

• 循证医学 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.06.029
网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20191121.1128.009.html>(2019-11-21)

β-受体阻滞剂与慢性阻塞性肺疾病死亡率相关性的 Meta 分析^{*}

欧明春¹,朱洁云²,钟枝梅²,张剑锋^{3△}
(1. 广西壮族自治区百色市人民医院药学部 533000;2. 广西医科大学研究生院,南宁 530021;
3. 广西医科大学第二附属医院急诊科,南宁 530007)

[摘要] **目的** 系统评价 β-受体阻滞剂与慢性阻塞性肺疾病(COPD)死亡率的相关性。**方法** 计算机检索 PubMed、EMbase、The Cochrane Library、万方数据、中国知网和维普数据库,搜集 β-受体阻滞剂与 COPD 死亡率相关的文献,检索时限均从建库至 2019 年 3 月 30 日。由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后,采用 Stata12.0 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 29 个队列研究,共计 218 186 例 COPD 患者。Meta 分析结果显示:β-受体阻滞剂治疗可以显著降低 COPD 患者的全因死亡率($P<0.01$)。按随访时间、并发症、样本量等进行亚组分析,结果与整体结果基本一致。**结论** 当前证据表明,β-受体阻滞剂治疗可以显著降低 COPD 患者的全因死亡率。

[关键词] β-受体阻滞剂;慢性阻塞性肺疾病;死亡率;Meta 分析
[中图分类号] R563.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)06-0986-08

Correlation between beta-receptor blockers and mortality in chronic obstructive pulmonary disease:a Meta-analysis^{*}

OU Mingchun¹,ZHU Jieyun²,ZHONG Zhimei²,ZHANG Jianfeng^{3△}
(1. Department of Pharmacy,Baise Municipal People's Hospital,Baise,Guangxi 533000,China ;
2. Graduate School of Guangxi Medical University,Nanning,Guangxi 530021,China ;3. Department of
Emergency,Second Affiliated Hospital of Guangxi Medical University,Nanning ,Guangxi 530007,China)

[Abstract] **Objective** To systematically evaluate the correlation between beta-receptor blockers and mortality in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** The databases of PubMed,EMbase, The Cochrane Library,CNKI,WanFang Data and VIP databases were retrieved by computer to collect relevant literatures about the correlation between beta-receptor blockers and mortality in COPD. The retrieval time limit was from their database establishment to March,2019. The two researches independently screened the literature,extracted the data and assessed the risk of bias of included studies. Then the meta-analysis was performed by using Stata12.0 software. **Results** A total of 29 cohort studies involving 21 8186 COPD patients were included. The results of meta-analysis showed that beta-receptor blockers treatment could significantly decrease the risk of all-cause mortality in the patients with COPD ($P<0.01$). The results of subgroup analysis according to the aspects of follow-up time,sample size and complications were similar to overall results. **Conclusion** The present evidences indicate that Beta-receptor blockers treatment can significantly decrease the risk of all-cause mortality in the patients with COPD.

[Key words] beta-receptor blockers;COPD;mortality;Meta analysis

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease,COPD)是以持续性气流受限为特征的疾病,其患病率和死亡率逐年上升,目前已成为全球第三大死因^[1-2]。据文献报道,约 64% 的 COPD 患者同时患有心血管疾病(cardiovascular diseases, CVD),约 1/3 的 COPD 患者死于 CVD^[3-4]。β-受体阻滞剂是一种最常用的心血管药物,已被证明可以降低心力衰竭^[5]、心肌梗死^[6]和急性冠脉综合征^[7]等 CVD 患者的死亡率。虽然多项临床研究表明使用 β-受体阻滞剂治疗也可以降低 COPD 患者的全因死亡

^{*} 基金项目:广西重点研发项目(桂科 AB17195002);广西自然科学基金项目(2017GXNSFAA198249)。 作者简介:欧明春(1989—),主管药师,硕士,主要从事临床药学相关研究。 △ 通信作者,E-mail:zhangjianfeng930@163.com。

率^[8-10],但是因为担心它们可能会导致肺功能恶化和减弱支气管扩张剂的作用^[11-12],迄今为止,COPD 患者是否应该使用 β -受体阻滞剂尚存争议。因此,本研究系统评价 β -受体阻滞剂与 COPD 患者死亡率的相关性,以期为 COPD 患者治疗措施的选择提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准

研究类型为随机对照研究(RCT)或队列研究(回顾性或前瞻性)。研究对象为根据肺功能确诊为 COPD 的患者。干预措施为对照组按 COPD 常规治疗,试验组在常规治疗基础上加用 β -受体阻滞剂治疗。结局指标为全因死亡率。

1.1.2 排除标准

(1)非中、英文文献;(2)重复报道的文献;(3)无相关结局指标的文献;(4)数据不全或缺失,联系原作者也无法获得数据的文献。

1.2 检索策略

计算机检索 PubMed、EMbase、The Cochrane Library、中国知网、万方数据和维普数据库,搜集 β -受体阻滞剂与 COPD 死亡率相关的文献,检索时限均从建库至 2019 年 3 月 30 日。同时采用网上数据库检索和手工检索相结合,并补充检索纳入文献的参考文献。中文检索词包括:慢性阻塞性肺疾病、COPD、 β -受体阻滞剂、 β -受体拮抗剂、肾上腺能受体拮抗剂、肾上腺能受体阻滞剂、死亡率。英文检索词包括:chronic obstructive pulmonary disease、COPD、beta blockers、 β -blockers、beta-blockers、adrenergic antagonist、sympatholytic、adrenergic receptor blocker、mortality。

1.3 文献筛选与数据提取

由 2 名研究者严格按照事先制订的纳入与排除标准,独立筛选文献、提取数据并交叉核对,如有分歧则通过讨论或由第三方决定达成一致。提取入选文献的以下信息,(1)基本信息:第一作者、发表时间、研究所在地、样本量、患者年龄、研究类型、随访时间;(2)结局指标:COPD 患者全因死亡率的 RR、OR、

HR 或死亡人数及 95%CI;(3) COPD 并发症;(4)干预措施;(5)偏倚风险评价的相关要素。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价

由 2 名研究者根据 NOS 量表独立评价纳入研究的偏倚风险,并交叉核对结果。

1.5 统计学处理

采用 Stata12.0 软件进行 Meta 分析。生存资料采用 HR 为分析统计量,并提供其 95%CI。采用 χ^2 检验分析各研究结果间的异质性(检验水准为 $\alpha=0.1$),并结合 I^2 定量判断异质性的_{大小}。若各研究间无统计学异质性($I^2<50\%$, $P>0.1$),采用固定效应模型进行数据合并分析;反之则采用随机效应模型进行 Meta 分析,并根据可能出现的异质性因素进行亚组分析或敏感性分析以消除异质性。使用漏斗图及 Egger 检验判断是否存在发表偏倚,Meta 分析的检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 文献筛选流程及结果

初检出 313 篇相关文献,经逐层筛选后,最终纳入 29 个队列研究^[8-10,13-38],共计 218 186 例 COPD 患者。文献筛选流程见图 1。

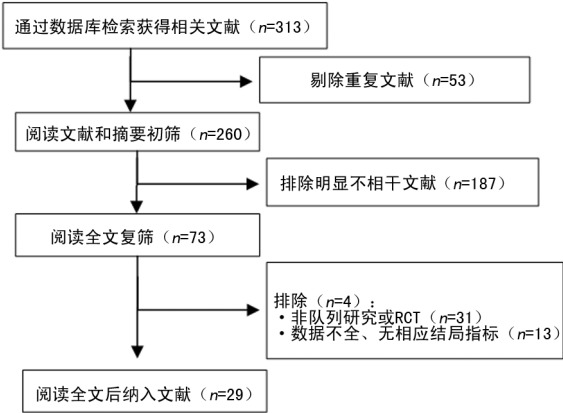


图 1 文献筛选流程图

2.2 纳入研究的基本特征

共纳入 29 个队列研究^[8-10,13-38]中英文研究 28 个,中文研究 1 个。纳入研究的基本特征见表 1。

2.3 纳入研究的方法学质量评价

纳入研究的方法学质量评价结果见表 2。

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	国家/地区	研究类型 (队列研究)	样本量 (n)	年龄 (岁)	随访时间 (年)	β 受体类型	并发症	HR(95%CI)
ANDERSSON ^[8] 2019	丹麦	回顾性	5 991	74(10)	2.2	未特指	心力衰竭	0.9(0.84,0.98)
CHANG ^[9] 2019	台湾	回顾性	23 754	61~80	3.5	未特指 未特指	心肌梗死	0.88(0.84,0.93) 0.97(0.93,1)
WANG ^[10] 2019	台湾	回顾性	23 116	75.7/77.6	8	心脏选择性 非选择性	心肌梗死	0.93(0.89,0.98) 0.98(0.94,1.02)

续表 1 纳入研究的基本特征								
纳入研究	国家/地区	研究类型 (队列研究)	样本量 (<i>n</i>)	年龄 (岁)	随访时间 (年)	β受体类型	并发症	<i>HR</i> (95% <i>CI</i>)
朱华 ^[38] 2019	中国	前瞻性	94	76	2	未特指	未特指	0.74(0.41,1.37)
GOTTLIEB ^[13] 1998	荷兰	回顾性	41 814	73.3(8.8)	2	未特指	心肌梗死	0.60(0.57,0.63)
CHEN ^[14] 2001	美国	回顾性	43 974	75.3(7.1)	1	未特指	心肌梗死	0.86(0.73,1.00)
SIN ^[15] 2002	加拿大	回顾性	3 834	79(8)	1.8	未特指	心力衰竭	0.72(0.65,0.80)
AU ^[16] 2004	美国	回顾性	1 966	65.8(10.7)	2	未特指	高血压	0.56(0.16,1.93)
LIDIA ^[17] 2007	意大利	回顾性	628	67(9)	1.9	未特指	心力衰竭	0.55(0.37,0.82)
VAN GESTEL ^[18] 2008	荷兰	回顾性	1 265	69	5	心脏选择性	血管疾病	0.73(0.60,0.88)
OLENCHOCK ^[19] 2009	美国	回顾性	12 967	—	2	未特指	心肌梗死	0.52(0.45,0.60)
HAWKINS ^[20] 2009	英国	回顾性	1 258	68.1(9.9)	2.1	未特指 未特指	心肌梗死	0.74(0.68,0.80) 0.64(0.52,0.77)
RUTTEN ^[21] 2010	荷兰	回顾性	2 230	64.8(11.2)	7.2	心脏选择性 非选择性	未特指	0.63(0.51,0.77) 0.8(0.60,1.05)
SHORT ^[22] 2011	苏格兰	回顾性	5 977	69.1	4.4	心脏选择性	未特指	0.78(0.67,0.92)
EKSTROM ^[23] 2013	瑞典	前瞻性	2 249	大于 49	4	未特指	未特指	1.19(1.04,1.37)
MENTZ ^[24] 2013	美国	回顾性	722	73	0.2	心脏选择性 非选择性	心力衰竭	0.53(0.25,1.13) 0.47(0.25,0.89)
ANGELONI ^[25] 2013	意大利	回顾性	208	70	3	未特指	冠脉旁路移植术后	0.38(0.20,0.71)
QUINT ^[26] 2013	英国	回顾性	1 063	—	2.9	未特指	心肌梗死	0.50(0.36,0.69)
ZENG ^[27] 2013	中国	回顾性	220	84.1(6.9)	1.9	未特指	未特指	0.96(0.41,2.29)
LEE ^[28] 2014	美国	回顾性	1 062	77.4(7.1)	3	未特指	CVD	0.87(0.67,1.13)
HO ^[29] 2014	台湾	回顾性	4 024	75	1	未特指	未特指	0.79(0.67,0.93)
ANDELL ^[30] 2015	瑞典	前瞻性	4 858	77/74	7.2	未特指	未特指 心力衰竭	0.87(0.78,0.98) 0.77(0.63,0.95)
KUBOTA ^[31] 2015	日本	回顾性	132	78.5/79.5	2.8	未特指	心力衰竭	0.46(0.19,1.11)
STASZEWSKY ^[32] 2016	意大利	回顾性	2 837	78.8(8.9)	4	未特指	心力衰竭	0.74(0.64,0.84)
BHATT ^[33] 2016	全球	回顾性	3 464	63.4(8.5)	2.1	未特指	未特指	0.85(0.54,1.32)
COIRO ^[34] 2017	法国	回顾性	1 573	67(10)	2.7	未特指	心力衰竭/心肌梗死	0.73(0.60,0.90)
DONG ^[35] 2017	美国、意大利、台湾	回顾性	22 985	71	2.7	心脏选择性	心肌梗死	0.90(0.78,1.02)
LIAO ^[36] 2017	中国	回顾性	1 820	70.7/75.2	8	未特指	心力衰竭	0.67(0.47,0.96)
SU ^[37] 2017	台湾	回顾性	1 921	77	1	未特指	心肌梗死	0.84(0.71,1.00)

—:未提及;*HR* 均为调整后的。未特指:使用 β-阻滞剂,未指明为何种 β-阻滞剂;无并发症或其他并发症,未指明为某种并发症。

表 2 纳入研究的方法学质量评价									
纳入研究	研究对象的确定			组间可比性		结果测量			总分
	暴露组 代表性	非暴露组 选择	暴露的 确定	研究开始前 结局事件	试验组与 对照组可比性	结局事件 评估	随访是否 充分	随访的 完整性	
VAN GESTEL ^[18] 2008	0	0	1	1	0	1	1	1	5
CHEN ^[14] 2001	1	1	1	1	0	1	1	1	7
BHATT ^[33] 2016	1	1	1	1	0	1	1	1	7
ZENG ^[27] 2013	0	0	1	1	0	1	1	1	5
HO ^[29] 2014	1	1	1	1	0	1	1	1	7
CHANG ^[9] 2019	1	1	1	1	NA	1	1	1	NA
SU ^[37] 2017	1	1	1	1	0	1	0	1	6
QUINT ^[26] 2013	1	1	1	1	NA	1	1	1	NA
LIAO ^[36] 2017	1	1	1	1	1	1	1	1	8
LEE ^[28] 2014	1	1	1	1	1	1	1	1	8
KUBOTA ^[31] 2015	0	0	1	1	2	1	1	1	7

续表 2 纳入研究的方法学质量评价

纳入研究	研究对象的确定			组间可比性		结果测量			总分
	暴露组	非暴露组	暴露的	研究开始前	试验组与	结局事件	随访是否	随访的	
	代表性	选择	确定	结局事件	对照组可比性	评估	充分	完整性	
DONG ^[35] 2017	1	1	1	1	0	1	1	1	7
COIRO ^[34] 2017	1	1	1	1	1	1	1	1	8
ANDERSSON ^[8] 2019	1	1	1	1	NA	1	1	1	NA
ANDELL ^[30] 2015	1	1	1	1	0	1	1	1	7
WANG ^[10] 2019	1	1	1	1	0	1	1	1	7
朱华 ^[38] 2019	0	0	1	1	1	1	1	1	6
LIDIA ^[17] 2007	1	1	1	1	NA	1	1	1	NA
RUTTEN ^[21] 2010	1	1	1	1	0	1	1	1	7
SHORT ^[22] 2011	1	1	1	1	1	1	1	1	8
EKSTROM ^[23] 2013	1	1	1	1	0	1	1	1	7
MENTZ ^[24] 2013	1	1	1	1	1	1	1	1	8
ANGELONI ^[25] 2013	1	1	1	1	2	1	1	1	9
SIN ^[15] 2002	1	1	1	1	NA	1	1	1	NA
HAWKINS ^[20] 2009	1	1	1	1	0	1	1	1	7
AU ^[16] 2004	1	1	1	1	NA	1	1	1	NA
OLENCHOCK ^[19] 2009	1	1	1	1	0	1	1	1	7
STASZEWSKY ^[32] 2016	1	1	1	1	0	1	1	1	7
GOTTLIEB ^[13] 1998	1	1	1	1	NA	1	NA	0	NA

NA:数据不祥,无法评分。

表 3 亚组分析结果

亚组	纳入研究数(个)	异质性		效应模型	Meta 分析结果		
		<i>P</i>	<i>I</i> ²		<i>HR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
随访时间							
<5 年	24 ^[10,18,21,30,36]	0.000	90.2%	随机	0.75	(0.68,0.82)	0.000
≥5 年	5 ^[8-9,13-17,19-20,22-29,31-35,37-38]	0.000	86.4%	随机	0.79	(0.67,0.93)	0.005
β-受体阻滞剂							
未特指	25 ^[8-10,13-17,19-21,23,25-34,36-38]	0.000	93.3%	随机	0.75	(0.68,0.83)	0.000
心脏选择性	6 ^[10,18,21-22,24,35]	0.000	77.9%	随机	0.79	(0.69,0.91)	0.001
非心脏选择性	3 ^[10,21,24]	0.030	71.6%	随机	0.82	(0.61,1.10)	0.179
并发症							
COPD 合并心肌梗死	10 ^[9-10,13-14,19-20,26,34-35,37]	0.000	97.0%	随机	0.75	(0.64,0.87)	0.000
COPD 合并心力衰竭	9 ^[8,15,17,24,30-32,34,36]	0.002	67.6%	随机	0.73	(0.65,0.82)	0.000
其他	4 ^[16,18,25,28]	0.115	49.5%	随机	0.70	(0.54,0.92)	0.011
未特指	8 ^[21-23,27,29,30,33,38]	0.000	78.6%	随机	0.84	(0.71,0.99)	0.037
地区							
欧洲	13 ^[8,13,17-18,20-23,25-26,30,32,34]	0.000	92.4%	随机	0.73	(0.64,0.83)	0.000
北美洲	6 ^[14-16,19,24,28]	0.000	82.1%	随机	0.69	(0.56,0.85)	0.000
亚洲	8 ^[9-10,27,29,31,36-38]	0.004	66.8%	随机	0.87	(0.80,0.95)	0.001
其他	2 ^[33,35]	0.810	0.0%	随机	0.90	(0.79,1.02)	0.093
样本量(<i>n</i>)							
<1 000	6 ^[17,24-25,27,31,38]	0.518	0.0%	随机	0.55	(0.43,0.69)	0.000
1 000~3 000	11 ^[16,18,20-21,23,26,28,32,34,36-37]	0.000	81.0%	随机	0.76	(0.67,0.87)	0.000
3 000~10 000	6 ^[8,15,22,29-30,33]	0.023	61.7%	随机	0.82	(0.75,0.89)	0.000
>10 000	6 ^[9-10,13-14,19,35]	0.000	98.2%	随机	0.77	(0.63,0.94)	0.012

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 β-受体阻滞剂对 COPD 全因死亡率的影响

纳入的 29 个研究^[8-10,13-38]均报道β-受体阻滞剂对 COPD 患者全因死亡率的影响。采用随机效应模型($I^2=92.3\%$, $P=0.000$)进行 Meta 分析,结果显示:β-受体阻滞剂治疗能显著降低 COPD 患者的全因死亡率 $[HR=0.75,95\%CI(0.69\sim0.82),P=0.000]$,见图 2。

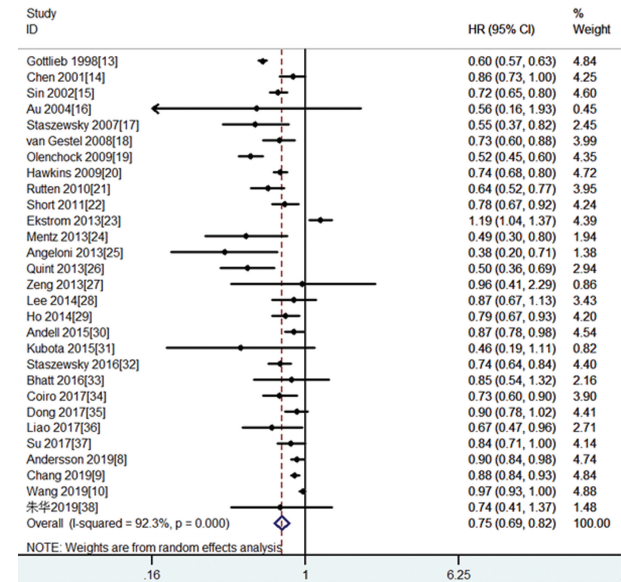


图 2 β-受体阻滞剂对 COPD 全因死亡率的影响

2.4.2 亚组分析

采用随机效应模型按随访时间(<5 年或 ≥ 5 年)、β-受体阻滞剂类型、并发症、样本量及研究地区进行亚组分析。各亚组分析结果与整体结果基本一致,见表 3。

2.4.3 敏感性分析

针对β-受体阻滞剂对 COPD 患者全因死亡率的影响进行敏感性分析,依次剔除每项研究后重新合并统计量,结果均不发生有统计学意义的改变,说明研究结果较可靠,见图 3。

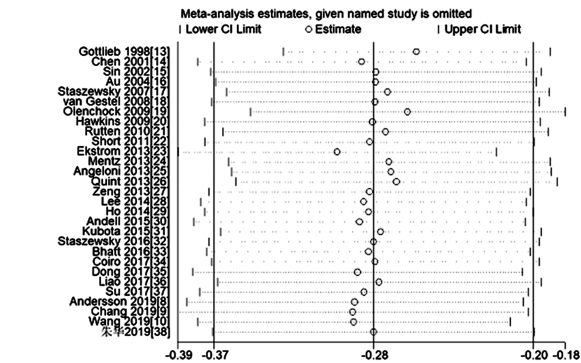


图 3 针对低体质量与正常体质量 COPD 患者全因死亡率的敏感性分析

2.4.4 发表偏倚

针对β-受体阻滞剂对 COPD 全因死亡率的影响绘制漏斗图,结合 Egger 检验判断是否存在发表偏倚。结果显示,各研究点左右分布基本对称,Egger 检验 $P=0.148$,提示纳入文献存在发表偏倚的可能性较小,见图 4。

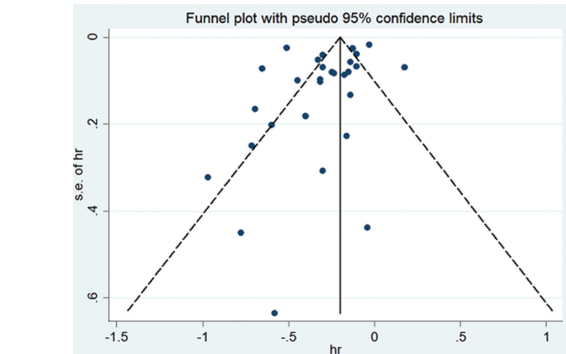


图 4 针对低体质量与正常体质量 COPD 患者全因死亡率的漏斗图

3 讨论

COPD 是一种以持续性气流受限为特征的疾病,在我国 40 岁及以上人群中 COPD 患病率高达 9.9%^[39]。由于 COPD 和 CVD 有共同的危险因素,如高龄、吸烟史、久坐的生活方式等,使得 COPD 和 CVD 经常共存^[40-41]。众所周知,β-受体阻滞剂是治疗 CVD 的主要药物,而 COPD 合并 CVD 患者中β-受体阻滞剂的使用远远不足。1 项来自丹麦的研究报道只有 60% 的 COPD 合并心力衰竭患者接受β-受体阻滞剂治疗^[42],HAWKINS 等^[20]的研究报道 COPD 合并心肌梗死患者接受β-受体阻滞剂治疗的比例低至 41.8%。COPD 中β-受体阻滞剂使用不足的原因主要为担心其会导致支气管痉挛、肺功能恶化,长期使用会减弱支气管扩张剂的作用。但是,越来越多的证据表明,在 COPD 患者中使用β-受体阻滞剂可以降低患者的全因死亡率。

本研究显示,β-受体阻滞剂治疗可以显著降低 COPD 患者的全因死亡率,这与 DU 等^[43]的研究结果基本一致。本研究异质性较大,亚组分析结果显示:除了样本量大于 10 000、COPD 合并心肌梗死及未特指β-受体阻滞剂类型 3 个亚组外,其余亚组的异质性均较总体异质性有所降低,说明样本量、并发症、β-受体阻滞剂类型等可能是异质性来源。但亚组分析未能消除异质性,影响到本研究结果的可靠性。

β-受体阻滞剂降低 COPD 患者死亡风险的机制尚不十分明确,这可能与β-受体阻滞剂的降压、降心率、改善心肌灌注等心脏保护作用有关^[12,44]。常用的支气管扩张剂如β-受体激动剂会使交感神经冲动增加,从而增加心肌缺血、心律失常、心力衰竭等心血管不良事件的发生风险。众所周知,β-受体阻滞剂可以

抑制交感神经的激活,降低心率。临床研究表明,心率是心脏病患者或无心脏病患者全因死亡率的独立危险因素^[45]。 β -受体阻滞剂通过降低心率和延长心脏舒张期,改善心肌灌注,从而降低总死亡率和心脏猝死。也有研究报道, β -受体阻滞剂可以抑制中性粒细胞趋化和氧自由基生成,减少内皮素-1 的释放,而内皮素-1 是一种支气管收缩肽,与 COPD 加重的发病机制有关^[12]。综上所述, β -受体阻滞剂可能通过抗炎、心脏保护和支气管保护多重作用对 COPD 患者产生保护作用。

本研究存在的局限性:(1) 纳入的研究多数为回顾性研究,不能排除各组间有混杂因素的影响,偏倚风险较高;(2) 本研究只检索中英文文献,可能存在语言偏倚;(3) 只检索了已公开发表的文献,未对灰色文献进行检索,可能存在遗漏;(4) 各纳入研究虽然均对 HR 进行了调整,但调整变量不统一,可能导致临床异质性;(5) 本研究异质性较大,影响结果的准确性。

综上所述,当前证据表明, β -受体阻滞剂可以显著降低 COPD 患者的全因死亡风险。受纳入研究质量和数量的影响,上述结论尚需大样本、多中心、高质量的研究予以证实。

参考文献

- [1] LOZANO R, NAGHAVI M, FOREMAN K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010[J]. Lancet, 2012, 380 (9859): 2095-2128.
- [2] HANSON C, LEVAN T. Obesity and chronic obstructive pulmonary disease: recent knowledge and future directions[J]. Curr Opin Pulm Med, 2017, 23(2): 149-153.
- [3] MALO DE MOLINA R, AGUADO S, ARELLANO C, et al. Ischemic heart disease during acute exacerbations of COPD[J]. Med Sci (Basel), 2018, 6(4): 1-13.
- [4] CORRAO S, BRUNORI G, LUPO U, et al. Effectiveness and safety of concurrent beta-blockers and inhaled bronchodilators in COPD with cardiovascular comorbidities [J]. Eur Respir Rev, 2017, 26(145): 1-7.
- [5] PONIKOWSKI P, VOORS A A, ANKER S D, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure:

The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology(ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association(HFA) of the ESC[J]. Eur Heart J, 2016, 18(8): 891-975.

- [6] SRIPAL B, SANOBAR P, MESSERLI F H. How useful are beta-blockers in cardiovascular disease? [J]. Anatol J Cardiol, 2006, 6(4): 358-363.
- [7] CHATTERJEE S, CHAUDHURI D, VEDANTHAN R, et al. Early intravenous beta-blockers in patients with acute coronary syndrome-A meta-analysis of randomized trials [J]. Int J Cardiol, 2013, 168(2): 915-921.
- [8] ANDERSSON C, HANSEN 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 J Int Med, 2019, 63: 56-61.
- [9] SU T H, CHANG S H, KUO C F, et al. beta-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.
- [10] WANG W H, CHENG C C, MAR G Y, et al. Improving outcomes in chronic obstructive pulmonary disease by taking beta-blockers after acute myocardial infarction: a nationwide observational study[J]. Heart Vessels, 2019, 34(7): 1158-1167.
- [11] 田攀文, 文富强. β 受体阻滞剂应用于慢性阻塞性肺疾病: 进展与挑战[J]. 内科急危重症杂志, 2016, 22(5): 321-323.
- [12] LIPWORTH B, WEDZICHA J, DEVEREUX G, et al. Beta-blockers in COPD: time for reappraisal[J]. Eur Respir J, 2016, 48(3): 880-888.
- [13] GOTTLIEB S S, MCCARTER R J, VOGEL R A. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction[J]. N Eng J Med, 1998, 339(8): 489-497.
- [14] CHEN J, RADFORD M J, WANG Y, et al. Effectiveness of beta-blocker therapy after acute

- myocardial infarction in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37(7):1950-1956.
- [15] SIN D D, MCALISTER F A. The effects of beta-blockers on morbidity and mortality in a population-based cohort of 11 942 elderly patients with heart failure[J]. *Am J Med*, 2002, 113(8):650-656.
 - [16] AU D H, BRYSON C L, FAN V S, 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.
 - [17] LIDIA S, MAYLENE W, SERGE M, et al. Clinical, neurohormonal, and inflammatory markers and overall prognostic role of chronic obstructive pulmonary disease in patients with heart failure: data from the Val-HeFT heart failure trial[J]. *J Card Fail*, 2007, 13(10):797-804.
 - [18] VAN GESTEL Y R, HOEKS S E, SIN D D, et al. Impact of cardioselective beta-blockers on mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease and atherosclerosis[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178(7):695-700.
 - [19] OLENCHOCK B A, FONAROW G G, PAN W, et al. Current use of beta blockers in patients with reactive airway disease who are hospitalized with acute coronary syndromes[J]. *Am J Cardiol*, 2009, 103(3):295-300.
 - [20] HAWKINS N M, WANG D, PETRIE M C, et al. Baseline characteristics and outcomes of patients with heart failure receiving bronchodilators in the CHARM programme[J]. *Eur J Heart Fail*, 2010, 12(6):557-565.
 - [21] RUTTEN F H, ZUITHOFF N P, HAK E, et al. Beta-blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Arch Intern Med*, 2010, 170(10):880-887.
 - [22] SHORT P M, LIPWORTH S I, ELDER D H, et al. Effect of beta blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study[J]. *BMJ*, 2011, 342:2549.
 - [23] EKSTROM M P, HERMANSSON A B, STROM K E. Effects of cardiovascular drugs on mortality in severe chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(7):715-720.
 - [24] MENTZ R J, SCHULTE P J, FLEG J L, et al. Clinical characteristics, response to exercise training, and outcomes in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am Heart J*, 2013, 165(2):193-199.
 - [25] ANGELONI E, MELINA G, ROSCITANO A, et al. β -Blockers improve survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease after coronary artery bypass grafting[J]. *Ann Thorac Surg*, 2013, 95(2):525-531.
 - [26] QUINT J K, HERRETT E, BHASKARAN K, et al. Effect of beta blockers on mortality after myocardial infarction in adults with COPD: population based cohort study of UK electronic healthcare records[J]. *BMJ*, 2013, 347:6650.
 - [27] ZENG L H, HU Y X, LIU L, et al. Impact of beta2-agonists, beta-blockers, and their combination on cardiac function in elderly male patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Clin Interv Aging*, 2013, 8:1157-1165.
 - [28] LEE D S, MARKWARDT S, MCAVAY G J, et al. Effect of beta-blockers on cardiac and pulmonary events and death in older adults with cardiovascular disease and chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Med Care*, 2014, 52(Suppl 3):S45-51.
 - [29] HO T W, TSAI Y J, RUAN S Y, et al. In-hospital and one-year mortality and their predictors in patients hospitalized for first-ever chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a nationwide population-based study[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12):e114866.
 - [30] ANDELL P, ERLINGE D, SMITH J G, et al. β -blocker use and mortality in COPD patients after myocardial infarction: a swedish nationwide observational study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(4):e001611.
 - [31] KUBOTA Y, ASAI K, FURUSE E, et al. Impact of beta-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.

- [32] STASZEWSKY L, CORTESI L, TETTAMANTI M, et al. Outcomes in patients hospitalized for heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: differences in clinical profile and treatment between 2002 and 2009[J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(7): 840-848.
- [33] BHATT S P, WELLS J M, KINNEY G L, et al. Beta-blockers are associated with a reduction in COPD exacerbations[J]. *Thorax*, 2016, 71(1): 8-14.
- [34] COIRO S, GIRERD N, ROSSIGNOL P, et al. Association of beta-blocker treatment with mortality following myocardial infarction in patients with chronic obstructive pulmonary disease and heart failure or left ventricular dysfunction: a propensity matched-cohort analysis from the high-risk myocardial infarction database initiative[J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(2): 271-279.
- [35] DONG Y H, ALCUSKY M, MAIO V, et al. Evidence of potential bias in a comparison of beta blockers and calcium channel blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute coronary syndrome: results of a multinational study[J]. *BMJ Open*, 2017, 7(3): e012997.
- [36] LIAO K M, LIN T Y, HUANG Y B, et al. The evaluation of beta-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.
- [37] SU T H, CHANG S H, CHEN P C, et al. Temporal trends in treatment and outcomes of acute myocardial infarction in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a nationwide population-based observational study [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(3): e004525.
- [38] 朱华, 史凯蕾, 朱菲白, 等. 老年心力衰竭合并慢性阻塞性肺疾病患者应用琥珀酸美托洛尔缓释片 2 年随访[J]. *老年医学与保健*, 2019, 25(1): 29-33.
- [39] 顾景范. 《中国居民营养与慢性病状况报告 (2015)》解读[J]. *营养学报*, 2016, 38(6): 525-529.
- [40] RABE K F, HURST J R, SUISSA S. Cardiovascular disease and COPD: dangerous liaisons? [J]. *Eur Respir Rev*, 2018, 27(149): 180057.
- [41] ONISHI K. Total management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as an independent risk factor for cardiovascular disease [J]. *J Cardiol*, 2017, 70(2): 128-134.
- [42] SESSA M, MASCOLO A, MORTENSEN R N, et al. Relationship between heart failure, concurrent chronic obstructive pulmonary disease and beta-blocker use: a danish nationwide cohort study[J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20(3): 548-556.
- [43] 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.
- [44] BAKER J G, WILCOX R G. Beta-blockers, heart disease and COPD: current controversies and uncertainties[J]. *Thorax*, 2017, 72(3): 271-276.
- [45] TJUGEN T B, FLAA A, KJELDSEN S E. The prognostic significance of heart rate for cardiovascular disease and hypertension[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2010, 12(3): 162-169.

(收稿日期: 2019-05-18 修回日期: 2019-11-29)