0.003$),表明近端UCD 预后更差^[6]。早期治疗、缩短昏迷持续时间有望改善原发性UCD 的不良神经结局^[2]。

6 结语

NHA 的症状和体征缺乏特异性,临床医生应提高血氨检测意识,不能因等待病因检查而推迟治疗。与高氨血症相关的一些IMD 已被国家卫生健康委员会列入罕见病目录,“共识”^[3]对推进我国罕见病的诊治亦具有重要意义。

作者贡献声明:蔡成、赵武、郝虎负责文献检索和整理、共识解读及论文撰写;赵武、郝虎负责循证医学指导、指南解读、统计学指导;蔡成、史源负责论文设计、写作指导、共识解读、审阅、修改。

利益冲突声明:所有作者声明无利益冲突。

[参 考 文 献]

[1] 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. PMID: 36482558. PMCID: PMC9726343. DOI: 10.1097/MD.00000000000031796.

[2] 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. PMCID: PMC7366888. DOI: 10.1038/s41581-020-0267-8.

[3] 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, 23(5): 437-447. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2302140.

[4] 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.

[5] 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.

[6] Hediger N, Landolt MA, Diez-Fernandez C, et al. The impact of ammonia levels and dialysis on outcome in 202 patients with neonatal onset urea cycle disorders[J]. *J Inher Metab Dis*, 2018, 41(4):689-698. PMID: 29520739. DOI: 10.1007/s10545-018-0157-4.

[7] 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.

[8] Chapel-Crespo CC, Diaz GA, Oishi K. Efficacy of N-carbamoyl-L-glutamic acid for the treatment of inherited metabolic disorders [J]. *Expert Rev Endocrinol Metab*, 2016, 11(6): 467-473. PMID: 30034506. PMCID: PMC6054484. DOI: 10.1080/17446651.2016.1239526.

[9] Md AN. Neonatal presentations of metabolic disorders[J]. *Neoreviews*, 2020, 21(10):e649-e662. PMID: 33004558. DOI: 10.1542/neo.21-10-e649.

[10] 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.

[11] 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.

[12] 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.

[13] Burlina A, Gasperini S, la Marca G, et al. Long-term management of patients with mild urea cycle disorders identified through the newborn screening: an expert opinion for clinical practice[J]. *Nutrients*, 2023, 16(1): 13. PMID: 38201843. PMCID: PMC10780676. DOI: 10.3390/nu16010013.

[14] Summar ML, Mew NA. Inborn errors of metabolism with hyperammonemia: urea cycle defects and related disorders[J]. *Pediatr Clin North Am*, 2018, 65(2):231-246. PMID: 29502911. DOI: 10.1016/j.pcl.2017.11.004.

[15] Guilder LL, Kronick JB. Organic acidemias[J]. *Pediatr Rev*, 2022, 43(3):123-134. PMID: 35229111. DOI: 10.1542/pir.2020-000562.

[16] Häberle J, Chakrapani A, Ah Mew N, et al. Hyperammonaemia in classic organic acidemias: a review of the literature and two case histories[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2018, 13(1): 219. PMID: 30522498. PMCID: PMC6282273. DOI: 10.1186/s13023-018-0963-7.

[17] 中华预防医学会出生缺陷预防与控制专业委员会新生儿筛查学组,中华医学会儿科学分会临床营养学组,中华医学会儿科

- 学分会内分泌遗传代谢学组,等.单纯型甲基丙二酸尿症饮食治疗与营养管理专家共识[J].中国实用儿科杂志,2018,33(7):481-486. DOI:10.19538/j.ek2018070601.
- [18] Chakrapani A, Valayannopoulos V, Segarra NG, et al. Effect of carginic acid with or without ammonia scavengers on hyperammonaemia in acute decompensation episodes of organic acidurias[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2018, 13(1): 97. PMID: 29925411. PMCID: PMC6011521. DOI: 10.1186/s13023-018-0840-4.
- [19] Valayannopoulos V, Baruteau J, Delgado MB, et al. Carginic acid enhances rapid ammonia detoxification in classical organic acidurias with a favourable risk-benefit profile: a retrospective observational study[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2016, 11: 32. PMID: 27030250. PMCID: PMC4815113. DOI: 10.1186/s13023-016-0406-2.
- [20] Yap S, Lamireau D, Feillet F, et al. Real-world experience of carginic acid for methylmalonic and propionic acidurias: an interim analysis of the multicentre observational PROTECT study[J]. *Drugs R D*, 2024, 24(1): 69-80. PMID: 38198106. PMCID: PMC11035519. DOI: 10.1007/s40268-023-00449-z.
- [21] Ali R, Nagalli S. Hyperammonemia[M]//StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
- [22] Moore K, Dixit D, Wagner M. Topiramate-related hyperammonemia[J]. *J Pharm Technol*, 2016, 32(1): 34-36. PMID: 34860953. PMCID: PMC5998406. DOI: 10.1177/8755122515605849.
- [23] Savy N, Brossier D, Brunel-Guitton C, et al. Acute pediatric hyperammonemia: current diagnosis and management strategies[J]. *Hepat Med*, 2018, 10: 105-115. PMID: 30254497. PMCID: PMC6140721. DOI: 10.2147/HMER.S140711.
- [24] Bélanger-Quintana A, Arrieta Blanco F, Barrio-Carreras D, et al. Recommendations for the diagnosis and therapeutic management of hyperammonaemia in paediatric and adult patients[J]. *Nutrients*, 2022, 14(13): 2755. PMID: 35807935. PMCID: PMC9269083. DOI: 10.3390/nu14132755.
- [25] Forny P, Hörster F, Ballhausen D, et al. Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidemia and propionic acidemia: first revision[J]. *J Inher Metab Dis*, 2021, 44(3):566-592. PMID: 33595124. PMCID: PMC8252715. DOI: 10.1002/jimd.12370.
- [26] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 国家卫生健康委办公厅关于印发罕见病诊疗指南(2019年版)的通知: 国卫办医函〔2019〕198号[EB/OL]. (2019-02-27)[2025-01-11]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/201902/61d06b4916c348e0810ce1feeb844333.shtml>.
- [27] Longo N, Diaz GA, Lichter-Konecki U, et al. Glycerol phenylbutyrate efficacy and safety from an open label study in pediatric patients under 2 months of age with urea cycle disorders [J]. *Mol Genet Metab*, 2021, 132(1): 19-26. PMID: 33388234. PMCID: PMC8655853. DOI: 10.1016/j.ymgme.2020.12.002.
- [28] Berry SA, Lichter-Konecki U, Diaz GA, et al. Glycerol phenylbutyrate treatment in children with urea cycle disorders: pooled analysis of short and long-term ammonia control and outcomes[J]. *Mol Genet Metab*, 2014, 112(1): 17-24. PMID: 24630270. PMCID: PMC4382922. DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.02.007.
- [29] Diaz GA, Schulze A, Longo N, et al. Long-term safety and efficacy of glycerol phenylbutyrate for the management of urea cycle disorder patients[J]. *Mol Genet Metab*, 2019, 127(4): 336-345. PMID: 31326288. DOI: 10.1016/j.ymgme.2019.07.004.
- [30] Imbard A, Bouchereau J, Arnoux JB, et al. Citrulline in the management of patients with urea cycle disorders[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2023, 18(1): 207. PMID: 37480106. PMCID: PMC10362745. DOI: 10.1186/s13023-023-02800-8.
- [31] Vernon HJ, Manoli I. Milestones in treatments for inborn errors of metabolism: reflections on where chemistry and medicine meet[J]. *Am J Med Genet A*, 2021, 185(11):3350-3358. PMID: 34165242. DOI: 10.1002/ajmg.a.62385.
- [32] Burlina A, Bettocchi I, Biasucci G, et al. Long-term use of carginic acid in methylmalonic aciduria, propionic aciduria and isovaleric aciduria in Italy: a qualitative survey[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2022, 26(14): 5136-5143. PMID: 35916811. DOI: 10.26355/eurrev_202207_29302.
- [33] Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2014, 9: 130. PMID: 25205257. PMCID: PMC4180313. DOI: 10.1186/s13023-014-0130-8.
- [34] Ronco C, Garzotto F, Brendolan A, et al. Continuous renal replacement therapy in neonates and small infants: development and first-in-human use of a miniaturised machine (CARPEDIEM)[J]. *Lancet*, 2014, 383(9931):1807-1813. PMID: 24856026. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60799-6.
- [35] Goldstein SL, Vidal E, Ricci Z, et al. Survival of infants treated with CKRT: comparing adapted adult platforms with the Carpediem™ [J]. *Pediatr Nephrol*, 2022, 37(3): 667-675. PMID: 34414499. PMCID: PMC8376293. DOI: 10.1007/s00467-021-05180-y.

(本文编辑: 邓芳明)

(版权所有©2025中国当代儿科杂志)