

早期热卡摄入对早产儿暂时性高氨血症的影响

曹蓓 李素萍 侯皓 汪倩 龚瑾 彭湘莲 曾云清

湖南省妇幼保健院新生儿科 长沙

基金项目：湖南省科技厅 2013 年度立项科研课题（2013SK3207）

作者单位：湖南省妇幼保健院新生儿科，湖南长沙，410008，电话：13873144000。作者简介：曹蓓（1962-），女，湖南长沙人，本科，职称：主任医师，研究方向：新生儿遗传代谢性疾病。

摘 要：目的 研究早期不同热卡摄入对早产儿暂时性高氨血症的影响，以探讨早产儿暂时性高氨血症与热卡摄入的相关性，为制定更为合理的营养支持策略提供指导。方法 对200例符合筛查条件的危重早产儿进行血氨监测，随机分为4组，每组50例。第1天总热卡供应量第1组为20-30 Kcal /kg·d，第2组为30-40Kcal/kg·d，第3组为40-50 Kcal /kg·d，第4组为50-60 Kcal/ kg·d，热卡每日递增15Kcal/kg·d，目标值为110-120 Kcal /kg·d。经过1~10天治疗后，比较4组患儿暂时性高氨血症发生率、出现血氨异常时的血氨值、高氨血症持续时间及中枢神经系统相关并发症的发生率。结果 1至4组早产儿发生暂时性高氨血症的发生率分别为83.67%、62.50%、36.00%和29.16%，差异有统计学意义（ $\chi^2=35.93$ ， $P<0.01$ ），4组患儿高血氨持续时间及神经系统并发症发生率差异均有显著性（ $P<0.05$ ）。结论 早产儿暂时性高氨血症与早期热卡摄入剂量有关。早期适当提高热卡供给可有效减少早产儿暂时性高氨血症发生，并使神经系统并发症的发生率降低。

关键词：早产儿；暂时性高氨血症；热卡摄入。

高氨血症是以血氨水平异常升高、中枢神经系统功能障碍为主要表现的临床综合征。导致高氨血症的原因很多，主要分为先天遗传性和后天获得性^[1]。不论病因，即使是暂时性高氨血症，如果治疗不及时，也可出现脑瘫、智力低下等永久性中枢神经系统损伤甚至死亡。钟丽霞等^[2]研究表明新生儿期高氨血症的病因复杂，以暂时性高氨血症为主，其发病多与胃肠外营养及感染等有关。因此，早期诊断、及时治疗对于改善患儿的急性期神经系统症状、延长生命、

改善预后有着重大的意义^[3]。本研究对 2013 年 1 月 - 2014 年 12 月湖南省妇幼保健院 NICU 收治的 200 例符合筛查条件的危重早产儿进行血氨监测，探讨早产儿暂时性高氨血症与热卡摄入的关系。现报告如下：

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 2013 年 1 月-2014 年 12 月间湖南省妇幼保健院 NICU 收治的 200 例危重早产儿，胎龄为 28 周至 37 周间，平均胎龄 (35.1 ± 1.2) 周，其中男性患儿 118 例，女性患儿 82 例；日龄为出生后数分钟至 24 小时，平均 1.25 ± 0.87 小时，均符合以下条件^[4]至少一项者：(1) 应用辅助通气及拔管后 24 小时内的新生儿；(2) 重度围生期窒息儿；(3) 严重心肺疾病或呼吸暂停儿；(4) 出生体重小于 1500g 早产儿；(5) 顽固性惊厥者，多脏器功能衰竭（如休克、DIC、心力衰竭、肾衰竭）者。

1.2 方法

随机将 200 例符合筛选条件的危重早产儿分成 4 组，每组各 50 例，入 NICU 后建立外周或中心静脉通道，于生后 2h 内开始给予葡萄糖及氨基酸（起始量 $1.5\text{g/kg}\cdot\text{d}$ ，以后每日递增 $0.5\text{g/kg}\cdot\text{d}$ ，最大 $3.5\text{--}4.0\text{g/kg}\cdot\text{d}$ ），于生后第 2 天始给予 20% 脂肪乳，同时补充多种维生素及微量元素。能耐受肠内营养的尽早开奶以保证热卡供给。依据第 1 天总热卡供应量分为 4 组：第 1 组 $20\text{--}30\text{Kcal/kg}\cdot\text{d}$ ，第 2 组 $30\text{--}40\text{Kcal/kg}\cdot\text{d}$ ，第 3 组 $40\text{--}50\text{Kcal/kg}\cdot\text{d}$ ，第 4 组 $50\text{--}60\text{Kcal/kg}\cdot\text{d}$ ，热卡每日递增 $15\text{Kcal/kg}\cdot\text{d}$ ，目标值为 $110\text{--}120\text{Kcal/kg}\cdot\text{d}$ 。血氨检测：所有患儿均于出生第 1 天开始采集适量静脉血，每日一次，必要时每日 3 次，应用血氨分析仪 (FUJI DRI-CHEM 100) 对其进行床旁血氨检测。早产儿血氨大于 $80\mu\text{mol/L}$ 为高氨血症^[5]。出生前 3 天内如出现血氨异常，即可纳入高氨血症组，均给予综合治疗，包括针对原发病如积极抗感染，维持重要脏器功能，纠正代谢性酸中毒，维持血糖及内环境稳定，必要时予精氨酸降血氨等治疗，持续监测直至连续 2 次血氨正常为止，期间完善尿液气相色谱-质谱分析及血液酯酰肉碱谱分析和血液氨基酸分析及基因诊断（外院）排除先天性高氨血症，符合的对象纳入暂时性高氨血症组。

1.3 检测指标 所有患儿均于出生第 3 天及第 7 天完善床旁头颅 B 超检查（超声检查是新生儿颅脑影像检查的首选方法^[6]），病情严重者于出生第 1 天或病情恶化

当天完善相关检查，包括头颅B超，CT及动态脑电图等检查。住院期间均详细记录患儿异常神经症状及体征，如呕吐、惊厥、肌张力改变、瞳孔改变，前囟张力改变，神志改变（兴奋、易激惹、嗜睡或昏迷）等，头颅B超及CT异常包括脑水肿、颅内出血、缺氧缺血改变及动态脑电图异常等情况之一均列为异常神经系统并发症范围。分别比较4组患儿暂时性高氨血症发生率、血氨值、血氨恢复正常时间及神经系统并发症发生情况。

1.4 统计学处理 数据均以均数±标准差表示，采用 SPSS19.0 软件对结果进行统计学分析，计量资料采用 ANOVA 方差检验和 LSD 比较组间差异，计数资料采用卡方检验。检验标准设定为 0.05，当 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 新生儿暂时性高氨血症

4 组患儿第 1 天热卡供给平均值分别为 $27.2 \pm 1.2 \text{Kcal /kg} \cdot \text{d}$, $35.8 \pm 1.4 \text{Kcal /kg} \cdot \text{d}$, $46.5 \pm 1.2 \text{Kcal /kg} \cdot \text{d}$, $56.7 \pm 1.5 \text{Kcal /kg} \cdot \text{d}$ ，其中发生高氨血症 108 例（54.0%），排除确诊为先天性高氨血症 5 例（其中第 1 组 1 例，第 2 组 2 例，第 4 组 2 例），暂时性高氨血症的患儿为 103 例（51.5%），其中男性 58 例，女性 45 例；胎龄 ≤ 30 周的患儿 30 例，胎龄 30~34 周 49 例，胎龄 34~37 周 24 例；出生体重 $< 1500 \text{g}$ 的患儿 36 例， $1500 \sim 2000 \text{g}$ 的患儿 36 例， $2000 \text{g} \sim 2500$ 的患儿 21 例， > 2500 的患儿 10 例。1-4 组不同组间暂时性高氨血症发生率呈逐步下降趋势，差异有统计学意义（ $\chi^2 = 35.93$ ， $P < 0.01$ ），以第 1 组最高达 83.67%，第 4 组最低为 29.16%（见表 1）。

表 1 四组患儿暂时性高氨血症发生情况

组别	例数	高氨血症（%）	非高氨血症（%）	P 值		
第 1 组	49	41（83.67%）	8（16.33%）	—	—	—
第 2 组	48	30（62.50%）	18（37.50%）	0.015*	—	—
第 3 组	50	18（36.00%）	32（64.00%）	$< 0.001^*$	0.016#	—
第 4 组	48	14（29.16%）	34（70.84%）	$< 0.001^*$	0.01#	0.39 [△]

*, 表示与第 1 组比较；#, 表示与第 2 组比较；[△], 表示与第 3 组比较

2.2 不同热卡摄入对早产儿暂时性高氨血症影响

2.2.1 4 组患儿高血氨发生与持续时间

103 例暂时性高氨血症患儿中，其中血氨值在 80-100umol/L 间有 9 例（8.74%），100-200umol/L 间有 69 例（66.99%），血氨>200μmol / L 有 25 例（24.27%）。所观察的 103 例高氨血症患儿中，高氨血症出现在患儿出生后 2-3 天的比例为 77.67%（80 例），临床上少有出生第 3 天后发生高血氨者，本组观察对象高氨血症出现时间均集中在出生前 3 天。4 组患儿高氨血症患儿出现血氨异常时血氨均值分别为 167.32±63.66umol/L，156.53±51.07umol/L，150.11±54.01umol/L，146.14±48.64umol/L，组间比较不具统计学意义。经综合治疗 4.60d 后血氨值基本恢复正常，在 4 组中高氨血症持续时间分别为 5.80d（第 1 组），4.82d（第 2 组），3.00d（第 3 组），2.80d（第 4 组），见表 2。

表 2 4 组患儿高血氨持续时间

组别	持续时间(d)	P 值		
第 1 组	5.80±1.289	—	—	—
第 2 组	4.80±0.996	<0.001*	—	—
第 3 组	3.00±0.907	<0.001*	<0.001#	—
第 4 组	2.80±0.862	<0.001*	<0.001#	0.602 [△]

*, 表示与第 1 组比较；#, 表示与第 2 组比较；[△], 表示与第 3 组比较

2.2.2 神经系统并发症

四组患儿发生神经系统并发症例数分别为第 1 组 19 例、第 2 组 16 例、第 3 组 10 例、第 4 组 7，呈逐步下降趋势，不同组间差异有统计学意义（ $\chi^2=9.36$ ， $P<0.05$ ），具体见表 3。

表 3 4 组高氨血症患儿神经系统并发症发生情况

组别	例数	神经系统 并发症例 数 (%)	无神经系统并 发症(%)
第 1 组	50	19 (38.0)	31 (62.0)
第 2 组	50	16 (32.0)	34 (68.0)
第 3 组	50	10 (20.0)	40 (80.0)
第 4 组	50	7 (14.0)	43 (86.0)

注：第 4 组及第 3 组与第 1,2 组相比， $P<0.05$

3 讨论

传统观念认为无论高氨血症是何种原因引起，所有患者均应严格限制蛋白质或氨基酸的摄入以减少外源性氨的来源，能降低血氨，改善症状。我们前期的研究已发现新生儿暂时性高氨血症发病率很高，尤其是早产儿^[7-8]，因其各器官发育尚未成熟，对于体内氨的清除能力差，如果蛋白质或能量供给不足，危重早产儿多伴发严重感染及发热等情况，均可使组织分解代谢增加，很易导致机体出现负氮平衡，使氨基酸代谢产物-血氨增高。国外已有研究报道，给予早产儿 1.5 - 2.5g/kg.d 氨基酸即可避免内源性蛋白质分解^[9]。近年的研究证实，即使在低能量摄入时，早期供给氨基酸可以补偿高速率的蛋白质丢失和保存体内的蛋白质^[10]。因此，需采取措施减少氨的来源，期望通过提高热卡及不限氨基酸供给以减少分解代谢、降低危重早产儿暂时性高氨血症的发生。

本研究采取不限制氨基酸摄入下，早期提高热卡供给，所观察的 4 组 103 例暂时性高氨血症患儿中，高血氨持续时间平均为 4.60d，随热卡摄入的增加，前 3 组患儿高血氨持续时间也随着明显缩短，第 4 组与第 3 组比较，差异无显著性。而高氨血症患儿组间血氨值比较并无差异，提示：早期提高热卡供给可使高氨血症持续时间缩短，血氨更迅速恢复正常。

氨对机体特别是神经系统有毒性作用。高氨血症在新生儿期如不及时处理，出现神经系统并发症的发生率极高^[11]。研究表明，高氨血症所引起的神经系统表现与血氨水平有关，血氨值在 40-72umol/L 范围、无症状者，无神经系统

合并症,血氨值在 100-200 $\mu\text{mol/L}$ 时可出现神经系统兴奋症状及呕吐,血氨值在 200 $\mu\text{mol/L}$ 左右可出现意识障碍、惊厥,而血氨值达 300-400 $\mu\text{mol/L}$ 则可陷入昏迷^[10],因此,不论病因应尽快将血氨降至正常,以减少神经系统损害。在观察的 103 例暂时性高氨血症患儿中,高血氨值均集中在 100-200 $\mu\text{mol/L}$ (占 66.99%) 之间,但随着热卡供给的增高,组间比较第 4 组及第 3 组与第 1,2 组相比,神经系统合并症发生率下降,提示:早期提高热卡摄入,可有效减少神经系统并发症的发生,但与血氨值水平无明显关联,考虑可能与血氨恢复正常时间缩短及原发病等因素影响有关,有待进一步研究。

结合临床实际,危重早产儿应用静脉营养时因受诸多因素如补液量、血糖值、渗透压及脏器功能等的影响,早期热卡供给不足情况较常见,本研究观察危重早产儿早期(出生后 2 小时内)尽可能提高热卡供给(第一天始给予大于 40Kcal/kg 热卡),并辅以其他治疗,通过多项指标观察比较发现:有效减少高氨血症发生率及缩短血氨恢复正常时间,神经系统并发症发生率降低,值得临床推广应用。

参考文献:

- [1] 张李霞,戴怡衡,高平明等.长期胃肠外营养早产儿游离肉碱及相关代谢的改变[J].广东医学,2013,34(24):3747-3749.
- [2] 钟丽霞,王鹄超,曹蓓.新生儿期高氨血症的临床筛查[J].实用儿科临床杂志,2011,26(24):1879 - 1880.
- [3] 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.
- [4] 王卫平,毛萌,李廷玉等.儿科学[M]:第 8 版,2013,95.
- [5] Blau N, Duran M, Blaskovics ME, et al. Physician's guide to laboratory diagnosis of metabolic diseases[M]. 2nd ed. originally published by chapman. & .Hall, 2002:261-265.
- [6] 汪海燕,金伟.颅脑超声诊断早产儿颅内出血.[J].实用预防医学, 2009,16(5):1551-1552.
- [7] 曹蓓,彭湘莲,曾云清等.新生儿高氨血症相关影响因素分析[J].现代诊断与治疗, 2013,24(3):668-669.

[8] Qiu, J.,Thapaliya, S.,Runkana, A. et al.Hyperammonemia in cirrhosis induces transcriptional regulation of myostatin by an NF- κ B-mediated mechanism[J].Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,2013,110(45):18162-18167.

[9] V . Y . H . YU , B . JAMES , P . HEelbourne , Australia .
Total parenteral nutrition in very lowbirth weight infantNDRY , et al .
Department of Paediatrics , Queen Victoria Medical Centre , Ms: a
controlled trial [J] . Archives of Disease in Childhood , 1979 , 54:
653 - 661 .

[10] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕等.实用新生儿学[M].第4版:2002.106,826-828.

[11]Filippi L,Gozzini E,Fiorini P,*et al*.N-carbamylglutamate in emergency management of hyperammonemia in neonatal acute onset .propionic and methymalonic aciduria[J].*Neonatology*,2010,97(3):286-290.