

## 临床研究

 $\beta$  受体阻滞剂对不同基础心率的高血压患者的疗效分析

赵文香, 林金秀

## 摘要

目的: 探讨  $\beta$  受体阻滞剂对不同基础心率下的高血压患者的疗效。

方法: 未使用  $\beta$  受体阻滞剂的高血压患者 191 例, 根据不同的基础心率分成 3 组, 其中 A 组: 70~79 次/min ( $n=58$ ); B 组: 80~89 次/min ( $n=90$ ); C 组:  $\geq 90$  次/min ( $n=43$ )。所有患者予美托洛尔缓释片每日 47.5 mg 口服, 2 周后未达目标心率者每日增加 23.75 mg, 即 71.25 mg, 4 周后仍未达目标心率, 剂量加倍, 即 95 mg, 总疗程 8 周。2 周随访一次, 测量血压及心率。

结果: 62% 的高血压患者基础心率  $>80$  次/min, 36% 的患者基础心率  $>85$  次/min, 20% 的患者基础心率  $>90$  次/min。所有患者的美托洛尔缓释片平均每日剂量为 ( $59.7 \pm 17.0$ ) mg。3 组患者治疗后心率均明显下降 ( $P$  均  $<0.05$ ), 下降幅度依次为 C 组 ( $29.3 \pm 7.8$ ) 次/min、B 组 ( $18.7 \pm 4.9$ ) 次/min、A 组 ( $11.0 \pm 4.0$ ) 次/min ( $P<0.01$ ); 基础心率每增加 10 次/min, 心率降低幅度约增加 7.9%。3 组患者间治疗前后血压的下降幅度差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。每日口服 47.5 mg、71.25 mg 及 95 mg 美托洛尔缓释片的患者心率平均降幅依次为 ( $17.6 \pm 8.1$ ) 次/min、( $19.5 \pm 8.7$ ) 次/min 和 ( $22.5 \pm 9.2$ ) 次/min; 美托洛尔缓释片每日剂量增至 71.25 mg 和 95 mg, 平均心率降幅分别增加 10.8% 和 27.8%。研究期间仅 1 例患者出现窦性心动过缓, 1 例出现头晕, 减量或停药后均好转。

结论: 本研究 62% 的高血压患者基础心率  $>80$  次/min; 患者基础心率越快, 美托洛尔缓释片降低心率的幅度越大。高血压患者每日口服 47.5~95 mg 美托洛尔缓释片安全、有效。

关键词 高血压; 心率; 肾上腺素能  $\beta$  受体拮抗剂

Efficacy of  $\beta$ -blocker in Hypertension Patients With Different Basic Heart Rate

ZHAO Wen-xiang, LIN Jin-xiu.

Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou (350005) Fujian, China

Corresponding Author: LIN Jin-xiu, Email: linjinxiu@medmail.com.cn

## Abstract

Objective: To explore the effect of  $\beta$ -blocker in hypertension patients with different basic heart rate (HR).

Methods: A total of 191 hypertension patients without using  $\beta$ -blocker were enrolled. Based on different basic HR, the patients were divided into 3 groups: Group A: HR (70-79) beats/min,  $n=58$ , Group B: HR (80-89) beats/min,  $n=90$  and Group C: HR  $\geq 90$  beats/min,  $n=43$ . All patients received metoprolol extended release at 47.5 mg/d for 2 weeks, for those didn't reach the target HR, 23.75 mg/d was added as 71.25 mg/d for 4 weeks, for those still didn't reach target HR, the dose was added to 95 mg/d, total length of medication was 8 weeks. Blood pressure (BP) and HR were measured every 2 weeks in all patients.

Results: 62% patients had basic HR  $>80$  beats/min, 36% had basic HR  $>85$  beats/min and 20% had basic HR  $>90$  beats/min. The average dose of metoprolol was ( $59.7 \pm 17.0$ ) mg/d. HR decreased in 3 groups after medication, all  $P<0.05$ . The reducing level in Group C was ( $29.3 \pm 7.8$ ) beats/min, in Group B was ( $18.7 \pm 4.9$ ) beats/min and in Group A was ( $11.0 \pm 4.0$ ) beats/min,  $P<0.05$ ; upon HR elevating 10 beats/minute, metoprolol caused HR reducing may increase 7.9%. BP was similar among 3 groups before and after medication,  $P>0.05$ . The average HR decreasing levels in patients with metoprolol 47.5 mg/d, 71.25 mg/d and 95 mg/d were ( $17.6 \pm 8.1$ ) beats/min, ( $19.5 \pm 8.7$ ) beats/min and ( $22.5 \pm 9.2$ ) beats/min respectively; upon dose elevated to 71.25 mg/d and 95 mg/d, metoprolol caused HR reducing may increase 10.8% and 27.8%. 1 patient had sinus bradycardia and 1 had dizziness during medication, the symptoms improved by dose reducing or drug withdrawal.

作者单位: 350005 福建省福州市, 福建医科大学附属第一医院 心血管内科

作者简介: 赵文香 住院医师 硕士 主要从事高血压研究 Email: 643915178@qq.com 通讯作者: 林金秀 Email: linjinxiu@medmail.com.cn

中图分类号: R54 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2017) 10-0984-05 doi: 10.3969/j.issn.1000-3614.2017.10.012

Conclusion: About 2/3 hypertension patients had basic HR>80 beats/min, metoprolol could cause more HR reducing in patients with the faster basic HR. Metoprolol (47.5-95) mg/d was safe and effective in hypertension patients.

**Key word** Hypertension; Heart rate; Adrenergic beta-antagonists

(Chinese Circulation Journal, 2017,32:984.)

越来越多的研究表明,慢性心率增快与高血压的发生、发展及心血管病变程度密切相关<sup>[1,2]</sup>。通过抑制交感兴奋、减慢心率的 $\beta$ 受体阻滞剂已被证明能降低心血管病的风险及心脏猝死。许多指南均建议, $\beta$ 受体阻滞剂作为冠心病、心功能不全、快速型心律失常患者的基础治疗之一,使其目标静息心率达 50~60 次/min,同时 $\beta$ 受体阻滞剂也是高血压初始及维持治疗药物之一。应当说 $\beta$ 受体阻滞剂在心血管病治疗中的地位不可或缺或不可替代,但临床应用 $\beta$ 受体阻滞剂的现状不容乐观,2011 年 PURE 研究发现,全球冠心病患者中 $\beta$ 受体阻滞剂使用率仅 20.4%,我国更低仅 6.8%,甚至低于低收入国家<sup>[3]</sup>。这说明, $\beta$ 受体阻滞剂使用率低不是费用因素,医生未处方是重要的因素之一。 $\beta$ 受体阻滞剂不但使用率低,心率达标率也很低( $\beta$ 受体阻滞剂剂量不足),究其原因是医生对常规剂量的 $\beta$ 受体阻滞剂可使不同基础心率下的患者心率下降多少及剂量翻倍降低心率的效果增加多少均不清楚,从而担心 $\beta$ 受体阻滞剂使心率下降过多,导致心率过慢。本研究旨在研究美托洛尔缓释片在不同基础心率下对高血压患者心率的影响,为临床更好地应用 $\beta$ 受体阻滞剂提供依据。

## 1 资料与方法

研究对象:根据 2010 年《中国高血压防治指南》<sup>[4]</sup>收集 2012-03 至 2013-01 期间在我院门诊就诊的高血压患者 191 例,其中男性 97 例,女性 94 例,均为符合 1 级或 2 级高血压诊断标准、未使用美托洛尔缓释片或已停用影响心率的药物至少 5 个半衰期的患者。排除心房颤动、急性心肌梗死、纽约心脏协会心功能 III 级以上者、严重心律失常、心动过缓(<60 次/min)、房室传导阻滞、哮喘以及其他不宜使用美托洛尔缓释片的患者,同时排除患甲状腺功能亢进症、贫血等影响心率的疾病的患者。

方法:符合条件的患者予美托洛尔缓释片(商品

名:倍他乐克,由阿斯利康制药有限公司生产)每日 47.5 mg 口服,2 周后未达目标心率( $\leq 70$  次/min),剂量增加 23.75 mg,即每日 71.25 mg,4 周后仍未达目标心率,剂量加倍,即达到 95 mg,总疗程 8 周。每 2 周随访一次,测量血压及心率。血压测量参照《中国血压测量指南》<sup>[5]</sup>。高血压诊断标准按 2010 年中国高血压防治指南:在未服降压药的情况下,非同日 3 次测量血压,收缩压(SBP) $\geq 140$  mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)和(或)舒张压(DBP) $\geq 90$  mmHg;既往有高血压病史,目前正在服用抗高血压药物,血压虽未达上述水平,亦诊断为高血压。1~2 级高血压诊断标准:SBP<180 mmHg 且 DBP<110 mmHg 者。同时测量心率,心率根据心脏听诊,数 60 s 所得数值。

统计学方法:采用 SPSS17.0 统计软件进行分析,各计量资料经正态性及方差齐性检验,符合正态分布的计量资料均数采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ ),治疗前后的比较采用配对  $t$  检验,各组间数据采用单因素方差分析(ANOVA),组间两两比较采用 LSD- $t$  进行分析。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

三组患者的基本资料(表 1):在最初入选的患者中,有 6 例未列入统计学分析:其中 1 例治疗后心率 48 次/min,改成半片口服,2 周后复查心率 56 次/min;1 例出现头晕,自行停药数日后,头晕好转;3 例患者由于依从性差,自行改成半片口服;1 例用量 118.75 mg,治疗前心率 100 次/min,8 周后心率 72 次/min。最后共有 191 例患者按原方案完成研究,其中 158 例(83%)患者的基础心率>75 次/min,118 例(62%)患者的基础心率>80 次/min,69 例(36%)患者基础心率>85 次/min,39 例(20%)患者的基础心率>90 次/min。191 例患者根据不同的基础心率分组 3 组:A 组(70~79 次/min,  $n=58$ )、B 组(80~89 次/min,  $n=90$ )、C 组( $\geq 90$  次/min,  $n=43$ ),各组间的临床资料具有可比性。

**表 1** 三组患者的基本资料 [例( % )]

项目	A 组 (n=58)	B 组 (n=90)	C 组 (n=43)	P 值
年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	58.1 $\pm$ 11.8	57.1 $\pm$ 12.5	58.0 $\pm$ 13.7	0.864
男 / 女 (例 / 例)	27/31	47/43	23/20	0.122
糖尿病	4 (7)	7 (8)	3 (7)	0.968
冠心病	0 (0)	2 (2)	1 (2)	0.232
脑卒中	3 (5)	7 (8)	2 (5)	0.112
CCB	23 (40)	49 (54)	23 (53)	0.071
ACEI	2 (3)	11 (12)	2 (5)	0.662
ARB	8 (14)	23 (25)	8 (19)	0.125
利尿剂	2 (3)	6 (8)	5 (7)	0.705

注: CCB: 钙拮抗剂; ACEI: 血管紧张素转换酶抑制剂; ARB: 血管紧张素 II 受体拮抗剂

三组患者治疗前后心率和血压比较 (表 2): 三组患者治疗前后心率下降幅度比较, C 组大于 B 组和 A 组, B 组大于 A 组, 组间比较差异均有统计学意义 ( $P$  均  $<0.01$ ); 基础心率每增加 10 次 /min, 心率下降幅度约增加 7.9%。治疗前后 3 组间血压的降低幅度差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

**表 2** 三组患者治疗前后心率和血压比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	A 组 (n=58)	B 组 (n=90)	C 组 (n=43)	P 值
每日平均剂量 (mg)	52.4 $\pm$ 11.6	61.2 $\pm$ 16.7	66.3 $\pm$ 20.4	0.000
心率 (次/min)				
治疗前	74.5 $\pm$ 2.4	83.9 $\pm$ 2.7	96.2 $\pm$ 8.9	0.000
治疗后	63.5 $\pm$ 3.8	65.0 $\pm$ 4.1	66.9 $\pm$ 3.9	0.000
降低的心率	11.0 $\pm$ 4.0	18.7 $\pm$ 4.9	29.3 $\pm$ 7.8	0.000
收缩压 (mmHg)				
治疗前	142.9 $\pm$ 13.5	143.4 $\pm$ 14.2	147.7 $\pm$ 14.2	0.160
治疗后	124.8 $\pm$ 8.5	126.3 $\pm$ 8.5	126.6 $\pm$ 8.4	0.478
降低的收缩压	18.1 $\pm$ 10.9	17.2 $\pm$ 13.8	21.3 $\pm$ 13.1	0.229
舒张压 (mmHg)				
治疗前	87.5 $\pm$ 11.5	85.4 $\pm$ 10.4	89.0 $\pm$ 9.8	0.173
治疗后	76.3 $\pm$ 5.7	75.5 $\pm$ 7.0	75.3 $\pm$ 7.0	0.706
降低的舒张压	11.2 $\pm$ 9.4	10.2 $\pm$ 8.7	14.1 $\pm$ 9.5	0.078

注: 1 mmHg=0.133 kPa

191 例患者治疗前后的糖脂代谢指标比较 (表 3): 患者治疗前后的总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、空腹血糖水平比较, 差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

**表 3** 191 例患者治疗前后血脂及血糖的比较 (mmol/L,  $\bar{x} \pm s$ )

项目	治疗前	治疗后	P 值
总胆固醇	4.96 $\pm$ 1.00	4.77 $\pm$ 1.03	0.229
甘油三酯	1.65 $\pm$ 0.93	1.78 $\pm$ 0.94	0.106
高密度脂蛋白胆固醇	1.40 $\pm$ 0.39	1.41 $\pm$ 0.33	0.943
低密度脂蛋白胆固醇	2.92 $\pm$ 0.84	2.84 $\pm$ 0.86	0.686
空腹血糖	5.72 $\pm$ 1.00	5.83 $\pm$ 0.88	0.893

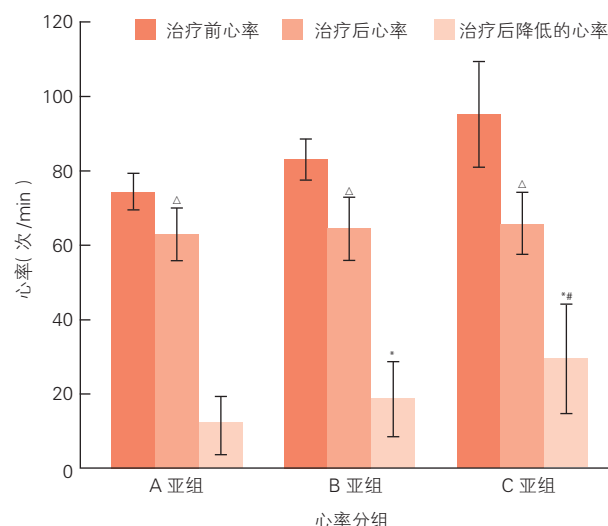
191 例患者口服不同剂量美托洛尔缓释片治疗前后的心率比较 (表 4): 191 例患者最终心率都达标, 即  $\leq 70$  次 /min, 用 47.5 mg、71.25 mg 和 95 mg 美托洛尔缓释片治疗的患者治疗前较治疗后心率均降低, 差异均有统计学意义 ( $P$  均  $=0.000$ )。达到目

标心率时, 患者的美托洛尔缓释片每日平均用量为 ( $59.7 \pm 17.0$ ) mg; 每日口服 47.5 mg 美托洛尔缓释片, A 组和 B 组分别有 83% 和 54% 的患者心率达标; 而 C 组中近 52% 的患者每日需用  $\geq 71.25$  mg 美托洛尔缓释片才能使心率达标。美托洛尔缓释片每日最终剂量为 47.5 mg、71.25 mg 及 95 mg 时, 患者的心率降低幅度分别为 21%、23% 和 25%。美托洛尔缓释片每日剂量增加 50% (71.25 mg) 和翻倍 (95 mg) 时, 患者的平均心率降幅分别增加 10.8% 和 27.8%。

**表 4** 191 例患者口服不同剂量美托洛尔缓释片治疗前后的心率比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

美托洛尔缓释片 最终剂量 (mg/d)	例数	年龄 (岁)	治疗前心率 (次/min)	治疗后心率 (次/min)	降低的心率 (次/min)	心率降幅 (%)	P 值
47.5	118	58.5 $\pm$ 12.6	81.7 $\pm$ 8.3	64.0 $\pm$ 4.1	17.6 $\pm$ 8.1	21	0.000
71.25	48	55.1 $\pm$ 11.5	85.5 $\pm$ 8.3	65.9 $\pm$ 3.9	19.5 $\pm$ 8.7	23	0.000
95	25	58.5 $\pm$ 13.6	90.2 $\pm$ 9.5	67.9 $\pm$ 3.6	22.5 $\pm$ 9.2	25	0.000

美托洛尔缓释片每日最终剂量为 47.5 mg 的 118 例患者治疗前后心率变化 (图 1): 这 118 例患者根据基础心率同样分为 A 亚组 (70~79 次 /min,  $n=48$ )、B 亚组 (80~89 次 /min,  $n=49$ )、C 亚组 ( $\geq 90$  次 /min,  $n=21$ ), 3 个亚组患者治疗后心率较治疗前均显著下降 ( $P$  均  $<0.05$ ), 且 A、B、C 三个亚组间心率降幅逐渐增大, 下降幅度依次为 11.5%、22.3%、30.9%, 组间比较差异均有统计学意义 ( $P$  均  $<0.05$ )。



注: 与治疗前比较  $^{\Delta} P<0.01$ , 与 A 亚组同期比较  $^{\ast} P<0.01$ , 与 B 亚组同期比较  $^{\#} P<0.01$

**图 1** 47.5 mg 的美托洛尔缓释片治疗三个亚组治疗前后心率的变化

### 3 讨论

交感神经系统是高血压一个重要的调节机制,



活性增强时, 心率增快, 心搏出量和外周阻力增加, 血压升高。反过来, 高血压进一步刺激交感神经的活性, 形成恶性循环。因此, 慢性心率增快与高血压发生发展密切相关。早在 1945 年 Levy 等<sup>[6]</sup>就发现, 心率增快能预测高血压的发生和发展。随后的研究证实, 与心率先低者相比, 心率先高者 3 年内发生高血压的风险增加 60%<sup>[7]</sup>。高血压患者平均心率较正常血压者增加 6 次/min<sup>[8]</sup>。本研究发现, 62% 的高血压患者基础心率 >80 次/min, 36% 的高血压患者基础心率 >85 次/min, 比例高于 HARVEST 研究结果<sup>[9]</sup>, 可能原因如下: (1) 与本研究测量的心率为诊所心率有关; (2) 本研究患者有 95 例 (49.7%) 合用钙拮抗剂, 钙拮抗剂扩血管反射性激活交感神经引起心率增快有关, 这同时也是本研究的局限性之一。

慢性心率增快不仅与高血压的发生和发展有关, 还是高血压患者的独立心血管危险因素之一。研究发现, 心率 >60 次/min, 心血管病风险持续增加<sup>[10]</sup>。同时多项随机对照临床试验表明, 心率每降低 10 次/min, 心脏性死亡、心脏性猝死、全因死亡可明显降低, 降幅依次为 30%、39%、20%<sup>[11]</sup>。对于伴有心电图诊断为左心室肥厚的高血压患者, 在抗高血压治疗期间, 更快的心率预示心力衰竭高风险, 且独立于其他变量, 心率每增加 10 次/min, 新发心力衰竭的风险增加 45%, 心率持续或者发展 >84 次/min, 心力衰竭发生的风险增加 159%<sup>[12]</sup>。VALUE 研究发现, 与心率 <79 次/min 相比, 心率  $\geq 80$  次/min 的高危高血压患者发生心血管终点、心力衰竭、猝死、心肌梗死、脑卒中的风险均显著升高 ( $P$  均 <0.01)<sup>[13]</sup>。与目标血压一样, 目标心率与心血管事件风险呈 U 型关系。INVEST 研究表明, 心率处于 55~70 次/min 时, 全因死亡、非致死性心肌梗死、非致死性脑卒中的风险最低, 当心率 >70 次/min 或心率 <50 次/min 时, 不良事件的发生率均会增加<sup>[14]</sup>。Beautiful 研究也提示, 心率 >70 次/min 是心血管事件发生的独立预测指标和心血管死亡的高危因素<sup>[15]</sup>。因此, 对于高血压患者, 本研究设定目标心率  $\leq 70$  次/min 比较合适。

美托洛尔缓释片是高  $\beta_1$  选择性、脂溶性、没有内在拟交感活性、长效的  $\beta_1$  受体阻滞剂, 是临床使用最广的  $\beta$  受体阻滞剂。Hoffmann 等<sup>[16]</sup>的研究显示, 美托洛尔的  $\beta_1$  选择性 ( $\beta_1:\beta_2=63:1$ ) 高于阿替洛尔 ( $\beta_1:\beta_2=21:1$ ) 及比索洛尔 ( $\beta_1:\beta_2=51:1$ ), 且美托洛尔的循证证据贯穿于整个心血管事件链,

可以说是循证证据最充分的  $\beta$  受体阻滞剂。不同于普萘洛尔或阿替洛尔等以往的  $\beta$  受体阻滞剂, 美托洛尔缓释片对糖脂及胰岛素敏感性影响小<sup>[17]</sup>。早期 MAPHY 研究也证实, 美托洛尔不仅能有效降压, 减慢心率, 与利尿剂相比, 还能进一步降低死亡率 22%, 心血管猝死风险降低 30%, 冠状动脉事件降低 24% ( $P$  均 <0.001)<sup>[18]</sup>。本研究发现, 要使目标心率  $\leq 70$  次/min, 美托洛尔缓释片平均剂量为 ( $59.7 \pm 17.0$ ) mg/d, 基础心率越快, 美托洛尔缓释片降低心率的幅度越大, 心率每增加 10 次/min, 心率降低幅度约增加 7.9%, 美托洛尔缓释片剂量增加 50%, 平均心率下降增加 10.8%, 剂量翻倍, 疗效增加 27.8%。进一步发现, 47.5 mg/d 的美托洛尔缓释片可使 67% 基础心率处于 75~84 次/min 的高血压患者心率达标, 而基础心率  $\geq 85$  次/min 者中近 60% 需用  $\geq 71.25$  mg/d 的美托洛尔缓释片才能使心率达标。这进一步证实, 对于心率  $\geq 75$  次/min 的高血压患者, 47.5 mg/d 美托洛尔缓释片起始治疗且根据血压、心率逐渐调整剂量是合理的。

临床医生担心使用  $\beta$  受体阻滞剂后出现心动过缓, 常从 23.75 mg/d 美托洛尔缓释片起始治疗, 且往往不再调整剂量, 可以说很多临床医生有“心动过缓恐惧症”, 以至许多高血压、冠心病、心功能不全的患者心率未能达标。而 TNT 研究显示, 心率与冠心病的主要终点事件发生率遵循 J 形曲线的变化, 即心率过低或心率过高则相应危险比越高, 而心血管事件发生率最低点对应的心率为 52.4 次/min, 因而为使更多的患者获益, 临床医生应该克服“心动过缓恐惧症”, 重视患者心率的达标。本研究中, 患者服用 47.5~95 mg/d 的美托洛尔缓释片后, 仅 1 例出现严重窦性心动过缓 (心率 48 次/min), 改成半片口服后心率控制在 55~65 次/min, 并不会引起治疗过程中对于心率过慢的担忧; 1 例出现头晕, 停药数日后渐好转。文献报道, 美托洛尔缓释片以 47.5~190 mg/d 的剂量治疗时, 不干扰  $\beta_2$  受体介导的肝糖原分解和胰岛素分泌等功能<sup>[16]</sup>。本研究患者治疗期间并未出现明显乏力等副作用, 治疗前后的糖脂代谢指标前后变化无显著差异, 因此用 47.5~95 mg/d 的美托洛尔缓释片治疗是安全、有效的。

本研究虽为前瞻性研究, 但缺乏对照药物。研究过程中, 每两周复诊 1 次, 时间偏短, 未测量静息心率。另由于合并用药的关系, 无法完全说明美托洛尔缓释片在不同基础心率下对于血压的影响。

总之,高血压患者理想的治疗不仅是血压达标,同时心率也应达标。本研究发现,对于不同基础心率的,美托洛尔缓释片在降低心率上的疗效不同,基础心率越快,美托洛尔缓释片对心率的降低幅度越大,用 47.5~95 mg/d 的美托洛尔缓释片治疗是安全、有效的。

#### 参考文献

- [1] Palatini P, Benetos A, Julius S. Impact of increased heart rate on clinical outcomes in hypertension: implications for antihypertensive drug therapy. *Drugs*, 2006, 66: 133-144.
- [2] 白梅, 李学文, 米小龙, 等. 动态心率的变化对高血压病人预后的影响. *中国循环杂志*, 2013, 28: 103.
- [3] Yusuf S, Islam S, Chow CK, et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *Lancet*, 2011, 378: 1231-1243.
- [4] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010. *中华高血压杂志*, 2011, 19: 701-743.
- [5] 王文, 张维忠, 孙宁玲, 等. 中国血压测量指南. *中华高血压杂志*, 2011, 19: 1101-1114.
- [6] Levy RL, White PD, Stroud WD, et al. Transient tachycardia prognostic significance alone and in association with transient hypertension. *J Am Med Assoc*, 1945, 129: 585-588.
- [7] Inoue T, Iseki K, Iseki C, et al. Higher heart rate predicts the risk of developing hypertension in a normotensive screened cohort. *Circ J*, 2007, 71: 1755.
- [8] Morcet JF, Safar M, Thomas F, et al. Associations between heart rate and other risk factors in a large French population. *J Hypertens*, 1999, 17: 1671-1676.
- [9] Palatini P, Dorigatti F, Zaetta V, et al. Heart rate as a predictor of development of sustained hypertension in subjects screened for stage 1 hypertension: the HARVEST Study. *J Hypertens*, 2006, 24: 1873-1880.
- [10] Fox K, Borer JS, Camm AJ, et al. Resting heart rate in cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50: 823-830.
- [11] Cucherat M. Quantitative relationship between resting heart rate reduction and magnitude of clinical benefits in post-myocardial infarction: a meta-regression of randomized clinical trials. *Eur Heart J*, 2007, 28: 3012-3019.
- [12] Okin PM, Kjeldsen SE, Julius S, et al. Effect of changing heart rate during treatment of hypertension on incidence of heart failure. *Am J Cardiol*, 2012, 109: 699-704.
- [13] Mann J, Julius S. The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) trial of cardiovascular events in hypertension. *Blood Press*, 1998, 7: 176-183.
- [14] Kolloch R, Legler UF, Champion A, et al. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the INternational VErapamil-SR/trandolapril Study (INVEST). *Eur Heart J*, 2008, 29: 1327-1334.
- [15] Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*, 2008, 372: 817-821.
- [16] Hoffmann C, Leitz M, Oberdorf-Maass S, et al. Comparative pharmacology of human  $\beta$ -adrenergic receptor subtypes—characterization of stably transfected receptors in CHO cells. *N-S Arch Pharmacol*, 2004, 369: 151-159.
- [17] Falkner B, Kushner H. Treatment with metoprolol succinate, a selective beta adrenergic blocker, lowers blood pressure without altering insulin sensitivity in diabetic patients. *J Clin Hypertens*, 2008, 10: 51-57.
- [18] Wikstrand J, Warnold I, Tuomilehto J, et al. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension. Morbidity results from the MAPHY study. *Hypertension*, 1991, 17: 579-588.

(收稿日期:2017-01-13)

(编辑: 朱柳媛)