

世纪高等医学院校教材

21

魏尔清
耿宝琴

主编

临床药理学教程 学习指导手册



科学出版社

21世纪高等医学院校教材

临床药理学教程 学习指导手册

魏尔清 耿宝琴 主编

内 容 简 介

本手册是《临床药理学教程》的配套学习材料。《临床药理学教程》较系统地介绍了临床药理学的主要理论和药物应用问题,但涉及面很广,内容丰富,在短时间内学习掌握这门课程有很大难度。为了帮助学员能够提纲挈领地掌握重点内容,本手册从临床药理学教学大纲中精心地选择了一些重点问题,并作了概括,内容包括要求和复习思考题。其中,要求分为“掌握”和“了解”两个层次;复习思考题是本课程中的重要问题,学员学习有关内容后,可根据复习思考题了解自己对重点内容掌握的情况。

图书在版编目(CIP)数据

临床药理学教程学习指导手册/魏尔清,耿宝琴主编. -北京:科学出版社,
2001. 7

(21世纪高等医学院校教材)

ISBN 7-03-009221-X

I . 临… II . ①魏… ②耿… III . 药理学-医学院校-教材 IV . R96

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2001) 第 06962 号

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

双青印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2001年7月第 一 版 开本:850×1168 1/16

2002年3月第二次印刷 印张:30 1/2

印数:5 001—8 000 字数:729 000

定价: 39.00 元 (全二册)

(如有印装质量问题,我社负责调换<环伟>)

《临床药理学教程学习指导手册》编委会

主编 魏尔清 耿宝琴

副主编 方理本 陈季强 胡国新

主编助理 卢韵碧 徐继红

编者名单 (按姓氏笔画排列)

王华丽	北京大学精神卫生研究所
方理本	浙江大学医学院药理学教研室
叶毅妮	浙江大学医学院药理学教研室
卢韵碧	浙江大学医学院药理学教研室
朱永廉	浙江大学医学院药理学教研室
庄贤韩	浙江大学医学院肿瘤研究所
杨秋火	浙江大学医学院药理学教研室
吴丽花	浙江大学医学院附属第一医院药剂科
吴希美	浙江大学医学院药理学教研室
吴继敏	浙江大学医学院附属第二医院神经内科
张纬萍	浙江大学医学院药理学教研室
张 哲	浙江大学医学院附属第一医院内分泌科
陆智勇	浙江大学医学院药理学教研室
陈 忠	浙江大学医学院药理学教研室
陈季强	浙江大学医学院药理学教研室
陈 莹	浙江大学医学院药理学教研室
陈醒言	温州医学院药理学教研室
金 戈	浙江省人民医院临床药理科
周汉良	浙江大学医学院药理学教研室
周红宇	温州医学院药理学教研室
周慧君	浙江大学药学院药理学教研室
周馥英	浙江省人民医院儿科
郑秀凤	浙江大学医学院药理学教研室
胡国新	温州医学院药理学教研室

俞振良	浙江大学医学院药理学教研室
耿宝琴	浙江大学医学院药理学教研室
徐继红	浙江大学医学院药理学教研室
焦效兰	宁波大学医学院药理学教研室
曾玲晖	浙江大学医学院药理学教研室
楼宜嘉	浙江大学药学院药理学教研室
雍定国	浙江大学医学院药理学教研室
魏尔清	浙江大学医学院药理学教研室

前 言

《临床药理学教程学习指导手册》是《临床药理学教程》教材的配套学习材料。由于临床药理学涉及面很广,内容极为丰富,在短时间内学习掌握这门课程有很大难度,因此需要有一本简明扼要的学习指导手册帮助。鉴于这一考虑,我们编写了这本学习指导手册,从教学大纲中精心选择并概括了一些重点问题,以便学员学习掌握。

本手册的内容包括要求和复习思考题两部分。要求分为“掌握”和“了解”两个层次。要求掌握的内容为重点关键问题,需要清晰的理解和记忆,手册对这部分内容的要点做了简要叙述,学员可在理解内容的同时记忆其梗概。复习思考题是本课程中的重要问题,学员学习有关内容后,可根据复习思考题了解自己对重点内容掌握的情况。

应当强调的是,学习指导手册并不能代替对教材的系统学习。学员应当对临床药理学各部分内容逐一学习、理解和记忆,在复习教材内容时,可用本手册帮助掌握重点内容,并了解自我掌握的情况。

编 者

2000 年 10 月

目 录

前言

第一章 概论	1
第二章 新药研究及新药临床试验设计	2
第三章 临床药效学基础	4
第四章 临床药动学基础	7
第五章 特殊人群的药理学	9
第六章 药物不良反应与药源性疾病	12
第七章 药物依赖性及药物滥用	14
第八章 联合用药与药物相互作用	16
第九章 肝、肾功能障碍病人的用药	18
第十章 精神障碍的药物治疗	20
第十一章 神经系统疾病的药物治疗	22
第十二章 心功能不全的药物治疗	24
第十三章 高血压的药物治疗	27
第十四章 缺血性心脏病的药物治疗	30
第十五章 心律失常的药物治疗	32
第十六章 呼吸系统疾病的药物治疗	34
第十七章 溃疡病的药物治疗	36
第十八章 肝、胆系统疾病的药物治疗	38
第十九章 泌尿系统疾病的药物治疗	40
第二十章 类固醇激素类药物的临床应用	42
第二十一章 糖尿病的药物治疗	45
第二十二章 化学合成抗菌药	47
第二十三章 抗生素的临床应用	49
第二十四章 抗肿瘤药药理和临床作用	53
第二十五章 生物制品的临床应用	55
第二十六章 免疫调节药的临床应用	57

第二十七章 心肺复苏用药	59
第二十八章 药物和毒物的急性中毒及其抢救	61

第一章 概 论

一、要 求

1. 掌握 临床药理学研究内容；临床药理学的任务。

【临床药理学研究内容】

(1) 药效学研究：考核药物的疗效，应当采用对人体安全的方法。评价药效的指标大致有：
①客观指标，较为可靠，应尽可能采用；②临床观察，包括医生诊察和病人主诉，需要采用盲法或按标准分等级等方法，保证疗效判定的客观准确。

(2) 安全性研究：观察药物不良反应，寻找避免或减少不良反应的途径和方法。

(3) 药动学研究：定量测定和观察药物体内过程的特点，并可根据药物浓度变化规律，预测用药后体内浓度及疗效，指导用药方案的制订和调整。

【临床药理学的任务】

(1) 指导临床医生合理用药，临床药理学知识的普及有利于提高药物治疗的水平和质量。

(2) 新药研究与评价，按规定经审批后进行，应当符合伦理学准则和客观科学性要求。

(3) 药物不良反应监测，应建立和完善不良反应报告制度。

(4) 市场药物再评价，特别应用于两种情况：①药物存在疗效不佳或毒性较大的问题；②进行药物流行病学调查。

(5) 教学与培训。

2. 了解 临床药理学发展历史；在我国与临床药理学有关的法律法规。

二、复习思考题

1. 临床药理学研究包括哪些基本内容？
2. 评价药效应注意哪些问题？
3. 药动学研究用于哪些方面？
4. 临床药理学研究有哪些方面的任务？

第二章 新药研究及新药临床试验设计

一、要 求

1. 掌握 新药概念及分类；新药研究的基本过程；临床试验规范(GCP)概念和目的；临床试验分期及特点；临床药理设计基本原理；临床试验中受试者处置原则。

【新药概念及分类】

新药是指我国未生产过的药品，已生产的药品改变剂型、改变给药途径、增加新的适应证或制成新的复方制剂，亦按新药管理。我国将新药分为中药、化学药品和生物制品三大类，每一大类又各分为五类。

【新药研究的基本过程】

(1) 临床前研究：确定该产品的有效性、安全性和质量可控性，包括药学研究、主要药效学研究、一般药理学研究、药动学研究和毒理学研究。

(2) 申请临床研究：向省级药品监督管理部门提出申请，并上报国家药品监督管理局进行复审，未经批准的新药一律不准进行人体研究。

(3) 临床研究：包括临床试验与生物等效性试验，临床试验分为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ期。

(4) 申请生产和试生产：将临床研究报告以及各种临床前研究资料报送省级药品监督管理部门进行初审，然后报送国家药品监督管理局审批；试生产的药品经Ⅳ期临床试验后申请正式生产。

【GCP 概念和目的】

(1) GCP 是临床试验规范(good clinical practice)的简称，是新药研究开发中所推行的一系列标准化规范中的一种。

(2) 实施 GCP 的主要目的在于：①用赫尔辛基宣言原则指导医生进行人体生物医学研究，确保受试者(病人或健康志愿者)的权益和隐私得到保护，不受损害；②确保新药临床研究结果数据准确，结果可信，对新药安全性和有效性做出正确评价，使合格药品上市，确保人民用药安全有效。

【临床试验分期及特点】

(1) Ⅰ期：初步的临床药理学及人体安全性评价试验。观察人体对于新药的耐受程度和药动学，为制定给药方案提供依据。

(2) Ⅱ期：随机盲法对照临床试验。对新药有效性及安全性做出初步评价，推荐临床给药剂量。

(3) Ⅲ期：扩大的多中心临床试验。应遵循随机对照原则，进一步评价有效性、安全性。

(4) Ⅳ期：新药上市后监测。在广泛使用条件下考察疗效和不良反应，应注意罕见不良反应。

【临床药理设计基本原理】

- (1) 应遵循重复、随机、对照三项统计学原则；设计时应符合受试对象的代表性、试验的可重复性、试验的随机性及试验设计的合理性的原则。
- (2) 对照试验应符合“齐同可比”的原则；对照组应能具备监控条件变化的作用；尽量采用安慰剂及双盲法。
- (3) 病例分组必须随机化，有单纯随机、均衡随机(分层随机)、均衡顺序随机。
- (4) 采用合理的统计分析方法。

【临床试验中受试者处置原则】

临床试验中受试者处置原则应注意并合理处理：①病例的选择，应根据专业要求和统计学要求定标准；②病例的淘汰，应事先明确病例淘汰标准；③病例的脱落，应尽量减少，并如实报告；④病人的依从性，应使病人理解和合作，还须加强管理，建立检查制度或督促检查病人用药；⑤病例数的估算，根据统计学原理、试验结果的重现性和可靠性、以及试验的重复次数(例数)来确定。

2. 了解 新药及新药研究的其他有关概念和事项。

二、复习思考题

1. 什么是新药？列入新药管理的还有哪些？
2. 新药有哪些基本类型？每一大类又可分为哪些具体类型？
3. 新药研究的基本过程有哪些？
4. 新药临床试验分几期？各期的主要特点是什么？
5. 什么是 GCP？实施 GCP 的目的是什么？
6. 简述临床药理设计的基本原理。
7. 设置对照时应符合哪些原则？
8. 随机的方法有哪些？各有哪些主要优缺点？
9. 解释以下名词：伦理委员会、知情同意书、安慰剂、安慰剂效应、双盲法。
10. 药品临床试验中应从哪些方面合理掌握受试者问题？

第三章 临床药效学基础

一、要 求

1. 掌握 药物作用的特点；效能和效价强度；药物特异性作用机制；受体的类型；药物-受体相互作用中常用评价指标；作用于受体药物的分类；药物的用量；药物剂量的估算；药物剂型；药效的个体差异；药物诱导的反应性异常。

【药物作用的特点】

- (1) 作用的类型包括：基本作用；原发作用和继发作用；不同水平的作用。
- (2) 选择性：很多药物在适当剂量时仅对一个或少数几个器官或组织产生作用，对其他器官或组织的作用很弱或没有作用。
- (3) 两重性：既有治疗作用，也可引起不良反应。
- (4) 量效关系：在一定范围内同一药物的剂量(或浓度)增加或减少时，药物效应也相应增加或减少。

【效能和效价强度】

效能和效价强度常用于评价两个或两个以上药物的作用特点。效能指每个药物在足够大的剂量时所能产生的最大作用；效价强度指每个药物产生相同效应时所需要的剂量，反映机体对药物的敏感程度。

【药物的特异性作用机制】

药物的特异性作用机制是指通过药物特异的化学结构与机体特异的生物大分子相互作用而产生效应。与药物发生特异性相互作用的机体生物大分子主要有：① 酶，如新斯的明抑制胆碱酯酶活性；卡托普利抑制血管紧张素转化酶等；② 受体，与受体相互作用的药物有激动药和拮抗药等；③ 离子通道，药物可阻滞钙离子通道(如硝苯地平、维拉帕米)、钠离子通道(如奎尼丁、利多卡因)等；④ 载体转运系统，如利尿药影响肾小管 Na^+ 、 Cl^- 转运系统；丙米嗪(米帕明)抑制单胺类神经递质转运体；⑤ 核酸，如多种抗肿瘤药可以影响 DNA 的复制功能，抑制肿瘤细胞生长。

【受体的类型】

- (1) G 蛋白偶联受体：有 7 次跨膜结构。受体激活后通过 G 蛋白产生第二信使物质，进而调节细胞内信号转导。
- (2) 含离子通道受体：又称配体门控离子通道，与配体结合后，开放或关闭离子通道，产生电生理效应，如神经传导、心肌动作电位等快速效应。
- (3) 酶活性受体：有一次跨膜结构，胞外部分与配体结合，胞内部分具有蛋白激酶活性或与蛋白激酶偶联，介导细胞因子、生长因子等的信号转导。

(4) 核内受体：与进入细胞内的脂溶性小分子配体结合，然后在核内调节多种基因转录。

【药物-受体相互作用中常用评价指标】

亲和力 (affinity) 是指药物与受体的结合能力，这是药物作用于受体的首要条件；内在活性 (intrinsic activity) 是指药物与受体结合后产生效应的能力。

【作用于受体药物的分类】

(1) 激动药：与受体有亲和力，并有强的内在活性，与受体作用后可引发生理效应。

(2) 拮抗药（或称阻滞药）：与受体有亲和力，但没有内在活性，与受体作用后不能直接产生生理效应，但可以阻断内源性或外源性激动药的生理效应，从而发挥药理作用。

(3) 部分激动药：与受体有亲和力，但内在活性较弱，与受体作用后可引发较弱的生理效应，并可阻断内源性或外源性激动药的生理效应，从而发挥双重药理作用。

【药物的用量】

药物的用量可影响药效，临床为了严格控制用药量，规定了不同等级的剂量，有：① 常用量，即在成年人能产生较好疗效，而不引起有害于人体反应的药量；② 负荷量，即在较短时间内达到有效血药浓度的用量；③ 维持量，能使有效血药浓度维持恒定的用量；④ 极量，是药典规定的法定最大限度用量。

【药物剂量的估算】

药物剂量的估算方法有：① 按病人体重计算，药量单位可以是 g、mg、 μg 国际单位；② 按单位体表面积计算，如每平方米 (m^2) 需用量，需依据病人身高和体重估算体表面积；③ 按病人年龄计算，成年人一般为常用量，60 岁以上老年人用成年人的 $3/4$ ，小儿用药量则另有计算方法。

【药物剂型】

药物剂型可影响药效，故在选定某一药物后还要选择适当的剂型。临床应用的常用剂型有液体剂型、固体剂型、半固体剂型；新发展的剂型有口服控释剂型、透皮给药剂型、脂质体、靶向给药剂型等。

【药效的个体差异】

(1) 对药物敏感性的差异：表现在有效剂量或中毒剂量有差异。少数病人对药物特别不敏感的称为耐受性（或称低敏感性），对药物高度敏感的称为高敏性。

(2) 药物反应性质的差异：有些病人用药后可产生异于常人的反应（特异质反应）。有些病人对药物可产生异常免疫反应，可产生过敏反应。

【药物诱导的反应性异常】

(1) 耐受性：长期反复应用某些药物，可以造成机体对药物的反应性减弱，需要增加剂量才能达到原来的疗效。

(2) 依赖性：一些作用于中枢神经系统的药物，长期反复应用往往能引起对药物的适应状态，停用该药物后，可引起精神或身体上的功能障碍，分精神依赖性和生理依赖性（身体依赖性）。

(3) 耐药性（抗药性）：反复应用化学治疗药，可造成细菌或寄生虫对药物不敏感。

2. 了解 药物量效关系的其他特点；药物作用的非特异性机制；药物作用于受体后的信号转导特点；基因治疗的概念；影响药效学的药物、病人以及其他方面有关因素。

二、复习思考题

1. 药物作用的特点有哪些?
2. 什么是效能和效价强度? 在比较药物作用时有什么意义?
3. 药物的特异性作用机制包括哪些? 举例说明之。
4. 受体大的类型有哪些?
5. 药物-受体相互作用中常用评价指标是什么? 其定义分别是什么?
6. 作用于受体的药物有哪些类型?
7. 临幊上常常提到的药物用量有哪些? 含义分别是什么?
8. 如何估算药物剂量?
9. 常用的新剂型有哪些? 其优点各有哪些?
10. 来自病人方面的影响药效学的因素有哪些?
11. 药效的个体差异的表现有哪些?
12. 药物诱导的反应性异常有哪些表现?

第四章 临床药动学基础

一、要 求

1. 掌握 临床药动学研究内容；药物的体内过程；药物代谢的多态性；一级动力学过程特征；非线性动力学过程的概念；生物利用度及计算方法；半衰期；表观分布容积；清除率；治疗药物监测(TDM)的概念和任务。

【临床药动学研究内容】

临床药动学的研究内容包括：① 生物等效性与生物利用度；② 药物的系统药动学；③ 疾病对药物体内过程的影响；④ 药物相互作用；⑤ 治疗药物浓度的监测；⑥ 健康人中影响药物体内过程的因素，如年龄、性别、遗传等；⑦ 药动学的种族差异。

【药物的体内过程】

药物的体内过程有吸收、分布、生物转化、排泄。吸收是指药物自给药部位经过细胞组成的屏蔽膜进入血液循环的过程。分布是指循环中的药物进入组织的过程。药物在体内生物转化是药物发生化学结构改变的过程。排泄是药物通过排泄器官排到体外的过程。生物转化和排泄的总和，加上药物至脂肪等贮存部位的分布，称为药物的消除。

【药物代谢酶的多态性】

肝脏的P450代谢酶可有多种亚型，各亚型具有多态性，与多种药物的代谢有关，这些酶基因的突变可产生酶活性缺失、降低、升高等多种变化，临幊上主要表现为对相应药物代谢速度出现明显改变，表现为快代谢、慢代谢、中间代谢者三型，酶基因的变异模式可随人种的不同而改变。例如，异烟肼、肼屈嗪、普鲁卡因胺及一些磺胺类药物需要进行乙酰化代谢，乙酰化代谢有快乙酰化、慢乙酰化和中间型，不同乙酰化代谢速度可影响药物消除，并对药效特点、不良反应产生明显影响。

【一级动力学过程特征】

一级动力学过程的特征为：① 药物浓度在单位时间内按照恒定的比率消除(或吸收、分布)；② $t_{1/2}$ 为常数，一般情况下与剂量无关；③ 体内药物浓度下降呈指数关系，血浆药物对数浓度-时间曲线为直线；④ 按相同剂量和相同间隔给药，经 4~5 个 $t_{1/2}$ 达到体内的稳态浓度。

【非线性动力学过程的概念】

非线性动力学过程是指：药物在低浓度时是按一级动力学过程代谢，在高浓度时按零级动力学过程代谢。应用非线性动力学过程的药物(如阿司匹林、苯妥英钠)时，大剂量可引起药物消除明显减慢，容易造成中毒，应注意掌握用药剂量，并尽可能进行血浆药物浓度监测。

【生物利用度及计算方法】

生物利用度为一种给药剂量被吸收的分数(F)。 F 介于 0 与 1 之间， $F=0$ 代表完全不吸收，

$F=1$ 表示完全吸收。口服(或肌内注射及其他经静脉外途径)给药后所得 AUC 与静脉注射相同剂量所得 AUC 的比值，称为绝对生物利用度；口服(或肌内注射及其他经静脉外途径给药)同一药物的不同剂型后，试验剂型 AUC 与标准参比剂型 AUC 的比值称为相对生物利用度。

【半衰期】

半衰期($t_{1/2}$)通常指血浆药物消除半衰期，即血浆药物浓度下降一半所需要的时间。单位用 min 或 h。按一级动力学过程消除的药物，其半衰期是一个常数。对于符合二室模型的药物，有分布相 $t_{1/2}(t_{1/2\alpha})$ 和消除相 $t_{1/2}(t_{1/2\beta})$ ，后者常用于评价药物消除过程。

【表观分布容积】

表观分布容积(V_d)是给药剂量(或体内药量)与血浆药物浓度之间的一个比例常数。单位用 L 或 L/kg。它与体液的真实体积无关，只是表明体内药量与血药浓度的比值，反映药物分布的广泛程度。

【清除率】

清除率(Cl)是指在单位时间内机体能够清除若干容积血浆中药量的能力，以血浆容积表示，单位是 ml/min 或 L/h。在计算时不受药物代谢的影响，能比半衰期更好地反映药物从体内清除的情况。

【TDM 的概念和任务】

TDM 是治疗药物监测(therapeutic drug monitoring)的简称，在测定血液或其他体液中的药物浓度的同时，观察药物的治疗效果和不良反应，必要时根据药动学原理调整给药方案，使药效达到比较理想的程度。但是，并不是所有药物在各种情况下都需进行 TDM。

2. 了解 药动学概念；药物各体内过程的特点和意义；药物生物转化发生部位、催化酶系和类型；遗传因素对药动学的影响；房室模型；零级动力学特征；其他药动学参数的概念和特点；群体药动学概念；药动学在临床的应用。

二、复习思考题

1. 简述临床药动学研究内容。
2. 药物若经非静脉途径给药，从给药部位至排泄到体外，一般需经历哪些体内过程？
3. 遗传因素对药动学有哪些影响？药物代谢的多态性有哪些表现？
4. 什么是一级动力学过程？有何特征？
5. 什么是非线性动力学过程，有何临床意义？
6. 什么是绝对生物利用度和相对生物利用度？怎样计算？
7. 什么是半衰期？符合二室模型的药物，其血浆半衰期有何特点？
8. 表观分布容积的定义是什么？反映了什么？
9. 为什么清除率能较半衰期更好地表示药物从体内清除的情况？
10. 治疗药物监测(TDM)主要执行哪些任务？适用哪些治疗药物？

第五章 特殊人群的药理学

一、要 求

1. 掌握

- (1) 围生期药理学：妊娠后期生理变化对药物体内过程的影响；药物经胎盘转运与代谢；妊娠期用药与致畸；哺乳期合理用药。
- (2) 新生儿及儿童用药：新生儿及婴儿时期药动学特点；新生儿及婴幼儿给药特点；婴幼儿用药的特殊反应；影响儿童生长发育的药物；儿童药物剂量计算的几种常用方法。
- (3) 老年人用药：老年人药物吸收、分布、生物转化、排泄的特点；老年人的药效学及药物不良反应特点；老年人的用药原则。

【妊娠后期生理变化对药物体内过程的影响】

- (1) 妊娠期胃肠道运动减弱，主要在肠道吸收为主的药物，其吸收峰可推迟，生物利用度可提高。
- (2) 分布容积增大，一般应加大负荷剂量；生理性血浆蛋白浓度降低及蛋白结合部位被一些激素占据，可使蛋白结合率高的药物的游离型增多，增加药物作用及不良反应。
- (3) 肝脏代谢增强，主要经肝药酶灭活(或活化)的药物疗效降低(或增强)。
- (4) 肾清除率增加，主要以原形经肾排泄的药物或活性代谢产物排泄增加。

【药物经胎盘转运与代谢】

多数药物以单纯扩散作用经过胎盘。脂溶性高、解离度小、分子量低于500的药物容易透过胎盘进入胎儿。胎盘具有许多生物合成和降解的酶，药物通过胎盘时，药理活性可因代谢而改变。

【妊娠期用药与致畸】

- (1) 不同胎龄的胎儿或同龄胎儿的不同器官，对药物的敏感性差别很大。人类致畸敏感期约在妊娠第3周至第3个月。
- (2) 孕妇用药对胎儿是否产生影响，尚取决于药物本身的致畸性。根据药物对胎儿的致畸危险性，将药物分为A、B、C、D、X五类。对于D类与X类药物，孕妇应慎用或禁用。

【哺乳期合理用药】

大多数药物可随乳汁排泄，但乳汁中浓度较低。有些药物从乳汁中排出量较大，乳妇应慎用或禁用，如非用不可，应暂停哺乳。

【新生儿及婴儿时期药动学特点】

新生儿及婴儿时期对药动学的特点包括：机体组成成分比例不同，水分含量较高，血浆蛋白含量较低；胃肠功能不足；肝、肾功能及血脑屏障发育不全等。