

阿折地平的药动学和临床研究进展

蒋婷¹, 袁明勇¹, 郑玲利¹, 蒋学华^{2*}

1. 成都医学院第一附属医院, 四川 成都 610500

2. 四川大学 华西药学院, 四川 成都 610041

摘要: 阿折地平作为第3代二氢吡啶类钙拮抗剂, 不仅显示出独特的降压优势, 还具有减慢心率、抗动脉粥样硬化、心肾保护、改善胰岛素耐受、降低尿酸、减轻肝硬化等药理作用, 具有较高的临床应用价值。查阅国内外相关文献, 综述阿折地平的药动学特征、药动学和临床研究进展, 以期为临床合理用药及深入研究提供依据。

关键词: 阿折地平; 高血压; 动脉粥样硬化; 心肾保护; 胰岛素耐受

中图分类号: R969 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2018)04-0697-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.04.038

Research progresses on pharmacokinetic and clinical application of Azelnidipine

JIANG Ting¹, YUAN Mingyong¹, ZHENG Lingli¹, JIANG Xuehua²

1. First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China

2. West China School of Pharmacy Sichuan University, Chengdu 610041, China

Abstract: Azelnidipine as one of the third generation dihydropyridine type calcium channel blockers has high clinical value, it not only shows the unique advantage of antihypertension, but also shows the pharmacological action of heart rate slowing, anti-atherosclerosis, cardiorenal protection, insulin resistance improving, uric acid lowering, hepatic fibrosis alleviating, and so on. This article reviews its structure characteristics, pharmacokinetic and clinical research progresses in the related literatures published at home and abroad, with view to providing a basis for Azelnidipine on clinical rational drug use and deep exploration.

Key words: Azelnidipine; hypertension; atherosclerosis; cardiorenal protection; insulin resistance

高血压已成为全世界最常发生的慢性疾病之一, 据统计目前我国至少有2亿的高血压病患者^[1]。研究显示, 高血压患者的血压水平升高可致心血管疾病风险增加, 收缩压/舒张压每升高20 mmHg/10 mmHg (1 mmHg=133 Pa), 心血管疾病的发生风险就增加1倍^[2], 在我国主要表现为卒中或心梗的发生率增加, 其发病比值为5~8:1, 而西方国家的仅为1:1, 因此我国高血压的治疗重点之一为预防卒中^[3]。而降压治疗能使卒中事件降低35%~40%、并减少20%~25%的心梗以及超过50%的心衰事件发生^[4]。地平类降压药, 即二氢吡啶类(dihydropyridine, DHP)钙拮抗剂, 是目前常用的降压药之一。自20世纪60年代发现以来, 其研究及发展迅速, 被认为是继 β -受体阻滞剂之后心血管

系统治疗药物的又一个里程碑。阿折地平属第3代DHP钙拮抗剂, 主要通过可逆性地抑制细胞膜上L-型钙通道的电压依赖性钙内流, 扩张外周血管而降压, 具有长效且缓和的降压效果, 并对靶器官刺激性小, 不易引起反射性心动过速^[5]。目前, 阿折地平已被广泛用于各种类型的高血压治疗, 包括轻或中度原发性高血压、伴随糖尿病/肾功能障碍的高血压以及重症高血压等。此外, 阿折地平还具有多种药理作用, 可能为高血压治疗带来新的价值。因此, 有必要对阿折地平的临床应用及研究进展进行全面总结, 以期为临床合理用药及深入研究提供依据。

1 结构特征与药动学

1.1 结构特征

阿折地平(Azelnidipine, CS-905), 是由日本

收稿日期: 2017-10-26

基金项目: 成都医学院第一附属医院院级课题项目(CYFY15DL-01)

第一作者: 蒋婷(1985-), 女, 硕士研究生, 研究方向药物制剂及应用。Tel: 13699001946 E-mail: 405445347@qq.com

*通信作者: 蒋学华, 男, 博士, 教授, 研究方向药物制剂及应用。E-mail: jxh1013@scu.edu.cn

第一三共与宇部株式会社联合研发的第3代长效二氢吡啶钙拮抗剂,于2003年在日本获得批准,2008年在中国获得上市。阿折地平是由两种对映体组成的消旋体,对L-型钙通道有特异性^[6],是临床高血压治疗常用药物之一。分子式为: C₃₃H₃₄N₄O₆,化学结构式见图1^[7]。

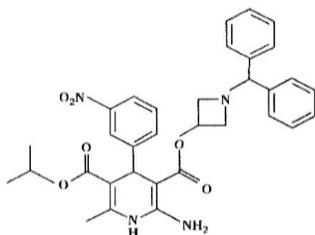


图1 阿折地平的结构

Fig. 1 Chemical structural formula of Azelnidipine

1,4-二氢吡啶环是DHP钙拮抗剂的重要活性结构,而阿折地平则与其他衍生物不同,在1,4-二氢吡啶环的2位取代基为氨基,从而使分子具有更高的亲水性,相比于硝苯地平 and 尼卡地平,起效更温和、更长效。此外,阿折地平在1,4-二氢吡啶环的3位成酯边链上,由氮原子所形成的四元环状结构

使其与氧之间形成最佳距离,而5位成酯边链上又被引入体积比较大的取代基,这种独特的结构使该药的达峰时间(T_{max})与半衰期($T_{1/2}$)增加。因而,从化学结构而言,阿折地平是一种极具优势的治疗高血压的药品^[8]。

1.2 药动学

目前,国内已经上市的阿折地平的剂型包括片剂(8 mg/片,16 mg/片)和胶囊剂(8 mg)。阿折地平用于治疗高血压的推荐剂量为8~16 mg,口服,1次/d。该药口服给药吸收迅速,且吸收速度呈剂量相关。已有多项研究对不同剂量的阿折地平在健康受试者中的药动学进行了研究(见表1)^[9-15]。106名健康受试者接受8~16 mg阿折地平单剂量口服给药后,峰浓度(C_{max})为1.66~23.06 ng/mL, T_{max} 为2.6~4 h,曲线下面积(AUC_{0-96})为17.9~429 ng/(mL·h)。8 mg/d阿折地平给药5~8 d后,平均 C_{max} 和 AUC_{0-96} 值为2.63~6.62 ng/mL和43.8~113.0 ng/(mL·h); T_{max} 为2.8~3.5 h。阿折地平可于给药后第2天达稳态血药浓度。8~16 mg阿折地平单剂量口服给药后, $T_{1/2}$ 为16.0~28.0 h。稳态时,阿折地平8 mg/d给药5~8 d后的平均终末半衰期

表1 单剂量/多剂量口服给药后阿折地平的药动学参数

Table 1 Pharmacokinetic parameters of Azelnidipine after a single or multi oral doses administration

发表年	健康受试者/人	剂量/mg	时间/d	$C_{max}/(ng \cdot mL^{-1})$	T_{max}/h	$t_{1/2\beta}/h$	$AUC_{0-96}/(ng \cdot mL^{-1} \cdot h^{-1})$	文献
2008	12	8	1	5.13±2.20	2.9±1.4	25.0±4.3	53.6±17.1	9
2008	8	8	1	8.66±1.15	2.8±1.2	22.8±2.4	186.0±47.0	10
2008	5	8	1	5.85±3.27	3.0±1.4	16.0±5.5	89.6±37.3	11
2011	10	8	1	1.66±0.45	3.5±1.1	21.3±8.1	17.9±6.0	12
2011	10	8	1	4.16±1.86	2.6±0.6	23.0±6.8	44.1±19.6	13
2012	8	8	1	5.91±2.83	3.3±1.3	20.3±7.6	61.1±33.8	14
2008	12	16	1	9.48±3.70	2.6±0.8	24.6±5.6	107.9±39.1	9
2008	8	16	1	19.17±4.13	3.0±0.9	23.5±4.2	429.0±145.0	10
2008	5	16	1	23.06±5.63	2.6±1.0	18.0±1.9	272.5±128.4	11
2011	10	16	1	4.25±1.38	4.0±1.2	19.5±4.0	49.9±17.5	12
2011	10	16	1	10.60±5.40	2.7±0.6	25.2±13.8	80.5±50.4	13
2012	12	16	1	10.61±3.93	3.7±1.0	28.0±7.7	139.5±72.9	14
2008	12	8*	8	6.12±2.27	3.1±1.1	25.2±5.0	53.6±18.4	9
2011	10	8*	5	2.63±1.41	3.5±1.1	32.5±9.2	43.8±26.4	12
2011	10	8*	7	6.62±2.23	2.8±0.9	25.5±9.5	113.0±67.0	13
2012	6	8*	7	5.88±1.90	3.2±0.7	28.2±8.0	86.7±41.6	14

*-多剂量口服

*-multi oral doses

($t_{1/2\beta}$) 为 25.2~32.5 h。

阿折地平在高血压患者中的药动学与其在健康受试者中相似。在日本健康受试者中研究食物对阿折地平的影 响, 结果显示饭后单剂量阿折地平 (10 mg) 给药, 平均 C_{\max} (18.5 ng/mL) 为空腹状态 (7.1 ng/mL) 时的 2.6 倍, 两者比较差异显著 ($P < 0.05$), 而平均 AUC、 T_{\max} 和 $t_{1/2\beta}$ 值无显著差异。因此, 推荐阿折地平于饭后服用。

与大部分钙离子拮抗剂降压药 (CCB) 一样, 阿折地平也存在首过效应。阿折地平代谢主要通过肝脏中的细胞色素 P450 (CYP) 3A4 进行, 代谢产物无活性, 因此对于该酶底物相关的药物或复合物, 可能与阿折地平有潜在的相互作用。当 50 mg 伊曲康唑和 8 mg 阿折地平联用时, 阿折地平的 C_{\max} 和 AUC_{0-12h} 则分别比单用时增加了 1.6 倍和 2.8 倍。

2 临床研究进展

2.1 降压

目前已有大量研究证实了阿折地平在降压方面的确切作用。日本进行了 At-HOME 研究, 旨在确定阿折地平降低血压及减慢心率的作用, 该研究为多中心开放性试验, 共纳入了 4 852 例高血压患者进行疗效分析。研究人群中, 服用阿折地平的日初始剂量: 65.1% 为 16 mg, 34.2% 为 8 mg, 0.5% \leq 4 mg, 0.2% \geq 24 mg; 日最大剂量: 75.9% 为 16 mg, 23.4% 为 8 mg, 0.2% 为 4 mg, 0.5% 为 24 mg。疗效分析显示从开始阿折地平治疗后 4 周至第 16 周研究结束, 所有患者的血压和心率均显著降低。试验结果证实每日晨间给予阿折地平可有效控制晨间高血压, 并显著降低心率^[16]。

另一项于日本进行的 COAT 研究为随机对照的多中心开放性试验, 旨在比较阿折地平与三氯噻嗪治疗 2 型糖尿病合并高血压患者的疗效和安全性。该研究共纳入 240 例患者, 按照 1:1 的比例被随机分配到阿折地平组 (16 mg/d) 和三氯噻嗪组 (1 mg/d), 然后随访 48 周。研究结果显示阿折地平 [收缩压/舒张压: (-10.7 \pm 9.6) / (-6.6 \pm 6.6) mmHg] 在控制血压方面优于三氯噻嗪 [收缩压/舒张压: (-7.1 \pm 7.7) / (-3.3 \pm 6.1) mmHg], 两者比较差异显著 ($P < 0.001$)^[17]。

而 AORTA 研究则对比了奥美沙坦 (20 mg/d) 联用阿折地平 (16 mg/d) 或氨氯地平 (5 mg/d) 的效果, 结果表明奥美沙坦联用阿折地平对中心动脉压和左心室质量指数的疗效作用大大优于氨氯地

平, 中心动脉压分别为 (-14.0 \pm 4.3)、(-8.3 \pm 3.7) mmHg, 两者比较差异显著 ($P < 0.001$); 左心室质量指数分别为 (-6.6 \pm 3.4)、(-3.0 \pm 2.5) g/m², 两者比较差异显著 ($P < 0.05$), 这 2 项参数的改善对于减少心血管疾病发生风险具有重要意义^[18]。

国内研究方面, 1 项对阿折地平在中国人群中的临床疗效、安全性、耐受性研究的汇总分析^[19]显示, 轻中度高血压患者口服阿折地平 8~16 mg/d 降压作用显著; 阿折地平的降压疗效与氨氯地平、硝苯地平一致; 阿折地平在中国高血压患者的治疗中是有效和安全的。

2.2 心肾保护

阿折地平的心肾保护作用不仅在动物研究中得到证实, 如国外采用自发性高血压大鼠模型 (SHR) 和心肌缺血狗模型的动物试验显示, 阿折地平可对心脏和肾脏发挥显著的保护作用^[20-21]。国内 1 项动物研究表明, 阿折地平能够有效地抑制 SHR 中高血压所导致的左心室肥厚、细胞凋亡及心肌 TNF-d 的表达^[22]。此外, 阿折地平还可明显降低 SHR 的肾动脉和肾小球损伤, 并减少肾小球硬化及外周阻力血管增厚事件的发生率^[23-24]。

同时, 阿折地平的心肾保护作用也在人体研究中得到证实, 近期的 1 项临床研究显示, 在高血压并射血分数保留型心力衰竭患者中, 阿折地平能改善心力衰竭的严重程度^[25]。一项随机对照试验显示, 152 例伴随糖尿病和蛋白尿的高血压患者接受阿折地平联合奥美沙坦治疗与噻嗪类利尿剂疗效相当, 治疗后患者尿蛋白水平明显降低 (肌酐酞 116.0 mg/g 降至 79.8 mg/g)^[26]。另一项 BOAT2 研究也显示, 在高血压合并糖尿病患者中, 阿折地平降低了炎症细胞因子 (MCP-1 和 TNF α) 的血浆浓度, 延缓了尿蛋白排泄的进展^[27]。

2.3 抗动脉粥样硬化

阿折地平已被证实具有抗动脉粥样硬化的作用, 其机制可能与其对血管组织的高亲和力和抗氧化作用相关^[28]。日本开展的 ALPS-J 研究是 1 项前瞻性、多中心、随机双盲对照试验, 入组的 199 例患者随机接受阿折地平 (16 mg/d) 或氨氯地平 (5 mg/d) 治疗 48 周, 后血管内超声测量斑块体积, 研究结果显示, 阿折地平抗动脉粥样硬化的作用不劣于氨氯地平, 在基础治疗上联合阿折地平或氨氯地平均能有效减少血小板体积^[29]。

国内研究也获得相似结果, 1 项纳入 86 例高血

压合并冠心病的随机对照试验结果显示,阿折地平联合阿托伐他汀钙片在降低血压的同时还可减轻心绞痛症状^[30]。

2.4 改善胰岛素耐受

已有报道显示阿折地平治疗对糖尿病代谢和胰岛素分泌的临床益处。1项评价阿折地平在脂肪细胞中对活性氧介导的胰岛素抵抗的作用的研究显示,在3T3-L1脂肪细胞中,阿折地平能保护胰岛素信号传导及抑制氧化应激而改善葡萄糖的摄取^[31]。在1项进行于高血压合并糖尿病患者的开放性随机试验中,奥美沙坦/阿折地平治疗组的空腹血糖水平、糖化血红蛋白水平和尿蛋白显著降低^[32]。另1项AGENT研究显示,与氨氯地平相比,阿折地平治疗组的口服葡萄糖耐量试验2h后血糖和胰岛素水平显著降低^[33]。

目前已提出多种阿折地平改善血糖耐受和胰岛素反应的机制,高血压和(或)糖尿病与动脉粥样硬化的发病机制都与炎症和氧化应激有关^[34],活化的促炎细胞因子和氧化应激的增加会造成多种器官的损伤;促炎细胞因子含量的增加会诱导机体向葡萄糖耐受不良的转换^[35]。另一个可能的机制是对交感神经系统的抑制,心率增加与多种冠脉风险因素有关,也与心血管疾病的并发和死亡相关。交感神经兴奋的增强可通过刺激 β 肾上腺素受体导致胰岛素抵抗^[33-36],而阿折地平可通过增加脑内皮细胞NO合成酶表达来抑制交感神经活性^[37]。因此,阿折地平的抗氧化应激、抗炎和抗交感神经系统作用都可能对葡萄糖耐受和胰岛素敏感性发挥有益作用。

2.5 其他作用

阿折地平还被证实具有降低尿酸、减轻肝硬化等作用。日本进行的1项对72例接受日剂量8mg或16mg阿折地平患者的研究结果显示,在治疗2~3月后,患者血清尿酸水平显著降低,并且该作用在高尿酸患者中尤为显著^[38]。另1项采用肝细胞培养模型进行的体外研究显示,阿折地平通过增加抗氧化防御水平,从而减弱 CCl_4 和TAA诱导的肝纤维化,因此阿折地平也许可为肝硬化治疗开辟新的治疗策略^[39]。

3 结语

阿折地平口服给药吸收迅速,且吸收速度呈剂量相关,是一种极具潜力的降压药。阿折地平因其独特的化学结构,不仅在降压时起效缓和、作用持

久,同时因能降低交感神经神经活性而具有减慢心率的作用,不易引起反射性心动过速,亦具有良好的耐受性。随着近年来美国重视降压药对心血管的预后^[40],该药会有更广阔的应用市场。此外,阿折地平还具有心肾保护、改善葡萄糖耐受、抗冠脉粥样硬化的多重药理作用,其对于高血压及相关并发症都具有极好的治疗价值。

但阿折地平的吸收存在首关效应,当其与CYP3A4酶抑制剂或底物联合应用时需警惕潜在的药物相互作用。因此阿折地平虽然作为降压治疗的前景药物值得期待,但临床应用需兼顾患者的身体情况,联合用药尤其谨慎,密切监视患者用药后的反应。同时,阿折地平作为第3代二氢吡啶类钙拮抗剂,目前虽已突破前两代药物在药效持续时间和生物利用度等方面的局限,但由于其存在多晶型、遇光不稳定、溶解度低、显弱碱性及在酸中不稳定等理化性质^[41],这可能导致阿折地平普通制剂的稳定性较差、体内生物利用度较低,极大限制了其临床应用。因此未来研究中有必要注重将阿折地平普通制剂开发成新制剂,以保证其在临床上的安全、有效地使用。

参考文献

- [1] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南(2010年修订版) [J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39(7): 579-616.
- [2] Weber M A, Schiffrin E L, White W B, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community: a statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension [J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2014, 16(1): 14-26.
- [3] 王文. 我国高血压流行趋势与防治状况 [J]. 中国循环杂志, 2011, 26(6): 407-409.
- [4] Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: Results of prospectively designed overviews of randomized trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration [J]. Lancet, 2000, 356(9246): 1955-1964.
- [5] Koike H, Kimura T, Kawasaki T, et al. Azelnidipine, a long-acting calcium channel blocker with slow onset and high vascular affinity [J]. Annu Rep Sankyo Res Lab, 2002, 54: 1-64.
- [6] Tamargo J, Ruilope L M. Investigational calcium channel blockers for the treatment of hypertension [J]. Expert

- Opin Investig Drugs, 2016, 25(11): 1295-1309.
- [7] Wellington K, Scott L J, Azelnidipine [J]. *Drugs*, 2003, 63(23): 2613-2621.
- [8] Ichihara K, Okumura K, Mori H, et al. Effects of mPC-1304, a novel Ca^{2+} entry blocker on α -adrenoceptor mediated pressor responses [J]. *Eur J Pharmacol*, 1993, 238(2/3): 283-289.
- [9] 李立, 丁黎, 马鹏程. 阿折地平片的人体药动学研究 [J]. *中国药理学杂志*, 2008, 43(13): 1008-1011.
- [10] Zou J J, Ji H J, Zhou X H, et al. Determination of azelnidipine by LC-ESI-MS and its application to a pharmacokinetic study in healthy Chinese volunteers [J]. *Pharmazie*, 2008, 63(8): 568-570.
- [11] 梁宇光, 高洪志, 胡锦涛, 等. 阿折地平在健康人体的药代动力学 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2008, 24(4): 323-325.
- [12] 钟世敬, 施爱明, 华雯妍, 等. 阿折地平片在健康人体内的药动学研究 [J]. *中国药房*, 2011, 22(18): 1672-1674.
- [13] 陈燕, 林阳, 韩敏, 等. 阿折地平片在中国健康人体内的药动学研究 [J]. *中国药房*, 2011, 22(38): 3585-3588.
- [14] Shentu J, Fu L, Zhou H, et al. Determination of amlodipine in human plasma using automated online solid-phase extraction HPLC-tandem mass spectrometry. application to a bioequivalence study of Chinese volunteers [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2012, 70: 614-618.
- [15] 舒成仁, 卫乐乐, 葛苗苗. 阿折地平片的人体药动学研究 [J]. *中国药房*, 2012, 23(10): 896-898.
- [16] Kario K, Sato Y, Shirayama M, et al. Inhibitory effects of azelnidipine tablets on morning hypertension [J]. *Drugs R D*, 2013, 13(1): 63-73.
- [17] Takihata M, Nakamura A, Kondo Y, et al. Comparison of azelnidipine and trichlormethiazide in Japanese type 2 diabetic patients with hypertension. the COAT randomized controlled trial [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0125519.
- [18] Takami T, Saito Y. Effects of Azelnidipine plus OlmesART An versus amlodipine plus olmesartan on central blood pressure and left ventricular mass index. the AORTA study [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2011, 7: 383-390.
- [19] Chen B L, Zhang Y Z, Luo J Q, et al. Clinical use of azelnidipine in the treatment of hypertension in Chinese patients [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2015, 11: 309-318.
- [20] Sada T, Saito H. Pharmacological profiles and clinical effects of azelnidipine, a long-acting calcium channel blocker [J]. *Nihon Yakurigaku Zasshi*, 2003, 122(6): 539-547.
- [21] Kuramoto K, Ichikawa S, Hirai A, et al. Azelnidipine and amlodipine. a comparison of their pharmacokinetics and effects on ambulatory blood pressure [J]. *Hypertens Res*, 2003, 26(3): 201-208.
- [22] 胡莲芬, 刘光德. 阿折地平对自发性高血压大鼠心肌细胞凋亡的影响 [J]. *中国现代医生*, 2010, 48(4): 29-31.
- [23] Oizumi K, Miyamoto M, Koike H. Antihypertensive effect of CS-905. a novel dihydropyridine calcium blocker in conscious hypertensive dogs [J]. *Jpn J Pharmacol*, 1990, 53(2): 264-266.
- [24] Oizumi K, Nishino H, Miyamoto M, et al. Beneficial renal effects of CS-905. a novel dihydropyridine calcium blocker in SHR [J]. *Jpn J Pharmacol*, 1989, 51(4): 501-508.
- [25] Kiuchi S, Hisatake S, Kabuki T, et al. Azelnidipine is a useful medication for the treatment of heart failure preserved ejection fraction [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2017, 39(4): 350-354.
- [26] Kojima M, Okubo S, Mizubayashi R, et al. Kidney-protective effects of azelnidipine versus a diuretic in combination with olmesartan in hypertensive patients with diabetes and albuminuria. a randomized study [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(7): 1802-1810.
- [27] Tawaramoto K, Kaneto H, Hashiramoto M, et al. Azelnidipine, but not amlodipine, reduces urinary albumin excretion and carotid atherosclerosis in subjects with type 2 diabetes: blood pressure control with olmesartan and azelnidipine in Type 2 diabetes (BOAT2 study) [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2015, 7: 80.
- [28] Nada T, Nomura M, Koshihara K, et al. Clinical study with azelnidipine in patients with essential hypertension. Antiarteriosclerotic and cardiac hypertrophy-inhibitory effects and influence on autonomic nervous activity [J]. *Arzneimittelforschung*, 2007, 57(11): 698-704.
- [29] Kojima T, Miyauchi K, Yokoyama T, et al. Azelnidipine and amlodipine anti-coronary atherosclerosis trial in hypertensive patients undergoing coronary intervention by serial volumetric intravascular ultrasound analysis in Juntendo University (ALPS-J) [J]. *Circ J*, 2011, 75(5): 1071-1079.
- [30] 赵凯. 阿折地平联合阿托伐他汀钙片在治疗高血压合并冠心病中的效果研究 [J]. *海峡药学*, 2012, 24(11): 146-147.
- [31] Tatsumi F, Kaneto H, Hashiramoto M, et al. Anti-hypertensive azelnidipine preserves insulin signaling and glucose uptake against oxidative stress in

- 3T3-L1 adipocytes [J]. *Endocr J*, 2015, 62(8): 741-747.
- [32] Daikuhara H, Kikuchi F, Ishida T. The combination of olmesartan and a calcium channel blocker (azelnidipine) or candesartan and a calcium channel blocker (amlodipine) in type 2 diabetic hypertensive patients. the OLCA study [J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2012, 9(4): 280-286.
- [33] Fukao K, Shimada K, Hiki M, et al. Effects of calcium channel blockers on glucose tolerance, inflammatory state, and circulating progenitor cells in non-diabetic patients with essential hypertension. a comparative study between azelnidipine and amlodipine on glucose tolerance and endothelial function—a crossover trial (AGENT) [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2011, 10: 79.
- [34] Node K, Inoue T. Postprandial hyperglycemia as an etiological factor in vascular failure [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2009, 8: 23.
- [35] Popa C, Netea M G, van Riel P L, et al. The role of TNF-alpha in chronic inflammatory conditions intermediary metabolism and cardiovascular risk [J]. *J Lipid Res*, 2007, 48: 751-762.
- [36] Fonseca V A. Effects of beta-blockers on glucose and lipid metabolism [J]. *Curr Med Res Opin*, 2010, 26(3): 615-629.
- [37] Kimura Y, Hirooka Y, Sagara Y, et al. Long-acting calcium channel blocker, azelnidipine, increases endothelial nitric oxide synthase in the brain and inhibits sympathetic nerve activity [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2007, 29(1): 13-21.
- [38] Miyazaki S, Hamada T, Hirata S, et al. Effects of azelnidipine on uric acid metabolism in patients with essential hypertension [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2014, 36(7): 447-453.
- [39] Ohyama T, Sato K, Kishimoto K, et al. Azelnidipine is a calcium blocker that attenuates liver fibrosis and may increase antioxidant defence [J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 165(4b): 1173-1187
- [40] 萧惠来. FDA 对抗高血压药品说明书增加降低血压改善心血管预后内容的要求 [J]. *药物评价研究*, 2017, 40(7): 885-891.
- [41] 陈爱华, 邬蓉, 陶霞. 阿折地平: 一种新型二氢吡啶类钙拮抗药 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2006, 25(12): 946-950.