

选择性β受体阻滞剂在慢性阻塞性肺疾病合并心血管疾病中的应用进展^Δ

万 秋*,宋双双,石安琪,唐莉歆[#](重庆市公共卫生医疗救治中心呼吸老年科,重庆 400030)

中图分类号 R563;R54;R972 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)13-1652-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.13.20

摘要 目的:为选择性β受体阻滞剂用于慢性阻塞性肺疾病(COPD)合并心血管疾病(CVD)的治疗提供参考。方法:对选择性β受体阻滞剂(例如美托洛尔、比索洛尔等)在COPD合并CVD患者中的应用研究进行综述。结果与结论:选择性β受体阻滞剂能降低COPD合并CVD患者的急性加重风险,改善患者肺功能的基线水平、降低患者心力衰竭发生率和病死率。同时,采用选择性β受体阻滞剂治疗COPD合并CVD患者在一定程度上是安全有效的,目前尚未发现严重的不良反应,可使患者临床获益。
关键词 选择性β受体阻滞剂;慢性阻塞性肺疾病;心血管疾病;应用进展

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease,COPD)是一种以持续气流受限和进行性发展为特征的呼吸系统疾病,是目前导致人类死亡的三大病因之一,给全世界带来严重的社会负担^[1]。据统计,我国40岁以上人群的COPD平均患病率为13.7%,已成为我国慢性疾病负担的主要原因之一^[2-3]。COPD是一种系统性炎症反应疾病,其全身氧化应激反应可导致多种合并症,而心血管疾病(cardiovascular disease,CVD)是其最常见、最重要的合并症,严重影响患者的预后;二者常同时存在,约有1/3的COPD患者死于CVD^[4-5]。

β受体阻滞剂是一类最常用的心血管药物,已被证明可降低CVD患者的病死率,同时也可降低COPD合并CVD患者的病死率^[6]。该类阻滞剂目前有三代,第一代为非选择性阻滞剂,包括β₁和β₂受体的阻滞剂,可通过阻滞β₁受体来降低心率和心肌的传导性和收缩力,也可以通过阻滞β₂受体导致患者个体平滑肌收缩、引发支气管痉挛,代表药物有普萘洛尔;第二代药物为心脏选择性β₁受体阻滞剂,低剂量时会阻滞β₁受体,但高剂量时也会阻滞β₂受体,代表药物有美托洛尔、比索洛尔等;第三代药物为非选择性β受体阻滞剂,可同时阻滞α、β受体,代表药物有卡维地洛、拉贝洛尔等^[7]。因β受体阻滞剂有减弱支气管扩张的作用,有诱发COPD患者症状加重的风险,导致医师在对COPD合并CVD患者治疗时使用β受

体阻滞剂有所顾忌。然而,β受体阻滞剂为CVD患者治疗的基石,可改善心室重塑及预后,近年越来越多的报道也推荐对COPD合并CVD患者使用β受体阻滞剂,尤其是选择性β受体阻滞剂,因其呼吸道不良反应较小而应用更广泛。基于此,本文就选择性β受体阻滞剂在COPD合并CVD患者中的应用进展作一综述,旨在为该类药物用于COPD合并CVD的临床治疗提供参考。

1 COPD与CVD

CVD是COPD患者最常见的合并症,可存在于任何阶段的COPD中,对患者预后产生严重影响^[8]。由于COPD患者常伴有全身炎症反应和氧化应激,易造成机体组织受损,导致CVD发生风险的增加;此外,COPD患者也常并发血管功能障碍、血小板功能改变、交感神经过度激活、蛋白酶/抗蛋白酶失衡、缺氧等^[9]。

COPD与CVD相互共存、相互影响。1项Meta分析研究显示,COPD患者发生CVD的概率是非COPD人群的2倍[比值比(OR)=2.46,95%置信区间(CI)为2.02~3.00, $P<0.0001$],COPD患者罹患缺血性心脏病、心力衰竭、心律失常的风险较非COPD人群可增加2~5倍;而CVD增加了COPD患者急性加重和死亡的风险^[10]。另有研究表明,COPD是CVD全因死亡率的危险因素[风险比(HR)=1.34,95%CI为1.06~1.70, $P<0.05$],并推测第1秒用力呼气量(FEV₁)每下降10%,CVD患者病死率增加28%;同时,CVD是COPD加重的危险因素,合并CVD的COPD患者生活质量下降、住院时间延长、住院率和病死率升高^[11]。因此,《慢性阻塞性肺病全球倡议(GOLD)指南》中特别强调对COPD合并CVD患者治疗的重要性,这直接影响患者的预后和生存率^[12]。

Δ 基金项目:重庆市社会民生科技创新专项(No.cstc2016shmszx-130037)
* 住院医师,硕士。研究方向:慢性阻塞性肺疾病的诊疗。电话:023-65535913。E-mail:1138089234@qq.com
通信作者:主任医师。研究方向:慢性阻塞性肺疾病的诊疗。电话:023-65535913。E-mail:791085775@qq.com

2 选择性 β 受体阻滞剂对 COPD 合并 CVD 患者的影响

2.1 选择性 β 受体阻滞剂对患者肺功能影响

2018 年的 1 项加拿大、德国、新西兰、英国等多中心队列研究纳入 5 162 例中重度 COPD 合并 CVD 患者,研究其接受长效支气管扩张剂(噻托溴铵、洛地特罗)治疗 1 年后的肺功能变化情况^[13]。该研究中患者被随机分配接受治疗,其中 557 例患者接受了心脏选择性 β 受体阻滞剂治疗(未说明具体药物),结果显示,使用了选择性 β 受体阻滞剂患者的 FEV₁(1.470 L)高于未使用患者的 FEV₁(1.362 L);在接受选择性 β 阻滞剂治疗的患者中,虽然其圣乔治呼吸问卷(SGRQ)评分与未接受 β 受体阻滞剂治疗的患者相比无显著差异,但其肺功能基线水平却有所改善。该研究还认为,选择性 β 受体阻滞剂未加重中重度 COPD 合并 CVD 患者的总体呼吸状态、肺功能,甚至患者表现为肺功能改善。同样,在 Dransfield 等^[14]开展的纳入了 532 例 COPD 合并 CVD 患者的随机对照试验研究中,观察组使用选择性 β 受体阻滞剂(美托洛尔),开始剂量为每日口服 50 mg,42 天后根据患者心率、收缩压、FEV₁的变化以及可能的不良反应调整剂量,最终每日剂量为 25、50 或 100 mg;与未使用 β 受体阻滞剂的对照组患者比较,观察组患者的 FEV₁、SGRQ 评分差异均无统计学意义($P>0.05$)。

最新 1 项有关选择性 β 受体阻滞剂治疗 COPD 合并 CVD 患者的 Meta 分析对 2019 年 10 月前发表的所有相关文献进行了综合性回顾分析,在提取样本量、研究人群年龄特征、研究设计、干预措施等数据后,使用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)对文献进行了质量评估^[15]。该研究最终纳入文献 34 篇,共计样本量 1 415 791 例,其中试验组患者 352 626 例、对照组患者 1 062 634 例(纳入文献中有 1 篇未提供试验组和对照组例数)。结果显示,选择性 β 受体阻滞剂对 COPD 合并 CVD 患者的肺功能无明显影响,治疗前后患者的 FEV₁的变化量与对照组变化量的差值合并值加权均数差(WMD)=0.97,95% CI 为 0.10~1.84,差异有统计学意义($Z=2.18, P=0.029$);使用选择性 β 受体阻滞剂治疗前后,患者的 FEV₁/FVC 变化量与对照组变化量的差值合并值 WMD=-0.14,95% CI 为 -1.47~1.18,差异无统计学意义($Z=0.21, P=0.833$),表明选择性 β 受体阻滞剂对 COPD 合并 CVD 患者的肺功能无不良影响。Rabe 等^[16]也进行了大量文献的整合研究,结果显示,单剂量和长期使用选择性 β 受体阻滞剂不会显著影响 COPD 合并 CVD 患者的 FEV₁和

呼吸症状。综上所述,选择性 β 受体阻滞剂对 COPD 合并 CVD 患者的肺功能、呼吸症状等方面无显著影响。

2.2 选择性 β 受体阻滞剂对患者 COPD 急性加重的影响

Nielsen 等^[17]的研究发现,连续使用选择性和非选择性 β 受体阻滞剂治疗 6 个月以上的 COPD 合并 CVD 患者,其住院风险显著低于使用其他 CVD 治疗药物的患者(HR=0.80,95% CI 为 0.79~0.82, $P<0.05$)。1 项临床研究观察了 1 872 例 COPD 合并 CVD 患者,与未使用 β 受体阻滞剂的患者比较,使用选择性 β 受体阻滞剂的患者病死率显著降低(HR=0.67,95% CI 为 0.47~0.96, $P=0.028$),其急性加重的住院率差异无统计学意义(HR=1.15,95% CI 为 0.73~1.83, $P=0.549$)^[18]。Bhatt 等^[19]的队列研究共纳入 3 464 例 COPD 患者,平均随访 2.1 年,结果显示,使用选择性 β 受体阻滞剂后显著降低了患者的总发病率[相对危险度(RR)=0.73,95% CI 为 0.60~0.90, $P=0.003$]和急性加重率(RR=0.67,95% CI 为 0.48~0.93, $P=0.016$),表明使用选择性 β 受体阻滞剂可显著降低患者呼吸系统事件的总发生率。同样,Zvizdic 等^[20]研究发现,选择性 β 受体阻滞剂可减少 COPD 患者口服糖皮质激素的使用量,减轻其临床症状,降低 COPD 急性加重发生率和严重程度;在 COPD 合并 CVD 时,使用选择性 β 受体阻滞剂进行治疗是较好的选择。1 项荟萃分析研究显示,COPD 合并 CVD 患者使用选择性 β 受体阻滞剂治疗后,其总病死率和急性加重率的 HR 分别为 0.72 和 0.63,表明该类药物可显著降低 COPD 合并 CVD 患者的总病死率和急性加重的风险^[21]。Macnee^[22]的研究也认为,COPD 合并 CVD 患者使用选择性 β 受体阻滞剂比未使用者的病死率降低了 28%,且其急性加重风险也下降了 38%。

2.3 选择性 β 受体阻滞剂对患者心功能的影响

西班牙的 1 项研究发现,使用选择性 β 受体阻滞剂治疗 COPD 合并 CVD 患者可更好地控制其症状,表明该类阻滞剂可能是保护心功能的有效因素^[23]。研究表明,选择性 β 受体阻滞剂为肾上腺素受体阻滞剂,可通过抑制交感神经活性,阻滞 β 肾上腺素受体抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统,使 COPD 合并 CVD 患者的心率减慢、心输出量降低、血压下降、外周血管阻力降低、心肌耗氧量降低、舒张期灌注时间延长、心肌灌注增多,从而达到降压、缓解心绞痛和提高运动耐受量的治疗作用,表明在该类患者中使用选择性 β 受体阻滞剂可降低 COPD 的恶化风险并改善其预后^[23-24]。

《慢性阻塞性肺病全球倡议(GOLD)指南》指出,CVD患者不能因为合并COPD而不选择 β 受体阻滞剂进行治疗^[12]。心脏选择性 β 受体阻滞剂对 β_1 受体的亲和力超过对 β_2 受体亲和力的20倍以上,因此其诱发支气管痉挛的作用很弱;同时,越来越多的研究证明了 β 受体阻滞剂用于治疗COPD的安全性,特别是心脏选择性 β 受体阻滞剂治疗COPD合并CVD患者在一定程度上是安全有效的。日本研究者进行了1项回顾性临床研究,观察了132例COPD合并急性心力衰竭的患者,其中使用比索洛尔、卡维地洛治疗的患者分别为34例、52例,未使用 β 受体阻滞剂治疗的患者有46例,平均随访33.9个月^[25]。结果显示,使用 β 受体阻滞剂进行治疗与患者病死率呈显著负相关($HR=0.41$,95%CI为0.17~0.99, $P=0.047$),而未使用 β 受体阻滞剂治疗的患者的病死率更高($P=0.039$);此外,与未使用 β 受体阻滞剂的患者比较,使用卡维地洛、比索洛尔治疗的患者的心力衰竭和COPD急性加重发生率显著降低($P=0.033$)。

一项研究收集了51例CVD患者(其中35例合并COPD),并将其按纽约心脏病协会(NYHA)功能分级分为I级(6例)、II级(29例)或III级(16例),根据NYHA功能分级分别采用美托洛尔、比索洛尔、卡维地洛进行治疗^[26]。结果显示,与美托洛尔组或比索洛尔组比较,卡维地洛组患者的N端B型利钠肽原(NT-proBNP)水平显著降低($P<0.01$);在CVD患者中,卡维地洛组患者的 FEV_1 为1.85 L/s,比索洛尔组患者的 FEV_1 为2.0 L/s,美托洛尔组患者的 FEV_1 为1.94 L/s,三者比较差异均有统计学意义($P<0.001$);而他们的NYHA功能分级、左心室射血分数和6分钟步行距离无明显差异。康彬等^[27]将COPD急性发作合并慢性心力衰竭的患者随机分为对照组和观察组,对照组采用常规治疗,观察组在常规治疗的基础上加用比索洛尔。结果显示,与治疗前比较,治疗后两组患者的B型利钠肽(BNP)水平均显著降低($P<0.01$);其中观察组患者BNP水平下降更明显,与对照组比较差异有统计学意义($P<0.01$)。同时,治疗后两组患者的氧分压(PaO_2)和二氧化碳分压($PaCO_2$)均得到显著改善,与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.01$)。

多项指南均建议使用 β 受体阻滞剂治疗COPD合并CVD患者,而选择正确的 β 受体阻滞剂也至关重要^[12,28-29]。Zvizdic等^[20]研究证实,采用选择性 β 受体阻滞剂是治疗COPD合并CVD患者较好的选择。1项回顾性研究纳入了11 558例COPD合并心力衰竭的患者,采

用非选择性 β 受体阻滞剂(卡维地洛)、选择性 β 受体阻滞剂(比索洛尔、美托洛尔)中的1种进行治疗,并平均随访4.07年^[30]。结果显示,卡维地洛和美托洛尔在不同剂量组的获益均不明显;而比索洛尔在不同剂量组均显示出生存获益,在低剂量组的HR为0.76(95%CI为0.59~0.97, $P<0.05$),在高剂量组的HR为0.40(95%CI为0.26~0.63, $P<0.05$)。

非选择性 β 受体阻滞剂以卡维地洛为代表,兼有选择性阻断 α_1 受体和非选择性阻断 β 受体及钙拮抗作用,对 β 受体的作用大于对 α_1 受体的作用,在降低外周血管阻力的同时对心输出量及心率的影响较小,更适用于COPD合并CVD患者中血压、心率较高者^[26]。选择性 β_1 受体阻滞剂以美托洛尔为代表,对心脏 β_1 受体产生作用的所需剂量低于其对外周血管和支气管上 β_2 受体产生作用的所需剂量;因其对支气管平滑肌的收缩作用弱于非选择性 β 受体阻滞剂,故其只能与 β_2 受体激动剂合用,适用于大多数COPD合并CVD患者,但随着剂量的增加,其对 β_1 受体的选择性可能降低^[14]。高选择性 β_1 受体阻滞剂以比索洛尔为代表,也适用于大多数COPD合并CVD患者,在治疗剂量范围内无内在拟交感活性及膜激活性,超出治疗剂量(≥ 20 mg)时,亦可抑制支气管和血管平滑肌上的 β_2 受体,导致COPD患者症状不易控制,故为维持对心脏上受体的高选择性,使用最低有效剂量极为重要^[30]。因此,对COPD患者应用选择性 β 受体阻滞剂的具体用药方案,需要医师把握给药时机和剂量,注重个体化用药原则。对于COPD合并CVD患者使用选择性 β 受体阻滞剂,应对其给予周密的临床用药指导,从小剂量开始;使用过程中需严密观察患者的心率、血压,必要时需复查其肺功能,并根据相应检查指标调整剂量,确认其安全性后才使用一个最佳剂量进行维持治疗;若患者出现新发症状或用药模式改变,则需要再评估,减小选择性 β 受体阻滞剂用量,甚至停用^[31]。

2.4 选择性 β 受体阻滞剂对患者预后的影响

一项队列研究纳入28 097例因急性心肌梗死住院的COPD患者,将其中出院后14天又返回门诊的23 754例患者分为 β 受体阻滞剂组($n=10\ 638$)、钙通道阻滞剂组($n=1\ 747$)和对照组($n=11\ 369$),并随访1年^[32]。结果显示,与钙通道阻滞剂组比较, β 受体阻滞剂组患者1年内发生重大心脏不良事件的风险差异无统计学意义($P=0.74$),且其因COPD再住院的风险降低了12%~32%;对COPD合并慢性心力衰竭患者随访33.9个月,采用单因素分析发现,使用 β 受体阻滞剂是与病死率

显著相关的唯一因素(HR=0.41,95%CI为0.17~0.99, $P=0.047$),未使用 β 受体阻滞剂患者的病死率高于使用的患者($P=0.039$)。此外,还有研究发现,使用非选择性 β 受体阻滞剂治疗的COPD合并CVD患者病情加重的风险高于使用选择性 β 受体阻滞剂的患者($P=0.033$)^[26]。Bhatt等^[19]研究显示,在为期2.1年的随访中,COPD合并慢性心力衰竭的患者使用 β 受体阻滞剂后总的呼吸系统事件发生率显著降低,尤其是使用选择性 β 受体阻滞剂后的效果更明显^[33]。上述研究表明,正确应用选择性 β 受体阻滞剂治疗COPD合并CVD能降低患者病死率,其临床获益远大于可能存在的不良反应。

3 结语

综上,使用选择性 β 受体阻滞剂治疗COPD合并CVD患者已有充分的临床证据。在大量观察性研究中发现,选择性 β 受体阻滞剂能降低COPD合并CVD患者的急性加重风险,改善患者肺功能基线水平,降低患者心力衰竭发生率和病死率,且一定程度上是安全有效的,可使患者临床获益。但由于本文纳入的研究以观察性研究为主,故对于应用选择性 β 受体阻滞剂长期治疗COPD合并CVD患者的安全性和有效性,还需进一步大样本、多中心的临床对照研究加以证实。

参考文献

[1] BHAVNA H,EMMA D J,ANTHONY B,et al. Insights into respiratory disease through bioinformatics[J]. Respir, 2018,23(12):1117-1126.

[2] WANG C,XU J,YANG L,et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health[CPH]study): a national cross-sectional study[J]. Lancet, 2018, 391(10131): 1706-1717.

[3] FANG L W,GAO P,BAO H L,et al. Chronic obstructive pulmonary disease in China: a nationwide prevalence study[J]. Lancet Respir Med,2018,6(6):421-430.

[4] WESTERIK J A,METTING E I,VAN BOVEN J F,et al. Associations between chronic comorbidity and exacerbation risk in primary care patients with COPD[J]. Respir Res,2017,18(1):31.

[5] DE MOLINA R M,AGUADO S,ARELLANO C,et al. Ischemic heart diseased during acute exacerbations of COPD[J]. Med Sci,2018,6(4):1-13.

[6] ANDERSSON C,HANSE P W,STEFFENSEN I E,et al. Mortality associated with cardiovascular drugs in patients with chronic obstructive pulmonary disease and right

sided heart failure a Danish nationwide registry-based study[J]. Eur Jint Med,2019,63:56-61.

[7] DRANSFIELD M T,MCALLISTER D A,ANDERSON J A,et al. Beta-blocker therapy and clinical outcomes in patients with moderate COPD and heightened cardiovascular risk: an observational sub-study of SUMMIT[J]. Ann Am Thorac Soc,2018,15(5):608-614.

[8] CARTER P,LAGAN J,FORTUNE C,et al. Association of cardiovascular disease with respiratory disease[J]. J Am Coll Cardiol,2019,73(17):2166-2177.

[9] ANDRÉ S,CONDE B,FRAGOSO E,et al. COPD and cardiovascular disease[J]. Pulmonology, 2019, 25(3): 168-176.

[10] CHEN W,THOMAS J,SADATSAFAVI M,et al. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Respir Med,2015,3(8):631-639.

[11] LIES L,NIEMEIJER M N,VAN DEN BERG M E,et al. Chronic obstructive pulmonary disease and sudden cardiac death: the rotterdam study[J]. Eur Heart J, 2015, 36(27):1754-1761.

[12] Glold Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2019[EB/OL].[2021-05-01].<https://goldcopd.org/goldreports/>.

[13] MALTAIS F,BUHL R,KOCH A,et al. β -blockers in COPD a cohort study from the TONADO research program[J]. Chest,2018,153(6):1315-1325.

[14] DRANSFIELD M T,VOELKER H,BHATT S P,et al. Metoprolol for the prevention of acute exacerbations of COPD[J]. N Engl J Med,2019,381(24):2304-2314.

[15] 赵婕,刘学军,李丹,等. β 受体阻滞剂治疗COPD合并CVD疗效的Meta分析[J].国际呼吸杂志,2020,40(17): 1299-1308.

[16] RABE K F,HURST J R,SUISSA S. Cardiovascular disease and COPD: dangerous liaisons?[J]. Eur Respir Rev, 2018,27(149):180057.

[17] NIELSEN A O,PEDERSEN L,SODE B F,et al. β -blocker therapy and risk of chronic obstructive pulmonary disease: a Danish nationwide study of 1.3 million individuals[J]. Eclinicalmedicine,2019,7:21-26.

[18] LIAO K M,LIN T Y,HUANG Y B,et al. The evaluation of β -adrenoceptor blocking agents in patients with COPD

- and congestive heart failure: a nationwide study[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 12: 2573-2581.
- [19] BHATT S P, WELLS J M, KINNEY G L, et al. β -blockers are associated with a reduction in COPD exacerbations[J]. *Thorax*, 2016, 71(1): 8-14.
- [20] ZVIZDIC F, BEGIC E, MUJAKOVIC A, et al. Beta-blocker use in moderate and severe chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Med Arch*, 2019, 73(2): 2573-2581.
- [21] DU Q, SUN Y, DING N, et al. Beta-blockers reduced the risk of mortality and exacerbation in patients with COPD: a meta-analysis of observational studies[J]. *PLoS One*, 2014, 9(11): e113048.
- [22] MACNEE W. Beta-blockers in COPD: a controversy resolved?[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(24): 2367-2368.
- [23] PUENTE-MAESTU L, CALLE M, ORTEGA-GONZÁLEZ A, et al. Multicentric study on the beta-blocker use and relation with exacerbations in COPD[J]. *Respir Med*, 2014, 108(5): 737-744.
- [24] SUISSA S, ERNST P. Beta-blockers in COPD: a methodological review of the observational studies[J]. *COPD*, 2018, 15(5): 520-525.
- [25] KUBOTA Y, ASAI K, FURUSE E, et al. Impact of β -blocker selectivity on long-term outcomes in congestive heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2015, 10: 515-523.
- [26] JABBOUR A, MACDONALD P S, KEOGH M, et al. Differences between betablockers in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 55(17): 1780-1787.
- [27] 康彬, 卢飞, 安琴燕, 等. β -受体阻滞剂治疗慢性阻塞性肺疾病急性发作并心力衰竭的疗效分析[J]. *中国继续医学教育*, 2017, 9(21): 174-177.
- [28] ADELOYE D, CHUA S, LEE C, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence systematic review and meta-analysis[J]. *Glob Health*, 2015, 5(2): 020415.
- [29] VESTBO J, HURD S S, AGUSTÍ A G, et al. Global strategy for the diagnosis management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease GOLD executive summary[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(4): 347-365.
- [30] SU V Y, CHANG Y S, HU Y W, et al. Carvedilol, bisoprolol, and metoprolol use in patients with coexistent heart failure and chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2016, 95(5): 2427-2434.
- [31] LEITAO FILHO F S, ALOTAIBI N M, YAMASAKI K, et al. The role of beta-blockers in the management of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Expert Rev Respir Med*, 2018, 12(2): 125-135.
- [32] SU T H, CHANG S H, KUO C F, et al. β -blockers after acute myocardial infarction in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide population-based observational study[J]. *PLoS One*, 2019, 14(3): e0213187.
- [33] AIZPURUA A B, FRANSSEN F M, EMPEL W, et al. An old debate still in the β -phase?[J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20(3): 557-559.

(收稿日期:2020-11-24 修回日期:2021-05-18)

(编辑:罗 瑞)

《中国药房》杂志——《化学文摘》(CA)收录期刊, 欢迎投稿、订阅