

DOI : 10.12037/YXQY.2019.04-06



β受体阻滞剂在高血压应用中的专家共识

施仲伟¹, 冯颖青², 王增武³, 姜一农⁴, 刘蔚⁵, 陈晓平⁶, 程文立⁷, 王浩⁸, 范利⁹, 王鸿懿¹⁰, 严晓伟¹¹, 卢永昕¹², 陈源源¹⁰, 谢良地¹³, 卢新政¹⁴, 牟建军¹⁵, 李南方¹⁶, 林金秀¹³, 初少莉¹, 郭艺芳¹⁷, 李勇¹⁸, 张宇清³, 孙英贤¹⁹, 陶军²⁰, 杨新春²¹, 李建平²², 高平进¹, 祝之明²³, 赵洛沙²⁴, 吴海英³, 张丽⁹, 孙宁玲¹⁰

指导专家: 刘力生³, 吴兆苏⁷, 王继光¹, 黄峻¹⁴, 霍勇²², 赵连友²⁵

(1.上海交通大学医学院附属瑞金医院, 上海 200025; 2. 广东省人民医院, 广州 510080; 3. 中国医学科学院阜外医院, 北京 100037; 4. 大连医科大学附属第一医院, 辽宁 大连 116011; 5. 北京医院, 北京 100005; 6. 四川大学华西医院, 成都 610041; 7. 首都医科大学附属北京安贞医院, 北京 100029; 8. 河南省人民医院, 郑州 450003; 9. 中国人民解放军总医院, 北京 100853; 10. 北京大学人民医院, 北京 100044; 11. 北京协和医院, 北京 100730; 12. 华中科技大学同济医学院附属协和医院, 武汉 430022; 13. 福建医科大学附属第一医院, 福州 350005; 14. 南京医科大学第一附属医院/江苏省人民医院, 南京 210029; 15. 西安交通大学第一附属医院, 西安 710061; 16. 新疆维吾尔自治区人民医院, 乌鲁木齐 830001; 17. 河北省人民医院, 石家庄 050051; 18. 复旦大学附属华山医院, 上海 200040; 19. 中国医科大学附属第一医院, 沈阳 110002; 20. 中山大学附属第一医院, 广州 510080; 21. 首都医科大学附属北京朝阳医院, 北京 100020; 22. 北京大学第一医院, 北京 100034; 23. 陆军军医大学大坪医院, 重庆 400042; 24. 郑州大学第一附属医院, 郑州 450052; 25. 空军军医大学唐都医院, 西安 710038)

β肾上腺素受体阻滞剂(以下简称β受体阻滞剂)自20世纪60年代以来已广泛用于防治心血管疾病,在高血压、冠心病、心力衰竭、心律失常及心肌病等的治疗中发挥着极其重要的作用^[1,2]。β受体阻滞剂是治疗高血压的五大类药物之一,疗效肯定。但自2005年起,因受到某些荟萃分析^[3]和英国修改高血压指南^[4]的影响,β受体阻滞剂的临床价值受到质疑,使临床医生对其在无合并症高血压患者中的长期使用产生了顾虑。近年来,国内外几部重要的高血压指南陆续更新,一些新的循证证据和荟萃分析比较了各类降压药物的降压疗效及对心脑血管事件的影响。基于此,本共识专家组经反复讨论,达成一致意见并撰写《β受体阻滞剂在高血压应用中的专家共识》,旨在推动β受体阻滞剂在我国

高血压患者中的合理应用。

1 β受体阻滞剂在中国应用的现状

1.1 指南推荐 2010年及2018年中国高血压防治指南^[5,6]推荐,常用降压药物包括钙通道阻滞剂(calcium channel blocker, CCB)、血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)、血管紧张素II受体拮抗剂(angiotensin II receptor blocker, ARB)、利尿剂及β受体阻滞剂,这五大类降压药物均可作为初始和维持用药,并应根据患者的危险因素、亚临床靶器官损害以及合并临床疾病情况合理使用,进行个体化治疗。β受体阻滞剂尤其适用于伴快速性心律失常、冠心病、慢性心力衰竭、交感神经活性增高以及高动力状态的高血压患者。

1.2 β受体阻滞剂临床应用不足 β受体阻滞剂在

并列第一作者: 施仲伟, 冯颖青
通讯作者: 孙宁玲 E-mail: sunnl@263.net

中国高血压患者中的整体使用率较低。2007年3月至2010年12月,在我国8个省基层医院接受抗高血压药物治疗的92 325例患者中, β 受体阻滞剂的单独使用率为7.7%,与其他降压药物联合使用率为10.4%^[7]。2011年,我国29个城市门诊初次诊断高血压患者的用药调查显示, β 受体阻滞剂使用率为18.1%,在使用单一降压药物的患者中, β 受体阻滞剂使用率仅为6.7%^[8]。2012年10月至2015年12月,针对全国范围41 597例高血压患者的调查数据显示, β 受体阻滞剂使用率在城市居民中为3.9%,在乡村居民中为1.6%,远低于CCB、ACEI、ARB及利尿剂的使用率^[9]。一项在全国12个区/县开展的抽样调查也显示,高血压患者 β 受体阻滞剂使用率低于其他四类降压药物,而且存在地区差异,东部、中部及西部地区 β 受体阻滞剂使用率分别为9.6%、7.1%及4.5%^[10]。China PEACE数据库采集我国31个省、市、自治区1 738 886例35~75岁社区居民的资料,在其中接受降压药物治疗的高血压患者中, β 受体阻滞剂使用率最低^[11]。

β 受体阻滞剂在高血压患者中使用率较低的原因,主要是基层医师担忧 β 受体阻滞剂会导致心动过缓、房室传导阻滞、糖脂代谢异常及支气管痉挛等不良事件。此外,国外一些荟萃分析结果和指南修订内容也影响了临床医师的处方用药。

2 β 受体阻滞剂的降压疗效、循证证据及应用观点

2.1 β 受体阻滞剂治疗高血压的理论依据

β 受体阻滞剂的降压作用与其减慢心率、降低心排血量、抑制肾素释放和血管紧张素II的产生、阻断突触前 β 受体从而减少交感神经末梢释放去甲肾上腺素、降低中枢缩血管活性、减少静脉回流、减弱运动和应激时儿茶酚胺释放引起的升压反应等作用有关^[1,12]。从机制上看, β 受体阻滞剂更适用于高交感兴奋的高血压患者。同时,由于 β 受体阻滞剂还通过降低交感神经张力、预防儿茶酚胺的心脏毒性作用、减少心肌氧需求、改善心肌能量代谢、减轻心肌氧化应激、稳定斑块及提高心室颤动阈值等多种机制而发挥抗心肌缺血、抗心律失常、改善心肌重构和左心室功能及预防猝死等心血管保护作用,因此, β 受体阻滞剂还特别适用于高血压伴冠心病或

心力衰竭患者。

2.2 β 受体阻滞剂治疗高血压的循证医学证据

2.2.1 短期降压疗效研究

抗高血压治疗的临床获益主要来自于降低血压本身^[13],而 β 受体阻滞剂降低血压的疗效与其他类别降压药物相似。早期一项纳入1292例高血压患者的单药降压治疗研究显示,地尔硫草、氢氯噻嗪、哌唑嗪、卡托普利、可乐定及阿替洛尔降低舒张压的达标率(< 90 mmHg)分别为72%、55%、54%、50%、62%及60%^[14]。2003年发表的对354项随机双盲临床试验进行的荟萃分析显示,标准剂量的噻嗪类利尿剂、 β 受体阻滞剂、CCB、ACEI及ARB分别能使收缩压平均降低8.8、9.2、8.8、8.5及10.3 mmHg,舒张压平均降低4.4、6.7、5.9、4.7及5.7 mmHg^[15]。由此可见,在常用的五类降压药物中, β 受体阻滞剂的总体降压效果不逊于其他任何一类药物。

在中青年高血压患者中, β 受体阻滞剂的降压疗效可能优于其他类别降压药物。在一项对22~51岁高血压患者的开放交叉研究中,每例患者按不同顺序接受赖诺普利、比索洛尔、硝苯地平控释片及氢氯噻嗪氨苯蝶啶复合片进行交叉治疗各1个月,结果发现,ACEI和 β 受体阻滞剂的降压幅度均显著大于CCB和利尿剂^[16]。在高血压药物反应性分子遗传学研究(GENRES)中,35~60岁的白人男性高血压患者,按随机交叉方法先后接受比索洛尔5 mg、氨氯地平5 mg、氢氯噻嗪25 mg及氯沙坦50 mg治疗各4周,4种药物的24 h平均血压下降幅度分别为11/8 mmHg、7/5 mmHg、5/2 mmHg及9/6 mmHg^[17]。另一项随机双盲交叉研究纳入18~65岁的高血压患者,与氨氯地平相比,美托洛尔缓释片每日1次能更显著地降低患者24 h平均舒张压和晨峰血压^[18]。

近几十年,我国开展了数百项有关高血压患者使用 β 受体阻滞剂的临床研究,但多数为小样本的单中心研究,仅有的几项在无合并症的高血压患者中采用测量诊室血压方法进行的多中心临床试验结果显示 β 受体阻滞剂有显著的降压疗效(表1)。

2.2.2 长期治疗预后研究

关于 β 受体阻滞剂的临床效益仍存在争议。在既往以安慰剂作为对照的大型随机临床试验中, β 受体阻滞剂(部分试验中的

患者可选用利尿剂)对主要心血管事件(卒中、心肌梗死或心血管病死亡)和全因死亡率的影响因试验不同而有所不同(表2)。

在以活性药物为对照的随机临床试验中,多数研究结果显示 β 受体阻滞剂(部分试验中的患者可选用利尿剂)与其他降压药物的临床疗效相同。但是两项关于阿替洛尔的研究显示,与氯沙坦或氨氯地平相比,阿替洛尔的主要心血管事件发生率显著增高(表3)。由此提示 β 受体阻滞剂之间对心脑血管事件的预后影响可能存在异质性,美托洛尔等 β 受体阻滞剂与阿替洛尔是不同的。

2.2.3 β 受体阻滞剂降压效益的荟萃分析 Lindholm等^[3]的荟萃分析为 β 受体阻滞剂带来了很大的负面影响,该荟萃分析纳入13项研究共105 951例高血压患者,结果显示,与其他类别降压药物相比, β 受体阻滞剂(主要是阿替洛尔)显著增加卒中风险(+16%, $P = 0.009$),还倾向于增高全因死亡率(+3%, $P = 0.14$)。但是,更大样本的荟萃分析显示了不同的结果。例如Khan等^[36]对21项试验共145 811例高血压患者的荟萃分析发现,与其他降压药物相比, β 受体阻滞剂能同等程度地降低年轻患者的主要心

血管事件发生率,但增加老年无合并症高血压患者的主要心血管事件发生率。Law等^[37]的荟萃分析纳入147项随机对照试验共464 000例高血压患者,结果显示五大类降压药物有相似的预防冠心病和卒中的效果。Thomopoulos等^[38]对55项随机对照试验共195 267例高血压患者的荟萃分析发现,与安慰剂相比, β 受体阻滞剂显著降低高血压患者卒中、心力衰竭及主要心血管事件的发生率。降压治疗试验者协作组(Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, BPLTTC)的荟萃分析为前瞻性设计并基于全部患者的原始数据,因此质量很高;其结果也显示,无论年轻(< 65 岁)或老年(≥ 65 岁)高血压患者,接受 β 受体阻滞剂治疗时的主要心血管事件发生率与接受ACEI或CCB治疗时均无显著差异^[39]。

2.3 β 受体阻滞剂在高血压治疗中的应用观点

2.3.1 各国高血压指南在 β 受体阻滞剂能否作为一线降压药物这一问题上仍存在明显分歧 美国、英国及日本的高血压指南^[40-42]均认为 β 受体阻滞剂不是一线降压药物,其主要依据是 β 受体阻滞剂(以阿替洛尔为代表)缺乏心血管保护作用,而且

表1 β 受体阻滞剂对中国人群降压疗效研究

研究	病例数 (例)	治疗时间 (周)	药物剂量及用法	平均血压 (mmHg)	
				治疗前	治疗后
卡维地洛与拉贝洛尔治疗轻、中度高血压病399例的比较 ^[19]	399	4	卡维地洛10~20 mg, 2次/d 拉贝洛尔50~100 mg, 2次/d	153.8/99.8	137.3/87.8
三种国产降压药物治疗高血压的多中心研究 ^[20]	110	4	比索洛尔5.0 mg, 1次/d	144.1/95.6	126.1/81.6
卡维地洛片治疗轻、中度原发性高血压的临床疗效——多中心随机、单盲、平行对照研究 ^[21]	200	10	卡维地洛10~40 mg, 1次/d 拉贝洛尔50~125 mg, 2次/d	152.8/99.0	133.9/85.2
比索洛尔与美托洛尔治疗高血压病疗效的对比研究 ^[22]	220	8	比索洛尔2.5~7.5 mg, 1次/d 美托洛尔25~75 mg, 2次/d	152.9/98.2	131.5/82.2
卡维地洛与美托洛尔治疗原发性轻中度高血压多中心临床研究 ^[23]	194	8	卡维地洛10~20 mg, 2次/d 美托洛尔25~50 mg, 2次/d	151.3/100.5	132.5/86.6
盐酸阿罗洛尔对中青年高血压的降压疗效 ^[24]	277	4	阿罗洛尔5~15 mg, 2次/d 美托洛尔12.5~37.5 mg, 2次/d	149.7/97.6	135.4/85.6
盐酸奈必洛尔片治疗轻中度原发性高血压有效性及安全性 ^[25]	315	12	奈必洛尔5.0 mg, 1次/d 比索洛尔5.0 mg, 1次/d	150.5/98.1	138.0/88.8
				150.4/98.2	138.7/86.2

表2 β 受体阻滞剂治疗高血压的安慰剂对照随机临床试验

试验	例数(例)	治疗组	对照组	随访时间	主要结果
瑞典老年高血压试验(STOP) ^[26]	1627	美托洛尔、阿替洛尔、吲哚洛尔或复方阿米洛利	安慰剂	25个月	主要心血管事件(死亡、心肌梗死或脑卒中)-40% ($P = 0.0031$), 总死亡率-43% ($P = 0.0079$)
英国医学研究委员会轻度高血压试验(MRC) ^[27]	17354	普萘洛尔或苄氟噻嗪	安慰剂	5.5年	卒中-45% ($P < 0.01$), 冠心病事件和全因死亡率未降低
国际前瞻性高血压一级预防研究(IPPPSH) ^[28]	6357	氧烯洛尔	安慰剂	3~5年	卒中、心肌梗死、全因死亡率均未降低
英国医学研究委员会老年高血压治疗试验(MRC-older) ^[29]	4396	阿替洛尔	安慰剂	5.8年	冠心病事件、心血管病死亡率及全因死亡率均增高

表3 β 受体阻滞剂治疗高血压的活性药物对照随机临床试验

试验	例数(例)	治疗组	对照组	随访时间	主要结果
美托洛尔高血压患者动脉粥样硬化预防试验(MAPHY) ^[30]	3234	美托洛尔	利尿剂	4.16年	全因死亡率-22% ($P=0.028$), 心血管病死亡率-27% ($P=0.012$), 冠心病事件-24% ($P=0.001$)
瑞典老年高血压患者第二次试验(STOP-2) ^[31]	6614	阿替洛尔、美托洛尔、吲哚洛尔或复方阿米洛利	ACEI或CCB	5年	卒中、心肌梗死、心血管病死亡率及全因死亡率均无显著差异
卡托普利预防研究(CAPP) ^[32]	10 985	阿替洛尔、美托洛尔、氢氯噻嗪或苧氟噻嗪	卡托普利	6.1年	主要心血管事件(卒中、心肌梗死或心血管病死亡)发生率相似
北欧地尔硫革研究(NORDIL) ^[33]	10 881	β 受体阻滞剂或利尿剂	地尔硫革	4.5年	主要心血管事件(卒中、心肌梗死或心血管病死亡)发生率相似
氯沙坦干预降低终点事件研究(LIFE) ^[34]	9193	阿替洛尔	氯沙坦	4.8年	主要心血管事件(卒中、心肌梗死或心血管病死亡)+13% ($P=0.021$), 卒中+25% ($P=0.001$)
盎格鲁-斯堪的那维亚心脏终点降压分支研究(ASCOT-BPLA) ^[35]	19 257	阿替洛尔	氨氯地平	5.5年	卒中+23% ($P=0.0003$)、心血管病死亡率+24% ($P=0.0010$)、全因死亡率+11% ($P=0.0247$)

LIFE和ASCOT-BPLA研究证实阿替洛尔的疗效显著劣于氯沙坦和氨氯地平(表3)。反之,欧洲、加拿大及我国的高血压指南^[5,6,43,44]仍然认为五大类药物均是一线降压药物,其主要依据是:①五大类药物均能有效降低血压;②与安慰剂相比,五大类药物均能有效预防心血管事件;③在同等降压水平,五大类药物降低心血管事件发生率和死亡率的效益基本相同;④新近的荟萃分析仍然支持上述三条结论^[43]。

2.3.2 各国指南在 β 受体阻滞剂具有某些优先适应证的问题上观点一致。指南认可的 β 受体阻滞剂优先使用的适应证包括:高血压合并心力衰竭、心绞痛、心肌梗死病史、胸主动脉疾病、心房颤动或其他快速性室上性心律失常、交感神经活性增高、高动力状态、孕妇或准备怀孕的女性^[5,6,40-44]。对于这些患者,应优先选用或联合使用 β 受体阻滞剂。

2.3.3 中国高血压指南推荐 β 受体阻滞剂是联合治疗时的常用药物之一。在无上述优先适应证的一般高血压患者中,当前欧洲指南优选联合治疗方案是肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)阻断剂与CCB或利尿剂联合,中国高血压指南在联合治疗方案中也推荐 β 受体阻滞剂联合CCB。对于难治性高血压, β 受体阻滞剂亦是联合治疗的常用药物之一。

2.3.4 β 受体阻滞剂用于不同年龄患者时疗效不尽相同。荟萃分析显示,在一般的高血压患者中, β 受体阻滞剂主要适用于中青年患者,而在老年患者中其临床疗效劣于其他类别降压药物^[36,45]。因此,无合并

症的老年高血压患者一般不首选 β 受体阻滞剂^[41,44]。

2.3.5 β 受体阻滞剂具有异质性,不同药物的药代动力学、药效学特性以及临床效益差别较大^[12,46]。随机对照试验和荟萃分析均发现,水溶性的阿替洛尔缺乏心血管保护作用^[47,48];可能与其不能有效抑制交感活性、不能降低中心动脉压^[49]、每天1次服用时不能有效控制24 h血压有关。因此,阿替洛尔并非 β 受体阻滞剂的代表性药物,其循证结果不能外延至所有 β 受体阻滞剂。与阿替洛尔不同,美托洛尔、比索洛尔及卡维地洛在高血压、冠心病及心力衰竭患者中的临床疗效已被多项随机对照试验证实^[50-54];阿罗洛尔的降压疗效和安全性也有诸多的研究证据支持^[55]。

2.3.6 β 受体阻滞剂与其他降压药物一样也存在不良反应,应当给予高度重视。 β 受体阻滞剂的常见不良反应包括疲乏、心动过缓、房室传导阻滞、支气管痉挛及糖脂代谢异常等。二至三度房室传导阻滞和哮喘患者禁用 β 受体阻滞剂。长期应用者不能突然停药,以免引起血压反跳性升高、心动过速、头痛、焦虑及心绞痛恶化等撤药综合征表现。

2.3.7 β 受体阻滞剂是高血压患者控制心率的最常用药物。2006年和2016年欧洲高血压学会先后两次就心率增快的高血压患者的血压与心率管理问题发表专家共识及科学声明^[56,57];2017年我国也发表了《高血压患者心率管理中国专家共识》^[58]。近年来,高血压患者的心率增快现象受到重视,因为越来越多的证据提示,心率增快很可能是一项重要的心血管危险因素:①高血压患者常伴有心率增快。2014年,

对我国21个城市115 229例高血压患者的横断面调查显示,高血压患者的平均静息心率为76.6次/min,38.2%的无合并症高血压患者心率 ≥ 80 次/min^[59]。②交感神经系统过度激活是高血压主要发病机制之一,而心率快慢常作为评估交感活性的简易临床指标^[60]。③动物实验和人群纵向队列研究结果均显示,心率增快伴随着血压升高,并可直接损伤动脉、心脏及其他靶器官。④已有12项研究评价高血压患者静息心率与心血管事件或死亡率的关系,其中11项研究显示心率与不良预后呈阳性相关^[58]。因此,从流行病学角度来看,可以将心率增快视为独立的心血管危险因素。2018年欧洲高血压指南已将静息心率 > 80 次/min列为高血压患者心血管事件的危险因素之一^[43]。而 β 受体阻滞剂是临床上最常用的减慢心率药物,也是高血压心率管理最重要的药物。

3 β 受体阻滞剂的分类和常用药物

β 受体阻滞剂的结构与儿茶酚胺相似,故能选择性地结合 β 肾上腺素能受体(β 受体),竞争性和可逆性地拮抗内源性 β 受体刺激物(去甲肾上腺素和肾上腺素)对不同器官的作用^[1,2]。 β 受体有 β_1 、 β_2 、 β_3 受体三种亚型,分布在不同的组织和器官,产生不同的生理效应,人体交感神经活性主要由 β_1 和 β_2 受体介导。根据对受体的选择性不同,将 β 受体阻滞剂分为非选择性 β 受体阻滞剂(同时阻断 β_1 和 β_2 受体)、选择性 β_1 受体阻滞剂及有周围血管扩张作用的 β 受体阻滞剂三类^[1,2,61]。几种常用 β 受体阻滞剂的药理特性及用法见表4。

4 β 受体阻滞剂治疗高血压及高血压相关疾病的临床应用

4.1 无合并症的高血压患者

既往流行病学调查资料显示,心率增快是导致高血压患者心血管事件增

多的独立危险因素。因此,在有效控制血压的基础上,还需重视心率管理。我国的专家共识建议,高血压患者应该在强调血压达标的基础上兼顾心率增快的治疗,建议将我国高血压患者心率干预的切点定义为静息心率 > 80 次/min,24 h动态心率 > 75 次/min。

β 受体阻滞剂作为五大类一线降压药物之一,尤其适用于有心率增快等交感活性增高表现的无合并症的高血压患者(图1)。在血压未达标的高血压患者中, β 受体阻滞剂联合长效CCB是优选的联合方案之一。CCB扩张血管可抵消 β 受体阻滞剂的缩血管作用;而 β 受体阻滞剂减慢心率作用可对抗CCB反射性交感兴奋引起的心率增快。二者联合是2010及2018版中国高血压防治指南推荐的优化联合。对于有 β 受体阻滞剂治疗适应证的患者,推荐优先使用选择性 β_1 受体阻滞剂或有血管扩张作用的 β 受体阻滞剂。不能耐受 β 受体阻滞剂或非交感激活的心率增快的患者可考虑使用缓释的非二氢吡啶类CCB^[58]。

不宜首选 β 受体阻滞剂的高血压人群包括老年人和糖脂代谢异常者。高血压治疗中不建议大剂量 β 受体阻滞剂与大剂量利尿剂联合,无合并症的高血压患者不推荐 β 受体阻滞剂与ACEI或ARB联合。同时注意 β 受体阻滞剂的禁忌证,建议参考药品说明书。

4.2 有合并症的高血压患者

4.2.1 高血压合并冠心病

在慢性稳定型心绞痛患者中尚缺乏大规模前瞻性随机对照研究评估 β 受体阻滞剂对预后的影响。荟萃分析显示心肌梗死后患者长期服用 β 受体阻滞剂能显著降低全因死亡率^[62]。因此,国内外冠心病指南均指出 β 受体阻滞剂是治疗冠心病的推荐药物,尤其对于合并心绞痛、心肌梗死及心力衰竭的患者。例如,《急性ST段抬高型

表4 常用 β 受体阻滞剂的药理学特点及用法

β 受体阻滞剂	分类	溶解性	周围血管扩张	半衰期(h)	主要清除脏器	服用方法
普萘洛尔	非选择性 β 受体阻滞剂	脂溶性	-	2~3	肝、肾	10~30 mg, 2~3次/d
阿替洛尔	选择性 β_1 受体阻滞剂	水溶性	-	6~7	肾	6.25~100 mg, 1~2次/d
比索洛尔	选择性 β_1 受体阻滞剂	脂溶性	-	10~12	肝、肾	2.5~10 mg, 1次/d
美托洛尔	选择性 β_1 受体阻滞剂	脂溶性	-	3~4	肝	平片12.5~100 mg, 2次/d 缓释片23.75~190 mg, 1次/d
奈必洛尔	选择性 β_1 受体阻滞剂	脂溶性	+	12~19	肝、肾	2.5~10 mg, 1次/d
卡维地洛	α_1 和 β 受体阻滞剂	脂溶性	+	6~10	肝	6.25~25 mg, 2次/d
阿罗洛尔	α_1 和 β 受体阻滞剂	脂溶性	+	10~12	肝、肾	5~15 mg, 2次/d
拉贝洛尔	α_1 和 β 受体阻滞剂	脂溶性	+	6~8	轻度肝、肾	100~400 mg, 2~3次/d

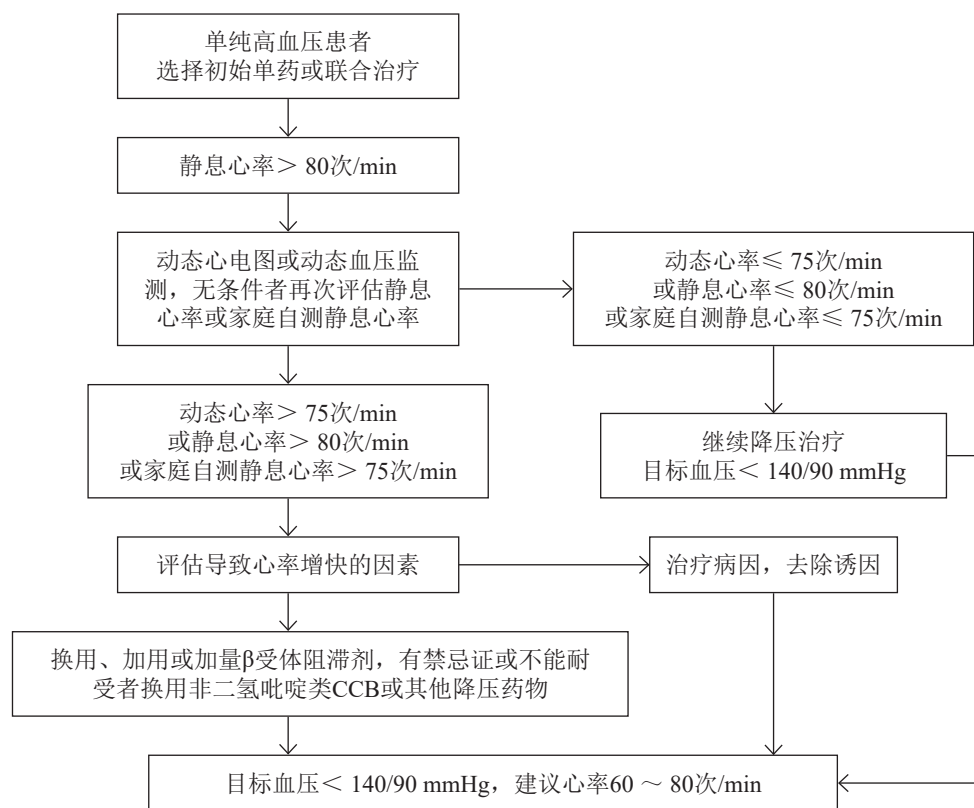


图1 无合并症高血压患者使用β受体阻滞剂的建议流程

注：CCB：钙通道阻滞剂

心肌梗死诊断和治疗指南》^[63]及《非ST段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南（2016）》^[64]均有如下推荐：无禁忌证的急性冠状动脉综合征患者应于发病后24 h内常规口服β受体阻滞剂（I，B），并建议长期使用。对于高血压合并冠心病患者，在控制血压的同时争取减慢静息心率至55～60次/min（图2）。慢性稳定型心绞痛患者使用β受体阻滞剂后要求静息心率降至55～60次/min，严重心绞痛患者如无心动过缓症状，心率可降至50次/min^[65,66]。

4.2.2 高血压合并左室射血分数保留的心力衰竭

β受体阻滞剂有减慢心率进而改善左室充盈（尤其是运动时的左室充盈）、降低心肌耗氧量及逆转左室肥厚的作用，特别是与ACEI联合应用能有效预防心力衰竭的发生和发展。荟萃分析显示，在15项观察性研究中，β受体阻滞剂显著降低左室射血分数保留的心力衰竭（heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF）患者的全因死亡率；但在2项随机对照试验中，β受体阻滞剂未能降低HFpEF患者的死亡率或住院率^[67]。HFpEF的最佳治疗方案目前尚未确定，但

鉴于控制高血压对心力衰竭患者有利，本共识建议β受体阻滞剂可作为高血压合并HFpEF患者常用治疗药物。

4.2.3 高血压合并左室射血分数降低的心力衰竭

大型临床试验显示，使用β受体阻滞剂（琥珀酸美托洛尔缓释片、比索洛尔、卡维地洛）可降低死亡率34%～35%，降低心脏猝死率41%～44%，提示β受体阻滞剂长期治疗能改善心力衰竭患者的临床症状、延缓疾病进展、降低住院率和全因死亡率^[51-53]。

本共识建议所有病情相对稳定的左室射血分数降低的心力衰竭（heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF）患者均应使用β受体阻滞剂，除非有禁忌证或不能耐受。推荐采用琥珀酸美托洛尔缓释片、比索洛尔或卡维地洛。起始剂量宜小，每隔2～4周剂量递增1次，滴定的剂量及过程需个体化。β受体阻滞剂的目标剂量为：琥珀酸美托洛尔缓释片142.5～190 mg，1次/d；比索洛尔10 mg，1次/d；卡维地洛25 mg，2次/d。静息心率是评估心脏β受体有效阻滞的指标之一^[68]；静息心率降至60次/min

左右的剂量是 β 受体阻滞剂应用的目标剂量或最大耐受剂量^[69]（图2）。

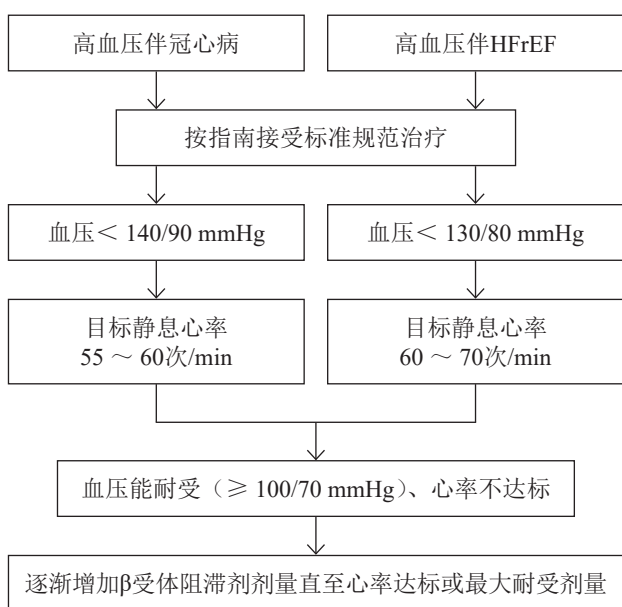


图2 高血压合并冠心病和射血分数降低的心力衰竭患者使用 β 受体阻滞剂的建议流程

注：HFrEF：射血分数降低的心力衰竭

4.2.4 高血压合并心房颤动 高血压是导致心房颤动的重要危险因素之一。阵发性、持续性及持久性心房颤动患者均可采用 β 受体阻滞剂来控制心室率。无症状或左室功能正常的心房颤动患者心室率控制目标为静息心率 $< 90 \sim 110$ 次/min。对于需要紧急控制心室率的不伴预激综合征的急诊心房颤动患者，推荐静脉应用艾司洛尔或美托洛尔。

4.2.5 高血压合并主动脉夹层 高血压是发生主动脉夹层的主要危险因素之一。主动脉夹层常病情凶险，需要紧急处理。无论患者是否手术，均应严格控制血压，以防夹层血肿延展甚或破裂。主动脉夹层患者的收缩压控制目标为 $100 \sim 120$ mmHg，心率目标为 < 60 次/min，或将血压和心率控制在患者能耐受的最低水平^[70]。

对于血压中重度升高合并主动夹层患者，临床常用的治疗方案之一是联合应用 β 受体阻滞剂与硝普钠，硝普钠降压效果可靠且起效迅速；也有研究显示静脉用尼卡地平对动脉夹层的快速降压有较好作用，但这两种降压药物均可反射性加快心率，因此联合应用 β 受体阻滞剂可协同降压并控制心率。美托洛尔是常用药物之一，初始治疗可用美托洛尔

2.5 ~ 5 mg缓慢静脉注射，必要时可于5 min后重复用药，以确保血压和心率达标，也可使用艾司洛尔或拉贝洛尔。艾司洛尔有更高的 β_1 受体选择性，且半衰期极短，尤其适用于伴有支气管哮喘或外周动脉疾病患者。主动脉夹层患者出院后应长期控制血压和心率，确保达标。 β 受体阻滞剂是首选的降压药物。

4.3 其他临床情况下 β 受体阻滞剂的应用

4.3.1 妊娠高血压 拉贝洛尔是妊娠高血压患者首选降压药物。用法： $50 \sim 150$ mg口服， $3 \sim 4$ 次/d。静脉注射：初始剂量为20 mg，10 min后如未有效降压则剂量加倍，最大单次剂量为80 mg，直至血压被控制，每天最大总剂量为220 mg。静脉滴注： $50 \sim 100$ mg加入5%葡萄糖溶液250 ~ 500 ml，根据血压调整滴速，血压稳定后改为口服^[71]。其他 β 受体阻滞剂如美托洛尔或卡维地洛必要时也可口服，但禁止使用阿替洛尔^[72]。

4.3.2 高血压合并慢性阻塞性肺疾病 一项慢性阻塞性肺疾病（慢阻肺）合并高血压患者采用单一降压药物治疗的队列研究发现， β 受体阻滞剂能显著降低全因死亡率，优于其他类别降压药物^[73]。还有研究发现 β 受体阻滞剂可显著降低慢阻肺急性加重患者的病死率^[74,75]，这提示 β 受体阻滞剂对慢阻肺患者可能具有心肺双重保护作用。在高血压伴慢阻肺患者需要接受 β 受体阻滞剂治疗时，应使用选择性 β_1 受体阻滞剂。CIBIS-ELD研究结果表明，在老年慢阻肺患者中，比索洛尔可以增加第一秒用力呼气容积（forced expiratory volume in one second, FEV₁），改善肺功能，且无明显的不良反应发生^[76]，但哮喘患者禁用任何 β 受体阻滞剂。

4.3.3 围术期高血压 β 受体阻滞剂曾广泛用于非心脏手术患者的围术期，其目的是预防心肌缺血和减少手术后心血管事件。然而，近年有研究者提出 β 受体阻滞剂反而增加心血管事件^[77]。我国专家组仔细复习相关文献后，认为在这一领域中迄今尚缺乏高质量的随机对照研究，并提出以下五点建议：①非心脏手术患者围术期起始 β 受体阻滞剂治疗不属常规，应按个体化原则在仔细权衡获益-风险之后做出临床决策；②因心绞痛、冠心病、心力衰

竭、有症状心律失常或高血压等强适应证而正在使用 β 受体阻滞剂治疗的患者,围术期应继续使用;③冠心病患者或有明确心肌缺血证据的高危患者,如尚未使用 β 受体阻滞剂,在择期血管手术前可考虑根据心率和血压滴定使用 β 受体阻滞剂,并注意剂量调整;④择期手术患者如考虑 β 受体阻滞剂治疗,应于术前至少2 d(争取1周)起始,从较小剂量开始,按心率和血压滴定剂量和逐步上调剂量(围术期的目标心率为60~80次/min,同时收缩压>100 mmHg),术后继续应用;⑤不推荐术前短时间内不经滴定而直接起始大剂量 β 受体阻滞剂治疗^[78]。

5 临床建议

5.1 中国高血压防治指南(2018年修订版)确认包括 β 受体阻滞剂在内的五大类药物均为一线降压药物,在同等程度降低血压的情况下,五大类药物降低心血管事件和死亡率的效益基本相同。

5.2 β 受体阻滞剂尤其适用于高血压伴心房颤动合并快速心室率、其他快速性室上性心律失常、冠心病、慢性心力衰竭、交感神经活性增高以及高动力状态的患者。这些高血压患者可首选或联合使用 β 受体阻滞剂,从血压达标的角度, β 受体阻滞剂联合CCB是常用方案。

5.3 β 受体阻滞剂在不同年龄患者中疗效不同,主要适用于高交感神经活性的中青年高血压患者。不建议作为 ≥ 60 岁老年无合并症的高血压患者的常规一线降压药物。

5.4 无合并症高血压伴静息心率>80次/min、24 h动态心率>75次/min或家庭自测静息心率>75次/min的患者,无 β 受体阻滞剂治疗禁忌证时,推荐使用选择性 β_1 受体阻滞剂以控制心率;但应注意严重乏力、房室传导阻滞及支气管痉挛等不良反应。 β 受体阻滞剂禁用于病态窦房结综合征、二或三度房室传导阻滞及哮喘患者,慎用于运动员、周围血管病、代谢综合征或糖代谢异常患者。

5.5 β 受体阻滞剂防治心脑血管疾病的临床疗效存在异质性。阿替洛尔的临床疗效较差;美托洛尔、比索洛尔及卡维地洛在高血压、冠心病及心力衰竭患者中的临床效益在多项随机对照试验中均已得到证实;阿罗洛尔的降压疗效和安全性也有较多研究

证据支持。

5.6 β 受体阻滞剂临床应用的其他重要关注点:①高度选择性 β_1 受体阻滞剂用于无哮喘慢阻肺患者是安全的;②对因冠心病、心力衰竭、有症状心律失常或高血压等正在使用 β 受体阻滞剂治疗的围术期患者,突然撤药会增加风险,应继续使用 β 受体阻滞剂;③拉贝洛尔是妊娠期高血压的推荐药物;④ β 受体阻滞剂是主动脉夹层患者首选的降压药物,应尽快将血压和心率控制在患者能耐受的目标水平。

6 小结

交感神经过度激活是高血压重要的发病机制之一。 β 受体阻滞剂是临床广泛使用的降压药物,在降低血压的同时,具有明确的心血管保护作用,可作为高血压患者降压治疗的初始和维持用药。 β 受体阻滞剂尤其适用于伴交感神经活性增高、伴高动力状态、快速性心律失常、冠心病或慢性心力衰竭的高血压患者。对于不同 β 受体阻滞剂,以选择性 β_1 受体阻滞剂(如比索洛尔和美托洛尔)以及兼有血管扩张作用的 β 受体阻滞剂(如卡维地洛、阿罗洛尔或奈必洛尔)作为优先选择。对使用 β 受体阻滞剂治疗后血压未达标者可联合长效CCB,这二者的联合在降压方面有机制的合理性和作用的有效性,是《中国高血压防治指南(2018年修订版)》推荐的联合方案之一。 β 受体阻滞剂联合ACEI或ARB适用于高血压合并冠心病或心力衰竭患者,并将 β 受体阻滞剂用至上述指南推荐的目标心率或目标剂量。对各类高血压患者进行降压治疗时,应关注心率变化,对心率明显增快者,降压方案中应包括一种 β 受体阻滞剂。鉴于 β 受体阻滞剂有确切的降压疗效和明确的心血管保护作用,因此,可以作为中国高血压患者降压治疗的基本药物之一。

参考文献

- [1] López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers[J]. Eur Heart J, 2004, 25(15):1341-1362.
- [2] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. β 肾上腺素能受体阻滞剂在心血管疾病应用专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2009, 37(3): 195-209.
- [3] Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers

- remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis[J]. *Lancet*, 2005, 366(9496):1545-1553.
- [4] Sever P. New hypertension guidelines from the National Institute for Health and Clinical Excellence and the British Hypertension Society[J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2006, 7(2):61-63.
- [5] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南(2010)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2011, 3(5):42-93.
- [6] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中华医学会心血管病学分会, 等. 中国高血压防治指南(2018年修订版)[J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(1):24-56.
- [7] Wang Z, Wang X, Chen Z, et al. Hypertension control in community health centers across China: analysis of antihypertensive drug treatment patterns[J]. *Am J Hypertens*, 2014, 27(2):252-259.
- [8] 贾贡献, 余金明, 林凡礼, 等. 中国二级以上医院门诊初次诊断为高血压患者用药调查[J]. 中华高血压杂志, 2013, 21(9):743-747.
- [9] Wang Z, Chen Z, Zhang L, et al. Status of hypertension in China: results from the China Hypertension Survey, 2012-2015[J]. *Circulation*, 2018, 137(22):2344-2356.
- [10] 聂静雨, 张林峰, 陈祚, 等. 社区人群中高血压患者的用药情况分析[J]. 中华高血压杂志, 2017, 25(10):956-960.
- [11] Lu J, Lu Y, Wang X, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in China: data from 1.7 million adults in a population-based screening study (China PEACE Million Persons Project)[J]. *Lancet*, 2017, 390(10112):2549-2558.
- [12] Frishman WH. Beta-adrenergic receptor blockers in hypertension: alive and well[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2016, 59(3):247-252.
- [13] Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. *J Hypertens*, 2013, 31(7):1281-1357.
- [14] Materson BJ, Reda DJ, Cushman WC. Department of Veterans Affairs single-drug therapy of hypertension study. Revised figures and new data. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents[J]. *Am J Hypertens*, 1995, 8(2):189-192.
- [15] Law MR, Wald NJ, Morris JK, et al. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials[J]. *BMJ*, 2003, 326(7404):1427.
- [16] Dickerson JE, Hingorani AD, Ashby MJ, et al. Optimisation of antihypertensive treatment by crossover rotation of four major classes[J]. *Lancet*, 1999, 353(9169):2008-2013.
- [17] Suonsyrjä T, Hannila-Handelberg T, Paavonen KJ, et al. Laboratory tests as predictors of the antihypertensive effects of amlodipine, bisoprolol, hydrochlorothiazide and losartan in men: results from the randomized, double-blind, crossover GENRES Study[J]. *J Hypertens*, 2008, 26(6):1250-1256.
- [18] White WB, Krishnan S, Giacco S, et al. Effects of metoprolol succinate extended release vs. amlodipine besylate on the blood pressure, heart rate, and the rate-pressure product in patients with hypertension[J]. *J Am Soc Hypertens*, 2008, 2(5):378-384.
- [19] 郭冀珍, 邵剑华, 潘其兴, 等. 卡维地洛与拉贝洛尔治疗轻、中度高血压病399例的比较[J]. 中国新药与临床杂志, 2000, 19(2):81-84.
- [20] 刘国树, 李鸣凤, 石湘芸, 等. 三种国产降压药治疗高血压的多中心研究[J]. 中华内科杂志, 2002, 41(7):450-452.
- [21] 姜红, 谢晋湘, 刘力生, 等. 卡维地洛片治疗轻、中度原发性高血压的临床疗效——多中心随机、单盲、平行对照研究[J]. 中国医药导刊, 2002, 4(5):368-370.
- [22] 临床治疗协作组. 比索洛尔与美托洛尔治疗高血压病疗效的对比研究[J]. 高血压杂志, 2003, 11(4):340-344.
- [23] 赵秀丽, 胡大一, 孙宁玲, 等. 卡维地洛与美托洛尔治疗原发性轻中度高血压的多中心临床研究[J]. 高血压杂志, 2006, 14(4):314-316.
- [24] 党爱民, 刘国仗, 蔡迺绳. 盐酸阿罗洛尔对中青年高血压的降压疗效[J]. 中华高血压杂志, 2011, 19(2):163-166.
- [25] 荆珊, 陈源源, 孙宁玲, 等. 盐酸奈必洛尔片治疗轻中度原发性高血压有效性及安全性[J]. 中国临床药理学杂志, 2013, 29(2):83-85.
- [26] Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension)[J]. *Lancet*, 1991, 338(8778):1281-1285.
- [27] Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results[J]. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1985, 291(6488):97-104.
- [28] The IPPPSH Collaborative Group. Cardiovascular risk and risk factors in a randomized trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol: the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension (IPPPSH)[J]. *J Hypertens*, 1985, 3(4):379-392.
- [29] MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results[J]. *BMJ*, 1992, 304(6824):405-412.
- [30] Wikstrand J, Warnold I, Olsson G, et al. Primary prevention with metoprolol in patients with hypertension: mortality results from the MAPHY Study[J]. *JAMA*, 1988, 259(13):1976-1982.
- [31] Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study[J]. *Lancet*, 1999, 354(9192):1751-1756.
- [32] Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial[J]. *Lancet*, 1999, 353(9153):611-616.
- [33] Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, et al. Randomised

- trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and β -blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study[J]. *Lancet*, 2000, 356(9227):359-365.
- [34] Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol[J]. *Lancet*, 2002, 359(9311):995-1003.
- [35] Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2005, 366(9489):895-906.
- [36] Khan N, McAlister FA. Re-examining the efficacy of β -blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis[J]. *CMAJ*, 2006, 174(12):1737-1742.
- [37] Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies[J]. *BMJ*, 2009, 338:b1665.
- [38] Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs--overview and meta-analyses[J]. *J Hypertens*, 2015, 33(2):195-211.
- [39] Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials[J]. *BMJ*, 2008, 336(7653):1121-1123.
- [40] Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines[J]. *Hypertension*, 2018, 71(6):e13-e115.
- [41] National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Hypertension in adults: diagnosis and management [M/OL]. (2016-11)[2018-11-26]. <http://www.nice.org.uk/guidance/CG127>.
- [42] Shimamoto K, Ando K, Fujita T, et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2014)[J]. *Hypertens Res*, 2014, 37(4):253-390.
- [43] Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(33):3021-3104.
- [44] Nerenberg KA, Zarnke KB, Leung AA, et al. Hypertension Canada's 2018 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults and Children[J]. *Can J Cardiol*, 2018, 34(5):506-525.
- [45] Vögele A, Johansson T, Renom-Guiteras A, et al. Effectiveness and safety of beta blockers in the management of hypertension in older adults: a systematic review to help reduce inappropriate prescribing[J]. *BMC Geriatr*, 2017, 17(Suppl 1):224.
- [46] Rosendorff C, Black HR, MD, Cannon CP, et al. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention[J]. *Circulation*, 2007, 115(21):2761-2788.
- [47] 施仲伟. 阿替洛尔的心脏保护作用缺乏证据[J]. *中华医学杂志*, 2005, 85(13):928-930.
- [48] Zhang Y, Sun N, Jiang L, et al. Comparative efficacy of β -blockers on mortality and cardiovascular outcomes in patients with hypertension: a systematic review and network meta-analysis[J]. *J Am Soc Hypertens*, 2017, 11(7):394-401.
- [49] Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study[J]. *Circulation*, 2006, 113(9):1213-1225.
- [50] Freemantle N, Cleland J, Young P, et al. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis[J]. *BMJ*, 1999, 318(7200):1730-1737.
- [51] CIBIS- II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomized trial[J]. *Lancet*, 1999, 353(9146):9-13.
- [52] MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF)[J]. *Lancet*, 1999, 353(9169):2001-2007.
- [53] Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(22):1651-1658.
- [54] Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial[J]. *Lancet*, 2001, 357(9266):1385-1390.
- [55] Wu H, Zhang Y, Huang J, et al. Clinical trial of arotinolol in the treatment of hypertensionL dippers vs. Nondippers[J]. *Hypertens Res*, 2001, 24(5):605-610.
- [56] Palatini P, Benetos A, Grassi G, et al. Identification and management of the hypertensive patient with elevated heart rate: statement of a European Society of Hypertension Consensus Meeting[J]. *J Hypertens*, 2006, 24(4):603-610.
- [57] Palatini P, Roseib EA, Casiglia E, et al. Management of the hypertensive patient with elevated heart rate: Statement of the Second Consensus Conference endorsed by the European Society of Hypertension[J]. *J Hypertens*, 2016, 34(5):813-821.
- [58] 施仲伟, 冯颖青, 林金秀, 等. 高血压患者心率管理中国专家

- 共识[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2017, 9(8): 29-36.
- [59] 孙宁玲, 霍勇, 黄峻. 中国高血压患者心率现状调查[J]. 中华高血压杂志, 2015, 23(10): 934-939.
- [60] Grassi G, Vailati S, Bertinieri G, et al. Heart rate as marker of sympathetic activity [J]. *J Hypertens*, 1988, 16(11):1635-1639.
- [61] Bristow MR. beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure[J]. *Circulation*, 2000, 101(5):558-569.
- [62] Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction[J]. *N Engl J Med*, 1998, 339(8):489-497.
- [63] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43(5): 380-393.
- [64] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 非ST段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南(2016) [J]. 中华心血管病杂志, 2017, 45(5): 359-376.
- [65] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 慢性稳定性冠心病诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(3): 195-206.
- [66] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国药师协会. 冠心病合理用药指南(第2版) [J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2018, 10(6): 1-130.
- [67] Bavishi C, Chatterjee S, Ather S, et al. Beta-blockers in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis[J]. *Heart Fail Rev*, 2015, 20(2):193-201.
- [68] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2014[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(2): 98-122.
- [69] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2018 [J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789.
- [70] Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(14):e27-e129.
- [71] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2015) [J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(10): 721-728.
- [72] Halpern DG, Weinberg CR, Pinnelas R, et al. Use of medication for cardiovascular disease during pregnancy: JACC state-of-the-art review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(4):457-476.
- [73] Au DH, Bryson CL, Fan VS, et al. Beta-blockers as single-agent therapy for hypertension and the risk of mortality among patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Med*, 2004, 117(12):925-931.
- [74] Dransfield MT, Rowe SM, Johnson JE, et al. Use of beta blockers and the risk of death in hospitalised patients with acute exacerbations of COPD[J]. *Thorax*, 2008, 63(4):301-305.
- [75] Short PM, Lipworth SI, Elder DH, et al. Effect of beta blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study[J]. *BMJ*, 2011, 342:d2549.
- [76] Lainscak M, Podbregar M, Kovacic D, et al. Differences between bisoprolol and carvedilol in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial[J]. *Respir Med*, 2011, 105(1):S44-S49.
- [77] Bouri S, Shun-Shin MJ, Cole GD, et al. Meta-analysis of secure randomised controlled trials of β -blockade to prevent perioperative death in non-cardiac surgery[J]. *Heart*, 2014, 100(6):456-464.
- [78] 中华医学会心血管病学分会非心脏手术患者围术期 β 受体阻滞剂应用专家组. 非心脏手术患者围术期 β 受体阻滞剂应用中国专家建议[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(11): 895-897.

收稿日期: 2019-04-01