

· 论著 · 一次研究 ·

基于FAERS数据库对儿童使用 β_1 受体阻滞剂不良事件信号挖掘与分析



常秋月^{1,2}, 尚圣兰³, 赵 燕³, 余梦辰³, 余爱荣²

1. 湖北科技学院药学院 (湖北咸宁 437100)
2. 中部战区总医院药剂科 (武汉 430070)
3. 中部战区总医院临床药学科 (武汉 430070)

【摘要】目的 基于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 数据库挖掘 18 岁以下儿童使用 4 种 β_1 受体阻滞剂 (美托洛尔、比索洛尔、阿替洛尔、艾司洛尔) 的不良事件 (ADE) 信号, 为临床安全使用该类药物提供参考。**方法** 检索 FAERS 数据库中 2004 年第一季度至 2025 年第一季度数据, 限定 18 岁以下儿童使用美托洛尔、比索洛尔、阿替洛尔、艾司洛尔所有 ADE 报告。采用报告比值比 (ROR) 法、英国药品和医疗保健产品管理局综合标准 (MHRA) 法、多项伽马-泊松分布缩减 (MGPS) 法和贝叶斯置信区间递进神经网络 (BCPNN) 法进行信号挖掘, 并根据《监管活动医学词典》27.1 版对 ADE 信号挖掘结果进行系统分类。**结果** 共收集到 4 种 β_1 受体阻滞剂 ADE 报告 976 份, 其中美托洛尔 515 份、比索洛尔 200 份、阿替洛尔 227 份、艾司洛尔 34 份。报告涉及的儿童患者中, 男性多于女性 (489 例 vs. 439 例), 年龄分布在 3 岁以下 (54.63%~64.71%) 患者最多。上报地区主要在德国和美国, 记录者均为非专业人员比专业人员稍多, 报告结局涉及先天畸形、死亡、住院等。共挖掘到 202 个信号, 涉及 21 个系统/器官分类, 集中在各类损伤、中毒及操作并发症, 各种先天性家族性遗传性疾病, 妊娠期、产褥期及围产期状况, 心脏器官疾病, 精神病类等。检出重点系统 (心脏器官疾病、精神病类) 的 ADE 信号 46 个: 美托洛尔 19 个、比索洛尔 11 个、阿替洛尔 15 个、艾司洛尔 1 个; 其中, 美托洛尔、比索洛尔、阿替洛尔分别存在 9 个、6 个、8 个说明书未记载的 ADE 信号。**结论** 儿童患者应用 4 种 β_1 受体阻滞剂时, 应重点关注心脏器官疾病、精神病类疾病等常见 ADE, 并警惕说明书未记载的 ADE, 如实施自杀行为 (比索洛尔、阿替洛尔)、自杀既遂 (美托洛尔、阿替洛尔) 等, 确保用药安全。

【关键词】 美托洛尔; 比索洛尔; 阿替洛尔; 艾司洛尔; 药品不良事件; 信号挖掘; 药物警戒

【中图分类号】 R969.3 **【文献标志码】** A

Signal mining and analysis of adverse events associated with the use of beta-1 blockers in children based on the FAERS database

CHANG Qiuyue^{1,2}, SHANG Shenglan³, ZHAO Yan³, YU Mengchen³, YU Airong²

1. School of Pharmacy, Hubei University of Science and Technology, Xianning 437100, Hubei Province, China

2. Department of Pharmacy, General Hospital of Central Theater Command, Wuhan 430070, China

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202508080

通信作者: 余爱荣, 主任药师, 硕士研究生导师, Email: yarfwy@163.com

<https://ywlbxb.whuzhmedj.com/>

3. Department of Clinical Pharmacy, General Hospital of Central Theater Command, Wuhan 430070, China
Corresponding author: YU Airong, Email: yarfwy@163.com

【Abstract】Objective Based on the mining of the Food and Drug Administration Adverse Events Reporting System (FAERS) database, to investigate adverse drug event (ADE) signals associated with the use of four β_1 -blockers (metoprolol, bisoprolol, atenolol, and esmolol) in children under 18 years of age, and to provide references for the clinical safety of drug use. **Methods** The FAERS database was searched from the first quarter of 2004 to the first quarter of 2025 to collect ADE reports of metoprolol, bisoprolol, atenolol, and esmolol use in children under 18 years old. Signal mining was conducted using the reporting odds ratio (ROR) method, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) method, the multi-item gamma-Poisson shrinker (MGPS) method, and the Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN) method. The ADE signal mining results were systematically classified according to *Medical Dictionary for Regularly Activities* 27.1. **Results** A total of 976 ADE reports involving 4 types of β_1 -blockers were collected, including 515 for metoprolol, 200 for bisoprolol, 227 for atenolol, and 34 for esmolol. Among the reported pediatric patients, males outnumbered females (489 cases vs. 439 cases), with the majority aged under 3 years (54.63%-64.71%). Reports were mainly submitted from Germany and the United States, slightly more were recorded by non-professionals than by professionals, and the reported outcomes included congenital malformations, death and hospitalization. A total of 202 signals were identified, involving 21 system organ classes (SOC), predominantly concentrated in various injuries, such as poisoning and procedural complications, congenital familial and genetic disorders, pregnancy, childbirth and puerperium conditions, cardiac disorders and psychiatric disorders. A total of 46 positive signals were detected in key systems (cardiac disorders, psychiatric disorders): 19 for metoprolol, 11 for bisoprolol, 15 for atenolol, and 1 for esmolol. Among them, metoprolol, bisoprolol, and atenolol had 9, 6, and 8 positive signals, respectively, that were not included in the drug instructions. **Conclusion** When applying the 4 types of β_1 -blockers in pediatric patients, particular attention should be paid to common ADEs such as cardiac organ diseases, psychiatric disorders, and vigilance should be maintained for ADEs not documented in the prescribing information, such as suicidal behavior (bisoprolol, atenolol) and completed suicide (metoprolol, atenolol), to ensure medication safety.

【Keywords】 Metoprolol; Bisoprolol; Atenolol; Esmolol; Adverse drug events; Signal mining; Pharmacovigilance

随着不良生活方式、超重及肥胖在儿童中越来越普遍, 2010年全国学生体质调研报告^[1]显示中小学生的血压患病率为14.5%, 到2019年, 基于单一时点血压测量的6~17岁学龄儿童患病率仍达13.0%^[2]。此外, 儿童可能出生即罹患有心力衰竭, 或在18岁以下的任何阶段发病^[3], 其发病率为0.87/10万~7.4/10万^[4], 西班牙一项大样本研究^[5]则显示该病患率为83.3/10万。 β 受体阻滞剂是心血管疾病常规治疗的重要组成部分, 包括美托洛尔、比索洛尔、阿替洛尔和艾司洛尔, 均属于选择性 β_1 受体阻滞剂^[6], 它们分别于1978年(美国)、1986年(德国)、1981年(美国)和1986年(美国)获批上市^[7-8]。该类药物

通过多种机制发挥作用, 广泛用于治疗心力衰竭、心律失常和高血压等^[9]。研究^[10]发现 β 受体阻滞剂对儿童患者预期疗效与患有充血性心力衰竭的成人相似, 但 β 受体阻滞剂的使用需严格遵循适应证。由于儿童器官功能尚未完全发育, 缺乏适宜的剂型以及临床试验难以开展等因素, 关于儿童用药特点的信息极为有限。因此加强儿童用药安全性监测, 降低药品不良事件(adverse drug event, ADE)风险显得尤为重要^[11]。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)不良事件报告系统(FDA Adverse Event Reporting System, FAERS)数据库是一个公开的自发报告系统, 能在一定程度上反

映真实世界中 ADE 发生情况^[12]。本研究基于 FAERS 数据库,并结合药物上市后相关的 ADE 文献案例,对 18 岁以下人群使用 4 种 β_1 受体阻滞剂的 ADE 信号进行数据挖掘与分析,旨在为儿童使用该类药物的安全性提供依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源

检索 FAERS 数据库,时间限定 2004 年第一季度至 2025 年第一季度,选择美国信息交换标准代码 (American standard code for information interchange, ASCII) 数据进行分析,导入 R 4.3.2 软件进行数据整理和统计。以药品通用名 “metoprolol、bisoprolol、atenolol、esmolol” 和商品名 “Lopressor、Toprol、Betaloc、Seloken” (美托洛尔)、“Concor” (比索洛尔)、“Tenormin” (阿替洛尔)、“Brevibloc” (艾司洛尔) 检索,限定年龄 <18 岁。

1.2 数据处理

根据 FDA 推荐的方法进行去重^[13],选取 DEMO 表中 FAERS 报告的唯一编号 (PRIMARYID)、案件的编号 (CASEID) 和 FDA 接受上报日期 (FDA_DTFDA) 字段,按照 CASEID、FDA_DT 以及 PRIMARYID 排序。分两步进行:①对具有相同 CASEID 的报告,保留 FDA_DT 值最大的;②对于 CASEID 和 FDA_DT 均相同的保留 PRIMARYID 值最大的数据。采用《监管活动医学词典》(Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) 27.1 版对 ADE 用语进行标准化处理,并按系统/器官分类 (system organ class, SOC) 对首选语 (preferred term, PT) 进行分类整理。

1.3 数据挖掘

采用报告比值比 (reporting odds ratio, ROR) 法、英国药品和医疗保健产品管理局 (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) 的综合标准法 (以下简称 “MHRA 法”)、多项伽马-泊松分布缩减 (multi-item gamma Poisson shrinker, MGPS) 法和贝叶斯置信区间递进神经网络 (Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN) 法^[14-17] 进行挖掘分析。其中, ROR 法信号判断标准:目标 ADE 的报告数 (a) ≥ 3 、ROR 及其 95% 置信区间 (confidence

interval, CI) 下限 ($ROR_{0.025}$) > 1 ; MHRA 法信号判断标准: $a \geq 3$ 、比例报告比值 (proportional reporting ratio, PRR) ≥ 2 且 $\chi^2 \geq 4$; BCPNN 法信号判断标准: $a \geq 3$ 、计算信息成分 (information component, IC) 的 95% CI 下限 ($IC_{0.025}$) > 0 , 并通过 BCPNN 判断信号强弱, $IC_{0.025}$ 值越大,信号越强; MGPS 法信号判断标准: $a \geq 3$ 、贝叶斯几何平均数 (empirical Bayesian geometric mean, EBGM) 的 95% CI 下限 ($EBGM_{0.05}$) > 2 ^[18-20]。纳入同时满足上述 4 种算法阈值要求的 ADE 信号,通过人工判别剔除干扰信号后,使用 R 4.3.2 软件进行统计分析,采用 Microsoft Excel 2019 软件进行结果汇总。

参考 4 种 β_1 受体阻滞剂说明书可知,较易发生的 ADE 包括心动过缓、睡眠障碍等,使用 MedDRA 对 ADE 进行 SOC 映射,将重点系统定义为与上述 ADE 相关的系统,分别为心脏器官疾病、精神病类。使用 R 4.3.2 软件 “circlize” 包等工具绘制环状热图进行展示,包括说明书未记载的 ADE 信号。

2 结果

2.1 ADE 报告的基本情况

共检索到 18 岁以下儿童使用 4 种 β_1 受体阻滞剂报告数 976 例,其中美托洛尔 515 例、比索洛尔 200 例、阿替洛尔 227 例、艾司洛尔 34 例。ADE 报告涉及患者中除缺失值外,男性多于女性 (489 例 vs. 439 例),年龄分布在 3 岁以下 (54.63%~64.71%) 患者最多。上报地区分布显示,美托洛尔与比索洛尔主要在德国 (45.05%、50.50%);阿替洛尔主要是英国、法国等其他国家 (68.72%),美国 (23.79%) 也有较高的构成比;而艾司洛尔则主要来自美国 (76.47%)。记录者均为非专业人员 (49.50%~55.88%) 比专业人员稍多 (41.85%~44.66%)。在已知患者结局的报告中,美托洛尔、比索洛尔和阿替洛尔与住院有关均占有较大比例 (16.89%~25.00%),先天畸形 (2.64%~21.17%) 和死亡也占相当比例 (1.00%~14.76%),艾司洛尔则是危及生命的构成比较高 (26.47%)。4 种 β_1 受体阻滞剂上报适应证的构成存在差异。在构成比大于 1% 的适应证中,美托洛尔和比索洛尔以未知 (24.86%、22.50%) 和高血压 (20.97%、19.50%) 为主,而阿替洛尔和艾司洛尔则以缺失 (19.38%、14.71%) 的构成

比最高。此外，阿替洛尔在高血压（16.74%）与婴儿血管瘤（11.45%）也有较高的构成比。共有 222 例病例记录了 ADE 发生时间，除艾司洛尔外，美托洛尔、比索洛尔、阿替洛尔在 181~360 d 发生 ADE 的构成比最高（19.61%、22.50%、

5.29%）。相关 ADE 发生时间的中位发病时间分别为 261、261、193、2 d，见表 1。4 种 β_1 受体阻滞剂 ADE 的上报趋势存在差异：美托洛尔与阿替洛尔报告例数较多；比索洛尔呈温和增长；艾司洛尔则始终处于低水平（图 1）。

表 1 4 种 β_1 受体阻滞剂 ADE 报告的基本信息 [n (%)]
Table 1. Baseline characteristics of 4 types of β_1 -blockers ADEs [n (%)]

项目	美托洛尔	比索洛尔	阿替洛尔	艾司洛尔
性别				
女性	220 (42.72)	97 (48.50)	114 (50.22)	8 (23.53)
男性	279 (54.17)	98 (49.00)	91 (40.09)	21 (61.76)
缺失	16 (3.11)	5 (2.50)	22 (9.69)	5 (14.71)
年龄 (岁)				
0~3	306 (59.42)	129 (64.50)	124 (54.63)	22 (64.71)
4~6	14 (2.71)	7 (3.50)	24 (10.57)	1 (2.94)
7~12	42 (8.16)	13 (6.50)	28 (12.33)	3 (8.82)
13~18	153 (29.71)	51 (25.50)	51 (22.47)	8 (23.53)
报告者				
专业人员	230 (44.66)	89 (44.50)	95 (41.85)	15 (44.12)
非专业人员	267 (51.84)	99 (49.50)	121 (53.30)	19 (55.88)
缺失	18 (3.50)	12 (6.00)	11 (4.85)	-
ADE 结局				
先天畸形	109 (21.17)	30 (15.00)	6 (2.64)	-
死亡	76 (14.76)	2 (1.00)	11 (4.85)	-
残疾	1 (0.19)	-	5 (2.20)	-
住院	87 (16.89)	50 (25.00)	50 (22.03)	2 (5.88)
危及生命	21 (4.08)	10 (5.00)	28 (12.33)	9 (26.47)
其他结果	163 (31.65)	93 (46.50)	78 (34.36)	20 (58.83)
缺失	58 (11.26)	15 (7.50)	49 (21.59)	3 (8.82)
报告国家				
德国	232 (45.05)	101 (50.50)	13 (5.73)	1 (2.94)
美国	109 (21.17)	2 (1.00)	54 (23.79)	26 (76.47)
其他	163 (31.65)	94 (47.00)	156 (68.72)	6 (17.65)
缺失	11 (2.13)	3 (1.50)	4 (1.76)	1 (2.94)
适应证				
未知	128 (24.86)	45 (22.50)	34 (14.98)	2 (5.88)
高血压	108 (20.97)	39 (19.50)	38 (16.74)	2 (5.88)
缺失	73 (14.17)	14 (7.00)	44 (19.38)	5 (14.71)
心动过速	22 (4.27)	12 (6.00)	7 (3.09)	3 (8.82)
心律失常	7 (1.36)	7 (3.50)	2 (0.88)	-
婴儿血管瘤	-	-	26 (11.45)	-
其他	177 (34.37)	83 (41.50)	76 (33.48)	22 (64.71)
发生时间 (d)				
0~30	4 (0.78)	7 (3.50)	11 (4.85)	4 (11.76)
31~180	18 (3.50)	6 (3.00)	6 (2.64)	-
181~360	101 (19.61)	45 (22.50)	12 (5.29)	-
>360	1 (0.19)	1 (0.50)	6 (2.64)	-
缺失	391 (75.92)	141 (70.50)	192 (84.58)	30 (88.24)

2.2 ADE 信号挖掘结果

2.2.1 ADE 的 SOC 分布

共挖掘到4种 β_1 受体阻滞剂ADE信号202个,累及21个SOC,其中美托洛尔、比索洛尔、阿替洛尔、艾司洛尔ADE信号数分别为95、53、49、5个。ADE信号累及相似的系统器官,主要集中在各类损伤、中毒及操作并发症,各种先天性家族性遗传性疾病,妊娠期、产褥期及围产期状况,心脏器官疾病,精神病类等方面。4种 β_1 受体阻滞剂ADE信号数分布见图2。

2.2.2 重点SOC信号分布

检出重点系统的ADE信号:美托洛尔19个、比索洛尔11个、阿替洛尔15个、艾司洛尔1个;其中,美托洛尔、比索洛尔、阿替洛尔分别存在9个、6个、8个说明书未记载的阳性信号。通过

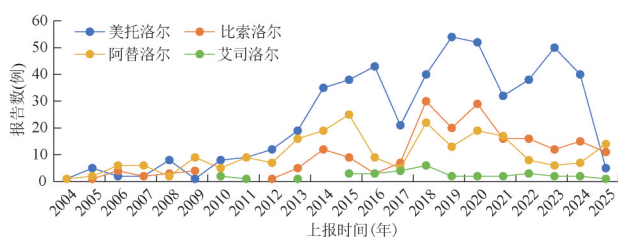


图1 2004—2025年4种 β_1 受体阻滞剂ADE报告例数
Figure 1. Number of ADE reports for four β_1 -blockers from 2004 to 2025

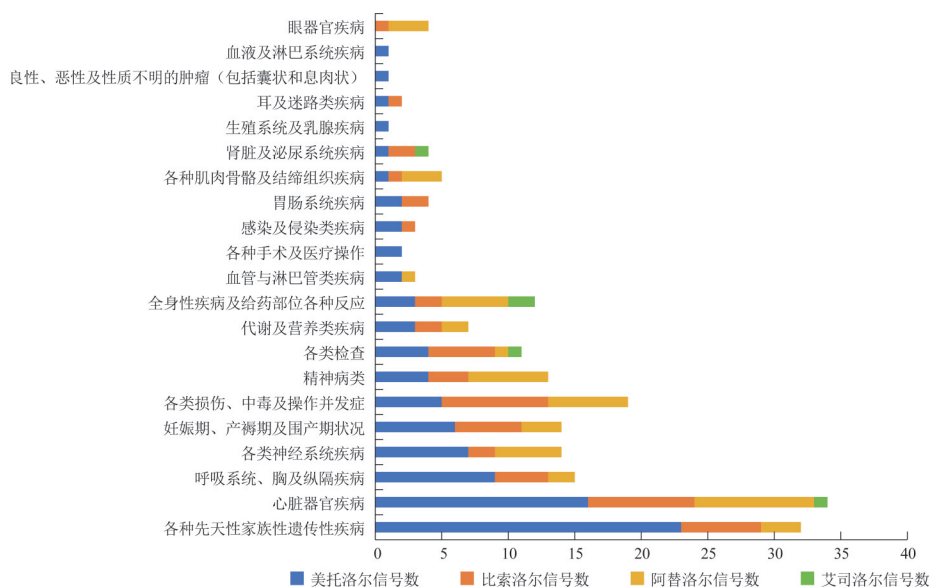


图2 4种 β_1 受体阻滞剂各SOC项下ADE信号分布

Figure 2. Distribution of adverse event signals under each SOC item for 4 types of β_1 -blockers

环状热图进行可视化分析,结果显示,在心脏器官疾病中,4种 β_1 受体阻滞剂同时检出了心动过缓的常见ADE,美托洛尔和阿替洛尔还检出了心脏停搏、心源性休克和一度房室传导阻滞的ADE信号,均被记载于药品说明书中。精神病类中较多的ADE信号均未被说明书记载,比如索洛尔和阿替洛尔检出实施自杀行为的ADE信号等,见图3。

2.3 报告数排名前5位及信号强度排名前3位的PT

排除无明显参考价值的ADE,将同时符合算法条件的阳性PT信号进行汇总,4种 β_1 受体阻滞剂报告数排名前5位及强度排名前3位的ADE信号见表2、表3。美托洛尔ADE报告数最多的是妊娠过程中胎儿暴露、小样儿、房间隔缺损等,其中信号强度最强的是直肠尿道瘘、生殖器阴唇粘连等。比索洛尔报告数最多的是妊娠过程中胎儿暴露、小样儿、胎儿生长受限等,信号强度高的则是以生殖泌尿系统症状、新生儿胃肠疾病等为主。阿替洛尔发现了张力减低、实施自杀行为等未被药品说明书记载的ADE,艾司洛尔ADE信号则是药物无效、心动过缓、心搏出量降低、治疗失败和急性肾损伤。

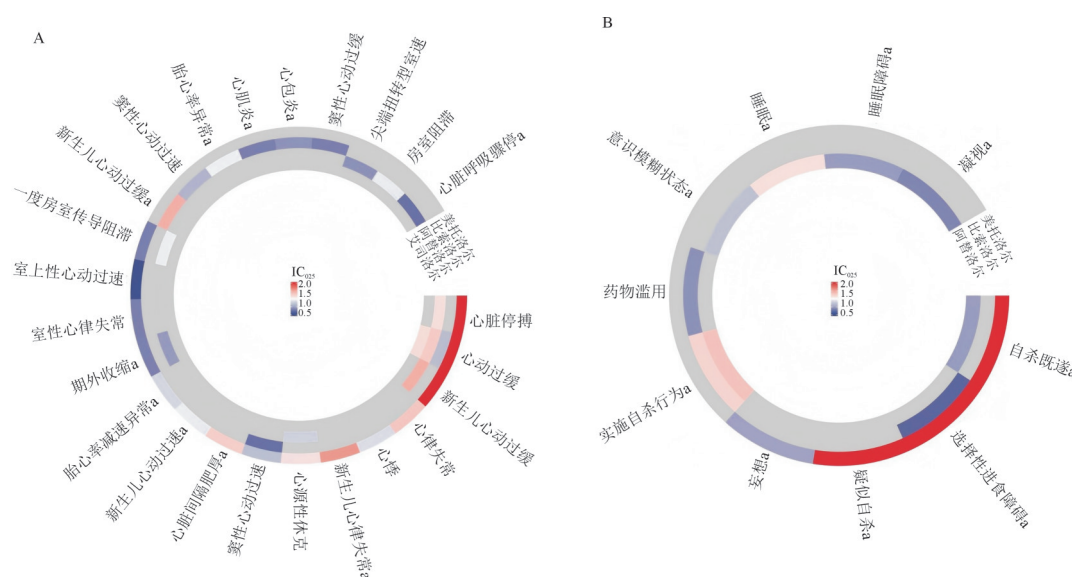


图 3 4 种 β_1 受体阻滞剂重点阳性信号的环状热图

Figure 3. Circular heatmap of key positive signals for 4 types of β_1 -blockers

注：^a药品说明书未记载的 ADE；A. 心脏器官疾病；B. 精神类。

表 2 4 种 β_1 受体阻滞剂 ADE 报告数排名前 5 位的 PT

Table 2. The top 5 PTs in the ADE reports ranked by the number of reports for 4 types of β_1 -blockers

药物	PT	报告数	ROR (ROR ₀₂₅)	MHRA (χ^2)	EBCM(EBCM ₀₅)	IC (IC ₀₂₅)
美托洛尔	妊娠过程中胎儿暴露	170	15.24 (13.01)	13.95 (2 033.67)	13.80 (11.78)	3.79 (3.45)
	小样儿 ^a	93	64.32 (51.97)	61.18 (5 250.50)	58.35 (47.14)	5.87 (4.87)
	房间隔缺损 ^a	57	26.55 (20.34)	25.77 (1 330.89)	25.26 (19.36)	4.66 (3.77)
	低血压	44	7.38 (5.46)	7.23 (235.41)	7.19 (5.33)	2.85 (2.22)
	各种制剂毒性	38	3.83 (2.78)	3.77 (77.59)	3.76 (2.73)	1.91 (1.34)
比索洛尔	妊娠过程中胎儿暴露	66	15.74 (12.21)	14.35 (821.69)	14.29 (11.09)	3.84 (3.20)
	小样儿 ^a	58	108.90 (82.93)	99.97 (5 520.99)	97.07 (73.92)	6.60 (4.81)
	胎儿生长受限	23	80.03 (52.57)	77.43 (1 696.31)	75.69 (49.72)	6.24 (3.60)
	新生儿低血糖	18	104.13 (64.76)	101.48 (1 738.00)	98.49 (61.25)	6.62 (3.32)
	有意用药过量	13	5.50 (3.17)	5.41 (46.87)	5.41 (3.12)	2.43 (1.26)
阿替洛尔	低血压	25	10.85 (7.27)	10.51 (215.11)	10.48 (7.03)	3.39 (2.36)
	各种制剂毒性	17	4.40 (2.72)	4.32 (43.61)	4.32 (2.67)	2.11 (1.18)
	张力减低 ^a	14	24.57 (14.45)	24.12 (308.19)	23.95 (14.08)	4.58 (2.49)
	实施自杀行为 ^a	12	6.40 (3.61)	6.31 (53.62)	6.30 (3.56)	2.65 (1.35)
	晕厥	11	12.09 (6.66)	11.92 (109.76)	11.88 (6.54)	3.57 (1.80)
艾司洛尔	药物无效	10	6.33 (3.28)	5.74 (39.91)	5.74 (2.97)	2.52 (1.07)
	心动过缓	5	37.66 (15.27)	35.62 (168.28)	35.57 (14.43)	5.15 (1.18)
	心搏出血降低 ^a	3	1 066.86 (330.13)	1 031.33 (2 969.33)	991.70 (306.87)	9.95 (0.49)
	治疗失败	3	31.14 (9.84)	30.13 (84.49)	30.10 (9.52)	4.91 (0.39)
	急性肾损伤 ^a	3	13.47 (4.26)	13.06 (33.47)	13.05 (4.13)	3.71 (0.22)

注：^a药品说明书未记载的 ADE。

3 讨论

3.1 ADE 报告基本特征分析

报告涉及儿童患者中，男性例数稍多于女性。这一分布趋势与既往研究^[21]相符，即男孩的高血压风险高于女孩。值得关注的是，报告最

集中的年龄段为 3 岁以下，可能是多种因素共同导致。儿童尤其是婴幼儿的脏器功能尚未发育完善，属于发生 ADE 的高危人群^[11]。全球数据显示，每年 5 岁以下儿童死亡中约三分之二与用药不当有关^[11]。此外，药物警戒体系的完善与知识普及（如意大利研究所示，通过培训可提高儿童

表3 4种 β_1 受体阻滞剂ADE信号强度排名前3位的PT
Table 3. The top 3 PTs ranked by ADE signal strength for 4 types of β_1 -blockers

药物	PT	报告数	ROR (ROR ₀₂₅)	MHRA (χ^2)	EBCM (EBCM ₀₅)	IC (IC ₀₂₅)
美托洛尔	直肠尿道瘘 ^a	3	465.73 (123.46)	464.98 (1 010.16)	338.44 (89.72)	8.40 (0.32)
	生殖器阴唇粘连 ^a	5	310.82 (116.53)	309.99 (1 231.98)	248.19 (93.05)	7.96 (1.25)
	鲜红斑痣 ^a	11	263.84 (137.46)	262.30 (2 363.44)	216.67 (112.88)	7.76 (2.60)
比索洛尔	生殖泌尿系统症状	3	1 661.81 (414.78)	1 654.70 (3 305.41)	1 103.47 (275.42)	10.11 (0.29)
	新生儿胃肠疾病	3	1 107.87 (299.29)	1 103.13 (2 477.56)	827.60 (223.58)	9.69 (0.34)
	重症肌无力危象 ^a	4	700.71 (237.77)	696.72 (2 295.61)	575.72 (195.36)	9.17 (0.89)
阿替洛尔	缺血性视神经病变 ^a	6	520.31 (218.93)	516.04 (2 653.94)	444.17 (186.89)	8.79 (1.61)
	构音困难 ^a	6	447.71 (189.97)	444.03 (2 327.51)	389.79 (165.39)	8.61 (1.62)
	先天性腹股沟疝 ^a	3	143.07 (44.90)	142.49 (403.44)	136.42 (42.81)	7.09 (0.48)
艾司洛尔	心搏出量降低 ^a	3	1 066.86 (330.13)	1 031.33 (2 969.33)	991.70 (306.87)	9.95 (0.49)
	心动过缓	5	37.66 (15.27)	35.62 (168.28)	35.57 (14.43)	5.15 (1.18)
	治疗失败	3	31.14 (9.84)	30.13 (84.49)	30.10 (9.52)	4.91 (0.39)

注：^a药品说明书未记载的ADE。

用药报告率)也可能推动了该年龄段报告率的上升^[22]。在适应证方面,高血压(美托洛尔、比索洛尔、阿替洛尔)的构成比较高,这与儿童不良生活方式、超重、肥胖等原因相关^[1],研究^[23]指出,高血压在亚洲城市青少年(10~19岁)中已成为重大公共卫生问题。一项Meta分析^[24]显示,全球6~19岁儿童高血压总体患病率为4.00%,而正常高值血压的比例为9.67%,凸显其普遍性。德国(美托洛尔、比索洛尔)和美国(阿替洛尔、艾司洛尔)为主要上报国家,可能与其成熟严格的药物监管与报告体系有关。除艾司洛尔外,已上报的ADE发生时间大多分布在用药后半年到一年内(181~360 d),提示在此治疗阶段,患者面临的相关ADE风险可能增高。在患者结局方面,除上报率较少的艾司洛尔以外,死亡的构成比均较高。造成上述差异的可能机制是多方面的,从药理学角度看, β_1 受体阻滞剂在过量或不当使用时,其心脏选择性会消失,引发严重的负性肌力和负性频率作用,导致危及生命的心动过缓、低血压和心源性休克^[25]。儿童群体对药物的代谢和反应具有特殊性,例如该人群对药物诱发的低血糖极为敏感,而低血糖是已知的、可能导致儿童死亡的严重ADE^[25]。这也强调了临床治疗阶段对儿童患者进行密切监测的重要性,并向家长或主要照护者清晰说明药物潜在风险,不能自行调整剂量或突然停药,治疗期间保持定期随访。

3.2 ADE累及SOC及说明书已记载ADE

本次挖掘到的4种 β_1 受体阻滞剂ADE信号共

累及21个SOC,ADE信号涉及各类损伤、中毒及操作并发症,各种先天性家族性遗传性疾病,妊娠期、产褥期及围产期状况,心脏器官疾病,精神病类等方面。在儿童用药方面,国内外说明书信息显示经验有限:阿替洛尔片剂口服说明书已载明儿童使用方法;琥珀酸美托洛尔胶囊口服说明书提示了6岁及以上儿童高血压患者服用方法;而比索洛尔使用经验有限;艾司洛尔则未有充分研究。在儿童高血压的药物选择上,国内外指南提供了基于不同考量的建议。国内指南^[2]强调优先参考药品说明书,并明确将普萘洛尔、阿替洛尔作为推荐选择。欧洲指南^[21]建议,可在成人中已具备心血管事件降低证据的5类药物(包括 β 受体阻滞剂等)纳入儿童高血压的治疗考量。而美国指南^[26]则基于对ADE的考虑,建议在适当情况下将 β 受体阻滞剂作为替代方案。尽管 β_1 受体阻滞剂在儿童人群中使用的研究文献较少,但确实有治疗各种心源性和非心血管适应证的潜力^[27]。

通过对国内外已发表案例的检索发现,关于这些药物的ADE记录相对较少,且儿童病例尤为缺乏。然而自药物上市以来,相关的成人ADE案例均有报道,如1988年报道1例89岁男子因使用艾司洛尔导致全身性癫痫发作^[28],1990年报道1例入伍青年在服用比索洛尔后导致窦性心动过缓^[29],而在2019年报道从1996—2016年有28例患者使用美托洛尔导致心动过缓等ADE^[30],1982年、1988年、1995年、2003年等期间均有报道成人使用阿替洛尔导致不同的ADE^[31-34]。值得注意

的是, 一项大规模回顾性研究^[35] 针对 2000 年 1 月—2020 年 2 月 20 岁以下的美国患者进行了分析, 该研究根据 β 受体阻滞剂的药效动力学靶点进行分类收集, 报告了误服 β 受体阻滞剂导致的 ADE 有 35 436 例。其中 6 岁以下儿童有 29 155 例 (82.27%), 包括心动过缓 1 403 例 (3.96%)、低血压 1 460 例 (4.12%)、低血糖 119 例 (0.33%)^[35]。此外, 其他文献也报告了儿童使用此类药物的严重个案, 如文献^[36] 报道了 1 例 16 岁儿童因沙丁胺醇中毒接受静脉注射艾司洛尔治疗后, 出现严重低血压、心动过速和室性心律失常的情况; 另有 1 例 3 岁男童误服阿替洛尔 62.5 mg 后, 3 h 内出现因过量服用导致中毒症状^[37]。而大量文献侧重于报道 β_1 受体阻滞剂的疗效, 例如既往有 Meta 分析^[38] 结果显示, 1 068 例患儿使用美托洛尔或比索洛尔治疗后, 会增加充血性心力衰竭患儿的心功能及改善心力衰竭发生率。研究^[39] 已证实, 美托洛尔的血浆浓度受到患者 *CYP2D6* 基因多态性的影响, 提示在临床实践中, 必须考虑基因决定的代谢差异影响美托洛尔治疗的有效性和安全性。所挖掘到的 SOC 层级下的 ADE 信号, 不仅与既往的个案报道和大规模流行病学数据相互印证, 也凸显了在儿童人群中审慎使用此类药物并加强监测的必要性。

3.3 ADE 涉及关注度较高的重点系统

3.3.1 涉及心脏器官疾病的 ADE

本研究结果显示, 心脏器官疾病相关的 ADE 是 β 受体阻滞剂最常见的, 包括心动过缓、传导阻滞、外周循环疾病加重等^[40]。其中最常见为心动过缓、心脏停搏 (阿替洛尔、美托洛尔) 等, 与文献^[25, 41] 和药品说明书描述相符。从作用机制来分析, β 受体阻滞剂通过抑制心肌收缩力以减缓心率、降低外周阻力、降低血压, 并通过阻滞交感神经以抑制去甲肾上腺素的释放^[42]。阿替洛尔和美托洛尔还可能引起心脏停搏, 美托洛尔说明书中已记载“当美托洛尔与钙离子拮抗剂合用时, 可能导致心动过缓、血压下降和心脏停搏”。在作用机制方面, 阿替洛尔可减少对心脏压力感受器的刺激, 阻滞循环中高水平的儿茶酚胺以发挥作用^[42], 罕见引起敏感患者的心脏传导阻滞。而 2012 年发布的《阻塞性睡眠呼吸暂停相关性高血压临床诊断和治疗的专家共识》^[43] 指

出, β 受体阻滞剂可使支气管收缩而增加呼吸道阻力致患者夜间缺氧严重, 进一步加重心动过缓甚至导致心脏停搏, 应引起重视。心动过缓居艾司洛尔 ADE 报告数的前 2 位, 其在药品说明书已被明确记载。心脏器官疾病 SOC 层级中还上报了说明书未记载的 ADE 信号: 期外收缩是美托洛尔和阿替洛尔共同的 ADE 信号; 美托洛尔说明书中未记载的 ADE 有胎心率减速异常、心脏间隔肥厚等; 阿替洛尔说明书中未记载的 ADE 有心脏呼吸骤停; 比索洛尔说明书未记载的 ADE 有胎心率异常、心肌炎、心包炎等。以上信号提示在临床监测中需加以关注潜在风险。

3.3.2 涉及精神病类的 ADE

本研究结果显示, 在精神病类 SOC 层级中, 比索洛尔与阿替洛尔均检测出与自杀行为相关的 ADE, 且该 ADE 未在药品说明书中记载。文献^[44] 报道, 1 例妇女在使用比索洛尔后选择溺水自杀。通过潜在病理生理通路分析, β_1 受体阻滞剂可能 (尤其是具有一定中枢渗透性的比索洛尔) 抑制了与动机、奖赏和情绪稳定相关的去甲肾上腺素能及 5-羟色胺能通路, 长期服用可能导致“快感缺失”、持续的情绪低落和冲动控制能力下降^[45]。 β 受体阻滞剂已知可能引起失眠、噩梦等 ADE。对于某些个体, 突如其来的、严重的睡眠障碍或令人恐惧的梦境体验, 可能直接引发急性焦虑、惊恐发作或现实感扭曲, 在极端情况下可能成为实施自杀行为的直接诱因或催化剂^[46-47]。在该层级中, 美托洛尔和阿替洛尔还可能致自杀既遂的 ADE, 均未被说明书记载。由于美托洛尔具有中等脂溶性, 易穿过血脑屏障并作用于神经系统, 因此其更易引起中枢神经系统的 ADE。研究^[48] 表明, 美托洛尔可能引发精神疾病, β 受体阻滞剂可能导致认知障碍和意识模糊等症状, 还有一项纳入 26 192 例成年人的大规模研究^[49] 显示, 服用美托洛尔、阿替洛尔等 β 受体阻滞剂会引起抑郁或自杀症状相关 ADE。在该层级中, 美托洛尔还可能致妄想, 阿替洛尔可致意识模糊状态、酣睡等未被说明书记载的 ADE, 提示在使用这类药物时应特别关注儿童患者的心理健康状况。

3.4 其他值得注意的 ADE

在妊娠期、产褥期及围产期状况项下, 美托

洛尔、比索洛尔与阿替洛尔均存在小样儿及胎儿生长受限的高强度 ADE。3 种药品说明书中已警示了胎儿生长迟缓的风险，但真实世界数据的出现具有重要意义：一方面证实了该已知 ADE 风险在临床实践中持续发生，并非理论推测；另一方面胎儿生长受限的 ADE 通常指向更明确的病理状态^[50]，可能提示该药物暴露与更严重的胎儿生长病理结局相关，为优化孕期用药警示提供了依据。尽管特定 β 受体阻滞剂被认为在妇女妊娠期相对安全，但其对胎儿出生后的具体影响尚未明确，且除宫内生长受限外，多数安全性结局仍缺乏充分证据支持^[51]。

本研究结果显示，艾司洛尔上报例数排名第 1 位的 ADE 是药物无效，艾司洛尔主要剂型为针剂，为超短效 β_1 受体阻滞剂^[52]，属于小分子药物，作用时间短（消除半衰期约 9 min）^[53]。其作用机制是降低心率，改善舒张期充盈时间并改善心输出量^[54]。急性肾损伤和心搏量降低是说明书未记载的 ADE。据文献^[55]报道，1 例患有甲状腺危象并导致心脏骤停的年轻男性，在静脉注射艾司洛尔后，出现心源性休克、循环衰竭及多器官功能衰竭。因此，在使用艾司洛尔治疗儿童患者时，建议加强用药期间的严密监测，以预防类似 ADE 的发生。

3.5 局限性

本研究具有一定的局限性：① FAERS 数据库虽然样本量大且覆盖广泛，但作为自发呈报系统，可能导致报告信息误报、漏报或不明确^[56]；② 该数据库的数据主要源自欧美地区，ADE 可能因种族差异而异；③ 关于不同的 β_1 受体阻滞剂对胎儿和新生儿健康的不良影响，与现有证据^[27]存在矛盾，需进一步研究其在儿童中的药代动力学。

综上，儿童患者临床应用 4 种 β_1 受体阻滞剂时，需防范心脏器官疾病、精神病类等疾病的发生，并警惕说明书未记载的 ADE，如实施自杀行为（比索洛尔、阿替洛尔）、自杀既遂（美托洛尔、阿替洛尔）等，确保用药安全。

利益冲突声明：作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 1 胡文娟, 齐建光. 2017 年美国儿科学会《儿童青少年高血压筛查和管理的临床实践指南》解读及对我国全科医师的指导建议[J]. 中国全科医学, 2019, 22(24): 2897-2906. [Hu WJ, Qi JG. Interpretation of the 2017 AAP Clinical Practice Guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescent and suggestions for general practitioners in China [J]. Chinese General Practice, 2019, 22(24): 2897-2906.] DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.339.
- 2 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国, 中国医疗保健国际交流促进会高血压病学分会, 等. 中国高血压防治指南(2024 年修订版)[J]. 中华高血压杂志(中英文), 2024, 32(7): 603-700. [Chinese Hypertension Prevention and Treatment Guideline Revision Committee, Hypertension Alliance (China), Chinese Medical Association International Exchange and Promotion Association for Hypertension Branch, et al. Chinese hypertension prevention and treatment guidelines (2024 revised edition) [J]. Chinese Journal of Hypertension (Chinese and English), 2024, 32(7): 603-700.] DOI: 10.16439/j.issn.1673-7245.2024.07.002.
- 3 Kantor PF, Loughheed J, Dancea A, et al. Presentation, diagnosis, and medical management of heart failure in children: Canadian Cardiovascular Society guidelines[J]. Can J Cardiol, 2013, 29(12): 1535-1552. DOI: 10.1016/j.cjca.2013.08.008.
- 4 雷诗意, 李晨阳, 刘玲娟, 等. 儿童心力衰竭诊断的研究进展[J]. 中国当代儿科杂志, 2025, 27(1): 127-132. [Lei SY, Li CY, Liu LJ, et al. Research progress on the diagnosis of pediatric heart failure[J]. Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2025, 27(1): 127-132.] DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2410105.
- 5 Shaddy RE, George AT, Jaeklin T, et al. Systematic literature review on the incidence and prevalence of heart failure in children and adolescents[J]. Pediatr Cardiol, 2018, 39(3): 415-436. DOI: 10.1007/s00246-017-1787-2.
- 6 崔素梅, 崔兆强. β 受体阻滞剂与高血压治疗[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2022, 27(4): 423-427. [Cui SM, Cui ZQ. Applications of β -blockers for hypertension[J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2022, 27(4): 423-427.] DOI: 10.12092/j.issn.1009-2501.2022.04.011.
- 7 皇甫丰田, 唐龙骞, 唐龙滨. 比索洛尔的药理作用及临床应用[J]. 山东医药工业, 2001, (1): 31-32. [HuangFu FT, Tang LQ, Tang LB. Pharmacological effects and clinical applications of bisoprolol[J]. Shandong Medical and Pharmaceutical Industry, 2001, (1): 31-32.] <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/sdyyc200101026>.
- 8 Muresan L, Cismaru G, Muresan C, et al. Beta-blockers for the treatment of arrhythmias: bisoprolol—a systematic review[J]. Ann Pharm Fr, 2022, 80(5): 617-634. DOI: 10.1016/j.pharma.2022.01.007.
- 9 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 -blockers in cardiovascular diseases[J]. Advances in Cardiovascular Diseases, 2024, 45(7): 632-635, 653.] DOI: 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.07.013.

- 10 Alabed S, Sabouni A, Al Dakhoul S, et al. Beta-blockers for congestive heart failure in children[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 7(7): CD007037. DOI: [10.1002/14651858.CD007037.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD007037.pub4).
- 11 岳志华. 基于自发呈报系统的儿童用药安全性监测研究[D]. 天津: 天津大学, 2014.
- 12 高鹏, 程峰. 基于 FAERS 数据库挖掘开展的药物安全性研究进展[J]. *中国医院药学杂志*, 2023, 43(3): 337-340. [Gao K, Cheng F. Research progress in drug safety study based on FAERS data-mining[J]. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*, 2023, 43(3): 337-340.] DOI: [10.13286/j.1001-5213.2023.03.18](https://doi.org/10.13286/j.1001-5213.2023.03.18).
- 13 Hu Y, Gong J, Zhang L, et al. Colitis following the use of immune checkpoint inhibitors: a real-world analysis of spontaneous reports submitted to the FDA adverse event reporting system[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 84: 106601. DOI: [10.1016/j.intimp.2020.106601](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106601).
- 14 Evans SJ, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2001, 10(6): 483-486. DOI: [10.1002/pds.677](https://doi.org/10.1002/pds.677).
- 15 Yin Y, Shu Y, Zhu J, et al. A real-world pharmacovigilance study of FDA adverse event reporting system (FAERS) events for osimertinib[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 19555. DOI: [10.1038/s41598-022-23834-1](https://doi.org/10.1038/s41598-022-23834-1).
- 16 Sakaeda T, Tamon A, Kadoyama K, et al. Data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system[J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10(7): 796-803. DOI: [10.7150/ijms.6048](https://doi.org/10.7150/ijms.6048).
- 17 关瑜, 李雷, 朱旭, 等. 基于自发呈报系统的联合用药不良反应信号检测方法研究进展[J]. *中国药物评价*, 2022, 39(6): 489-495. [Guan Y, Li L, Zhu X, et al. Research progress on detection method of adverse drug reaction signal detection method based on spontaneous reporting system[J]. *Chinese Journal of Drug Evaluation*, 2022, 39(6): 489-495.] DOI: [10.3969/j.issn.2095-3593.2022.06.009](https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-3593.2022.06.009).
- 18 胡扬晖, 邱子妍, 张炳松. 基于 FAERS 数据库的氨氯地平不良事件信号挖掘及药物警戒数智化平台构建[J]. *药物流行病学杂志*, 2025, 34(8): 846-854. [Hu YH, Qiu ZY, Zhang BS. Mining of adverse reaction signals of amlodipine based on the FAERS database and the construction of a digital and intelligent pharmacovigilance platform[J]. *Chinese Journal of Pharmacoeconomics*, 2025, 34(8): 846-854.] DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202504034](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.202504034).
- 19 赵琦瑶, 刘岩, 杨天绎, 等. 基于 FAERS 数据库的艾塞那肽不良事件信号挖掘与分析[J]. *药物流行病学杂志*, 2024, 33(12): 1355-1364. [Zhao QY, Liu Y, Yang TY, et al. Signals mining and analysis of adverse drug events of exenatide based on FAERS database[J]. *Chinese Journal of Pharmacoeconomics*, 2024, 33(12): 1355-1364.] DOI: [10.12173/j.issn.1005-0698.202407062](https://doi.org/10.12173/j.issn.1005-0698.202407062).
- 20 唐扬检, 刘湘豫, 蒋卫国. 基于 FAERS 数据库对选择性环氧化酶-2 抑制剂不良事件信号的挖掘和分析[J]. *临床合理用药*, 2024, 17(12): 161-166. [Tang YJ, Liu XY, Jiang WG. Mining and analysis of adverse event signals for selective cyclooxygenase-2 inhibitors based on the FAERS database[J]. *Clinical Rational Drug Use*, 2024, 17(12): 161-166.] DOI: [10.15887/j.cnki.13-1389/r.2024.12.045](https://doi.org/10.15887/j.cnki.13-1389/r.2024.12.045).
- 21 Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents[J]. *J Hypertens*, 2016, 34(10): 1887-1920. DOI: [10.1097/HJH.0000000000001039](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001039).
- 22 Leporini C, De Sarro C, Palleria C, et al. Pediatric drug safety surveillance: a 10-year analysis of adverse drug reaction reporting data in Calabria, Southern Italy[J]. *Drug Saf*, 2022, 45(11): 1381-1402. DOI: [10.1007/s40264-022-01232-w](https://doi.org/10.1007/s40264-022-01232-w).
- 23 Islam B, Ibrahim TI, Tingting W, et al. Current status of elevated blood pressure and hypertension among adolescents in Asia: a systematic review[J]. *J Glob Health*, 2025, 15: 04115. DOI: [10.71789/jogh.15.04115](https://doi.org/10.71789/jogh.15.04115).
- 24 Song P, Zhang Y, Yu J, et al. Global prevalence of hypertension in children: a systematic review and Meta-analysis[J]. *JAMA Pediatr*, 2019, 173(12): 1154-1163. DOI: [10.1001/jamapediatrics.2019.3310](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.3310).
- 25 Khalid MM, Galuska MA, Hamilton RJ. Beta-blocker toxicity [EB/OL]. (2023-07-28)[2025-12-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448097/>.
- 26 Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents[J]. *Pediatrics*, 2017, 140(3): e20171904. DOI: [10.1542/peds.2017-1904](https://doi.org/10.1542/peds.2017-1904).
- 27 Martinez A, Lakkimsetti M, Maharjan S, et al. Beta-blockers and their current role in maternal and neonatal health: a narrative review of the literature[J]. *Cureus*, 2023, 15(8): e44043. DOI: [10.7759/cureus.44043](https://doi.org/10.7759/cureus.44043).
- 28 赵俊, 董丽, 王洋, 等. 艾司洛尔不良反应/事件报告分析[J]. *中国药物警戒*, 2024, 21(8): 925-930. [Zhao J, Dong L, Wang Y, et al. Adverse reaction/event reports of esmolol[J]. *Chinese Pharmacovigilance*, 2024, 21(8): 925-930.] DOI: [10.19803/j.1672-8629.20240020](https://doi.org/10.19803/j.1672-8629.20240020).
- 29 Tracqui A, Kintz P, Mangin P, et al. Self-poisoning with the beta-blocker bisoprolol[J]. *Hum Exp Toxicol*, 1990, 9(4): 255-256. DOI: [10.1177/096032719000900409](https://doi.org/10.1177/096032719000900409).
- 30 刘志伟, 张波, 叶梦飞. 美托洛尔所致不良反应的文献分析[J]. *中国现代医生*, 2019, 57(5): 99-102. [Liu ZW, Zhang B, Ye MF. Literature analysis of adverse reactions induced by metoprolol[J]. *China Modern Doctor*, 2019, 57(5): 99-102.] DOI: [CNKI:SUN:ZDYS.0.2019-05-030](https://doi.org/CNKI:SUN:ZDYS.0.2019-05-030).
- 31 Gawkrödger DJ, Beveridge GW. Psoriasiform reaction to atenolol[J]. *Clin Exp Dermatol*, 1984, 9(1): 92-94. DOI: [10.1111/j.1365-2230.1984.tb00762.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.1984.tb00762.x).
- 32 Wakefield PE, Berger TG, James WD. Atenolol-induced pustular psoriasis[J]. *Arch Dermatol*, 1990, 126(7): 968-969. DOI: [10.1001/archderm.126.7.968](https://doi.org/10.1001/archderm.126.7.968).
- 33 Fragasso G, Ciboddo G, Pagnotta P, et al. Septal panniculitis induced by atenolol—a case report[J]. *Angiology*, 1998, 49(6): 499-502. DOI: [10.1177/000331979804900613](https://doi.org/10.1177/000331979804900613).
- 34 李冰清, 郭亮, 王洪林, 等. 阿替洛尔致药疹 1 例[J]. *解放军保*

- 健医学杂志, 2005, (3): 134. [Ling BQ, Guo L, Wang HI, et al. A case of drug eruption induced by atenolol[J]. Journal of Health Care and Medicine in Chinese PLA, 2005, (3): 134.] <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/jfjbjyzz200503025>.
- 35 Watson CJ, Monuteaux MC, Burns MM. Characterization of pediatric beta-adrenergic antagonist ingestions reported to the National Poison Data System from 2000 to 2020[J]. Acad Emerg Med, 2023, 30(11): 1129–1137. DOI: [10.1111/acem.14769](https://doi.org/10.1111/acem.14769).
- 36 Zkaya PY, Turanl EE, Ersayoglu R, et al. Esmolol treatment in a child with severe hypotension due to salbutamol intoxication: a case report[J]. Pediatric Intensive Care Med, 2022, 9(3): 184–186. DOI: [10.4274/cayd.galenos.2021.42103](https://doi.org/10.4274/cayd.galenos.2021.42103).
- 37 吴琼, 郭晓清, 蒲秀红, 等. 儿童误服阿替洛尔引起中毒[J]. 药物不良反应杂志, 2007, (4): 272. [Wu Q, Guo XQ, Pu XH, et al. Accidental poisoning of atenolol in a child[J]. Adverse Drug Reaction Journal, 2007, (4): 272.] <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/ywblfyzz200704011>.
- 38 王亚丹, 李辉, 刘金平, 等. β 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[J]. 中国药师, 2024, 27(2): 345–356. [Wang YD, Li H, Liu JP, et al. Effects of beta-blockers for congestive heart failure in pediatric patients: Meta-analysis [J]. China Pharmacist, 2024, 27(2): 345–356.] DOI: [10.12173/j.issn.1008-049X.202311231](https://doi.org/10.12173/j.issn.1008-049X.202311231).
- 39 Wojtczak A, Wojtczak M, Skretekowicz J. The relationship between plasma concentration of metoprolol and CYP2D6 genotype in patients with ischemic heart disease[J]. Pharmacol Rep, 2014, 66(3): 511–514. DOI: [10.1016/j.pharep.2013.12.010](https://doi.org/10.1016/j.pharep.2013.12.010).
- 40 张健, 张宇辉, 周蕾. 国家心力衰竭指南2023(精简版)[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(12): 1207–1238. [Zhang J, Zhang YH, Zhou L. National heart failure guideline 2023 (simplified version)[J]. Chinese Circulation Journal, 2023, 38(12): 1207–1238.] DOI: [10.3969/j.issn.1000-3614.2023.12.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-3614.2023.12.001).
- 41 闫森, 孙党辉, 李悦. β 受体阻滞剂治疗高血压存在的问题和展望[J]. 中华高血压杂志, 2014, 22(2): 101–103. [Yan S, Sun DH, Li Y. Problems and prospects of β -Blockers in the treatment of hypertension[J]. Chinese Journal of Hypertension, 2014, 22(2): 101–103.] DOI: [10.16439/j.cnki.1673-7245.2014.02.002](https://doi.org/10.16439/j.cnki.1673-7245.2014.02.002).
- 42 符梦瑜. β 受体阻滞剂在心衰患者中的应用进展[J]. 中国现代药物应用, 2024, 18(15): 167–169. [Fu MY. Progress in the use of β -blockers in patients with heart failure[J]. Chinese Journal of Modern Drug Application, 2024, 18(15): 167–169.] DOI: [10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2024.15.046](https://doi.org/10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2024.15.046).
- 43 中国医师协会高血压专业委员会, 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组. 阻塞性睡眠呼吸暂停相关性高血压临床诊断和治疗专家共识[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2013, 12(5): 435–441. DOI: [10.7507/1671-6205.20130105](https://doi.org/10.7507/1671-6205.20130105).
- 44 Carfora A, Petrella R, Ambrosio G, et al. Acute intoxication by bisoprolol and drowning: toxicological analysis in complex suicides[J]. Separations, 2023, 10(2): 68. DOI: [10.3390/separations10020068](https://doi.org/10.3390/separations10020068).
- 45 Koella WP. CNS-related (side-)effects of beta-blockers with special reference to mechanisms of action[J]. Eur J Clin Pharmacol, 1985, Suppl: 55–63. DOI: [10.1007/BF00543711](https://doi.org/10.1007/BF00543711).
- 46 Simmons Z, Baldwin SA, Jones J, et al. Connecting the dots between insomnia and suicidal ideation: the mediating roles of depression, emotion dysregulation and thwarted belonging[J]. Cambridge J, 2024, 1(0): e10. DOI: [10.1017/slp.2024.2](https://doi.org/10.1017/slp.2024.2).
- 47 Sheaves B, Rek S, Freeman D. Nightmares and psychiatric symptoms: a systematic review of longitudinal, experimental, and clinical trial studies[J]. Clin Psychol Rev, 2023, 100: 102241. DOI: [10.1016/j.cpr.2022.102241](https://doi.org/10.1016/j.cpr.2022.102241).
- 48 Goldner JA. Metoprolol-induced visual hallucinations: a case series[J]. J Med Case Rep, 2012, 6: 65. DOI: [10.1186/1752-1947-6-65](https://doi.org/10.1186/1752-1947-6-65).
- 49 Qato DM, Ozenberger K, Olsson M. Prevalence of prescription medications with depression as a potential adverse effect among adults in the United States[J]. JAMA, 2018, 319(22): 2289–2289. DOI: [10.1001/jama.2018.6741](https://doi.org/10.1001/jama.2018.6741).
- 50 Chew LC, Osuchukwu OO, Reed DJ, et al. Fetal growth restriction [EB/OL]. (2024-08-11)[2025-12-09]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562268/>.
- 51 Katsi V, Papakonstantinou IP, Papazachou O, et al. Beta-blockers in pregnancy: clinical update[J]. Curr Hypertens Rep, 2023, 25(2): 13–24. DOI: [10.1007/s11906-023-01234-8](https://doi.org/10.1007/s11906-023-01234-8).
- 52 Effoe A, Pfeifer C, Mazur JE. 749: Evaluation of esmolol use in medical ICU patients[J]. Critical Care Medicine, 2022, 51(1): 365–365. DOI: [10.1097/01.ccm.0000908728.17196.96](https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000908728.17196.96).
- 53 Rastogi A, Kulkarni SA, Agarwal S, et al. Topical esmolol hydrochloride as a novel treatment modality for diabetic foot ulcers: a phase 3 randomized clinical trial[J]. JAMA Network Open, 2023, 6(5): e2311509–e2311509. DOI: [10.1001/jamanetworkopen.2023.11509](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.11509).
- 54 Cocchi MN, Dargin J, Chase M, et al. Esmolol to treat the hemodynamic effects of septic shock: a randomized controlled trial[J]. Shock, 2022, 57(4): 508–517. DOI: [10.1097/SHK.0000000000001905](https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001905).
- 55 Lim SL, Wang K, Lui PL, et al. Crash landing of thyroid storm: a case report and review of the role of extra-corporeal systems[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 725559. DOI: [10.3389/fendo.2021.725559](https://doi.org/10.3389/fendo.2021.725559).
- 56 章萌, 聂晓璐, 刘佐相, 等. 中美两国2009~2020年不同人群ADR/AE报告分析及对中国药物警戒工作的启示[J]. 药物流行病学杂志, 2022, 31(12): 808–814. [Zhang M, Nie XL, Liu ZX, et al. Analysis of adverse drug reactions or adverse drug events of different populations in China and the United States from 2009 to 2020 and implications for pharmacovigilance in China[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2022, 31(12): 808–814.] DOI: [10.1960/J.cnki.issn1005-0698.2022.12.005](https://doi.org/10.1960/J.cnki.issn1005-0698.2022.12.005).

收稿日期: 2025年08月20日 修回日期: 2026年01月07日
 本文编辑: 杨燕 洗静怡