

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.12.048

β受体阻断药在心力衰竭合并房颤治疗中的再评价*

李京秀 查理 李阳 韦国千 闫述钧 鱼龙浩 董玉梅 李馨 金恩泽 李学奇[△]

(哈尔滨医科大学附属四院心血管内科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要:β肾上腺素受体阻断药被认定为心力衰竭治疗领域的里程碑,在心力衰竭指南中,β肾上腺素受体阻断药为IA类推荐。但针对慢性心力衰竭的经典、大型RCT临床试验中,房颤患者所占比率不高。新近对于心力衰竭合并房颤患者应用β肾上腺素受体阻断剂的死亡率和住院率进行Meta-分析示:β肾上腺素受体拮抗剂未见有更多临床获益(即死亡率和住院率减低水平无统计学意义)。本文就心力衰竭定义、心力衰竭时交感神经系统激活、作用于交感神经系统的β肾上腺素受体阻断药药理作用及分类、β肾上腺素受体阻断药在心力衰竭并发房颤治疗中应用地位、心力衰竭并发房颤患者应用β肾上腺素受体阻断药存在的争议及其原因分析进行简要综述。

关键词:β受体阻断药;心力衰竭;房颤

中图分类号:R541.6 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)12-2390-03

Revaluation of the Outcome of Beta-blockers in Patients with Heart Failure and Atrial Fibrillation*

LI Jing-xiu, CHA Li, LI Yang, WEI Guo-qian, YAN Shu-jun, YU Long-hao, DONG Yu-mei, LI Xin, JIN En-ze, LI Xue-qi[△]

(Department of Cardiology, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: Beta-blockers act as a cornerstone therapy for patients with heart failure (HF). The use of beta-blockers is a Class IA recommendation in current HF guidelines. However, enrollment of atrial fibrillation patients in the classic, large randomized control trials was limited. Recently, a meta-analysis of beta-blockers in heart failure and atrial fibrillation showed that the effect of beta-blocker did not predict a better outcome. Beta-blockade did not reduce mortality and was not associated with a reduction in hospitalization. In this review, we introduced the definition of heart failure, the activation of sympathetic nervous system in HF, the pharmacological profiles of beta-blockers, the first-line treatment of heart failure, and the reason for different effects of beta-blockers in heart failure patients with atrial fibrillation.

Key words: Beta-blocker; Heart failure; Atrial fibrillation

Chinese Library Classification(CLC): R541.6 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)12-2390-03

前言

心力衰竭时常伴随交感神经系统的激活,β-肾上腺素受体阻断药抑制了心力衰竭过程中持续激活的肾上腺素能信号转导所致的有害生物效应,奠定了β肾上腺素受体阻断药作为心力衰竭治疗领域的基石。在心力衰竭指南中,β肾上腺素受体阻断药作为IA类推荐。但针对慢性心力衰竭的经典、大型RCT(randomized control trial)临床试验中,房颤患者所占比率不高。基于此,本文就心力衰竭定义、心力衰竭时交感神经系统激活、作用于交感神经系统的β肾上腺素受体阻断药药理作用及分类、β肾上腺素受体阻断药在心力衰竭并发房颤治疗中应用地位、心力衰竭并发房颤患者应用β肾上腺素受体阻断药存在的争议及其原因分析进行简要评价。

1 心力衰竭定义与心力衰竭时交感神经系统激活

心力衰竭(heart failure HF)是各种心脏结构或功能性疾病导致心室充盈和(或)射血功能受损,心排血量不能满足机体组织代谢需要,以肺循环和(或)体循环淤血,器官、组织血液灌注不足为临床表现的一组综合征,主要表现为呼吸困难、体力活动耐力受限和体液潴留^[1]。当心脏排血量不足,心腔压力升高时,机体全面启动神经体液机制进行代偿,其中交感神经起重要作用:心力衰竭时,机体血中去甲肾上腺素(NE)水平升高,作用于心肌β1肾上腺素能受体,增强心肌收缩力并提高心率,从而提高心排血量^[2,3]。但同时周围血管收缩、心脏后负荷增加及心率加快,均使心肌耗氧量增加。NE还对心肌细胞有直接毒性作用,促使心肌细胞凋亡,参与心室重塑的病理过程。此外,交感神经兴奋还可使心肌应激性增强而有促心律失常作用。

2 β肾上腺素受体阻断药药理作用及分类

人体心脏的β肾上腺素能受体包括:β1、β2、β3,其中以

* 基金项目:国家重点基础发展规划项目(973项目)(2007CB512007)

作者简介:李京秀(1980-),女,博士,主治医师,心力衰竭的临床与基础医学研究,电话:0451-82576775, E-mail: sprite3344@163.com

△ 通讯作者:李学奇, E-mail: lixueqi@medmail.com.cn

(收稿日期:2014-12-05 接受日期:2014-12-30)

β_1 亚型为主。当 β 肾上腺素能激动剂与 β 受体相互作用时,一系列 G 蛋白介导的变化导致腺苷酸环化酶激活生成 cAMP, cAMP 通过蛋白激酶 A 刺激代谢和使钙离子通道蛋白磷酸化。结果使钙离子通道开放增加,钙离子经横管肌膜(SL)内向移动增多,导致钙促发钙释放,即肌浆网(SR)释放更多的钙离子。胞浆内钙离子增多,进而激活肌钙蛋白 C,肌钙蛋白 C 活性增强使峰值收缩力发展增快。此外,心脏也有 β_2 受体,其在左心室中约占总 β 受体的 20%, β_2 受体既与 G_s 相联,又与抑制 G 蛋白(G_i)相联。 β 肾上腺素受体阻断药(β -adrenoceptor blockers)能与去甲肾上腺素能神经递质或肾上腺素受体激动药竞争 β 受体,从而拮抗其 β 型拟肾上腺素作用。 β 肾上腺素受体阻断药可根据其选择性分为非选择性的(β_1 、 β_2 受体阻断药)和选择性的(β_1 受体阻断药)两类^[46]。慢性心力衰竭时临床较为常用的选择性 β 肾上腺素受体阻断剂包括:比索洛尔(Bisoprolol)、美托洛尔(Metoprolol)、奈比洛尔(Nebivolol);兼有 α 受体阻滞作用的:卡维地洛(Carvedilol)。随机对照的临床研究证实 β 肾上腺素能受体阻断剂对于慢性心力衰竭患者左心室功能改善、症状缓解和临床转归(总死亡率和再住院率减低)有获益,其获益基础是 β 受体阻断剂阻断了导致心功能恶化和重构的内源性机制,包括:降低心率干预心肌代谢、影响肌球蛋白重链亚型基因表达和肌质网钙依赖性三磷酸腺苷酶的表达、抑制雷诺停(ryanodine)受体磷酸化以及心肌细胞凋亡基因表达;此外,选择性的 β -肾上腺素受体拮抗剂能够上调 β_1 -肾上腺素受体的密度, β_1 -肾上腺素受体的上调会增加心脏对极量运动过程中高水平肾上腺素刺激作用的敏感性,以维持或提供运动耐力,进而抑制心肌重塑,改善心脏功能。

3 β 肾上腺素受体阻断药在心力衰竭并发房颤治疗中应用地位

长期以来 β 肾上腺素受体阻断药被认定为心力衰竭治疗领域的里程碑^[17]。经典的、针对慢性心力衰竭的大型 RCT (randomized control trial) 临床试验(CIBIS-II、MERIT-HF、COPERNICUS、SENIORS)分别应用比索洛尔、美托洛尔、卡维地洛、奈必洛尔,研究表明 β 肾上腺素受体阻断药可以降低心力衰竭患者的病死率和减低住院率^[8-13]。在心力衰竭指南中, β 肾上腺素受体阻断药为 IA 类推荐。

房颤是心力衰竭患者中最常见的心律失常,10%-30%的慢性心力衰竭患者可并发房颤,房颤使心功能进一步恶化,并与心力衰竭互为因果^[14-16]。心力衰竭合并房颤的患者,除寻找可纠正的诱因,积极治疗原发病外,需要加强房颤的治疗,2014 年中国心力衰竭指南推荐如下^[7]:慢性 HF-REF (heart failure with reduced left ventricular ejection fraction 左心室射血分数降低的心力衰竭)、无急性失代偿性、症状性心力衰竭患者合并持续性或永久性房颤:单药治疗,首选 β 肾上腺素能受体阻断药(I 类, A 级)。在心室率控制方面 AF-CHF 研究表明:心室率控制策略与节律控制策略预后相似。心力衰竭合并房颤的患者最佳心室率控制目标建议休息状态时低于 80 次/分,运动时低于 110 次/分。首选 β 受体阻断药物,因其能更好控制运动时心室率,也可改善左心室射血分数降低的心力衰竭 HF-REF (heart failure with reduced left ventricular ejection fraction) 的预

后。

4 心力衰竭并发房颤患者应用 β 肾上腺素受体阻断药存在的争议及其原因分析

在慢性心力衰竭患者中已经进行了六项大规模安慰剂对照临床试验:CIBIS-II、MERIT-HF、COPERNICUS、CAPRICORN、BEST、SENIORS。CIBIS-II 入选了 2539 例 NYHA 分级 III 至 IV 级、LVEF<35%的欧洲慢性心力衰竭患者,房颤患者共 521 名(占 21%),房颤患者中 257 人接受比索洛尔治疗;窦性心律患者共 2018 名,窦性心律患者中 1041 人接受比索洛尔治疗,研究结果显示:比索洛尔明显减低慢性心力衰竭窦性心律患者全因死亡率(RR=0.58, $P<0.001$)与住院率($P<0.05$);但比索洛尔对于慢性心力衰竭合并房颤组患者不减少全因死亡率与住院率($P>0.05$)。琥珀酸美托洛尔在充血性心力衰竭的随机干预试验(Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure, MERIT-HF),入选了 3688 例 NYHA 分级 II 至 IV 级、LVEF<40%的慢性心力衰竭患者,房颤患者共 556 名(占 14%),房颤患者中 274 人接受美托洛尔治疗;窦性心律患者共 3132 名,窦性心律患者中 1569 人接受美托洛尔治疗,研究结果显示:琥珀酸美托洛尔明显减低慢性心力衰竭窦性心律患者全因死亡率($P<0.05$)与住院率($P<0.05$);但琥珀酸美托洛尔对于慢性心力衰竭合并房颤组患者不减少全因死亡率与住院率($P>0.05$)。鉴于不同的 β -受体阻断剂之间存在很高的异质性,慢性心力衰竭患者使用不同的 β -受体阻断剂可能会有不同的临床效应。新近有学者的研究指出心力衰竭合并房颤的患者,应用 β 肾上腺素受体拮抗剂进一步控制心室率其临床预期结果并不理想^[18-20]。经典的、针对慢性心力衰竭的大型 RCT (randomized control trial) 临床试验(CIBIS-II、MERIT-HF、U.S. Carvedilol、SENIORS)中,房颤患者所占比例不高^[21-24]。基于此,学者 Rienstra 对于心力衰竭合并房颤患者应用 β 肾上腺素受体阻断剂的死亡率和住院率进行进一步 Meta-分析评估,结果显示^[25]: β 肾上腺素受体在心力衰竭合并房颤患者与心力衰竭窦性心律患者临床治疗效果有统计学差异,心力衰竭合并房颤患者应用 β 肾上腺素受体拮抗剂未见有更多临床获益(即死亡率和住院率减低水平无统计学意义)。新近发表在 Lancet 相关于 β 受体阻断剂应用于心力衰竭合并房颤的 Meta-分析同样证实:与合并窦性心律的患者相比较, β 受体阻断剂并没有减低心力衰竭合并房颤患者的全因死亡率^[26]。分析心力衰竭中房颤患者与窦性心律患者在接受 β 肾上腺素受体临床治疗效果不同原因主要有以下三点^[27-30]:(1) β 肾上腺素受体阻断剂作用位点不同:心力衰竭合并窦性心律患者,应用 β 肾上腺素受体阻断剂作用位点是窦房结,而心力衰竭合并房颤患者,应用 β 受体阻断剂其作用位点是房室结。(2)META 分析中各组入选 RCT 临床试验研究心率为静息时心率,而在适当体力活动后应用 β 肾上腺素受体对于心力衰竭合并房颤患者与心力衰竭窦性心律患者心率减低程度不同。对于心力衰竭合并房颤患者其静息状态及适度体力活动后对于理想心率界定不同于心力衰竭窦性心律患者。学者 Gelder 研究指出^[31],严格控制房颤患者心室率并不能得到更好的临床获益。(3)心力衰竭合并房颤患者,因为心房没有规律收缩活动且心室率不规则,因此

若获得与心力衰竭窦性心律患者同等程度的心输出量,机体对于心率需求必然高于窦性心律下心率数值。心力衰竭合并房颤患者,心室率不规则,低心率常与心输出量减低密切相关,导致预后不良。本中心对于心力衰竭合并房颤近十例患者应用 β 受体拮抗剂(美托洛尔缓释片/比索洛尔)临床观察发现:在给予 β 受体拮抗剂的早期可能会导致短暂的心功能减低,分析原因与心力衰竭过程中心脏被强化的肾上腺素能支持作用的消失以及由此产生的负性肌力作用,但通过调整 β -受体拮抗剂剂量后心功能可有所恢复并有一定程度提高,通过复查心脏超声及BNP指标测定,提示心功能分级在短期有一定程度改善,但目前为止随访时间较短, β 受体阻断剂对于心力衰竭合并房颤患者全因死亡率及住院率的评估有待进一步完善。 β -受体阻断剂阻断的一级靶点是 β_1 受体, β -肾上腺素受体基因多态性对于慢性心力衰竭的患者会产生不同的临床效应。目前对于 β_1 -受体389位精氨酸/甘氨酸多态性研究的报道较多,但其结论不尽相同,有待进一步研究。

综上所述, β 肾上腺素受体阻断药被认定为心力衰竭治疗领域的里程碑,当前在心力衰竭指南中, β 肾上腺素受体阻断药为IA类推荐。10%-30%的慢性心力衰竭患者可并发房颤,房颤使心功能进一步恶化,并与心力衰竭互为因果。针对慢性心力衰竭的大型RCT临床试验中,房颤患者所占比率不高。新近对于心力衰竭合并房颤患者应用 β 肾上腺素受体阻断剂的死亡率和住院率进行Meta-分析示: β 肾上腺素受体拮抗剂未见有更多临床获益(即死亡率和住院率减低水平无统计学意义)。随着我国人口老龄化进程,心力衰竭合并房颤患者的逐年增加,针对 β 肾上腺素受体阻断剂药理学特点,如何选择 β 肾上腺素受体拮抗剂及基于 β -肾上腺素能受体遗传变异的药物基因靶向治疗对于国人疾病的个体化治疗是一个需要进一步深入研究的课题。

参考文献(References)

- [1] McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 [J]. Eur Heart J, 2012, 33(14): 1787-1847
- [2] Floras JS. Sympathetic nervous system activation in human heart failure: clinical implications of an updated model [J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54(5): 375-385
- [3] Petersson M, Friberg P, Eisenhofer G, et al. Long-term outcome in relation to renal sympathetic activity in patients with chronic heart failure [J]. Eur Heart J, 2005, 26(9): 906-913
- [4] DiNicolantonio JJ, Lavie CJ, Fares H, et al. Meta-analysis of carvedilol versus beta 1 selective beta-blockers (atenolol, bisoprolol, metoprolol, and nebivolol) [J]. Am J Cardiol, 2013, 111(5): 765-769
- [5] Bouzamondo A, Hulot JS, Sanchez P, et al. Beta-blocker treatment in heart failure [J]. Fundam Clin Pharmacol, 2001, 15(2): 95-109
- [6] Kubon C, Mistry NB, Grundvold I, et al. The role of beta-blockers in the treatment of chronic heart failure [J]. Trends Pharmacol Sci, 2011, 32(4): 206-212
- [7] Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 [J]. Eur J Heart Fail, 2008, 10(10): 933-989
- [8] Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group [J]. N Engl J Med, 1996, 334(21): 1349-1355
- [9] Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure [J]. N Engl J Med, 2001, 344(22): 1651-1658
- [10] Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study [J]. Circulation, 2002, 106(17): 2194-2199
- [11] MERIT-HF Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) [J]. Lancet, 1999, 353(9169): 2001-2007
- [12] Castagno D, Jhund PS, McMurray JJ, et al. Improved survival with bisoprolol in patients with heart failure and renal impairment: an analysis of the cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II) trial [J]. Eur J Heart Fail, 2010, 12(6): 607-616
- [13] Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS) [J]. Eur Heart J, 2005, 26(3): 215-225
- [14] Neuberger HR, Mewis C, van Veldhuisen DJ, et al. Management of atrial fibrillation in patients with heart failure [J]. Eur Heart J, 2007, 28(21): 2568-2577
- [15] Khan MA, Ahmed F, Neyses L, et al. Atrial fibrillation in heart failure: The sword of Damocles revisited [J]. World J Cardiol, 2013, 5(7): 215-227
- [16] Aleong RG, Sauer WH, Davis G, et al. New-onset atrial fibrillation predicts heart failure progression [J]. Am J Med, 2014, 127(10): 963-971
- [17] 中华医学会心血管病学分会.中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014 [J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(2): 98-122
Chinese society of cardiology. China guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure 2014 [J]. Chinese journal of cardiovascular disease, 2014, 42(2): 98-122
- [18] Roy D, Talajic M, Dubuc M, et al. Atrial fibrillation and congestive heart failure [J]. Curr Opin Cardiol, 2009, 24(1): 29-34
- [19] Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure [J]. N Engl J Med, 2008, 358(25): 2667-277
- [20] Nieuwlaet R, Eurlings LW, Cleland JG, et al. Atrial fibrillation and heart failure in cardiology practice: reciprocal impact and combined management from the perspective of atrial fibrillation: results of the Euro Heart Survey on atrial fibrillation [J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 53(18): 1690-1698
- [21] Joglar JA, Acosta AP, Shusterman NH, et al. Effect of carvedilol on survival and hemodynamics in patients with atrial fibrillation and left ventricular dysfunction: retrospective analysis of the US Carvedilol Heart Failure Trials Program [J]. Am Heart J, 2001, 142(3): 498-501
- [22] Lechat P, Hulot JS, Escolano S, et al. Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial [J]. Circulation, 2001, 103(10): 1428-1433 (下转第 2400 页)

- sequestration of Fas by the HGF receptor Met [J]. *Mol Cell*, 2002, 9 (2): 411-421
- [12] Wang S, Maeng H, Young DP, et al. K1 protein of human herpesvirus 8 suppresses lymphoma cell Fas-mediated apoptosis [J]. *Blood*, 2007, 109(5): 2174-2182
- [13] Berkova Z, Tao RH, Samaniego F. Milatuzumaba promising new immunotherapeutic agent [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2009, 19 (1): 141-149
- [14] Tao RH, Berkova Z, Wise JF, et al. PMLRAR α binds to Fas and suppresses Fas-mediated apoptosis through recruiting c-FLIP in vivo [J]. *Blood*, 2011, 118(11): 3107-3118
- [15] Sunter NJ, Scott K, Hills R, et al. A functional variant in the core promoter of the CD95 cell death receptor gene predicts prognosis in acute promyelocytic leukemia[J]. *Blood*, 2012, 119(1): 196-205
- [16] Baldus CD, Tanner SM, Ruppert AS, et al. BAALC expression predicts clinical outcome of de novo acute myeloid leukemia patients with normal cytogenetics: a Cancer and Leukemia Group B Study[J]. *Blood*, 2003, 102(September(5)): 1613-1618
- [17] Baldus CD, Martus P, Burmeister T, et al. Low ERG and BAALC expression identifies a new subgroup of adult acute T-lymphoblastic leukemia with a highly favorable outcome[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25: 3739-3745
- [18] Langer C, Radmacher MD, Ruppert AS, et al. High BAALC expression associates with other molecular prognostic markers, poor outcome, and a distinct gene-expression signature in cytogenetically normal patients younger than 60 years with acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B (CALGB) study[J]. *Blood*, 2008, 111: 5371-5379
- [19] Kuhn A, Gokbuget N, Stroux A, et al. High BAALC expression predicts chemoresistance in adult B-precursor acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2010, 115: 3737-3744
- [20] Nolte F, Hecht A, Reinwald M, et al. In acute promyelocytic leukemia (APL) low BAALC gene expression identifies a patient group with favorable overall survival and improved relapse free survival[J]. *Leuk Res*, 2013, 37(4): 378-382
- [21] Kuhn A, Gokbuget N, Stroux A, et al. High BAALC expression predicts chemoresistance in adult B-precursor acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2010, 115: 3737-3744
- [22] Hecht A, Nowak D, Nowak V. High expression of the Ets-related gene (ERG) is an independent prognostic marker for relapse-free survival in patients with acute promyelocytic leukemia [J]. *Ann Hematol*, 2013, 92(4): 443-449

(上接第 2392 页)

- [23] van Veldhuisen DJ, Aass H, El Allaf D, et al. Presence and development of atrial fibrillation in chronic heart failure. Experiences from the MERIT-HF Study[J]. *Eur J Heart Fail*, 2006, 8(5): 539-546
- [24] Mulder BA, van Veldhuisen DJ, Crijns HJ, et al. Effect of nebivolol on outcome in elderly patients with heart failure and atrial fibrillation: insights from SENIORS[J]. *Eur J Heart Fail*, 2012, 14(10): 1171-1178
- [25] Rienstra M, Damman K, Mulder BA, et al. Beta-blockers and outcome in heart failure and atrial fibrillation: a meta-analysis [J]. *JACC Heart Fail*, 2013, 1(1): 21-28
- [26] Kotecha D, Holmes J, Krum H, et al. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis[J]. *Lancet*, 2014, S0140-6736(14): 61373-61378
- [27] European Heart Rhythm Association. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2010, (19): 2369-2429
- [28] Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(21): 2719-2747
- [29] Bristow MR, Aleong RG. Treatment of the heart failure patient with atrial fibrillation: a major unmet need [J]. *JACC Heart Fail*, 2013, 1 (1): 29-30
- [30] Cullington D, Goode KM, Zhang J, et al. Is heart rate important for patients with heart failure in atrial fibrillation [J]. *JACC Heart Fail*, 2014, 2(3): 213-220
- [31] Van Gelder IC, Groenveld HF, Crijns HJ, et al. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(15): 1363-1373