

# $\beta$ 受体阻滞剂应用于小儿充血性心力衰竭的系统评价与Meta分析



王亚丹<sup>1</sup>, 李 辉<sup>2</sup>, 刘金平<sup>2</sup>, 张坤贤<sup>1</sup>, 赵国艳<sup>1</sup>

1. 武汉大学中南医院手术室 (武汉 430071)

2. 武汉大学中南医院心血管外科 (武汉 430071)

**【摘要】目的** 系统评价  $\beta$  受体阻滞剂对小儿充血性心力衰竭患者的疗效, 为临床用药提供证据。**方法** 从 PubMed、Embase、the Cochrane Library 及 CNKI、万方、维普数据库中检索相关前后对照试验与随机对照试验, 检索时限自建库起至 2023 年 10 月 31 日。结局指标有左心室射血分数 (LVEF)、左心室短轴缩短率 (LVFS)、左心室舒张末期内径 (LVDD)、左心室收缩末期内径 (LVSD)、N 端 B 型脑钠肽 (NT-proBNP)、心率、血压及心功能改善情况。**结果** 共纳入 20 项符合标准的研究, 包含 1 068 例患儿, 包括扩张型心肌病、心内膜弹力纤维增生。Meta 分析显示, 在常规心力衰竭药物治疗的基础上, 使用  $\beta$  受体阻滞剂 (琥珀酸美托洛尔、比索洛尔及卡维地洛), 对改善患儿 LVEF [MD=13.06, 95%CI (11.67, 14.45),  $P < 0.001$ ]、LVFS [MD=6.96, 95%CI (6.54, 7.37),  $P < 0.001$ ]、LVDD [MD=-6.43, 95%CI (-7.58, -5.28),  $P < 0.001$ ] 和 LVSD [MD=-8.30, 95%CI (-8.83, -7.76),  $P < 0.001$ ] 效果显著; 也可改善患儿血压、心率、NT-proBNP 和心功能。**结论** 在常规心力衰竭药物治疗的基础上使用  $\beta$  受体阻滞剂的联合方案可提高小儿充血性心力衰竭患者的心功能及改善心力衰竭症状, 推荐将  $\beta$  受体阻滞剂积极应用于该类患儿的常规治疗方案中。

**【关键词】** 充血性心力衰竭; 儿童;  $\beta$  受体阻滞剂; 左心室射血分数; Meta 分析

## Effects of beta-blockers for congestive heart failure in pediatric patients: Meta-analysis

WANG Yadan<sup>1</sup>, LI Hui<sup>2</sup>, LIU Jinping<sup>2</sup>, ZHANG Kunxian<sup>1</sup>, ZHAO Guoyan<sup>1</sup>

1. Department of Operating Room, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

2. Department of Cardiovascular Surgery, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

Corresponding author: LI Hui, Email: 389787902@qq.com

**【Abstract】Objective** To systematically evaluate the efficacy of  $\beta$ -blocker in pediatric patients with congestive heart failure and congenital heart disease, and to provide evidence for clinician. **Methods** Before-and-after self-control study and randomized controlled trials were retrieved from PubMed, Embase, the Cochrane Library, CNKI, WanFang, VIP databases, and the search time was from the establishment of the database to October 31, 2023. All outcomes included left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular fraction shortening (LVFS), left ventricular end-diastolic dimension (LVDD), Left ventricular end-systolic dimension (LVSD), N-terminal

DOI: 10.12173/j.issn.1008-049X.202311231

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82170505)

通信作者: 李辉, Email: 389787902@qq.com

<https://zgys.whuzhmedj.com>

proB brain natriuretic peptide (NT-proBNP), heart rate, blood pressure and cardiac function improvement. **Results** A total of 20 trials involving 1 068 children with heart failure (dilated cardiomyopathy and endocardial fibroelastosis) were included. Meta-analysis results showed that the addition of  $\beta$ -blockers (metoprolol succinate, bisoprolol and carvedilol) on the basis of conventional drug therapy for heart failure had significant effects on LVEF[MD=13.06, 95%CI(11.67, 14.45),  $P<0.001$ ], LVFS[MD=6.96, 95%CI(6.54, 7.37),  $P<0.001$ ], LVDD[MD=-6.43, 95%CI(-7.58, -5.28),  $P<0.001$ ] and LVSD[MD=-8.30, 95%CI(-8.83, -7.76),  $P<0.001$ ] were significantly improved. In addition, blood pressure, heart rate, NT-proBNP and cardiac function could also be improved. **Conclusion** The combination regimen of  $\beta$ -blockers on the basis of conventional drug therapy for heart failure can improve cardiac function and symptoms of heart failure in children with congestive heart failure. Therefore, it is recommended that  $\beta$ -blockers should be actively used in the conventional treatment regimen for children with congestive heart failure.

**【Keywords】** Congestive heart failure; Children;  $\beta$ -blockers; Left ventricular ejection fraction; Meta-analysis

$\beta$ 受体阻滞剂(琥珀酸美托洛尔、比索洛尔及卡维地洛)已被临床试验证实可用于心力衰竭成年患者的长期药物治疗,其能显著改善患者临床症状和生活质量,降低死亡率、住院率和猝死风险<sup>[1]</sup>。因 $\beta$ 受体阻滞剂的负性肌力作用可诱发和加重心力衰竭症状,治疗心衰的生物学效应需持续用药2~3个月才逐渐产生,因而药物剂量的使用应从低剂量开始,逐渐达到指南的推荐剂量或最大耐受量,并长期使用,同时用药过程中要全程密切监测患者心率、血压、临床症状及体征<sup>[2]</sup>。 $\beta$ 受体阻滞剂的显著疗效使其在治疗儿童和先天性心脏病患者合并心力衰竭的应用中越来越受到关注。尽管儿童和成年人心力衰竭的发病主要机制相似,但两者因为疾病病因的差异导致药物治疗的方式并不相同。心力衰竭患者由于心脏泵血功能的降低,无法满足机体组织的代谢需求,是先天性心脏病患者疾病过程中的一种迟发性并发症。尽管心力衰竭患者已经接受了包括血管紧张素抑制剂、利尿剂和地高辛等在内的常规药物治疗,但 $\beta$ 受体阻滞剂的应用疗效尚未得出确切结论。本研究通过系统评价 $\beta$ 受体阻滞剂对患有充血性心力衰竭的儿童和先天性心脏病患者的疗效,为后续研究和药物的临床应用提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

纳入标准:①研究对象:充血性心力衰竭患儿;②研究类型:前后对照试验与随机对照试验

(randomized controlled trial, RCT);③干预措施:采用常规药物治疗[血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI)联合利尿剂联合地高辛或洋地黄]维持心功能稳定基础上使用 $\beta$ 受体阻滞剂(美托洛尔、比索洛尔及卡维地洛)治疗;④对照措施:采用常规药物治疗(ACEI联合利尿剂联合地高辛或洋地黄)维持心功能稳定;⑤结局指标:左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、左心室短轴缩短率(left ventricular fraction shortening, LVFS)、左心室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic dimension, LVDD)、左心室收缩末期内径(left ventricular end-systolic dimension, LVSD)、N端B型脑钠肽(N-terminal pro B brain natriuretic peptide, NT-proBNP)、心率、血压及心功能改善情况。主要结局为LVEF、LVFS、LVDD及LVSD等指标来评价左心室功能,其他结局指标为次要结局指标。排除标准:①非中英文文献;②结局数据缺失或不明确;③非左心室心脏病和结构性心脏病;④使用 $\beta$ 受体阻滞剂治疗小于3个月。

### 1.2 文献检索

从PubMed、Embase、the Cochrane Library、CNKI、万方、维普数据库检索相关文献,检索时限从建库起至2023年10月31日。同时追溯纳入研究的参考文献及相关补充文献。检索采用主题词和自由词相结合的方式,英文检索词包括:“heart failure”“congenital heart disease”“infant”

“child” “pediatrics” “carvedilol” “metoprolol” “bisoprolol” “beta-blockers” 等。中文检索词包括：“心力衰竭” “先天性心脏病” “儿童” “β受体阻滞剂” “美托洛尔” “卡维地洛” “比索洛尔” 等。以 PubMed 为例，其具体检索策略见框 1。

```
#1 beta-blockers
#2 carvedilol OR metoprolol OR bisoprolol
#3 #1 OR #2
#4 heart failure OR congenital heart disease
#5 infant OR child OR pediatrics
#6 #3 AND #4 AND #5
```

框1. PubMed检索策略

Box 1. Search strategy in PubMed

### 1.3 文献筛选与资料提取

由两位研究人员独立筛选文献、提取资料并交叉分析核对，遇到分歧则讨论解决。文献筛选时，首先阅读所有文献的标题和摘要，排除明显不符合纳入标准的文献后进一步阅读全文，确定最终是否纳入该文献。资料提取内容包括：①一般信息：研究题目、第一作者、发表时间、样本数量等；②基本特征：性别、年龄、疾病名称、治疗时间、分组情况等；③干预措施：治疗组药品名称、剂量、治疗时间，对照组采用常规药物治疗及具体用药情况；④相关结局指标：LVEF、LVFS、LVDD、LVSD、NT-proBNP、心率、血压及心功能改善情况等，其中除了心功能改善结局采用使用与未使用β受体阻滞剂对比试验外，其他结局均采用β受体阻滞剂的自身前后对照试验。

### 1.4 纳入研究的风险偏倚评价

RCT 采用 Cochrane 协作组的偏倚风险评估工具逐条对纳入研究进行质量评价，包括：①随机分配的方式；②随机分配是否隐藏；③是否对患者、实施人员设盲；④是否对结局评价者设盲；⑤结局指标数据是否完整；⑥是否有选择性报告研究结果；⑦是否存在其他偏倚。前后自身对照试验采用美国国立卫生研究院（National Institutes of Health, NIH）针对无对照的前后自身比较研究的质量评价工具<sup>[3]</sup>，每项分别判定为“是”记1分、“否”与“不清楚”记0分，共12项总分为12分。两位人员独立评价并交叉核对，若遇分歧，则咨询第三人确定结果。

### 1.5 统计学分析

采用 RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析。计量资料以平均数（mean difference, MD）或标准化均数差（standardized mean difference, SMD）为效应分析统计量，并提供其 95% 可信区间（confidence interval, CI），计数资料以比值比（odds ratio, OR）和 95%CI 为分析统计量。运用 Cochran Q 检验评估异质性，计算  $I^2$  估计不同异质性的变异比例。 $I^2 \leq 50\%$  时，说明纳入的研究之间不存在显著异质性，采用固定效应模型分析； $I^2 \geq 50\%$  时，说明纳入的研究之间存在显著异质性，采用随机效应模型分析。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

初检得到 907 篇文献，经过初筛后获得 33 篇文献，阅读全文后复筛最终 20 篇文献符合纳入标准，包括 9 篇英文文献，11 篇中文文献。文献筛选流程见图 1。

### 2.2 纳入研究的基本特征和质量评价

纳入文献的基本特征见表 1。13 项研究采用 Cochrane 协作组的偏倚风险评估工具对纳入研究进行质量评价，其中 7 项研究提到“随机”的方法，列入“低风险”，13 项研究提到均未清楚提及“随机”的方法，列入“不清楚”，2 项研究提到使用双盲法，列为“低风险”，13 项研究对操作者盲法均未提及，13 项研究的结局完整性，列为“不清楚”，4 项研究未见选择性报告的存在，判断为“低风险”，具体评价结果详见表 2。此外，7 项前后自身对照研究采用 NIH 质量评价工具进行评价，纳入研究的样本量均较小，结局评估者在评估结果时是否不了解参与者的暴露/干预及是否使用个体数据来确定小组级别的影响的信息未见描述，具体结果见表 3。

### 2.3 Meta分析

#### 2.3.1 LVEF

18 篇研究，共计 585 例患儿，比较了β受体阻滞剂治疗前后患者 LVEF（%），结果显示，β受体阻滞剂治疗可显著降低 LVEF [MD=13.06, 95%CI (11.67, 14.45),  $P < 0.001$ ]，见表 4。

亚组分析结果显示，在单纯 DCM 组 [MD=12.87, 95%CI (11.08, 14.66),  $P < 0.001$ ]、单纯 EFE

组 [MD=17.95, 95%CI (13.13, 22.77),  $P < 0.001$ ]、DCM 与 CHD 混合组 [MD=13.09, 95%CI (9.81, 16.37),  $P < 0.001$ ] 及 DCM 与 EFE 混合组 [MD=12.06, 95%CI (10.48, 13.63),  $P < 0.001$ ] 的亚组中, 治疗后患者的 LVEF 较治疗前均得到提高, 见表 4。

### 2.3.2 LVFS

11 篇研究, 共 280 例患儿, 比较了  $\beta$  受体阻滞剂治疗前后患者的 LVFS (%), 结果显示,  $\beta$  受体阻滞剂治疗可显著降低 LVFS [MD=6.96, 95%CI (6.54, 7.37),  $P < 0.001$ ],  $\beta$  受体阻滞剂可提高患儿的 LVFS, 见表 5。

亚组分析结果显示, 在单纯 DCM 组 [MD=5.87, 95%CI (4.31, 7.42),  $P < 0.001$ ]、单纯 EFE 组 [MD=11.1, 95%CI (8.02, 14.19),  $P < 0.001$ ]、DCM 与 CHD 混合组 [MD=5.69, 95%CI (3.68, 7.69),  $P < 0.001$ ] 及 DCM 与 EFE 混合组 [MD=7.02, 95%CI (6.58, 7.46),  $P < 0.001$ ] 的亚组中, 治疗后患者的 LVFS 较治疗前均得到提高, 见表 5。

### 2.3.3 LVDD

14 篇研究, 共计 521 例患儿, 比较了  $\beta$  受体阻滞剂治疗前后患者 LVDD (mm)。结果显示,  $\beta$  受体阻滞剂治疗可显著降低 LVDD [MD=-6.43,

95%CI (-7.58, -5.28),  $P < 0.001$ ], 见表 6。

亚组分析结果显示, 在单纯 DCM 组 [MD=-7.21, 95%CI (-8.52, -5.89),  $P < 0.001$ ] 与单纯 EFE 组 [MD=-4.80, 95%CI (-8.73, -0.86),  $P=0.020$ ] 中, 治疗后患者的 LVDD 较治疗前均得到提高, 而在 DCM 与 CHD 混合组 [MD=-3.10, 95%CI (-7.73, 1.53),  $P=0.19$ ] 及 DCM 与 EFE 混合组 [MD=-4.51, 95%CI (-9.13, 0.12),  $P=0.06$ ] 亚组中未见差异, 见表 6。

### 2.3.4 LVSD

13 篇研究, 共计 444 例患儿, 比较了  $\beta$  受体阻滞剂治疗前后患者的 LVSD (mm)。结果显示,  $\beta$  受体阻滞剂治疗可显著降低 LVSD [MD=-8.30, 95%CI (-8.83, -7.76),  $P < 0.001$ ], 见表 7。

亚组分析结果显示, 在单纯 DCM 组 [MD=-7.80, 95%CI (-8.68, -6.93),  $P < 0.001$ ]、单纯 EFE 组 [MD=-7.90, 95%CI (-11.70, -4.10),  $P < 0.001$ ]、DCM 与 CHD 混合组 [MD=-6.10, 95%CI (-10.61, -1.59),  $P=0.008$ ] 及 DCM 与 EFE 混合组 [MD=-8.67, 95%CI (-9.36, -7.76),  $P < 0.001$ ] 的亚组中, 治疗后患者的 LVSD 较治疗前均得到提高, 见表 7。

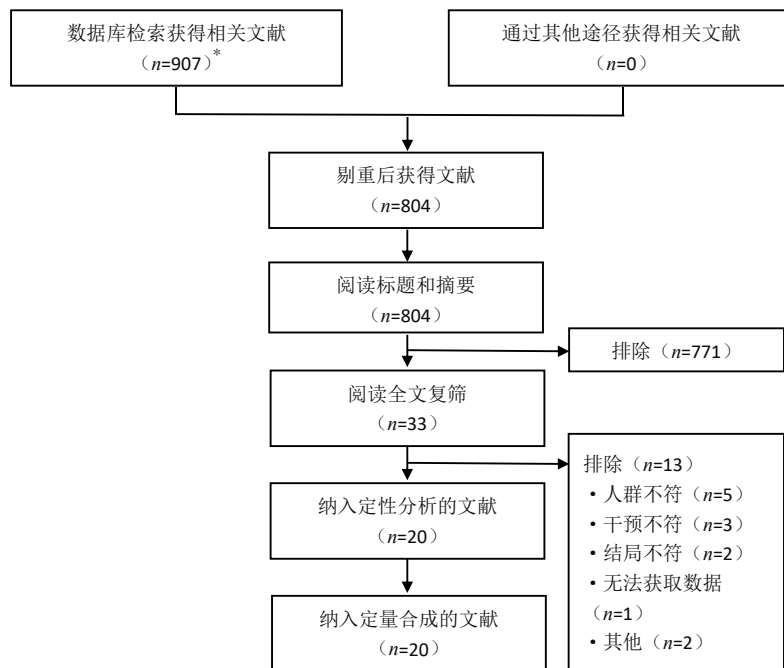


图1 文献筛选流程图

Figure 1. Flow chart of literature screening

注: \*检索的数据库及检出文献数具体为PubMed (n=382)、Embase (n=260)、the Cochrane Library (n=6)、CNKI (n=102)、万方 (n=97)、维普 (n=60)。



表1 纳入研究的基本特征  
Table 1. Basic characteristics of the included studies

作者	发表时间	疾病名称	性别 (男/女)	年龄 (岁)	干预措施		β 受体阻滞剂药物方案		常规治疗	治疗时间 (月)
					数量	初始剂量 (d)	数量	终末剂量 (d)		
Askari <sup>[4]</sup>	2009	扩张型心脏病	8/8	5.25 (0.58~11.55)	卡维地洛	16	0.13 ± 0.06 mg/kg	0.45 ± 0.15 mg/kg	地高辛; 血管紧张素转换酶抑制剂; 利尿剂	6.0
Azeka <sup>[5]</sup>	2002	扩张型心脏病	11/11	2.67 (0.27~10)	卡维地洛	14	0.01 mg/kg	0.2 mg/kg	地高辛; 血管紧张素转换酶抑制剂; 利尿剂	6.0
Bajectic <sup>[6]</sup>	2008	扩张型心脏病	12/9	0.58~16	卡维地洛	21	0.4 mg/kg	0.8 mg/kg	地高辛; 血管紧张素转换酶抑制剂; 利尿剂	12.0
Erdoğan <sup>[7]</sup>	2009	扩张型心脏病	10/11	5.33 ± 4.58	卡维地洛	21	0.05 mg/kg	0.5 mg/kg	地高辛; 血管紧张素转换酶抑制剂; 利尿剂	6.0
Giardini <sup>[8]</sup>	2003	扩张型心脏病	不详	1.23 (0.083~11.7)	卡维地洛	9	0.05 mg/kg	0.8 mg/kg	地高辛; 血管紧张素转换酶抑制剂; 利尿剂	12.0
Huang <sup>[9]</sup>	2012	扩张型心脏病	44/33	4.97 (0.083~18)	卡维地洛	40	0.1 mg/kg	0.8 mg/kg	地高辛; 血管紧张素转换酶抑制剂; 利尿剂	6.0
Laer <sup>[10]</sup>	2002	扩张型心脏病, 先天性心脏病	11/4	6 (0.12~19)	卡维地洛	15	0.09 mg/kg	0.7 mg/kg	地高辛; 血管紧张素转换酶抑制剂; 利尿剂	6.0
Shaddy <sup>[11]</sup>	2007	扩张型心脏病, 先天性心脏病	安慰剂组: 30/25 低剂量组: 28/24 高剂量组: 25/28	安慰剂组: 1.83 (0.75~6.08) 低剂量组: 3.58 (1.17~12.83) 高剂量组: 2.75 (1.08~10.17)	卡维地洛	低剂量组: 52, 高剂量组: 53	低剂量组: 0.2 mg/kg 高剂量组: 0.4 mg/kg	地高辛; 血管紧张素转换酶抑制剂; 利尿剂	8.0	
Bruns <sup>[12]</sup>	2001	扩张型心脏病, 先天性心脏病	未报道	0.25~19	卡维地洛	46	0.08 mg/kg	0.46 mg/kg	地高辛; 血管紧张素转换酶抑制剂; 利尿剂	13.5
门庆 <sup>[13]</sup>	2017	扩张型心脏病	29/32	6.89 ± 3.22	卡维地洛/ 美托洛尔	17/18	卡维地洛: 0.1 mg/kg 美托洛尔: 0.2 mg/kg	未报道	血管紧张素转换酶抑制剂; 利尿剂	6.0
冯迎军 <sup>[14]</sup>	2016	扩张型心脏病	卡维地洛: 21/10 美托洛尔: 18/13	卡维地洛: 1.55 ± 0.315 美托洛尔: 1.67 ± 0.336	卡维地洛/ 美托洛尔	31/31	卡维地洛: 0.025~ 0.05 mg/kg 美托洛尔: 0.15~0.25 mg/kg	卡维地洛: 美托洛尔: 2 mg/kg	利尿剂; 正性肌力药 地高辛; 血管紧张素转换酶抑制剂; 利尿剂	6.0

续表1

作者	发表时间	疾病名称	性别 (男/女)	年龄(岁)	β受体阻滞剂药物方案		常规治疗	治疗时间 (月)	
					干预措施	数量			初始剂量(d)
苏林博 <sup>[15]</sup>	2020	扩张型心肌病	曲美他嗪+ 美托洛尔: 17/13 卡维地洛: 18/12	曲美他嗪+ 美托洛尔: 5.7 ± 1.4 卡维地洛: 5.9 ± 1.6	曲美他嗪+ 美托洛尔	30	未报道	接受常规治疗	1.0
向金星 <sup>[16]</sup>	2012	扩张型心肌病	曲美他嗪+ 美托洛尔: 31/12 卡维地洛: 29/14	曲美他嗪+ 美托洛尔: 5.7 ± 2.3 卡维地洛: 5.9 ± 1.8	曲美他嗪+ 美托洛尔	43	未报道	接受常规治疗	1.0
谭卫群 <sup>[17]</sup>	2019	扩张型心肌病	美托洛尔: 19/16 卡维地洛: 18/17	美托洛尔: 7.3 ± 1.7 卡维地洛: 7.7 ± 1.7	美托洛尔	35	3.125 mg/次	洋地黄; 利尿剂; 血管 扩张剂	3.0
袁泉 <sup>[18]</sup>	2014	扩张型心肌病	61/46	7.8 ± 1.9	曲美他嗪+ 美托洛尔	57	曲美他嗪: 6~60 mg 美托洛尔: 25 mg/次, 2次/d	洋地黄; 利尿剂; 血管 扩张剂	6.0
廖传德 <sup>[19]</sup>	2012	扩张型心肌病	曲美他嗪+ 美托洛尔: 20/12 卡维地洛: 23/9	曲美他嗪+ 美托洛尔: 5 ± 2 卡维地洛: 6 ± 2	曲美他嗪+ 美托洛尔	32	0.2 mg/kg 100 mg/kg	洋地黄; 血管紧张素转 换酶抑制剂; 利尿剂	6.0
孙裕平 <sup>[20]</sup>	2011	扩张型心肌病, 心内膜弹力纤维 增生	11/15	3.8 (0.33~10)	卡维地洛	15	卡维地洛: 0.2 mg/kg	洋地黄; 血管紧张素转 换酶抑制剂; 利尿剂	6.0
王丽燕 <sup>[21]</sup>	2015	扩张型心肌病, 心内膜弹力纤维 增生	46/44	4.35 ± 4.11	美托洛尔/ 卡维地洛	28/32	美托洛尔: 2 mg/kg, 0.2~0.5 mg/kg, 卡维 地洛: 0.1 mg/kg 0.6~1.6 mg/kg	洋地黄; 利尿剂; 正性 肌力药	6.0
王宏权 <sup>[22]</sup>	2015	扩张型心肌病, 心内膜弹力纤维 增生	16/8	1.44 ± 1.09	美托洛尔	24	0.5 mg/kg 未报道	地高辛; 血管紧张素转 换酶抑制剂; 利尿剂	12.0
周勤 <sup>[23]</sup>	2010	扩张型心肌病, 心内膜弹力纤维 增生	心内膜弹力纤维 增生: 6/11 扩张型心肌病: 8/6	心内膜弹力纤维 增生: 1.41 ± 1.19 扩张型心肌病: 5.48 ± 3.24	美托洛尔	31	0.5 mg/kg 未报道	地高辛; 血管紧张素转 换酶抑制剂; 利尿剂	12.0

表2 随机对照试验的偏倚风险

Table 2. Risk of bias of randomized controlled trials

作者	发表时间	随机序列产生	分配隐藏	对受试者与实施者施盲	对评价者施盲	结局完整性	选择性报告	其他偏倚
Azeka <sup>[5]</sup>	2002	不清楚	不清楚	低风险	不清楚	低风险	不清楚	不清楚
Bajectic <sup>[6]</sup>	2008	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚
Huang <sup>[9]</sup>	2012	低风险	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚
Shaddy <sup>[11]</sup>	2007	低风险	不清楚	低风险	不清楚	低风险	低风险	不清楚
门庆 <sup>[13]</sup>	2017	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	不清楚	不清楚
冯迎军 <sup>[14]</sup>	2016	低风险	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	不清楚	不清楚
苏林博 <sup>[15]</sup>	2020	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	不清楚	不清楚
向金星 <sup>[16]</sup>	2012	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	不清楚	不清楚
谭卫群 <sup>[17]</sup>	2019	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	不清楚	不清楚
袁泉 <sup>[18]</sup>	2014	低风险	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	不清楚	不清楚
廖传德 <sup>[19]</sup>	2012	低风险	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	不清楚	不清楚
孙裕平 <sup>[20]</sup>	2011	低风险	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	不清楚
王丽燕 <sup>[21]</sup>	2015	低风险	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	不清楚	不清楚

表3 自身前后对照试验的偏倚风险

Table 3. Bias of risk for before-after controlled trials

作者	发表时间	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Askari <sup>[4]</sup>	2009	是	是	是	是	否	是	是	不清楚	是	是	是	不清楚
Erdoğan <sup>[7]</sup>	2009	是	是	是	是	否	是	是	不清楚	是	是	是	不清楚
Giardini <sup>[8]</sup>	2003	是	是	是	是	否	是	是	不清楚	是	是	是	不清楚
Läer <sup>[10]</sup>	2002	是	是	是	是	否	是	是	不清楚	是	是	是	不清楚
Bruns <sup>[12]</sup>	2001	是	是	是	是	否	是	是	不清楚	是	是	是	不清楚
王宏权 <sup>[22]</sup>	2015	是	是	是	是	否	是	是	不清楚	是	是	是	不清楚
周勤 <sup>[23]</sup>	2010	是	是	是	是	否	是	是	不清楚	是	是	是	不清楚

注：1.研究问题或目的是否明确陈述？2.是否预先指定并明确描述了研究人群的资格/选择标准？3.研究的受试者是否代表了感兴趣的测试/服务/干预的普通或临床人群？4.是否招募了所有符合预定纳入条件的合格受试者？5.样本量是否足够大，以使人们对结果有信心？6.测试/服务/干预是否在研究人群中得到了清晰的描述和一致的实施？7.结果测量是否在所有研究受试者中明确定义，有效、可靠并且一致地实施？8.结局评估者在评估结果时是否不了解参与者的暴露/干预？9.失访人数是否达到基线时，20%或更少？分析中是否包括那些失访的人？10.统计方法是否分析了干预措施前后结果的变化？是否对前后变化进行统计检验并提供P值？11.是否在干预之前和干预之后多次采取了有意义的结果测量（比如，是否使用了间断时间序列设计）？12.如果干预是在小组级别（例如整个医院、社区等）进行的，那么统计分析是否考虑了使用个体数据来确定小组级别的影响？

表4 LVEF亚组分析

Table 4. Subgroup analysis of LVEF

指标	亚组	文献数	人数	MD (95%CI)	I <sup>2</sup> (%)	Z	P
LVEF	总体	18	585	13.06 (11.67, 14.45)	68	18.35	<0.001
	DCM	14	405	12.87 (11.08, 14.66)	77	14.11	<0.001
	EFE	2	29	17.95 (13.13, 22.77)	0	7.29	<0.001
	DCM/CHD	2	76	13.09 (9.81, 16.37)	0	7.82	<0.001
	DCM/EFE	2	75	12.06 (10.48, 13.63)	0	15.01	<0.001

注：DCM：扩张型心肌病；EFE：心内膜弹力纤维增生；CHD：先天性心脏病。

表5 LVFS的亚组分析

Table 5. Subgroup analysis of LVFS

指标	亚组分类	文献数	人数	MD (95%CI)	I <sup>2</sup> (%)	Z	P
LVFS	总体	11	280	6.96 (6.54, 7.37)	36	33.09	<0.001
	DCM	7	132	5.87 (4.31, 7.42)	0	7.41	<0.001
	EFE	2	29	11.1 (8.02, 14.19)	0	7.06	<0.001

续表5

指标	亚组分类	文献数	人数	MD (95%CI)	I <sup>2</sup> (%)	Z	P
	DCM/CHD	3	104	5.69 (3.68, 7.69)	68	5.57	<0.001
	DCM/EFE	1	15	7.02 (6.58, 7.46)	NA	31.14	<0.001

注: DCM: 扩张型心肌病; EFE: 心内膜弹力纤维增; CHD: 先天性心脏病; NA: 无法获取。

表6 LVDD亚组分析

Table 6. Subgroup analysis of LVDD

指标	亚组	文献数	患者数	MD (95%CI)	I <sup>2</sup> (%)	Z	P
LVDD	总体	14	521	-6.43 (-7.58, -5.28)	57	10.96	<0.001
	DCM	11	361	-7.21 (-8.52, -5.89)	45	10.74	<0.001
	EFE	2	29	-4.80 (-8.73, -0.86)	0	2.39	0.02
	DCM/CHD	1	56	-3.10 (-7.73, 1.53)	NA	1.31	0.19
	DCM/EFE	2	75	-4.51 (-9.13, 0.12)	85	1.91	0.06

注: DCM: 扩张型心肌病; EFE: 心内膜弹力纤维增; CHD: 先天性心脏病; NA: 无法获取。

表7 LVSD亚组分析

Table 7. Subgroup analysis of LVSD

指标	亚组	文献数	患者数	MD (95%CI)	I <sup>2</sup> (%)	Z	P
LVSD	总体	13	444	-8.30 (-8.83, -7.76)	32	30.46	<0.001
	DCM	10	288	-7.80 (-8.68, -6.93)	6	17.44	<0.001
	EFE	2	29	-7.90 (-11.70, -4.10)	0	4.07	<0.001
	DCM/CHD	1	52	-6.10 (-10.61, -1.59)	NA	2.65	0.008
	DCM/EFE	2	75	-8.67 (-9.36, -7.76)	79	24.55	<0.001

注: DCM: 扩张型心肌病; EFE: 心内膜弹力纤维增; CHD: 先天性心脏病; NA: 无法获取。

### 2.3.5 NT-proBNP

5篇研究, 共计248例患儿, 比较了β受体阻滞剂治疗前后患者的NT-proBNP。结果显示, β受体阻滞剂可降低NT-proBNP水平 [MD=-10.24, 95%CI (-14.77, -5.70), P < 0.001], 改善患儿的NT-proBNP, 见图2。

### 2.3.6 心率

纳入的20篇文献中, 有9篇研究比较了使用β受体阻滞剂治疗前后患者的心率变化, 共

计313例患儿。Meta分析结果显示, β受体阻滞剂治疗后可降低患儿心率 [MD=-27.15, 95%CI (-32.15, -21.73), P < 0.001], 见图3。

### 2.3.7 血压

4篇研究比较了使用β受体阻滞剂治疗前后患者的血压变化, 样本量共计153例。经β受体阻滞剂可降低患者的收缩压 [MD=-22.29, 95%CI (-26.11, -18.47), P < 0.001]和舒张压 [MD=-14.35, 95%CI (-15.57, -13.13), P < 0.001], 见图4。

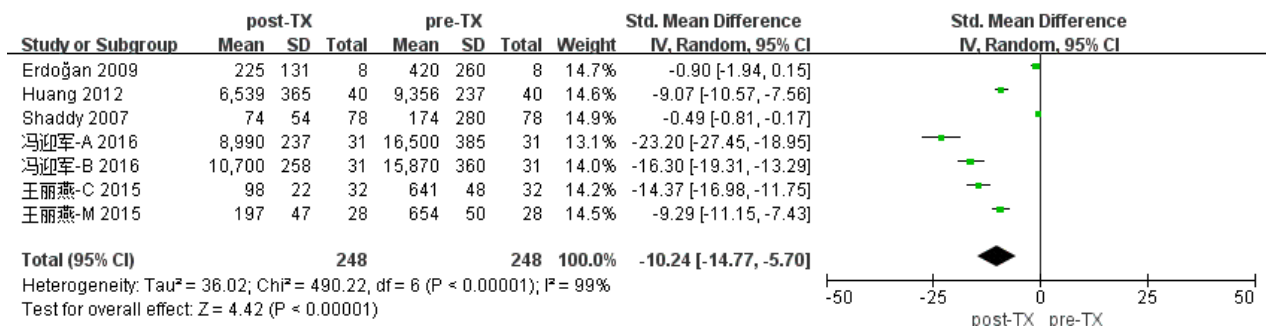


图2 β受体阻滞剂对NT-proBNP影响的森林图

Figure 2. Forest plot of the effect of β-blockers on NT-proBNP



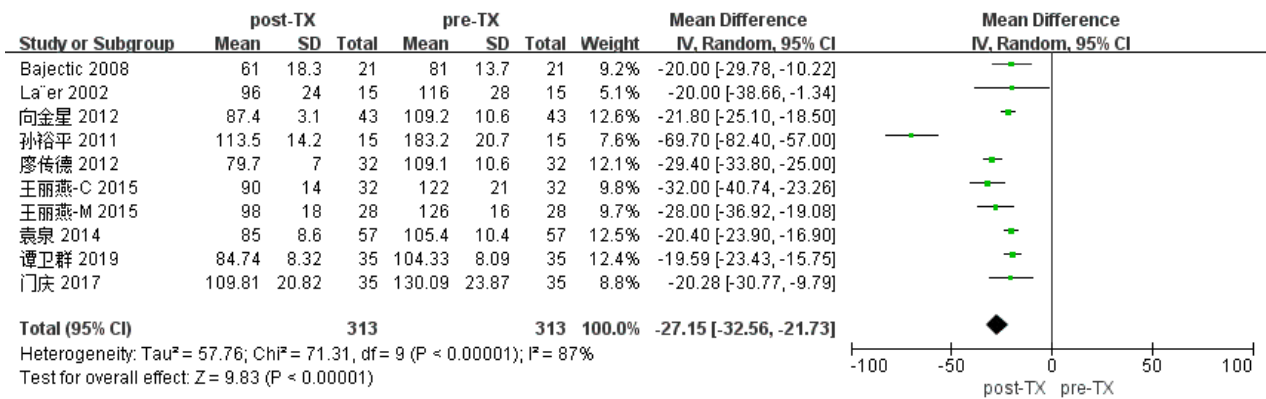


图3 β受体阻滞剂对心率影响的森林图

Figure 3. Forest plot of the effect of β-blockers on heart rate

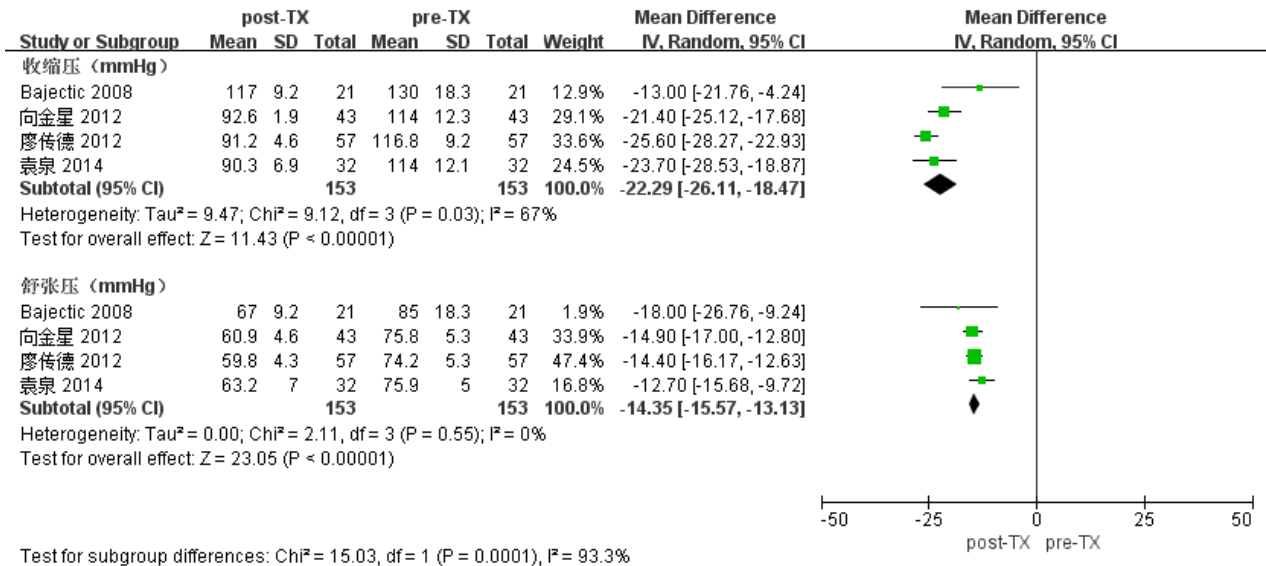


图4 β受体阻滞剂对患者血压影响的森林图

Figure 4. Forest plot of the effect of β-blockers on blood pressure

2.3.8 心功能改善

7 个研究涉及应用 β 受体阻滞剂后患者的心功能得到改善, 共计 403 例。与对常规治疗组相

比, β 受体阻滞剂在改善心功能方面疗效更为显著 [RR=1.32, 95%CI ( 1.20, 1.45 ) , P < 0.001], 见图 5。

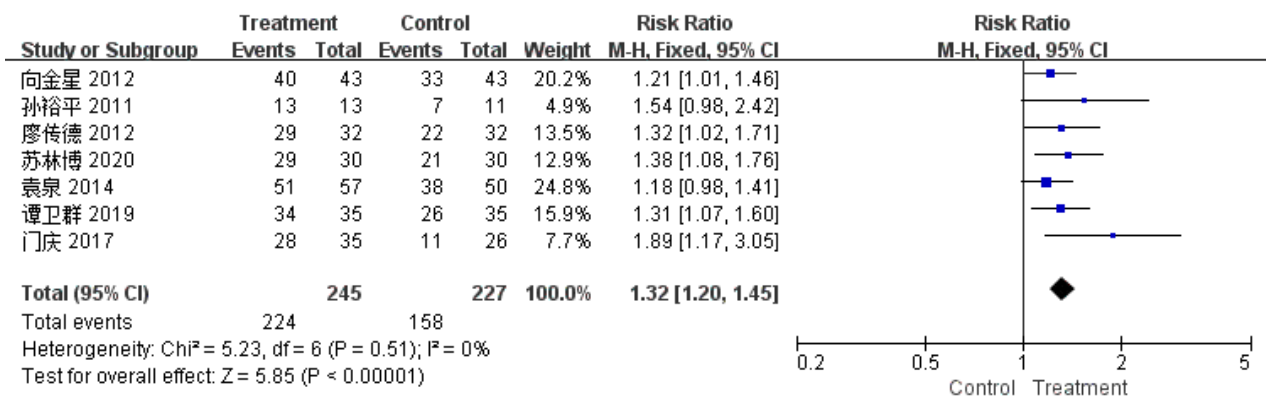


图5 β受体阻滞剂对患者心功能改善情况的森林图

Figure 5. Forest plot of improvements in cardiac function treated with β-blockers

### 3 讨论

心力衰竭是多种原因导致心脏结构和（或）功能的异常改变，使心室收缩和（或）舒张功能发生障碍，从而引起的一组复杂临床综合征<sup>[24]</sup>。其发病机制以肾素-血管紧张素-醛固酮系统、抗利尿激素激活和交感神经兴奋为主，最终产生细胞毒性，引起心肌纤维化和心室重构致心力衰竭。原发性心肌受损是导致心力衰竭的重要病因，其中以心室扩大伴有收缩功能障碍为特征的扩张型心肌病（dilated cardiomyopathy, DCM）在儿童群体中发病率高，预后差<sup>[25]</sup>。目前儿童DCM病因尚未明确，但部分学者认为DCM具有家族遗传性，通过基因筛查和连锁分析患者常染色体和X染色体后发现部分基因的改变与DCM的发病有关<sup>[26]</sup>。

《中国心力衰竭诊断和治疗指南2008》<sup>[2]</sup>中提到心力衰竭的常规治疗药物包括利尿剂、肾素-血管紧张素系统抑制剂、 $\beta$ 受体阻滞剂、正性肌力药等。其中已证实，在成年心力衰竭患者的药物治疗中， $\beta$ 受体阻滞剂不仅可以改善临床症状、左心室的心室重构和心肌纤维化的程度，而且对降低疾病的死亡率和发病率有重要意义，但 $\beta$ 受体阻滞剂在治疗儿童和成年患者时的疗效可能不同。研究显示，虽然导致儿童心力衰竭的发病原因和成年人有所区别， $\beta$ 受体激活和信号转导通路的不同可能会影响疾病的治疗效果，但主要机制都为肾素-血管紧张素系统的过度激活，理论上 $\beta$ 受体阻滞剂可以用于儿童心力衰竭的药物治疗<sup>[27]</sup>。儿童DCM的临床治疗难度大，心力衰竭又是致DCM患儿死亡的主要原因<sup>[28]</sup>。虽然在儿童患者中， $\beta$ 受体阻滞剂的药品种类、使用剂量和治疗时间没有明确方案，但国内外均有临床试验表明，使用 $\beta$ 受体阻滞剂可以降低患儿的死亡率，改善心室功能。本Meta分析通过检索文献，综合分析得出结论，为儿童和先天性心脏病患者合并心力衰竭时的临床用药方案提供循证医学证据。

本Meta分析发现 $\beta$ 受体阻滞剂的应用明显改善患者左心室功能，也可改善心力衰竭患儿的LVEF和LVFS。此外，有13篇文献同时提到患者经 $\beta$ 受体阻滞剂治疗后的LVDD和LVSD参数降低（超声心动图测量的左室舒张末和收缩末的数值），意味着 $\beta$ 受体阻滞剂改善左室收缩末

期和舒张末期的作用表明其治疗儿童心力衰竭的临床应用中是有效的。本Meta分析也对患者的心率和血压做了统计学分析。结果表明， $\beta$ 受体阻滞剂在降低心力衰竭患者的心率和血压方面也具有一定效果，同时改善疾病的临床症状。

本研究也具有一定局限性：首先，未限制特定类型的 $\beta$ 受体阻滞剂，其中卡维地洛、比索洛尔或美托洛尔等 $\beta$ 受体阻滞剂的使用剂量与用法存在差异；其次，部分研究的结局数据存在缺失，可能导致样本量损失，降低统计效能；再者，部分结局存在较大异质性且混杂因素数据缺失，导致无法明确判断其异质性的来源，对结果产生一定的影响。

综上所述，在常规心力衰竭药物治疗的基础上使用 $\beta$ 受体阻滞剂的联合方案可提高小儿充血性心力衰竭患者的心功能及改善心力衰竭症状，因此，本研究推荐将 $\beta$ 受体阻滞剂积极应用于该类患儿人群的常规治疗方案当中。

### 参考文献

- 1 Packer M, Coats AJS, Fowler MB. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(22): 1651-1658. DOI: [10.1056/NEJM200105313442201](https://doi.org/10.1056/NEJM200105313442201).
- 2 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2018[J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(10): 760-789. DOI: [10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.10.004](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.10.004).
- 3 李柄辉, 訾豪, 李路遥, 等. 医学领域一次研究和二次研究的方法学质量(偏倚风险)评价工具[J]. *医学新知*, 2021, 31(1): 51-58. [Li BH, Zi H, Li LY, et al. Methodological quality (risk of bias) assessment tools for primary and secondary medical studies: what are they and which is better?[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2021, 31(1): 51-58.] DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.2021.01.07](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.2021.01.07).
- 4 Askari H, Semizel E, Bostan OM, et al. Carvedilol therapy in pediatric patients with dilated cardiomyopathy[J]. *Turk J Pediatr*, 2009, 51(1): 22-27. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19378887/>.
- 5 Estela A, José Antonio FR, Constante V, et al. Delisting of infants and children from the heart transplantation waiting list after carvedilol treatment[J]. *J Am Coll*

- Cardiol, 2002, 40(11): 2034–2038. DOI: [10.1016/s0735-1097\(02\)02570-6](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)02570-6).
- 6 Milica B, Aleksandra NK, Milan D, et al. Effects of carvedilol on left ventricular function and oxidative stress in infants and children with idiopathic dilated cardiomyopathy: a 12-month, two-center, open-label study[J]. Clin Ther, 2008, 30(4): 702–714. DOI: [10.1016/j.clinthera.2008.04.007](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2008.04.007).
  - 7 Erdoğan I, Ozer S, Karagöz T, et al. Treatment of dilated cardiomyopathy with carvedilol in children[J]. Turk J Pediatr, 2009, 51(4): 354–360. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19950843/>.
  - 8 Giardini A, Formigari R, Bronzetti G, et al. Modulation of neurohormonal activity after treatment of children in heart failure with carvedilol[J]. Cardiol Young, 2003, 13(4): 333–336. DOI: <https://doi.org/10.1017/S1047951103000672>.
  - 9 Huang M, Zhang X, Chen S, et al. The effect of carvedilol treatment on chronic heart failure in pediatric patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, randomized-controlled study[J]. Pediatr Cardiol, 2013, 34(3): 680–685. DOI: [10.1007/s00246-012-0527-x](https://doi.org/10.1007/s00246-012-0527-x)
  - 10 Lær S, Mir TS, Behn F, et al. Carvedilol therapy in pediatric patients with congestive heart failure: a study investigating clinical and pharmacokinetic parameters[J]. Am Heart J, 2002, 143(5): 916–922. DOI: [10.1067/mhj.2002.121265](https://doi.org/10.1067/mhj.2002.121265).
  - 11 Robert ES, Mark MB, Daphne TH, et al. Carvedilol for children and adolescents with heart failure: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2007, 298(10): 1171–1179. DOI: [10.1001/jama.298.10.1171](https://doi.org/10.1001/jama.298.10.1171).
  - 12 Bruns LA, Chrisant MK, Lamour JM, et al. Carvedilol as therapy in pediatric heart failure: an initial multicenter experience[J]. J Pediatr, 2001, 138(4): 505–511. DOI: [10.1067/mpd.2001.113045](https://doi.org/10.1067/mpd.2001.113045).
  - 13 门庆, 温恩懿.  $\beta$ 受体阻滞剂治疗小儿扩张型心肌病的疗效观察[J]. 重庆医学, 2017, 46(26): 3655–3657. [Men Q, Wen EY. Observation on effect of  $\beta$ -blocker in treating dilated cardiomyopathy in children[J]. Chongqing Medicine, 2017, 46(26): 3655–3657.] DOI: [10.3969/j.issn.1671-8348.2017.26.019](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-8348.2017.26.019).
  - 14 冯迎军, 李莹莹. 卡维地洛与美托洛尔治疗儿童扩张型心肌病临床对比研究[J]. 中国临床新医学, 2016, 9(6): 513–515. [Feng YJ, Li YY. Effects of carvedilol and metoprolol on the children with dilated cardiomyopathy[J]. Chinese Journal of New Clinical Medicine, 2016, 9(6): 513–515.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-3806.2016.06.15](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-3806.2016.06.15).
  - 15 苏林博, 王芳洁. 美托洛尔并曲美他嗪治疗小儿扩张型心肌病心衰的疗效[J]. 医药论坛杂志, 2020, 41(11): 42–44. [Su LB, Wang FJ. Effect of metoprolol and trimetazidine on heart failure in children with dilated cardiomyopathy[J]. Journal of Medicine Forum, 2020, 41(11): 42–44.] [https://www.nstl.gov.cn/paper\\_detail.html?id=cfe9adf24b6b2044301c7bd29c212cde](https://www.nstl.gov.cn/paper_detail.html?id=cfe9adf24b6b2044301c7bd29c212cde).
  - 16 向金星. 美托洛尔并曲美他嗪治疗小儿扩张型心肌病心衰的疗效[J]. 心血管康复医学杂志, 2012, 21(6): 638–640. [Xiang JX. Effect of metoprolol combined trimetazidine therapy in children with dilated cardiomyopathy and heart failure[J]. Chinese Journal of Cardiovascular Rehabilitation Medicine, 2012, 21(6): 638–640.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-0074.2012.06.25](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-0074.2012.06.25).
  - 17 谭卫群, 刘琮, 谢颖, 等. 美托洛尔联合丙种球蛋白对儿童扩张型心肌病心力衰竭的疗效观察[J]. 中国医药科学, 2019, 9(12): 60–62, 85. [Tan WQ, Liu C, Xie Y, et al. Observation on curative effects of metoprolol combined with gamma globulin in treatment of Children with dilated cardiomyopathy and heart failure[J]. Medical science in China, 2019, 9(12): 60–62, 85.] DOI: [10.3969/j.issn.2095-0616.2019.12.019](https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-0616.2019.12.019).
  - 18 袁泉, 刘开宇. 美托洛尔联合曲美他嗪治疗儿童扩张型心肌病合并心力衰竭的临床疗效观察[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(30): 4946–4948. [Ren Q, Liu KY. To observe the clinical efficacy of metoprolol combined with trimetazidine in the treatment of children with dilated cardiomyopathy complicated with heart failure[J]. Chinese Maternal and child health care, 2014, 29(30): 4946–4948.] DOI: [10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2014.30.33](https://doi.org/10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2014.30.33).
  - 19 廖传德, 徐琼莲. 美托洛尔联合曲美他嗪治疗小儿扩张型心肌病心力衰竭疗效观察[J]. 中国临床新医学, 2012, 5(5): 440–442. [Liao CD, Xu QL. Effect of metoprolol combined with trimetazidine in children with dilated cardiomyopathy heart failure[J]. Chinese Journal of New Clinical Medicine, 2012, 5(5): 440–442.] DOI: [10.3969/j.issn.1764-3806.2012.05.18](https://doi.org/10.3969/j.issn.1764-3806.2012.05.18).
  - 20 孙裕平, 王文棣, 马少春, 等. 卡维地洛在小儿慢性心力衰竭中的治疗作用及对心功能的影响[C]. 杭州: 第三届急诊医学青年论坛论文汇编, 2011.

- 21 王丽燕, 王文棣, 乔凌燕, 等. 卡维地洛治疗儿童慢性充血性心力衰竭的临床疗效研究 [J]. 中国临床新医学, 2015, 8(3): 223-228. [Wang LY, Wang WD, Qiao LY, et al. Study on clinical curative effect of carvedilol in the treatment of children with chronic congestive heart failure[J]. Chinese Journal of New Clinical Medicine, 2015, 8(3): 223-228.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-3806.2015.03.09](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-3806.2015.03.09).
- 22 王宏权. 美托洛尔治疗小儿心肌病的临床观察[J]. 北方药学, 2015, 12(8): 52. [Wang HQ. Clinical observation of metoprolol in the treatment of children with cardiomyopathy[J]. Journal of North Pharmacy, 2015, 12(8): 52.] <https://www.cnki.com.cn/Article/CJFDTOTAL-BFYX201508043.htm>.
- 23 周勤, 钟家蓉, 谢盛慧, 等. 美托洛尔治疗小儿心肌病的临床观察 [J]. 儿科药学杂志, 2010, 16(6): 7-9. [Zhou Q, Zhong JR, Xie SH, et al. Effect of metoprolol on Children with cardiomyopathy[J]. Journal of Pediatric Pharmacy, 2010, 16(6): 7-9.] DOI: [10.13407/j.cnki.jpp.1672-108x.2010.06.006](https://doi.org/10.13407/j.cnki.jpp.1672-108x.2010.06.006).
- 24 柴珂, 杨杰孚. 心力衰竭诊断和治疗的现状和思考[J]. 心脑血管病防治, 2020, 20(1): 10-12, 24. [Chai Q, Yang JF. Current status and consideration of the diagnosis and treatment of heart failure[J]. Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases of Prevention and Treatment, 2020, 20(1): 10-12, 24.] DOI: [10.3969/j.issn.1009-816x.2020.01.003](https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-816x.2020.01.003).
- 25 Wiles HB, McArthur PD, Taylor AB, et al. Prognostic features of children with idiopathic dilated cardiomyopathy[J]. Am J Cardiol, 1991, 68(13): 1372-1376. DOI: [10.1016/0002-9149\(91\)90248-j](https://doi.org/10.1016/0002-9149(91)90248-j).
- 26 Gerull B, Atherton J, Geupel A, et al. Identification of a novel frameshift mutation in the giant muscle filament titin in a large Australian family with dilated cardiomyopathy[J]. J Mol Med, 2006, 84(6): 478-473. DOI: [10.1007/s00109-006-0060-6](https://doi.org/10.1007/s00109-006-0060-6).
- 27 Miyamoto SD, Stauffer BL, Nakano S, et al. Beta-adrenergic adaptation in paediatric idiopathic dilated cardiomyopathy[J]. Eur Heart J, 2014, 35(1): 33-41. DOI: [10.1093/eurheartj/ehs229](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs229).
- 28 闫建丽, 耿宏旭, 郭杏花. 冠心病心力衰竭患者采用美托洛尔联合曲美他嗪治疗的疗效观察 [J]. 现代诊断与治疗, 2017, 28(22): 4228-4230. [Yan JL, Geng HX, Guo XH. Efficacy of metoprolol combined with trimetazidine in the treatment of patients with coronary heart disease and heart failure[J]. Modern Diagnosis & Therapy, 2017, 28(22): 4228-4230.] DOI: [10.3969/j.issn.1001-8174.2017.22.073](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-8174.2017.22.073).

收稿日期: 2023年10月24日 修回日期: 2023年12月16日  
本文编辑: 李阳 钟巧妮