

硝苯地平和美托洛尔对心脏病的治疗效果

吕明阅^{1,2,3}, 孙汉辰⁴, 罗清馨^{1,2,3}, 徐朝珂^{2,5}, 徐瑞泽^{1,2,3}, 张硕^{1,2,3},
严鲁宁^{1,2,3}, 胡锡峰^{1,2}, 赵青波^{1,2}, 朱高培^{1,2,3}, 薛付忠^{1,2,3}

(1.山东大学齐鲁医学院公共卫生学院医学数据学系,山东 济南 250012;

2.国家健康医疗大数据研究院,山东 济南 250003;

3.山东大学齐鲁医院,山东 济南 250012; 4.山东健康医疗大数据管理中心,山东 济南 250002;

5.山东师范大学信息科学与工程学院,山东 济南 250399)

摘要: **目的** 利用真实世界医疗数据,针对心脏病患者研究硝苯地平和美托洛尔药物在主要心血管事件、全因死亡和药源性肝损伤中的作用。**方法** 基于齐鲁全生命周期电子研究型数据库(Cheeloo Lifespan Electronic Health Research Data-library, Cheeloo LEAD),选取2012年1月1日至2022年12月31日期间首次诊断为心脏病的患者作为研究对象,采用倾向性评分匹配的新使用者队列设计,开展真实世界研究。通过大规模L1正则化倾向性评分方法进行协变量匹配,实现拟随机化处理,采用Cox比例风险回归模型评估硝苯地平(暴露组)和美托洛尔(对照组)分别对主要心血管事件、全因死亡和药源性肝损伤的平均因果效应。**结果** 男性心脏病患者更易出现主要心血管事件、全因死亡和药源性肝损伤。L1正则化倾向性评分匹配后,协变量标准化差异全部在0.2以下且绝大部分在0.1以下,暴露组和对照组的生存曲线无明显交叉。药源性肝损伤与全因死亡的发生率在组间比较中,log-rank检验结果均具有统计学意义($P<0.05$)。此外,使用硝苯地平的患者在随访期内的累积生存率高于使用美托洛尔的患者。Cox比例风险回归模型显示,硝苯地平较美托洛尔对药源性肝损伤风险更低($HR=0.39, 95\%CI: 0.16\sim 0.93, P=0.025$)且具有更低的全因死亡风险($HR=0.53, 95\%CI: 0.28\sim 0.98, P=0.034$),未发现硝苯地平和美托洛尔预防主要心血管事件的效果差异($HR=1.30, 95\%CI: 0.97\sim 1.90, P=0.061$)。**结论** 相较于美托洛尔,硝苯地平可降低心脏病患者的全因死亡风险,且其药源性肝损伤的风险更低,本研究结果可以为心脏病患者安全用药提供补充证据,尤其可为评估药源性肝损伤风险提供参考。

关键词: 硝苯地平;美托洛尔;主要不良心血管事件;药源性肝损伤;真实世界研究;倾向性评分;平均因果效应
中图分类号: R453 **文献标志码:** A

Therapeutic effect of nifedipine and metoprolol on heart disease

LYU Mingyue^{1,2,3}, SUN Hanchen⁴, LUO Qingxin^{1,2,3}, XU Zhaoke^{2,5}, XU Ruize^{1,2,3}, ZHANG Shuo^{1,2,3},
YAN Luning^{1,2,3}, HU Xifeng^{1,2}, ZHAO Qingbo^{1,2}, ZHU Gaopei^{1,2,3}, XUE Fuzhong^{1,2,3}

(1. Department of Medical Dataology, School of Public Health, Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan 250012, Shandong, China; 2. National Institute of Health and Medical Big Data, Jinan 250003, Shandong, China; 3. Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, Shandong, China; 4. National Administration of Health Data, Jinan 250002, Shandong, China; 5. School of Information Science and Engineering, Shandong Normal University, Jinan 250399, Shandong, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of nifedipine and metoprolol on major cardiovascular events, all-cause

收稿日期:2024-12-30

基金项目:国家自然科学基金重点项目(82330108);国家自然科学基金面上项目(82173625);潍坊市中央财政支持公立医院改革与高质量发展示范项目(ZFCG-2024-0000505);河南省重大科技专项项目(241100310300)

通信作者:薛付忠。E-mail: xuefzh@sdu.edu.cn

朱高培。E-mail: zhugaopei717@163.com

mortality, and drug-induced liver injury in patients with heart disease using real-world data. **Methods** Based on Cheeloo Lifespan Electronic Health Research Data-library (Cheeloo LEAD), a real-world study was conducted through a new user cohort design matched by a propensity score, including patients who were first diagnosed with heart disease between January 1, 2012 and December 31, 2022. A large-scale L1 regularized propensity score was used to match covariates and achieve quasi-randomization. The Cox proportional hazards regression model was then employed to assess the average causal effects of nifedipine (exposure group) and metoprolol (control group) on major cardiovascular events, all-cause mortality, and drug-induced liver injury, respectively. **Results** Men with heart disease were more likely to have major cardiovascular events, all-cause mortality, and drug-induced liver injury. Following the implementation of L1 regularized propensity score matching, the standardized differences of covariates were found to be less than 0.2, with the majority falling below 0.1, and the Kaplan-Meier survival curve revealed no discernible crossover between the exposed group and the control group. The log-rank tests for both drug-induced liver injury and all-cause mortality revealed statistically significant differences between groups (both $P < 0.05$). Furthermore, the cumulative survival rate of patients who received nifedipine during the follow-up period was higher than that of patients who received metoprolol. The Cox proportional hazard regression model showed that nifedipine had a lower risk of drug-induced liver injury (HR = 0.39, 95% CI: 0.16-0.93, $P = 0.025$) and all-cause mortality (HR = 0.53, 95% CI: 0.28-0.98, $P = 0.034$) than metoprolol, no significant difference was observed between nifedipine and metoprolol in the prevention of major cardiovascular events (HR = 1.30, 95% CI: 0.97-1.90, $P = 0.061$). **Conclusion** Nifedipine may reduce the risk of all-cause mortality in patients with heart disease compared to metoprolol and is associated with a lower risk of drug-induced liver injury. These results provide supplementary evidence to support the safe usage of medications in patients with heart disease, particularly a reference for assessing the risk of pharmacogenetic liver injury.

Key words: Nifedipine; Metoprolol; Major adverse cardiovascular events; Drug-induced liver injury; Real-world research; Propensity score; Average causal effect

心血管疾病相关死亡中,80%归因于心脏病。对心脏病进行安全有效的治疗对于减少主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)和减轻心血管负担至关重要^[1-2]。当前,心脏病以药物治疗为主,药物临床试验提示可能存在药源性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)等风险,且严重的肝损伤可导致死亡^[3]。我国的心脏病治疗指南或专家共识推荐的药物种类繁多,患者复杂用药较为普遍,医务人员和公众对药物安全性和DILI的认知仍显不足^[4]。

指南或共识推荐 β 受体阻滞剂(beta-blocker, BB)和钙通道阻滞剂(calcium channel blocker, CCB)等作为常用一线治疗药物,在有些临床情况中可替换使用^[5-6]。但是,心脏病相关指南在初始治疗时用药选择上的建议并不一致;世界卫生组织指南建议CCB作为一线用药之一,而只推荐缺血性心脏病患者使用BB,一些指南同样不再将BB作为一线初始治疗,而是倾向于选择CCB^[7-8]。我国的指南中,BB仍属于一线药物,2021年欧洲心脏病学会指南也再次将BB纳入一线药物^[9-10]。针对长期用药情况下,优选药物的研究仍然较少^[11]。考虑到药物对不同族群的疗效可能会有差别,属于BB家族的美托洛尔在中国处方中占主导地位,CCB家族中的硝苯地平在临床中也经常使用,但对于这两种

药物预防MACE的疗效上仍有争议,患者用药后患有DILI风险的证据较少^[12-15]。因此,研究它们在中国临床实践中长期用药下的疗效和药物不良反应具有重要意义。

本研究旨在利用真实世界数据,探讨硝苯地平与美托洛尔在中国的临床应用现状,通过构建新使用者队列^[16-17],评估硝苯地平与美托洛尔在心脏病患者中的疗效,以及DILI的风险,为临床合理用药提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源

本研究数据来源于齐鲁全生命周期电子研究型数据库(Cheeloo Lifespan Electronic Health Research Data-library, Cheeloo LEAD),选取2012年1月1日至2022年12月31日期间首次诊断为心脏病患者的电子病历数据。该数据库由山东省卫生健康委员会于2017年建立,通过居民身份证号连接,涉及电子健康记录、电子病历、居民医疗保险支付系统和死亡登记处的多个健康相关数据源^[18-19]。

1.2 队列构建

1.2.1 纳入排除流程

本研究对象为心脏病患者,根据结局类型,构建

了两个独立的新使用者队列:长期结局队列(主要心血管事件和全因死亡)和急性事件队列(药源性肝损伤),并制定相应的纳入排除流程。

长期结局队列:回顾性纳入 Cheeloo LEAD 数据库中 2012 年 1 月 1 日至 2017 年 12 月 31 日期间首次诊断为心脏病的患者。心脏病患者 ICD-10 的定义见文献[20]。且其在首次诊断后首次服用硝苯地平或美托洛尔药物进行治疗,作为新使用者纳入队列。排除标准:①诊断后用药记录<2 次的患者;②入队列到随访结束接受过其他心脏病治疗药物的患者;③随访开始前已经出现结局和有肝肾基础病的患者;④基线年龄(首次用药时)<18 周岁以及>85 周岁的患者。

急性事件队列:考虑到 DILI 发病率低且属于急性事件,为提高样本量,回顾性纳入 2012 年 1 月 1 日至 2022 年 12 月 31 日期间首次诊断为心脏病的患者,且其在首次诊断后首次服用硝苯地平或美托洛尔药物进行治疗,作为新使用者纳入队列。用药按事件计,每次用药视为 1 例独立事件,队列按人次入组。排除标准:①入队列到随访结束接受过其他心脏病治疗药物的患者;②随访开始前已经出现结局和有肝肾基础病的患者;③基线年龄(首次用药时)<18 周岁以及>85 周岁的患者。

根据研究目的和纳入排除标准,共计 1 922 例纳入长期结局队列,15 759 人次纳入急性事件队列。上述两个队列的详细纳入排除过程见图 1。

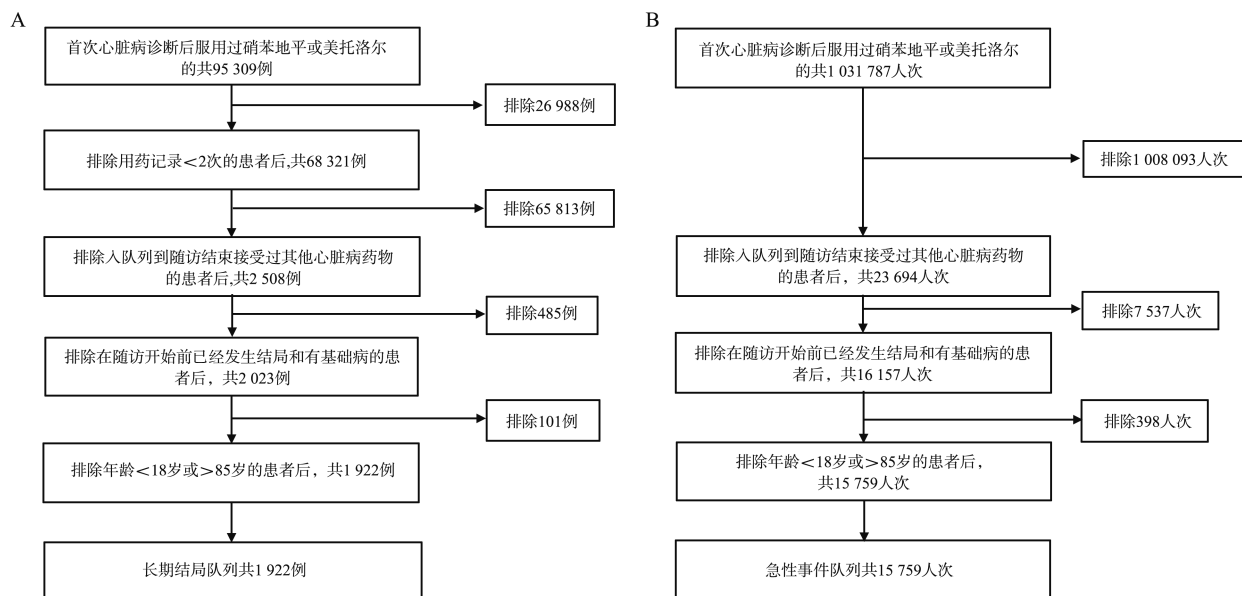


图 1 队列纳入排除流程图

A: 长期结局队列; B: 急性事件队列。

Figure 1 Cohort inclusion and exclusion flow chart

A: The cohort of long-term outcome; B: The cohort of acute event.

1.2.2 队列定义

本研究基于新使用者队列设计^[16-17,21],并制定相应的队列定义如下。

长期结局队列:暴露组定义为首次心脏病诊断后仅使用硝苯地平的患者,对照组定义为首次心脏病诊断后仅使用美托洛尔的患者。随访期自首次用药后第 15 天(即药物洗脱期结束)开始,至研究结局事件发生、死亡、失访或研究结束日期。随访终点为药物洗脱期结束后发生 MACE(包括非致死性卒中、非致死性心肌梗死、非致死性心力衰竭)和全因死亡。

急性事件队列:暴露组定义为首次心脏病诊断后仅使用硝苯地平的患者,对照组定义为首次心脏病诊断后仅使用美托洛尔的患者,暴露组和对照组中每次用药视为 1 次独立事件,按人次入组。随访

期为每次用药当天起,持续 14 d(即药物洗脱期)。随访终点为药物洗脱期内发生 DILI 事件,若未发生事件,则随访于第 14 天结束。

表 1 为两个队列的结局定义^[22-23],设置药物洗脱期为两周^[24],并定义患者的生存时间为结局发生时间或随访结束时间与用药时间的差值,长期结局队列生存时间的单位为天,急性事件队列生存时间的单位为小时。

本研究对两个研究队列使用新使用者队列设计,分析流程由 3 个步骤组成:收集随访开始前所有可获得的协变量;通过 L1 正则化倾向性评分(propensity score, PS)方法进行协变量匹配,实现拟随机化;采用 Cox 比例风险回归模型开展平均因果效应推断。

表1 研究结局定义表
Table 1 Definitions of study outcomes

结局事件	定义
MACE	I21~I23、I63、I50
非致死性卒中	I63
非致死性心肌梗死	I21~I23
非致死性心力衰竭	I50
全因死亡	死亡登记处 K71.901
DILI	①丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)/天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST) $\geq 5 \times$ 正常值上限(upper limit of normal, ULN); ②碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP) $\geq 2 \times$ ULN; ③ALT $\geq 3 \times$ ULN 同时总胆红素(total bilirubin, TB) $\geq 2 \times$ ULN。

1.3 方法

1.3.1 协变量收集

在随访开始之前所有可获得的高维协变量(其他药物、疾病诊断、手术)均纳入基线协变量,以控制初始用药中可能影响效应估计的合并用药、疾病诊断和手术。

1.3.2 拟随机化

PS 作为拟随机化的统计方法,以消除混杂因素的干扰^[16]。采取 L1 正则化将所有可使用的协变量构建 PS 模型,进行协变量匹配实现协变量集的组间平衡^[25]。为保证拟随机化的质量,主要通过两种图形化方式对 L1 正则化 PS 模型的匹配效果进行诊断^[21],即绘制 PS 分布图与标准化差异图,以直观评估协变量在匹配后的平衡情况。

1.4 统计学处理

应用 R 软件(version 4.1.2)进行统计分析。采用 tableone 包生成基线特征描述表。该包可自动识别变量类型并选择合适的统计检验方法。对于分类变量以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验;对于连续变量在进行组间比较前,先通过 Shapiro-Wilk 检验判断其是否符合正态分布,符合正态分布的数据

以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验。描述匹配前人群发病密度和基线协变量,观察协变量分布情况。采用 Kaplan-Meier (K-M) 绘制生存曲线,以直观比较两组患者的生存概率差异,并使用 log-rank 检验进行统计显著性检验。使用 Cox 比例风险回归模型,计算风险比(hazard ratio, HR)及其 95% 置信区间(confidence interval, CI),以评估因果效应。通过 Schoenfeld 残差检验对 Cox 模型的比例风险假定进行验证。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 匹配前基线统计描述

2.1.1 长期结局队列匹配前基线人群发病密度描述
该队列中男性患者的发病密度比较高。男性共 832 例,发病 210 例,中位随访时间是第 2 120.5 天,平均发病密度为 1.29×10^{-4} /人天,主要发病年龄 66~75 岁。女性共 1 090 例,发病 230 例,中位随访时间是第 2 138 天,平均发病密度为 1.04×10^{-4} /人天,主要发病年龄 76~85 岁。见表 2。

表2 长期结局队列发病密度描述表

Table 2 Descriptive table of the incidence density in a cohort of long-term outcome

年龄/岁	男			女		
	总例数	发病例数	发病密度/ (/人天)	总例数	发病例数	发病密度/ (/人天)
18~25	13	0	0	17	1	2.60×10^{-5}
26~35	35	1	1.20×10^{-5}	74	1	6.00×10^{-6}
36~45	71	8	5.30×10^{-5}	117	7	2.70×10^{-5}
46~55	179	39	1.09×10^{-4}	223	29	6.20×10^{-5}
56~65	234	60	1.29×10^{-4}	276	69	1.26×10^{-4}
66~75	191	65	1.90×10^{-4}	260	78	1.55×10^{-4}
76~85	109	37	1.84×10^{-4}	123	45	1.99×10^{-4}
合计	832	210	1.29×10^{-4}	1 090	230	1.04×10^{-4}

2.1.2 长期结局队列匹配前基线协变量描述

表3为基线协变量描述表部分(部分),长期结局队列在匹配前共纳入1922例,其中使用硝苯地平821例,使用美托洛尔1101例。与仅用硝苯地

平患者相比,仅用美托洛尔患者中女性居多且年龄较小,两组性别、年龄、使用葡萄糖、发生胆囊息肉、发生神经功能紊乱、头部核磁共振检查差异有统计学意义(P 均 <0.05)。

表3 长期结局队列基线协变量描述表

Table 3 Description table of baseline covariates in the cohort of long-term outcome

变量名	美托洛尔($n=1101$)	硝苯地平($n=821$)	χ^2/t	P
性别			4.54	0.033
男	455(41.3)	377(45.9)		
女	646(58.7)	444(54.1)		
年龄/岁	56.26 \pm 14.72	62.52 \pm 12.38	-10.02	<0.001
使用葡萄糖			7.64	0.006
否	858(77.9)	685(83.4)		
是	243(22.1)	136(16.6)		
发生胆囊息肉			— ^a	<0.001
否	1082(98.3)	820(99.9)		
是	19(1.7)	1(0.1)		
发生神经功能紊乱			— ^a	0.046
否	1092(99.2)	821(100.0)		
是	9(0.8)	0(0.0)		
头部核磁共振检查			— ^a	0.022
否	1100(99.9)	814(99.1)		
是	1(0.1)	7(0.9)		

注:年龄以 $\bar{x}\pm s$ 形式表示,其他变量以 $n(\%)$ 形式表示;^a表示使用Fisher精确检验。

2.1.3 急性事件队列匹配前基线人群发病密度描述

中位随访时间均为336h,男性共6933人次,发病38人次,平均发病密度为 1.60×10^{-5} /人时,发病

年龄主要为66~75岁。女性共8826人次,发病26人次,平均发病密度为 9.00×10^{-6} /人时,发病年龄主要为56~65岁。见表4。

表4 急性事件队列发病密度描述表

Table 4 Descriptive table of incidence density in cohort of acute event

年龄/岁	男			女		
	总人次	发病人次	发病密度/ (/人时)	总人次	发病人次	发病密度/ (/人时)
18~25	65	0	0	101	0	0
26~35	267	0	0	501	4	2.40×10^{-5}
36~45	600	0	0	731	0	0
46~55	1372	4	9.00×10^{-6}	1644	4	7.00×10^{-6}
56~65	1833	11	1.80×10^{-5}	2238	12	1.60×10^{-5}
66~75	1862	16	2.60×10^{-5}	2521	5	6.00×10^{-6}
76~85	934	7	2.20×10^{-5}	1090	1	3.00×10^{-6}
合计	6933	38	1.60×10^{-5}	8826	26	9.00×10^{-6}

2.1.4 急性事件队列匹配前基线协变量描述

急性事件队列在匹配前共纳入15759人次,其中仅使用硝苯地平共7512人次,仅使用美托洛尔共8247人次。与仅用硝苯地平的患者相比,仅用

美托洛尔的患者中女性居多且年龄较小。两组性别、年龄、使用左卡尼汀、使用雷尼替丁、使用复方维生素、发生支气管炎差异有统计学意义(P 均 <0.05)。部分基线协变量描述见表5。

表5 急性事件队列基线协变量描述表
Table 5 Description table of baseline covariates in a cohort of acute event

变量名	美托洛尔($n=8\ 247$)	硝苯地平($n=7\ 512$)	χ^2/t	P
性别			222.42	<0.001
男	3 509(42.5)	3 424(45.6)		
女	4 738(57.5)	4 088(54.4)		
年龄/岁	58.14±14.19	62.94±12.58	-25.29	<0.001
使用左卡尼汀			49.33	<0.001
否	7 628(92.5)	7 126(94.9)		
是	619(7.5)	386(5.1)		
使用雷尼替丁			4.88	0.027
否	8 081(98.0)	7 320(97.4)		
是	166(2.0)	192(2.6)		
使用复方维生素			7.91	0.005
否	8 166(99.0)	7 471(99.5)		
是	81(1.0)	41(0.5)		
发生支气管炎			213.99	<0.001
否	7 692(93.3)	6 602(87.9)		
是	555(6.7)	910(12.1)		

注:年龄以 $\bar{x}\pm s$ 形式表示,其他变量以 $n(\%)$ 形式表示。

2.2 拟随机化及诊断的结果

在长期结局与急性事件的 PS 模型中,均使用 L1 正则化方法进行高维协变量的筛选。长期结局队列可用协变量 723 个,最终纳入的 105 个变量主要集中于心血管疾病(如心绞痛、心房颤动)、糖尿病及其并发症(如糖尿病性肾病)、高血压及常见药物(如阿司匹林、胺碘酮)和典型症状体征(如呼吸困难),均为心血管事件的重要危险因素,符合临床路径与既往研究。而在急性事件队列可用协变量 1 090 个,最终纳入 529 个变量,包括常用抗生素与

中药注射剂(如氨苄西林、热毒宁)以及肝功能异常与免疫反应性诊断(如白细胞减少、紫癜),还涵盖了发热、腹痛等症状。上述变量的入选具有较高的临床相关性,验证 L1 正则化变量选择的可靠性与临床解释力。

PS 的偏好得分表明,暴露组和对照组之间分别有 28.1%、29.7%的个体在偏好得分上存在重叠,显示出样本具有一定的可比性。PS 模型的 AUC 达 0.88,代表基线协变量对于是否用药有良好的区分度,见图 2。

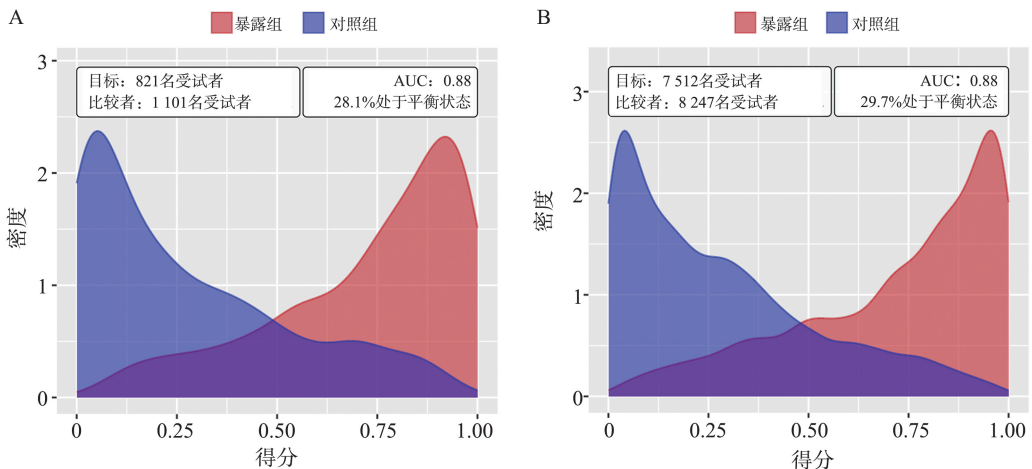


图2 暴露组和对照组的 PS 分布图

A: 长期结局队列; B: 急性事件队列。

Figure 2 PS distribution plots for the exposed and control groups

A: The cohort of long-term outcome; B: The cohort of acute event.

标准化差异图(图3)表明,匹配前,组间存在明显的协变量不平衡,标准化差异范围为0~0.8;匹配后,在长期结局队列的分析中,尽管绝大多数协变量的标准化差异已降至0.1以下,相较匹配前有明显减少,提升了组间的可比性,但仍有少数协变量的标准化差异为0.1~0.2。为了确保研究结果的严谨性,选择使用多因素Cox回归模型对长期结局队列

进行分析。在急性事件队列的分析中,所有协变量的标准化差异均控制在0.1以下,组间协变量的差异达到良好的平衡状态。基于上述结果,选择单因素Cox回归模型进行急性事件队列的分析。考虑到其随访时间较短、暴露界定明确,且匹配后协变量平衡良好,故未进一步开展多因素或敏感性分析。

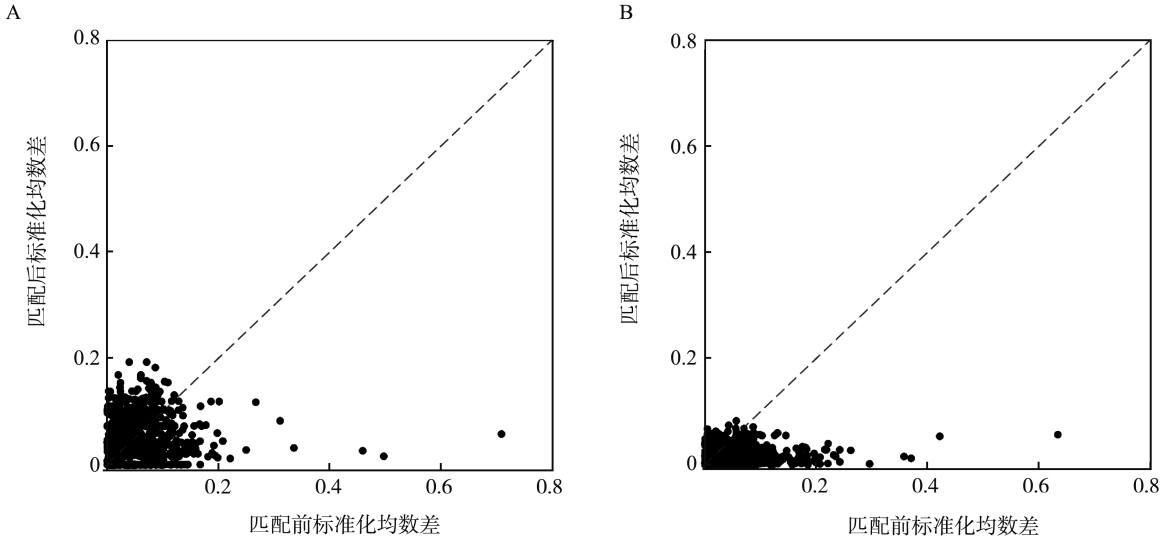


图3 标准化差异图

A: 长期结局队列的协变量匹配前后散点图; B: 急性事件队列的协变量匹配前后散点图。

Figure 3 Standardized difference plot

A: Covariate-matched scatter plots for the cohort of long-term outcome; B: Covariate-matched scatter plots for the cohort of acute event.

2.3 绘制并检验暴露组和对照组生存曲线

PS匹配后,为两个队列分别绘制了KM生存曲线(图4)。曲线在视觉上无明显交叉,初步提示数据可能满足Cox模型的比例风险假定,将在后续分析中通过Schoenfeld残差检验进行正式验证。Log-rank检验结果揭示了组间的显著差异:在长期结局队列中,暴露组的全因死亡风险显著低于对照组($P < 0.05$);但在MACE风险方面,两组差异无统计学意义。在急性事件队列中,暴露组的DILI累积发生率显著低于对照组($P < 0.05$)。

2.4 平均因果效应估计的结果

在L1正则化构建PS模型的基础上,为了进一步控制潜在的混杂因素使结果可信度更高,本研究选取了标准化差异最接近0.2的腺苷钴胺、骨化三醇和肾结石等3个主要协变量,对长期结局队列进行多因素分析。结果显示,硝苯地平和美托洛尔对MACE的发生风险差异无统计学意义($HR = 1.30$, $95\% CI: 0.97 \sim 1.90$, $P = 0.061$),但硝苯地平相较于美托洛尔在全因死亡($HR = 0.53$, $95\% CI: 0.28 \sim 0.98$)差异有统计学意义($P = 0.034$)。对急性事件队

列构建单因素Cox比例风险回归模型,结果显示硝苯地平在结局事件的发生率上是美托洛尔的0.39倍($HR = 0.39$, $95\% CI: 0.16 \sim 0.93$, $P = 0.025$)。研究表明相较于美托洛尔,硝苯地平可降低心脏病患者的死亡风险,且其DILI风险更低。上述Cox模型的比例风险假设经Schoenfeld残差检验,结果显示均满足比例风险前提(P 均 > 0.05)。

2.5 敏感性分析

为评估平均因果效应估计的稳健性,本研究在长期结局队列中分别进行了单因素和多因素Cox比例风险模型的敏感性分析。单因素分析结果显示,硝苯地平和美托洛尔MACE的发生风险差异无统计学意义($HR = 1.40$, $95\% CI: 0.98 \sim 1.90$, $P = 0.061$),但在全因死亡($HR = 0.53$, $95\% CI: 0.29 \sim 0.97$)方面硝苯地平仍显著优于美托洛尔($P = 0.034$)。结果方向与主分析一致。多因素模型进一步纳入匹配后残余不平衡协变量($SMD > 0.1$)进行调整,结果保持稳定,支持研究主分析结果的稳健性。

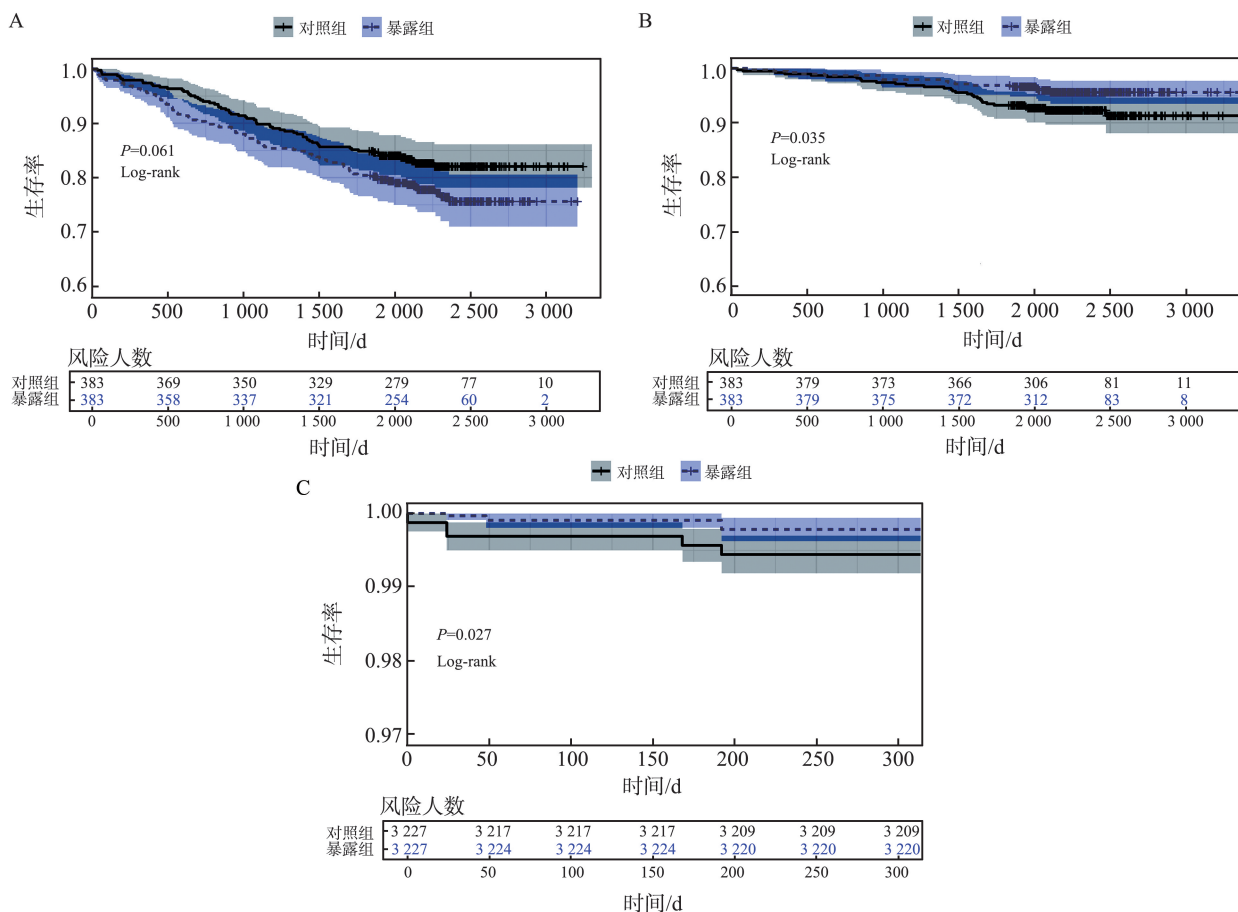


图4 暴露组与对照组3种结局的KM生存曲线

A: MACE结局; B: 全因死亡结局; C: DILI结局。

Figure 4 KM survival curves of 3 outcomes in the exposed group and the control group

A: The MACE outcome; B: The all-cause mortality outcome; C: The DILI outcome.

3 讨论

本研究结果表明,男性患者在治疗过程中更容易发生MACE、全因死亡和DILI。这可能反映了由药物代谢酶活性等因素导致的性别间药物反应差异,以及不同的生活习惯影响。既往研究表明,男性与女性在药物反应上的差异可能与体内药物代谢酶的代谢速度差异有关^[26]。男性患者非吸烟亚组中发生冠心病事件的风险显著降低^[27]。此外,发病年龄较大可能与慢性疾病的累积或药物代谢能力的降低有关^[28]。提示在给予硝苯地平和美托洛尔治疗时,对于年龄较大的患者,需要加强对肝功能的监测。

L1正则化PS匹配可以最大限度地减少剩余混杂因素,降低因果效应估计中的偏倚^[16,21]。此外,该方法可以实现暴露组和对照组拟随机化,使两组均衡可比^[25],从而提高研究结果的可靠性。本研究使用的新使用者队列设计可以在一定程度上削弱永恒时间偏倚,能够更准确地估计平均因果效应^[29]。

本研究采用了单因素和多因素Cox回归模型的综合分析方法,确保了对潜在混杂因素的充分控制,增强了结论的可靠性和稳健性,体现了研究设计的严谨性。

根据Cox比例风险回归模型的结果显示,硝苯地平和美托洛尔在预防MACE方面具有相似疗效,但美托洛尔的总死亡率较高。Wysong等^[30]进行了一项RCT荟萃研究,证实BB的总死亡率高于CCB,BB和CCB之间的冠心病事件差异无统计学意义。在一项队列荟萃分析研究中,Law等^[31]发现,所有类别的降压药物除了可以降低血压,在减少冠心病事件和中风方面都有类似的效果。Rehnqvist等^[32]对290例患者进行美托洛尔或硝苯地平治疗6周,发现随访期间MACE差异无统计学意义。然而,Leitch等^[33]的研究结论与此不同,他们认为与使用BB的患者相比,使用CCB的患者主要冠状动脉事件的风险增加、更可能发生全因死亡。但此研究仅针对心肌梗死患者展开,与本研究的患者选择范围不同,从而结果有所差异。

本研究进一步证明了硝苯地平比美托洛尔更具

肝脏保护作用,且硝苯地平的 DILI 发生率低于美托洛尔。这可能与两者的代谢机制不同有关,硝苯地平主要通过 CYP3A4 酶进行肝脏首过代谢,然后经肾脏排出^[34],而美托洛尔则由 CYP2D6 酶参与肝代谢^[35]。硝苯地平由于其通过肾脏排泄的特点,可能在肝脏的代谢负担较小,从而减少了肝脏损伤的发生。相反,美托洛尔的代谢路径则更多依赖于肝脏,因此对肝功能较差的患者可能造成更大风险。既往文献中有部分病例报告和动物实验提示硝苯地平和美托洛尔可能导致肝损伤。例如,Sawaya 等^[36]报道了接受硝苯地平治疗的孕妇(用于抑制早产宫缩)出现血清肝酶升高的现象;Philips 等^[37]也报告了 1 例中年女性因急性心肌梗死而接受美托洛尔治疗,在用药约 8 周后发生严重的急性肝损伤;Yu 等^[38]研究表明,硝苯地平具有肝毒性,在儿科已被标记为 DILI 的潜在风险药物。但这些研究多为小规模个案分析或实验室研究,缺乏大规模队列研究的支持,无法全面评估药物的肝损伤风险。本研究基于真实世界数据的队列设计,克服了上述局限,提供了更为可靠的证据。结果表明,硝苯地平相比美托洛尔在 DILI 方面的发生率较低。这一发现不仅验证了已有病例报告的初步结论,还填补了以往队列研究中的空白,为临床的药物选择提供了更加坚实的安全性评价。

本研究的局限性:①由于数据库基于山东省的数据,缺乏全国范围的样本,研究结果可能存在地区差异,研究结果能否推广到全国需要进一步验证,为提高结果的外推性,可以在未来开展多中心、跨区域的合作研究;②尽管本研究通过 PS 匹配调整了多项协变量,但由于真实世界数据的特点,部分早期疾病暴露的历史信息难以完全掌握,因此无法确保在匹配后所有潜在的病因达到均衡。这可能会影响因果推断的准确性,因此未来需考虑收集更多关于早期疾病因素暴露的详细信息,并通过更为精细的模型进一步控制潜在的混杂因素。本研究基于电子健康记录,其数据质量和编码准确性可能影响变量和结局的识别,可能存在信息偏倚。

综上所述,本研究发现在真实世界中,硝苯地平相较美托洛尔有着更高的生存率和更少的 DILI。提示医生应该根据患者实际情况谨慎评估处方,对于有肝基础病的心脏病患者,硝苯地平可能是较美托洛尔更为合适的选择。然而,这并不意味着硝苯地平完全无肝脏毒性,临床中对于肝功能较弱的患者应需定期监测。

参考文献:

- [1] Woodruff RC, Tong X, Khan SS, et al. Trends in cardiovascular disease mortality rates and excess deaths, 2010-2022[J]. *Am J Prev Med*, 2024, 66(4): 582-589.
- [2] Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(29): 2315-2381.
- [3] Andrade RJ, Isabel Lucena M, Kaplowitz N, et al. Outcome of acute idiosyncratic drug-induced liver injury: long-term follow-up in a hepatotoxicity registry [J]. *Hepatology*, 2006, 44(6): 1581-1588.
- [4] 于乐成, 茅益民, 陈成伟. 药物性肝损伤诊治指南[J]. *实用肝脏病杂志*, 2017, 20(2): 257-274.
YU Lecheng, MAO Yimin, CHEN Chengwei. Guidelines for diagnosis and treatment of drug-induced liver injury [J]. *Journal of Practical Hepatology*, 2017, 20(2): 257-274.
- [5] Soumerai SB, McLaughlin TJ, Spiegelman D, et al. Adverse outcomes of underuse of beta-blockers in elderly survivors of acute myocardial infarction [J]. *JAMA*, 1997, 277(2): 115-121.
- [6] 黄榕翀, 郭宏洲. 《2019 欧洲心脏病学会慢性冠脉综合征的诊断和管理指南》解读[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2019, 27(10): 1-5.
HUANG Rongchong, GUO Hongzhou. Interpretation of 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes [J]. *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pulmonary and Vascular Disease*, 2019, 27(10): 1-5.
- [7] World Health Organization. Guideline for the pharmacological treatment of hypertension in adults [EB/OL]. (2021-08-24) [2025-06-04]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240033986>
- [8] Jones NR, McCormack T, Constanti M, et al. Diagnosis and management of hypertension in adults: nice guideline update 2019 [J]. *Br J Gen Pract*, 2020, 70(691): 90-91.
- [9] Revision JCFG. 2018 Chinese guidelines for prevention and treatment of hypertension – a report of the revision committee of Chinese guidelines for prevention and treatment of hypertension [J]. *J Geriatr Cardiol*, 2019, 16(3): 182-241.
- [10] Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC

- Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(34): 3227-3337.
- [11] Messerli FH, Williams B, Ritz E. Essential hypertension [J]. *Lancet*, 2007, 370(9587): 591-603.
- [12] Opie LH, Yusuf S, Kübler W. Current status of safety and efficacy of calcium channel blockers in cardiovascular diseases: a critical analysis based on 100 studies[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2000, 43(2): 171-196.
- [13] Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, et al. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland[J]. *Gastroenterology*, 2013, 144(7): 1419-1425.
- [14] Du YK, Zhang MT, Luo ZY, et al. Metoprolol adverse events and literature analyses: case/non-case analyses using the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2024: 1-8. doi:10.1080/14740338.2024.2446420
- [15] Yan YL, An WS, Mei SH, et al. Real-world research on beta-blocker usage trends in China and safety exploration based on the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)[J]. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2024, 25(1): 86. doi:10.1186/s40360-024-00815-w
- [16] Suchard MA, Schuemie MJ, Krumholz HM, et al. Comprehensive comparative effectiveness and safety of first-line antihypertensive drug classes: a systematic, multinational, large-scale analysis [J]. *Lancet*, 2019, 394(10211): 1816-1826.
- [17] Wang SV, Schneeweiss S, Initiative RD, et al. Emulation of randomized clinical trials with nonrandomized database analyses: results of 32 clinical trials[J]. *JAMA*, 2023, 329(16): 1376-1385.
- [18] Zhang SJ, Wang Q, Hu XF, et al. Interpretable machine learning model for digital lung cancer prescreening in Chinese populations with missing data [J]. *NPJ Digit Med*, 2024, 7(1): 327. doi:10.1038/s41746-024-01309-z
- [19] 张伯韬, 仇率杰, 孙爽爽, 等. 基于贝叶斯网络的缺血性脑卒中筛查模型构建[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2024, 62(11): 73-84.
ZHANG Botao, ZHANG Shuaijie, SUN Shuangshuang, et al. Development of the Bayesian network-based screening model for ischemic stroke [J]. *Journal of Shandong University (Health Sciences)*, 2024, 62(11): 73-84.
- [20] Casper M, Kramer MR, Quick H, et al. Changes in the geographic patterns of heart disease mortality in the United States: 1973 to 2010[J]. *Circulation*, 2016, 133(12): 1171-1180.
- [21] 司书成. 大数据背景下真实世界研究设计与分析策略 [D]. 济南: 山东大学, 2022.
- [22] Lin JX, Guo QH, Lu ZQ, et al. Cardiovascular outcomes of β -blocker-calcium channel blocker initial dual therapy vs. other initial dual therapies in Chinese patients with hypertension: a real-world retrospective study[J]. *J Clin Hypertens*, 2023, 25(5): 440-452.
- [23] Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, et al. Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: the DILIN prospective study[J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(7): 1340-1352.
- [24] Yuristo NSE, Lubis FZ, Fatur Rachman MA, et al. Effect of garlic (*alium sativum*) supplementation on short term interdialytic blood pressure variability, oxidative stress and inflammation marker in haemodialysis patients with resistant hypertension: a randomized cross-over trial[J]. *J Hypertens*, 2024, 42(Suppl 2): e1. doi:10.1097/01.hjh.0001026784.40666.7c
- [25] 黄丽红, 王永吉, 王素珍, 等. 倾向性评分方法及其规范化应用的统计学共识 CSCO 生物统计学专家委员会 RWS 方法学组 [J]. *中国卫生统计*, 2020, 37(6): 952-958.
- [26] Huang YB, Shan YT, Zhang WJ, et al. Deciphering genetic causes for sex differences in human health through drug metabolism and transporter genes [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 175. doi:10.1038/s41467-023-35808-6
- [27] Wikstrand J, Berglund G, Tuomilehto J. Beta-blockade in the primary prevention of coronary heart disease in hypertensive patients. Review of present evidence [J]. *Circulation*, 1991, 84(6 Suppl): 93-100.
- [28] McLachlan AJ, Pont LG. Drug metabolism in older people: a key consideration in achieving optimal outcomes with medicines [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2012, 67(2): 175-180.
- [29] Abrahami D, Hudson M, Suissa S. Statins and lower mortality in rheumatic diseases: an effect of immortal time bias?[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2021, 51(1): 211-218.
- [30] Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, et al. Beta-blockers for hypertension [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 1: CD002003. doi:10.1002/14651858.cd002003.pub5
- [31] Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies[J]. *BMJ*, 2009, 338: b1665. doi:10.1136/bmj.b1665
- [32] Rehnqvist N, Hjemdahl P, Billing E, et al. Effects of metoprolol vs. verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSYS) [J]. *Eur Heart J*, 1996, 17(1): 76-81.