

主编 胡大一 严晓伟

β 肾上腺素 能受体阻滞剂 的规范使用



人民卫生出版社

β 肾上腺素能受体阻滞剂的 规范使用

主 编 胡大一 严晓伟

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目 (CIP) 数据

β 肾上腺素能受体阻滞剂的规范使用/胡大一等主编.
—北京: 人民卫生出版社, 2009. 7
ISBN 978-7-117-11815-6

I. β … II. 胡… III. 心脏血管疾病-药物-使用
IV. R972

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 060884 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.hrhexam.com	执业护士、执业医师、 卫生资格考试培训

β 肾上腺素能受体阻滞剂的规范使用

主 编: 胡大一 严晓伟
出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-67616688)
地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼
邮 编: 100078
E - mail: pmph@pmph.com
购书热线: 010-67605754 010-65264830
印 刷: 北京市卫顺印刷厂
经 销: 新华书店
开 本: 850×1168 1/32 印张: 12.625
字 数: 319 千字
版 次: 2009 年 7 月第 1 版 2009 年 7 月第 1 版第 1 次印刷
标准书号: ISBN 978-7-117-11815-6/R·11816
定 价: 28.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

编 者(以姓氏拼音为序)

- | | |
|-----|-------------------|
| 陈艳丽 | 中国医科大学附属第二医院 |
| 党爱民 | 北京阜外医院 |
| 董吁钢 | 中山大学附属第一医院 |
| 高 妍 | 北京大学第一医院 |
| 郭丹杰 | 北京大学人民医院 |
| 胡大一 | 北京大学人民医院 |
| 胡英芳 | 广州南方医院 |
| 黄冰生 | 中山大学附属第一医院 |
| 黄 澄 | 中南大学湘雅一医院 |
| 黄纓硕 | 北京大学第一医院 |
| 黄元铸 | 江苏省人民医院 |
| 李佳慧 | 浙江大学医学院附属第二医院 |
| 李新立 | 江苏省人民医院 |
| 李 勇 | 上海华山医院 |
| 梁琳琅 | 重庆大坪医院 |
| 廖玉华 | 华中科技大学同济医学院附属协和医院 |
| 林金秀 | 福建医科大学附属第一医院 |
| 刘梅林 | 北京大学第一医院 |
| 刘文玲 | 北京大学第一医院 |
| 刘艳霞 | 沈阳陆军总院 |
| 彭应心 | 河北省人民医院 |
| 浦介鳞 | 北京阜外医院 |
| 盛长生 | 上海交通大学医学院附属瑞金医院 |
| 宋卫华 | 北京阜外医院 |
| 孙宁玲 | 北京大学人民医院 |

孙英贤	中国医科大学附属第二医院
王 浩	河南省人民医院
王继光	上海交通大学医学院附属瑞金医院
王建安	浙江大学医学院附属第二医院
王翔凌	北京大学人民医院
王祖禄	沈阳陆军总院
吴平生	广州南方医院
吴学思	首都医科大学附属安贞医院
严晓伟	北京协和医院
杨天伦	中南大学湘雅一医院
袁振芳	北京大学第一医院
张定国	南京医科大学附属南京明基医院
张凤如	上海交通大学医学院附属瑞金医院
张 健	北京阜外医院
赵海鹰	河南省人民医院
祝之明	重庆大坪医院

序

这不是一部时尚的书,但编者们为一种强烈的责任感所驱使,有不得不写它的理由。

曾经, β 肾上腺素能受体阻滞剂(β 阻滞剂)的发现和临床应用被视为 20 世纪药理学和药物治疗学上里程碑式的重大进展之一。从 1962 年第一个 β 阻滞剂普萘洛尔(心得安)问世以来, β 阻滞剂在心血管领域的应用一直是被关注的热点和争论的话题。随后,越来越多的证据表明, β 阻滞剂对多数心血管疾病都有着显著的疗效。特别是近 20 年来,心力衰竭的治疗概念发生了根本性的转变,从短期的、血流动力学、药理学措施转变为长期的、修复性的策略,从而使慢性稳定性心力衰竭从 β 阻滞剂的禁忌证成为适应证。正如诺贝尔评奖委员会在授予 James Black 博士 1988 年生理医学奖时发表的评论所说:“自从 200 年前发现洋地黄以来, β 阻滞剂是药物防治心脏疾病的最伟大突破。”

β 阻滞剂具备独特的负性频率作用,能使患者心率下降,这正是其治疗作用的体现,也是对其疗效的重要判断标准。但与此同时,这一特性又为医生准确掌握 β 阻滞剂临床应用的时机、剂量等提出了更高的要求。另外,由于 β 阻滞剂的类效应相对较小,不同种类的 β 阻滞剂疗效和副作用差异较大,某个 β 阻滞剂的不良反应往往被片面强调并推广至整个类别,而医生、患者对 β 阻滞剂的益处尚缺乏充分的认识,从而影响了 β 阻滞剂的普遍使用和剂量达标。

编写本书的初衷首先在于重新唤起业内人士对 β 阻滞剂的重视。其内容以临床医生困惑较多的 β 阻滞剂应用问题为纲,

结合基础理论、循证证据和编者们多年积累的临床经验,对如何正确理解和规范使用 β 阻滞剂作出系统而清晰的阐述,有很强的针对性和实用性。

本书的 30 余位编委及顾问团成员均来自医疗、教学、科学研究第一线,其经验和学养均为一时之选。希望他们的艰辛劳动和全心付出能够为广大临床工作者提供切实的帮助。

胡大一

2009 年 3 月

前 言

《 β 肾上腺素能受体阻滞剂的规范使用》是国内第一部系统介绍 β 肾上腺素能受体阻滞剂(β 阻滞剂)的专著。全书分为7章30节,着重从基础理论的深化、当代循证医学证据对临床应用的指导以及临床应用的具体方法等角度对 β 阻滞剂进行全面系统的介绍,注重科学性和实用性。从构思论证到统稿完毕,这本专著的编写过程历时一年之久。

全书布局合理、结构紧凑,第一章系统阐述了 β 阻滞剂的理论基础与发展简史,意在展现 β 阻滞剂的概貌,便于读者查阅有关 β 阻滞剂的历史、基础知识和概念;第二章至第五章,分别介绍了 β 阻滞剂治疗心律失常、高血压、冠心病和心力衰竭的基础、循证医学证据和临床应用方法等诸多方面内容。在临床应用的推荐中,充分依据循证医学的证据,融入有证据的、国际公认的临床诊治指南以及决策分析方面的内容,在言而有据的前提下,尽可能反映所涉及领域的最新成果;第六章着重介绍了 β 阻滞剂常见的不良反应,阐述不良反应的发生机制以及临床上预防和处理的方法,意在帮助读者进一步了解 β 阻滞剂,在临床实践中能够迅速作出正确的决策;第七章则围绕 β 阻滞剂应用于特殊人群的问题展开讨论。在编纂过程中,根据临床医生经常感到困惑的主要问题,在内容编排上做了相应调整。例如, β 阻滞剂临床应用的不良反应一章就是根据编写专家在写作过程中的体会和要求后加的。

本书的写作与出版,为各级临床医生使用 β 阻滞剂治疗相关疾病提供了一本案头工具书,同时也为高等医学院校的教师和医学生提供了一本参考书。需要说明的是,在临床上,由于患

者个体差异和现代医药的迅速发展,治疗方法和药物剂量一直处在发展变化中。因此,本书提供的资料仅供参考,编著者无法为参阅本书而作出的临床决策承担法律责任。

最后,感谢编写本书的各位专家辛勤的劳动,正是他们严谨、高效的工作才使得本书高质量地展现在读者面前。感谢顾问团专家、教授们从全书的构思到审核所作出的精心指导。诚挚希望广大读者和同行在阅读的同时坦率指出书中的不足之处,以便我们在今后的再版中予以补充或更正。对编者而言,您的批评与赞赏同样珍贵。

严晓伟

2009年3月

目 录

第一章 β 肾上腺素能受体阻滞剂的基础与临床	1
第一节 肾上腺素能受体学	1
第二节 β 肾上腺素能受体阻滞剂的发展史	4
第三节 β 肾上腺素能受体阻滞剂的分类、药理学和药物代谢动力学	6
第四节 β 肾上腺素能受体阻滞剂的理化性质和临床疗效	14
第五节 β 肾上腺素能受体阻滞剂与糖脂代谢	22
第二章 β 肾上腺素能受体阻滞剂治疗心律失常	31
第一节 β 肾上腺素能受体阻滞剂治疗心律失常的机制	31
第二节 β 肾上腺素能受体阻滞剂治疗心律失常的循证依据	53
第三节 β 肾上腺素能受体阻滞剂治疗心律失常的临床应用	73
第三章 β 肾上腺素能受体阻滞剂治疗高血压	93
第一节 β 肾上腺素能受体阻滞剂治疗高血压的机制	93
第二节 β 肾上腺素能受体阻滞剂治疗高血压的循证依据	106
第三节 β 肾上腺素能受体阻滞剂治疗高血压的现状	118

第四节	β 肾上腺素能受体阻滞剂治疗高血压的临床应用	127
第五节	结语	153
第四章	β 肾上腺素能受体阻滞剂治疗冠心病	155
第一节	β 肾上腺素能受体阻滞剂治疗冠心病的机制	155
第二节	β 肾上腺素能受体阻滞剂在慢性稳定型心绞痛中的应用	168
第三节	β 肾上腺素能受体阻滞剂在急性冠状动脉综合征中的应用	180
第四节	β 肾上腺素能受体阻滞剂在心肌梗死二级预防中的应用	197
第五章	β 肾上腺素能受体阻滞剂治疗心力衰竭	223
第一节	β 肾上腺素能受体阻滞剂治疗心力衰竭的发展史	223
第二节	β 肾上腺素能受体阻滞剂治疗心力衰竭的机制	233
第三节	β 肾上腺素能受体阻滞剂治疗心力衰竭的临床应用	241
第四节	β 肾上腺素能受体阻滞剂与收缩功能尚存的心力衰竭	254
第六章	β 肾上腺素能受体阻滞剂的不良反应和处理对策	264
第七章	β 肾上腺素能受体阻滞剂在特殊人群的应用	276

第一节	β 肾上腺素能受体阻滞剂在老年患者中的应用.....	276
第二节	β 肾上腺素能受体阻滞剂在儿童患者中的应用.....	289
第三节	β 肾上腺素能受体阻滞剂在代谢综合征患者中的应用.....	299
第四节	β 肾上腺素能受体阻滞剂在糖尿病患者中的应用.....	311
第五节	β 肾上腺素能受体阻滞剂在妊娠和哺乳人群中的应用.....	325
第六节	β 肾上腺素能受体阻滞剂在哮喘和慢性阻塞性肺病患者中的应用.....	331
第七节	β 肾上腺素能受体阻滞剂在围术期患者中的应用.....	347
第八节	β 肾上腺素能受体阻滞剂在主动脉和外周血管病变患者中的应用.....	366
第九节	β 肾上腺素能受体阻滞剂在甲状腺功能亢进患者中的应用.....	379

第一章

β 肾上腺素能受体阻滞剂的基础与临床

β 肾上腺素能受体阻滞剂 (β 阻滞剂) 是 20 世纪 70 年代具有里程碑意义的心血管药物, 它直接针对心血管受体发挥药理学效应, 阻滞心血管病的病理生理重要靶点, 开创了心血管病药物靶向治疗的新时代。随着对心血管病与代谢之间关系的深入认识, β 阻滞剂作用于 β 肾上腺素能受体某些亚型后, 对机体代谢产生相应的生物学效应。通过新的心血管药物问世和临床试验的比较, 发现 β 阻滞剂也显示出对糖脂代谢不利的作用, 如何评价 β 阻滞剂对心血管病的治疗作用? 因此, 有必要对 β 阻滞剂的药理学基础与糖脂代谢相关的临床问题进行陈述。

第一节 肾上腺素能受体学^[1]

肾上腺素能受体 (adrenergic receptor, AR) 属 G 蛋白耦联的膜表面受体, 具有七个跨膜段 (每 20~28 个连续的疏水氨基酸构成 α 螺旋, 形成一个跨膜单位), 三个细胞外环与三个细胞内环, 氨基末端在细胞外, 羧基末端在细胞内。AR 可分成 α_1 、 α_2 与 β_1 、 β_2 、 β_3 亚型, 它们都有各自相应的基因, 它们的主要药理作用与信号转导系统的特征有关。

20 世纪 60 年代中后期已经确定 β -AR 包括 β_1 、 β_2 两种亚

型,与内源性激动剂的亲和性,在 β_1 -AR 为异丙肾上腺素 $\leq$ 去甲肾上腺素,而在 β_2 -AR 则为异丙肾上腺素 $>$ 去甲肾上腺素。1986 年与 1987 年 Lefkowitz 实验室先后分离出地仓鼠与人的 β_2 -AR cDNA 克隆,定位于第五对染色体,所编码的 β_2 -AR 分别含有 418 与 431 个氨基酸,两者同源性的 87%,在跨膜区与细胞内环的氨基酸序列分别有 95%与 93%相同。1987 年同一实验室从人胎盘 cDNA 文库分离到 β_1 -AR 基因,它编码 477 个氨基酸,与人 β_2 -AR 仅有 54%同源性,即使在跨膜区仅有 71%同源性。1987 年 Emorine 等从人基因文库克隆出 β_3 -AR,其编码 402 个氨基酸,与人 β_1 -AR 及 β_2 -AR 分别有 50.7%和 45.5%相同。

AR 与配体结合特性由跨膜区的结构决定,第 VI 与第 VII 跨膜区域对决定拮抗剂的结合特性起关键作用,而所有 I 至 VI 跨膜区的结构都与激动剂的结合特性有关。但决定受体激动后与 G 蛋白耦联的结构则存在于细胞内区域,第 3 细胞内环中间及羧基端结构与 G 蛋白耦联有关。AR 细胞内羧基末端与第 3 细胞内环含有多个丝氨酸和苏氨酸残基,能被 cAMP 依赖性蛋白激酶 (PKA) 或 β -AR 激酶 (β -ARK) 磷酸化,从而使 AR 与 G 蛋白脱耦联,甚至与受体内陷及下调存在某种联系,最终使受体减敏。受体激活状态 (R^*) 与非激活状态 (R) 两者处于动态平衡状态,传统激动剂与 R^* 的亲合性较高,使 R^* 的稳定性增强,从而使动态平衡向 R^* 移动;传统拮抗剂与 R^* 及 R 的亲合性相同,因而并不改变动态平衡;但有的药物与 R 的亲合性高于 R^* ,从而使动态平衡向 R 移动,使 R 数目增多, R^* 数目反而减少,这种作用在基础状态就存在,产生这样作用的药物成为反向激动剂,拮抗剂对传统激动剂与反向激动剂都起抑制作用。

正确认识 β 肾上腺素能受体阻滞剂,需要对肾上腺素能受体亚型在各种组织器官的分布与生理学效应有全面地了解,见

表 1-1。药物发展是一个不断进步与更新的历史，只有认识了肾上腺素受体的特性，在临床实践中才能够正确选择和应用好 β 肾上腺素能受体阻滞剂。

表 1-1 β 肾上腺素能受体亚型的分布与效应

器 官	主要受体	生理学效应
心肌	$\beta_1 > \beta_2$	刺激收缩，加快心率
支气管平滑肌	β_2	支气管扩张
血管平滑肌	α_1	血管收缩
	α_2	血管收缩
	β_2	血管扩张
	β_1	血管扩张（冠状动脉）
血小板	α_2	聚集
脂肪组织	α_2	抑制脂肪分解
	$\beta_2 > \beta_1$	刺激脂肪分解
骨骼肌	β_2	糖原分解
甲状腺	β_2	T4—T3 转化
肝	α_1	糖原分解
	β_2	糖原分解，糖原生成
	α_2	抑制胰岛素释放
胰	β_2	刺激胰岛素释放
	β_1	肾素释放
肾	β_2	增加眼内压
交感神经末梢	α_2	抑制去甲肾上腺素释放
	$\beta_1、\beta_2$	刺激去甲肾上腺素释放

(廖玉华)

参 考 文 献

1. 陈维洲. β 肾上腺素能受体阻断药. 见: 陈修等主编. 心血管药理学. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 271-286

第二节 β 肾上腺素能受体阻滞剂的发展史

β 肾上腺素能受体阻滞剂 (β 阻滞剂) 的发现和临床应用是 20 世纪药理学和药物治疗学上重大进展的里程碑之一。 β 阻滞剂的发展史可追溯到 20 世纪 70 年代, 当时首个药物普萘洛尔 (心得安) 问世, 其可竞争地与 β 受体结合, 拮抗神经递质或 β 受体激动剂对受体的作用。越来越多的证据表明, β 阻滞剂对多数心血管疾病, 如心肌缺血、心肌梗死、高血压、心律失常等有显著的疗效。特别是近 20 年来, 心力衰竭的治疗概念有了根本性的转变, 从短期的、血流动力学/药理学措施转变为长期的、修复性的策略, 使 β 阻滞剂从心力衰竭的禁忌证变为适应证, 该观念的更新是 20 世纪末最重要的进展之一^[1-2]。研究证实 β 阻滞剂长期应用可以改善充血性心力衰竭患者的心功能和临床症状, 降低发病率和死亡率。临床应用的 β 阻滞剂的发展与上市过程, 见表 1-2。

表 1-2 临床常用 β 阻滞剂的发展史

药 物 名 称	研发与上市公司	首次上市时间	上市国家
索他洛尔 Sotalol	美国施贵宝公司	1974 年 8 月	英国
美托洛尔 Metoprolol	瑞典 Astra 公司	1975 年 10 月	瑞典
吲哚洛尔 Pindolol	瑞士 Sandoz 公司	1976 年 5 月	瑞士
纳多洛尔 Nadolol	美国施贵宝公司	1976 年 12 月	土耳其
拉贝洛尔 Labetalol	英国 Glaxo- Wellcome 公司	1977 年 6 月	英国
阿替洛尔 Atenolol	法国 Rhonr- Poulenc Rore 公司	1980 年 6 月	奥地利
布库洛尔 Bucumolol	日本三共制药株式会社	1982 年 4 月	日本

续表

药 物 名 称	研发与上市公司	首次上市时间	上市国家
倍他洛尔 Betaxolol	法国 Synthelabo 公司	1983 年 12 月	法国
阿罗洛尔 Arotinolol	日本 Sumitomo (住友) 制药株式会社	1985 年 12 月	日本
比索洛尔 Bisoprolol	德国 Merck 公司	1986 年 4 月	德国
奈必洛尔 Nebivolol	德国 Menarini 公司	1997 年 2 月	德国
卡维地洛 Carvedilol	美国施贵宝公司	1997 年 5 月	美国

由于历史和认识上的偏差,既往 β 阻滞剂在治疗心力衰竭、心肌梗死上曾有所禁忌。近年来,随着循证医学的发展,多项大样本临床研究证实 (CIBIS-II、MERIT-HF、COPERNICUS 等) β 阻滞剂长期治疗可改善慢性心力衰竭者的心脏功能、左室功能,提高射血分数,降低死亡率。成为当前治疗慢性心力衰竭、心肌梗死的重要手段,公认首选药有选择性 β 阻滞剂比索洛尔、美托洛尔和非选择性 β 阻滞剂卡维地洛^[3-5]。

(廖玉华)

参 考 文 献

1. Cruickshank JM. Beta-blockers continue to surprise us. Eur HeartJ, 2000, 21 (5) : 354-364
2. Cruickshank JM. Beta blockers for the treatment of primary hypertension. Lancet, 2005, 366 (9496) : 1510-1512
3. CIBIS-II Investigators. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II) : a randomised trial. Lancet, 1999, 353 : 9-13
4. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) . Lancet, 1999, 353 (9169) : 2001-2007