

β 受体阻滞剂治疗射血分数保留性心力衰竭的网络 meta 分析

霍礼超^a, 李梦丽^b, 宋明惠^a, 张彦霞^a, 乔成栋^{a*} (兰州大学第一医院, a.老年病科, b.肿瘤科, 兰州 730000)

摘要: 目的 采用网络 meta 分析方法评价不同的 β 受体阻滞剂对射血分数保留性心衰的治疗效果。方法 计算机检索 8 个电子数据库中射血分数保留性心力衰竭相关的随机对照试验, 由 2 位评价员独立筛选文章、提取数据和评价纳入研究的风险偏倚后采用 R 3.4.3 软件 Gemtc、Rjags 包和 STATA 14 软件进行网络 meta 分析。结果 共纳入 50 个随机对照试验, 包括 4 089 例患者。与未使用 β 受体阻滞剂相比, 使用 β 受体阻滞剂能显著提高临床有效率、降低心率 ($P < 0.05$); 控制血压方面, 美托洛尔、卡维地洛和阿罗洛尔效果优于未使用 β 受体阻滞剂 ($P < 0.05$); 在改善 E/A 比值方面, 美托洛尔、卡维地洛和比索洛尔的效果优于未使用 β 受体阻滞剂 ($P < 0.05$)。累计排名曲线下面积值对干预措施排序显示卡维地洛疗效最好。结论 现有证据表明卡维地洛可能是应用前景较好的药物, 但由于受纳入研究数量和质量限制, 本研究结论尚需开展更多高质量研究予以证实。

关键词: β 受体阻滞剂; 网络 meta 分析; 射血分数保留性心力衰竭; 随机对照试验

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2019)11-1399-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.11.018

引用本文: 霍礼超, 李梦丽, 宋明惠, 等. β 受体阻滞剂治疗射血分数保留性心力衰竭的网络 meta 分析[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(11): 1399-1406.

β -Blocker Therapy for Ejection Fraction Preserve of Heart Failure: A Network Meta-analysis

HUO Lichao^a, LI Mengli^b, SONG Minghui^a, ZHANG Yanxia^a, QIAO Chengdong^{a*} (The First Hospital of Lanzhou University, a. Department of Geriatrics, b. Department of Oncology, Lanzhou 730000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To evaluate the effect of different β -blockers for the efficacy of ejection fraction preserved heart failure by network meta-analysis. **METHODS** Eight databases were searched for randomized controlled trials (RCTs) of different β -blockers for patients with ejection fraction preserved heart failure. Two reviewers independently screened literature, extracted data and assessed the risk of bias of included studies. Statistical analysis was performed by STATA 14 software and R 3.4.3 software, gemtc and rjags packages. **RESULTS** A total of 50 RCTs involving 4 089 patients were included. The results of network meta-analysis showed that compared with not use β -blockers, β -blockers could improve clinical efficacy, reduce heart rate ($P < 0.05$). In the control of blood pressure, the effects of metoprolol, carvedilol, and arotinolol were better than those without β -blockers ($P < 0.05$). The results of area under the cumulative ranking curve which ranked effectiveness of all β -blockers showed that carvedilol had the best effectiveness. **CONCLUSION** The current evidence shows that carvedilol may be effective in heart failure with reduced ejection fraction treatment. Due to limited quality and quantity of the included studies, more high-quality studies are needed to verify the above conclusion.

KEYWORDS: β -blocker; network meta-analysis; ejection fraction preserve of heart failure; randomized controlled trial

慢性心力衰竭是世界上最常见的慢性疾病之一, 其发病率呈上升趋势, 伴随着人口老龄化的发展, 这一趋势仍在加剧^[1]。根据射血分数不同可将慢性心力衰竭分为射血分数减低性心衰 (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) 和射血分数正常性心衰 (又称射血分数保留性心衰, heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF), 后者的射血分数在正常范围内或略低于正常范围, 慢性心衰患者中约有一半是 HFpEF 患者^[2]。 β 受体阻滞剂在高血压、冠心病的防治以及心力衰竭的治疗方面都取得了很好的效果。 β 受体

阻滞剂主要通过改变肾上腺素能受体的状态, 改善心室重构, 减少心律失常。随着科学技术的发展, 目前已经有多种 β 受体阻滞剂可供临床使用, 如: 美托洛尔、阿替洛尔、奈必洛尔、比索洛尔、卡维地洛等, 其不良反应也在日趋减少。这些药物的临床治疗效果已经有多个研究评价。但是, 由于多数的研究样本量较少, 质量存在缺陷, β 受体阻滞剂之间缺乏系统的比较, 无法确定哪种 β 受体阻滞剂疗效最佳。网络 meta 分析既可以实现直接比较, 也可以通过间接比较提供有价值的信息, 对不同干预措施进行排序, 可以解答何种干

作者简介: 霍礼超, 男, 硕士生 Tel: 15719349235 E-mail: 378763684@qq.com *通信作者: 乔成栋, 男, 博士, 主任医师 Tel: 13619371977 E-mail: qcd2000@163.com

预措施治疗效果的优劣问题。本研究采用网络 meta 分析的方法,对目前较常用的 β 受体阻滞剂治疗 HFpEF 患者的效果进行系统评价^[3],得出治疗效果相对较好的方案,为 HFpEF 的治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准及数据提取

1.1.1 研究类型 随机对照研究。

1.1.2 研究对象 患有 HFpEF 疾病的成年人。左室射血分数 $\geq 45\%$; 脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP) $\geq 100 \text{ pg} \cdot \text{mL}^{-1}$; 健康状况适合门诊随访; 获得书面知情同意许可; 不限制种族、性别和年龄; 不限制随访时间。

1.1.3 干预措施 实验组使用 β 受体阻滞剂治疗, 对照组使用无效干预措施(安慰剂、不使用 β 受体阻滞剂)或者 β 受体阻滞剂治疗, 使用的 β 受体阻滞剂种类不受限制。此外, 2 组均给予血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素 II 受体拮抗剂、利尿剂、钙通道阻滞剂和扩血管药物。

1.1.4 结局指标 ①临床疗效: 患者心功能至少改变一个等级, 临床症状及体征减轻, 认为有效; ②心率的改变; ③血压变化。

1.1.5 排除标准 ①病态窦房结综合征、二度以上的房室传导阻滞、失代偿心力衰竭; ②急性冠脉综合征、急性心梗或 1 个月内脑卒中; ③有 β 受体阻滞剂的使用禁忌证; ④任何危及生命的非心脏疾病或健康状况不佳, 如肿瘤等; ⑤排除限制性心脏病、心瓣膜疾病、心包疾病以及全身性疾病; ⑥接受或者计划接受手术的患者; ⑦无法提取数据。

1.2 检索策略

计算机检索 PubMed、EMbase、The Cochrane Library、Web of Science、CBM、WanFang Data、CNKI 和维普数据库。搜集 β 受体阻滞剂治疗 HFpEF 的随机对照实验, 此外追溯纳入研究的参考文献, 以便补充更多相关的研究。检索采用主题词和自由词相结合的方式, 英文检索词包括: ejection fraction preserve of heart failure、diastolic dysfunction、diastolic heart failures、atenolol、carvedilol、metoprolol、nebivolol、bisoprolol、arotinolol、adrenergic beta-antagonists; 中文检索词: 舒张性心衰、射血分数保留型心力衰竭、美托洛尔、卡维地洛、阿替洛尔、奈必洛尔、比索洛尔、阿罗洛尔、 β 受体阻滞剂、随机。以 PubMed 为例, 具体检索策略见表 1。

表 1 PubMed 检索策略

Tab. 1 Search strategy of PubMed

序号	检索词
#1	"Heart Failure, Diastolic"[Mesh]
#2	"Diastolic Heart Failure" OR "diastolic dysfunction" OR "ejection fraction preserve of heart failure" OR "ejection fraction normal of heart failure"
#3	#1 OR #2
#4	"Atenolol"[Mesh]
#5	"Atenolol" OR Tenormine OR Tenormin
#6	#4 OR #5
#7	"carvedilol" [Supplementary Concept]
#8	Carvedilol OR "carvedilol hydrochloride" OR Coreg OR Dilatrend OR Eucardic OR Kredex OR Coropres OR Querto
#9	#7 OR #8
#10	"Nebivolol"[Mesh]
#11	Nebivolol OR Bystolic OR Nebilet OR Silostar OR "Nebivolol Hydrochloride" Lobivon
#12	#10 OR #11
#13	"Bisoprolol"[Mesh]
#14	Bisoprolol OR "Bisoprolol Hydrochloride" OR "Bisoprolol Methanesulfonate Salt" OR Concor OR Bisoprolol Fumarate
#15	#13 OR #14
#16	arotinolol [Supplementary Concept]
#17	Arotinolol OR "arotinolol hydrochloride"
#18	#16 OR #17
#19	"Metoprolol"[Mesh]
#20	Betalok OR Lopressor OR "Beloc Duriles" OR Seloken OR Spesicor OR Spesikor OR "Metoprolol Succinate" OR "Metoprolol CR-XL" OR Toprol-XL OR "Toprol" OR "Betaloc" OR Betaloc-Astra OR "Metoprolol Tartrate"
#21	#19 OR #20
#22	"Adrenergic beta-Antagonists"[Mesh]
#23	"Adrenergic beta-Antagonists" OR "Adrenergic beta Antagonists OR beta-Adrenergic Receptor Blockaders" OR "beta Adrenergic Receptor Blockaders" OR "beta Adrenergic Blockers" OR "Adrenergic beta-Blockers" OR "Adrenergic beta Receptor Blockaders" OR "beta Adrenergic Blocking Agents" OR "Adrenergic beta-1 Receptor Antagonists" OR "Adrenergic beta-2 Receptor Antagonists"
#24	#22 OR #23
#25	#6 OR #9 OR #12 OR #15 OR #18 OR #21 OR #24
#26	random* OR randomized controlled trial
#27	#3 AND #25 AND #26

1.3 文献筛选与资料提取

由 2 位评价员独立进行文献筛选和资料提取, 并交叉核对, 如有分歧, 经讨论解决或听取第三方意见解决。资料提取内容包括: ①纳入研究的基本信息; ②研究对象的基本特征; ③实验组和对照组的干预方法; ④结局指标; ⑤偏倚风险评价。若文章信息不全, 尽可能联系作者获取。

1.4 偏倚风险评价

根据 Cochrane 手册 5.1 推荐的偏倚风险工具对纳入的研究进行偏倚风险评价^[3]。

1.5 统计分析

采用 R 3.4.3 软件 Gemtc、Jags 包和 STATA 14 软件进行分析, 采用均数差评估计量资料, 采用 OR 值评估计数资料, 各效应量均给出其估计值及

95%可信区间。采用 χ^2 检验评估各研究结果间的统计学异质性，同时结合 I^2 定量判断异质性的大小。若各研究之间无异质性($I^2 < 50\%$)，采用固定效应进行 meta 分析，若存在异质性，则分析异质性来源，排除明显的异质性影响后，用随机效应进行 meta 分析。使用节点分裂法进行一致性检验，若差异无统计学意义，提示直接比较和间接比较结果一致。采用曲线下面积(surface under the cumulative ranking, SUCAR)计算每种治疗方案的累积排序概率。SUCAR 的数值越大，则说明该干预措施效果越好^[4]。

2 结果

2.1 纳入研究

初检共获得相关文献 1 691 篇，数据库检索文献数目如下：PubMed($n=202$)、EMbase($n=281$)、The Cochrane Library($n=172$)、Web of Science($n=128$)、CBM($n=152$)、WanFang Data($n=482$)、CNKI($n=192$)、维普($n=82$)。经过逐层筛选，最终纳入 50 个 RCTs^[5-54]，共包括 4 089 例患者。文献筛选流程及结果见图 1。

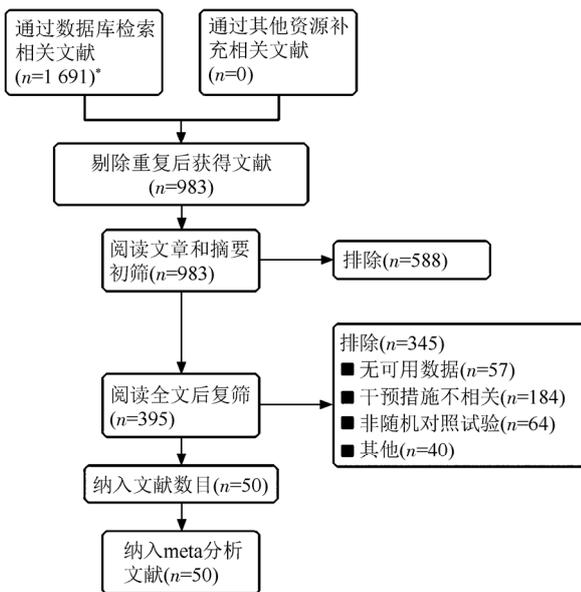


图 1 文献检索流程及结果

Fig. 1 Flow diagram illustrating the results of search

2.2 纳入研究特征

本研究共使用了 6 种 β 受体阻滞剂：阿替洛尔、比索洛尔、卡维地洛、美托洛尔、阿罗洛尔、奈必洛尔。各研究的基本特征及用药方案见表 2，偏倚风险评价见图 2。各比较结果的干预措施网络关系见图 3。

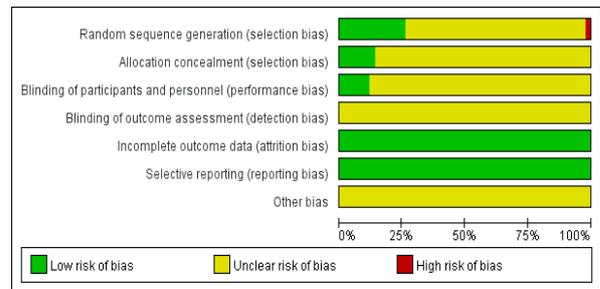


图 2 偏倚风险评价图

Fig. 2 Risk of bias graph of all studies included

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 有效率 共纳入 30 个研究，包含 2 203 例患者^[5, 11-12, 14-15, 17-19, 24, 27-30, 33-37, 40, 42-45, 47-53]。节点分裂法进行不一致性检验差异无统计学意义。异质性检验显示直接比较中各个研究之间的异质性较小($P > 0.1$, $I^2 < 50\%$)。网络 meta 分析结果显示，使用 β 受体阻滞剂对心功能改善、减轻临床症状和体征优于不使用 β 受体阻滞剂($P < 0.05$)，但是 β 受体之间的比较差异无统计学意义，见表 3。根据 SUCAR 值对干预措施排序的结果显示，卡维地洛效果最好，未使用 β 受体阻滞剂最差，美托洛尔和阿替洛尔效果相近，见表 4。

2.3.2 心率 共纳入 26 个研究，包含 1 976 例患者^[6, 8, 9, 11, 14-17, 19-21, 23, 26, 29, 31-34, 37, 39, 41, 44, 47, 51, 52, 54]。

一致性差异无统计学意义。由于随访时间不同，直接比较提示研究之间存在异质性，采用随机效应模型分析。Meta 分析结果显示，使用 β 受体阻滞剂对降低心率的效果优于不使用 β 受体阻滞剂($P < 0.05$)。但是 β 受体阻滞剂之间对降低心率没有统计学差异。SUCAR 对干预措施的排序提示卡维地洛与阿替洛尔对减低心率的效果最好，未使用 β 受体阻滞剂最差，但是 β 受体之间的比较差异无统计学意义。其中，美托洛尔与比索洛尔对降低心率的效果接近。

2.3.3 血压 共纳入 22 个研究，包含 1 454 例患者^[6, 8, 9, 11, 14, 16, 17, 19-21, 26, 29, 31-34, 37, 46, 47, 51, 52, 54]，

一致性差异无统计学意义。异质性检验提示无明显异质性($I^2 < 50\%$)。Meta 分析结果显示在降低收缩压方面，美托洛尔、卡维地洛和阿罗洛尔效果优于不使用 β 受体阻滞剂($P < 0.05$)。美托洛尔和阿罗洛尔的降收缩压效果优于比索洛尔、阿替洛尔、卡维地洛和奈必洛尔($P < 0.05$)。SUCAR 对干预措施的排序提示阿罗洛尔对收缩压的治疗效果最好，美托洛尔的治疗效果与其差别不大，在降低收缩压方面优于卡维地洛。

表 2 纳入文献基本特征

Tab. 2 Basic characteristic of studies included

纳入研究	样本量/例		年龄/岁		干预措施		随访时间	观察指标
	实验组	对照组	实验组	对照组	实验组	对照组		
张青青等 ^[48] 2016	46	46	67.3±7.9	65.7±9.8	卡维地洛 最大耐受剂量	美托洛尔 最大耐受剂量	6月	①
杨燕华等 ^[41] 2013	50	50	62±7	61±6	比索洛尔 最大耐受剂量	不使用β受体阻滞剂	1年	②④
李咏梅等 ^[23] 2016	40	40	60.5±5.5	61.4±5.2	比索洛尔 最大耐受剂量	不使用β受体阻滞剂	1年	②④
李敬文等 ^[18] 2017	55	60	63.2±2.2	64.3±4.6	阿罗洛尔 10 mg 每天2次	不使用β受体阻滞剂	6月	①④
于力等 ^[44] 2002	40	30	52±8	66±9	美托洛尔 25 mg 每天2次	不使用β受体阻滞剂	4周	①②④
蒋永丰等 ^[15] 2015	25	30	62.5±4.0	64±4	美托洛尔 最大耐受剂量	不使用β受体阻滞剂	1年	①②
付红钢 ^[10] 2016	30	30	65.61±3.21	64.55±3.22	美托洛尔 190 mg 每天1次	不使用β受体阻滞剂	6月	④
李阳等 ^[22] 2016	62	61	66.78±12.24	65.34±13.36	美托洛尔 190 mg 每天1次	不使用β受体阻滞剂	6月	④
王为凤 ^[35] 2011	22	22	44~76	44~76	美托洛尔 37.5 mg 每天2次	不使用β受体阻滞剂	8周	①②
郜黎伟 ^[12] 2004	21	25	53.4±10.8	55.6±11.3	美托洛尔 150 mg 每天1次	不使用β受体阻滞剂	7月	①④
祝河忠等 ^[54] 2015	65	65	71±9.8	70.6±9.5	比索洛尔 10 mg 每天1次	不使用β受体阻滞剂	3月	②③④
李飞等 ^[16] 2012	111	105	61±9.8	60.6±9.9	比索洛尔 10 mg 每天1次	不使用β受体阻滞剂	3月	②③④
耿文学 ^[13] 2010	45	44	69±10	70±11	比索洛尔 20 mg 每天1次	不使用β受体阻滞剂	6月	④
甄宇治等 ^[50] 2016	33	33	64.37±9.19	65.42±8.36	比索洛尔 5~10 mg 每天1次	不使用β受体阻滞剂	2周	①④
甄宇治等 ^[51] 2015	26	25	74.7±9.69	63.78±8.51	比索洛尔 5~10 mg 每天1次	不使用β受体阻滞剂	2周	①②③
倪锦辉 ^[28] 2013	44	44	59±5.8	58±5.7	比索洛尔 10 mg 每天1次	不使用β受体阻滞剂	8周	①④
吴礼泓等 ^[37] 2012	31	30	62.4±12.3		比索洛尔 2.5~5 mg 每天1次	不使用β受体阻滞剂	4周	①②③④
张琮 ^[45] 2016	43	43	63.4±6.7	63.5±6.4	比索洛尔 8.25±1.74 mg 每天1次	不使用β受体阻滞剂	4周	①
甄宇治等 ^[52] 2016	26	26	63.8±3.3	62.9±4.2	比索洛尔 5~10 mg 每天1次	不使用β受体阻滞剂	1月	①②③④
甄宇治 ^[49] 2016	40	40	69.21±7.49	68.26±11.3	比索洛尔 10 mg 每天1次	不使用β受体阻滞剂	1月	①④
桑更生等 ^[30] 2002	24	28	46.72	50.74	比索洛尔 5 mg 每天1次	不使用β受体阻滞剂	6月	①④
马丹 ^[27] 2011	46	46	68.3		比索洛尔 10 mg 每天1次	不使用β受体阻滞剂	6月	①④
李晓杰等 ^[20] 2009	40	40	69.4±5.4		卡维地洛 25 mg 每天2次	不使用β受体阻滞剂	3月	②③④
郑雁等 ^[53] 2009	34	42	76.12±6.46	73.74±6.21	卡维地洛 25 mg 每天2次	不使用β受体阻滞剂	3月	①④
张海涛等 ^[46] 2014	64	62	67.9±4.9	68.8±5.8	卡维地洛 25 mg 每天2次	比索洛尔 10 mg 每天1次	6月	③
刘锐棠 ^[25] 2012	43	43	64.5±5.6	63.9±6.4	卡维地洛 25 mg 每天2次	美托洛尔 50 mg 每天2次	6月	④
徐涛 ^[40] 2014	59	59	63.2±5.7	62.6±5.3	卡维地洛 25 mg 每天2次	美托洛尔 50 mg 每天2次	6月	①④
钱彩玲等 ^[29] 2010	40	38	70.2±7.91	69.62±7.9	卡维地洛 40 mg 每天1次	不使用β受体阻滞剂	6月	①③④
杨宇等 ^[42] 2012	42	42	73.25±6.37	71.52±6.18	卡维地洛 25 mg 每天2次	不使用β受体阻滞剂	3月	①④
叶炳华等 ^[43] 2005	27	26	54.82±13.61	53.77±12.79	卡维地洛 40 mg 每天1次	不使用β受体阻滞剂	6月	①④
郝德靖等 ^[14] 2003	80	60	66±8	67±9	阿替洛尔 12.5~25 mg 每天2次	不使用β受体阻滞剂	4周	①②③④
刘小珍等 ^[26] 2011	39	39	45.7	44.7	美托洛尔 95 mg 每天1次	不使用β受体阻滞剂	6月	②③④
孙琳琳 ^[32] 2016	40	40	45~70		美托洛尔 47.5 mg 每天1次	不使用β受体阻滞剂	6月	②③④
李笑竺等 ^[21] 2015	30	30	50±2.3	49±2.1	美托洛尔 37.5 mg 每天2次	不使用β受体阻滞剂	8周	②③④
史永艳等 ^[31] 2015	31	30	47±8	45±8	阿罗洛尔 15 mg 每天2次	美托洛尔 50 mg 每天2次	3月	②③④
Nodari et al ^[9] 2013	13	13	62±13	65±9	奈必洛尔 5 mg 每天1次	阿替洛尔 100 mg 每天1次	6月	②③④
Kamp et al ^[8] 2003	12	13	48±9	50±8	奈必洛尔 5 mg 每天1次	阿替洛尔 100 mg 每天1次	2周	②③④
Bergstrm et al ^[5] 2004	47	50	48~84	48~81	卡维地洛 25 mg 每天2次	不使用β受体阻滞剂	3周	①④
肖国辉等 ^[38] 2013	48	35	63.81±11.05		美托洛尔 25 mg 每天3次 比索洛尔 5 mg 每天2次	不使用β受体阻滞剂	1月	④
谢赟等 ^[39] 2012	69	64	74.9±5.1	74.6±5.0	美托洛尔 190 mg 每天1次	不使用β受体阻滞剂	12月	②
Conraads et al ^[6] 2012	42	51	66.5±9.8	65.3±11.3	奈比洛尔 5 mg 每天1次	不使用β受体阻滞剂	6月	②③
Ghio et al ^[7] 2006	27	34	75±4.4	75.5±3.9	奈必洛尔 10 mg 每天1次	不使用β受体阻滞剂	12月	④
刘刚等 ^[24] 2004	42	41	68.8±10.1	69.6±11.3	比索洛尔 10 mg 每天1次	不使用β受体阻滞剂	6月	①④
高彦等 ^[11] 2013	40	40	52.6±8.1		美托洛尔 95 mg 每天1次	不使用β受体阻滞剂	3月	①②③④
唐桂红 ^[34] 2015	40	40	52.34±8.59	53.28±9.07	美托洛尔 95 mg 每天1次	不使用β受体阻滞剂	3月	①②③
孙卫东 ^[33] 2015	54	54	69.7±3.5	69.1±3.4	美托洛尔 95 mg 每天1次	不使用β受体阻滞剂	6月	①②③④
李蹇等 ^[17] 2017	37	37	62.5±9.8	64.6±10.3	美托洛尔 95 mg 每天1次	不使用β受体阻滞剂	6月	①②③④
李伟东 ^[19] 2015	20	18	68.43±7.42	69.2±7.55	美托洛尔 95 mg 每天1次	不使用β受体阻滞剂	6月	①②③④
张慧丽 ^[47] 2015	38	31	53.4±7.6	54.1±7.9	美托洛尔 95 mg 每天1次	不使用β受体阻滞剂	1月	①②③④
魏建国等 ^[36] 2005	36	36	35~76		比索洛尔 5 mg 每天1次	不使用β受体阻滞剂	6月	①④

注: ①有效率, ②心率变化, ③血压变化, ④E/A 比值。

Note: ①efficacy, ②heart rate, ③blood pressure, ④E/A ratio.

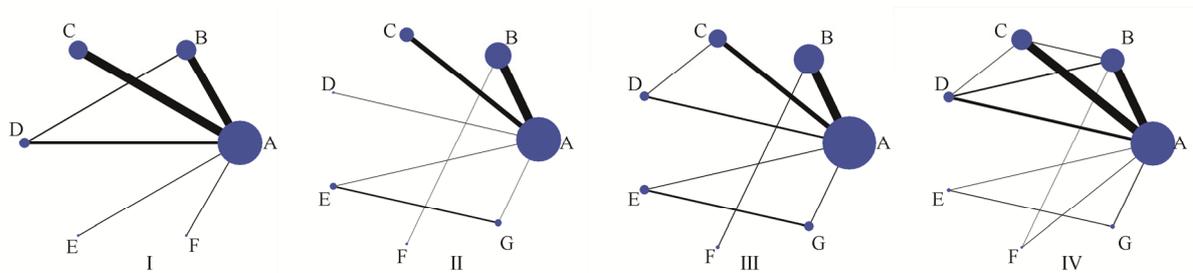


图3 有效率(I)、心率(II)、血压(III)、E/A 比值(IV)干预措施的关系图

A-不使用β受体阻滞剂; B-美托洛尔; C-比索洛尔; D-卡维地洛; E-阿替洛尔; F-阿罗洛尔; G-奈必洛尔。

Fig. 3 Network of eligible comparisons for Efficacy, heart rate, blood pressure, E/A ratio

A-not use beta blockers; B-Metoprolol; C-Bisoprolol; D-Carvedilol; E-Atenolol; F-Arotinolol; G-Nebivolol.

表3 有效率、心率、E/A 比值和血压的 OR/MD(95%CI)

Tab. 3 Efficacy, heart rate, E/A ratio, and blood pressure OR/MD (95%CI)

比较项目	有效率	心率	收缩压	舒张压	E/A 比值
与未使用β受体阻滞剂相比					
美托洛尔	3.9(2.4, 6.4)	-16(-20.0, -13.0)	-16.0(-19.0, -13.0)	-8.0(-9.4, -6.6)	0.32(0.20, 0.44)
比索洛尔	4.8(3.1, 7.5)	-18(-23.0, -13.0)	-3.2(-7.1, 0.46)	-1.9(-3.8, -0.26)	0.34(0.22, 0.45)
卡维地洛	5.7(3.1, 11)	-16(-25.0, -7.0)	-9.3(-14, -4.8)	-6.4(-9.0, -4.0)	0.33(0.17, 0.49)
阿替洛尔	3.6(1.4, 9.8)	-16(-23.0, -8.2)	-5.1(-12.0, 1.8)	0.89(-2.4, 4.2)	0.14(-0.23, 0.49)
阿罗洛尔	5.4(1.2, 35.0)	-16(-26.0, -6.2)	-20(-29.0, -12.0)	-12.0(-17.0, -6.4)	0.26(-0.05, 0.58)
奈必洛尔	-	-11(-18.0, -3.6)	-4.9(-12.0, 2.5)	0.16(-3.5, 3.9)	0.11(-0.28, 0.49)
与美托洛尔相比					
比索洛尔	1.2(.64,2.4)	-1.9(-7.7, 4.3)	13.0(8.3, 18.0)	6.1(3.7, 8.2)	0.02(-0.14,0.18)
卡维地洛	1.5(0.74,2.8)	0.19(-9.6, 9.9)	6.7(1.2, 12.0)	1.6(-1.4, 4.4)	0.01(-0.18, 0.2)
阿替洛尔	0.93(0.32,2.8)	0.57(-7.3, 8.9)	11.0(4.0, 19.0)	8.9(5.3, 12.0)	-0.18(-0.57, 0.19)
阿罗洛尔	1.3(0.27,9.9)	0.0(-9.2, 9.3)	-4.0(-12.0, 4.1)	-4(-9.3, 1.4)	-0.05(-0.37, 0.26)
奈必洛尔	-	5.1(-3.1, 13.0)	11.0(3.2, 19.0)	8.1(4.2, 12.0)	-0.21(-0.62,0.19)
与比索洛尔相比					
卡维地洛	1.2(0.55,2.5)	2.1(-8.4, 12.0)	-6.2(-12.0, -0.86)	-4.5(-7.2, -1.8)	-0.01(-0.19, 0.18)
阿替洛尔	0.75(0.26,2.1)	2.5(-6.2, 11.0)	-1.9(-9.3, 6.1)	2.8(-0.83, 6.6)	-0.2(-0.58, 0.17)
阿罗洛尔	1.1(0.22,7.4)	1.9(-9.3, 13.0)	-17.0(-26.0, -7.6)	-10.0(-16.0, -4.2)	-0.01(-0.41,0.26)
奈必洛尔	-	7.0(-2.0, 16.0)	-1.7(-10.0, 6.6)	2.0(-1.9, 6.2)	-0.23(-0.63, 0.17)
与卡维地洛相比					
阿替洛尔	0.62(0.2,2.0)	0.39(-11.0,12.0)	4.3(-3.6, 13.0)	7.3(3.2, 12.0)	-0.19(-0.59, 0.2)
阿罗洛尔	0.92(0.17,6.8)	-0.19(-14.0, 13.0)	-11.0(-20, -0.97)	-5.5(-12.0, 0.57)	-0.07(-0.42, 0.29)
奈必洛尔	-	5.0(-6.7, 17.0)	4.5(-4.4, 13.0)	6.6(2.2, 1.1)	-0.22(-0.64, 0.19)
与阿替洛尔相比					
阿罗洛尔	1.5(0.23, 13.0)	1.5(-12, 15.0)	-15.0(-26.0, -4.5)	-13.0(-19.0, -6.5)	0.13(-0.35, 0.61)
奈必洛尔	-	4.6(-2.2, 11.0)	0.14(-8.0, 7.9)	-0.73(-4.5, 3.1)	-0.02(-0.33, 0.28)
与阿罗洛尔相比					
奈必洛尔	-	5.2(-7.3, 18.0)	15.0(3.9, 26.0)	12.0(5.4, 19.0)	-0.15(-0.66, 0.34)

表4 有效率、心率、E/A 比值和血压的累积曲线下面积

Tab. 4 Surface under the cumulative ranking of efficacy, heart rate, E/A ratio and blood pressure %

比较项目	有效率	心率	收缩压	舒张压	E/A 比值
未使用β受体阻滞剂	0.6	0.1	2.9	21.1	9.1
美托洛尔	46.8	57.1	85.7	82.2	69.5
比索洛尔	63.0	57.4	26.4	46.4	73.4
卡维地洛	77.2	71.2	62.1	69.2	75.8
阿替洛尔	48.5	71.5	38.4	11.5	34.4
阿罗洛尔	63.9	57.0	97.3	98.5	57.2
奈必洛尔	NA	35.7	37.0	21.0	30.5

在降低舒张压方面, 美托洛尔、卡维地洛和阿罗洛尔效果优于不使用β受体阻滞剂($P<0.05$)。美托洛尔、卡维地洛和阿罗洛尔的降舒张压效果优于比索洛尔、阿替洛尔和奈必洛尔($P<0.05$)。SUCAR对干预措施的排序提示阿罗洛尔对舒张压的治疗效果最好, 美托洛尔的治疗效果与其差别不大, 在降低舒张压方面优于卡维地洛。

2.3.4 E/A 比值 共纳入 41 个研究, 包含 3 376 例患者^[5, 7-14, 16-33, 36-38, 40-44, 47, 49, 50, 52-54]。一致性差异无统计学意义, 在与未使用β受体阻滞剂之间

的比较提示研究之间存在异质性,采用随机效应模型分析,meta分析结果显示,美托洛尔、比索洛尔和卡维地洛改善 E/A 比值的效应优于不用 β 受体阻滞剂($P<0.05$),但是各个 β 受体阻滞剂之间的比较没有统计学差异。SUCAR 对干预措施的排序显示卡维地洛的效果最好,比索洛尔略低于卡维地洛,美托洛尔略低于比索洛尔。

3 讨论

本研究对目前治疗 HFpEF 常用的 β 受体阻滞剂进行了全面评价,共纳入 50 个随机对照试验,共 4 089 例患者,包含了 6 种 β 受体阻滞剂。主要观察结果:①治疗 HFpEF 的有效率;②血压变化;③心率变化;④E/A 比值。

2001 年,发表在新英格兰杂志的 1 项较小规模的研究中,Gandhi 等^[55]发现高血压急性肺水肿的患者和心衰患者在急性期的射血分数相同,这一结果提示有可能心衰患者具有心衰的症状体征,但是其射血分数是正常的。Vasan 等^[56]在研究中发现 HFpEF 的近期和远期死亡率与 HFrfEF 接近,是危害人类健康的重大疾病。

高血压是影响心衰的危险因素,与血压正常的人群相比,高血压人群发生心衰的风险更高^[57]。心衰的发生率与高血压的程度和病程持续时间相关。而长期控制血压可以将心衰的发病风险降低一半左右^[58]。美国心脏协会/美国心脏病学会指南建议严格控制血压^[59]。

心率过快也是很强的心血管病预测因子,过快的心率可能会导致血管内皮功能紊乱,造成动脉硬化^[60]。1 项近 700 例患者的心率影响死亡的研究中显示:心率为每分钟 60~70 次的患者死亡率为 18%,心率大于每分钟 90 次者为 35%,而心率小于每分钟 60 次者仅为 10%^[61]。Parakh 的研究也表明单纯降低心率后可降低冠心病心血管事件的发生率^[62]。

目前美国心脏协会/美国心脏病学会指南推荐的对 β 受体阻滞剂为卡维地洛、比索洛尔和美托洛尔^[59]。对于 β 受体阻滞剂治疗 HFpEF 的评价仍然存在争议,OPTIMIZE-HF 实验^[63]、SENIORS 试验^[64]和 J-DHF 研究^[65]没有发现使用 β 受体阻滞剂可降低 HFpEF 患者的全因死亡率。可能的原因是 HFpEF 通常有高血压基础疾病,但是 β 受体阻滞剂对降低高血压的作用较弱,高血压患者的结

局没有改善^[66]。但是 Chirag Bavishi 的一项临床荟萃分析显示 β 受体阻滞剂对降低死亡率是有益的^[67]。反观国内,对这方面的研究相对较少。这也为今后的研究提供了方向。

卡维地洛是 α_1 和非选择性 β 受体阻滞剂,无内在拟交感活性。该药阻滞突触后膜 α_1 受体,从而扩张血管、降低外周血管阻力;阻滞 β 受体,抑制肾脏分泌肾素,阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统,产生降压作用。卡维地洛降压迅速,可长时间维持降压作用,对左室射血分数、心功能、肾功能、肾血流灌注、外周血流量、血浆电解质和血脂水平没有影响,不影响心率或使其稍微减慢,极少产生水钠潴留。在本研究中,卡维地洛能提高治疗 HFpEF 的有效率,改善 E/A 比值,在改善心率和降低血压方面也有一定的优势。因此,鉴于卡维地洛疗效较好,卡维地洛可能会是具有良好应用前景的药物。

本篇 meta 分析与以往的 meta 分析不同:①纳入的患者均为 HFpEF 患者,其射血分数均 $>45\%$;②既往的 meta 分析研究的多为 1 种 β 受体阻滞剂,难以比较不同 β 受体阻滞剂之间的治疗效果;③国外文献中有比较 β 受体阻滞剂治疗心衰的网络 meta 分析,但是对射血分数保留型心衰没有涉及。

本研究仍存在局限性:①纳入研究的患者多数 <75 岁,对于高龄的患者需要实验补充;②部分研究的样本量较少,会影响比较的结果;③多数实验未能描述随机化方法,盲法的使用率偏低;④目前评价射血分数保留型心衰较为准确的检查方法是组织多普勒检查,观察指标为 E/E' 比值,但是由于组织多普勒检查需要经过专门的培训,加之我国的医疗资源分配不均,目前国内多数的研究仍然采用的是 E/A 比值;⑤由于随访时间不同,在本研究中存在异质性。因此纳入研究的质量水平总体上不高,可能会影响结局效果的准确性。未来仍然需要更多的相关的临床研究,遵循随机对照实验的报告标准,准确描述实验的设计和实施过程。

综上,本篇网络 meta 分析,比较了不同种类 β 受体阻滞剂治疗 HFpEF 患者的治疗效果,并进行了等级概率的排序,结果提示,卡维地洛可能会是未来具有良好应用前景的药物,应开展高质量、大样本的随机对照试验进一步验证的疗效。

REFERENCES

- [1] OWAN T E, HODGE D O, HERGES R M, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction [J]. *New Eng J Med*, 2006, 355(3): 251-259.
- [2] DICKSTEIN K, COHEN-SOLAL A, FILIPPATOS G, et al. ESC Guidelines for the Diagnosis And Treatment of Acute And Chronic Heart Failure 2008: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) [J]. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 2008, 61(12): 1329.
- [3] HIGGINS J P T, GREEN S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0* [K/OL]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available at: <http://www.handbook.cochrane.org/>.
- [4] SALANTI G, ADES A E, IOANNIDIS J P. Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis: an overview and tutorial [J]. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(2): 163-171.
- [5] BERGSTROM A, ANDERSSON B, EDNER M, et al. Effect of carvedilol on diastolic function in patients with diastolic heart failure and preserved systolic function. Results of the Swedish Doppler-echocardiographic study (SWEDIC) [J]. *Eur J Heart Fail*, 2004, 6(4): 453-461.
- [6] CONRAADS V M, METRA M, KAMP O, et al. Effects of the long-term administration of nebivolol on the clinical symptoms, exercise capacity, and left ventricular function of patients with diastolic dysfunction: results of the ELANDD study [J]. *Eur J Heart Fail*, 2012, 14(2): 219-225.
- [7] GHIO S, MAGRINI G, SERIO A, et al. Effects of nebivolol in elderly heart failure patients with or without systolic left ventricular dysfunction: results of the SENIORS echocardiographic substudy [J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(5): 562-568.
- [8] KAMP O, SIESWERDA G T, VISSER C A. Comparison of effects on systolic and diastolic left ventricular function of nebivolol versus atenolol in patients with uncomplicated essential hypertension [J]. *Am J Cardiol*, 2003, 92(3): 344-348.
- [9] NODARI S, METRA M, DEI CAS L. Beta-blocker treatment of patients with diastolic heart failure and arterial hypertension. A prospective, randomized, comparison of the long-term effects of atenolol vs. nebivolol [J]. *Eur J Heart Fail*, 2003, 5(5): 621-627.
- [10] 付红钢. 倍他乐克片联合贝拉普利治疗左室射血分数正常心力衰竭的临床观察[J]. *中外医学研究*, 2016, 14(30): 16-17.
- [11] 高彦, 潘娅萍, 吕云. 美托洛尔缓释片治疗原发性高血压并舒张性心力衰竭的疗效观察[J]. *中外医疗*, 2013, 32(22): 101+3.
- [12] 郜黎伟. 倍他乐克治疗舒张性心力衰竭的疗效观察[J]. *中国交通医学杂志*, 2004, 18(1): 25-26.
- [13] 耿文学. 比索洛尔对老年高血压患者舒张功能的影响[J]. *河北医药*, 2010, 32(1): 35-36.
- [14] 郝德靖, 罗莉, 何鹏, 等. 络活喜与阿替洛尔联合治疗舒张功能不全性心力衰竭[J]. *中国厂矿医学*, 2003, 16(5): 20-21.
- [15] 蒋永丰, 刘小红, 龙晓彬, 等. 贝那普利联合美托洛尔治疗左室射血分数正常心力衰竭的临床疗效[J]. *临床合理用药杂志*, 2015(36): 41-42.
- [16] 李飞, 袁勇, 董剑廷, 等. 比索洛尔对高血压合并舒张性心力衰竭患者左心室舒张功能的影响[J]. *中华高血压杂志*, 2012, 20(12): 1178-1180.
- [17] 李骞, 叶伟祥. 美托洛尔缓释片治疗原发性高血压合并射血分数保留型心力衰竭的疗效观察[J]. *中国校医*, 2017, 31(9): 684-685.
- [18] LI J W, LI H Y, LI G X, et al. Clinical efficacy of arotinolol in treating elderly diastolic heart failure and the impact on cardiac function of patients [J]. *Chin J Clin Ration Drug Use*, 2017(24): 3-5.
- [19] LI W D. Study on clinical treatment of primary hypertension complicated with diastolic heart failure [J]. *China Health Standard Manage(中国卫生标准管理)*, 2015(11): 181-182.
- [20] 李晓杰, 梁明, 陈国俊. 卡维地洛对老年慢性舒张性心力衰竭的影响[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2009, 11(9): 734-735.
- [21] LI X Z, SONG S M. Effect of metoprolol to patients diastolic heart failure cardiac function [J]. *Guid China Med(中国医药指南)*, 2016(4): 27.
- [22] 李阳, 王晓强, 刘亚宁. 倍他乐克片联合贝拉普利治疗左室射血分数正常心力衰竭的临床观察[J]. *社区医学杂志*, 2016, 14(2): 64-66.
- [23] 李咏梅, 牛敬宪. 2型糖尿病伴左室舒张功能不全患者使用比索洛尔后 B 型尿钠肽(BNP)与左室舒张功能的变化分析[J]. *中国保健营养*, 2016, 26(17): 403-404.
- [24] LIU G, XIA Y, LU G S, et al. The efficacy of Bisoprolol on the diastolic heart failure in the elderly hypertensive patients [J]. *Chin J Cardiol(中华心血管病杂志)*, 2004, 32(z2): 293-295.
- [25] LIU R T. The curative effect of carvedilol compared with metoprolol on acute diastolic heart failure [J]. *Pract J Cardiac Cerebral Pneumal Vascul Dis(实用心脑血管病杂志)*, 2012, 20(3): 441-442.
- [26] 刘小珍, 杨友星. 美托洛尔缓释片治疗原发性高血压并舒张性心力衰竭的疗效观察[J]. *当代医学*, 2011, 17(6): 140-141.
- [27] 马丹. 福辛普利与比索洛尔联合治疗舒张性心力衰竭的疗效观察 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2011, 20(17): 2140-2141.
- [28] NI J H. Study of Bisoprolol in treatment of hypertension intervention of left ventricular remodeling in chronic heart failure [J]. *Medical Innovation of China(中国医学创新)*, 2013(16): 30-31.
- [29] 钱彩珍, 顾国清. 卡维地洛治疗老年射血分数正常的心力衰竭疗效观察[J]. *浙江医学*, 2010, 32(6): 872-874.
- [30] SANG G S, SUN B L, FENG Y X, et al. Clinical evaluation of bisoprolol for treatment of diastolic heart failure [J]. *J Bengbu Med Coll(蚌埠医学院学报)*, 2002, 27(6): 496-498.
- [31] SHI Y Y, LIU L, DAI W B. Curative effects of arotinolol treatment for middle aged hypertensive with diastolic heart failure [J]. *J Pract Med Tech(实用医技杂志)*, 2015(2): 117-119.
- [32] 孙琳琳. 美托洛尔缓释片治疗原发性高血压并舒张性心力衰竭的临床效果分析[J]. *当代医学*, 2016, 22(24): 153-154.
- [33] 孙卫东. 美托洛尔缓释片治疗原发性高血压并舒张性心力衰竭的临床效果分析[J]. *中国农村卫生*, 2015(20): 24-25.
- [34] 唐桂红. 美托洛尔缓释片治疗原发性高血压并舒张性心力衰竭的临床疗效[J]. *中国现代药物应用*, 2015, 9(20): 113-114.
- [35] 王为凤. 倍他乐克治疗舒张性心力衰竭 22 例疗效分析[J]. *吉林医学*, 2011, 32(30): 6376.

- [36] 魏建国, 杨巧芳, 吴虹. 比索洛尔治疗舒张性心力衰竭[J]. 医药论坛杂志, 2005, 26(16): 59.
- [37] 吴礼泓, 陈友良, 梅凤莲, 刘春燕. 比索洛尔和培哚普利联合治疗舒张功能不全的疗效观察[J]. 兵团医学, 2012(1): 33-34.
- [38] 肖国辉, 梁荷华. 比索洛尔对高血压合并糖尿病患者左室舒张功能的影响[J]. 江西医药, 2013, 48(4): 346-347.
- [39] XIE Y, JIANG J f. Metoprolol extended-release tablets in treatment of heart failure with preserved ejection fraction [J]. J Tongji Univ(Med Sci), 2012, 33(4): 78-82.
- [40] 徐涛. 卡维地洛在舒张性心力衰竭患者中的应用[J]. 山东医药, 2014(25): 75-76.
- [41] YANG Y H, HUANG Q N, YE J F, et al. Influence of Bisoprolol on brain natriuretic peptide and left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes and left ventricular diastolic dysfunction [J]. Chin Gen Pract(中国全科医学), 2013, 16(31): 3683-3685.
- [42] YANG Y, FENG D H, WANG J X, et al. Therapeutic effect of Carvedilol on diastolic heart failure of elder patients [J]. China Mod Med(中国当代医药), 2012, 19(18): 90-91.
- [43] YE B H, LI A Y, ZHU X Y. Carvedilol on the management of diastolic heart failure [J]. Chin J Cardiovasc Rev(中国心血管病研究杂志), 2005, 3(11): 43-45.
- [44] 于力, 汤月霞, 王崇屹. 氨氯地平和美托洛尔联合治疗舒张功能不全性心力衰竭[J]. 心脏杂志, 2002, 14(2): 177.
- [45] 张琮. 比索洛尔联合常规综合治疗对左心室射血分数保留的心力衰竭患者心功能及神经内分泌因子的影响[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(12): 2900-2902.
- [46] ZHANG H T, SHAO H, ZHAO Y J, et al. Efficiency comparison between carvedilol and bisoprolol in senile patients with chronic diastolic heart failure [J]. Clin Focus(临床荟萃), 2014, 29(2): 171-174.
- [47] ZHANG H L. Clinical study on treatment of primary hypertention combine with diastolic heart failure [J]. China Health Standard Manage(中国卫生标准管理), 2015(13): 102-103.
- [48] 张青青, 李欣. β 受体阻滞剂治疗射血分数保留心衰的临床效果[J]. 安徽卫生职业技术学院学报, 2016, 15(5): 52-53.
- [49] ZHEN Y Z. Clinical trial of bisoprolol combined with trimetazidine in the treatment of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction [J]. Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志), 2016, 32(19): 1735-1737, 1741.
- [50] ZHEN Y Z, DENG Y D, DUAN L N, et al. The effects of bisoprolol on chromaffin grain protein A and cardiac function of heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction [J]. Chin J Evid Based Cardiovasc Med(中国循证心血管医学杂志), 2016, 8(8): 919-921.
- [51] ZHEN Y Z, DENG Y D, LI L Z, et al. Effects of bisoprolol on neuroendocrine hormones in patients with heart failure with preserved left ventricular ejection fraction [J]. Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志), 2015, 31(15): 1471-1474.
- [52] ZHEN Y Z, DUAN L N, LIU C, et al. Curative observation of bisoprolol in heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction [J]. Chin J Evid Based Cardiovasc Med(中国循证心血管医学杂志), 2016, 8(4): 442-444, 447.
- [53] ZHENG Y, MENG L, DONG J S, et al. Effect of carvedilol on heart function and glucolipometabolic in elder patients with diastolic heart failure [J]. J Jilin Univ(Med Ed)(吉林大学学报: 医学版), 2009, 35(6): 1111-1114.
- [54] ZHU H Z, CHEN J J, PAN Q M. Effects of bisoprolol on vascular endothelial function and left ventricular diastolic function in hypertension complicated with diastolic heart failure [J]. China Pharm(中国药业), 2015(11): 38-39, 40.
- [55] GANDHI S K, POWERS J C, NOMEIR A M, et al. The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension [J]. New Engl J Med, 2001, 344(1): 17-22.
- [56] LAM C S, DONAL E, KRAIGHER-KRAINER E, et al. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction [J]. Eur J Heart Fail, 2011, 13(1): 18-28.
- [57] LEVY D, LARSON M G, VASAN R S, et al. The progression from hypertension to congestive heart failure [J]. Jama, 1996, 275(20): 1557-1562.
- [58] BAKER D W. Prevention of heart failure [J]. J Card Fail, 2002, 8(5): 333-346.
- [59] KOBAYASHI M, MACHIDA N, TANAKA R, et al. Effects of beta-blocker on left ventricular remodeling in rats with volume overload cardiac failure [J]. J Vet Med Sci, 2008, 70(11): 1231-1237.
- [60] PFISTER R, ERDMANN E, SCHNEIDER C A. Association and prognostic impact of heart rate and micro- albuminuria in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: results from the PROactive trial [J]. J Atheroscler Thromb, 2011, 18(1): 65-71.
- [61] KAPOOR J R, HEIDENREICH P A. Heart rate predicts mortality in patients with heart failure and preserved systolic function [J]. J Card Fail, 2010, 16(10): 806-811.
- [62] PARAKH N, BHARGAVA B. Rate control with ivabradine: angina pectoris and beyond [J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2011, 11(1): 1-12.
- [63] HERNANDEZ A F, HAMMILL B G, O'CONNOR C M, et al. Clinical effectiveness of beta-blockers in heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF(Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure) Registry [J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 53(2): 184-192.
- [64] FLATHER M D, SHIBATA M C, COATS A J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure(SENIORS) [J]. Eur Heart J, 2005, 26(3): 215-225.
- [65] HORI M, KITABATAKE A, TSUTSUI H, et al. Rationale and design of a randomized trial to assess the effects of beta-blocker in diastolic heart failure; Japanese Diastolic Heart Failure Study(J-DHF) [J]. J Card Fail, 2005, 11(7): 542-547.
- [66] WIYSONGE C S, BRADLEY H, MAYOSI B M, et al. Beta-blockers for hypertension [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017(1): CD002003.
- [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.

收稿日期: 2018-07-10

(本文责编: 曹粤锋)