

# 伊伐布雷定临床应用中国专家共识

中国医师协会心力衰竭专业委员会 国家心血管病专家委员会心力衰竭专业委员会  
中华心力衰竭和心肌病杂志编辑委员

共同通信作者:

张宇辉, Email: yuhuizhangjoy@163.com; 王江, Email: 1530579054@qq.com;

季晓平, Email: jxp64@163.com; 窦克非, Email: fwdoukefei@126.com

**【摘要】** 心率增快是心血管疾病的独立危险因素,贯穿心力衰竭(心衰)发生发展始终,已成为心血管病和心衰治疗的重要靶点。伊伐布雷定是首个选择性、特异性窦房结 I<sub>f</sub>通道阻滞剂,减慢心率的同时不影响心肌收缩力和心脏传导。既往研究已经证实,其通过减慢心率可以改善心衰患者的症状和预后。为指导我国临床医师规范应用伊伐布雷定,本委员会组织国内专家制定本共识,从伊伐布雷定在心衰管理中的应用(包括慢性心衰长期管理、心衰易损期管理和儿童扩张型心肌病心衰应用等)、其他心血管疾病领域中的应用(包括冠心病心绞痛、不恰当的窦性心动过速、体位直立性心动过速、局灶性房性心动过速及冠脉 CT 检查前的心率控制等)及注意事项等几个方面介绍伊伐布雷定的临床应用。

**【关键词】** 心力衰竭; 心率; 伊伐布雷定; 易损期

DOI:10.3760/cma.j.cn101460-20200529-00055

## Chinese expert consensus on the clinical application of ivabradine

Chinese Heart Failure Association of Chinese Medical Doctor Association, National Expert Committee on Cardiovascular Diseases and Professional Committee on Heart Failure, Editorial Board of Chinese Journal of Heart Failure and Cardiomyopathy

Co-corresponding authors:

Zhang Yuhui, Email: yuhuizhangjoy@163.com; Wang Jiang, Email: 1530579054@qq.com;

Ji Xiaoping, Email: jxp64@163.com; Dou Kefei, Email: fwdoukefei@126.com

**【Abstract】** Heart rate (HR) increase is an independent risk factor for cardiovascular disease and may play an important role on the progress of heart failure (HF), thus, HR has become a potential target for the treatment of cardiovascular disease and HF. As the first selective, specific sinus atrial node I<sub>f</sub> channel blocker, ivabradine can slow HR without affecting myocardial contractility and cardiac conduction. Previous studies have shown that it can improve symptoms and prognosis in HF patients by slowing HR. In order to guide Chinese clinicians to standardize the application of ivabradine, the committee has organized domestic experts to formulate this consensus. This paper will introduce the clinical application of ivabradine in the management of HF (including long-term management of chronic HF, management in the vulnerable phase of HF, management of HF due to dilated cardiomyopathy in children, etc.), other cardiovascular diseases (including angina pectoris, inappropriate sinus tachycardia, orthostatic tachycardia, focal atrial tachycardia and HR control before coronary CT examination, etc.) and some matters needed to be pay attention to.

**【Key words】** Heart failure; Heart rate; Ivabradine; Vulnerable phase

DOI: 10.3760/cma.j.cn101460-20200529-00055

据《中国心血管病报告 2018》数据显示,心血管疾病是我国居民的首要死因<sup>[1]</sup>。心血管疾病是一个连续发展的过程,心力衰竭(心衰)是各种心脏疾病的严重表现或晚期阶段,死亡率和再住院率居高不下<sup>[2]</sup>。心率增快是心血管疾病的独立危险因

子,贯穿心衰发生发展始终,已成为心血管病和心衰治疗的重要靶点<sup>[3]</sup>。《2018 年中国心衰指南》将静息心率降至 60 次/分左右作为慢性稳定性心衰患者心率管理的目标,主要应用药物为 β 受体阻滞剂和伊伐布雷定<sup>[2]</sup>。

伊伐布雷定是首个选择性、特异性窦房结 I<sub>r</sub> 通道阻滞剂, 减慢心率的同时不影响心肌收缩力和心脏传导。伊伐布雷定于 2015 年在我国获批上市用于治疗慢性心衰, 通过减慢心率改善心衰患者的症状和预后。鉴于我国临床医生对伊伐布雷定应用经验有限, 特制订此共识以指导和规范其临床应用。

#### 一、伊伐布雷定在心力衰竭管理中的应用

过去三十年射血分数减低心衰 (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) 患者药物治疗的基本理念是阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin angiotensin aldosterone system, RAAS) 和交感神经系统, 治疗方案以血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)/血管紧张素 II 受体阻滞剂 (angiotensin II receptor blocker, ARB)、β 受体阻滞剂和醛固酮受体拮抗剂为主<sup>[4]</sup>。β 受体阻滞剂改善心衰预后相当程度上得益于减慢心率的作用, 然而, 由于其在减慢心率的同时还存在抑制心肌收缩力和降低血压等不良影响, 一定程度上限制了该药的应用及其剂量上调。我国数据显示, 心衰患者出院后 β 受体阻滞剂使用率不足半数 (46.2%)<sup>[5]</sup>, 仅 13.4% 的患者达到 ≥50% 的目标剂量, 仅 1.1% 达到目标剂量<sup>[6]</sup>。这就导致心衰患者不仅实际心率达不到指南推荐的目标心率, 并且预后也得不到改善。China-HF 研究<sup>[7]</sup>显示我国心衰患者平均心率为 84 次/分, 远高于指南推荐使用 β 受体阻滞剂后 55~60 次/分的目标心率。另有研究显示, 心衰患者中 32.8% 一年内因心衰住院<sup>[8]</sup>, 心衰患者住院期间、1 年和 2 年的死亡率高达 4.1%、7.8% 和 20.6%<sup>[11]</sup>。

心衰患者出院后 2~3 个月内死亡率和再住院率高达 15% 和 30%, 因此, 将出院后早期心血管事件高发时期称为心衰的易损期<sup>[9]</sup>。易损期患者临床特点是心功能差和心率偏快两者并存<sup>[9]</sup>。早期控制心率不但可以在常规药物基础上改善症状和预后, 也是目前简单易行的干预手段。加拿大一项研究纳入 9 097 例出院心衰患者, 校正性别、入院心率、左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF)、纽约心脏协会 (New York Heart Association, NYHA) 心功能分级、心衰病因、既往心肌梗死以及出院时的药物治疗等变量后, 结果显示出院时心率控制在 61~70 次/分的死亡风险最小<sup>[10]</sup>。由于易损期患者心功能低下, β 受体阻滞剂过快加量有诱发和加重心衰的风险, 其剂量递增需

要较长的时间, 较小剂量又不足以有效控制心率。伊伐布雷定无负性肌力作用, 减慢心率同时不影响心输出量和血压, 不会产生不良的血流动力学影响, 可以弥补 β 受体阻滞剂的不足<sup>[9]</sup>。

#### 1. 伊伐布雷定在慢性心力衰竭长期管理中的循证证据 (表 1)

伊伐布雷定减慢心率、改善心衰患者长期预后的作用已被临床研究证实。SHIFT 研究<sup>[11]</sup>入选了 6 558 例窦性心律且静息心率 ≥70 次/分、LVEF ≤35%、NYHA 心功能 II~IV 级的慢性心衰患者, 在 β 受体阻滞剂等标准治疗基础上随机予伊伐布雷定或安慰剂治疗, 中位随访 22.9 个月后, 心率平均降低 8.1 次/分, 主要终点事件 (心血管死亡和心衰恶化入院) 风险显著降低达 18%。SHIFT 研究亚组分析发现, 对基线心率 ≥75 次/分患者, 伊伐布雷定改善预后获益更为明显 (主要终点事件风险降低 24%)<sup>[12]</sup>。伊伐布雷定改善心衰预后的机制除减慢心率外, 可能还与提高 LVEF、逆转心室重构关系密切<sup>[13]</sup>。此外, 伊伐布雷定减少事件的同时, 显著改善了生活质量<sup>[14]</sup>, 这是心衰治疗中常被忽视的获益之一。随后 INTENSIFY 研究<sup>[15]</sup>、LIVE: LIFE 研究<sup>[16]</sup>和 RELIEF-CHF 研究<sup>[17]</sup>同样证实伊伐布雷定可提高生活质量。

心衰患者常伴有糖尿病、慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD)、慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 等合并症, 同时低血压也是心衰管理中不容忽视的问题。伊伐布雷定对血压、糖脂代谢、支气管平滑肌等均无影响, SHIFT 研究进一步分析显示, 伊伐布雷定能够降低不同血压水平<sup>[18]</sup>、糖尿病<sup>[19]</sup>、CKD<sup>[20]</sup>、COPD<sup>[21]</sup> 等不同临床状况的心衰患者以及严重心衰<sup>[22]</sup>、高龄老年心衰患者<sup>[23]</sup> 的主要终点事件 (心血管死亡和心衰恶化入院) 风险 (表 2), 且安全性良好。

#### 2. 伊伐布雷定在心力衰竭易损期管理中的循证证据

ETHIC-AHF 研究<sup>[24]</sup>显示, 与单用 β 受体阻滞剂相比, 急性心衰入院 24~48 h 病情稳定的患者联合伊伐布雷定治疗 4 个月后, LVEF 提高更多。CARVIVA-HF 研究<sup>[25]</sup>显示, 与卡维地洛单药相比, 伊伐布雷定单药或卡维地洛联合伊伐布雷定显著改善心衰患者 NYHA 心功能分级、6 分钟步行距离及最大摄氧量 (MVO<sub>2</sub>), 提示伊伐布雷定单药或 β 受体阻滞剂联合伊伐布雷定相比单独上调 β 受体阻滞剂剂量更有效改善心衰患者的运动耐量和生

表 1 伊伐布雷定用于慢性心力衰竭长期管理的研究汇总

| 研究                                  | 样本量及人群特征  | 对照组 | 结果(与对照组比较)   |
|-------------------------------------|---|-----|--|
| SHIFT 研究 <sup>[11]</sup>            | n=6 558<br>NYHA 心功能 II~IV 级、<br>LVEF≤35%              | 安慰剂 | 主要终点(心血管死亡或心衰加重住院复合终点)显著降低 18%, 心衰死亡显著降低 26%, 心衰住院显著降低 26%                     |
| SHIFT 研究心率≥75 次/分亚组 <sup>[12]</sup> | n=4 150<br>心率≥75 次/分、NYHA<br>心功能 II~IV 级、<br>LVEF≤35% | 安慰剂 | 主要终点(心血管死亡或心衰加重住院复合终点)显著降低 24%, 全因死亡显著降低 17%, 心衰住院显著降低 30%                     |
| SHIFT 研究超声心动图亚组 <sup>[13]</sup>     | n=411<br>NYHA 心功能 II~IV 级<br>LVEF≤35%                 | 安慰剂 | LVESVI 显著降低更多: -5.8 mL/m <sup>2</sup><br>LVEDVI 显著降低更多: -6.1 mL/m <sup>2</sup> |
| INTENSIFY 研究 <sup>[15]</sup>        | n=1 941<br>NYHA 心功能 II~IV 级                           | -   | 4 个月较基线: 心率降低 18 次/分, 失代偿症状由 22.7% 降至 5.4%, NYHA 心功能分级改善, 生活质量改善               |
| LIVE: LIFE 研究 <sup>[16]</sup>       | n=240<br>年龄≥70 岁                                      | -   | 6 个月较基线: 心率降低 13 次/分, 明尼苏达州心力衰竭生活调查问卷总分降低了 9 分, 30% 患者 NYHA 心功能分级改善≥1 级        |
| RELIEF-CHF 研究 <sup>[17]</sup>       | n=767   | -   | 12 个月较基线: 心率降低 16 次/分, 失代偿症状由 36% 降至 8%, 住院率由 23% 降至 5%, NYHA 心功能分级改善, 生活质量改善  |

注: LVEF 为左心室射血分数, NYHA 为纽约心脏病协会, LVESVI 为左心室收缩末期容积指数, LVEDVI 为左心室舒张末期容积指数

表 2 伊伐布雷定改善不同临床状况心力衰竭患者预后的研究汇总

| SHIF 研究亚组                | 样本量及人群特征   | 主要终点事件<br>风险降低水平                                      |
|--------------------------|--|---|
| 血压亚组 <sup>[18]</sup>     | <115 mmHg,<br>n=2 110<br>115≤SBP<<br>130 mmHg,<br>n=1 968<br>≥130 mmHg,<br>n=1 712 | <115 mmHg: 16%<br>115~130 mmHg: 14%<br>≥130 mmHg: 23% |
| 糖尿病亚组 <sup>[19]</sup>    | 合并糖尿病<br>患者, n=1 979   | 20%   |
| CKD 亚组 <sup>[20]</sup>   | 肾功能不全<br>患者, n=1 579   | 18%   |
| COPD 亚组 <sup>[21]</sup>  | COPD 患者,<br>n=730  | 14%   |
| 严重心衰亚组 <sup>[22]</sup>   | 重度心衰(NYHA<br>心功能 IV 级,<br>和/或 LVEF<br>≤20%), n=712                                 | 16%   |
| 高龄老年患者亚组 <sup>[23]</sup> | 年龄≥69 岁,<br>n=1 712  | 16%   |

注: SBP 为收缩压, CKD 为慢性肾脏病, COPD 为慢性阻塞性肺疾病, NYHA 为纽约心脏病协会, LVEF 为左心室射血分数, 1 mmHg=0.133 kPa

活质量。BAGRIY 研究<sup>[26]</sup>入选 69 例心衰患者分别给予卡维地洛或卡维地洛联合伊伐布雷定治疗, 卡

维地洛小剂量起始, 滴定至最大耐受剂量, 随访 5 个月后, 联合治疗组心率下降更多, 卡维地洛用量更高, 且达到最大剂量时间也早于卡维地洛单药组。提示早期联合伊伐布雷定不但更有效减慢心率, 还可易化 β 受体阻滞剂的剂量上调, 后者可能得益于伊伐布雷定对心功能的额外改善。

SHIFT 研究易损期事后分析显示, 联合伊伐布雷定治疗可降低心衰患者首次出院后 1 个月内再住院率 30%, 2 个月内再住院率 25%, 3 个月内再住院率 21%<sup>[27]</sup>。近年优化心衰管理项目在全球多个国家开展, 该项目旨在通过出院前优化指南推荐的药物治疗、加强患者管理, 进一步改善患者预后。一项对该项目的回顾性分析纳入 370 例心率≥70 次/分的住院心衰患者, 结果显示与 β 受体阻滞剂单药相比, β 受体阻滞剂联合伊伐布雷定组的患者的出院后 12 个月内的死亡和再住院率显著降低, 并且 β 受体阻滞剂达到≥50% 目标剂量的患者比例显著更高(82% 比 55.5%)<sup>[28]</sup>。

3. 伊伐布雷定用于儿童扩张型心肌病心力衰竭的循证证据

一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究入选 116 例年龄在 6 个月~18 岁的窦性心律的扩张型心肌病患者, 并伴 NYHA 心功能 II~IV 级心衰且 LVEF≤45%, 随机接受伊伐布雷定或安慰剂治疗, 研究用药伊伐布雷定为口服液体, 起始剂量为 6~



12 个月儿童 0.02 mg/kg, 2 次/d, 1~18 岁儿童 0.05 mg/kg, 2 次/d, 体重 $\geq$ 40 公斤的儿童给予片剂, 起始剂量为 2.5 mg, 2 次/d, 每两周调整一次剂量, 在 2~8 周剂量滴定阶段。结果显示, 伊伐布雷定组患者心率下降幅度达到 20% 的患者比例为 69.9%, 且未观察到心动过缓现象, 而在安慰剂组中, 这一比例仅有 12.2%。12 个月时, 伊伐布雷定组患者的 LVEF 增幅更多 (13.5% 比 6.9%), NYHA 心功能分级和生活质量也有改善的趋势<sup>[29]</sup>。基于此项研究, FDA 批准其用于治疗 6 个月及以上年龄的儿童扩张型心肌病所致的稳定症状性心衰。

#### 4. 伊伐布雷定用于心力衰竭管理的指南推荐

《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》<sup>[2]</sup>、《ACC/AHA/HFSA 心力衰竭管理指南》<sup>[30]</sup>及《ESC 急、慢性心力衰竭诊断和治疗指南》<sup>[31]</sup>一致推荐伊伐布雷定用于 HFrEF 患者管理。其中,《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》关于伊伐布雷定的应用推荐如下: NYHA 心功能 II~IV 级、LVEF $\leq$ 35% 的窦性心律患者, 合并以下情况之一可加用伊伐布雷定: (1) 已使用 ACEI/ARB/血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂 (angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, ARNI)、 $\beta$ 受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂,  $\beta$ 受体阻滞剂已达到目标剂量或最大耐受剂量, 心率仍 $\geq$ 70 次/分 (II a 类推荐, B 级证据); (2) 心率 $\geq$ 70 次/分, 对  $\beta$ 受体阻滞剂禁忌或不能耐受者 (II a 类推荐, C 级证据)。

#### 5. 伊伐布雷定用于中国心力衰竭人群的循证证据和专家指导意见

SHIFT 研究中国亚组<sup>[6]</sup>纳入 225 例窦性心率 $\geq$ 75 次/分的中国慢性心衰患者进行事后分析, 平均随访时间为 15.9 个月, 与安慰剂组相比, 伊伐布雷定组心率降幅约 12 次/分, 主要复合终点 (心血管死亡和因心衰住院) 显著降低 44%, 提示在中国慢性心衰人群中, 降低心率治疗可以转化为心血管死亡和因心衰住院显著减少的预后获益。肯定了心率增快是中国慢性心衰患者可干预的危险因素, 降低窦性心律心衰患者心率应成为不可或缺的治疗手段。

一项药物经济学分析使用 Markov 模型评价在标准方案中加用伊伐布雷定的成本与效用, 临床参数来自 SHIFT 中国亚组研究。与标准方案相比, 伊伐布雷定方案可以增加 0.30 质量调整生命年 (quality-adjusted life year, QALYs), 其增量成本-效用比为 67189.50 元/QALY。当支付意愿阈值取我

国 3 倍人均 GDP 时, 伊伐布雷定方案具有成本效用的概率接近 90%。提示慢性心衰患者的治疗中加入伊伐布雷定较标准方案更具有成本效用<sup>[32]</sup>。另一项研究评估了我国采用伊伐布雷定治疗心衰对医保基金的预算影响, 研究发现采用伊伐布雷定治疗心衰患者节约下来的住院成本不仅足以抵消伊伐布雷定本身的药费, 而且还有溢价的效果, 该药在我国治疗心衰患者具有一定经济性<sup>[33]</sup>。基于上述研究结果, 从性价比角度来看, 联合伊伐布雷定治疗心衰是合理的, 也有助于改善我国卫生资源的使用效率。

基于伊伐布雷定的循证证据和目前对心衰患者心率管理的认识, 合理应用伊伐布雷定可进一步改善中国心衰患者的症状和预后。根据中国专家的经验: (1) 慢性 HFrEF 起始应用 ACEI/ARB、 $\beta$ 受体阻滞剂和螺内酯时, 如患者静息心率明显增快 ( $\geq$ 80 次/分) 而患者情况又不允许递增  $\beta$ 受体阻滞剂的剂量, 此时  $\beta$ 受体阻滞剂的剂量可以视为当时状态下的最大耐受剂量, 伊伐布雷定可以早期联用, 以控制心率和改善心功能, 也有利于后续上调  $\beta$ 受体阻滞剂的剂量。(2) 对于心衰易损期的患者,  $\beta$ 受体阻滞剂剂量不能过快上调, 联合使用伊伐布雷定可以使患者尽快达到心率管理的目标, 也有助于患者尽早进入代偿和稳定状态。(3) 急性心衰患者在端坐呼吸缓解、血流动力学状态稳定、并停用静脉利尿剂和血管活性药物后, 即进入出院前准备阶段, 此时 ACEI/ARB、 $\beta$ 受体阻滞剂和螺内酯将开始使用, 或之前已经使用的患者可以加量, 但同样存在患者心率快、 $\beta$ 受体阻滞剂不能过快加量的问题, 联用伊伐布雷定有利于心率控制, 可进一步改善心功能。(4) 对于某些不能耐受  $\beta$ 受体阻滞剂或不能递增  $\beta$ 受体阻滞剂剂量的心衰患者, 如合并 COPD 的心衰患者, 改用或联用伊伐布雷定可以控制心率、改善症状, 同时 SHIFT 研究亚组分析也证实了伊伐布雷定对于该类人群的预后获益。

## 二、伊伐布雷定在其他心血管疾病领域中的应用

### 1. 冠心病心绞痛

在冠心病患者中, 伊伐布雷定通过降低心率而减少耗氧量, 增加冠状动脉 (冠脉) 血流储备, 改善冠脉微循环, 具有抗缺血和提高运动耐量作用<sup>[34-35]</sup>。此外, 有研究提示伊伐布雷定通过保护内皮功能、促进侧支循环的建立和开放等多种机制, 改善冠脉和心肌的结构及功能<sup>[35]</sup>。

单药使用时,伊伐布雷定显著改善稳定性心绞痛患者心绞痛的发作次数和持续时间,其抗缺血和抗心绞痛作用与 $\beta$ 受体阻滞剂<sup>[36]</sup>和钙拮抗剂<sup>[37]</sup>相当;联合用药时,ASSOCIATE 研究<sup>[38]</sup>证实,慢性稳定性心绞痛患者在 $\beta$ 受体阻滞剂的基础上联合伊伐布雷定可进一步改善运动耐量,强化抗心绞痛疗效。改善预后方面,BEAUTIFUL 研究<sup>[39]</sup>显示,伊伐布雷定在标准治疗基础上可显著降低心率 $\geq 70$ 次/分冠心病合并左心室收缩功能障碍患者心肌梗死入院和冠脉重建风险达 36% 和 30%,特别是有限制性心绞痛亚组,上述终点更是降低了 73% 和 59%<sup>[40]</sup>。SIGNIFY 研究<sup>[41]</sup>肯定了伊伐布雷定对左心功能正常的冠心病患者症状改善的疗效,遗憾的是未观察到终点事件发生率的差异。根据欧洲药品管理局(European Medicine Agency, EMA)批准的适应症,伊伐布雷定适用于窦性心律且心率 $\geq 70$ 次/分的慢性稳定性心绞痛患者的对症治疗,包括 $\beta$ 受体阻滞剂禁忌/不耐受的患者替代用药,或是 $\beta$ 受体阻滞剂已达最佳剂量但症状仍无法控制患者的联合用药。

《2019 年 ESC 慢性冠状动脉综合征指南》<sup>[42]</sup>推荐:(1)对于用 $\beta$ 受体阻滞剂、钙离子拮抗剂(calcium channel blockers, CCB)和长效硝酸酯不能充分控制症状、或对其不能耐受或有禁忌的患者,应当考虑尼可地尔、雷诺嗪、伊伐布雷定、或曲美他嗪作为二线治疗,以减少心绞痛发作频率和提高运动耐力(II a 类推荐, B 级证据);(2)对于选定患者,根据心率、血压和耐受情况,可以考虑 $\beta$ 受体阻滞剂或 CCB 与二线药物(雷诺嗪、尼可地尔、伊伐布雷定以及曲美他嗪)联合进行一线治疗(II b 类推荐, B 级证据)。

《2018 年中国稳定性冠心病诊断与治疗指南》<sup>[43]</sup>推荐:当使用 $\beta$ 受体阻滞剂禁忌、效果不佳或出现不良反应时,可使用伊伐布雷定/尼可地尔缓解症状(II a 类推荐, B 级证据)。

伊伐布雷定改善心绞痛症状机制明确,对于冠心病伴心衰的患者,循证医学证据提示伊伐布雷定既可以改善心绞痛症状,又可以改善心衰患者预后;对于不伴心衰的冠心病稳定性心绞痛,如患者使用一线抗心绞痛药物后仍心率快,为了改善心肌缺血、减轻患者症状,可以考虑使用伊伐布雷定。

## 2. 不恰当的窦性心动过速

不恰当窦性心动过速(inappropriate sinus tachycardia, IST)机制尚未阐明,但发作时症状明

显常常影响患者生活质量,需要对症处理。有报道了家族性 IST 中窦房结超极化激活环核苷酸门控通道 4 (hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel 4, HCN4)的功能获得突变<sup>[44]</sup>,提示 HCN4 通道与 IST 的相关性。

病例报告和小型随机试验中评价了伊伐布雷定使用情况。多项病例报告证实伊伐布雷定可有效减慢 IST 患者心率,从而改善运动耐量和生活质量<sup>[34]</sup>。一项交叉对照研究纳入 21 例 IST 患者,随机接受安慰剂或伊伐布雷定(5 mg, 2 次/d)治疗各 6 周,在使用伊伐布雷定期间,至少有 70% 的患者基线症状缓解,47% 的患者症状完全消失<sup>[45]</sup>。另一项研究纳入 20 例患者,接受琥珀酸美托洛尔治疗 4 周后,再接受伊伐布雷定治疗 4 周。结果显示,伊伐布雷定降低运动心率幅度更大,耐受性良好<sup>[46]</sup>。

《2015 年美国心律学会专家共识声明》<sup>[47]</sup>推荐伊伐布雷定可用于 IST 患者的治疗(II a 类推荐, B 级证据)。《2019 年 ESC 室上性心动过速指南》<sup>[48]</sup>推荐伊伐布雷定可考虑单独或与 $\beta$ 受体阻滞剂联合应用在有症状不适当窦性心动过速患者(II a 类推荐, B 级证据)。

## 3. 其他需要控制心率的应用探索

(1)心房颤动:基础/动物实验提示,伊伐布雷定可以抑制肺静脉和左心房 $I_f$ 活动增强引起的细胞自发电活动增强,因此推测伊伐布雷定对预防心房颤动(房颤)具有潜在获益<sup>[49]</sup>。然而,临床研究结果与之相反,提示伊伐布雷定可能增加房颤风险。一项纳入 8 项随机临床研究、共 40 437 例患者的荟萃分析显示,接受伊伐布雷定的患者的房颤发生率较安慰剂组相对危险度增加 24% (5.34% 比 4.65%)<sup>[50]</sup>。但另有研究显示在行心脏手术患者中,术后伊伐布雷定联合 $\beta$ 受体阻滞剂房颤发生率较两药单药治疗显著更低<sup>[51]</sup>。目前,伊伐布雷定对房颤的影响尚存争议,需进一步研究阐明。

(2)体位直立性心动过速:对于体位直立性心动过速综合征(postural orthostatic tachycardia syndrome, POTS)患者,首选非药物治疗,如果非药物治疗不能控制,药物治疗可以针对特定的方面。一项病例系列研究回顾了 20 例 POTS 患者,接受伊伐布雷定初始剂量 2.5 mg, 2 次/d,并根据持续的症状进行剂量调整,利用症状评估工具发现,60% 的患者症状得到改善<sup>[52]</sup>。

(3)局灶性房性心动过速:复发性局灶性房性心动过速(房速)首选导管射频消融治疗,对于暂不



能行消融术的患者,会考虑药物治疗缓解症状。一项病例报告显示,局灶性房速患者服用最大耐受剂量的 $\beta$ 受体阻滞剂和胺碘酮 3 个月,症状仍无缓解,使用伊伐布雷定改善患者症状并逆转心动过速<sup>[53]</sup>。提示伊伐布雷定对常规药物有耐药性的房速患者,或可作为消融治疗的桥梁。需要进一步研究来评估伊伐布雷定的作用及机制。

《2019 年 ESC 室上性心动过速指南》推荐伊伐布雷定可考虑应用于体位性心动过速综合征患者,伊伐布雷定联合 $\beta$ 受体阻滞剂可考虑应用于慢性局灶性房性心动过速患者(IIb 类推荐,C 级证据)<sup>[48]</sup>。

(4) 冠状动脉 CT 血管造影检查前的心率控制:使用计算机断层扫描血管造影(computed tomographic angiography, CTA)进行冠状动脉检查前,需将心率降低至 $<65$  次/分,以达到最佳诊断准确度。 $\beta$ 受体阻滞剂是常用的 CTA 前口服以减慢心率的药物,但其降血压作用可能存在潜在不利影响,另外在严重心衰、低血压和 COPD 患者中,可能亦不适用。有临床研究提示伊伐布雷定降低冠状动脉 CTA 期间心率作用较 $\beta$ 受体阻滞剂更优,且不影响血压<sup>[34]</sup>。

### 三、伊伐布雷定临床应用注意事项

#### 1. 剂量调整

对于慢性 HF<sub>r</sub>EF 患者,推荐起始剂量为 5 mg, 2 次/d, 进餐时服用。 $\geq 75$  岁的老年患者应考虑起始剂量 2.5 mg, 2 次/d。治疗 2 周后,评估患者并调整剂量,使患者的静息心率控制在 60 次/分左右。最大剂量 7.5 mg, 2 次/d。

#### 2. 药物相互作用

伊伐布雷定仅通过 CYP3A4 代谢,易与 CYP3A4 的抑制剂和诱导剂发生相互作用,CYP3A4 抑制剂增加伊伐布雷定的血浆药物浓度,CYP3A4 诱导剂则降低其血浆浓度。伊伐布雷定血浆浓度升高可能与心动过缓风险相关。伊伐布雷定禁止与强效 CYP3A4 抑制剂合并使用,例如:唑类抗真菌药物(酮康唑,依曲康唑)、大环内酯类抗生素(克拉霉素,口服红霉素,交沙霉素,泰利霉素)、HIV 蛋白酶抑制剂(奈非那韦,利托那韦)等。禁止与具有降低心率作用的中效 CYP3A4 抑制剂维拉帕米或地尔硫卓联合使用。

应避免与延长 QT 间期的药物合并使用,因心率减慢会加重 QT 间期延长。如有必要合并用药时,须对心脏进行严密监测。与排钾利尿剂合并使用须监测血钾,因为低钾血症会增加心律失常的危

险,加上伊伐布雷定可能会引发心动过缓,两者联合作用是发生严重心律失常的易感因素,特别是长 QT 综合征的患者。

#### 3. 常见不良反应及处理

伊伐布雷定最常见的不良反应为闪光现象(光幻视)和心动过缓,为剂量依赖性,与伊伐布雷定的药理学作用有关。光幻视表现为视野的局部区域出现短暂的亮度增强,也可光环、图像分解、彩色亮光、或多重图像。一般为轻度至中度,多发生于起始治疗的两个月内,大部分可自行消失。无证据证实伊伐布雷定对视网膜存在毒性作用,若视觉功能恶化时,应考虑停药。心动过缓多发生在最初治疗的 2~3 个月内,应减量或停用药物,对于严重的心动过缓,应给予对症治疗。关于药物相互作用和不良反应的详细信息,请参考药品说明书。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**执笔专家:**黎励文(广东省人民医院),张瑶(哈尔滨医科大学附属第二医院),孙艺红(中日友好医院),田庄(中国医学科学院北京协和医院),佟倩(吉林大学第一医院),周蕾(江苏省人民医院),童嘉毅(中南大学附属中大医院),朱小刚(首都医科大学附属复兴医院)

**专家撰写组:**白玲(西安交通大学第一附属医院),陈还珍(山西医科大学第一医院),陈瑞珍(复旦大学附属中山医院),陈雯艾(浙江大学医学院附属第二医院),窦克非(中国医学科学院阜外医院),高传玉(阜外华中心血管病医院),黄峻(江苏省人民医院),黄晓红(中国医学科学院阜外医院),季晓平(山东大学齐鲁医院),金玮(上海交通大学医学院附属瑞金医院),孔洪(四川省人民医院),李殿富(江苏省人民医院),梁延春(北部战区总医院),刘莹(大连医科大学附属第一医院),罗素新(重庆医科大学附属第一医院),马爱群(西安交通大学第一附属医院),马根山(东南大学附属中大医院),毛静远(天津中医药大学第一附属医院),毛威(浙江省中医院),宋昱(泰达国际心血管病医院),宋治远(陆军军医大学西南医院),孙志军(中国医科大学附属盛京医院),唐其柱(武汉大学人民医院),王江(陆军军医大学第二附属医院),许顶立(南方医科大学南方医院),杨萍(吉林大学中日联谊医院),姚亚丽(兰州大学第一医院),余静(兰州大学第二医院),张瑶(哈尔滨医科大学附属第二医院),张宇辉(中国医学科学院阜外医院),赵燕(云南省第一人民医院),郑良荣(浙江大学医学院附属第一医院),郑泽琪(南昌大学第一附属医院),郑昭芬(湖南省人民医院),周京敏(复旦大学附属中山医院),周胜华(中南大学湘雅二医院)

### 参 考 文 献

- [1] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(3): 209-220. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2019.03.001.
- [2] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. 中华心力衰竭和心脏病

- 杂志, 2018, 2(4): 196-225. DOI: 10.3760 / cma. j. issn.2096-3076.2018.12.002.
- [3] Custodis F, Reil JC, Laufs U, et al. Heart rate: a global target for cardiovascular disease and therapy along the cardiovascular disease continuum[J]. *J Cardiol*, 2013, 62(3): 183-187. DOI:10.1016/j.jcc.2013.02.018.
- [4] 黄峻. 慢性心力衰竭药物治疗进展:新药的评估和思考. 心脏病学实践[M]. 北京:人民卫生出版社, 2019: 18-31.
- [5] Yu Y, Gupta A, Wu C, et al. Characteristics, management, and outcomes of patients hospitalized for heart failure in China: the China PEACE retrospective heart failure study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(17): e012884. DOI: 10.1161 / JAHA.119.012884.
- [6] 胡大一, 黄德嘉, 袁祖贻, 等. 盐酸伊伐布雷定治疗中国慢性心力衰竭患者的有效性及安全性评价:SHIFT研究中国亚组数据分析 [J]. 中华心血管病杂志, 2017, 45(3): 190-197. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2017.03.005.
- [7] 张健, 张宇辉. 多中心、前瞻性中国心力衰竭注册登记研究——病因、临床特点和治疗情况初步分析[J]. 中国循环杂志, 2015, 30(5): 413-416. DOI: 10.3969 / j. issn.1000-3614.2015.05.002.
- [8] 王华, 李莹莹, 柴珂, 等. 中国住院心力衰竭患者流行病学及治疗现状 [J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47(11): 865-874. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2019.11.004.
- [9] 黄峻. 心力衰竭“易损期”及其心率管理的新认识新理念[J]. 中华心力衰竭和心肌病杂志, 2018, 2(2): 111-113. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-3076.2018.06.011.
- [10] Habal MV, Liu PP, Austin PC, et al. Association of heart rate at hospital discharge with mortality and hospitalizations in patients with heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2014, 7(1): 12-20. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000429.
- [11] Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study[J]. *Lancet*, 2010, 376(9744): 875-885. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61198-1.
- [12] Böhm M, Borer J, Ford I, et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study[J]. *Clin Res Cardiol*, 2013, 102(1): 11-22. DOI: 10.1007 / s00392-012-0467-8.
- [13] Tardif JC, O'Meara E, Komajda M, et al. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodelling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(20): 2507-2515. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr311.
- [14] Ekman I, Chassany O, Komajda M, et al. Heart rate reduction with ivabradine and health related quality of life in patients with chronic heart failure: results from the SHIFT study[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(19): 2395-2404. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr343.
- [15] Zugck C, Martinka P, Stöckl G. Ivabradine treatment in a chronic heart failure patient cohort: symptom reduction and improvement in quality of life in clinical practice[J]. *Adv Ther*, 2014, 31(9): 961-974. DOI: 10.1007/s12325-014-0147-3.
- [16] Zachariah D, Stevens D, Sidorowicz G, et al. Quality of life improvement in older patients with heart failure initiated on ivabradine: results from the UK multi-centre LIVE: LIFE prospective cohort study[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 249: 313-318. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.08.001.
- [17] Zugck C, Störk S, Stöckl G, RIEF-CHF study investigators. Long-term treatment with ivabradine over 12 months in patients with chronic heart failure in clinical practice: Effect on symptoms, quality of life and hospitalizations[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 240: 258-264. DOI: 10.1016 / j. ijcard.2017.03.131.
- [18] Komajda M, Böhm M, Borer JS, et al. Efficacy and safety of ivabradine in patients with chronic systolic heart failure according to blood pressure level in SHIFT[J]. *Eur J Heart Fail*, 2014, 16(7): 810-816. DOI: 10.1002/ejhf.114.
- [19] Komajda M, Tavazzi L, Francq BG, et al. Efficacy and safety of ivabradine in patients with chronic systolic heart failure and diabetes: an analysis from the SHIFT trial[J]. *Eur J Heart Fail*, 2015, 17(12): 1294-1301. DOI: 10.1002/ejhf.347.
- [20] Voors AA, van Veldhuisen DJ, Robertson M, et al. The effect of heart rate reduction with ivabradine on renal function in patients with chronic heart failure: an analysis from SHIFT[J]. *Eur J Heart Fail*, 2014, 16(4): 426-434. DOI: 10.1002/ejhf.59.
- [21] Tavazzi L, Swedberg K, Komajda M, et al. Clinical profiles and outcomes in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: an efficacy and safety analysis of SHIFT study[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 170(2): 182-188. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.10.068.
- [22] Borer JS, Böhm M, Ford I, et al. Efficacy and safety of ivabradine in patients with severe chronic systolic heart failure (from the SHIFT study) [J]. *Am J Cardiol*, 2014, 113(3): 497-503. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.10.033.
- [23] Tavazzi L, Swedberg K, Komajda M, et al. Efficacy and safety of ivabradine in chronic heart failure across the age spectrum: insights from the SHIFT study[J]. *Eur J Heart Fail*, 2013, 15(11): 1296-1303. DOI: 10.1093/eurjhf/hft102.
- [24] Hidalgo FJ, Anguita M, Castillo JC, et al. Effect of early treatment with ivabradine combined with beta-blockers versus beta-blockers alone in patients hospitalised with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (ETHIC-AHF): a randomised study[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 217: 7-11. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.04.136.
- [25] Volterrani M, Cice G, Caminiti G, et al. Effect of carvedilol, ivabradine or their combination on exercise capacity in patients with heart failure (the CARVIVA HF trial) [J]. *Int J Cardiol*, 2011, 151(2): 218-224. DOI: 10.1016 / j. ijcard.2011.06.098.
- [26] Bagriy AE, Schukina EV, SamoiloVA OV, et al. Addition of ivabradine to  $\beta$ -blocker improves exercise capacity in systolic heart failure patients in a prospective, open-label study[J]. *Adv Ther*, 2015, 32(2): 108-119. DOI: 10.1007 / s12325-015-0185-5.
- [27] Komajda M, Tavazzi L, Swedberg K, et al. Chronic exposure to ivabradine reduces readmissions in the vulnerable phase after hospitalization for worsening systolic heart failure: a post-hoc analysis of SHIFT[J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(9): 1182-1189. DOI: 10.1002/ejhf.582.
- [28] Lopatin YM, Cowie MR, Grebennikova AA, et al. Optimization of heart rate lowering therapy in hospitalized patients with heart failure: insights from the Optimize Heart Failure Care Program[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 260: 113-117. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.12.093.
- [29] Bonnet D, Berger F, Jokinen E, et al. Ivabradine in children with dilated cardiomyopathy and symptomatic chronic heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(10): 1262-1272. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.07.725.
- [30] Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for

- the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(6):776-803. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.04.025.
- [31] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC [J]. *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(8): 891-975. DOI: 10.1002/ejhf.592.
- [32] 付洁, 吴斌, 林厚文. 伊伐布雷定治疗我国慢性心力衰竭患者的成本-效用分析[J]. *中国药房*, 2017, 28(32):4470-4474. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.32.02.
- [33] 胡善联, 何江江, 孙恬, 等. 我国采用伊伐布雷定治疗心力衰竭对医保基金的预算影响分析[J]. *中国药房*, 2019, 30(08):1094-1099. DOI:10.6039/j.issn.1001-0408.2019.08.16.
- [34] Oliphant CS, Owens RE, Bolorunduro OB, et al. Ivabradine: a review of labeled and off-label uses[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2016, 16(5):337-347. DOI: 10.1007/s40256-016-0178-z.
- [35] 黎士娣, 张仁丹, 曾智桓, 等. 伊伐布雷定在冠心病患者中的应用进展[J]. *中国循环杂志*, 2018, 33(05):504-506. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2018.05.020.
- [36] Tardif JC, Ford I, Tendera M, et al. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina[J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(23): 2529-2536. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi586.
- [37] Ruzyllo W, Tendera M, Ford I, et al. Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris: a 3-month randomised, double-blind, multicentre, noninferiority trial[J]. *Drugs*, 2007, 67(3):393-405. DOI: 10.2165/00003495-200767030-00005.
- [38] Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T, et al. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial[J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(5):540-548. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn571.
- [39] Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2008, 372(9641): 807-816. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61170-8.
- [40] Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial[J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(19):2337-2345. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp358.
- [41] Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(12):1091-1099. DOI:10.1056/NEJMoa1406430.
- [42] Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(3):407-477. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425.
- [43] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会. 稳定性冠心病诊断与治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(9): 680-694. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.09.004.
- [44] Baruscotti M, Bucchi A, Milanese R, et al. A gain-of-function mutation in the cardiac pacemaker HCN4 channel increasing cAMP sensitivity is associated with familial Inappropriate Sinus Tachycardia[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(4):280-288. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv582.
- [45] Cappato R, Castelvécchio S, Ricci C, et al. Clinical efficacy of ivabradine in patients with inappropriate sinus tachycardia: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover evaluation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(15): 1323-1329. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.06.031.
- [46] Ptaszynski P, Kaczmarek K, Ruta J, et al. Metoprolol succinate vs. ivabradine in the treatment of inappropriate sinus tachycardia in patients unresponsive to previous pharmacological therapy[J]. *Europace*, 2013, 15(1): 116-121. DOI: 10.1093/europace/eus204.
- [47] Sheldon RS, Grubb BP 2nd, Olshansky B, et al. 2015 Heart Rhythm Society Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Postural Tachycardia Syndrome, Inappropriate Sinus Tachycardia, and Vasovagal Syncope[J]. *Heart Rhythm*, 2015, 12(6): e41-e63. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.03.029.
- [48] Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia: the Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(5):655-720. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz467.
- [49] Lu Y, Li K, Liu XS, et al. Ivabradine and atrial fibrillation: a double-edged sword[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 223:182-185. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.08.100.
- [50] Tanboğa İH, Topçu S, Aksakal E, et al. The risk of atrial fibrillation with ivabradine treatment: A meta-analysis with trial sequential analysis of more than 40000 patients[J]. *Clin Cardiol*, 2016, 39(10): 615-620. DOI: 10.1002/clc.22578.
- [51] Abdel-Salam Z, Nammās W. Atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: can ivabradine reduce its occurrence [J]? *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2016, 27(6): 670-676. DOI: 10.1111/jce.12974.
- [52] McDonald C, Frith JLL, Newton JL. Single centre experience of ivabradine in postural orthostatic tachycardia syndrome[J]. *Europace*, 2011, 13(3): 427-430. DOI: 10.1093/europace/euq390.
- [53] Bohora S, Lokhandwala Y, Parekh P, et al. Reversal of tachycardiomyopathy due to left atrial tachycardia by ivabradine[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2011, 22(3): 340-342. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2010.01860.x.

(收稿日期:2020-05-29)

(本文编辑:邹长虹 王茜)