·论著·一次研究·

基于FAERS数据库的比索洛尔不良事件及妊娠相关信号挖掘与分析

王 丹[1, 2, 3, 4]，赵振宇[1, 2, 3, 4]

1. 天津医科大学朱宪彝纪念医院药学部（天津 300134）
2. 天津市内分泌研究所（天津 300134）
3. 国家卫生健康委员会激素与发育重点实验室（天津 300134）
4. 天津市代谢性疾病重点实验室（天津 300134）

【摘要】目的 基于美国食品药品管理局不良事件报告系统（FAERS）对比索洛尔的药品不良事件（ADE）进行信号挖掘分析，为临床安全用药提供依据。**方法** 收集 FAERS 数据库 2004 年第一季度至 2025 年第一季度比索洛尔的相关 ADE 报告数据，采用报告比值比（ROR）法、比例报告比（PRR）法及贝叶斯置信传播神经网络（BCPNN）法进行数据挖掘。**结果** 共获得比索洛尔 ADE 报告 9 748 份，检测到阳性信号 672 个，累及 25 个系统器官分类，报告频次较多的 ADE 有心动过缓、呼吸困难、低血压、头晕、跌倒等，信号较强的 ADE 有缓慢型心律失常、心动过缓、窦性心动过缓、完全性房室传导阻滞等，同时还发现急性肾损伤、腹膜后纤维化等潜在关联信号。此外，还观察到 41 个妊娠期间药物暴露相关阳性信号，包括小样儿、胎儿生长受限、新生儿低血糖、新生儿呼吸抑制等。**结论** 临床应用比索洛尔时应密切监测其不良反应，同时结合患者个体情况关注联合用药风险，并警惕说明书外的潜在风险。对于妊娠人群，需提前评估替代治疗方案；必须用药时，需加强胎儿生长监测与新生儿生命体征监测。

【关键词】比索洛尔；FAERS数据库；比例失衡法；信号挖掘；药品不良事件
【中图分类号】R969.3 **【文献标识码】**A

Signal mining and analysis of adverse events and pregnancy-related signals of bisoprolol based on the FAERS database

WANG Dan[1,2,3,4], ZHAO Zhenyu[1,2,3,4]

1. Department of Pharmacy, Tianjin Medical University Chu Hsien-I Memorial Hospital, Tianjin 300134, China
2. Tianjin Institute of Endocrinology, Tianjin 300134, China
3. NHC Key Laboratory of Hormones and Development, Tianjin 300134, China
4. Tianjin Key Laboratory of Metabolic Diseases, Tianjin 300134, China
Corresponding author: ZHAO Zhenyu, Email: zhaozhenyu0858@163.com

【Abstract】Objective To identify and analyze adverse drug event (ADE) signals associated with bisoprolol based on the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS), and to provide a basis for safe medication in clinical practice. **Methods** ADE reports of bisoprolol from Q1 2004 to Q1

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202603013
基金项目：天津市医学重点培育学科（TJYXZDXK-3-018C）
通信作者：赵振宇，博士，主任药师，Email：zhaozhenyu0858@163.com

2025 were extracted from the FAERS database. Signal mining and analysis were performed using the reporting odds ratio (ROR) method, the proportional reporting ratio (PRR) method, and the Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN) method. **Results** A total of 9,748 reports related to bisoprolol were obtained, and 672 positive signals were detected, involving 25 system organ classes (SOCs); ADEs with high reporting frequencies included bradycardia, dyspnea, hypotension, dizziness, and falls; ADEs with strong signals included bradyarrhythmia, bradycardia, sinus bradycardia, and complete atrioventricular block. Notably, potential association signals such as acute kidney injury and retroperitoneal fibrosis were also identified. In addition, 41 positive signals related to drug exposure during pregnancy were observed, including small for gestational age infant, fetal growth restriction, neonatal hypoglycemia, and neonatal respiratory depression. **Conclusions** Close monitoring of adverse reactions is warranted in clinical use of bisoprolol; individualized assessment of concomitant medication risks and vigilance for potential off-label risks are warranted. For pregnant patients, alternative treatment options should be evaluated in advance; if bisoprolol administration is unavoidable, monitoring of fetal growth and neonatal vital signs should be strengthened.

【Keywords】 Bisoprolol; FDA Adverse Event Reporting System; Proportional imbalance method; Signal mining; Adverse drug event

据世界卫生组织统计，心血管疾病已成为全世界死亡的主要原因，占所有死亡人数的32%左右，其防治依赖于安全有效的药物治疗方案[1]。比索洛尔是一种高选择性β_1受体阻滞剂，通过选择性阻断心脏β_1受体，降低心率和心肌收缩力，减少心肌耗氧量，从而降低血压并改善心功能。既往研究显示，相较于其他选择性β受体阻滞剂，比索洛尔在降低血压与减慢心率的幅度上表现更优[2]。国内外多版权威心血管指南一致推荐比索洛尔作为高血压、冠心病及慢性心力衰竭等疾病治疗的基础用药之一[3-4]。

比索洛尔用药人群以合并多系统基础疾病的高血压或心衰患者为主。该类患者合并疾病较多，用药周期较长，联合用药较复杂，比索洛尔引发的不良反应发生率高。此外，随着孕产妇年龄增长、先天性心脏病患者预期寿命延长，妊娠合并心血管疾病的患者逐年增加，β受体阻滞剂为该人群的常用治疗药物之一。《2025 ESC妊娠期心血管疾病管理指南》推荐，妊娠合并射血分数降低型心力衰竭患者应换用比索洛尔等β_1受体阻滞剂（Ⅰ类推荐，C级证据）[5]；而在妊娠期高血压降压治疗中，比索洛尔未被列为一线用药。总体而言，比索洛尔在妊娠期使用的安全性研究仍存在明显缺口[6]。现有不良反应监测主要依赖药品说明书和小规模临床观察，存在样本量有限、监测周期短、人群异质性考虑不足等局限，难以捕捉罕见或迟发性不良反应信号[7]。美国食品药品管理局（Food and Drug Administration，FDA）不良事件报告系统（FDA adverse events reporting system，FAERS）数据库是药品不良事件（adverse drug event，ADE）自发呈报数据库，本研究基于FAERS数据库对比索洛尔相关ADE进行数据挖掘，分析其发生情况及严重程度，同步挖掘妊娠相关ADE的风险信号，评估其安全性，以期为比索洛尔的临床安全使用提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

提取FAERS数据库中2004年第一季度至2025年第一季度共85个季度的ADE报告数据，下载美国信息互换标准代码数据包中DEMO（人口学信息）、DRUG（药物信息）、REAC（不良事件记录）、OUTC（患者结局）、THER（用药时间）、INDI（适应证）等数据表。

1.2 数据清洗与提取

将下载的85个季度数据文件导入MySQL 8.0版软件。根据FDA推荐的去除重复报告方法，对DEMO去重。具体规则：基于CASEID、FDA_DT及PRIMARYID 3个字段，对具有相同CASEID的报告，保留FDA_DT最大的记录（最新接收日期）；若CASEID和FDA_DT均相同，则保留PRIMARYID值最大者[8]。自2019年至今，每个季度的数据包中均存在deleted报告列表，根据

deleted 报告列表中的 CASEID 剔除报告后映射到 DRUG、REAC、OUTC、THER、INDI 等表，通过 Navicat 数据库管理工具以比索洛尔英文通用名“Bisoprolol”和商品名“Concor”“Zebeta”为检索词进行检索，提取以比索洛尔为首要怀疑药物（primary suspected drug，PS）的 ADE 报告，排除所有含比索洛尔的复方制剂报告，如比索洛尔氨氯地平、比索洛尔氢氯噻嗪[9]。采用《监管活动医学词典》（*Medical Dictionary for Regulatory Activities*，MedDRA）28.0 版对所有 ADE 进行标准化编码，运用首选术语（preferred term，PT）进行统一表述，将 PT 相同的 ADE 报告合并。根据 MedDRA 28.0 版中系统器官分类（system organ classification，SOC）对 ADE 进行系统性分类与详尽描述。将 SOC 分类属于“妊娠、产褥期及围生期病症”“先天性、家族性及遗传性疾病”的报告纳入妊娠期药物暴露相关 ADE 进行分析。将 PT 为“药物相互作用”“协同性药物相互作用”“抑制性药物相互作用”的报告纳入药物相互作用相关 ADE 进行分析；将 PT 为“急性肾损伤”的报告纳入急性肾损伤相关 ADE 进行分析。为减少数据偏倚，剔除非药物 PT；同时基于 INDI 表与 REAC 表，通过 PRIMARYID 关联匹配，剔除同一份报告中 PT 与该报告实际用药适应证完全一致的记录[10]。

1.3 信号检测方法

采用比例失衡法中的报告比值比（reporting odds ratio，ROR）法、比例报告比（proportional reporting ratio，PRR）法及贝叶斯置信传播神经网络（Bayesian confidence propagation neural network，BCPNN）法进行信号挖掘[8-9]。ROR 法信号生成条件为报告数（a）≥ 3，ROR 的 95% 置信区间（confidence interval，CI）下限 > 1；PRR 法信号生成条件为 a ≥ 3，PRR > 2 且 $\chi^2 \geq 4$；BCPNN 法信号生成条件为信息成分（information component，IC）的 95%CI 下限（IC_{025}）> 0[11]。3 种方法同时检出信号时判定为阳性信号，IC_{025} 综合反映信号强度及统计稳定性，其值越大提示目标药物与目标 ADE 之间统计学关联性越强，代表该 ADE 信号越强[12]。

1.4 阳性 ADE 信号的分类策略

获得阳性 ADE 信号后，为规范信号解读，结合比索洛尔现行版药品说明书、现有文献及药物作用机制，将检出的阳性 ADE 信号分为 3 类：一是验证性已知信号，即与比索洛尔现行版药品说明书已收载 ADE 一致或机制可明确归因于说明书中已收载的 ADE 信号，属于对比索洛尔已知安全性特征的真实世界验证与补充；二是需验证的潜在关联信号，指说明书未收载，现有文献及机制证据不足以确认因果关系，但无法完全排除潜在关联，此类信号为临床风险提示，需进一步研究验证的信号；三是混杂偏倚相关信号，即受合并用药、基础疾病或其他混杂因素干扰，与比索洛尔无直接病理生理关联的信号，可能为假阳性信号。基于上述定义，采用逐级结构化判定流程（图 1）对阳性 ADE 信号进行归类。

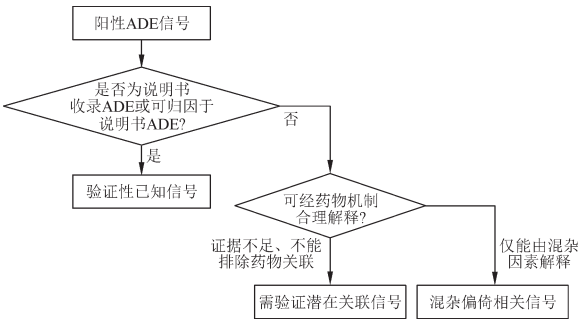

图 1 阳性 ADE 信号分类决策流程图

Figure 1. Flowchart for classification of positive ADE signals

注：“说明书 ADE”指比索洛尔现行版药品说明书已收载的不良反应；“药物机制”指比索洛尔药理学效应；“更易由混杂因素解释”指该 ADE 可由合并用药、基础疾病或其他混杂因素合理解释，与比索洛尔无直接病理生理关联。

2 结果

2.1 一般情况

通过剔除重复和非药物 PT 报告后，共检索到比索洛尔为 PS 的 ADE 报告 9 748 例次。其中男性 4 206 例次（43.1%），女性 4 462 例次（45.8%），性别不详 1 080 例次（11.1%）；已知年龄的报告中，患者多集中于 ≥ 65 岁（57.2%）；已知报告结局中，以住院或住院时间延长最为常见（52.6%），已知用药时长中，用药 1 个月内发生 ADE 的比例最高（19.6%）。具体见表 1。

2.2 ADE 信号的 SOC 层级结果

根据 ADE 阳性信号判断标准共挖掘出 672 个阳性信号，涉及 25 个 SOC，其中报告数量排名前 5 位的信号分别是心脏器官疾病（52.25%）、各类神经系统疾病（22.08%）、全身性疾病及给

表1 比索洛尔ADE报告基本信息

Table1. Basic information of ADE reports about bisoprolol

项目	报告数	构成比（%）
性别		
男	4 206	43.1
女	4 462	45.8
未知	1 080	11.1
年龄（岁）		
< 18	146	1.5
18 ~ 44	480	4.9
45 ~ 64	1 683	17.3
⩾ 65	5 580	57.2
未知	1 859	19.1
报告结局		
住院或住院时间延长	5 068	52.6
危及生命	834	8.7
残疾	357	3.7
死亡	479	5.0
先天异常	101	1.0
需干预防止永久损伤	10	0.1
其他严重事件	5 448	56.5
用药时间		
< 1个月	983	19.6
1 ~ 5个月	564	11.3
6 ~ 12个月	303	6.0
⩾ 1年	572	11.4
未知	2 648	52.8

药部位各种反应（17.47%）、呼吸系统、胸及纵隔疾病（17.21%）及各类检查（16.39%），具体见图2。

2.3 ADE信号的PT层级结果

共挖掘出672个阳性信号按报告数排前3的依次为心动过缓（1 218次）、呼吸困难（761次）和低血压（715次）；按IC025值排前3的依次为缓慢型心律失常（5.85）、心动过缓（5.45）和窦性心动过缓（5.43）。此外，还发现跌倒（539次）、急性肾损伤（457次）和房颤（417次）等报告次数较多但现行版中文说明书未收载的信号。按报告数和BCPNN法的IC025值排序前30位的风险信号，见表2和表3。

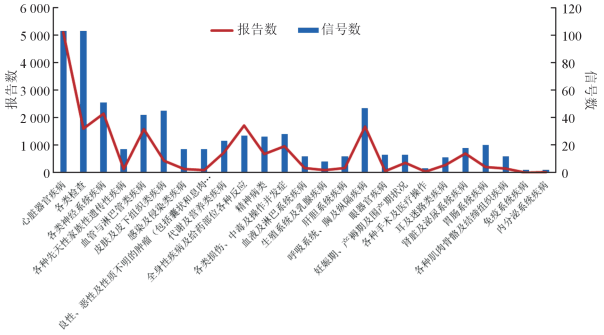

图2 比索洛尔相关ADE阳性信号SOC分布

Figure 2. System organ class of positive signals of bisoprolol ADE

表2 比索洛尔报告数排序前30位的ADE风险信号

Table 2. Top 30 ADEs risk signals of bisoprolol by number of reports

PT	报告数	ROR（95% CI）	PRR（χ^2）	IC_{025}
心动过缓	1 218	56.97（53.61，60.55）	49.98（56 761.83）	5.45
呼吸困难	761	3.04（2.82，3.27）	2.88（956.77）	1.41
低血压	715	8.21（7.60，8.86）	7.68（4 168.86）	2.81
头晕	623	2.73（2.52，2.97）	2.62（639.32）	1.27
跌倒[a]	539	3.46（3.17，3.78）	3.33（888.26）	1.60
药物相互作用	519	6.85（6.27，7.48）	6.54（2 440.19）	2.56
晕厥	459	9.41（8.57，10.34）	9.01（3 263.60）	3.00
急性肾损伤[ab]	457	4.63（4.21，5.08）	4.46（1 232.74）	2.00
房颤[ac]	417	9.50（8.61，10.48）	9.13（3 012.48）	3.01
全身状况恶化[a]	282	5.52（4.90，6.21）	5.38（1 006.07）	2.23
心力衰竭	281	7.29（6.48，8.21）	7.11（1 471.90）	2.62
窦性心动过缓	270	63.38（56.03，71.68）	61.65（15 472.24）	5.43
意识丧失[a]	262	4.43（3.91，5.00）	4.33（672.17）	1.91
高钾血症[a]	256	14.96（13.21，16.94）	14.59（3 209.15）	3.60
胸痛	229	2.53（2.22，2.89）	2.50（206.17）	1.12
外周水肿[a]	228	3.63（3.18，4.14）	3.57（421.20）	1.62
心律失常	218	9.50（8.30，10.87）	9.31（1 606.52）	2.96
意识模糊状态[a]	217	2.90（2.53，3.32）	2.86（261.96）	1.30

续表2

PT	报告数	ROR（95% CI）	PRR（χ^2）	IC_{025}
心悸	202	3.66（3.18，4.20）	3.60（379.04）	1.62
房室阻滞	193	52.52（45.45，60.69）	51.49（9 228.55）	5.10
晕厥前期[a]	187	16.37（14.16，18.93）	16.07（2 611.50）	3.67
直立性低血压	183	21.65（18.69，25.08）	21.26（3 478.93）	4.03
完全性房室传导阻滞	182	57.02（49.12，66.18）	55.97（9 460.82）	5.17
血压升高[a]	179	2.64（2.28，3.06）	2.61（178.06）	1.15
心动过速[a]	174	4.36（3.75，5.06）	4.30（438.57）	1.85
妊娠过程中胎儿暴露	156	3.80（3.24，4.45）	3.75（313.95）	1.65
胸部不适[a]	135	2.84（2.39，3.36）	2.81（156.71）	1.22
心电图 QT 间期延长[ac]	131	8.29（6.98，9.86）	8.20（820.65）	2.70
心率降低	130	8.86（7.45，10.54）	8.76（885.12）	2.79
缓慢型心律失常	124	173.31（143.87，208.76）	171.10（18 815.79）	5.85

注：[a]比索洛尔现行版中文说明书中未收载的信号；[b]需验证潜在关联的信号；[c]混杂偏倚相关信号。

表3 比索洛尔的IC_{025}值排序前30位的ADE风险信号

Table 3. Top 30 ADEs risk signals of bisoprolol in terms of IC_{025}

PT	报告数	ROR（95% CI）	PRR（χ^2）	IC_{025}
缓慢型心律失常	124	173.31（143.87，208.76）	171.10（18 815.79）	5.85
心动过缓	1 218	56.97（53.61，60.55）	49.98（56 761.83）	5.45
窦性心动过缓	270	63.38（56.03，71.68）	61.65（15 472.24）	5.43
完全性房室传导阻滞	182	57.02（49.12，66.18）	55.97（9 460.82）	5.17
房室阻滞	193	52.52（45.45，60.69）	51.49（9 228.55）	5.10
二度房室阻滞	68	45.10（35.44，57.39）	44.79（2 808.25）	4.40
小样儿	100	35.25（28.90，42.99）	34.90（3 204.22）	4.40
全身感染[ac]	46	54.04（40.31，72.43）	53.78（2 277.66）	4.22
窦房阻滞[a]	32	108.70（76.13，155.20）	108.34（3 131.63）	4.15
一度房室传导阻滞	65	32.65（25.54，41.73）	32.43（1 924.34）	4.08
直立性低血压	183	21.65（18.69，25.08）	21.26（3 478.93）	4.03
胎儿生长受限	94	25.41（20.72，31.17）	25.17（2 135.84）	4.01
窦房结功能障碍[a]	48	30.33（22.81，40.33）	30.19（1 314.30）	3.82
心电图异常	78	20.62（16.49，25.79）	20.46（1 415.71）	3.70
晕厥前期	187	16.37（14.16，18.93）	16.07（2 611.50）	3.67
心源性休克[a]	101	18.23（14.97，22.19）	18.05（1 599.65）	3.65
高钾血症[a]	256	14.97（13.21，16.94）	14.59（3 209.15）	3.60
慢性心力衰竭	44	23.93（17.79，32.19）	23.83（936.22）	3.54
左束支阻滞[a]	47	22.40（16.81，29.84）	22.29（931.68）	3.52
新生儿低血糖	28	31.69（21.86，45.94）	31.60（798.02）	3.40
颈静脉压升高[a]	18	95.92（59.95，153.45）	95.74（1545.68）	3.34
强心药水平升高[a]	24	36.25（24.28，54.14）	36.16（784.69）	3.33
雷诺现象	44	18.49（13.75，24.86）	18.41（707.01）	3.30
高血压危象[a]	79	14.04（11.25，17.52）	13.93（933.49）	3.25
室性心律失常[a]	33	19.91（14.16，28.02）	19.85（573.70）	3.18
心室运动功能减退[a]	32	20.10（14.21，28.43）	20.04（561.74）	3.16
腹膜后纤维化[ab]	17	56.97（35.35，91.84）	56.87（873.56）	3.13
结性心律失常[a]	18	46.15（29.05，73.32）	46.07（749.01）	3.12
窦性停搏[a]	22	29.26（19.27，44.42）	29.19（574.02）	3.12
端坐呼吸[a]	31	19.17（13.48，27.26）	19.11（516.34）	3.09

注：[a]比索洛尔现行版中文说明书中未收载的信号；[b]需验证潜在关联的信号；[c]混杂偏倚相关信号。

2.4 比索洛尔妊娠期间药物暴露相关ADE

672个阳性信号中有41个与妊娠和先天性疾病相关的ADE，共涉及407份报告。将这41个ADE按BCPNN法的IC_{025}值排序，信号强度排名前5的信号分别为小样儿、胎儿生长受限、新生儿低血糖、足月妊娠与胎心率异常，具体见表4。

表4 妊娠和先天性疾病相关的ADE风险信号（按IC_{025}值排序）

Table 4. Risk signals of ADE associated with pregnancy and congenital diseases (sorted by IC_{025})

PT	报告数	ROR（95% CI）	PRR（χ^2）	IC_{025}
小样儿	100	35.25（28.90，42.99）	34.90（3 204.22）	4.39
胎儿生长受限	94	25.41（20.72，31.17）	25.17（2 135.84）	4.01
新生儿低血糖	28	31.69（21.86，45.94）	31.60（798.02）	3.40
足月妊娠	11	354.54（186.82，672.86）	354.12（3 016.82）	2.69
胎心率异常	9	95.71（49.69，184.34）	95.62（751.14）	2.33
新生儿呼吸抑制	9	55.49（29.04，106.02）	55.43（439.14）	2.24
过大儿	11	22.05（12.34，39.52）	22.06（207.73）	2.09
新生儿心动过缓	11	16.85（9.42，30.14）	16.83（154.11）	2.07
胎心率减速异常	8	16.53（8.40，32.49）	16.51（107.69）	1.70
新生儿呼吸系统疾病	10	10.48（5.98，17.97）	10.98（84.90）	1.69
房间隔缺损	27	5.48（3.76，8.17）	5.46（95.57）	1.69
新生婴儿胃肠疾病	6	613.01（247.28，1 519.67）	612.60（2 425.15）	1.68
出生体重偏轻的婴儿	25	5.56（3.77，8.20）	5.55（90.28）	1.67
妊娠过程中胎儿暴露	156	3.80（3.24，4.45）	3.75（313.95）	1.65
胎儿心动过缓	7	16.40（7.99，33.69）	16.39（92.57）	1.54
早产儿	63	3.57（2.79，4.59）	3.57（114.64）	1.42
新生儿呼吸窘迫综合征	11	5.47（3.07，9.77）	5.47（37.53）	1.19
妊娠糖尿病	11	5.33（2.99，9.51）	5.32（36.05）	1.63
新生儿心律失常	4	62.23（24.24，159.71）	62.20（205.00）	1.09
胎盘功能不全	5	13.91（6.02，32.25）	13.92（53.18）	1.08
小头畸形	6	9.09（4.08，20.78）	9.09（38.85）	1.08
婴儿呼吸暂停	6	8.60（3.98，18.60）	8.60（36.18）	1.03
新生儿耳聋	4	608.78（204.68，1 810.72）	608.50（1 549.07）	1.03
胎儿心率异常	5	12.02（5.19，27.84）	12.02（44.75）	1.02
新生儿呼吸窘迫	5	10.52（4.56，24.38）	10.54（38.17）	0.95
新生儿坏死性小肠结肠炎	4	22.12（8.72，56.10）	22.11（69.81）	0.95
室间隔缺损	13	3.91（2.29，6.67）	3.91（26.30）	0.94
羊水过少	8	5.08（2.59，9.95）	5.07（23.76）	0.89
新生儿震颤	4	16.89（6.70，42.72）	16.88（51.72）	0.87
新生儿肾衰竭	3	29.89（6.17，144.95）	29.50（68.66）	0.68
新生儿高血糖症	3	473.44（143.07，1 566.69）	473.28（928.24）	0.62
医学诱发的早产	3	837.64（228.37，3 072.37）	837.34（1 395.36）	0.54
新生儿低血压	3	17.31（6.03，49.66）	17.31（38.27）	0.53
新生儿血小板减少	3	15.63（5.25，46.78）	15.62（34.03）	0.51
新生儿黄疸	5	4.95（2.14，11.43）	4.95（13.57）	0.46
新生儿呼吸衰竭	3	12.09（4.22，34.60）	12.08（25.16）	0.43
新生儿疾病	4	4.77（1.90，12.05）	4.77（9.88）	0.27
剖宫产	13	2.18（1.25，3.65）	2.14（7.07）	0.23
正常新生儿	7	2.71（1.32，5.45）	2.71（6.45）	0.22
胎儿死亡	8	2.40（1.23，4.71）	2.40（5.62）	0.13
胎儿畸形	3	5.51（1.93，15.75）	5.51（8.77）	0.09

2.5 比索洛尔药物相互作用及急性肾损伤相关ADE联合用药情况

比索洛尔阳性信号中PT为药物相互作用、协同性药物相互作用及抑制性药物相互作用的ADE共涉及529份报告。以上报告中所涉及与比索洛尔联用频率排名前30位药物包括阿司匹林、雷米普利、呋塞米、地高辛、胺碘酮、阿托伐他汀、泮托拉唑、盐酸二甲双胍、辛伐他汀及螺内酯等药物（图3）。

比索洛尔阳性信号中PT为急性肾损伤的ADE共涉及457份报告。以上报告中所涉及与比索洛尔联用频率排名前30位药物包括呋塞米、雷米普利、螺内酯、盐酸二甲双胍、阿司匹林、别嘌醇、布美他尼、阿托伐他汀等药物（图4）。

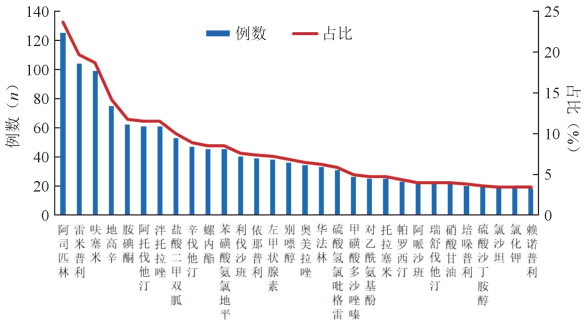

图3 药物相互作用相关的ADE报告中与比索洛尔联用频次前30位的药物

Figure 3. The top 30 drugs that were used in combination with bisoprolol among ADE reports related to drug interactions

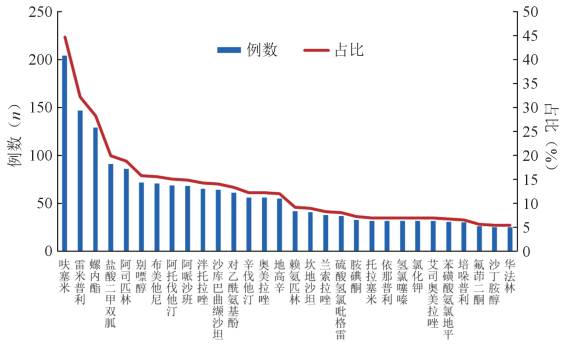

图4 急性肾损伤相关的ADE报告中与比索洛尔联用频次前30位的药物

Figure 4. The top 30 drugs that were used in combination with bisoprolol in ADE reports related to acute kidney injury

3 讨论

3.1 比索洛尔相关ADE报告基本情况

本研究从FAERS数据库中提取到以比索洛尔为PS的ADE报告9 748例次，在明确记录性别的报告中女性与男性占比基本一致，提示比索洛尔相关ADE的发生可能不存在性别差异。在已知年龄的ADE报告中，≥65岁人群占比最大，这可能与老年群体高血压、冠心病高发有关。已知用药时长中，用药1个月内发生ADE的比例于其他时间段，但有52.8%的报告未知用药时长，因此比索洛尔ADE的发生是否与用药时长相关尚无法明确，对于比索洛尔长期用药安全性还需进一步研究。

3.2 比索洛尔ADE风险信号分析

本研究共挖掘出672个阳性ADE信号，涉及25个SOC。说明书中提到的ADE累及的系统疾病（神经系统异常、实验室检查、眼异常、耳和迷路异常、心脏异常、血管异常、呼吸道异常、皮肤异常、全身不适、生殖系统和乳房异常、肝胆异常及精神异常等）均有明确信号检出，ADE报告数排名第1位的SOC为心脏器官疾病，该SOC项下报告例数最多的PT为心动过缓，与说明书描述一致，验证了本研究数据的可靠性。

从报告频次来看，最常见的ADE包括心动过缓、呼吸困难、低血压及头晕等，与说明书一致，均属于验证性已知信号。部分说明书未提及的ADE，与已知ADE存在一定关联性，因此同样归类为验证性已知信号。如外周水肿、全身状况恶化及胸部不适可能为心力衰竭恶化后的表现，比索洛尔作为β受体阻滞剂，因负性肌力作用在治疗初期可能导致心脏收缩减弱，心脏输出量下降，肾血流量下降，水钠潴留诱发心力衰竭加重，提示临床需在合理应用利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂基础上加用比索洛尔[3]。跌倒、意识丧失、意识模糊状态及晕厥前期可能与比索洛尔引发的头晕、晕厥、体位性低血压有关。因比索洛尔能够通过阻断心脏β_1受体产生负性肌力和负性频率作用，降低心输出量、减慢心率，但过度抑制可能导致症状性心动过缓，表现为头晕甚至晕厥等；在高剂量或个体差异下，还可抑制体位变化时交感神经的代偿性血管收缩反应，诱发体位性低血压，因此临床应用时应嘱患者定期监测血压、心率，在体位变化时动作应缓慢，避免引起体位性低血压[13]。血压升高与心动过速可能为突然停药反跳所致[14-15]，长期应用比索洛尔后，β受体长期处于抑制状态，突然停药会导致

“受体敏感性反跳性增高”，交感神经急剧激活，引发血管收缩、心率加快，进而导致血压反跳性升高，心率急剧加快，提示药师应加强用药教育。

此外，报告数前30位的ADE风险信号中检出房颤、心电图QT间期延长。鉴于比索洛尔主要适用于高血压、冠心病患者，而这两类疾病本身即为房颤、QT间期延长的重要诱因[16-17]，且对房颤、心电图QT间期延长相关报告进一步分析发现，其中约70%报告联合应用了胺碘酮、呋塞米、地高辛、氢氯噻嗪等已证实可诱发房颤或QT间期延长的药物[18-21]，故不能证实房颤及QT间期延长由比索洛尔直接诱发，因此这两个信号可能为混杂偏倚相关信号。值得注意的是，比索洛尔引起急性肾损伤报告数较多，该信号属于需验证的潜在关联信号。比索洛尔致急性肾损伤报告对应的联合用药频数前30位的药物，以利尿剂、肾素-血管紧张素-醛固酮系统（renin-angiotensin-aldosterone system，RAAS）抑制剂、盐皮质激素受体拮抗剂（mineralocorticoid receptor antagonist，MRA）等为主，与心力衰竭患者的常规治疗用药特征基本吻合。心力衰竭患者本身存在心输出量不足，肾灌注已处于临界状态，比索洛尔通过阻断β_1受体降低心输出量，加之联合利尿剂、RAAS抑制剂等本身可能降低肾灌注或影响肾功能的药物，进一步降低肾灌注压。以上效应叠加，使灌注压骤降至肾自主调节阈值以下，肾小球滤过率急剧下降，增加急性肾损伤风险[22-23]。

需注意的是，本研究仅为描述性频数分析，尚无法证实三者存在明确的药物相互作用因果关联，提示临床在使用比索洛尔时，需充分评估合并用药的肾损伤及高钾血症风险；尤其对于同时联用利尿剂、RAAS抑制剂及MRA的患者，应定期监测血肌酐、估算肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate，eGFR）及血钾。当血肌酐较基线升高 > 30%或血钾 > 5.5 mmol/L时，应首先鉴别诱因，优先考虑RAAS抑制剂、MRA及利尿剂的剂量调整。若经上述调整后肾功能损伤仍无改善甚至进一步加重，需高度怀疑与比索洛尔所致心输出量下降、肾灌注降低相关，可考虑对比索洛尔减量或停药[3]。

从信号强度来看，信号强度高的ADE较多与心脏传导与节律异常有关，除说明书提到的房室传导阻碍与心动过缓，还包括窦房阻滞、窦房结功能障碍、窦性停搏、左束支阻滞、结性心律失常、室性心律失常，这些信号属于验证性已知信号，可能由于比索洛尔选择性阻断心脏β_1受体，抑制窦房结和房室结的兴奋性，降低窦房结自律性、延长房室传导时间。合并窦房结功能不全、冠心病、心肌病的患者，或联合使用与其他负性变时药物时，传导抑制效应会被放大，诱发严重传导阻滞或恶性心律失常。提示比索洛尔应用过程中，尤其与负性传导/负性频率作用药物如钙拮抗剂、抗心律失常药物联用时，需严格监测心率、心电图。此外，本研究检出的心源性休克、心室运动功能减退、端坐呼吸、颈静脉压升高均是心力衰竭加重的具体临床表征[24]，同样属于验证性已知信号，比索洛尔虽能改善慢性心衰患者预后，但在用药初期或剂量调整阶段，其负性肌力作用（抑制心肌收缩力）可能暂时加重心功能不全[25]；对严重心衰或心输出量极低的患者，药物可能进一步降低心排血量，诱发心源性休克；端坐呼吸、颈静脉压升高可能与药物负性肌力、外周血管收缩导致的瘀血相关。根据《中国心力衰竭诊断和治疗指南2024》[3]，比索洛尔治疗心衰的生物学效应需持续用药2～3个月才逐渐产生，为降低诱发和加重心衰的风险，需从小剂量起始，逐渐达到最大可耐受剂量。滴定的剂量及过程需个体化，要密切观察心率、血压、体重、呼吸困难、瘀血的症状及体征。有液体潴留或最近曾有液体潴留的患者，必须同时使用利尿剂。

本研究还发现，高钾血症、腹膜后纤维化与全身感染检测出较强信号，其中高钾血症在美国FDA批准的比索洛尔药品说明书中已有记载，表现为血清钾轻度升高的实验室异常，属于验证性已知信号。根据《心力衰竭药物治疗相关高钾血症防治专家共识》[26]，β受体阻滞剂可导致4%～17%的住院患者出现高钾血症。比索洛尔作为选择性β受体阻滞剂，临床中多与RAAS抑制剂、MRA等保钾药物联用，或合并某些引起血钾异常的疾病会显著放大上述核心机制的效应，因此临床中需重点关注其与保钾药物联用及肾病患者的血钾监测。腹膜后纤维化为需验证的潜在关联信号，尽管部分研究显示β受体阻滞剂可诱发腹膜

后纤维化，与免疫反应相关，但目前尚缺乏明确因果关系[27]。全身感染可能为假阳性信号，但仍需在临床使用中加以关注，结合临床实践持续监测。

3.3 妊娠人群用药

妊娠人群用药安全为临床关注重点，比索洛尔相关的不良妊娠结局信号为该人群的安全用药提供了真实世界参考。与妊娠和先天性疾病相关的阳性信号中，信号较强的PT包括小样儿、胎儿生长受限、新生儿低血糖、胎心率异常，与比索洛尔说明书描述一致，属于验证性已知信号。既往多项临床研究也表明，妊娠期使用比索洛尔与胎儿生长受限、新生儿低血糖、胎心率异常等不良结局存在关联，可能与其可透过胎盘屏障，降低胎盘灌注、抑制交感神经活性等机制有关[28-29]，与本研究挖掘的阳性信号结果相一致。

此外，本研究挖掘到的阳性信号还包括房间隔缺损、胎儿死亡、胎儿畸形等不良妊娠结局事件。但需注意的是，受FAERS数据库局限，本研究无法排除母体高血压、冠心病等心血管基础疾病的混杂效应，无法证实比索洛尔与上述事件的生物学联系，该类结果仅作为潜在风险预警[30]。现有比索洛尔单药妊娠期安全性证据有限且存在矛盾与争议：一项针对孕早期比索洛尔暴露的观察性队列研究结果显示，孕期使用比索洛尔治疗不会增加自然流产或重大先天缺陷的发生风险[31]。近年来基于欧洲心脏病学会EORP项目的妊娠与心脏病登记注册研究显示，比索洛尔暴露组先天性心脏病发病率显著增高[32]。值得注意的是上述研究同样难以完全消除母体心血管基础疾病带来的混杂，现有证据尚未形成共识，提示未来需开展更大样本、充分校正混杂因素的研究，进一步明确比索洛尔的妊娠期安全性。结合《2025ESC妊娠期心血管疾病管理指南》[5]推荐，临床应优先选择拉贝洛尔、美托洛尔等一线β受体阻滞剂，仅在其他药物不能耐受或无效时考虑比索洛尔，应用时需加强药学监护，密切监测胎儿生长发育与新生儿状态。未来需纳入拉贝洛尔、美托洛尔等对照药物开展比较分析，以进一步明确比索洛尔相对于一线药物的妊娠期安全性差异。此外，本研究中足月妊娠、正常新生儿等正常结局检出的阳性信号，可能与FAERS自发呈报系统的固有报告偏倚有关，该信号仅为比例失衡法的统计学关联结果，不代表比索洛尔与足月妊娠及正常新生儿存在生物学联系。

3.4 研究的创新与局限性

既往已有基于FAERS数据库的比索洛尔安全性信号挖掘研究，通过性别、年龄分层分析验证了比索洛尔的核心不良反应信号（如心动过缓、低血压）[33]，但针对妊娠人群的药物不良反应分析、合并用药场景的风险解读及我国临床应用价值的探讨仍较为有限。本研究在验证已知安全性信号的基础上，针对既往研究的不足补充了多项内容：开展了妊娠人群的ADE信号分析，检出了胎儿生长受限、新生儿低血糖等与药品说明书及临床研究一致的风险信号，同时识别了房间隔缺损、胎儿死亡等潜在预警信号，进一步补充和完善了比索洛尔单药妊娠期的真实世界药物警戒证据；结合临床合并用药场景，深入分析了比索洛尔与利尿剂、RAAS抑制剂联用诱发急性肾损伤、高钾血症的叠加机制，提出了贴合临床实际的个体化监测策略；针对不同人群提出了明确的临床用药与监测建议，提升了研究结果的临床转化价值；对房颤、QT间期延长、颈静脉压升高等信号的偏倚来源进行了更全面的解读，不仅考虑了患者基础疾病的影响，还结合合并用药、疾病严重程度等因素，明确了此类信号的临床意义，避免了对统计学信号的过度解读，提升了讨论的严谨性。

然而本研究也存在一定的局限性。FAERS数据库为自发报告系统，不可避免会因主观漏报、少报而出现报告不准确、信息不完整等现象。受此限制，本研究未开展比索洛尔给药剂量与ADE的关联性分析，也未充分评估患者基础疾病严重程度对ADE的影响，同时未完全控制药物相互作用、患者合并用药等混杂因素，难以确定比索洛尔与目标不良反应的直接因果关系，其关联性还需进一步的临床研究评估加以证实。此外，本研究联合用药分析仅为描述性频数统计，未开展正式的药物相互作用信号检测，无法完全排除混杂干扰，联用与ADE的因果关联有待进一步验证。本研究纳入的比索洛尔使用者多合并高血压、心律失常等基础疾病，妊娠期患者的这类疾病本身即为不良妊娠结局的独立危险因素，与比索洛尔潜在不良反应存在重叠。受FAERS数据限制，本研究无法区分ADE由药物效应或基础疾病进展所

致，可能存在信号解读偏倚。此外，本研究为聚焦比索洛尔单药的安全性特征，在数据清洗阶段排除了含比索洛尔的复方制剂报告，虽避免了复方其他成分的干扰，但可能引入选择偏倚，低估临床联用场景下的叠加风险。本研究结论仅适用于比索洛尔单方制剂，不宜直接外推至复方制剂，后者的安全性仍需大样本真实世界研究进一步验证。同时，本研究仅聚焦比索洛尔单药开展信号分析，未与拉贝洛尔、美托洛尔等妊娠期一线β受体阻滞剂开展活性对照，既无法区分所检出信号为比索洛尔特有不良反应还是β受体阻滞剂类效应，也限制了对妊娠期临床用药选择的直接指导价值。后续将纳入上述药物开展活性对照分析，以区分类效应与单药特异性风险，提升研究的临床参考价值。其次，FAERS数据库中的大部分报告来源于欧美人群，因此研究结果可能与我国的实际情况存在差异。尽管存在上述局限性，但本研究借助FAERS数据库分析比索洛尔的真实世界数据，有效弥补了临床试验样本量有限、观察周期较短的不足，为我国患者安全用药提供参考，还能为药物安全性研究提供方向和参考。

3.5 小结

综上所述，本研究基于FAERS数据库对比索洛尔ADE及妊娠相关信号进行挖掘与分析，共检测到672个ADE信号，其中心动过缓、房室传导阻滞、呼吸困难、低血压及头晕等ADE基本与其药品说明书和研究一致；另外，发现了药品说明书尚未记录的但报告数较多或信号较强的ADE，包括心源性休克、心室运动功能减退、急性肾损伤、高钾血症和腹膜后纤维化等，其中多数与说明书所提及的ADE存在一定关联，少数为高风险人群与药物相互作用共同驱动的潜在风险。提示临床需在用药前全面评估危险因素，实施分层药学监护：心率 < 50次/min或出现二度及以上房室传导阻滞时，应予减量或停药；对于联用MRA、RAAS抑制剂的比索洛尔使用者，定期监测估算eGFR、血肌酐及血钾；当血肌酐较基线升高 > 30%、血钾 > 5.5 mmol/L时优先排查并调整MRA、RAAS抑制剂等药物剂量，降低药物协同致肾损伤风险，以此实现个体化用药管理，保障患者用药安全与临床获益。本研究同时检出小样儿、胎儿生长受限、新生儿低血糖、胎儿死亡、胎儿畸形等妊娠相关强信号，提示备孕期女性需提前评估替代治疗方案，妊娠期确需应用比索洛尔时需加强胎儿生长与新生儿生命体征监测。

参考文献

1 GBD 2023. CVD risk factors collaborators. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases and risk factors in 204 countries and territories, 1990-2023[J]. J Am Coll Cardiol, 2025, 86(22): 2167-2243. DOI: 10.1016/j.jacc.2025.08.015.

2 Jadhav U, Nair T , Bansal S,et al. Efficacy and safety of bisoprolol compared to other selective beta-1 blockers in the treatment of hypertension: a systematic review and Meta-analysis of randomized parallel clinical trials[J]. Eur Heart J, 2021, 42(Supplement_1): ehab724.2363. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab724.2363.

3 中华心血管病杂志编辑委员会, 中华医学会心血管病学分会, 中国医师协会心血管内科医师分会, 等. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2024[J]. 中华心血管病杂志, 2024, 52(3): 235-275. [Chinese Society of Cardiology, Chinese Medical Association, Chinese College of Cardiovascular Physician, Chinese Heart Failure Association of Chinese Medical Doctor Association, et al. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure 2024 [J]. Chinese Journal of Cardiology, 2024, 52(3):235-275.] DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20231101-00405.

4 闻雪松, 刘焕. β受体阻滞剂在心血管疾病中的研究及应用进展[J]. 心血管病学进展, 2024, 45(7): 632-635,653. [Wen XS, Liu H. Role of β-blocker in cardiovascular disease[J]. Advances in Cardiovascular Diseases, 2024, 45(7): 632-635,653.] DOI: 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.07.013.

5 Backer DJ, Haugaa HK, Hasselberg EN, et al. 2025 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease and pregnancy[J]. Eur Heart J, 2025, 46(43): 4462-4568. DOI: 10.1093/EUR HEARTJ/EHAF193.

6 向欠欠, 赵扬玉. 妊娠合并心脏病风险分级与多学科团队管理[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2025, 41(6): 580-583. [Xiang QQ, Zhao YY. Risk grading and MDT management of heart disease in pregnancy[J]. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics, 2025, 41(6): 580-583.] DOI: 10.19538/j.fk2025060102.

7 Sharma K, Sathe S, Desai B, et al. Optimizing cardiovascular outcomes with bisoprolol: an evidence-based perspective[J]. Cureus J Med Sci, 2025, 17(8): e89579. DOI: 10.7759/cureus.89579.

8 He W, Wang Y, Chen K. A real-world pharmacovigilance study of FDA adverse event reporting system events for diazepam[J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1278442. DOI: 10.3389/fphar.2024.1278442.

9 Xu JY, Wang R, Shen, KW. A post-marketing disproportionality analysis of the safety of ribociclib based on the FDA Adverse Event Reporting System[J]. Ther Adv Drug Saf, 2025, 16: 20420986251324633. DOI: 10.1177/20420986251324633.

10 陈燕, 郭宇航, 郭晋敏. 基于美国FDA不良事件报告系统数据库的氯苯唑酸风险信号挖掘[J]. 药物不良反应杂志, 2023, 25(6):

352-358. [Chen Y, Guo YH, Guo JM. Risk signal mining of tafamidis based on US FDA Adverse Event Reporting System[J]. Adverse Drug Reactions Journal, 2023, 25(6): 352-358.] DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20220324-00238.

11 马小玲, 吴芳, 葛卫红, 等. 基于FAERS数据库的药物相关缺血性脑卒中信号挖掘[J]. 药学前沿, 2025, 29(9): 1553-1560. [Ma XL, Wu F, Ge WH, et al. A pharmacovigilance study for drug-associated ischaemic stroke based on FAERS database[J]. Frontiers in Pharmaceutical Sciences, 2025, 29(9): 1553-1560.] DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202411056.

12 Huang H, Chen K, Du Y, et al. A real-world data analysis of montelukast in FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database[J]. BMC Pharmacol Toxicol, 2025, 26(1): 130. DOI: 10.1186/s40360-025-00959-3.

13 施仲伟. 中国高血压患者心率管理多学科专家共识(2021年版)[J]. 中国全科医学, 2021, 24(20): 2501-2507, 2519, F01. [Shi ZW. Multidisciplinary expert consensus on heart rate management in Chinese hypertensive patients (2021)[J]. Chinese General Practice, 2021, 24(20):2501-2507, 2519, F01.] DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.557.

14 国家心血管病中心国家基本公共卫生服务项目基层高血压管理办公室, 国家基层高血压管理专家委员会. 国家基层高血压防治管理指南2025版[J]. 中华心血管病杂志, 2025, 53(9): 977-991. [The National Essential Public Health Service Program Office for Management of Hypertension in Primary Health Care, National Center for Cardiovascular Diseases National Committee on Hypertension Management in Primary Health Care. National clinical practice guidelines on the management of hypertension in primary health care in China (2025)[J]. Chinese Journal of Cardiology, 2025, 53(9):977-991.] DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20250401-00234.

15 刘宏瑜, 苏海. 病例252: 自行改变治疗方案导致心电图明显异常的高血压患者1例[J]. 中华高血压杂志, 2023, 31(5): 491-496. [Liu HY, Su H. Case 252: a hypertensive patient with marked electrocardiographic abnormalities due to self-adjusted treatment regimen[J]. Chinese Journal of Hypertension, 2023, 31(5): 491-496.] DOI: 10.16439/j.issn.1673-7245.2023.05.017.

16 张芹, 王競婧, 赵耀, 等. 回顾性分析住院患者心电图QT间期延长的科室分布及病因[J]. 海军军医大学学报, 2024, 45(3): 370-375. [Zhang Q, Wang JJ, Zhao Y, et al. Distribution and causes of QT interval prolongation in hospitalized patients: a retrospective analysis[J]. Academic Journal of Naval Medical University, 2024, 45(3): 370-375.] DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220784.

17 刘洲, 丁小闯, 朱悦知, 等. 利伐沙班联合吲哚布芬治疗房颤合并冠心病的临床效果[J]. 临床合理用药, 2025, 18(34): 44-46. [Liu Z, Ding XC, Zhu YZ, et al. Clinical effect of rivaroxaban combined with indobufen in the treatment of atrial fibrillation complicated with coronary heart disease[J]. Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use, 2025, 18(34): 44-46.] DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2025.34.013.

18 van der Hooft CS, Heeringa J, van Herpen G, et al. Drug-induced atrial fibrillation[J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 44(11): 2117-2124. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.08.053.

19 Khan SA, Emmanuel S, Shantha Kumar V, et al. Long QT syndrome with drugs used in the management of arrhythmias: a systematic review[J]. Cureus J Med Sci, 2024, 16(7): e65857. DOI: 10.7759/cureus.65857.

20 Moolambally SR, Malik A, Boloor AA. Prescribing practices of QT interval prolonging drugs in critically ill older adults in South India[J]. Kathmandu Univ Med J (KUMJ), 2023, 21(83): 298. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39206650/.

21 Khatib R, Sabir FRN, Omari C, et al. Managing drug-induced QT prolongation in clinical practice[J]. Postgrad Med J, 2021, 97(1149): 452-458. DOI: 10.1136/postgradmedj-2020-138661.

22 王大伟, 王宝玉, 马爱华, 等. 大剂量呋塞米持续静脉泵入致急性心力衰竭患者急性肾损伤的风险因素分析及预测模型构建[J]. 中国合理用药探索, 2023, 20(4): 99-106. [Wang DW, Wang BY, Ma AH, et al. Analysis of risk factors for acute kidney injury caused by continuous intravenous infusion of high-dose furosemide in patients with acute heart failure and construction of a corresponding predictive model[J]. Chinese Journal of Rational Drug Use, 2023, 20(4): 99-106.] https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=tQWh-SbE9GrpJmlcoYnD_lVIPW-o9a28oqzoRgFgVEcik4WsoRbBdw5uH8fztX-T443RBY8hBnqKdZlgmWc17qltz2jFCZOZmotfZE3q7p5ILPSy2DPTCMjkWPFNdkRFT2oTNd3CxRLxoINhj7jyw3bHsuwZub-SRVOCY8GnBAI=&uniplatform=NZKPT.

23 施以康. 急性心力衰竭患者并发急性肾损伤的相关危险因素分析[D]. 安徽芜湖: 皖南医学院, 2023. DOI: 10.27374/d.cnki.gwnyy.2023.000372.

24 刘阳, 丁水印. 老年慢性心力衰竭加重患者多次住院的危险因素[J]. 河南医学研究, 2024, 33(13): 2392. [Liu Y, Ding SY. Risk factors for multiple hospitalizations of elderly patients with chronic heart failure worsens[J]. Henan Medical Research, 2024, 33(13): 2392.] https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=tQWh-SbE9Gq1k8yBl-SSkVEZXujc1ljg_dyLWBidNF5n6ECYYRxv23oN2nXpNrHdC5afHHxNGAuEsJv-WfyJ6OzR__sXoRDguvSDiYliOVrQML64PJqoTnwF6eMs1jnw7RazEcOfERf0kIW0ocyFLVoYrkJxWusvHe-gVDmxk0A=&uniplatform=NZKPT.

25 李爱娜, 林金秀. 多发性骨髓瘤致心肌淀粉样变1例[J]. 中华高血压杂志, 2021, 29(11): 1148-1151. [Li AN, Lin JX. A case of myocardial amyloidosis secondary to multiple myeloma[J]. Chinese Journal of Hypertension, 2021, 29(11): 1148-1151.] DOI: 10.16439/j.issn.1673-7245.2021.11.023.

26 中国医师协会心血管内科医师分会, 中国老年医学学会心电与心功能分会. 心力衰竭药物治疗相关高钾血症防治专家共识[J]. 中国循环杂志, 2024, 39(6): 537-546. [Cardiovascular Medicine Branch of Chinese Physicians Association, Electrophysiology and Cardiac Function Branch of Chinese Society of Geriatrics. Chinese expert consensus on prevention and treatment of hyperkalemia related to heart failure medication therapy[J]. Chinese Circulation Journal, 2024, 39(6): 537-546.] DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2024.06.002.

27 Kharagjitsing H, van Eekeren R, van Puijenbroek EP, et al.

Retroperitoneal fibrosis and β-blocking agents: is there an association?[J]. Brit J Clin Pharmaco, 2021, 87(7): 2891. DOI: 10.1111/bcp.14702.

28 Grégori M, Le Gloan L, Goronflot T, et al. Impact of β-blockers on the risk of low-birth-weight infants in women with long QT syndrome or Marfan syndrome: a single-center retrospective study from 2008 to 2022 in a tertiary care center[J]. Paediatric drugs, 2026, 28(2): 197. DOI: 10.1007/s40272-026-00740-x.

29 Kayser A, Beck E, Hoeltzenbein M, et al. Neonatal effects of intrauterine metoprolol/bisoprolol exposure during the second and third trimester: a cohort study with two comparison groups[J]. J Hypertens, 2020, 38(2): 354. DOI: 10.1097/HJH. 0000000000002256.

30 吕思晨, 范建霞. 妊娠期高血压疾病对心血管代谢的长期影响管理策略[J]. 实用妇产科杂志, 2025, 41(11): 895-897. [Lyu SC, Fan JX. Long-term impact of hypertensive disorders of pregnancy on cardiovascular metabolism and management strategies[J]. Journal of Practical Obstetrics and Gynecology, 2025, 41(11): 895-897. https://kns. cnki. net/kcms2/article/abstract? v=tQWh-SbE9GoeZbxfMAdCZMYR7xAZVjlhBt45qUE1cg7RQj9v0HLNHGStBOerhgv9p5GiMJBMdkU9U-mnOPNnlS84fdaSy6xekHKTCYdepmQ9aX730mUDdHoLuTynIEM-GgWMKM0XGAir--E53GfEdmMbcTHx5_jn3xdNmv3LQZk=&uniplatform=NZKPT.

31 Hoeltzenbein M, Fietz AK, Kayser A, et al. Pregnancy outcome after first trimester exposure to bisoprolol: an observational cohort study[J]. J Hypertens, 2018, 36(10): 2109-2117. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001818.

32 Ramlakhan KP, Roos-Hesselink JW, Basso T, et al. Perinatal outcomes after in-utero exposure to beta-blockers in women with heart disease: data from the ESC EORP registry of pregnancy and cardiac disease (ROPAC)[J]. Int J Cardiol, 2024, 410: 132234. DOI: 10.1016/j.ijcard.2024.132234.

33 Lai K, Luo L, Kang T, et al. Real-world safety profile of bisoprolol: signal detection and demographic stratification using the FAERS database[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2026, 399(3): 3619-3630. DOI: 10.1007/s00210-025-04650-6.

收稿日期：2026 年 03 月 03 日 修回日期：2026 年 06 月 07 日
本文编辑：李 阳 冼静怡