

诺欣妥、倍他乐克联合拜新同治疗老年高血压合并慢性心功能不全的临床研究

杨启明¹, 魏先森²

(1.北京市社会福利医院内科, 北京 100085;

2.中日友好医院肾内科, 北京 100029)

摘要:目的 分析诺欣妥、厄贝沙坦分别联合倍他乐克和拜新同治疗, 对高血压合并慢性心功能不全老年患者右心房结构与功能的影响。**方法** 选择本院 2021 年 10 月-2022 年 10 月收治的高血压合并慢性心功能不全老年患者 180 例, 按照随机数字表法分为诺欣妥组(给予诺欣妥、倍他乐克、拜新同治疗)与厄贝沙坦组(给予厄贝沙坦、倍他乐克、拜新同治疗), 各组 90 例。比较两组临床疗效及用药安全性, 治疗前后血压水平、NT-proBNP 水平、心功能(LVEF、TAPSE、右心室侧壁收缩期位移速度、PASP)、右心房结构(RAVlt、RAVIa、RAVIp、RAVpEF、RAVaEF、RAVtEF)变化。**结果** 诺欣妥组治疗显效率(81.11%)高于厄贝沙坦组(66.67%)($P<0.05$); 但两组总有效率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 诺欣妥组治疗后 SBP、DBP 高于厄贝沙坦组, NT-proBNP 低于厄贝沙坦组($P<0.05$); 诺欣妥组治疗后 LVEF、TAPSE、右心室侧壁收缩期位移速度、PASP 高于厄贝沙坦组($P<0.05$); 诺欣妥组治疗后 RAVlt、RAVIa、RAVIp 低于厄贝沙坦组, RAVpEF、RAVaEF、RAVtEF 高于厄贝沙坦组($P<0.05$); 两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 诺欣妥、厄贝沙坦分别联合倍他乐克、拜新同均可有效治疗高血压合并慢性心功能不全, 且安全性高, 但诺欣妥更利于改善左心房结构与功能, 提高心功能。

关键词: 高血压; 慢性心功能不全; 老年患者; 诺欣妥; 厄贝沙坦; 倍他乐克; 拜新同

中图分类号: R544.11; R541

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2024.07.022

文章编号: 1006-1959(2024)07-0115-05

A Clinical Study on the Treatment of Senile Hypertension Complicated with Chronic Cardiac Insufficiency by Ningroxinto, Betaloc Combined with Nifedipine

YANG Qi-ming¹, WEI Xian-sen²

(1.Department of Internal Medicine, Beijing Social Welfare Hospital, Beijing 100085, China;

2.Department of Nephrology, Beijing Sino-Japanese Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

Abstract: Objective To analyze the effects of norfloxacin and irbesartan combined with betaloc and nifedipine respectively on the structure and function of right atrium in elderly patients with hypertension and chronic cardiac insufficiency.**Methods** A total of 180 elderly patients with hypertension and chronic heart failure admitted to our hospital from October 2021 to October 2022 were selected. According to the random number table method, they were divided into the noxintuo group (treated with noxintuo, betaloc and bayintong) and the irbesartan group (treated with irbesartan, betaloc and bayintong), with 90 patients in each group. The clinical efficacy and drug safety of the two groups were compared. The changes of blood pressure level, NT-proBNP level, cardiac function (LVEF, TAPSE, right ventricular lateral wall systolic displacement velocity, PASP) and right atrial structure (RAVlt, RAVIa, RAVIp, RAVpEF, RAVaEF, RAVtEF) before and after treatment were compared between the two groups.**Results** The significant effective rate of noxintuo group (81.11%) was higher than that of irbesartan group (66.67%) ($P<0.05$). However, there was no significant difference in the total effective rate between the two groups ($P>0.05$). After treatment, the SBP and DBP values of the noxintuo group were higher than those of the irbesartan group, and the NT-proBNP value was lower than that of the irbesartan group ($P<0.05$). After treatment, the systolic displacement velocities of LVEF, TAPSE and right ventricular wall, PSAP in the noxintuo group were higher than that in the irbesartan group ($P<0.05$). After treatment, the levels of RAVlt, RAVIa, and RAVIp in the noxintuo group were lower than those in the irbesartan group, while the levels of RAVpEF, RAVaEF, and RAVtEF in the noxintuo group were higher than those in the irbesartan group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups during the treatment ($P>0.05$).**Conclusion** Noxintuo and irbesartan combined with betaloc and nifedipine respectively can effectively treat hypertension combined with chronic cardiac insufficiency, with high safety. However, norgestimate is more conducive to improving the left atrial structure and function, as well as cardiac function.

Key words: Hypertension; Chronic cardiac insufficiency; Elderly patients; Nuoxintuo; Irbesartan; Betaloc; Nifedipine

高血压(hypertension)是我国老年人常见的慢性疾病。2012–2015 年全国高血压分层随机抽样调查显示,60 岁及以上老年高血压的患病率为 53.2%,80 岁及以上人群中患病率高达 70%~90%。高血压是诱发慢性心功能不全的主要原因之一,在高血压长期作用下,血流动力学改变加重心脏负荷,可导致左室心肌增厚、左室充盈压、肺静脉压升高,引起舒张性心力衰竭^[1]。随着病情进展,心脏射血功能减退,可出现收缩性心力衰竭。目前针对高血压引起的左心室功能结构变化研究较多,关于右心室功能的研究报道较少。但心脏的左、右室相互联系,前者功能衰减会影响后者功能变化^[2]。倍他乐克与拜新同均是治疗高血压、心脏病等疾病的常用药物,可有效控制血压,改善心功能。但由于高血压合并慢性心功能不全患者多见于老年人群,常合并多种慢性疾病,个体的心功能不全表现差异大,故大部分患者需要联合多种用药。既往研究报道^[3],诺欣妥可作为血管紧张素受体阻滞剂(ARB)、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)类药物的代替药物,用于心力衰竭的治疗中。厄贝沙坦主治高血压,且用于心力衰竭治疗中同样获益^[4]。本研究旨在分析诺欣妥、厄贝沙坦分别联合倍他乐克及拜新同对高血压合并慢性心功能不全患者右心房结构与功能的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择北京市社会福利医院、中日友好医院 2021 年 10 月–2022 年 10 月收治的高血压合并慢性心功能不全老年患者 180 例,按照随机数字表法分为诺欣妥组与厄贝沙坦组,各组 90 例。诺欣妥组男 54 例,女 36 例;年龄 65~81 岁,平均年龄(71.50 ± 4.24)岁;高血压病程 10~22 年,平均病程(16.25 ± 3.65)年;心功能 NYHA 分级:Ⅱ级 42 例,Ⅲ级 48 例;心率 65~82 次/min,平均心率(73.59 ± 4.58)次/min。厄贝沙坦组男 56 例,女 34 例;年龄 65~80 岁,平均年龄(72.02 ± 4.91)岁;高血压病程 11~23 年,平均病程(16.94 ± 2.38)年;心功能 NYHA 分级:Ⅱ级 44 例,Ⅲ级 46 例;心率 63~83 次/min,平均心率(73.17 ± 4.96)次/min。两组性别、年龄、病程、心功能分级、心率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),可对比。本研究经医院伦理委员会审批,患者知情同意,并签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:符合《中国高血压

防治指南(2018 年修订版)》^[5]中原发性高血压诊断标准,收缩压 ≥ 140 mmHg,舒张压 ≥ 90 mmHg;NYHA 分级Ⅱ~Ⅲ级;超声心动图诊断为心功能不全。并符合《中国老年高血压管理指南 2019》^[6]中老年高血压的定义:年龄 ≥ 65 岁、在未使用降压药的情况下,非同日 3 次测量血压,收缩压 ≥ 140 mmHg,舒张压 ≥ 90 mmHg。排除标准:心房纤颤、房室传导阻滞、频发早搏二联律等严重心律失常;继发性高血压;严重先天性心脏病;急性心肌梗死;严重肝肾功能不全;免疫系统及代谢功能异常;精神认知异常,无法正常交流。

1.3 方法 两组患者均给予酒石酸美托洛尔片(倍他乐克)(阿斯利康制药有限公司,国药准字 H32025391,规格:25 mg)口服治疗,100~200 mg/次,2 次/d;硝苯地平控释片(拜新同)(Bayer Schering Pharma AG,国药准字 J20130115,规格:30 mg)口服治疗,30 mg/次,1 次/d。诺欣妥组另加以沙库巴曲缬沙坦钠片(诺欣妥)(Novartis Singapore Pharmaceutical Manufacturing Private.Ltd., 国药准字 J20171054,规格:100 mg)口服,起始剂量为 50 mg/次,2 次/d,根据患者耐受情况,每 2~4 周倍增 1 次,最高维持剂量为 200 mg/次,2 次/d;厄贝沙坦组另加以厄贝沙坦片(南京长澳制药有限公司,国药准字 H20000537,规格:75 mg)口服,起始剂量为 50 mg/次,1 次/d,可根据病情增加至 0.3 g/次,1 次/d。两组患者持续治疗 4 周。

1.4 观察指标 ①临床疗效:根据患者体征、临床症状及心功能改善情况评估,水肿、呼吸困难、乏力、活动耐量下降等表现明显改善,血压正常、稳定,心功能恢复 2 级,为显效;上述临床表现有改善,血压稳定在 SBP 160 mmHg 以内,心功能恢复 1 级,为有效;体征、临床症状及心功能基本无改善甚至恶化,为无效。显效率+有效率=总有效率。②血压水平:采用标准袖带式水银柱血压计,测量患者治疗前、治疗 4 周后右上臂收缩压(SBP)、舒张压(DBP)。③心功能与右心房结构。利用 LOGIQ E9 超声心动图测定左室射血分数(LVEF)、三尖瓣环收缩期位移(TAPSE)、右心室侧壁收缩期位移速度、肺动脉收缩压(PASP);计算右心房总排空容积指数(RAVIt)、右心房主动排空容积指数(RAVIa)、右心房被动排空容积指数(RAVIp)、右心房被动排空分数(RAVpEF)、右心房主动排空分数(RAVaEF)、右心

房总排空分数(RAVtEF)。^④血清指标:采集患者治疗前、治疗 4 周后外周静脉血 4 ml,3000 r/min 离心处理 10 min,分离血清于试管中,-20 ℃冻存待检。应用贝克曼 IAMMGE 检测仪行 ELISA 法检测氨基末端 B 型脑钠肽前体(NT-proBNP)水平。^⑤不良反应:眩晕、水肿、血管扩张等。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 23.0 统计分析软件,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料用[n(%)]表示,采用 χ^2 检验。*P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 诺欣妥组治疗显效率高于厄贝沙坦组(*P*<0.05);两组总有效率比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 1。

2.2 两组血压、NT-proBNP 水平比较 诺欣妥组治疗后 SBP、DBP 高于厄贝沙坦组,NT-proBNP 低于厄贝沙坦组(*P*<0.05),见表 2。

2.3 两组心功能比较 两组治疗前心功能比较,差异无统计学意义(*P*>0.05);诺欣妥组治疗后 LVEF、TAPSE、右心室侧壁收缩期位移速度、PASP 高于厄贝沙坦组(*P*<0.05),见表 3。

2.4 两组右心房结构指标比较 诺欣妥组治疗后 RAVlt、RAVIa、RAVIp 低于厄贝沙坦组,RAVpEF、RAVaEF、RAVtEF 高于厄贝沙坦组(*P*<0.05),见表 4。

2.5 两组不良反应比较 两组治疗期间不良反应发生率比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 5。

表 1 两组患者临床疗效比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率
诺欣妥组	90	73(81.11)	15(16.67)	2(2.22)	88(97.78)
厄贝沙坦组	90	60(66.67)	27(30.00)	3(3.33)	87(96.67)
χ^2		4.866	4.472	0.206	0.206
<i>P</i>		0.027	0.034	0.650	0.650

表 2 两组患者治疗前后血压、NT-proBNP 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	SBP(mmHg)		DBP(mmHg)		NT-proBNP(pg/ml)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
诺欣妥组	90	182.44±28.91	159.30±25.73*	115.57±17.40	99.80±11.14*	473.24±94.63	188.23±50.14*
厄贝沙坦组	90	180.73±26.48	151.21±22.48*	116.92±18.08	90.76±10.17*	480.62±105.74	221.06±64.86*
<i>t</i>		0.416	2.246	0.510	5.686	0.493	3.799
<i>P</i>		0.678	0.026	0.611	0.000	0.623	0.000

注:同组间治疗前后比较,**P*<0.05。

表 3 两组患者治疗前后心功能比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	LVEF(%)		TAPSE(mm)		右心室侧壁收缩期位移速度(cm/s)		PASP(mmHg)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
诺欣妥组	90	35.86±4.74	65.23±6.57*	15.23±2.78	18.35±2.98*	9.60±2.11	15.94±2.79*	53.74±6.72	39.52±4.96*
厄贝沙坦组	90	36.19±4.82	62.03±6.09*	14.94±2.57	17.07±2.80*	9.35±2.07	14.26±2.64*	54.08±6.98	37.07±4.90*
<i>t</i>		0.463	3.389	0.727	2.970	0.802	4.149	0.333	3.334
<i>P</i>		0.644	0.001	0.468	0.003	0.424	0.000	0.740	0.001

注:与同组治疗前比较,**P*<0.05。

表 4 两组患者治疗前后右心房结构比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	RAVlt(ml/m ²)		RAVIa(ml/m ²)		RAVIp(ml/m ²)		RAVpEF(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
诺欣妥组	90	24.69±4.75	14.48±2.06*	6.71±1.47	5.44±1.04*	11.49±3.22	9.42±1.59*	29.31±5.17	38.61±5.94*
厄贝沙坦组	90	25.07±4.94	15.79±2.18*	6.89±1.51	6.10±1.17*	11.57±3.34	10.15±1.67*	28.94±5.08	36.25±5.37*
<i>t</i>		0.526	4.144	0.810	4.000	0.164	3.003	0.484	3.981
<i>P</i>		0.600	0.000	0.419	0.000	0.870	0.003	0.629	0.000

注:与同组治疗前比较,**P*<0.05。

表 4(续)

组别	RAVaEF(%)		RAVtEF(%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
诺欣妥组	27.98±4.86	37.62±6.58*	40.26±6.47	48.62±7.23*
厄贝沙坦组	28.13±5.04	35.03±6.84*	41.05±6.65	46.03±7.04*
<i>t</i>	0.203	2.589	0.808	2.435
<i>P</i>	0.839	0.010	0.420	0.016

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

表 5 两组患者不良反应比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	眩晕	水肿	血管扩张	总发生率
诺欣妥组	90	1(1.11)	0	1(1.11)	2(2.22)*
厄贝沙坦组	90	0	1(1.11)	0	1(1.11)

注:*与厄贝沙坦组比较, $\chi^2=0.339$, $P=0.560$ 。

3 讨论

目前,高血压引起心功能不全的机制研究多集中于左心结构和功能的改变。而长期的左室负荷增高,会增加肺部血管压力和容积,导致肺血管内膜纤维化或重构;损伤后的肺血管容量功能减低,无法正常进行气血交换,且管内循环阻力增加,最终导致肺动脉压力升高,引起右心功能障碍。同时,各种原因导致的左心舒张或收缩功能下降,会减少心脏排血量,导致肺循环血液淤积,继而引发右心室缺血与功能障碍^[7]。因此,评估高血压合并心功能不全患者右心结构与功能对改善左心功能至关重要。

本研究中,治疗前 PASP 异常升高,说明随着长期左心室负荷增高,肺静脉回流受阻,毛细血管压力和肺静脉压升高,肺血管出现重构,可进展为被动性或反应性肺动脉高压^[8]。这种损伤也体现在 TAPSE 和右心室侧壁收缩期位移速度降低上。一半以上的右心室收缩力是基于左心室收缩后产生,临床常通过改善左心室收缩功能来降低肺动脉压力,以此改善右心衰竭的病理进展^[9]。肺动脉压逐渐升高过程中,右心容量为维持射右心室射血量也会随之增大,但总的排空能力呈减低趋势,因此高血压合并心功能不齐患者的 RAVIt 明显升高,而 RAVtEF 降低^[10]。右心室压力增高使右心房血液流入右心室的阻力增大,而右心房管道能力减低,可表现为 RAVIp 增高, RAVpEF 减低^[11]。右心房心肌能力代偿性增加,导致右心房泵功能减低,故 RAVIa 增高、RAVaEF 下降。

目前治疗高血压和心功能不全的药物种类较多,疗效差异也较大,其中酒石酸美托洛尔和硝苯地

平控释片较为常见。酒石酸美托洛尔降血压和改善心功能的作用机制为:①阻滞中枢神经和外周交感神经突触前膜 β_1 受体,抑制儿茶酚胺和去甲肾上腺素的分泌,从而降低血压,并阻滞这些物质分泌对心肌造成刺激损伤^[12];②通过阻滞肾交感神经 β_1 受体抑制其分泌肾素,产生降压作用;③通过阻滞心脏 β_1 受体抑制心肌收缩,降低心脏负荷;④增加心衰患者心脏 β_1 受体敏感性,使 β_1 受体对激动和反应力增加^[13];⑤减慢心室率,使左心室充盈,提高左心室舒张功能和心肌收缩力。细胞浆内游离钙浓度升高是引发高血压的重要原因。硝苯地平控释片可选择性阻滞钙离子通过钙离子通道进入心肌细胞和血管平滑肌细胞,从而松弛血管平滑肌,扩张周围小动脉,减弱心脏和血管肌肉收缩力度,达到降低血压的效果^[14]。通过降低代谢,能抑制心肌收缩,减少心肌耗氧,因此降低外周阻力,降血压的同时也降低肺动脉压,减轻心室负荷^[15]。此外,还能扩张冠状动脉,增加冠脉血流量,提高心肌对缺血的耐受性。

本研究结果发现,沙库巴曲缬沙坦钠片治疗总疗效虽与厄贝沙坦无差异,但诺欣妥组的治疗显效率高于厄贝沙坦组,提示沙库巴曲缬沙坦钠片提高疗效作用更显著。沙库巴曲是脑啡肽酶抑制剂的前体药物,脑啡肽酶是一种中性内肽酶,可降解利钠肽、肾上腺素髓质激素等内源性血管活性肽^[16]。沙库巴曲被体内吸收后在相关酶的催化下转变成脑啡肽酶抑制剂,抑制脑啡肽酶降解利钠肽,可以抵抗神经内分泌系统过度激活导致的血管收缩和心室重塑^[17]。而缬沙坦能够阻断血管紧张素受体 1 型受体,以抑制肾素血管紧张素醛固酮(RAAS)系统激活,RAAS 是调节血压的主要系统^[18]。因此,缬沙坦和沙库巴曲二者协同作用能够有效扩张血管,发挥降血压、延缓心衰进展的作用。本研究结果显示,诺欣妥组治疗后 NT-proBNP、RAVIt、RAVIa、RAVIp 低于厄贝沙坦组,LVEF、TAPSE、右心室侧壁收缩期位移

速度、PASP、RAVpEF、RAVaEF、RAVtEF 高于厄贝沙坦组,说明应用诺欣妥药物后,患者的压力或容量负荷显著减低,右心功能得以改善。但沙库巴曲缬沙坦钠片的降压作用没有厄贝沙坦理想。有研究表明^[19],厄贝沙坦的降压效果优于缬沙坦,本研究结论与之相似。推测原因为:厄贝沙坦为血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂,可通过调节血管紧张素受体 1 型受体基因表达抑制血管收缩和醛固酮的释放,产生降压作用^[20]。同时,厄贝沙坦通过作用于该受体而阻断了血管紧张素Ⅱ对心肌造成的损伤,延缓了心肌肥厚和心室重塑。两组治疗期间药物不良反应发生率较低,说明以上多种药物联合使用,安全性高。

综上所述,诺欣妥、厄贝沙坦分别联合倍他乐克、拜新同均可有效治疗老年患者高血压合并慢性心功能不全,且安全性高,但诺欣妥更利于改善左心房结构与功能,提高心功能。

参考文献:

- [1]赵金艳,崔少楠,曹月娟.沙库巴曲缬沙坦钠治疗老年高血压慢性心力衰竭的疗效观察[J].中华老年心脑血管病杂志,2021,23(12):1268-1271.
- [2]赵红利,耿锋.厄贝沙坦治疗高血压伴心力衰竭的疗效及其对血清 hs-CRP 和 BNP 水平的影响[J].贵州医药,2021,45(1):33-34.
- [3]彭燕飞,宋初平.倍他乐克缓释片较倍他乐克平片对慢性充血性心力衰竭治疗优势[J].湖南师范大学学报(医学版),2020,17(2):106-109.
- [4]马博聪,赵明,刘晓雨,等.硝苯地平控释片清晨、夜晚服用对老年高血压患者的疗效及对血管内皮功能的影响[J].岭南心血管病杂志,2020,26(3):337-341.
- [5]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.
- [6]中国老年医学学会高血压分会,国家老年疾病临床医学研究中心中国老年心血管病防治联盟.中国老年高血压管理指南 2019[J].中华老年病研究电子杂志,2019,6(2):1-27.
- [7]向长铁,刘佳丽,张爱民,等.沙库巴曲缬沙坦钠片通过 NF2/Mst1 信号通路抑制细胞凋亡改善心肌梗死大鼠心肌纤维化[J].中国老年学杂志,2022,42(8):1927-1931.
- [8]Aimo A, Pateras K, Stamatiopoulos K, et al. Relative Efficacy of Sacubitril-Valsartan, Vericiguat, and SGLT2 Inhibitors in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: a Systematic Review and Network Meta-Analysis[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2021,35(5):1067-1076.
- [9]Jackson AM, Jhund PS, Anand IS, et al. Sacubitril-valsartan as a

treatment for apparent resistant hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction[J]. Eur Heart J, 2021,42(36):3741-3752.

[10]Mann DL, Greene SJ, Givertz MM, et al. Sacubitril/Valsartan in Advanced Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Rationale and Design of the LIFE Trial[J]. JACC Heart Fail, 2020,8(10):789-799.

[11]Mann DL, Givertz MM, Vader JM, et al. Effect of Treatment With Sacubitril/Valsartan in Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial[J]. JAMA Cardiol, 2022,7(1):17-25.

[12]Pontremoli R, Borghi C, Perrone Filardi P. Renal protection in chronic heart failure: focus on sacubitril/valsartan[J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2021,7(5):445-452.

[13]Zhang J, Yang L, Ding Y. Effects of irbesartan on phenotypic alterations in monocytes and the inflammatory status of hypertensive patients with left ventricular hypertrophy[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2021,21(1):194.

[14]Huang C, Huang Y, Zhong Q, et al. Prevalence of and risk factors for abnormal left ventricular geometrical patterns in hypertensive subjects administered irbesartan[J]. J Clin Lab Anal, 2021,35(3):e23688.

[15]Wang GM, Li LJ, Tang WL, et al. Renin inhibitors versus angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors for primary hypertension[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2020,10(10):CD012569.

[16]Dybro AM, Rasmussen TB, Nielsen RR, et al. Randomized Trial of Metoprolol in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy[J]. J Am Coll Cardiol, 2021,78(25):2505-2517.

[17]Liu C, Yao L, Zhang L, et al. Effect of metoprolol tartrate tablets and recombinant human B-type natriuretic peptide on the sudden cardiac death and malignant arrhythmias in patients with acute myocardial infarction and heart failure[J]. Pak J Pharm Sci, 2021,34(6):2473-2478.

[18]Heusch G, Kleinbongard P. Is metoprolol more cardioprotective than other beta-blockers?[J]. Eur Heart J, 2020,41(46):4441-4443.

[19]Qin W, Zhang L, Li Z, et al. Metoprolol protects against myocardial infarction by inhibiting miR-1 expression in rats[J]. J Pharm Pharmacol, 2020,72(1):76-83.

[20]Li Q, Huang K, Ma T, et al. Metoprolol Protects Against Arginine Vasopressin-Induced Cellular Senescence in H9C2 Cardiomyocytes by Regulating the Sirt1/p53/p21 Axis[J]. Cardiovasc Toxicol, 2022,22(2):99-107.

收稿日期:2023-02-14;修回日期:2023-02-28

编辑/肖婷婷