

文章编号: 1672-3384 (2008) -03-0039-04

β 受体阻滞剂与竞技运动

【作者】 陈晶 史亦丽

中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院 (北京 100730)

【摘要】 本文综述了 β 受体阻滞剂药理作用与临床应用、不良反应、分类比较, β 受体阻滞剂在兴奋剂中的归类及 β 受体阻滞剂对竞技运动的影响。【关键词】 β 受体阻滞剂;兴奋剂;运动;

【中图分类号】 R972; R872.5

【文献标识码】 B

β 受体阻滞剂(beta blockers)可竞争性地与 β 受体结合,产生对心脏的抑制作用,临床上广泛用于心绞痛、心肌梗死、高血压、心律失常等疾病的治疗,也用于偏头痛、青光眼的治疗。由于 β 受体阻滞剂能降低心率,有人用来降低由于比赛时情绪激动所引起的心率加快,以稳定神经,并提高成绩。1988年国际奥委会(IOC)将其列入兴奋剂目录(doping classes),1993年国际奥委会又将其改为只在特殊项目中禁止使用的药物(classes of drugs subject to certain restrictions)。这类具有抑制作用,常用于无须剧烈活动项目的“另类”兴奋剂在相关报道和介绍中并不多见。鉴于此,笔者对此类药物及其对竞技运动的影响作一介绍。

1 β 受体阻滞剂的药理作用与临床应用

1.1 β 受体阻滞剂的药理作用^[1]

β 受体阻滞剂能和肾上腺素能神经递质或拟肾上腺素药竞争肾上腺素能神经 β 受体(简称 β 受体)。其抗肾上腺素的作用依赖于肾上腺素能神经张力或受体激动剂的存在,如对正常人休息时的心脏作用较弱,但当体育运动时交感神经兴奋,则其对心脏的抑制作用明显。 β 受体分为 β_1 和 β_2 , β_1 受体激动心脏产生正性频率和正性肌力作用, β_2 受体激动引起支气管扩张、子宫平滑肌松弛及胰岛素产生增加。选择性 β_1 受体阻滞剂治疗剂量对心脏 β_1 受体阻滞作用强,对 β_2 受体阻滞作用弱;非选择性 β 受体阻滞剂则对 β_1 和 β_2 均有阻滞作用。

1.1.1 心血管系统作用 对心血管系统的影响是 β

受体阻滞剂的主要作用,尤其以对心脏的作用更为重要。由于阻断了心脏的 β_1 受体可使心率减慢,心收缩力减弱和心输出量减少,心肌耗氧量下降。同时,由于心脏功能受到抑制反射性地兴奋交感神经,以及血管 β_2 受体被阻断后使 α 受体的缩血管作用占优势,引起外周阻力增加,肝、肾和骨骼肌等器官的血流量减少;冠脉血管阻力增加,心脏冠脉血管的血流量也降低。

有些 β 受体阻滞剂如卡替洛尔、吲哚洛尔等具有部分激动肾上腺素能受体的能力,即内在拟交感活性(ISA)。具有ISA的 β 受体阻滞剂在临床应用时,其抑制心肌收缩,减慢心率,心输出量减少和支气管痉挛的作用,较不具有ISA的 β 受体阻滞剂为弱。

许多 β 受体阻滞剂在高浓度时产生奎尼丁样效应(膜稳定作用),即降低钠离子的膜通透性,抑制 Na^+ 快速进入细胞膜,使0相上升速度及幅度降低,而对静息电位和动作电位时间无影响。

部分 β 受体阻滞剂不仅有 β 受体阻滞作用,也有阻滞 α 受体的作用,使周围血管扩张。如卡维地洛和拉贝洛尔,具有扩张血管的作用。

1.1.2 支气管平滑肌作用

由于 β 受体阻滞剂阻断了支气管 β_2 受体,可使呼吸道阻力增加,但这种作用很弱,对正常人较少临床意义,但对支气管哮喘的患者有时可诱发或加重哮喘的急性发作。

1.1.3 代谢作用

β 受体阻滞剂可抑制交感神经兴奋引起的脂肪和肌糖元分解,减少脂肪组织释放游离脂肪酸,影响糖和脂肪的代谢。长期应用可使甘

油三酯升高, 高密度脂蛋白降低, 但具有ISA的 β 受体阻滞剂无此不良作用; 影响葡萄糖代谢, 使低血糖不易恢复, 这主要见于非选择性、无内源性拟交感作用的 β 受体阻滞剂。

1.2 β 受体阻滞剂的临床应用

1.2.1 高血压的治疗 β 受体阻滞药主要用于轻、中度高血压, 尤其是静息时心率较快 (>80 次 $\cdot\text{min}^{-1}$) 的中青年患者或合并心绞痛的患者。 β 受体阻滞剂一直是几个权威高血压治疗指南的治疗药物, 我国也不例外。但近年来临床医生对 β 受体阻滞剂在高血压治疗中的地位存在争议和疑虑。2006年英国高血压治疗指南明确提出 β 受体阻滞剂不再是多数高血压患者的首选治疗药物, 其依据是 β 受体阻滞剂对脑卒中事件的影响与其他降压药物相比处于明显劣势。为此, 我国心血管专家讨论形成《肾上腺素能受体阻滞剂用于高血压治疗的中国专家共识》文本, 提出了对 β 受体阻滞剂用于高血压的治疗的8条共识和推荐^[2]。2007年欧洲高血压指南^[3]淡化了一线药物的概念, 重点放在适应证和禁忌证方面。 β 受体阻滞剂对于合并心绞痛、心衰, 尤其近期发生心梗的患者的降压治疗已证明是有益的。与其他降压药相比, 有增加新发糖尿病的风险, 在高血压合并多个代谢危险因素的高危人群, β 受体阻滞剂不作首选。

1.2.2 心律失常的治疗 β 受体阻滞剂是治疗心律失常的主要药物之一。 β 受体阻滞剂主要治疗交感神经兴奋所致的室上性或室性心律失常, 是良性或潜在恶性室性期前收缩的首选药物; 其减慢因疼痛、甲亢、发热等多种原因引起的窦性心动过速的心率效果良好; 还用于心房颤动和心房扑动的治疗, 特别是控制慢性房颤的心率方面, β 受体阻滞剂更有效, 尤其是控制运动时的心室率。对冠心病、肥厚型心肌病及二尖瓣脱垂者的室性早搏有良好疗效^[5]。

1.2.3 心绞痛的治疗 β 受体阻滞剂主要用于不稳定性劳力型心绞痛而不包括变异性心绞痛。目前认为 β 受体阻滞剂加硝酸酯类药物是治疗不稳定性心绞痛的最佳配方, 二者合用可增加疗效, 减少副作用, 且可以减少急性心肌梗死和猝死的发生。但变

异性心绞痛的发生机制有冠脉痉挛的参与, β 受体阻滞剂作用后使 α 受体兴奋性升高, 导致冠脉痉挛加重, 从而加重变异性心绞痛。

1.2.4 心肌梗死(MI)的治疗 各个国家或地区的指南均将 β 受体阻滞剂作为挽救MI患者生命的一线用药; 在MI二级预防中的作用也得到公认。MI后应用 β 受体阻滞剂可降低病死率, 减少MI再发率, 防止心室重构, 合理应用该类物质不仅可有效控制患者的症状, 更重要的是可改善患者的预后。已被证实有效的预防再发梗死的药物首推 β 受体阻滞剂。MI发病早期使用 β 受体阻滞剂还可缩小梗死面积, 保护心肌线粒体及微血管, 挽救缺血心肌。由于其缩小梗死面积的作用存在着显著的时限性, 因此, 为了限制梗死面积, 要求在最短时间内达到完全的 β 受体阻断作用。晚些用也仍有好处, 可助于防止梗死延展^[5]。

1.2.5 心力衰竭(HF)的治疗 β 受体阻滞剂的最主要药理作用是负性肌力作用和负性频率作用, 与心力衰竭的强心、利尿、扩血管治疗原则并不一致。而近来研究发现^[6]: β 受体阻滞剂可以改变因交感神经兴奋而导致的心室重构, 以及因交感神经长期激活造成的心功能恶性循环。随着对交感神经作用认识的深入, β 受体阻滞剂在心衰患者的应用范围越来越大。历时20多年完成的众多小规模临床试验表明, β 受体阻滞剂有利于提高慢性心力衰竭(CHF)患者的运动量, 改善血流动力学和心功能, 降低病死率, 而且选择性 β 受体阻滞剂对CHF的获益更大。

1.2.6 在其他心血管疾病中的应用 肥厚性心肌病(HCM)是青年运动员猝死的主要原因, 对高危患者应积极治疗。 β 受体阻滞剂可改善临床症状, 提高运动耐量, 但不能预防猝死。尽管如此, 多数学者仍主张对无症状的高危青年人群宜用 β 受体阻滞剂预防治疗^[7]。

β 受体阻滞剂还可用于心力衰竭合并扩张型心肌病(DCM)的治疗、遗传性长QT综合征(LQTS)的治疗、神经性晕厥(NCS)的治疗^[4]。

β 受体阻滞剂主要用于心血管疾病的治疗,在消化系统、神经系统、内分泌系统、血液系统领域也有应用,可用于肝硬化、食管胃底静脉曲张破裂出血、焦虑型神经症、抑郁症等的辅助治疗。

1.3 β 受体阻滞剂的不良反应^[1,8]

β 受体阻滞剂的不良反应以神经系统较为常见,心血管系统较为严重。

1.3.1 心血管系统不良反应 临床较为常见的心血管系统不良反应有低血压、心动过缓。具有内源性拟交感活性的 β 受体阻滞剂减缓房室传导的作用较轻,引起体位性低血压也比较常见,尤其在老年患者剂量比较大时。长期使用 β 受体阻滞剂的患者突然停药,可产生高血压、快速心律失常、心绞痛加剧,甚至发生心肌梗死。因此不能突然停药,应逐渐减量停药。

1.3.2 中枢神经系统不良反应 多数 β 受体阻滞剂在治疗期间可引起多梦、幻觉、失眠以及抑郁等症状,特别是脂溶性高的 β 受体阻滞剂,易通过血脑屏障引起不良反应。

1.3.3 支气管痉挛 当服用非选择性 β 受体阻滞剂时,由于 β_2 受体被阻断,使支气管收缩,增加呼吸道阻力,诱发或加重支气管哮喘的急性发作。这种作用对正常人影响较少,但对支气管哮喘者甚至支气管炎患者可诱发其支气管痉挛,具有内在拟交感神经活性药品较少引起支气管痉挛,但仍应慎用,也可同时加用 β_2 受体激动剂。

1.3.4 低血糖反应 β 受体阻滞剂不影响胰岛素的降血糖作用,但对正在使用胰岛素治疗的糖尿病患者,使用 β 受体阻滞剂能延缓胰岛素引起低血糖反应后的血糖恢复速度,即产生低血糖反应,故糖尿病患者或低血糖患者应慎用此类药品。

1.3.5 其他 约有2%~10%患者服用 β 受体阻滞剂后出现腹泻、恶心、胃痛等消化系统症状。肢端循环障碍,由于 β 受体阻滞剂可使心输出量减少和外周血管痉挛,在某些患者中可引起肢体温度降低、脉搏消失,甚至发生紫绀和肢体坏疽,以普萘洛尔的发生率最高。长期服用 β 受体阻滞剂有升高甘油三酯、升高

低密度脂蛋白、降低高密度脂蛋白的不良反应,但不包括第3代 β 受体阻滞剂,如卡维地洛。

2 β 受体阻滞剂对竞技运动的影响^[9]

2.1 β 受体阻滞剂与兴奋剂

兴奋剂(dopes)在医学上原指能刺激人体神经系统,使人产生兴奋从而提高机能状态的药物。在体育界泛指可作用于人体机能,有助于运动员提高成绩的药物,亦称禁用物质(prohibited substances)。 β 受体阻滞剂属于抑制性药物,由于其有助于某些项目的运动员提高成绩,符合列入兴奋剂禁用清单的标准而在1988年IOC新增加其为兴奋剂。但 β 受体阻滞剂不是对所有项目有益,对大部分项目的运动员使用 β 受体阻滞剂反而产生负面影响。1993年将其改为特殊项目禁用物质,除非有特殊说明仅在赛内禁用。《2008年禁用清单》中 β 受体阻滞剂的禁用项目详见表1,其中动力艇赛内禁用 β 受体阻滞剂的规定是应国际摩托艇联盟(UIM)的要求新增加的项目。因 β 受体阻滞剂广泛存在于医药产品中,特别容易引起非故意触犯反兴奋剂法规,《2008年禁用清单》中将所有 β 受体阻滞剂划归为“特定物质(specified substances)”。涉及这些物质的违规行为可从轻处罚,但运动员必须能证明使用这些特定物质的目的不是为了提高运动成绩。

2.2 β 受体阻滞剂对竞技运动的影响

2.2.1 应用机理 β 受体阻滞剂降低心率和血压,可降低由于比赛时情绪激动所引起的心率加快。运动员服用后可产生以下结果:降低血压,减慢心率,减少心肌耗氧量,增加人体平衡机能,增强运动耐力。尤其能降低焦虑情绪及赛前的激动心情,

表1 β 受体阻滞剂禁用项目^[10]

禁用场合	禁用项目
赛内禁用	航空运动 (FAI)、汽车运动 (FIA)、台球 (WCBS)、有舵雪橇 (FIBT)、滚木球 (CMSB)、桥牌 (FMB)、冰壶 (WCF)、体操 (FIG)、摩托车运动 (FIM)、现代五项 (UIPM) (有射击的项目)、九瓶保龄球 (FIQ)、动力艇 (UIM)、帆船 (ISAF)、滑雪 (FIS)、摔跤 (FILA)
赛外、赛内都禁用	射箭 (FITA)、射击 (ISSF)

缓解外周紧张状态,抑制手的颤抖,提高动作的稳定性和协调性;减慢心率,使两次心跳的间隔延长,减轻由心脏收缩造成的身体移动,提高精细控制能力,使射击运动员有充裕时间完成扣扳机动作,有助于提高运动成绩。由于这种药物的作用,它成为射击、射箭、摩托车等项目运动员的促力剂,常用于无须剧烈活动的项目。

2.2.2 对运动员的危害 如 1.3 所述, β 受体阻滞剂的副作用主要与它的阻断作用有关。主要不良反应是低血压、心动过缓、房室传导阻滞、支气管痉挛、中枢神经系统不良反应、男性运动员性功能障碍等。不同的 β 受体阻滞剂因其对受体的选择性、疏水性等特性不同,临床应用、不良反应都不尽相同。有心功能异常的人,可出现心功能抑制和继发的充血性心力衰竭。哮喘病人禁用 β 受体阻滞剂,因为它可导致突发性气管痉挛。普萘洛尔(心得安)容易通过血脑屏障引起中枢神经系统的症状,如失眠、恶梦和抑郁。若长期使用后突然停药,则会引发心动过速、心肌梗死,乃至突然死亡。

2.2.3 检测方法 目前兴奋剂的检测主要是尿检。 β 受体阻滞剂检测的主要体液是尿液。主要是检测尿中硫酸或葡萄糖醛酸结合的难挥发性含氮化合物。

3 小结

β 受体阻滞剂是一类能够提高动作的稳定性和

协调性,提高精细控制能力,常用于无须剧烈活动的运动项目的禁用药物。因检出报道甚少, β 受体阻滞剂作为兴奋剂并不为公众和体育工作者所熟悉,因此现实中运动员有可能不了解此类药物而误服或未经豁免服用,体育工作者应充分了解此类药物的作用和危害,以及药物检查的有关规定,如医疗必须使用,要及时申报用药豁免。

【参考文献】

- [1] 李端 主编. 药理学 (第 5 版), 北京: 人民卫生出版社, 2003: 100-104
- [2] 严晓伟 撰稿. 肾上腺素能受体阻滞剂用于高血压治疗的中国专家共识. <http://www.cmt.com.cn/article/>, 2007-7-5
- [3] ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*, 2007, 25: 1751-1762
- [4] 李秀真, 李显德. β 受体阻滞剂在心血管疾病中的临床应用研究进展. 医学综述, 2006, 12 (16): 1015-1018
- [5] 郭继鸿. β 受体阻滞剂在心律失常治疗中的应用. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2007, 12 (1): 4-6
- [6] 李为民. 2007 心力衰竭临床进展与回顾. <http://www.365heart.com/>, 2008-1-15
- [7] 赵铁军, 钟启胜. 肥厚型心肌病的治疗进展. 心血管病学进展, 2000, 21 (3): 134-136
- [8] 陈修. 心血管药理学 (第 2 版). 北京: 人民卫生出版社, 1997: 178-181
- [9] 王彬, 常文宝. 兴奋剂. 大学化学, 2003, 18 (2): 35-41
- [10] 2008 年禁用清单 (国际标准), <http://www.cocadc.org.cn/chinese/>, 2008-1

(上接第 51 页)

括既往和现在均有脑梗塞, 年龄 78 岁, 风险权重分别为 1.69 和 1.03, 总分 2.72 分。根据图 1 所示该患者缺血性脑卒中和主要出血事件的权重落入抗凝和不抗凝的中间区域, 即该患者缺血性脑卒中和出血事件的风险相当。将此结果反映给临床医生, 并根据患者目前的用药情况及 INR 值, 临床医生将华法林剂量减少为每日 1.25mg, 直至出院。今后应继续随访, 在脑梗塞恢复期过后, 重新根据 Eckman 脑卒中风险和出血风险的评估体系评估使用抗凝药的利益和风险, 并结合 INR 值调整华法林剂量。

本病例提示我们, 对于房颤患者使用抗凝药的利益与风险评估, 有多种因素需要考虑, 应用量表有助于做出定量评价, 具有较高的临床实用性。在缺乏临床经验的情况下, 药师通过加强文献检索和运用能力加以弥补, 也同样可能给临床提出有参考价值的建议。这一风险评估体系的缺点在于, 仅考虑临床问题, 而对于药物的影响未纳入, 应用时还应综合考虑患者用药的影响。

【参考文献】

- [1] 马长生. 老年心房颤动患者的华法林抗凝治疗. 中华老年心脑血管病杂志, 2006, 8 (10): 649-651