

儿科基础 与临床

刘运广 潘红飞 李强 编著



ERKE JICHU

YU LINCHUAN

广西科学技术出版社

儿科基础与临床

ERKE JICHU YU LINCHUANG

刘运广 潘红飞 李强 编著

广西科学技术出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

儿科基础与临床/刘运广等编著. —南宁:
广西科学技术出版社, 2006. 7
ISBN 7-80666-652-4

I. 儿... II. 刘... III. 儿科学 IV. R72

中国版本图书馆CIP数据核字 (2006) 第 148042 号

儿科基础与临床

刘运广 潘红飞 李 强 编著

*

广西科学技术出版社出版

(南宁市东葛路 66 号 邮政编码 530022)

广西新华书店发行

广西地质印刷厂印刷

(南宁市建政东路 88 号 邮政编码 530023)

*

开本 890mm×1240mm 1/32 印张 12.375 字数 331 000

2006 年 7 月第 1 版 2006 年 7 月第 1 次印刷

印数: 1—3 000 册

ISBN 7-80666-652-4/R·100 定价: 26.00 元

本书如有倒装缺页, 请与承印厂调换

前 言

根植于少数民族地区的广西右江民族医学院儿科，多年来一直探索并闯出了一条防治儿童疾病的独特途径，对新生儿疾病、小儿营养性疾病和消化、呼吸、泌尿、血液、神经等系统疾病，以及免疫遗传性疾病等进行了广泛深入的研究，在儿科基础与临床方面的研究取得了不少成功的经验，为广西壮族自治区特别是老、少、边、山、穷地区的儿科学发展做了大量有益的工作。此书汇集了多位作者在儿科学领域的最新研究成果。由于时间仓促，书中难免存在错漏或不足之处，希望广大读者批评指正。本书在编印过程中得到了右江民族医学院科研处曾煜周老师和右江民族医学院临床学院教科部周岐江老师的大力支持，特此致谢。

编著者

2006年3月21日

目 录

第一部分 新生儿疾病	(1)
新生儿缺氧缺血性脑病的综合治疗	(1)
降钙素基因相关肽与新生儿缺氧缺血性脑病	(7)
神经细胞凋亡与新生儿缺氧缺血性脑病	(12)
新生儿缺氧缺血性脑病血浆胆红素水平的观察	(16)
桂西壮族新生儿高胆红素血症的病因与治疗分析	(19)
新生儿高胆红素血症光疗的护理	(22)
新生儿巨细胞病毒感染	(24)
新生儿破伤风应用静脉丙种球蛋白的免疫效果	(30)
产前多疗程地塞米松应用与早产儿结局的初步临床研究	(34)
产前静脉滴注缩宫素对新生儿脐血生化的影响	(38)
新生儿机械通气	(41)
桂西地区小于胎龄儿的发生率及相关因素	(53)
桂西地区壮族巨大胎儿临床特征及相关因素探讨	(57)
不同剂量西沙必利混悬液治疗早产儿胃食管反流的初步 临床研究	(62)
第二部分 营养与营养性疾病	(66)
低出生体重儿远期听力、视力与智力随访研究	(66)
维生素 D 缺乏性佝偻病的免疫功能研究	(70)
亚临床维生素 A 缺乏与小儿呼吸道感染	(72)
小儿营养不良并反复呼吸道感染免疫功能观察	(76)

第三部分 消化系统疾病 (80)

- 人血白细胞干扰素治疗婴幼儿轮状病毒性肠炎 45 例疗效
观察 (80)
- 中西医结合治疗小儿慢性迁延性腹泻 55 例 (83)
- 小儿胃食管反流的研究现状 (85)

第四部分 呼吸系统疾病与免疫变态反应性疾病 (92)

- 必可酮长期吸入治疗小儿哮喘对生长发育、肺功能及垂体
肾上腺轴影响的研究 (92)
- 甲基强的松龙治疗婴幼儿哮喘急性重度发作的疗效观察
..... (96)
- 喘乐宁与爱喘乐溶液联合吸入治疗小儿哮喘急性发作疗效
观察 (100)
- 小儿呼吸道感染与哮喘关系的研究近况 (103)
- 小儿支气管哮喘发病机制的研究进展 (108)
- 小儿支气管哮喘防治进展 (113)
- 小儿肺炎并 SIRS 对 CRP 和血糖及血气的影响 (126)
- 反复呼吸道感染血清 β -胡萝卜素、维生素 A、维生素 E
含量与免疫功能的关系 (130)
- 免疫口服液治疗小儿反复呼吸道感染的临床与实验研究
..... (133)
- 特发性肺含铁血黄素沉着症 20 例报告 (136)
- 儿童系统性红斑狼疮 11 例临床分析 (141)

第五部分 泌尿系统疾病 (144)

- 肾病综合征的基础和临床研究进展
——肾病综合征发病机制研究新动向 (144)
- 儿童难治性肾病综合征的治疗进展 (162)
- 肾病综合征甲状腺功能的研究 (166)
- 儿童肾病综合征激素诱导缓解影响因素分析 (171)
- 环磷酰胺连续冲击治疗壮族儿童难治性肾病综合征的疗效
和远期随访 (175)

白细胞介素-1 和白细胞介素-1 受体拮抗剂与肾小球疾病关系研究进展	(181)
蛋白激酶 C 在肾脏疾病中的作用研究概况	(184)
转化生长因子- β 与肾脏疾病的研究近况	(189)
甘露醇诱发急性肾功能衰竭 25 例临床分析	(193)
中药灌肠为主治疗小儿肾实质性急性肾功能衰竭	(194)
小儿急性肾小球肾炎血尿内皮素测定的临床意义	(199)
第六部分 血液系统与遗传性疾病	(203)
β 地中海贫血的遗传预防研究概况	(203)
β 珠蛋白基因座控制区缺陷研究	(207)
地中海贫血细胞免疫功能的研究	(212)
重型 β 地中海贫血甲状腺功能的研究	(216)
诊断基因芯片检测 β 地中海贫血基因突变的应用价值初探	(219)
广西百色市地中海贫血预防模式初探	(223)
百色市临床医务人员对遗传咨询的态度与地中海贫血的预防	(228)
ζ 链检测对 α 地中海贫血家庭遗传咨询的作用	(232)
桂西地区 Hb-H 病表型特征及其与基因型的关系	(237)
桂西地区 Hb-H 病的基因型特征和产前诊断研究	(240)
孕前遗传咨询对重型 β 地中海贫血家庭的影响	(244)
用孕妇外周血胎儿细胞进行产前诊断研究进展	(247)
妊娠妇女血清标记物检测与异常胎儿的筛查	(254)
异烟肼治疗重症 β 地中海贫血的剂量探讨	(260)
血红蛋白 H 病合并寻常鱼鳞病 1 例	(263)
儿童特发性血小板减少性紫癜 T 淋巴细胞亚群的变化	(264)
粘多糖病 IV 型 1 例报告	(266)
第七部分 神经系统疾病	(269)
癫痫患儿血清骨代谢指标和镁变化的初步研究	(269)
儿童癫痫及抗癫痫治疗对甲状腺功能影响的前瞻性研究	(273)

儿童癫痫及抗癫痫治疗对血脂水平影响的研究	(277)
腹型癫痫 76 例临床治疗与脑电图分析	(280)
以大便失禁为主要表现的癫痫 2 例报告	(283)
儿童阴茎勃起发作性癫痫 1 例报告	(284)
小儿难治性癫痫药物治疗进展	(285)
急性运动性轴索神经病的临床研究进展	(291)
中枢神经系统感染患者血浆与脑脊液中内皮素变化的研究	(295)
中枢神经系统感染血清与脑脊液中 IL-6、TNF 和 ET-1 变化的研究	(298)
脑多肽治疗流行性乙型脑炎 20 例疗效观察	(303)
学习障碍儿童的智力水平及结构缺陷分析	(305)
脑干听觉诱发电位在学龄前儿童言语发育障碍病因诊断中 的应用价值探讨	(308)
脑穿通畸形 20 例临床分析	(312)
儿童神经母细胞瘤 36 例诊断分析	(314)
婴幼儿脑震荡 93 例临床分析	(317)
第八部分 传染性疾病	(320)
2 952 例住院儿童常规 PPD 筛查	(320)
三氮唑核苷合中药治疗流行性腮腺炎的效果观察	(322)
纳洛酮治疗小儿流行性乙型脑炎 33 例观察	(324)
纳洛酮联合高压氧治疗流行性乙型脑炎的疗效观察	(327)
第九部分 其 他	(331)
胎儿甲状腺功能低下的临床研究进展	(331)
有关甲状腺功能低下患儿智力发育问题的探讨	(334)
重症肌无力合并甲状腺功能亢进 1 例报告	(338)
儿童桥本氏甲状腺炎 29 例临床分析	(339)
小儿发热待查与全身炎症反应综合征和危重病的关系	(342)
小儿发热待查中严重疾病识别的前瞻性研究	(344)
十年来儿科住院死亡病例分析	(347)
常见儿童心理行为疾病的诊治	(350)

环丙沙星对儿童骨关节的远期影响	(368)
喹诺酮类药物在儿科领域的应用	(372)
解热镇痛药在儿科的应用指南	(377)
颅内高压综合征的脱水疗法	(379)
食大量柑橘致高胡萝卜素血症 1 例	(380)

第一部分 新生儿疾病

新生儿缺氧缺血性脑病的综合治疗

自 1990 年国内发表了新生儿缺氧缺血性脑病 (HIE) 诊断依据和临床分度方案至今已十余年, 但 HIE 治疗研究的报道相对较少, 各地对 HIE 的治疗比较混乱, 不利于临床总结经验和提高疗效。为了规范 HIE 的治疗, 有必要制定一个适合我国国情、便于推广的 HIE 治疗方案。

一、指导思想

缺氧缺血引起的脑组织病理生理改变最早、最基本的是能量代谢障碍, 随后发生一系列“瀑布”样反应, 如氧自由基生成增加, 细胞内钙超载以及兴奋性氨基酸毒性作用等, 促使受损神经细胞趋向死亡。能量代谢障碍学说早在 20 世纪 30 年代前就已建立, 至今在阐述缺氧缺血性脑损伤 (HIBD) 机理方面仍占重要地位; 其后发展起来的再灌注损伤、钙超载等学说是能量代谢障碍的完善和补充; 阐明神经细胞受缺氧缺血性损伤后如何通过一系列环节最终导致自身死亡, 并非对能量代谢障碍学说的否定。

最近国内外研究表明, 出现 HIBD 时神经细胞死亡形式以凋亡 (迟发性死亡) 为主, 严重 HIBD 时可出现坏死, 同时存在大量细胞凋亡。因此临床治疗 HIE 时, 及早纠正因缺氧窒息导致的机体内环境紊乱和多器官功能损害, 尽快恢复神经细胞正常的能量代谢, 防止异常神经症状继续影响能量代谢, 避免 HIBD 在生后最初几天产生坏死, 是最重要最基本的措施。由于神经细胞凋亡是一个持续时间较长、进展较慢并且是可逆的过程, 设法阻断

凋亡过程，防止神经细胞迟发性死亡，便可减少甚至避免产生神经后遗症。这就是我们制定 HIE 治疗方案的理论依据和指导思想。

二、治疗原则

1. 及早治疗

由于缺氧缺血性脑损伤在子宫内便可发生，出生后继续发展甚至加重，坏死大多发生在缺氧缺血最初的 4~5 天内，故应尽早争取及早治疗，最好在 24 小时内，最长不超过 48 小时。及早治疗是防止产生后遗症的第一步。

2. 综合治疗

HIE 发病机理复杂，绝非一药一法所能治愈。三项支持治疗是针对窒息后机体内环境紊乱和多器官功能损害的治疗。对症处理可防止已经形成的病理生理改变对受损神经细胞的进一步损害。脑细胞代谢激活剂、改善脑血流的药物以及高压氧等的应用，都是为了恢复神经细胞能量代谢，阻断细胞凋亡过程，促使受损神经细胞的修复和再生，减少或避免迟发性神经细胞死亡。

3. 阶段性序贯治疗及目标

HIE 治疗不仅应及早开始，在后续的治疗过程中，各个阶段都有各自的治疗重点和必须达到的治疗目标。出生后 3 天内要使机体内环境稳定，积极控制各种神经症状，4~5 天症状便应开始好转，7~9 天应有明显好转，10 天后的治疗便是巩固疗效，防止后遗症的发生。

4. 要有足够的疗程

中度 HIE 需治疗 10~14 天，重度需治疗 20~28 天，甚至延至出生后 6 个月。疗程过短，不能保证疗效。中断治疗患儿虽不一定死亡，但产生后遗症的可能性较大。

三、三项支持疗法

1. 内容

三项交替疗法包括：①维持足够的通气和换气功能，使血气和血液酸碱度维持在正常范围内；②维持心率和血压在正常范围内，使全身各器官有良好的灌注；③维持血糖在正常高值。

2. 意义

三项支持疗法的目的是使机体维持内环境的稳定，维持全身各器官功能的正常运转。在此基础上神经细胞能量代谢得以恢复

正常，已受损害的神经细胞功能方可逐渐恢复，各种药物和疗法才能得以发挥作用，脑部病变便可逐渐恢复。

3. 具体措施

(1) 保持呼吸道通畅，氧疗 6~8 小时。合并肺部病变时氧疗可适当延长， $\text{PaCO}_2 > 9.33 \text{ kPa}$ ；经吸氧/清理呼吸道仍不好转者，可考虑使用呼吸机作正压通气。

(2) 心音低钝，心率 < 120 次/分，或有休克早期症状者，用多巴胺静脉滴注，剂量为每分钟 $2.5 \sim 5.0 \mu\text{g/kg}$ ；诊断缺氧缺血性心肌损害可用多巴酚丁胺，剂量为多巴胺的 1/2，也可加用 1.6 g 一二磷酸果糖，剂量为 250 mg/kg ，每日 2 次，静脉滴注，连用 3~5 天。

(3) 及时纠正代谢性酸中毒，可用 5% 碳酸氢钠 $3 \sim 5 \text{ ml/kg}$ 静脉滴注，同时纠正心肾功能不全和电解质紊乱。

(4) 加强血糖监测，不能哺乳时可喂糖水或静脉给予葡萄糖，滴入速度以每分钟 $6 \sim 8 \text{ mg/kg}$ 为宜。无明显颅内压增高、呕吐和频繁惊厥者，可及早经口或鼻饲喂奶。

四、三项对症处理

针对惊厥、颅内高压和脑干症状的三项对症处理须在出生后 3 天及早进行。因为这三项神经症状均可使已受缺血性损伤的神经细胞的能量代谢障碍继续加重，促使神经细胞形成不可逆性病变，导致永久性神经缺陷。

1. 控制惊厥

首选苯巴比妥，负荷量为 20 mg/kg ，最大为 30 mg/kg ，静脉缓慢注射或滴入，12 小时后给维持量每天 5 mg/kg ，用至临床症状有明显好转时停药。用苯巴比妥后如惊厥仍不止，可加用短效镇静药如水合氯醛 50 mg/kg 灌肠，或安定 $0.3 \sim 0.5 \text{ mg/kg}$ ，静脉注射，务必使惊厥在最短时间内被控制。

2. 降低颅内压

颅内压增高最快的是在出生后 4 小时出现，一般在 24 小时左右最明显。如第一天内出现前囟张力增高，可静脉注射速尿 1.0 mg/kg ，用 1~2 次；第二天如前囟仍紧张或膨隆，可用甘露醇 $0.25 \sim 0.5 \text{ g/kg}$ 静脉注射，4~6 小时后可重复使用，力争在两三天内使颅内压明显下降。

3. 消除脑干症状

重度 HIE 出现深度昏迷,呼吸变浅变慢,节律不齐或呼吸暂停;瞳孔缩小或扩大,对光反应消失,眼球固定或有震颤;皮色苍白,肢端发凉和心音低钝,皮肤毛细血管再充盈时间延长;或惊厥频繁发作药物难以控制时,可应用纳络酮,剂量为 $0.05 \sim 0.1 \text{ mg/kg}$ 静脉注射,随后改为每小时 $0.03 \sim 0.05 \text{ mg/kg}$,持续 $4 \sim 6$ 小时,连用 $2 \sim 3$ 天,或用至症状明显好转时。

4. 其他

为清除氧自由基,可每天用 VitC 0.5 g 静脉滴入, VitE $10 \sim 50 \text{ mg}$ 肌肉注射或口服,合并颅内出血可每天用 VitK $5 \sim 10 \text{ mg}$ 静脉注射或肌肉注射,连用 $2 \sim 3$ 天。

五、脑细胞代谢激活剂

1. 脑细胞代谢激活剂应用的理论基础

HIBD 动物实验证明:在缺氧缺血 2 小时后,脑组织切片光学显微镜下即可见早期细胞凋亡形态学改变, $2 \sim 3$ 天达高峰,持续至 21 天。研究中还发现:轻中度病变多为细胞凋亡,重度病变凋亡与坏死并存,仍以凋亡偏多。尤其在缺氧缺血 4 天后,细胞坏死已减少或停止,而细胞凋亡继续发生。细胞坏死多位于病变中心,细胞凋亡多位于周边部,细胞凋亡是一可逆过程,找到中断凋亡过程的干预因素,便可缩小病变范围,甚至可避免细胞死亡。以上研究结果提示,临床上对 HIE 患儿除应注重早期三项支持疗法和三项对症处理外,还应注意 7 天后的治疗,促使受损神经细胞结构和功能的恢复,避免神经细胞迟发性死亡,减少神经后遗症的发生。

2. 胞二磷胆碱的药理作用及临床应用

(1) 药理作用。①促进卵磷脂合成,改善脂质代谢,防止游离脂肪酸增加,保护脑细胞生物膜的结构和功能;改善脑蛋白质和糖代谢,消除脑缺氧时对 RNA 合成的抑制作用。②改善脑血管张力,增加脑血流量,改善脑血管自动调节功能,减轻脑血管麻痹和脑水肿。③增强脑干网状结构,尤其是与意识密切相关的上行性激活系统功能,增强锥体系作用,抑制锥体外系的作用,促进苏醒反应。

(2) 临床应用。①必须及早开始应用,一般出生后 24 小时便

可应用,给药后,7~10天作用最强;用药过晚,不利于缩短新生儿期病程。②新生儿推荐剂量为每天100~125 mg,加入30~50 ml液体中,静脉点滴,维持2~4小时,每日1次。临床上用此剂量尚未见发生副作用。③要有足够的疗程,中度患儿可连用10~14天,重度患儿14天后,如神经症状未消失,需继续用药治疗者,则应加用脑活素。④胞二磷胆碱的最小致死量(LD₅₀),在新生动物经口服为27 140 mg/kg,静脉注射为8 460 mg/kg。由于此药可扩张脑血管,增加脑血流量,在颅内出血早期应用时须适当减少剂量,以防加重出血。

3. 脑活素的药理作用及临床应用

(1) 药理作用。①具有24种器官的特异性氨基酸,有效成分通过血脑屏障进入神经细胞,吸收率为50%~80%;进入脑组织后使紊乱的氨基酸自脑组织中排泄出去。②提供损伤神经元的修复材料,所含的游离氨基酸和低分子肽可直接进入脑细胞中,为可逆性病变、非严重损伤的神经原提供修复过程所必需的材料。③能改善脑内酶代谢紊乱,增加脑内酶活性和氧的利用,增加脑内糖类的转化及利用,防止乳酸增多,对缺氧的神经元有良好保护作用;作用于蛋白质的合成,并影响其呼吸链,促进脑细胞功能的恢复。④有保护线粒体功能的作用,可使细胞内Ca²⁺超载减少,维护线粒体结构的完整性,保持高能量物质的正常产生,从而减轻脑细胞损伤。⑤脑活素能促进体外培养大鼠皮层神经原存活和突起生长,并对谷氨酸毒性有一定拮抗作用;脑活素可刺激脑组织产生神经营养因子而发挥其促进存活作用。⑥脑活素可促进神经递质,使神经细胞功能得以维护和稳定。⑦含有血管生长刺激因子类多肽物质,可促进侧支循环生长,改善血管内皮代谢,使梗塞区供血情况有所改善。⑧促进脑细胞核酸代谢,增强细胞内蛋白质合成,增加葡萄糖的运转,增加能量供给,促进损伤神经原修复。

(2) 临床应用。①丽珠赛乐无论是对轻、中、重度HIE患儿均可使其在7~9天内NBNA评分达到36分以上,10~14天时达到满分40分;与胞二磷胆碱相比较,轻、中度患儿疗效相同,重度患儿丽珠赛乐组明显优于胞二磷胆碱组。②用丽珠赛乐后可使HIE患儿脑脊液中各种异常增高的氨基酸浓度明显下降至接近正

常值，包括天门冬氨酸和谷氨酸浓度较正常值增高 5~11 倍也可降至正常。③多中心治疗报告丽珠赛乐治疗组中度 HIE 患儿预后不良率为 1.58%，重度为 20.6%，较胞二磷胆碱组和高压氧组预后不良率明显降低。

(3) 用药方法。①用药时间一般在出生后 24 小时便可应用。②剂量为每天 2~5 ml，加入 30~50 ml 液体内 2 小时左右滴完。③新生儿期一个疗程为 10~14 天，重度患儿可连用 2 个疗程。④副作用主要是静脉点滴速度过快可引起发热，偶尔可发生恶心、寒战等，个别病例可引起轻微 GPT 升高和过敏性皮疹。家族中有药物过敏史者慎用，有频繁惊厥者也应慎用。

六、新生儿期后的治疗

1. 新生儿期后治疗的意义

根据动物实验，缺氧缺血性脑损伤（HIBD）神经细胞死亡有坏死和凋亡两种形式。坏死发生在缺氧缺血后 5 天内，见于严重 HIBD 时，但同时伴有细胞凋亡。细胞凋亡是一个慢性可逆过程，有许多因素可以阻断凋亡，从而为临床治疗 HIE 创造了时机。根据大鼠动物模型，脑组织病变中的凋亡细胞可持续到 21 天以上，此时已接近成年鼠，提示临床上治疗 HIE 应用足够疗程，采取有效措施，阻断凋亡进程，方能避免产生神经后遗症。这对重度患儿尤为重要，应将治疗延长至新生儿期后。

2. 新生儿期后治疗的指征

总结国内各地临床经验，新生儿期后治疗的指征如下：

①重度 HIE 治疗 20 天以上，神经症状仍未消失，NBNA 评分 < 35，脑电图仍呈异常波形。

②第二、第三个月复查 CT 或磁共振时，出现脑软化灶、脑室扩大、轻度脑萎缩、脑室周围白质软化或基底节病变等。

③第二、第三个月时不能抬头或抬头不稳，肢体肌张力减弱或增强，直立位时足尖着地，或有膝反向亢进、踝阵挛阳性等病理反射。

3. 用于新生儿期后治疗的药物

新生儿期后治疗的目的是改善神经细胞能量代谢或有膝反向阻断细胞凋亡，减轻或修复脑组织病变，从而防止产生神经后遗症。治疗方法以应用促进神经细胞代谢，使受损神经组织修复和

再生的药物为主。最近国内有报道,应用丽珠赛乐进行新生儿期后治疗,剂量为5ml/d,每个月连用10~14天为1个疗程,经5~6个疗程后,随访至30个月时,后遗症发生率降至6.52%。除丽珠赛乐外,脑细胞生长肽(BFGF)、复方丹参注射液及高压氧等也用于新生儿期后的继续治疗,但这些治疗方法尚需继续积累经验。

(黄爱萍)

降钙素基因相关肽与新生儿缺氧缺血性脑病

降钙素基因相关肽(CGRP)是迄今已知的体内最强的血管舒张肽,它广泛分布于中枢神经系统和心血管系统。近年来大量的研究证实,CGRP参与神经系统的生理、病理过程,在新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)的发生与发展中具有重要作用。现就近年来CGRP与HIE有关的研究进展状况综述如下。

一、CGRP的化学结构

CGRP是由37个氨基酸组成的多肽,与降钙素(calcitonin, Cal)来自一个共同的基因。1983年,Rosenfeld等应用DNA重组技术首次在小鼠甲状腺髓样癌C细胞中发现CGRP。1984年,Morris等证实在人体中有CGRP,其基因由2800个碱基对组成,其中含有5个内含子和6个外显子,CGRP的mRNA,最先翻译成相对分子质量为 16×10^3 ,由128个氨基酸组成的CGRP前体,储存于分泌颗粒内,释放时再酶解为37个氨基酸的CGRP而发挥其生物学效应。^[1]人(h)的CGRP和鼠(r)的CGRP比较有4个氨基酸不同。hCGRP含有 α 和 β 两种基因,分别表达出 α 和 β 2CGRP,均定位于第11号染色体的短臂上,二者间仅有3个氨基酸不同,但均具有相近的生物活性。^[2]CGRP肽链C端与受体识别有关,而肽链N端双硫键与生物活性有关^[3]。

二、CGRP分布与受体

CGRP广泛分布于人和大鼠等动物的神经系统、心血管系统等组织中。在人和大鼠的神经系统中,以脊髓含量最高,特别是背

侧角、背根神经节及三叉神经节；此外，三叉神经核和脑垂体中也均含丰富的 CGRP，而小脑和大脑皮层含量较低。支配脑血管的 CGRP 能神经纤维主要起源于三叉神经节与脊髓背根神经节，CGRP 神经纤维从血管壁外膜与中膜交界处进入肌层，并且与其他血管活性物质如 P 物质、血管活性肠肽及神经肽 Y 共存于脑血管壁^[4]。CGRP 样免疫活性物质以大动脉和大静脉含量最高，动脉壁高于静脉壁。研究发现， α -CGRP 主要分布于中枢神经系统，特别是脊髓背侧角和脑血管 β 外周神经网， β -CGRP 主要位于外周，且多在感觉神经末梢。^[5]

CGRP 受体有三型^[6]，主要是 CGRP₁、CGRP₂ 两种亚型，而第三种 CGRP 亚型不具备其他两型的药理作用。在下丘脑、中脑、脑干、脊髓处均发现有 CGRP 的特异性结合位点，在脑膜脑血管平滑肌、内皮细胞膜上均存在 CGRP 受体，体内 CGRP 与受体结合后，激活腺苷酸环化酶，使细胞内第二信使 cAMP 升高，通过 cAMP 的中介作用而发挥 CGRP 的生物活性。

三、CGRP 的生物学作用

CGRP 是迄今为止发现的最强的血管扩张药物，但其确切的作用机制尚不十分明了，可能的生化途径为 CGRP 与平滑肌受体结合，激活腺苷酸环化酶，使细胞内 cAMP 浓度升高，进而作为第二信使，促进 Ca^{2+} 从胞浆进入至细胞内的膜结构中，使 Ca^{2+} 向细胞外流动，阻断 Ca^{2+} 向细胞内流动，引起细胞内 Ca^{2+} 浓度下降，最终导致钙调蛋白形成肌球蛋白轻链激酶、肌球蛋白的 ATP 酶激活障碍，产生扩血管效应；另一方面通过 cAMP 依赖的蛋白激酶作用，使肌球蛋白的轻链激酶失活，同样引起扩血管效应^[7]，cAMP 的升高程度与血管扩张反应的强弱密切相关。有人认为，CGRP 的作用是通过激活平滑肌上的 K^+ -ATP 通道来实现的，用 K^+ -ATP 通道阻断剂 Barium 与 Glibenclamide，可逆转 CGRP 的扩血管作用。^[8] 近年来研究还发现，CGRP 的扩血管作用与内皮细胞对 NO 的释放有关，不同部位的血管床对内皮细胞有不同的依赖性。^[9] 已知内皮素 (ET) 是最强的血管收缩物质，CGRP 与 ET 对血管有强烈、持久的相互拮抗作用。

四、CGRP 与 HIE

HIE 是引起智能落后和脑性瘫痪的主要围生因素之一。尽管