

## 西尼地平对高血压患者蛋白尿水平及血压影响的Meta分析

曹建成<sup>1</sup>, 郭璐<sup>2</sup>, 柳元化<sup>1\*</sup>

1. 湖州市第一人民医院 心内科, 2. 药剂科 浙江 湖州 313000

**【摘要】目的** 系统比较 L/N 型钙通道阻滞剂西尼地平与 L 型钙通道阻滞剂(L-CCB)对高血压患者蛋白尿水平和血压的影响。**方法** 检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网及万方数据库,收集从建库至 2019 年 12 月 24 日发表的以西尼地平为治疗措施, L-CCB 为对照措施, 高血压患者为研究对象的随机对照试验,依据 Cochrane 风险偏倚评估工具进行质量评价,采用 RevMan 5.3 进行 Meta 分析, Stata 12 进行偏倚分析和敏感性分析。**结果** 共纳入 13 篇文献, 14 项研究。Meta 分析显示:西尼地平在血压控制方面与 L-CCB 不存在差异,在减少蛋白尿(尿白蛋白/肌酐>30 mg/g)方面明显优于 L-CCB( $SMD=-0.31$ ,  $95\%CI: -0.41 \sim -0.20$ ,  $P<0.0001$ ),基线蛋白尿水平是主要的异质性来源。当按蛋白尿产生原因分析时,西尼地平对糖尿病引起的大量蛋白尿(尿白蛋白/肌酐>300 mg/g)的降低作用优于 L-CCB( $SMD=-0.74$ ,  $95\%CI: -1.38 \sim -0.11$ ,  $P=0.02$ ),在微量蛋白尿(尿白蛋白/肌酐:30~300 mg/g)降低方面无明显差异( $SMD=-0.12$ ,  $95\%CI: -0.38 \sim 0.14$ ,  $P=0.37$ )。**结论** 西尼地平在保持降压作用的同时,在降蛋白尿方面较 L-CCB 有优势,但其更倾向于降低高血压或慢性肾脏病引起的蛋白尿,而对糖尿病引起蛋白尿的降低作用还需要进一步研究。

**【关键词】** 西尼地平;蛋白尿;血压;随机对照试验;Meta 分析

**【中图分类号】** R917;R544.1;R692 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1672-3384(2021)02-0063-07

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.02.013

## Effects of Cilnidipine on blood pressure and proteinuria level in hypertensive patients: a Meta-analysis

CAO Jian-cheng<sup>1</sup>, GUO Lu<sup>2</sup>, LIU Yuan-hua<sup>1\*</sup>

1. Department of Cardiology, 2. Department of Pharmacy, Huzhou First People's Hospital, Zhejiang Huzhou 313000, China

**【Abstract】Objective** This study was designed to systematically evaluate the effects of L/N type calcium channel blocker Cilnidipine and L type calcium channel blocker on proteinuria and blood pressure in hypertensive patients. **Methods** PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI and WanFang database were searched from the date of databases' establishment to December 24, 2019, included the randomized controlled trials base on the criteria of using Cilnidipine as the treatment drug and L-type calcium channel blockers(L-CCB) as the control drug in hypertensive patients. The qualities of the literatures were evaluated following Cochrane risk of bias assessment tools. RevMan 5.3 was used for Meta-analysis. Stata 12 was used for bias analysis and sensitivity analysis. **Results** A total of 13 literatures and 14 studies were included. Meta-analysis showed that there was no difference between Cilnidipine and L-CCB in blood pressure control, and it was significantly better than L-CCB in reducing proteinuria (urinary albumin/creatinine >30 mg/g) ( $SMD=-0.31$ ,  $95\%CI: -0.41 \sim -0.20$ ,  $P<0.0001$ ). Baseline proteinuria levels were the main source of heterogeneity. When analyzed according to the source of proteinuria, the effect of Cilnidipine on the reduction of macroproteinuria (urinary albumin/creatinine >300 mg/g) caused by diabetes was better than L-CCB ( $SMD=-0.74$ ,  $95\%CI: -1.38 \sim -0.11$ ,  $P=0.02$ ), and there was no significant difference in the reduction of microproteinuria (urinary albumin/creatinine:30~300 mg/g) ( $SMD=-0.12$ ,  $95\%CI: -0.38 \sim 0.14$ ,  $P=0.37$ ). **Conclusion** While maintaining the anti-hypertension effect, Cilnidipine has an advantage over L-CCB in lowering proteinuria, but it tends to reduce

基金项目:湖州市科学技术局项目——探究心型脂肪酸结合蛋白在急性心肌梗死1小时快速分诊中的应用价值(2019GY12)

\*通信作者:柳元化, E-mail: lyh951z@21cn.com

proteinuria caused by hypertension or primary renal disease, and its protective effect on proteinuria caused by diabetes still needs further study.

【Key words】Cilnidipine; proteinuria; blood pressure; randomized controlled trial; Meta-analysis

蛋白尿不仅是肾脏损害的独立危险因素,还是心血管疾病的危险因素,减少蛋白尿与减少肾脏疾病死亡和心血管事件有着密切的联系,其将成为在心血管疾病中新的靶点<sup>[1-2]</sup>。肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)抑制剂是《2020KDIGO:慢性肾脏病者糖尿病管理指南》推荐的一线降蛋白尿药物,当存在使用禁忌时,便急需有效的替代药物。研究发现新型钙通道阻滞剂西尼地平(Cilnidipine)能同时作用于L和N型钙通道<sup>[3-4]</sup>。L型钙通道,主要分布于传入小动脉,在传出小动脉中表达较少,N型钙通道主要在神经末梢表达,因此阻断L型通道优先扩张传入小动脉,从而可能加速肾小球高血压和蛋白尿的发生<sup>[5-6]</sup>,阻断N通道后可抑制肾脏交感神经活动,引起出球小动脉血管舒张,当同时阻断两通道后,肾小球囊内压降低,从而可能减少蛋白尿的产生<sup>[7-8]</sup>。为进一步明确相对于L型钙通道阻滞剂(L-calcium channel blockers, L-CCB),同时阻断L和N型通道的西尼地平对高血压患者蛋白尿水平和血压的影响,本研究纳入相关文献进行Meta分析,以期临床用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

检索以西尼地平为治疗措施,L-CCB为对照措施治疗高血压患者的文献。纳入标准为①研究对象:高血压患者,伴或不伴糖尿病、慢性肾病等其他疾病;②干预措施:西尼地平;③对照措施:L型钙通道阻滞剂;④研究结局:尿白蛋白/肌酐比率(urine albumin/creatinine ratio, UACR)或尿蛋白/肌酐比率(urine protein/creatinine ratio, UPCR)或尿白蛋白排泄量(urinary albumin excretion, UAE)或尿蛋白排泄量(urinary protein excretion, UPE)、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP);⑤试验设计:随机对照试验(randomized controlled trial, RCT);⑥文献语种:英文或中文。排除标

准:①不能获得全文;②无法准确提取数据的研究;③对重复发表研究,选择报告最全面、随访时间最长的资料数据;④数据指标不一致的研究;⑤涉及动物实验。

### 1.2 方法

**1.2.1 文献检索策略** 检索 Pubmed、Embase、Cochrane Library、中国知网及万方数据库,收集从建库至2019年12月24日发表的西尼地平相关文献。英文检索词以主题词“Cilnidipine”“hypertension”、自由词“hypertensi\*”“high blood pressure\*”联合检索。中文检索词以“西尼地平”“高血压”进行主题检索。

**1.2.2 文献筛选及资料提取** 检索的文献由2名评价员按照纳、排标准提取,遇到分歧由第3名评价员决定。提取信息:①一般资料:如作者信息、发表时间、研究类型、分组人数、用法用量、年龄、研究时长等;②结局指标:UACR、UPCR、UAE、UPE、SBP、DBP。

**1.2.3 质量评价** 运用Cochrane风险偏倚评估工具,以选择偏倚、实施偏倚、随访偏倚、测量偏倚、报告偏倚、其他偏倚,按照高、低、未知风险来评价纳入研究的质量。将文献分为3个等级,高质量研究:随机和分配隐藏2个条目都是低偏倚,且其他5个条目被评为低偏倚或不清楚;低质量研究:随机和分配隐藏2个条目任何一项被评为高偏倚,无论其他条目被评为何种偏倚;中等质量研究:研究既没有被评为高质量研究,也没有被评为低质量研究<sup>[9]</sup>。

### 1.3 统计学方法

采用Revman 5.3纳入连续性变量,以SMD或MD和95%CI作为效应统计量。异质性检验采用Q检验,以 $P=0.1$ 为检验水准,同时根据 $I^2$ 判断异质性的程度。若 $P \leq 0.1$ , $I^2 \geq 50\%$ 为高度异质性,反之,则说明具有同质性<sup>[10]</sup>,并且固定和随机效应模型的结果是一致的,可直接采用随机效应模型进行统计分析。通过亚组分析讨论异质性来源,并通过倒漏斗图、Egger's检验、敏感性分析评估发表偏倚。

## 2 结果

### 2.1 文献检索结果

根据检索策略,检索到英文文献680篇,中文文献116篇,其中4篇文献为手工检索,共计800篇。采用EndNote文献管理软件查重剔除276篇,阅读标题和摘要剔除473篇,剩余通读全文剔除38篇(其中21篇为随机对照试验的研究方案、4篇为非随机对照试验、5篇不符合对照组为L-CCB的纳入标准、1篇为同一研究重复发表、7篇无相应的结局数据),最终纳入13篇<sup>[11-23]</sup>相关研究。将13篇研究的相关信息进行整

理。见表1。

### 2.2 质量评价结果

Ando等<sup>[12]</sup>、Fujita等<sup>[13]</sup>、Miwa等<sup>[20]</sup>为多中心的RCT研究,随机分配方法均为低风险。8篇文献<sup>[11-16,19-20,22]</sup>涉及open-label RCT,即未对受试者/研究者施盲,实施偏倚上为高风险。随访偏倚中全部研究失访率均<20%,为低风险。评价结果显示Hatta等<sup>[14]</sup>为低质量研究,其他为中等质量研究。见表2。

### 2.3 Meta分析结果

**2.3.1 蛋白尿水平的变化** 蛋白尿是预测心血管事件、肾脏事件等终点结局的生物标志物,并且随机

表1 纳入研究的基本信息

纳入研究	研究类型	研究人数		用法用量(mg/qd)		研究时长 (月)	结局指标
		西尼地 平组	L-CCB 组	西尼地平组	L-CCB组		
Abe 2013 <sup>[11]</sup>	open-label RCT	35	35	RASI+Cilnidipine 10.0~20.0	RASI+Amlodipine 2.5~5.0	12	UACR、SBP、DBP
Ando 2013 <sup>[12]</sup>	open-label RCT	166	172	RASI+Cilnidipine 10.3±4.1	RASI+Amlodipine 4.9±2.1	12	UACR、SBP、DBP
Fujita 2007 <sup>[13]</sup>	open-label RCT	147	130	RASI+Cilnidipine 11.5±5.6	RASI+Amlodipine 5.3±2.4	12	UPCR、SBP、DBP
Hatta 2012 <sup>[14]</sup>	open-label RCT	24	26	RASI+Cilnidipine 10.0	RASI+L-CCB NR	12	UPE
Hwang 2017 <sup>[15]</sup>	open-label RCT	38	36	RASI+Cilnidipine 10.0	RASI+Amlodipine 5.0	6	UACR、SBP、DBP
Kojima 2004 <sup>[16]</sup>	open-label RCT	14	14	Cilnidipine 10.0	Amlodipine 5.0	12	UPE、SBP、DBP
Konoshita 2010 <sup>[17]</sup>	cross-over RCT	110	110	Cilnidipine 10.0~20.0	Amlodipine 5.0~10.0	3	UAE、SBP、DBP
Konoshita 2013 <sup>[18]</sup>	cross-over RCT	50	50	Cilnidipine 10.0~20.0	Amlodipine 5.0~10.0	3	UAE、SBP、DBP
Konoshita 2016 <sup>[19]</sup>	cross-over RCT	60	60	RASI+Cilnidipine 10.0~20.0	RASI+Amlodipine 5.0~10.0	6	UAE、SBP、DBP
Miwa 2010 <sup>[20]</sup>	open-label RCT	18	17	RASI+Cilnidipine 5.0~15.0	RASI+Amlodipine 2.5~5.0	12	UPE
Morimoto 2007 <sup>[21]</sup>	RCT	25	25	Cilnidipine 10.0	Amlodipine 5.0	6	UAE、SBP、DBP
Shanbhag 2018 <sup>[22]</sup>	open-label RCT	30	30	Cilnidipine 5.0~20.0	Amlodipine 5.0~10.0	3	UPCR
操斌全 2010 <sup>[23]</sup>	RCT	17	14	RASI+Cilnidipine 5.0~10.0	RASI+L-CCB 5.0~10.0	12	UPE、SBP、DBP

注:open-label RCT表示非盲随机对照试验;cross-over RCT表示交叉随机对照试验;L-CCB表示L型钙通道阻滞剂;RASI表示肾素-血管紧张素系统抑制剂;Amlodipine表示氨氯地平;Cilnidipine表示西尼地平;NR表示文献未报道;UACR表示尿白蛋白/肌酐比率;SBP表示收缩压;DBP表示舒张压;UPCR表示尿蛋白/肌酐比率;UPE表示尿蛋白排泄量;UAE表示尿白蛋白排泄量

表2 纳入研究的质量评价结果

纳入研究	随机分配方法	分配隐藏	对受试者/ 研究者施盲	对结局评估 员施盲	结果数据 完整性	选择性报 告	其他偏倚	质量等级
Abe 2013 <sup>[11]</sup>	低风险 <sup>a</sup>	不明风险	高风险	不明风险	低风险	低风险	不明风险	中等质量
Ando 2013 <sup>[12]</sup>	低风险	不明风险	高风险	低风险	低风险	低风险	不明风险	中等质量
Fujita 2007 <sup>[13]</sup>	低风险	低风险 <sup>d</sup>	高风险	低风险	低风险	低风险	不明风险	中等质量
Hatta 2012 <sup>[14]</sup>	高风险 <sup>b</sup>	不明风险	高风险	不明风险	低风险	低风险	不明风险	低质量
Hwang 2017 <sup>[15]</sup>	不明风险	不明风险	高风险	不明风险	低风险	低风险	不明风险	中等质量
Kojima 2004 <sup>[16]</sup>	不明风险	不明风险	高风险	不明风险	低风险	低风险	不明风险	中等质量
Konoshita 2010 <sup>[17]</sup>	不明风险	不明风险	不明风险	不明风险	低风险	低风险	不明风险	中等质量
Konoshita 2013 <sup>[18]</sup>	不明风险	不明风险	不明风险	不明风险	低风险	低风险	不明风险	中等质量
Konoshita 2016 <sup>[19]</sup>	不明风险	不明风险	不明风险	不明风险	低风险	低风险	不明风险	中等质量
Miwa 2010 <sup>[20]</sup>	低风险	不明风险	高风险	低风险	低风险	低风险	不明风险	中等质量
Morimoto 2007 <sup>[21]</sup>	不明风险	不明风险	不明风险	不明风险	低风险	低风险	不明风险	中等质量
Shanbhag 2018 <sup>[22]</sup>	低风险 <sup>c</sup>	不明风险	高风险	不明风险	低风险	低风险	不明风险	中等质量
操斌全 2010 <sup>[23]</sup>	不明风险	不明风险	不明风险	不明风险	低风险	低风险	不明风险	中等质量

注：<sup>a</sup>表示动态平衡随机法；<sup>b</sup>表示奇偶数法；<sup>c</sup>表示计算机产生的简单随机数字表；<sup>d</sup>表示信封法

UPCR或UACR与24 h UPE或UAE具有很好的关联性<sup>[24]</sup>。纳入13项研究都含有蛋白尿水平结果,以SMD作为效应统计量,随机效应模型进行Meta分析。与L-CCB相比,西尼地平联合RAS( $SMD=-0.28$ ,  $95\%CI: -0.40\sim -0.15$ ,  $P<0.0001$ )或单独( $SMD=-0.37$ ,  $95\%CI: -0.55\sim -0.18$ ,  $P=0.0001$ )的治疗方案都能够显著减少蛋白尿(尿白蛋白/肌酐 $>30\text{ mg/g}$ )( $SMD=-0.31$ ,  $95\%CI: -0.41\sim -0.20$ ,  $P<0.0001$ )。见图1。

**2.3.2 高血压伴糖尿病人群蛋白尿水平的变化** 蛋白尿的产生可能是由于高血压引起的肾动脉硬化,原发性肾脏疾病或糖尿病肾病。而本研究纳入的研究对象包含糖尿病、非糖尿病和两者的混合人群。其中Ando等<sup>[12]</sup>、Hwang等<sup>[15]</sup>和操斌全等<sup>[23]</sup>纳入的研究全都为高血压伴糖尿病人群,Fujita等<sup>[13]</sup>研究中含糖尿病人群的亚组结果,按照基线蛋白尿水平,以SMD为效应统计量,随机效应模型进行Meta分析显示,西尼地平只在降低大量蛋白尿(尿白蛋白/肌酐 $>300\text{ mg/g}$ )

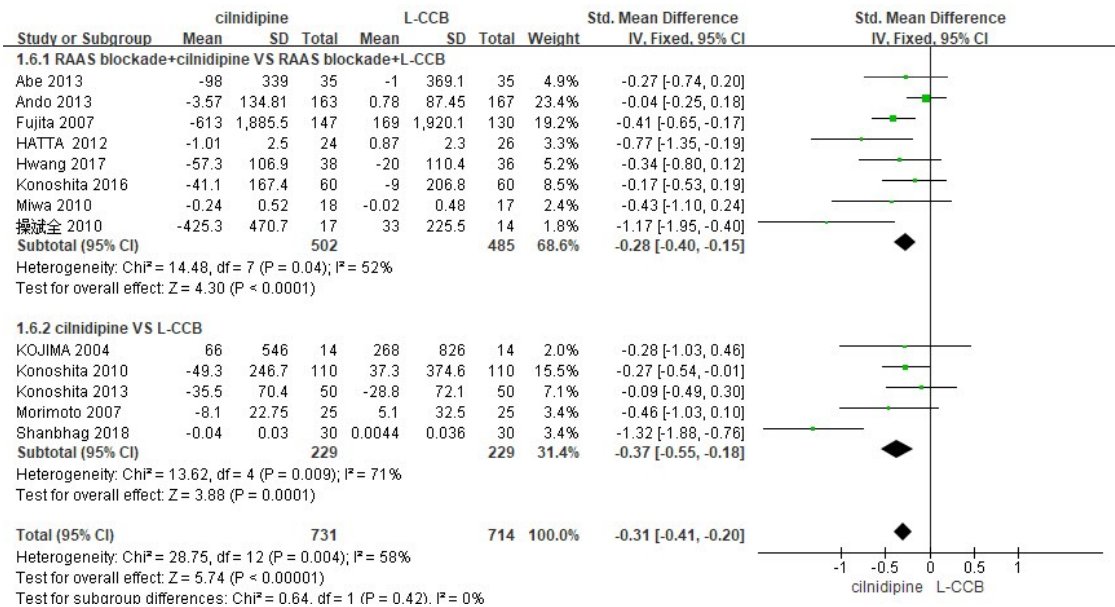


图1 西尼地平与L型钙通道阻滞剂对蛋白尿水平影响的森林图



方面优于 L-CCB ( $SMD=-0.74$ ,  $95\%CI$ :  $-1.38\sim-0.11$ ,  $P=0.02$ ), 在微量蛋白尿(尿白蛋白/肌酐:  $30\sim 300\text{ mg/g}$ )降低方面无明显差异 ( $SMD=-0.12$ ,  $95\%CI$ :  $-0.38\sim0.14$ ,  $P=0.37$ )。见图 2。

**2.3.3 血压的变化** 10 篇文献<sup>[11-13,15-19,21,23]</sup>报道了 SBP 和 DBP 的结果, 发现 SBP ( $P=0.57$ ,  $I^2=0\%$ ) 和 DBP ( $P=0.61$ ,  $I^2=0\%$ ) 纳入的数据之间无异质性差异, 并采用随机效应模型进行分析。结果显示, 西尼地平与 L-CCB 在 SBP ( $MD=0.36$ ,  $95\%CI$ :  $-1.03\sim1.75$ ,  $P=$

$0.61$ ) 和 DBP ( $MD=0.16$ ,  $95\%CI$ :  $-0.88\sim1.20$ ,  $P=0.77$ ) 控制方面差异无统计学意义。见图 3 和图 4。

## 2.4 亚组分析

蛋白尿水平作为主要的研究结局, Q 检验存在较大异质性 ( $P=0.0004$ ,  $I^2=58$ )。以研究时长 ( $\leq 6$  个月 vs.  $>6$  个月)、血压情况(控制不佳  $>130/80\text{ mm Hg}$  vs. 控制良好  $\leq 140/90\text{ mm Hg}$ ,  $1\text{ mm Hg}=0.133\text{ kPa}$ )、蛋白尿水平(micro+macro albuminuria vs. microalbuminuria vs. macroalbuminuria)进行亚组分析, 探讨

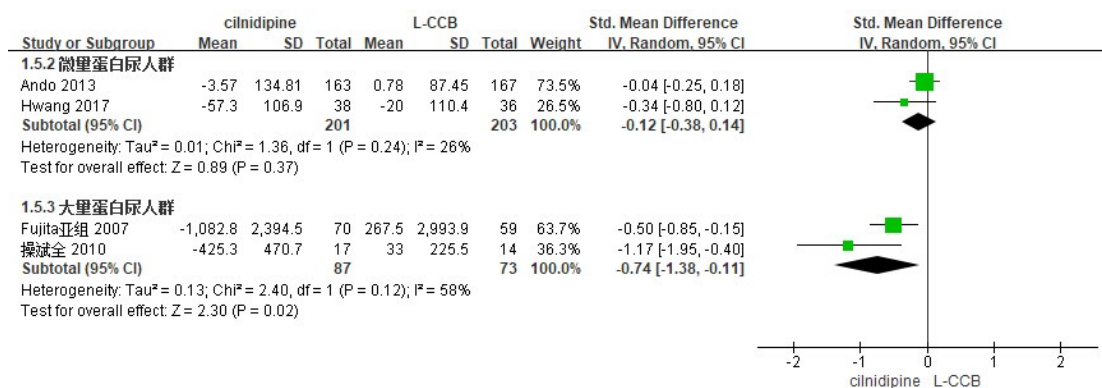


图2 西尼地平与L型钙通道阻滞剂对高血压伴糖尿病人群蛋白尿水平影响的森林图

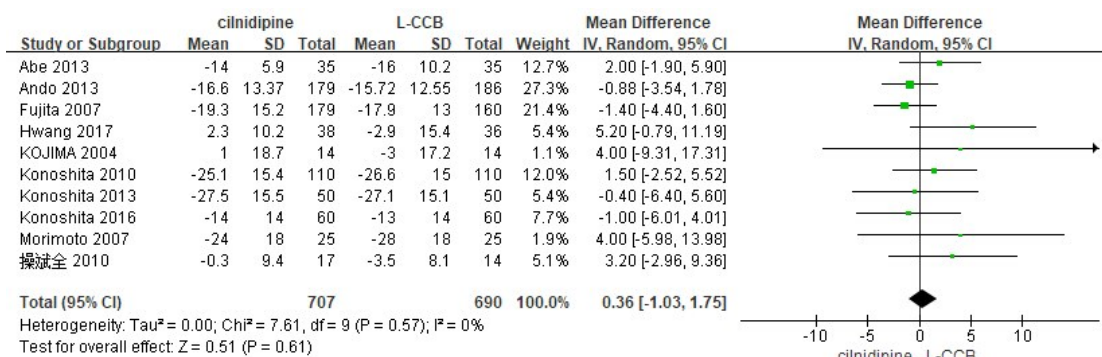


图3 西尼地平与L型钙通道阻滞剂对收缩压影响的森林图

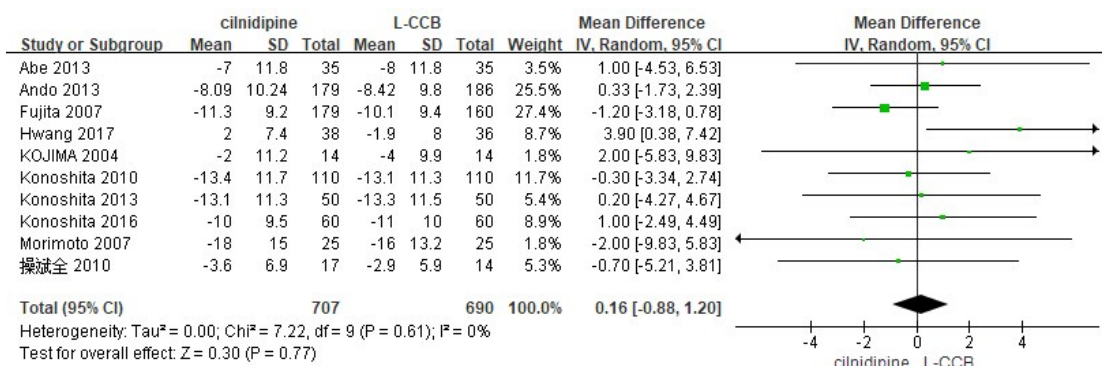


图4 西尼地平与L型钙通道阻滞剂对舒张压影响的森林图

异质性的来源。通过分析发现,按照研究时长和血压情况分组后,异质性仍然存在。而以蛋白尿水平分组后,3组的 $I^2 < 50\%$ 且 $P > 0.1$ ,存在同质性,这说明其是异质性的来源之一。

## 2.5 偏倚分析和敏感性分析

以蛋白尿水平变化的效应量(SMD)为横坐标,标准误差为纵坐标,绘制倒漏斗图。见图5。漏斗图对称性不太理想(Egger's 检验  $t = -2.45$ ,  $P = 0.032$ ),可能存在发表偏倚,运用剪补法进一步分析,提示无缺失文献,结论与未剪补结论一致,这说明虽然存在一定的发表偏倚,但结果稳定可靠。另外敏感性分析中,逐一剔除每项研究后,SMD(95%CI)的变化从 $[-0.30(-0.44, -0.16)]$ 到 $[-0.43(-0.62, -0.25)]$ ,变化趋势一致,也说明结果稳定可靠。

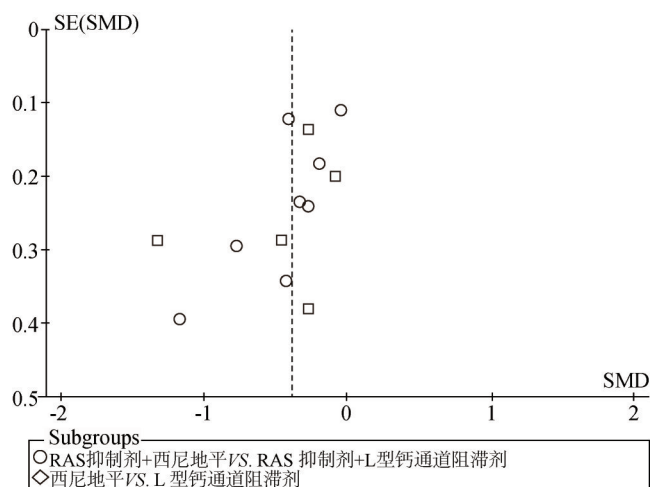


图5 蛋白尿水平结局的漏斗图

## 3 讨论

越来越多的研究证实UAE可作为预测心血管事件、全因死亡以及心肌梗死的独立危险因素。最近的一项荟萃分析显示UAE与卒中风险增加有关,其主要发生在既往有缺血性事件的患者中<sup>[25]</sup>。在糖尿病和高血压患者中以UAE作为心血管危险分层的预后价值也逐渐被证实,致使一些指南已将UAE作为预测心血管风险的标记物。Gianluigi等<sup>[26]</sup>的Meta分析提示当UAE排泄减少10%时,其心肌梗死发生率会下降13%,卒中发生率降低29%,复合终点事件减少14%。

通过对纳入的研究分析,西尼地平与L-CCB虽

在降压方面没有区别,但两者在减少蛋白尿排泄上差异具有统计学意义,这说明西尼地平降蛋白尿作用是部分独立于血压降低的,通过阻断L和N通道,降低肾小球囊内压才是其主要的降蛋白尿机制,且通过敏感性和剪补法分析表明该结果稳定可靠。

但是本文纳入的13项研究中,一些研究是以高血压伴糖尿病为研究对象,研究认为西尼地平对以上人群的降蛋白尿作用有限,故本研究将这些人群单独纳入,通过分析发现,西尼地平对微量白蛋白尿的降低作用与L-CCB差异无统计学意义,对大量蛋白尿可能有一定的降低作用,这可能是由于糖尿病引起的蛋白尿的排出增加了肾小球的超滤作用,而交感神经激活并不是引起超滤作用的主要机制。

然而,本研究也存在一定的局限性。首先,纳入文献的研究人群主要集中在日本、韩国、中国和印度,存在区域局限性。其次,试验纳入样本量较小,研究时长相对较短,多为开放标签的RCT,质量评价等级都较低。再次,纳入的高血压伴糖尿病人群相关研究较少,结果的可靠性还需进一步验证。

综上所述,西尼地平在保持与L-CCB相似的降压效果的同时,在降蛋白尿方面较L-CCB有优势,对高血压和原发性肾脏疾病引起的蛋白尿作用明显,具有一定的临床指导意义。

## 【参考文献】

- [1] National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification[J]. Am J Kidney Dis, 2002, 39(2 Suppl 1): S1-S266.
- [2] De Z D, Remuzzi G, Parving H H, et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy [J]. Circulation, 2004, 110(8): 921-927.
- [3] Ertel E A, Campbell K P, Harpold M M, et al. Nomenclature of voltage-gated calcium channels [J]. Neuron, 2000, 25(3): 533-535.
- [4] Catterall W A. Structure and regulation of voltage-gated  $Ca^{2+}$  channels[J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2000, 16: 521-555.
- [5] Hansen P B, Jensen B L, Andreasen D, et al. Vascular smooth muscle cells express the alpha (1A) subunit of a P-/Q-type voltage-dependent  $Ca(2+)$  channel, and it is functionally important in renal afferent arterioles[J]. Circ Res, 2000, 87(10): 896-902.
- [6] Hansen P B, Jensen B L, Andreasen D, et al. Differential expression of T- and L-type voltage-dependent calcium channels in renal resistance vessels [J]. Circ Res, 2001, 89(7): 630-638.

- [7] Sugano N, Hayashi K, Hosoya T, et al. Mechanistic view of renal protective action of calcium channel blockade [J]. *Curr Hypertens Rev*, 2013, 9(3): 187-192.
- [8] Ando K. L-/N-type calcium channel blockers and proteinuria [J]. *Curr Hypertens Rev*, 2013, 9(3): 210-218.
- [9] Zhao J G, Zeng X T, Wang J, et al. Association between calcium or vitamin D supplementation and fracture incidence in community-dwelling older adults a systematic review and Meta-analysis [J]. *JAMA*, 2017, 318(24): 2466-2482.
- [10] Higgins J P, Thompson S G. Quantifying heterogeneity in a Meta-analysis [J]. *Stat Med*, 2002, 21(11): 1539-1558.
- [11] Abe M, Maruyama N, Suzuki H, et al. L/N-type calcium channel blocker cilnidipine reduces plasma aldosterone, albuminuria, and urinary liver-type fatty acid binding protein in patients with chronic kidney disease [J]. *Heart and Vessels*, 2013, 28(4): 480-489.
- [12] Ando K, Ueshima K, Tanaka S, et al. Comparison of the antialbuminuric effects of L-/N-type and L-type calcium channel blockers in hypertensive patients with diabetes and microalbuminuria: the study of assessment for kidney function by urinary microalbumin in randomized (SAKURA) trial [J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10(9): 1209-1216.
- [13] Fujita T, Ando K, Nishimura H, et al. Antiproteinuric effect of the calcium channel blocker cilnidipine added to renin-angiotensin inhibition in hypertensive patients with chronic renal disease [J]. *Kidney International*, 2007, 72(12): 1543-1549.
- [14] Hatta T, Takeda K, Shiotsu Y, et al. Switching to an L/N-type calcium channel blocker shows renoprotective effects in patients with chronic kidney disease: the Kyoto cilnidipine study [J]. *J Int Med Res*, 2012, 40(4): 1417-1428.
- [15] Hwang Y C, Yoon K H, Cha B S, et al. Reduction in microalbuminuria by calcium channel blockers in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension—a randomized, open-label, active-controlled, superiority, parallel-group clinical trial [J]. *Int J Clin Pract*, 2017, 71(9): e12987.
- [16] Kojima S, Shida M, Yokoyama H. Comparison between cilnidipine and amlodipine besilate with respect to proteinuria in hypertensive patients with renal diseases [J]. *Hypertension Research*, 2004, 27(6): 379-385.
- [17] Konoshita T, Makino Y, Kimura T, et al. A new-generation N/L-type calcium channel blocker leads to less activation of the renin-angiotensin system compared with conventional L type calcium channel blocker [J]. *J Hypertens*, 2010, 28(10): 2156-2160.
- [18] Konoshita T, Makino Y, Kimura T, et al. A crossover comparison of urinary albumin excretion as a new surrogate marker for cardiovascular disease among 4 types of calcium channel blockers [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 166(2): 448-452.
- [19] Konoshita T, Kaeriyama S, Urabe M, et al. On the top of ARB N/L type Ca channel blocker leads to less elevation of aldosterone [J]. *Biosci Rep*, 2016, 36(5): e00381.
- [20] Miwa Y, Tsuchihashi T, Ohta Y, et al. Antiproteinuric effect of cilnidipine in hypertensive Japanese treated with renin-angiotensin-system inhibitors—a multicenter, open, randomized trial using 24-hour urine collection [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2010, 32(6): 400-405.
- [21] Morimoto S, Yano Y, Maki K, et al. Renal and vascular protective effects of cilnidipine in patients with essential hypertension [J]. *J Hypertens*, 2007, 25(10): 2178-2183.
- [22] Shanbhag A D, Gowda H N, Laxmegowda. A randomized open-label study to compare the effects of amlodipine and cilnidipine on heart rate and proteinuria in subjects with hypertension with proteinuria [J]. *NJPPP*, 2018, 8(11): 1485-1490.
- [23] 操斌全, 刘东岳, 王尚中, 等. 西尼地平治疗原发性高血压伴2型糖尿病合并肾脏损伤的疗效分析 [J]. *中国医药*, 2010, 5(6): 494-496.
- [24] Guh J Y. Proteinuria versus albuminuria in chronic kidney disease [J]. *Nephrology*, 2010, 15 (Suppl 2): S53-S56.
- [25] Lee M, Saver J L, Chang K H, et al. Impact of microalbuminuria on incident stroke: a Meta-analysis [J]. *Stroke*, 2010, 41(11): 2625-2631.
- [26] Gianluigi S, Alessandra D, Giuseppe R, et al. Reduction of albumin urinary excretion is associated with reduced cardiovascular events in hypertensive and/or diabetic patients. A Meta-regression analysis of 32 randomized trials [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 172(2): 403-410.

收稿日期: 2020-02-26

本文编辑: 蒋少薇