

奈必洛尔用于高血压的临床治疗优势^Δ

李萍^{1*}, 刘畅¹, 谷晓策², 沈丽霞^{3#}(1. 青岛市妇女儿童医院临床药学科, 山东青岛 266034; 2. 中国人民解放军92038部队卫生队, 山东青岛 266200; 3. 中国人民解放军海军第九七一医院药剂科, 山东青岛 266071)

中图分类号 R969.3;R972+4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2023)16-2044-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.16.24



摘要 β 受体阻滞剂是常用的抗高血压药之一,该类药物对 β 受体的选择性存在明显差异。奈必洛尔为第三代 β 受体阻滞剂,作用机制独特。本文通过对奈必洛尔近年在降压方面的临床应用进行归纳总结发现,与其他 β 受体阻滞剂相比,奈必洛尔具有一定的临床治疗优势,除降压效果明显外,还对患者性功能、心率影响较小,且不影响血糖、血脂代谢等,因此该药更适用于一些特殊群体患者,包括性活跃的男性高血压患者及合并有2型糖尿病、代谢综合征等并发症的高血压患者。

关键词 奈必洛尔; β 受体阻滞剂;抗高血压;临床优势

Clinical advantages of nebivolol in the treatment of hypertension

LI Ping¹, LIU Chang¹, GU Xiaoce², SHEN Lixia³(1. Dept. of Clinical Pharmacy, Qingdao Women and Children's Hospital, Shandong Qingdao 266034, China; 2. Health Team, Unit 92038 of the People's Liberation Army, Shandong Qingdao 266200, China; 3. Dept. of Pharmacy, Hospital 971 of the Navy of Chinese People's Liberation Army, Shandong Qingdao 266071, China)

ABSTRACT β -blocker is one of the commonly used anti-hypertensive drugs, and there are obvious differences in the selection of this class of drugs. Nebivolol is a third-generation β -blocker with a unique mechanism of action. This article summarizes the clinical application of nebivolol in anti-hypertensive treatment in recent years, and it is found that compared with other β -blockers, nebivolol has certain clinical treatment advantages. In addition to having a significant antihypertensive effect, it also has little impact on sexual function and heart rate of patients, and does not affect the blood glucose and lipid metabolism, so the drug is more suitable for some special groups of patients, including sexually active male hypertensive patients, hypertensive patients with complications such as type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome.

KEYWORDS nebivolol; β -blocker; anti-hypertensive; clinical advantages

高血压是常见的心血管疾病之一,是危害我国居民健康最主要的慢性疾病之一,且高血压患者往往合并血糖、血脂紊乱等并发症^[1],因此如何个体化用药是治疗高血压的重要环节。在我国, β 受体阻滞剂仍是高血压治疗的一线药物。传统的 β 受体阻滞剂可能会引起性功能障碍并影响血糖、血脂代谢^[2]。奈必洛尔为第三代 β 受体阻滞剂,是该类药物中唯一既具有高度心肌选择性,又能间接产生一氧化氮(nitric oxide, NO)使血管舒张的药物。本文通过分析奈必洛尔近年在降压方面的

研究进展,归纳总结了该药较其他 β 受体阻滞剂的临床治疗优势,以期临床个体化用药提供参考。

1 β 受体阻滞剂的概述

β 受体即 β 肾上腺素受体,主要分为3种亚型: β_1 、 β_2 和 β_3 ,存在于身体的不同部位。 β_1 受体主要存在于心脏组织中, β_2 受体主要存在于肺部, β_3 受体主要存在于脂肪组织和心脏组织中。 β 受体阻滞剂可以选择性地与 β 受体结合,从而阻断神经递质和儿茶酚胺对 β 受体的激动作用。根据不同的生物化学和药理特性, β 受体阻滞剂分为三代:第一代药物(普萘洛尔、索他洛尔等)是非选择性的,可同时靶向 β_1 和 β_2 受体,这一作用特点带来了一些不良影响,如支气管收缩和代谢紊乱;第二代药物(美托洛尔、阿替洛尔、比索洛尔等)是选择性 β_1 受体阻滞剂,主要作用于心脏;第三代药物(奈必洛尔、卡维

^Δ基金项目 山东省药品临床综合评价项目(No.2021YZ027)

* 第一作者 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail: lipingjxf@163.com

通信作者 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail: slx509@sina.com

地洛、拉贝洛尔)对 β_1 受体的选择性更高且具有额外的血管舒张特性,有更好的血流动力学特征以及更轻微的不良反^[2-3]。三代 β 受体阻滞剂代表药物及作用特点见表1。

表1 三代 β 受体阻滞剂代表药物及作用特点

特点	普萘洛尔	美托洛尔	奈必洛尔
药理学/药动学			
β_1/β_2 受体选择性	非选择性	选择性阻断 β_1 受体,亲和力是对 β_2 受体的74倍	高度选择性阻断 β_1 受体,亲和力是对 β_2 受体的321倍
中心血压的下降	轻度下降	轻度下降	中度下降
生物利用度	30%	40%~50%	12%~96%
半衰期	3~5 h	3~7 h	11~40 h
生物转化	葡萄糖醛酸化作用,经CYP2D6代谢	葡萄糖醛酸化作用,经CYP2D6代谢	葡萄糖醛酸化作用,经CYP2D6代谢
亲脂性	高度	中度	中度
肾排泄率	<5%	10%	40%
不良反应			
勃起功能障碍	重度	中度	无影响/对勃起功能有益
中枢神经系统效应(噩梦、抑郁、失眠)	重度	中度	轻度
增重	轻度	轻度	无影响
代谢	有影响	有影响	无影响/对代谢有益
头痛、头晕、疲劳程度	重度	重度	中度
其他			
舒张血管效应	无	无	中度
抗氧化效应	轻度	轻度	中度

CYP2D6: 细胞色素P450 2D6酶(cytochrome P450 2D6)。

2 奈必洛尔独特的作用机制

β 受体阻滞剂用于治疗高血压的主要作用机制在于阻断心脏 β_1 受体,减小心脏收缩力,降低自律性并减弱传导功能,进而降低血压、减少心脏负荷。奈必洛尔属于第三代 β 受体阻滞剂,其对 β_1 受体的亲和力是对 β_2 受体亲和力的321倍,对 β_1 受体的选择性在同类药物中最高^[2]。另外,奈必洛尔独特的作用机制还在于其具有NO介导的血管舒张特性。NO是血管内皮功能的重要调控因子,可通过刺激血管平滑肌细胞内的环磷酸鸟苷和激活蛋白激酶G来降低细胞内钙离子水平,使平滑肌舒张,从而扩张血管^[4-5]。奈必洛尔通过精氨酸-NO通路的调节进而增加NO的释放并提高NO的生物利用度,与同类药物相比其作用机制独特^[6]。另外,NO可与过氧化物反应,有助于氧自由基的清除。氧自由基过多以及NO缺乏可导致内皮功能障碍,进而促进高血压的发展。许多研究表明,奈必洛尔可通过升高局部NO浓度来改善内皮功能障碍^[7-9],而内皮功能障碍被认为是发生高血压和其他心血管并发症的危险因素^[10]。因此,与其他 β 受体阻滞剂相比,奈必洛尔优势明显。

3 奈必洛尔的临床应用优势

3.1 降压效果明显

交感神经系统活性亢进和肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)的激活是原发性高血压的重要发病机制。 β 受体阻滞剂可通过抑制过度激活的交感神经、抑制肾素释放来抑制RAAS、抑制心肌收缩力、减慢心率,进而发挥降压作用。奈必洛尔除具有 β 受体阻滞剂的共性外,其NO介导的血管舒张特性使其降压效果更加明显。一项系统评价和Meta分析结果显示,在控制收缩压方面,奈必洛尔优于其他 β 受体阻滞剂($P=0.003$)和利尿剂($P=0.011$),与血管紧张素II受体拮抗剂($P=0.953$)或钙通道阻滞剂($P=0.096$)相比,疗效无明显差异;对于控制舒张压,奈必洛尔比其他 β 受体阻滞剂($P=0.001$)、血管紧张素II受体拮抗剂($P<0.001$)、利尿剂($P=0.041$)和钙通道阻滞剂($P=0.001$)更有效^[11]。另一项Meta分析结果显示,在降低收缩压方面,奈必洛尔组与其他 β 受体阻滞剂组的差异无统计学意义[加权均数差(weighted mean difference, WMD)=0.54, 95%置信区间(confidence interval, CI)(-1.23, 2.31), $P=0.55$];在降低舒张压方面,奈必洛尔组与其他 β 受体阻滞剂组的差异亦无统计学意义[WMD=0.35, 95%CI(-1.28, 0.83), $P=0.42$];但奈必洛尔组药物不良事件发生率显著低于其他 β 受体阻滞剂组[危险比(risk ratio, RR)=0.52, 95%CI(0.34, 0.79), $P=0.002$]^[12]。综上可知,奈必洛尔降压效果优于其他 β 受体阻滞剂,在降低舒张压方面甚至优于其他类降压药物,同时安全性可控。

奈必洛尔良好的降压效果可能与其能够降低中心血压有关。一些研究显示,与肱动脉血压相比,中心血压是一个强有力的心血管疾病评价指标;其他 β 受体阻滞剂降低中心血压的效果并不理想,而奈必洛尔由于具有血管舒张特性,故能更有效地降低中心血压^[13-14]。Borghini等^[14]的研究显示,奈必洛尔组患者的中心血压显著降低,其降低程度与血管紧张素II受体拮抗剂相当。Soanker等^[15]的研究显示,奈必洛尔不仅有效降低了患者的中心血压,而且能降低其脉搏波反射。到目前为止,多项研究表明与其他 β 受体阻滞剂相比,奈必洛尔可更大程度地改善中心血流动力学^[14-15]。另外,奈必洛尔也能够显著降低高血压患者的心血管事件发生风险。在一项回顾性队列研究中,服用奈必洛尔、阿替洛尔或美托洛尔单药治疗高血压的患者共9 381 402例,分析发现,使用阿替洛尔[RR=1.68, 95%CI(1.29, 2.17), $P<0.001$]或美托洛尔[RR=2.05, 95%CI(1.59, 2.63), $P<$

0.001]的患者复合事件(心肌梗死、心绞痛、充血性心力衰竭、脑卒中)的住院风险均显著高于使用奈必洛尔者^[16]。另一项回顾性队列研究显示,与普萘洛尔相比,奈必洛尔使用者的心血管事件发生率降低了17% $[RR=0.83, 95\%CI(0.74, 0.94), P=0.004]$,与美托洛尔相比则降低了24% $[RR=0.76, 95\%CI(0.66, 0.87), P=0.000 1]$ ^[17]。因此,与其他 β 受体阻滞剂相比,无论是降压效果还是临床获益,奈必洛尔的优势都比较明显。

3.2 对性功能影响较小或有改善

β 受体阻滞剂由于抑制交感神经活性,可能引发一些不良反应,其中勃起功能障碍是常见的不良事件之一。据报道,使用 β 受体阻滞剂超过6个月,勃起功能障碍的患病率可高达71%^[18]。然而,奈必洛尔是目前唯一的例外,由于其能够刺激血管内皮细胞释放NO,反而可能改善勃起功能障碍。NO是勃起的主要神经递质,可增加环磷酸鸟苷的产生,使得阴茎海绵体和阴茎血管平滑肌松弛,从而刺激阴茎勃起。因此,奈必洛尔与其他 β 受体阻滞剂不同,可能对勃起功能有积极影响^[18]。一项双盲随机交叉试验比较了奈必洛尔和美托洛尔对勃起功能的影响,结果显示,美托洛尔组患者的勃起功能评分降低,奈必洛尔组患者的勃起功能评分没有降低,且该组其他第二性活动(性高潮、性欲、性交满意度和总体满意度)得到了改善^[19]。Aldemir等^[20]的一项类似研究同样描述了奈必洛尔的性功能保护作用,该组患者在治疗期间的勃起功能评分保持不变,而美托洛尔组患者的勃起功能评分下降。一项针对119例冠状动脉搭桥术患者的研究指出,奈必洛尔组任何级别勃起功能障碍的发生率均显著低于美托洛尔组($P=0.036$)^[21]。Gungor等^[22]的一项前瞻性随机交叉试验结果显示,与美托洛尔相比,奈必洛尔对患者性功能的保留更有利。由此可见,奈必洛尔对患者性功能影响很小,甚至可改善其性功能。

3.3 对代谢无不良影响

与其他抗高血压药相比,传统的 β 受体阻滞剂会影响代谢并增加新发2型糖尿病的风险^[23]。主要原因是传统的 β 受体阻滞剂阻断了胰腺、肝脏和骨骼肌中的 β_2 受体,从而影响了胰岛素释放、糖异生、糖原分解和胰岛素介导的葡萄糖摄取^[24]。另外, β 受体阻滞剂还会导致体重增加,进而导致患者代谢状况的恶化^[23]。奈必洛尔作为一种具有血管舒张特性的高选择性 β_1 受体阻滞剂,在很大程度上避免了这一点,从而对代谢参数产生中性甚至有益的影响。Ladage等^[25]针对高血压糖尿病患者(5 031例)的一项研究显示,奈必洛尔能有效降低患者血压和改善大多数代谢参数,包括降低空腹血糖和血

脂水平,降低糖化血红蛋白含量,并能显著减轻体重。一项随机对照研究结果显示,奈必洛尔可改善患者空腹血糖、糖化血红蛋白等胰岛素抵抗相关变量,并被推荐作为有明显胰岛素抵抗的非缺血性心脏病患者的首选 β 受体阻滞剂^[26]。此外,Ozyildiz等^[27]在不同代谢参数下比较了卡维地洛和奈必洛尔,发现这两种药物对患者血糖、胰岛素的敏感性和总胆固醇水平都有积极影响。由此可见,不同于其他 β 受体阻滞剂,奈必洛尔对代谢不产生负面影响,甚至能够改善血糖、血脂代谢。

3.4 对心率影响较小

传统 β 受体阻滞剂因心动过缓、传导阻滞等不良反应而备受争议。一项研究(754例)报道了奈必洛尔组与第二代 β 受体阻滞剂组治疗前后患者心率的差异,结果显示,两组患者治疗前后心率差值的差异有统计学意义[均数差(mean difference, MD)=-3.88, 95%CI(-6.27, -1.50), $P=0.001$],奈必洛尔组患者治疗前后心率差值显著小于第二代 β 受体阻滞剂组^[28]。另一研究(1 514例)结果显示,与奈必洛尔相比,接受其他 β 受体阻滞剂治疗的患者心率降低更显著[WMD=4.02, 95%CI(1.35, 6.68), $P=0.003$]^[12]。由此可见,与其他 β 受体阻滞剂相比,奈必洛尔对患者心率的影响较小,对心率变异性的控制更佳,因此可能减少心动过缓、传导阻滞等心血管事件的发生。

3.5 其他方面

奈必洛尔具有良好的耐受性,大多数服用奈必洛尔的轻中度高血压患者都能保证生活质量。奈必洛尔对 β_1 与 β_2 受体的亲和力之比高达321:1,可高度选择性阻断 β_2 受体,避免了因阻断 β_2 受体而导致的支气管痉挛、胃肠道症状和雷诺现象等不良反应,头痛、疲劳、感觉异常和头晕等其他不良反应也比较轻微^[29-30]。另外,Velasco等^[31]的研究结果显示,与美托洛尔相比,奈必洛尔不会引起运动过程中的骨骼肌毛细血管舒张功能损伤,这可能与奈必洛尔治疗期间患者疲劳感较轻和运动耐力良好有关。Stauffer等^[32]研究了奈必洛尔的抗血栓作用,发现与美托洛尔相比,奈必洛尔长期治疗能够提高患者血浆组织型纤溶酶原激活物水平,这可能是奈必洛尔改善内皮功能障碍进而影响血栓形成的原因。一些研究提示,奈必洛尔的抗血栓作用与其释放NO有关^[33-34],但确切的机制目前尚不清楚,需进一步研究。

4 结语

β 受体阻滞剂作为心血管疾病常用药物之一,已经在临床应用了数十年。传统的 β 受体阻滞剂会影响血糖及血脂的代谢,从而增加高血压患者的风险。相对于

其他β受体阻滞剂,奈必洛尔对β₁受体的高度选择性和经NO介导的血管舒张特性,使其具有抗氧化、改善内皮功能紊乱、对性功能影响较小甚至改善以及对血糖、血脂代谢无不良影响等优点。除对心率影响较小之外,该药物更适用于一些特殊群体患者,包括性活跃的男性高血压患者及合并有2型糖尿病、代谢综合征等并发症的高血压患者。因此,奈必洛尔用于高血压的临床治疗优势明显。

参考文献

- [1] WILLIAMS B, MANCIA G, SPIERING W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(33):3021-3104.
- [2] FONGEMIE J, FELIX-GETZIK E. A review of nebivolol pharmacology and clinical evidence[J]. *Drugs*, 2015, 75(12):1349-1371.
- [3] CHO K I, JEON D W, AHN H S, et al. Efficacy and safety of nebivolol in Korean patients with hypertension by age and sex: a subanalysis from the BENEFIT-KOREA study[J]. *Clin Hypertens*, 2021, 27(1):9.
- [4] ALTIN C, OKYAY K, KIS M. et al. The safety and tolerability of nebivolol in hypertensive patients with coronary artery disease and left ventricular ejection fraction ≥ 40%: a population-based cohort study[J]. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 2022, 50(8):568-575.
- [5] ZHAO Y Z, VANHOUTTE P M, LEUNG S W. Vascular nitric oxide: beyond eNOS[J]. *J Pharmacol Sci*, 2015, 129(2):83-94.
- [6] NAPOLI C, PAOLISSO G, CASAMASSIMI A, et al. Effects of nitric oxide on cell proliferation: novel insights [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(2):89-95.
- [7] SHARP R P, GALES B J. Nebivolol versus other beta blockers in patients with hypertension and erectile dysfunction[J]. *Ther Adv Urol*, 2017, 9(2):59-63.
- [8] DUPREZ D A, FLOREA N, DUVAL S, et al. Effect of nebivolol or atenolol vs. placebo on cardiovascular health in subjects with borderline blood pressure: the EVIDENCE study[J]. *J Hum Hypertens*, 2017, 32(1):20-25.
- [9] DIEHL K J, STAUFFER B L, DOW C A, et al. Chronic nebivolol treatment suppresses endothelin-1-mediated vasoconstrictor tone in adults with elevated blood pressure [J]. *Hypertension*, 2016, 67(6):1196-1204.
- [10] COATS A, JAIN S. Protective effects of nebivolol from oxidative stress to prevent hypertension-related target organ damage[J]. *J Hum Hypertens*, 2017, 31(6):376-381.
- [11] SELEME V B, MARQUES G L, MENDES A E M, et al. Nebivolol for the treatment of essential systemic arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2021, 21(2):165-180.
- [12] LIU J Y, GUO L N, PENG W Z, et al. Efficacy and safety of nebivolol in hypertensive patients: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(10):300060520931625.
- [13] VAZ-DE-MELO R O, GIOLLO-JÚNIOR L T, MARTINELLI D D, et al. Nebivolol reduces central blood pressure in stage I hypertensive patients: experimental single cohort study[J]. *Sao Paulo Med J*, 2014, 132(5):290-296.
- [14] BORGHI C, ACELAJADO M C, GUPTA Y, et al. Role of nebivolol in the control and management of central aortic blood pressure in hypertensive patients[J]. *J Hum Hypertens*, 2017, 31(10):605-610.
- [15] SOANKER R, NAIDU M U, RAJU S B, et al. Effect of beta-1-blocker, nebivolol, on central aortic pressure and arterial stiffness in patients with essential hypertension[J]. *Indian J Pharmacol*, 2012, 44(3):407-411.
- [16] BASILE J, EGAN B, PUNZI H, et al. Risk of hospitalization for cardiovascular events with β-blockers in hypertensive patients: a retrospective cohort study[J]. *Cardiol Ther*, 2018, 7(2):173-183.
- [17] HUCK D M, ROSENBERG M A, STAUFFER B L. Nebivolol and incident cardiovascular events in hypertensive patients compared with nonvasodilatory beta blockers [J]. *J Hypertens*, 2022, 40(5):1019-1029.
- [18] MANOLIS A, DOUMAS M, FERRI C, et al. Erectile dysfunction and adherence to antihypertensive therapy-focus on β-blockers[J]. *Eur J Intern Med*, 2020, 81:1-6.
- [19] BRIXIUS K, MIDDEKE M, LICHTENTHAL A, et al. Nitric oxide, erectile dysfunction and beta-blocker treatment (MR NOED study): benefit of nebivolol versus metoprolol in hypertensive men[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2007, 34(4):327-331.
- [20] ALDEMIR M, KELEŞ İ, KARALAR M, et al. Nebivolol compared with metoprolol for erectile function in males undergoing coronary artery bypass graft[J]. *Anatol J Cardiol*, 2016, 16(2):131-136.
- [21] GÜR Ö, GURKAN S, YUMUN G, et al. The comparison of the effects of nebivolol and metoprolol on erectile dysfunction in the cases with coronary artery bypass surgery [J]. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2017, 23(2):91-95.
- [22] GUNGOR G, PERK H, SOYUPEK S, et al. Nebivolol

- protects erectile functions compared to metoprolol in hypertensive men with atherogenic, venogenic, psychogenic erectile dysfunction: a prospective, randomized, crossover, clinical trial[J]. *Eur J Intern Med*, 2022, 103:69-75.
- [23] NASIMA O, MARCUS K, DANIELA G, et al. Nebivolol in the treatment of arterial hypertension[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2019, 125(3):189-201.
- [24] MARKETOU M, GUPTA Y, JAIN S, et al. Differential metabolic effects of beta-blockers: an updated systematic review of nebivolol[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2017, 19(3):22.
- [25] LADAGE D, REIDENBACH C, RIECKEHEER E, et al. Nebivolol lowers blood pressure and increases weight loss in patients with hypertension and diabetes in regard to age [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2010, 56(3):275-281.
- [26] METWALLY Y G, SEDRAK H K, SHALTOUT I F. Effect of carvedilol versus nebivolol on insulin resistance among non-diabetic, non-ischemic cardiomyopathy with heart failure[J]. *Egypt Heart J*, 2020, 72(1):63.
- [27] OZYILDIZ A G, EROGLU S, BAL U, et al. Effects of carvedilol compared to nebivolol on insulin resistance and lipid profile in patients with essential hypertension[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2017, 22(1):65-70.
- [28] 朱海,王志禄,元朝波,等. 奈必洛尔与第2代 β 受体阻断药治疗高血压的有效性及安全性的Meta分析[J]. *医药导报*, 2016, 35(8):886-892.
- [29] WEHLAND M, GROSSE J, SIMONSEN U, et al. The effects of newer beta-adrenoceptor antagonists on vascular function in cardiovascular disease[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2012, 10(3):378-390.
- [30] BHOSALE V V, INAMDAR S C, V B K, et al. Beneficial effects of nebivolol in comparison with atenolol on safety and tolerability in essential hypertension[J]. *J Clin Diagn Res*, 2014, 8(6):HC01-HC04.
- [31] VELASCO A, SOLOW E, PRICE A, et al. Differential effects of nebivolol vs. metoprolol on microvascular function in hypertensive humans[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2016, 311(1):H118-H124.
- [32] STAUFFER B L, DOW C A, DIEHL K J, et al. Nebivolol, but not metoprolol, treatment improves endothelial fibrinolytic capacity in adults with elevated blood pressure[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(11):e007437.
- [33] MOMI S, CARACCHINI R, FALCINELLI E, et al. Stimulation of platelet nitric oxide production by nebivolol prevents thrombosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(4):820-829.
- [34] KOZLOVSKI V I, LOMNICKA M, BARTUS M, et al. Anti-thrombotic effects of nebivolol and carvedilol: involvement of β_2 receptors and COX-2/PGI₂ pathways[J]. *Pharmacol Rep*, 2015, 67(5):1041-1047.
- (收稿日期:2022-11-30 修回日期:2023-06-25)
(编辑:曾海蓉)