

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230727

• 病例报告 •

腹膜透析桥接连续性肾脏替代治疗高氨血症、肝功能衰竭及脓毒症新生儿1例报告

陈香慧¹, 陈钊¹, 高洁¹, 王莉¹, 王惠萍², 付荣国^{1*}

1. 西安交通大学第二附属医院肾病内科, 西安 710004

2. 西安交通大学第二附属医院新生儿科, 西安 710004

[关键词] 新生儿疾病; 高氨血症; 肝衰竭; 脓毒症; 腹膜透析; 连续性肾脏替代治疗

[引用本文] 陈香慧, 陈钊, 高洁, 等. 腹膜透析桥接连续性肾脏替代治疗高氨血症、肝功能衰竭及脓毒症新生儿1例报告[J]. 海军军医大学学报, 2024, 45(10): 1323-1326. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230727.

Peritoneal dialysis followed by continuous renal replacement therapy for neonatal hyperammonemia, liver failure, and sepsis: a case report

CHEN Xianghui¹, CHEN Zhao¹, GAO Jie¹, WANG Li¹, WANG Huiping², FU Rongguo^{1*}

1. Department of Nephrology, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi, China

2. Department of Neonatology, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi, China

[Key words] neonatal disease; hyperammonemia; liver failure; sepsis; peritoneal dialysis; continuous renal replacement therapy

[Citation] CHEN X, CHEN Z, GAO J, et al. Peritoneal dialysis followed by continuous renal replacement therapy for neonatal hyperammonemia, liver failure, and sepsis: a case report[J]. Acad J Naval Med Univ, 2024, 45(10): 1323-1326. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230727.

1 病例资料 患儿男, 因“出生后4 d, 反应差1 d, 新生儿高氨血症”于2021年12月2日收入我院。2021年11月28日, 患儿于胎龄39⁺¹周在当地医院经剖宫产出。否认脐带、胎盘、羊水异常, 否认宫内窘迫, 否认窒息史, Apgar评分10-10-10。患儿出生后因体温低收住当地医院新生儿科, 予配方奶粉喂养, 每次奶量10 mL, 吃奶差。12月1日患儿出现精神反应差, 查血氨488 μmol/L, 诊断为高氨血症, 当地医院建议转上级医院进一步诊疗, 遂急诊以“新生儿高氨血症”收住我院新生儿科。

入院时体格检查: 体温37.0℃, 脉率127 min⁻¹, 呼吸频率47 min⁻¹, 血压64/48 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 指脉氧饱和度98%, 身长51 cm, 头围34 cm, 胸围33 cm, 体重2 920 g。足月儿外貌, 精神反应差, 嗜睡, 全身皮肤欠红润, 毛细血管充盈时间双上臂内侧3 s、足底3 s。头颅

外观无畸形, 前囟大小1.0 cm×1.0 cm, 平软, 双眼外观未见异常, 双眼未睁, 耳廓发育未见畸形, 外耳道通畅, 无异常分泌物。鼻外形无畸形, 鼻翼无扇动, 无异常分泌物。无鹅口疮。颈软, 无抵抗, 气管居中。胸廓双侧对称, 三凹征阴性。叩诊呈清音, 双肺呼吸音粗, 未闻及干湿性啰音。心尖搏动可, 在锁骨中线左缘第4肋间, 心前区无异常隆起, 未触及震颤, 心界不大, 心率127 min⁻¹, 心音低钝, 律齐, 各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。腹膨隆, 触诊软, 无胃肠型, 腹壁未见静脉显露, 脐带未脱落, 脐轮不红, 未触及包块, 肝脾未触及, 肠鸣音正常。脊柱、四肢未见畸形, 肛门未见闭锁, 肛周皮肤完整, 外生殖器男性型, 刺激后无反应, 无自主反应。入院后动脉血气分析示: pH 7.3, 二氧化碳分压28 mmHg, 氧分压60.8 mmHg, 钠150 mmol/L, 钾3.4 mmol/L, 钙离子0.63 mmol/L, 血糖5.4 mmol/L, 乳酸0.7 mmol/L,

[收稿日期] 2023-12-13 [接受日期] 2024-03-17

[基金项目] 国家自然科学基金(82000699)。Supported by National Natural Science Foundation of China (82000699).

[作者简介] 陈香慧, 博士, 助理研究员. E-mail: chenxh369@126.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 029-87679918, E-mail: pipifu@126.com

碱剩余 -11 mmol/L, 实际碳酸氢盐 13.8 mmol/L, 红细胞压积 41.7%, 血红蛋白 136 g/L。血常规示: 白细胞计数 2.69×10^9 /L, 血红蛋白 150 g/L, 血小板计数 198×10^9 /L, 中性粒细胞计数 1.23×10^9 /L。凝血功能: 凝血酶原时间 20.5 s, 活化部分凝血活酶时间 53.9 s, 凝血酶原活动度 39.1%, 国际标准化比值 1.83, 纤维蛋白原降解产物 95.43 mg/L, D-二聚体 $44\ 530$ μ g/L。抗凝血酶 III 活性为 22%。肝肾功能: 总胆红素 165.8 μ mol/L, 直接胆红素 23.5 μ mol/L, 间接胆红素 142.3 μ mol/L, 丙氨酸转氨酶 127 IU/L, 天冬氨酸转氨酶 2 650 IU/L, 白蛋白 23.8 g/L, 血肌酐 75.83 μ mol/L, 血尿素氮 13 mmol/L。入院初步诊断为高氨血症、急性肝功能衰竭、新生儿脑病、意识障碍、呼吸困难、代谢性酸中毒合并呼吸性碱中毒、凝血功能障碍。患儿频繁出现指脉氧饱和度下降, 最低降至 50%。

入院后给予气管插管辅助通气, 还原型谷胱甘肽及复方甘草酸苷保肝, 乳果糖通便, 补充精氨酸及肉碱等治疗, 并进行遗传代谢病的筛查。患儿血氨升高明显且已出现高氨血症的脑病表现, 有血液净化指征, 但考虑到新生儿中心静脉置管难度大, 而腹膜透析置管相对简便易行, 因此急诊行腹膜透析置管并开始腹膜透析治疗(方案为用含 1.5% 葡萄糖的腹膜透析液按 10 mL/kg 体积用微量泵在 20~30 min 内泵入, 每个循环保留 20~30 min 后引流)。经腹膜透析治疗 6 h 复查血氨水平下降至 419 μ mol/L, 经腹膜透析超滤 103 mL, 患儿由深昏迷转为浅昏迷状态, 对疼痛刺激有反应, 继续腹膜透析治疗, 但 16 h 后复查血氨又升至 531 μ mol/L, 复查总胆红素 161 μ mol/L、血尿酸 956 μ mol/L、尿素氮 11.3 mmol/L、血肌酐 88.01 μ mol/L、丙氨酸转氨酶 133 IU/L, 考虑患儿病情持续进展, 合并脓毒血症、急性肾损伤及酸碱失衡, 暂停腹膜透析, 予以行脐静脉置管并开始连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)(旭化成 CRRT 机, 透析器 AEF-03, 导管型号 6.5f), 治疗模式为连续性静脉-静脉血液透析滤过(continuous veno-venous hemodialysis filtration, CVVHDF), 红细胞悬液及新鲜冰冻血浆预充管路, 甲磺酸萘莫司他(nafamostat mesilate, NM)抗凝, 血流量 20 mL/min, 透析液和置换液流量为 30 mL/h, 脱水速度 0~2 mL/(kg·h)。经 CRRT 治疗 13 h 后, 患儿刺激后有反应, 血氨水平下降至 257 μ mol/L。

CRRT 治疗 25 h 后血氨继续下降至 152 μ mol/L, 复查血气分析示酸中毒纠正, 血肌酐降至 42.38 μ mol/L, 患儿全身皮肤变暖, 血压、心率平稳, 刺激后有反应, 尿量 1.8 mL/(kg·h), 遂停止 CRRT 治疗, 并继续保肝、输新鲜冰冻血浆、抗感染、营养支持等治疗。入院后第 5 天(停止 CRRT 治疗后第 3 天), 患儿精神反应明显好转, 可自主睁眼, 自主活动明显增多, 复查血氨 163 μ mol/L, 肝功能明显改善(丙氨酸转氨酶 51 IU/L, 天冬氨酸转氨酶 81 IU/L), 肾功能改善(血肌酐 37.6 μ mol/L, 尿素氮 4.8 mmol/L), 血乳酸下降至 1.3 mol/L, 尿量增加至 4.2 mL/(kg·h)。遗传代谢筛查结果示甲基丙二酸血症, 予以甲基丙二酸专用奶粉喂养。此后动态检测患儿血氨水平稳定在 100~120 μ mol/L。2021 年 12 月 8 日(入院第 7 天)予以拔除脐静脉导管及腹膜透析导管, 并继续予保肝、促肝细胞生长因子、营养支持、预防感染、维持电解质平衡等治疗, 患儿精神反应及自主活动可, 喂养良好, 肝功能基本恢复正常, 监测血氨稳定在 57~76 μ mol/L, 于 12 月 15 日好转出院。

2 讨论 新生儿血氨 >100 μ mol/L (1 700 μ g/L) 时被认为存在高氨血症^[1], 升高的血氨对神经系统具有毒性作用, 尤其是当血氨 >200 μ mol/L (3 410 μ g/L) 时可导致不良的神经系统预后^[2], 如脑组织水肿、脑疝形成、呼吸困难、昏迷甚至死亡。因此在高氨血症昏迷的急性期需要尽快降低血氨水平以稳定大脑的灌注, 降低与高氨血症相关的发病率和死亡率^[3]。关于新生儿高氨血症的治疗, 包括一般对症支持药物治疗(盐酸精氨酸、苯乙酸钠-苯甲酸钠、补充维生素 B 族)及血液净化治疗等方式, 但由于神经系统预后与血氨的清除速率密切相关, 所有指南建议对于严重高氨血症的新生儿应尽快启动血液净化治疗^[4]。

氨是一种小的水溶性分子, 血液透析和腹膜透析 2 种血液净化方式均可有效降低血氨水平, 腹膜透析相较血液透析而言清除效率略低^[5], 但是考虑新生儿血管纤细, 建立血管通路难度较大、技术要求高且部分新生儿监护中心无法开展此项技术, 而腹膜透析在操作上相对简单易行, 因此在高氨血症患儿抢救时, 腹膜透析可作为一种快速的临时替代方法^[2]。另外, 腹膜透析由于对血流动力学影响较小, 不需要使用抗凝剂、置管操作相对容易, 因此在脓毒症、缺血缺氧性脑病、先天性代谢性紊乱、急性肾损伤、肝衰竭等危重症患儿治疗方面已有成功的应用经验^[6-8]。

本例患儿入院时血氨水平 488 $\mu\text{mol/L}$, 且已出现高氨血症的脑病表现, 经紧急腹膜透析治疗迅速降低了血氨水平, 为后续的进一步治疗创造了条件。值得注意的是, 新生儿的腹膜通透性似乎处于高渗透性状态, 在腹透处方设定时要综合考虑短时间优化超滤以及长时间优化扩散过程之间的平衡, 建议小灌注量 (10~20 mL/kg) 以避免腹内压升高, 短时留腹 (1 h 或更短) 以满足超滤需要^[9]。2021 年国外报道了 1 例因 I 型瓜氨酸血症导致高氨血症的男性新生儿, 表现为昏迷和全身癫痫发作, 患儿的血氨水平最高升至 1 813.3 $\mu\text{mol/L}$, 经腹膜透析 (含 2.3% 葡萄糖的腹透液, 起始灌注量为 15~25 mL/kg, 留腹时间为 30~45 min) 5.5 h 后患儿血氨水平降到 692.3 $\mu\text{mol/L}$, 平均下降速度为每小时 203.8 $\mu\text{mol/L}$, 且患儿的神经系统状况有所改善^[7]。因此对本例患儿制定的初始腹膜透析方案为用含 1.5% 葡萄糖的腹透液, 按 10 mL/kg 体积用微量泵泵入, 每个循环保留 20~30 min 后引流, 且通过腹膜透析治疗 6 h 患儿总超滤为 103 mL, 患儿一般情况有所改善, 故后续 10 h 腹膜透析方案未变。但本例患儿同时伴有急性肝功能衰竭、凝血功能障碍、脓毒血症、新生儿脑病、意识障碍、呼吸困难、代谢性酸中毒合并呼吸碱中毒等多种危急情况, 病情出现恶化, 除了需要清除患儿体内的代谢废物和炎症因子之外, 还需要进行严格的容量管控。而腹膜透析是依靠患儿自身腹膜的半透膜属性进行毒素和水分的清除, 新生儿的腹膜结构尚未完全发育成熟, 其腹膜面积相对较大, 因此腹膜超滤的速度和超滤量难以严格管控, 如液体正平衡过多则容易引起患儿高容量性心衰。而 CRRT 可通过精准控制超滤的量和速度, 对危重患者的容量状态进行有效管理^[10]。另外, 一项关于先天性代谢异常所致新生儿高氨昏迷的研究比较了 CRRT 和腹膜透析治疗的有效性和安全性, 结果发现 CRRT 能够更有效地、快速地清除血浆中的氨, 且患儿的生存率高于腹膜透析^[11]。因此, 对于本例危重症患儿, 需要在腹膜透析基础上桥接 CRRT 来进一步清除血氨、炎症介质、毒素等, 调节水电解质及酸碱平衡, 稳定患儿内环境和液体平衡。

新生儿 CRRT 的常用模式有连续性静脉-静脉血液滤过 (continuous veno-venous hemofiltration, CVVH)、连续性静脉-静脉血液透析 (continuous veno-venous hemodialysis, CVVHD) 和 CVVHDF。

CVVHDF 由于结合了弥散和对流 2 种溶质清除方式, 因此对于内毒素、炎症因子、胆红素、血氨等中大分子的清除能力高于单纯的 CVVH 或 CVVHD。另外, 相较于 CVVHD 而言, CVVHDF 可维持更稳定的血流动力学状态, 超滤过程中发生低血压的风险较低, 且在血氨清除方面, 后者滤器孔径大于前者, 因此 CVVHDF 对于血氨的清除优于 CVVHD^[12]。因此对本例患儿选用的 CRRT 模式为 CVVHDF。由于新生儿循环血容量较小, 使得 CRRT 管路中体外循环体积占患儿血容量的比例相对较大, 导致轻微的液体不平衡可能会对患儿的血流动力学产生较大的影响^[13], 因此我们使用红细胞悬液、新鲜冰冻血浆及人血白蛋白溶液进行管路的预充, 预充量为体外循环回路的体积。在抗凝剂选择方面, 本例患儿存在肝功能衰竭及显著的凝血功能异常, 抗凝血酶 III 活性仅有 22%, 遗传代谢筛查结果提示甲基丙二酸血症, 使用枸橼酸抗凝及肝素抗凝均存在禁忌。如果选用无肝素透析, 体外循环管路及滤器的凝血会造成患儿血液及凝血因子的丢失, 缩短治疗时间, 以及因需要更换管路及滤器而造成治疗费用的增加。NM 是一种合成的丝氨酸蛋白酶抑制剂, 它的抑制作用影响各种酶系统, 包括凝血、纤溶和补体系统, 且其抗凝作用不依赖于抗凝血酶。另外 NM 分子量小、半衰期短 (仅为 8 min 左右)^[14], 可迅速从血液中清除, 且在 CRRT 抗凝过程中 NM 引发的出血性并发症的发生率低于肝素和低分子肝素, 可用于高出血风险患者的体外循环抗凝^[15]。因此, 权衡利弊后最终对本例患儿选用 NM 进行抗凝, 用法为导管动脉端每小时持续泵入 0.5~1 mg/kg, 监测并维持活化凝血时间 (activated clotting time, ACT) 在 150~200 s, 根据 ACT 水平调整 NM 泵入剂量。该患儿在 25 h 的 CVVHDF 治疗过程中滤器及管路通畅、无血凝块形成, 未出现明显过敏、高钾血症等不良反应, 提示 NM 在新生儿 CRRT 中的抗凝作用可能是有效且安全的。

腹膜透析操作相对简单且容易实施, 能够缓慢持续地对毒素和水分进行清除, 虽不及 CRRT 清除效率高, 但其不需要昂贵的设备, 不需要使用抗凝剂且对新生儿血流动力学影响较小, 因此急诊行腹膜透析可为后续的进一步治疗赢得宝贵时间, 尤其是对于血流动力学不稳定、抗凝有禁忌的新生儿。当新生儿 ICU 无法建立透析管路时, 腹膜透析可作为优选方案。而对于腹腔有感染、腹腔占位或出血, 存在严重

代谢紊乱和容量超负荷的新生儿,在具备行脐静脉置管或股静脉穿刺置管等技术的新生儿ICU,则可首选CRRT。

通过本例重症新生儿的抢救,我们得出经验,在腹膜透析基础上桥接CRRT可有效改善患儿高氨血症、脓毒症及酸中毒等,保护患儿重要脏器功能,提高危重新生儿的抢救成功率及生存率。另外,目前国内关于高出血风险新生儿的CRRT抗凝经验尚缺乏,抗凝剂的选择存在困境,我中心首次成功应用NM用于肝功能衰竭、凝血功能障碍及高出血风险新生儿的CRRT抗凝治疗,可为新生儿CRRT抗凝剂的选择提供参考。

[参考文献]

- [1] EIROA H, DURAND C, SZLAGO M, et al. Initial management of acute hyperammonemia in pediatrics[J]. Arch Argent Pediatr, 2023, 121(3): e202202614. DOI: 10.5546/aap.2022-02614.eng.
- [2] RAINA R, BEDOYAN J K, 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. DOI: 10.1038/s41581-020-0267-8.
- [3] DASARATHY S, MOOKERJEE R P, RACKAYOVA V, et al. Ammonia toxicity: from head to toe?[J]. Metab Brain Dis, 2017, 32(2): 529-538. DOI: 10.1007/s11011-016-9938-3.
- [4] 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. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2302140.
- [5] NAORUNGROJ T, YANASE F, EASTWOOD G M, et al. Extracorporeal ammonia clearance for hyperammonemia in critically ill patients: a scoping review[J]. Blood Purif, 2021, 50(4/5): 453-461. DOI: 10.1159/000512100.
- [6] TOMAR A, KUMAR V, SAHA A. Peritoneal dialysis in children with sepsis-associated AKI (SA-AKI): an experience in a low-to middle-income country[J]. Paediatr Int Child Health, 2021, 41(2): 137-144. DOI: 10.1080/20469047.2021.1874201.
- [7] FERNANDEZ-FRUCTUOSO J R, GONZALEZ-RODRIGUEZ J D, FUENTES-GUTIERREZ C. Peritoneal dialysis in the emergency management of severe neonatal hyperammonemia secondary to citrullinemia type 1[J]. Ther Apher Dial, 2022, 26(1): 253-254. DOI: 10.1111/1744-9987.13664.
- [8] USTYOL L, PEKER E, DEMIR N, et al. The use of acute peritoneal dialysis in critically ill newborns[J]. Med Sci Monit, 2016, 22: 1421-1426. DOI: 10.12659/msm.898271.
- [9] FISCHBACH M. Peritoneal dialysis prescription for neonates[J]. Perit Dial Int, 1996, 16(Suppl 1): S512-S514. PMID: 8728259.
- [10] CAI C, QIU G, HONG W, et al. Clinical effect and safety of continuous renal replacement therapy in the treatment of neonatal sepsis-related acute kidney injury[J]. BMC Nephrol, 2020, 21(1): 286. DOI: 10.1186/s12882-020-01945-z.
- [11] ARBEITER A K, KRANZ B, WINGEN A M, et al. Continuous venovenous haemodialysis (CVVHD) and continuous peritoneal dialysis (CPD) in the acute management of 21 children with inborn errors of metabolism[J]. Nephrol Dial Transplant, 2010, 25(4): 1257-1265. DOI: 10.1093/ndt/gfp595.
- [12] GOUYON J B, FRANÇOISE M, DESGRES J, et al. Removal of amino acids by continuous hemofiltration and hemodiafiltration[J]. Arch Pediatr, 1994, 1(5): 501-504. PMID: 7951837.
- [13] SHIGA H, HIRASAWA H, ODA S, et al. Continuous hemodiafiltration in pediatric critical care patients[J]. Ther Apher Dial, 2004, 8(5): 390-397. DOI: 10.1111/j.1526-0968.2004.00174.x.
- [14] LANG Y, ZHENG Y, QI B, et al. Anticoagulation with nafamostat mesilate during extracorporeal life support[J]. Int J Cardiol, 2022, 366: 71-79. DOI: 10.1016/j.ijcard.2022.07.022.
- [15] CHOI J Y, KANG Y J, JANG H M, et al. Nafamostat mesilate as an anticoagulant during continuous renal replacement therapy in patients with high bleeding risk: a randomized clinical trial[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(52): e2392. DOI: 10.1097/MD.0000000000002392.

[本文编辑] 魏学丽