

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2024.10.001

述 评

编者按 2024 年 10 月 8 日是第 27 个全国高血压日。为贯彻党中央关于实施健康中国战略的决策部署,落实《国务院关于实施健康中国行动的意见》《健康中国行动(2019-2030 年)》《健康中国行动—心脑血管疾病防治行动实施方案(2023-2030 年)》有关要求,持续推进心脑血管疾病防治工作,国家卫生健康委办公厅组织开展了 2024 年全国高血压日主题宣传活动,今年的宣传主题为“健康体重,理想血压”。本刊特刊发西安交通大学第一附属医院马爱群教授团队的述评文章,对高血压的治疗策略进行深入分析与探讨,以期为提高我国高血压预防、诊断、治疗水平提供可借鉴的理论依据。

高血压心率管理临床结果悖论 ——心率控制改善高血压治疗有结局吗?

张学丹,王西辉,马爱群

作者单位: 710038 西安,西安医学院第二附属医院心血管内科(张学丹、王西辉); 710000 西安,西安交通大学第一附属医院心血管内科(马爱群)

通信作者: 马爱群, E-mail: aiquan.ma@xjtu.edu.cn



【摘要】 流行病学研究证明心率增快是心血管疾病风险及死亡的独立危险因素,亦是高血压发病及死亡的独立危险因素。有效的心率控制(措施和目标)有望为高血压患者带来巨大获益。然而,使用 β 受体阻滞剂降低心率并未使得高血压患者获得额外收益。这一临床悖论值得深入探讨。

【关键词】 心率; 高血压病; β 受体阻滞剂; 伊伐布雷定

【中图分类号】 R544.1

【文献标识码】 A

Paradox of clinical outcomes in hypertension heart rate management—Does controlled heart rate improve treatment outcomes for hypertension? Zhang Xuedan*, Wang Xihui, Ma Aiqun. * Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Shanxi Province, Xi'an 710000, China
Corresponding author: Ma Aiqun, 13709117138, E-mail: aiquan.ma@xjtu.edu.cn

【Abstract】 Epidemiological studies had shown that increased heart rate was an independent risk factor for cardiovascular disease risk and death, and an independent risk factor for hypertension and death. Effective heart rate control (measures and goals) is expected to bring significant benefits to hypertensive patients. However, using β receptor blockers that lower heart rate had not resulted in additional benefits for hypertensive patients. This clinical paradox deserves needs to further exploration.

【Key words】 Heart rate; Hypertension; β receptor blockers; Ivabradine

20 世纪 40 年代,美国首次报道快速心率是心血管疾病的危险因素。后续大型流行病学研究(Framingham 研究)发现心率与心血管事件或全因死亡率之间存在显著关联。进一步研究数据显示,在心力衰竭(heart failure, HF)、冠心病(coronary heart disease, CHD)的心率增快人群中, β 受体阻滞剂减慢心率可降低心血管病事件的发生,心率增快作为心血管事件治疗干预靶点一直受到人们的高度重视。

然而,使用 β 受体阻滞剂降低心率并未使得高

血压患者获得额外收益^[1-3]。这一临床悖论是试验药物本身的问题还是控制心率不能作为高血压治疗靶点的问题,值得深入探讨。

1 流行病学研究

1.1 静息心率增快是心血管死亡和心血管病事件的独立危险因素

1.1.1 心率增快是心血管死亡的独立因素: 早在 20 世纪 40 年代,高心率和高血压被证明可以预测心血管疾病,但未得到重视。后续多项大样本、长时程随访

研究陆续证实静息心率(resting heart rate, RHR)与全因死亡率或心血管病死率之间存在正相关关系^[4-5]。一项涉及 46 项研究的 Meta 分析显示^[6],其中 40 项观察结果是全因死亡,共纳入 1 246 203 例患者,78 349 例死亡;其中 29 项研究观察结果是心血管病死亡,共纳入 848 320 例患者,共 25 800 例出现心血管病死亡。分析显示:较高的 RHR 与全因和心血管病死亡率的风险增加独立相关。这表明,在一般人群中 RHR 是全因死亡率和心血管病死亡率的预测因子。人们对心率增快与心血管病死亡率之间关系的认识提高。

1.1.2 心率增快是心血管事件的独立因素: Mao 等^[7]纳入 169 871 例年龄 ≥ 40 岁的患者,平均随访 8.3 年,分析发现:男性心率 ≥ 75 次/min (beats per minute, bpm) 增加心脏疾病风险,心率 ≥ 90 bpm 增加 CHD 和卒中风险;女性心率 ≥ 90 bpm 增加 CHD 风险,进一步支持心率升高与心血管疾病(cardiovascular disease CVD,包括 AMI、卒中、心血管疾病导致死亡)的高发病率相关。2016 年的一篇 Meta 分析共纳入 45 项非随机前瞻性队列研究分析^[8]: RHR 是 CHD、卒中、猝死和非心血管疾病的独立预测因子。当分析仅包括关于一般人群(排除高血压、糖尿病)时, RHR 是 CHD、卒中和非心血管疾病的独立预测因子,在校正血压水平后,这种风险仍存在。

1.2 静息心率与高血压及其并发症

1.2.1 心率增快是高血压的危险因素和临床特征之一: RHR 增快是高血压患者的常见特征,是高血压独立预测因子。2014 年 Wang 等^[9]研究纳入 101 510 例患者,其中 31 507 例参与者无高血压、心律失常病史,平均随访(3.5 $\pm$ 0.9)年,这一组无高血压人群中发展为高血压 12 565 例(39.88%)。在校正血压、血脂、糖尿病等因素后, RHR 增快仍然与高血压的发生率明显相关。2019 年一项涉及 9 969 例农村非高血压成人的研究^[10],平均随访 6 年,最终男性 797 例(20.28%)和女性 1 178 例(19.51%)发展为高血压,分析发现高 RHR 与女性高血压发生相关,排除性别和年龄影响, RHR 与高血压之间呈剂量反应关系,即使剔除一些混杂因素,如体质指数、年龄和代谢参数,仍支持 RHR 增快增加患高血压的风险^[11]。Shi 等^[12]荟萃分析发现: RHR 增快与成人高血压发病风险之间存在线性正相关, RHR 每增加 10 bpm, RR 增加 9%;与 55.5 bpm 人群比较,符合指南建议的最低 RHR 60 bpm 和最高 RHR 100 bpm 的人患高血压的风险分别为 5%(RR, 1.05)和 58%(RR, 1.58)。2020 年一项荟萃分析纳入 12 项独立临床研究^[13],人群共入选 79 399 例,其中高血

压 26 380 例,分析发现, RHR 与高血压之间存在显著的正相关。因此降低 RHR 将使心率增快的高血压人群受益^[14]。

1.2.2 心率增快是高血压患者死亡率独立危险因素: 在一项 29 640 例血压正常且不合并相关危险因素的男性和 60 343 例高血压男性人群的研究中^[15],平均随访 14 年的死亡数据分析证实,心率增快(>80 bpm)与心血管病死亡率之间具有显著相关性, <55 岁受试者的校正相对风险为 1.48, ≥ 55 岁受试者的校正相对风险为 1.32。Zhao 等^[16]研究纳入高血压患者 46 561 例,平均随访(9.25 $\pm$ 1.63)年,死亡 4 751 例,进一步支持心率增快与高血压患者死亡增加相关。事实上,2021 年中国高血压患者心率管理多学科专家共识^[17]和 2018 年 ESC/ESH 动脉高血压管理指南^[18]指出, RHR >80 bpm 增加高血压患者心血管风险,支持高血压患者的心率管理。

总之,流行病学研究证明心率增快是心血管疾病风险及死亡的独立危险因子;心率增快是高血压临床特征之一,也是高血压死亡的危险因素,且这两个因素似乎对心血管风险有叠加影响。有效的心率控制(措施和目标)有望为高血压患者带来巨大获益。

2 静息心率增快对心血管损害机制

最新的高血压指南已经认识到心率增快作为一个独立的心血管危险因素的重要性。一个不可避免的问题是: RHR 增快对疾病事件的影响是交感神经系统(sympathetic nervous system, SNS)激活间接引起,还是 RHR 直接作用?

2.1 心血管事件可能是 SNS 过度激活引起 几项研究证明:与健康组比较,高血压患者心率增快与 SNS 过度驱动的程度平行^[19]。Esler 等^[20]采用同位素稀释法测定未服用药物的 30 例原发性高血压患者和 48 例血压正常的健康参与者局部去甲肾上腺素溢出率和肾上腺素分泌率,发现高血压患者的心率与心脏去甲肾上腺素溢出直接相关($r=0.82$)。Grassi 等^[21]在未经治疗的 193 例高血压患者中,测量血压、RHR、静脉血浆去甲肾上腺素(高效液相色谱法)和肌肉交感神经流量(显微神经造影法),发现 RHR 与静脉血浆去甲肾上腺素或肌肉交感神经流量之间存在显著相关性,证实了心率 >80 bpm 的高血压患者存在 SNS 过度兴奋,心率增快因此被认为是 SNS 激活的一个指标。2021 年 Grassi^[22]总结现有资料发现高血压状态下,遗传、SNS 激活、免疫系统活动、炎症反应过程等存在相关性, SNS 活动是上述多种心血管损伤机制相互作用的桥梁和纽带,以多种方式促进高血压和动脉粥样硬

化的发展。

2.2 心率增快可能是动脉粥样硬化病变形成和心血管事件发生的直接因素 心率增快直接引起心血管损伤,通过消融窦房结降低心率可延缓灵长类动物脂质诱导的动脉粥样硬化形成。研究发现:起搏引起心率增快会显著损害大鼠动脉顺应性和扩张性。在正常血压和自发性高血压大鼠中,使用伊伐布雷定(Ivabradine, IVA)选择性降低心率,可显著降低胸主动脉壁厚度^[23],表明心率增快可独立于SNS兴奋而引起血管损伤。慢性HF药物治疗荟萃分析显示:心率降低的幅度与HF的预后直接相关^[24],进一步证实心率在HF的病理生理学中起着重要作用。BEAUTIFUL试验^[25]证实IVA可降低CHD患者主要终点事件发生率及心肌梗死再住院率,进一步证实心率的直接损伤。

3 降低心率治疗对心血管病事件的影响

β 受体阻滞剂和IVA在心血管疾病治疗中获得显著成效,可能与降低心率有关。大量研究证明 β 受体阻滞剂用于射血分数减低型HF(heart failure of reduced ejection fraction, HFrEF)、CHD均可减少死亡率和住院率。但是,在相同降压幅度的前提下,尽管 β 受体阻滞剂明显降低心率,高血压患者并未能从降低心率获益,甚至心血管病事件高于血管紧张素受体阻滞剂(angiotensin receptor blocker, ARB)、钙通道拮抗剂(calcium channel blockers, CCB)治疗组。因此, β 受体阻滞剂用于心率增快的高血压人群降低心率的治疗措施存在争议。同样,IVA可通过降低心率改善HFrEF、CHD预后,但用IVA降低心率增快的正常人群及高血压人群心率是否获益,有待进一步研究。

3.1 β 受体阻滞剂降低高血压患者心率,临床结果令人失望 在LIFE研究^[26]中(氯沙坦干预降低高血压终点,对照药物 β 受体阻滞剂,官方资助,无药物厂家参与),纳入高血压患者9 193例,平均随访4.8年发现:氯沙坦组和阿替洛尔组的血压分别下降 $(30.2 \pm 18.5) / (16.6 \pm 10.1)$ mmHg和 $(29.1 \pm 19.2) / (16.8 \pm 10.1)$ mmHg。在随访结束时,氯沙坦组和阿替洛尔组平均血压分别为 $(144.1 \pm 17.1) / (81.3 \pm 9.6)$ mmHg和 $(145.4 \pm 16.4) / (80.9 \pm 9.6)$ mmHg。阿替洛尔组患者的心率下降幅度大于氯沙坦组[分别为 (-7.7 ± 12.8) bpm和 (-1.8 ± 12.0) bpm, $P < 0.001$]。但氯沙坦治疗组发生主要终点事件(primary composite endpoint, CEP)包括非致死性心肌梗死、非致死性卒中和心血管疾病死亡的风险显著低于阿替洛尔治疗组。将年龄进一步细分为<60岁、60~65岁、>65~69岁、>69~74岁、 ≥ 74 岁组分析

发现:>69~74岁和 ≥ 74 岁,氯沙坦治疗组发生CEP的风险显著低于阿替洛尔治疗组^[27]。尽管2组降低血压相同,阿替洛尔组平均心率下降幅度大于氯沙坦组6 bpm,但阿替洛尔组未能从心率下降中获益,心血管事件反而增加,这是美国高血压指南将 β 受体阻滞剂从一线降压药移除的主要依据。

在ASCOT-BPLA研究中^[28],纳入19 257例年龄40~79岁高血压患者,且合并至少3个心血管危险因素(男性,年龄 ≥ 55 岁,微量白蛋白尿或蛋白尿,吸烟,总胆固醇与高密度脂蛋白比 ≥ 6 ,早发冠心病家族史,左心室肥厚,其他特定心电图异常,2型糖尿病,外周动脉疾病,既往脑卒中或短暂性脑缺血发作),分析氨氯地平5~10 mg加培哚普利4~8 mg($n = 9 639$)或阿替洛尔50~100 mg加氢氟噻嗪1.25~2.5 mg($n = 9 618$),主要终点是卒中、心血管事件和全因死亡,平均随访5.5年,共106 153人年的观察发现^[29]:与氨氯地平组比较,尽管阿替洛尔治疗组总体心率平均下降大于10 bpm以上[分别为 (12.0 ± 13.7) bpm和 (1.3 ± 12.1) bpm],但卒中、心血管事件发生率、心血管死亡和全因死亡均没有进一步改善,反而出现更多的新发糖尿病。

上述研究表明,心率增快的高血压人群不能从应用 β 受体阻滞剂降低心率中额外获益。其结果与临床流行病学相悖,可能的原因有两个:一是降低心率不能作为心率增快的高血压患者预防心血管病事件的治疗靶点,但从临床医学治疗靶点选择来看,临床流行病学是最可靠的靶点选择依据。因此认为该原因的可能性很小;二是 β 受体阻滞剂不能作为心率增快的高血压患者降低心率的措施,其原因有待进一步研究。因此,寻找降低心率增快高血压患者心率的措施是临床亟待解决的问题。

3.2 IVA有望作为高血压患者降低心率的候选措施

一种“纯降心率药物”对确定心率降低本身的益处非常有益,而与交感神经活动无关。窦房结中肌细胞以动作电位缓慢舒张去极化为特征,该期负责窦房结自主性电活动。If早在1979年被描述为内向电流,由 Na^+ 和 K^+ 离子通过跨膜超极化激活环核苷酸(hyperpolarization activated cyclic nucleotide, HCN)通道产生,该通道在超极化时,在动作电位-50~-40 mV时被激活^[30]。IVA是HCN通道拮抗剂,特异性结合HCN通道内结合位点,控制“If”电流,抑制阳离子转运,但不影响其他电流T型和L型钙通道(肌力)及 IK1/K2 (动作电位持续时间)^[31],通过降低动作电位去极化期斜率减慢心率,从而实现在不改变心肌收缩力或心

脏动作电位持续时间的情下降低心率。IVA 降低 If 电流具有使用依赖性,即心率越快降低幅度越大^[29]。因此,IVA 独立于交感神经系统,选择性降低 HR 可能具有治疗价值。

3.2.1 心力衰竭: β 受体阻滞剂为慢性 HF 药物治疗的基石,然而在临床实践中,有 2/3 ~ 4/5 的 HF 患者 β 受体阻滞剂的使用未能达到目标剂量^[30]。

2010 年,首个单纯降低心率对 HF 人群结局影响试验——SHIFT 试验结果发布^[31],课题设计是在 β 受体阻滞剂治疗背景下,分析 6 505 例窦性心律 ≥ 70 bpm, NYHA 心功能 II ~ IV 级,左心室射血分数(left-ventricular ejection fraction, LVEF) $\leq 35\%$, 分别用 IVA 和安慰剂干预,分析发现:使用 IVA 可使这类患者的主要终点事件(心血管病死亡)减少(HR 0.82, $P < 0.001$)和心力衰竭再住院率降低(HR 0.74, $P < 0.001$)。在 28 d 时,与安慰剂组相比较,IVA 组心率更低,发生主要复合终点事件更少^[24]。J-SHIF 研究^[32](LVEF $\leq 35\%$ 、RHR ≥ 75 bpm)也显示 IVA 有改善心血管病死亡和 HF 复发率的优势,IVA 降低心率对改善 HF 临床结局的重要性,进一步支持 HR 降低的幅度决定结果^[33]。鉴于这些发现,在更新的 HF 指南中^[34]建议使用 IVA 减少 HF 患者(窦性心律 ≥ 70 bpm, NYHA II ~ III 级、LVEF $\leq 35\%$, 且正接受最大 β 受体阻滞剂耐受剂量)住院率。2021 年 JCS/JHFS HF 诊断及治疗指南推荐^[35]:对 LVEF $< 40\%$ 和心率 ≥ 75 bpm 的急性和慢性 HF 患者推荐联合使用 IVA。

3.2.2 冠状动脉疾病: 心率增快会增加心肌耗氧量,减少舒张期心肌灌注时间,进一步导致冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)患者心肌氧需求和供应失衡,导致缺血加剧,引起冠状动脉粥样硬化进展加速,也导致冠状动脉粥样硬化斑块破裂^[36]。BEAUTIFUL 试验^[23](首个单纯降低心率对 CHD 人群结局影响试验)纳入 10 917 例左心室功能不全(LVEF $\leq 40\%$)的 CHD 患者,主要研究终点:心血管病死亡、急性心肌梗死入院及新发或恶化 HF 入院。在心率 ≥ 70 bpm 亚组中,使用 IVA($n = 5\ 479$, 5.0 或 7.5 mg bid)治疗,急性心肌梗死住院率(HR 0.64, $P = 0.001$)、急性心肌梗死或不稳定型心绞痛住院率(HR 0.78, $P = 0.023$)和冠状动脉血运重建率(HR 0.70, $P = 0.016$)显著降低。平均随访 18 个月,712 例心率 ≥ 70 bpm; IVA 可降低主要终点事件发生率(HR 0.69, $P = 0.06$)及心肌梗死再住院率(HR 0.27, $P = 0.002$)。另一研究分析^[37]:对已使用 β 受体阻滞剂治疗,但心率仍 > 70 bpm 的 CHD 患者,IVA 进一步降低心率,使 LVEF、舒张灌注时间和心

肌灌注指数显著改善。《2019 年 ESC 慢性冠状动脉综合征指南》推荐^[38]: IVA 作为二线治疗药物用于减少心绞痛发作频率和提高运动耐力。

3.2.3 高血压病: 心率降低有益于高血压患者降压及改善靶器官损害。Albaladejo 等^[23]在高血压大鼠模型中首次证实: IVA 降低心率可逆转大动脉结构和功能,并降低舒张压。Jozwiak 等^[39]用慢性血管紧张素 II 诱导的 8 例高血压猪模型证明 IVA 降低 HR 改善高血压靶器官损伤。Simko 等^[40]用 L-NAME 诱导 40 只高血压雄性 Wistar 鼠, IVA 降低收缩压和 HR, 改善左心室功能。Baka 等^[41]研究也证实 IVA 具有降压作用。然而,目前缺乏关于 IVA 降压作用及降低心率后对高血压患者和正常人群心血管事件影响的临床研究。

4 目标心率

心率降低会增加舒张末期容积,从而通过 Frank-Starling 机制增加每搏出量。由于心率降低,心肌能量消耗降低,逆转心脏重构,预防心力衰竭^[42];同时引起动脉血流及切变应力方向的变化,进而直接逆转心脏及血管损伤。理想心率是最小心肌耗氧量与最大心输出量的平衡。在 LIFE 等治疗心率增快高血压患者的试验中^[29], RHR 增快的临界值是基于上下限五分位数,从 79 ~ 84 bpm;在许多其他临床研究中,临界值 80 bpm 也是随意选择的^[43]。Grassi 等^[21]发现 RHR > 80 bpm 交感神经活动增加 30% ~ 40%,进而支持高血压患者 RHR 的临界值 80 bpm。根据最新的欧洲及中国指南^[17-18],推荐 RHR > 80 bpm 作为心率增快高血压患者心血管疾病的干预切点,对于亚洲人群建议所有高血压患者的目标心率 < 70 bpm,合并 CHD 患者的目标心率 < 65 bpm。但具体的干预切点及目标心率有待进一步研究。

参考文献

- [1] Ruwald ACH, Westergaard B, Sehestedt T, et al. Losartan versus atenolol-based antihypertensive treatment reduces cardiovascular events especially well in elderly patients: The losartan intervention for endpoint reduction in hypertension (LIFE) study [J]. Journal of Hypertension, 2012, 30(6): 1252-1259. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328352f7f6.
- [2] Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): A multicentre randomised controlled trial [J]. The Lancet, 2005, 366(9489): 895-906. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67185-1.
- [3] Poulter NR, Dobson JE, Sever PS, et al. Baseline heart rate, antihypertensive treatment, and prevention of cardiovascular outcomes in ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) [J]. Journal

- of the American College of Cardiology, 2009, 54 (13) : 1154-1161. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.04.087.
- [4] Jensen MT, Suadicani P, Hein HO, et al. Elevated resting heart rate, physical fitness and all-cause mortality: A 16-year follow-up in the Copenhagen Male Study [J]. Heart, 2013, 99 (12) : 882-887. DOI: 10.1136/heartjnl-2012-303375.
- [5] Tverdal A, Hjelvik V, Selmer R. Heart rate and mortality from cardiovascular causes: A 12 year follow-up study of 379 843 men and women aged 40-45 years [J]. European Heart Journal, 2008, 29 (22) : 2772-2781. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn435.
- [6] Zhang D, Shen X, Qi X. Resting heart rate and all-cause and cardiovascular mortality in the general population: A meta-analysis [J]. CMAJ, 2016, 188 (3) : E53-E63. DOI: 10.1503/cmaj.150535.
- [7] Mao Q, Huang JF, Lu X, et al. Heart rate influence on incidence of cardiovascular disease. among adults in China [J]. International Journal of Epidemiology, 2010, 39 (6) : 1638-1646. DOI: 10.1093/ije/dyq119.
- [8] Zhang D, Wang W, Li F. Association between resting heart rate and coronary artery disease, stroke, sudden death and noncardiovascular diseases: A meta-analysis [J]. CMAJ, 2016, 188 (15) : E384-E392. DOI: 10.1503/cmaj.160050.
- [9] Wang A, Liu X, Guo X, et al. Resting heart rate and risk of hypertension: Results of the Kailuan cohort study [J]. Journal of Hypertension, 2014, 32 (8) : 1600-1605. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000230.
- [10] Zhao Y, Qin P, Sun H, et al. Resting heart rate and its dynamic change and the risk of hypertension: The Rural Chinese Cohort Study [J]. Journal of Human Hypertension, 2020, 34 (7) : 528-535. DOI: 10.1038/s41371-019-0259-y.
- [11] Aladin AI, Al Rifai M, Rasool SH, et al. The association of resting heart rate and incident hypertension: the Henry Ford Hospital Exercise Testing (FIT) Project [J]. American Journal of Hypertension, 2016, 29 (2) : 251-257. DOI: 10.1093/ajh/hpv095.
- [12] Shi Y, Zhou W, Liu X, et al. Resting heart rate and the risk of hypertension and heart failure: A dose-response meta-analysis of prospective studies [J]. Journal of Hypertension, 2018, 36 (5) : 995-1004. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001627.
- [13] Shen L, Wang Y, Jiang X, et al. Dose-response association of resting heart rate and hypertension in adults: A systematic review and meta-analysis of cohort studies [J]. Medicine, 2020, 99 (10) : e19401. DOI: 10.1097/MD.00000000000019401.
- [14] Palatini P. Resting heart rate as a cardiovascular risk factor in hypertensive patients: An update [J]. American Journal of Hypertension, 2021, 34 (4) : 307-317. DOI: 10.1093/ajh/hpaa187.
- [15] Thomas F, Rudnicki A, Bacri AM, et al. Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors [J]. Hypertension, 2001, 37 (5) : 1256-1261. DOI: 10.1161/01.hyp.37.5.1256.
- [16] Zhao MX, Zhao Q, Zheng M, et al. Effect of resting heart rate on the risk of all-cause death in Chinese patients with hypertension: Analysis of the Kailuan follow-up study [J]. BMJ open, 2020, 10 (3) : e032699. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-032699.
- [17] 中国专家共识组. 中国高血压患者心率管理多学科专家共识 [J]. 中国全科医学, 2021, 24 (20) : 2501-2507, 2519. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.595.
- [18] Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) [J]. J Hypertens, 2018, 36 (10) : 1953-2041. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001940.
- [19] Mancia G, Masi S, Palatini P, et al. Elevated heart rate and cardiovascular risk in hypertension [J]. Journal of Hypertension, 2021, 39 (6) : 1060-1069. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002760.
- [20] Esler M, Lambert G, Esler D, et al. Evaluation of elevated heart rate as a sympathetic nervous system biomarker in essential hypertension [J]. Journal of Hypertension, 2020, 38 (8) : 1488-1495. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002407.
- [21] Grassi G, Quarti-Trevano F, Seravalle G, et al. Association between the European Society of Cardiology/European Society of Hypertension heart rate thresholds for cardiovascular risk and neuroadrenergic markers [J]. Hypertension, 2020, 76 (2) : 577-582. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14804.
- [22] Grassi G. The sympathetic nervous system in hypertension: roadmap update of a long journey [J]. American Journal of Hypertension, 2021, 34 (12) : 1247-1254. DOI: 10.1093/ajh/hpab124.
- [23] Albaladejo P, Carusi A, Apartian A, et al. Effect of chronic heart rate reduction with ivabradine on carotid and aortic structure and function in normotensive and hypertensive rats [J]. Journal of Vascular Research, 2003, 40 (4) : 320-328. DOI: 10.1159/000072696.
- [24] Böhm M, Swedberg K, Komajda M, et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT) : The association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial [J]. The Lancet, 2010, 376 (9744) : 886-894. DOI: 10.1016/S0140-6736 (10) 61259-7.
- [25] Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL) : A randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. The Lancet, 2008, 372 (9641) : 807-816. DOI: 10.1016/S0140-6736 (08) 61170-8.
- [26] Sica DA, Weber M. The losartan intervention for endpoint reduction (LIFE) trial—have angiotensin-receptor blockers come of age? [J]. The Journal of Clinical Hypertension, 2002, 4 (4) : 301-305. DOI: 10.1111/j.1524-6175.2002.01099.x.
- [27] Chen C, Kaur G, Mehta PK, et al. Ivabradine in cardiovascular disease management revisited: A review [J]. Cardiovascular Drugs and Therapy, 2021, 35 (5) : 1045-1056. DOI: 10.1007/s10557-020-07124-4.
- [28] Ide T, Ohtani K, Higo T, et al. Ivabradine for the treatment of cardiovascular diseases [J]. Circulation Journal, 2019, 83 (2) : 252-260. DOI: 10.1253/circj.CJ-18-1184.
- [29] Postea O, Biel M. Exploring HCN channels as novel drug targets [J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2011, 10 (12) : 903-914. DOI: 10.1038/nrd3576.
- [30] Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, et al. EURObservational research programme: The heart failure pilot survey (ESC-HF Pilot)

- [] .European Journal of Heart Failure,2010,12(10) : 1076-1084. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq154.
- [31] Swedberg K,Komajda M,Böhm M,et al.Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT) : A randomised placebo-controlled study [] .The Lancet,2010,376(9744) : 875-885. DOI: 10.1016/S0140-6736(10) 61198-1.
- [32] Tsutsui H,Momomura S,Yamashina A,et al.Heart rate control with if inhibitor,ivabradine,in Japanese patients with chronic heart failure-a randomized,double-blind,placebo-controlled phase II study [] .Circulation Journal,2016,80(3) : 668-676. DOI: 10.1253/circj.CJ-15-1112.
- [33] Swedberg K,Komajda M,Böhm M,et al.Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose? Findings from the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I f inhibitor ivabradine Trial) study [] .Journal of the American College of Cardiology,2012,59(22) : 1938-1945. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.01.020.
- [34] Yancy CW,Jessup M,Bozkurt B,et al.2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America [] .Circulation,2017,136(6) : e137-e161. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000509.
- [35] Tsutsui H,Ide T,Ito H,et al.JCS/JHFS 2021 guideline focused update on diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [] .Circulation Journal,2021,85(12) : 2252-2291. DOI: 10.1253/circj.CJ-21-0431.
- [36] 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 [] .The Lancet,2008,372(9641) : 817-821. DOI: 10.1016/S0140-6736(08) 61171-X.
- [37] Dillinger JG,Maher V,Vitale C,et al.Impact of ivabradine on central aortic blood pressure and myocardial perfusion in patients with stable coronary artery disease [] .Hypertension,2015,66(6) : 1138-1144. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06091.
- [38] Saraste A,Barbato E,Capodanno D,et al.Imaging in ESC clinical guidelines: chronic coronary syndromes [] .Eur Heart J Cardiovasc Imaging,2019,20(11) : 1187-1197. DOI: 10.1093/ehjci/jez219.
- [39] Jozwiak M,Melka J,Rienzo M,et al.Ivabradine improves left ventricular twist and untwist during chronic hypertension [] .International Journal of Cardiology,2018,252: 175-180. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.11.049.
- [40] Simko F,Baka T,Poglitsch M,et al.Effect of ivabradine on a hypertensive heart and the renin-angiotensin-aldosterone system in L-NAME-induced hypertension [] .International Journal of Molecular Sciences,2018,19(10) : 3017. DOI: 10.3390/ijms19103017.
- [41] Baka T,Simko F.Ivabradine reversed nondipping heart rate in rats with l-NAME-induced hypertension [] .Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology,2019,46(6) : 607-610. DOI: 10.1111/1440-1681.13075.
- [42] Imamura T,Kinugawa K.Optimal heart rate modulation using ivabradine [] .International Heart Journal,2021,62(4) : 717-721. DOI: 10.1536/ihj.21-355.
- [43] Palatini P,Rosei EA,Casiglia E,et al. Management of the hypertensive patient with elevated heart rate: Statement of the Second Consensus Conference endorsed by the European Society of Hypertension [] .Journal of Hypertension,2016,34(5) : 813-821. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000865.

(收稿日期: 2024-04-01)

作者 · 编者 · 读者

“诊疗指南、专家共识解读”专栏征稿

近年来,各类疾病的诊断治疗趋于规范化、标准化,相应的诊疗指南、专家共识也层出不穷,对该类临床诊疗指南及专家共识进行深度权威解读,可为国内同行提供相关参考证据,有助于临床医师更好地学习、理解并应用于临床实践,有利于规范临床诊疗活动,提高医疗服务水平。《疑难病杂志》近年组织策划了“中国专家共识”“指南解读”等栏目,邀请相关专家组织了一系列专栏文章,收到良好的效果,文章获得较高的下载率和引用率。2024 年本刊继续面向广大专家学者进行征稿,对最新修订的诊疗指南、专家共识进行解读,其内容包括: 指南形成背景、指南重点内容解读、指南主要亮点等,字数 4 000~6 000 字。稿件一经专家审定,即可在《疑难病杂志》当期发表,稿酬从优,欢迎踊跃赐稿。

投稿邮箱: ynbzz@163.com

投稿系统: <https://ynbz.cbpt.cnki.net>

联系电话: (0311) 85901735