维普资讯 http://www.cqvip.com

综 述 文章编号:0253-3626(2007)10-1114-04

美托洛尔在急性心肌梗死中的应用

于 涛[1],郭 牧[2],薛朝阳[1],姚成立[3]

(1. 宁夏银川市第一人民医院急诊内科,银川 750001;2. 宁夏银川市第一人民医院心内科,银川 750001;
3. 天津泰达国际心血管病医院急诊科,天津 300211)

【中国图书分类法分类号】R542.22 【文献标识码】A 【收稿日期】2007-03-20

急性心肌梗死(AMI)是心脏病的急重症之一,病死率较高。主要死亡原因是心律失常和泵衰竭。而交感神经活性的增加使儿茶酚胺分泌增多,是导致其发生的重要因素,β 受体阻滞剂能阻断 AMI 后的交感神经内分泌活性的增强,可降低心梗患者长期死亡率和再梗发生率。在 AMI 早期之所以要应用 β 受体阻滞剂,是希望减少心肌氧耗,改善心功能;抗心律失常如室颤及镇痛;缩小梗死面积,防止再梗死。

1 β 受体阻滞剂的作用机制

1.1 β 受体阻滞剂的镇痛及缩小梗死面积的机制

AMI 发生时整个心血管系统处于应激状态,触发交感神经和肾素 - 血管紧张素系统活性增强,儿茶酚胺的释放增加,儿茶酚胺可激活脂蛋白脂酶,使脂肪的分解加速,血浆及细胞内的游离脂肪酸(FRA)的浓度增加[1],游离脂肪酸和儿茶酚胺均能直接损伤心肌细胞。同时,还可以直接损伤血管内皮细胞,激活血小板质膜中的磷脂释放出花生四烯酸,花生四烯酸在环氧化酶、血栓素合成酶和血管壁内皮细胞内的前列腺环素合成酶的作用下生成血栓素(TXA2)和前列腺环素(PGI2)。TXA2 是强效的内源性血管收缩剂,有很强的抑制血管收缩作用和血小板聚集作用。AMI 病人由于动脉硬化、血管壁内的过氧化脂质增多,抑制了 PGI2 合成酶的活性,使 PGF2 的合成受限[2];游离脂肪酸也可以抑制 PGI2 的合成,导致 TXA2/ PGI2 比值增大、血管收缩和血小板聚集作用增强,加重了血管内皮的损伤,导致冠状动脉痉挛、血栓形成,加重心肌缺血;进一步扩大了 AMI 的梗死面积,加重病人胸痛的症状。由于 β 受体阻滞剂能阻断 AMI 后的交感神经内分泌的活性增强、减慢心率、减弱心肌收缩力、降低心肌耗氧量,使血浆后的儿茶酚胺和游离脂肪酸浓度下降,减轻儿茶酚胺和游离脂肪酸对心肌的毒性和对血管内皮的损伤作用,抑制血小板聚集使 TXA2 的合成减少,TXA2/PGI2 的比值减少,增强 PGF2 扩张血管,限制血小板聚集和保护受损内皮的作用。此外,β 受体阻滞剂还具有减少硝酸酯类药物的消耗,从而提高其扩冠效果[3]。

1.2 β 受体阻滞剂对心功能的影响

AMI 发生时,由于心肌发生急剧而持续的缺血、缺氧,导致心肌坏死、心肌有效收缩功能降低。并且由于神经内分泌活性的增强,血中儿茶酚胺及游离脂肪酸水平的增高,加重了心肌细胞的损害,急性心肌组织丧失造成负荷增加并引起独特形式的重构,梗死后重构被机械的分为早期重构(72h 以内)和晚期重构(72h 以后)。早期应用美托洛尔,能阻断儿茶酚胺和游离脂肪酸对心肌的毒性作用,减慢心率,延长舒张期,改善左室充盈不良和舒张期容量,增加心排出量,增加冠状动脉灌注,改善心肌缺血和心肌活动的不均一性,降低舒张期室壁应力,改善左室总体舒张功能。早期应用 β 受体阻滞剂可以减少心衰的发生。β 受体阻滞剂有负性肌力作用,AMI 病人一旦发生中、重度左室泵功能衰竭,应禁止使用。

1.3 β 受体阻滞剂的抗心律失常作用

近年研究证明,AMI 早期各类心律失常的发生与心脏交感神经紧张性增加密切相关。肾上腺能神经可缩短心室不应期、增加心肌兴奋性、增加心肌电生理的不稳定性。儿茶酚胺、游离脂肪酸和心肌代谢产物蓄积,直接损害细胞膜完整性、命名细胞内外电解质平衡紊乱而引起心律失常。β 受体阻滞剂可以阻滞 AMI 对交感肾上腺素能神经的活性增强、改善心肌缺血、减少心肌代谢产物的蓄积、减少儿茶酚胺和游离脂肪酸对细胞膜完整性的损伤,增加了心肌电生理的稳定性,减少和控制心律失常的发生[4]。

2 美托洛尔的药理及药代动力学

药理:本药属于 2A 类即无部分激动活性的 β1- 受体阻滞药(心脏选择性 β- 受体阻滞药)。它对 β1- 受体有选择性阻滞作用,无部分激动活性(PAA),无膜稳定作用。对于高血压患者,能显著降低血压,但不引起直立性低血压和电解质紊乱;β 受体阻滞剂有负性变力和负性变时作用。美托洛尔的治疗减弱了儿茶酚胺的作用,使生理及心理负荷减轻,从而降低了心率、心排出量和血压。对心绞痛患者,可减少发

作者介绍:于 涛(1965-),男,副主任医师,
主要研究方向:内科急病重症抢救。

维普资讯 http://www.cqvip.com

作次数并提高运动耐量,长期服用可减少心肌梗死的发生率,用作心肌梗死后治疗可减少再梗死的发生率,降低心肌梗死后的死亡率。由于阻滞心脏异位起搏点肾上腺素能受体的兴奋而可用于治疗室上性快速心律失常、室性心律失常、洋地黄类及儿茶酚胺引起的快速心律失常,对高血压、冠心病和儿茶酚胺增多所致的快速性心律失常更有效。能拮抗儿茶酚胺效应,可治疗甲状腺功能亢进引起的心律失常。在治疗剂量时,对收缩支气管和周围血管的作用不明显。个别病例用药后气道阻力可增高,但加用 β2 受体激动剂可纠正。与非选择性的 β 受体阻滞剂相比,美托洛尔对胰岛素释放和糖类代谢的影响较小,因此也可用于糖尿病患者。美托洛尔对低血糖时心血管反应(如心动过速)的影响程度较轻,且血糖水平恢复至正常的速度也比非选择性的 β 受体阻滞剂快。

药代动力学:片剂口服吸收迅速完全(>95%),生物利用度约为 50%。吸收后迅速进入细胞外组织,并能通过血 - 脑脊液屏障及胎盘屏障。蛋白结合率低,约 10%。口服 1.5h 血药浓度达峰值,最大作用时间为 1 ~ 2h。血压的降低与血药浓度不平行,而心率的降低则与血药浓度呈直线关系。$T_{1/2}$ 为 3 ~ 5h,注射剂血浆半衰期为 3 ~ 5h。肾功能不全时无明显改变。在肝内代谢,已经检出的三种主要代谢产物均无有临床意义的 β 阻滞效应,经肾排泄,尿内以代谢物为主,仅少量(3% ~ 10%)为原形物。美托洛尔的药代动力学不受年龄的影响。

3 临床疗效

哥德堡美托洛尔试验 (Goteborgmetoprolol trial):共 1,395 名 AMI 病人参与,目的在于评价早期使用美托洛尔对于 AMI 后 3 个月死亡率的影响。在随机分组治疗的 3 个月间,美托洛尔组死亡 40 例(5.7%),而安慰剂组死亡 62 例(8.9%)[5],住院期间美托洛尔研究还显示[6],接受美托洛尔或安慰剂静脉注射前后 15min 时病人的胸痛程度评价显示,美托洛尔组与安慰剂组相比可明显减轻胸痛的症状($P<0.05$),同时发现最初 4 天内病人镇痛剂的使用量,美托洛尔组为 (1.2 ± 0.1)剂,安慰剂组为(1.8 ± 0.1)剂,两组之间有统计学意义($P<0.001$);AMI 美托洛尔试验(Metoprolol in acute myocardial infarction,MIAMI):主要观察 AMI 早期使用美托洛尔后对短期死亡率的影响。共有 5778 名 AMI 病人参与了这项研究。在随机分组治疗后 15 天内,美托洛尔组死亡 123 例(4.3%),安慰剂组死亡 142 例(4.9%),两组无统计学意义($P>0.05$)。但对入选病人进行亚组分析后发现,在相对高危的 AMI 病人中,美托洛尔组死亡率较安慰剂组低 29% ($P<0.05$)[7]。研究同时发现美托洛尔组病人镇痛剂总使用量为 5493 例,而安慰剂组总使用量为 6697 例,两组有统计学意义($P<0.001$)[8]。

即刻与推迟 β 受体阻滞剂治疗 (Thrombolysis in myocardialinfarction Ⅱ-B,TIMI Ⅱ-B):Roberts 等[9]对 1434 例 AMI 病人均在出现症状后 4h 内给予 rt-PA 溶栓治疗,将病人分为两组,分别在溶栓后 2h 和第 6 天开始使用美托洛尔。出院时两组病人的左心室射血分数与病死率比较无统计学意义。但第 6 天,即刻治疗组非致死性再梗死率由 5.1%降至 2.7%,且 6 天内复发缺血性胸痛较推迟组也明显降低(18.8% vs24.1%),治疗 6 周后即刻组的再梗死率较推迟组也明显降低(3.9%vs6.%),各项结果均显示,即刻给药组病人可从早期治疗中获益。

既往早期应用 β 受体阻滞剂治疗 AMI 的 28 项临床试验综合分析结果显示,β 受体阻滞剂可使死亡率降低 16%,β 受体阻滞剂的益处主要体现在减少 0 ~ 7 天的死亡、再梗和心脏骤停的发生[10]。

COMMIT/CCS-2[11]中选择发病 24h 之内的 AMI 病人,如果不存在明显心衰、支气管哮喘、持续性低血压(收缩压 < 100mmHg)、心动过缓(心率 < 60 次 / min)和房室传导阻滞(PR > 0.24s)等,应尽快以 1mg/min 速率缓慢静推美托洛尔针剂 3 支,每支 5mg,共 15mg,每完成 1 支静脉注射后,观察 5min 左右,如果心率下降至 50 次 / min 以下或收缩压小于 90mmHg 则停止后续注射,否则即完成全部 3 支注射。3 支静脉注射完成后再观察 15min,若病人的血液动力学仍然稳定,则开始口服美托洛尔普通剂型,每 6h 服用 1 次,每次 50mg,共 200mg,持续 2 天。以后用 200mg 美托洛尔缓释片,每天 1 次,进行维持治疗。研究证实,在溶栓和抗血小板治疗的基础上,AMI 患者早期使用静脉 15mg 和口服 200mg 的美托洛尔,再次梗死发生危险降低 18%($P=0.002$);室颤发生危险降低 17%,($P<0.001$),但总死亡率没有显著下降。

谢文增等人[12]将已确诊的 80 例 AMI 患者随机分为治疗组与对照组,治疗组住院后尽快给予静脉注射美托洛尔针剂 5mg,共 3 次,每次间隔 5min,注射前观察心率应 ≥ 60 次 /min 收缩压 ≥ 90mmHg,静脉注射完成 15min 后,开始口服普通美托洛尔,每 6h 服用 1 次,每次 50mg,共 200mg,连续 1 个月。对照组给口服普通美托洛尔,每 12h 服用 1 次,每次 6.25mg,第 2 周增至 12.5mg,每天 2 次,于第 3 周增至 25mg,每天 2 次,连续 1 个月。结果显示:治疗组较对照组病死率及快速性心律失常发生率均显著下降($P<0.01$),房室传导阻滞(A-VB)发生率无显著性差异($P>0.05$)。由此可认为 AMI 病人宜早期、足量使用美托洛尔。

4 剂量及用法

美托洛尔针剂每支 5ml 含药 5mg。用药之前,需经严格筛选以排除高危个体。选择前间壁、前壁、侧壁、广泛前壁 AMI 患者,主张在早期,即最初的几小时内使用,因为即刻使用在未能溶栓或行 PCI 的患者中可减小梗死范围、降低短期(15 天)死亡率(此作用在用药后 24h 即出现)。在已经溶栓的患者中可降低再梗死率与再缺血率,若在 2h 内用药还可以降低死亡率。一般用法:可先静脉注射美托洛尔一次 2.5 ~ 5mg(2min 内),每 5min1 次,共 3 次总剂量为 10 ~ 15mg。之后 15min 开始口服 25 ~ 50mg,每 6 ~ 12h 1 次,共 24 ~ 48h,然后口服 1 次 50 ~ 100mg,1 天 2 次。

5 不良反应及注意事项

维普资讯 http://www.cqvip.com

随着美托洛尔的广泛应用,不良反应也时有报道,主要有以下表现:心血管系统:心率减慢、传导阻滞、血压降低、心力衰竭加重、外周血管痉挛导致的四肢冰冷或脉搏不能触及、雷诺症;中枢神经系统:疲乏和眩晕占 10%,抑郁占 5%,其它有头痛、多梦、失眠等,偶见幻觉;消化系统:恶心、胃痛、便秘 <1%、腹泻占 5%,但不严重,很少影响用药;其它:气急、关节痛、瘙痒、腹膜后腔纤维变性、听觉障碍、眼痛等。

谢文增等[12]观察发现,在利用大剂量美托洛尔治疗 45 例 AMI 过程中观察到 2 例患者在静脉注射美托洛尔 5mg 后,心率下降为 50/min,停止注射美托洛尔后,心率恢复 60 次 /min;1 例下壁心肌梗死患者静脉注射第 3 次美托洛尔时,出现高度房室传导阻滞,约 20min 后恢复正常窦性心律。肖永祺等在观察大剂量美托洛尔治疗 AMI 的效果时,在治疗组的 54 例中发现有 1 例患者在静脉注射美托洛尔 5mg 后,心率下降为 45 次 / min,停止静脉注射美托洛尔后,心率恢复 >60 次 / min;1 例下壁心肌梗死患者静脉注射第 2 次美托洛尔时,出现心室颤动,电除颤后转复。另有研究显示,在治疗组的 70 例 AMI 患者中有 2 例在静脉注射美托洛尔过程中出现严重窦性心动过缓,心率 32 次 /min,静注阿托品后很快恢复正常窦性心律。

上述不良反应提示:治疗怀疑的或确诊的 AMI 时,如果患者的呼吸困难或冷汗现象有任何加重,不应再给予第 2 或第 3 次剂量。在下列情况下应特别小心:间歇性跛行、肾功能严重损害、伴有代谢性酸中毒的严重急性病变、以及与洋地黄联合使用。未得到适当治疗的无症状或有症状性心功能不全患者,不应使用美托洛尔。变异型心绞痛患者可因 α 受体调节的冠状血管收缩而导致心绞痛发作的次数和严重程度增加,因此不应使用非选择性的 β 阻滞剂;使用选择性的 β1 受体阻滞剂时,也应小心。

支气管哮喘或其他慢性阻塞性肺病的患者,必须给予适量的 β2 受体激动剂。嗜铬细胞瘤患者若使用美托洛尔,应考虑同时给予 α 受体阻滞剂治疗。对于左室功能不全的 AMI 患者要避免静脉应用 β 受体阻滞剂,待 1 ~ 2 天后病情稳定后改用口服 β 受体阻滞剂并长期服用;低危和中危患者早期经静脉或口服应用 β 受体阻滞剂可以获益。

由于下壁和后壁心肌梗死多有窦性心动过缓、传导阻滞、低血压等,考虑大剂量美托洛尔用药的安全性,故不建议临床常规使用,对于以下情况禁忌使用:II 度或 III 度房室传导阻滞,失代偿性心衰(肺水肿,低灌注或低血压),持续地或间隙性地接受 β 受体激动剂的变力性治疗的患者;有临床意义的窦性心动过缓,病态窦房结综合征,心源性休克;末梢循环灌注不良、严重的周围血管疾病。美托洛尔不可用于那些患有怀疑的 AMI,表现为心率 <45 次 /min,P—R 间期 >0.24s 或收缩压 <110mmHg 的患者。对美托洛尔中任一成份过敏者禁用。

在 AMI 病人因卧床及使用镇痛剂等,肠胃道的吸收功能明显减慢,单用口服片剂,起效较慢,可能失去最佳的治疗时间窗。因而选择 AMI 发病 24h 内给予静脉注射美托洛尔,希望抢在患者发生心功能不全之前,通过 β 受体阻滞剂,减少心肌氧耗,缩小梗死面积以及控制心律失常;通过静脉注射的目的是使血药浓度迅速提高,达到有效剂量。COMMIT/CCS-2 中总死亡率没有显著下降,主要原因是使心源性休克相对发生危险增加,特别是在发病最初 0 ~ 1 天血液动力学不稳定的病人。提示在 AMI 早期使用静脉 β 受体阻滞剂,须注意甄别血液动力学不稳定的高危病人,在血压过低、心功能明显受损等情况下应避免使用静脉 β 受体阻滞剂,直至病情稳定后改用口服 β 受体阻滞剂进行长期治疗。

上述情况表明,在使用美托洛尔时,临床医师应采取个体化治疗,一定要权衡每例患者的利弊,做到利大于弊。

6 目前存在和有待改进的问题

在 AMI 早期使用 β 受体阻滞剂不仅可以有效控制病人症状,更为重要的是还可以改善 AMI 病人的预后。但 β 受体阻滞剂的早期应用率较低。医生对于老年以及合并糖尿病、心力衰竭、慢性肺疾患、既往有心肌梗死病史、肾功能异常、非 Q 波心肌梗死的 AMI 病人是否应用 β 受体阻滞剂仍怀有很大的疑虑,Gottlieb 等[13]调查了 201752 例 AMI 病人应用 β 受体阻滞剂的状况,仅有 69153 例使用了 β 受体阻滞剂(34%),并对病人进行随访分析后发现,对于具有上述多种相对禁忌证的病人给药后,可以获得更大的益处,死亡率可降低 30% ~ 40%。一项 2002 年对我国两千多家医院进行的调查显示 β 受体阻滞剂在急性期以及梗死后二级预防的使用率分别为 43%和 35%[14]。

美托洛尔在 AMI 的早期应用可明显缩小心肌梗死面积、减少快速性室性心律失常、减少总病死率和心脏猝死,改善近期和远期预后,使用时应正确认识药物副作用,不要过多顾虑其可能出现的低血压、心动过缓和房室传导阻滞等副作用。大多数 AMI 病人无论是对静脉还是口服有效剂量的美托洛尔均有良好的耐受性。原因可能是当心率、血压下降后,机体通过压力感受器等反馈调节机制进行调节,并且心率、血压下降越明显,此反馈调节机制越强。故尽管美托洛尔的使用剂量较大,但通过反馈调节机制的调节,心率、血压基本能够维持在正常范围。不可否认,美托洛尔的耐受性的确存在个体差异,但是在临床实践中只要正确掌握其使用方法,严格掌握适应证与禁忌证。严密观察临床情况,就可以识别那些耐受性较差的病人及时减量或必要时停止治疗,这些病人绝大多数都可以安全度过不良反应。因此,我们认为对 AMI 病人宜早期、足够剂量使用美托洛尔。

参 考 文 献

[1] 胡 琛.AMI 的心肌代谢[J]. 心血管病学进展,1991;12(3):150.

[2] 赵 学.冠心病钙拮抗剂与 TXA2/PGI2 平衡[J]. 心血管病学进展,1989;10(4):22.

[3] William G.Comparision of celiprolol and pro-pranolol in stable Angina pectoris[J]. Am J Cardial,1991;67:665.

维普资讯 http://www.cqvip.com

[4] Shoichi Imai. Pharmacologic charaoleri-zation of BetaBlockers with special Reference to the significance of Nonspecificmembrane Effects[J]. Am J Cardiol,1991;67(8):12.

[5] Hjalmarson A,Elmfeldt D,Herlitz J,et al. Effect on mortality ofmetoprolol in acute myocardial infarction:A double-blind randomisedtrial[J]. Lancet,1981;823-827.

[6] Richterova A,Holmberg S. Goteborg metoprolol trial: Effect on chestpain[J]. Am J Cardiol,1984;53(13):32-36.

[7] The MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardialinfarction(MIAMI):A randomised placebo-controlled interna-tionaltrial[J]. Eur Heart J,1985;6(3):199-226.

[8] The MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardialinfarction(MIAMI):Narcotic analgesics and other antianginal drugs[J]. Am J Cardiol,1985;56(14):30-34.

[9] Roberts R,Rogers W J,Mueller H S,et al. Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients withacute myocardial infraction[J]. Circulation,1991;M83:422-437.

[10] Freemantle N,Cleland J,Young P,et al.β blockade after myocardialinfarction:Systematic review and meta regression analysis [J]. BMJ,1999;318:1730-1737.

[11] 医学论坛报网络版. http://www.cmt.cn

[12] 谢文增. 大剂量美托洛尔治疗急性心急梗死 45 例临床观察 [J]. 陕西医学杂志,2004;33(7):647.

[13] Gottlieb S S,McCarter R J,Vogel R A. Effect of beta-blockadeon mortality among high-risk and low-risk patiens after myocar2dial infarction[J]. N Engl J Med,1998;339:489-497.

[14] 蒋立新,陈铮铭. 中国急性心肌梗死和梗死后 2 级预防治疗状况调查[J]. 临床心血管病杂志,2002;18:1-3.

(上接第 1040 页)

构建组织工程化上皮组织的良好载体;两种细胞种植于去上皮羊膜获得的复合物具有分层的类角膜上皮结构,为解决眼表重建供体来源不足的矛盾带来了新的希望。但复合上皮的构建方法、技巧以及培养条件有待进一步摸索、改进以使培养的复合组织更接近生理状态下的角膜上皮组织; 羊膜-口腔上皮复合物能否作为组织工程化角膜样上皮用于眼表重建尚需进一步的动物试验和临床验证。

(通讯作者:赵 敏,联系方式:重庆医科大学附属第一医院眼科,邮编:400016,E-mail:minzhao2002@yahoo.com.cn)

参 考 文 献

[1] Koizumi N,Inatomi T,Quantock AJ,et al.Amniotic membrane asa substrate for cultivating limbal corneal epithelial cells for autolo-gous transplantation in rabbits[J]. Cornea,2000;19:65-71.

[2] 宋 云,赵 敏.羊膜在组织工程的研究进展[J]. 中国实用眼科杂志,2005;23(5),455-457.

[3] Fukuda K,Chikama T,Nakamura M,et al.Differential distribu-tionof subchains of the basement membrane components type IV collagen and laminin among the amniotic membrane,cornea,and conjunctiva[J]. Cornea,1999;18(6):73-79.

[4] 陈家祺,周世友,黄 挺,等.新鲜羊膜移植治疗严重急性炎症期及瘢痕期眼表疾病的临床研究[J]. 中华眼科杂志,2000;36(1):13-17.

[5] Schermer A,Galvin S,Sun TT. Differentiation-related expression of a major 64K corneal keratin in vivo and in culture suggests lim-bal location of corneal epithelial stem cells[J]. J Cell Biol,1986;103: 49-62.

[6] Hata K,Kagami H,Ueda M,et al. The characteristics of cul-tured mucosal cell sheet as a material for grafting; comparison with cultured epidermal cell sheet[J]. Ann Plast Surg,1995;34:530-538.

[7] Izumi K,Takacs G,Terashi H,et al. Ex vivo development of composite human oral mucosal equivalent[J]. J Oral MaxillofacSurg, 1999;57(5):571-578.

(上接第 1082 页)

差异。以上结果都说明:他们执行功能下降。

网络成瘾者的执行功能障碍究竟是网络成瘾的因还是果, 有待进行前瞻性的研究和长期随访。其执行功能障碍的机制、不同类型网络成瘾者执行功能的差异等也都有待进一步深入研究。

(通讯作者:蒙华庆,重庆医科大学附属第一医院心理卫生中心,400016;E-mail:mhq99666@sina.com)

参 考 文 献

[1] [美]金伯利.S.杨,著(毛英明,毛巧明译).网虫综合征[M].上海:上海译文出版社,2000.91.

[2] Kimberly S. Young. Internet Addiction A New Clinical Phenomenon and Its Consequences[J]. American Behavioral Scientist, 2004;48(4):402-415.

[3] Laura Widyanto,Mary Mcmurran. The Psychometric Properties of the Internet Addiction Test[J]. Cyber Psychology & Behavior,2004;7 (4):449-456.

[4] 杨立新, 潘集阳. 广州市一所高校大一新生网络成瘾状况调查 [J]. 中国心理卫生杂志,2004;18(1):19-20.

[5] 杨 辉,蒙华庆,罗庆华.重庆市主城区中学生网络使用情况及相关因素分析[J]. 重庆医学,2006;35(2):134-136.

[6] 师建国,著.成瘾医学[M].北京:科学出版社,2002.116-117.

[7] 杨 闯.海洛因依赖者工作记忆、执行功能的对照研究[J]. 华西医学,2004;19(4):536-537.

[8] 赵 强,王明翠.脑诱发电位对酒依赖患者脑干功能及皮质认知功能的评估作用[J]. 中国临床康复,2004;8(25):5246-5247.

[9] 林绚晖,阎巩固. 大学生上网行为及网络患病探讨[J]. 中国心理卫生杂志,2001;15(4):281.