

正常高值血压者尿 NGAL 与血流介导的血管舒张功能的相关性

彭 达^{1,2)}, 张爱军¹⁾

(1) 武汉科技大学附属武昌医院心内科, 湖北 武汉 430063;
(2) 武汉科技大学第八临床医学院, 湖北 武汉 430081)

[摘要] **目的** 探究正常高值血压患者的尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)与肱动脉血流介导的血管舒张功能(FMD)的相关性。**方法** 研究选择 2022 年 9 月至 2023 年 9 月期间, 在武汉市武昌医院珞狮路社区卫生服务中心进行健康体检发现的 156 例正常高值血压患者为研究对象, 将 156 例正常高值血压患者按 FMD 是否在 10% 以上, 分为内皮功能正常组 89 例和内皮功能障碍组 67 例。收集所有患者的性别、年龄、吸烟史、身高、体重、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、血糖(FBG)、血脂、血清肌酐(Scr)、肾小球滤过率(eGFR)、尿素氮(BUN)、尿酸(UA)、同型半胱氨酸(Hcy)、尿 NGAL、FMD 等指标。采用独立样本 *t* 检验、线性相关、二元 Logistic 回归、ROC 曲线分析正常高值血压患者中 FMD 与 NGAL 的相关性。**结果** 2 组患者在性别, 吸烟史、SBP、FBG、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL-c)、三酰甘油(TG)、BUN、Scr、eGFR、UA、Hcy 等方面, 差异无统计学意义($P>0.05$)。内皮功能障碍组(FMD $\leq 10\%$)年龄、体质指数(BMI)、DBP、高密度脂蛋白(HDL-c)及尿 NGAL 水平明显高于内皮功能正常组($P<0.05$)。Pearson 线性相关性分析发现, 尿 NGAL 水平与 FMD 呈负相关($r=-0.737 P<0.05$), 多元线性回归分析:尿 NGAL、舒张压对 FMD 的影响, 差异有统计学意义(均 $P<0.05$), Logistic 回归分析结果显示:尿 NGAL、舒张压是 FMD 的独立危险因素, ROC 曲线分析 NGAL、DBP 及 NGAL 联合 DBP 检测的曲线下面积依次为 0.813、0.895、0.906, 两者联合检测诊断效能更高。**结论** 尿 NGAL 和舒张压与内皮功能障碍相关, 尿 NGAL 有望作为评价血管内皮功能损伤的新型生物标志物, 及正常高值血压干预治疗的靶点。

[关键词] 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; 肱动脉血流介导的血管舒张功能; 正常高值血压; 高血压

[中图分类号] R544.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2024)01-0127-06

The Relationship between Urinary NGAL and Flow-mediated Vasodilation in Prehypertension

PENG Da^{1,2)}, ZHANG Aijun¹⁾

(1) Dept. of Cardiology, Wuchang Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Wuhan Hubei 430063; 2) The 8th Clinical School, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan Hubei 430081, China)

[Abstract] **Objective** To explore the correlation between the urinary neutrophil gelatinase-associated lipid carrier protein(NGAL) and Brachial artery flow-mediated vasodilation(FMD) in Prehypertension. **Methods** 156 patients with Prehypertension found to have the normal high blood pressure during a health examination at the Luo Shi Road Community Health Service Center of Wuchang Hospital in Wuhan from September 2022 to September 2023 were included and divided into the normal endothelial function group and the endothelial dysfunction group with 89 cases and 67 cases respectively in each group according to whether the FMD was above 10%. The sex, age, smoking history, height, weight, SBP, DBP, FBG, Scr, eGFR, BUN, UA, Hcy, urine NGAL, FMD and

[收稿日期] 2023-11-01

[基金项目] 湖北省卫生健康委员会科研基金资助项目(WJ2019F018)

[作者简介] 彭达(1998~), 男, 湖北武汉人, 在读硕士研究生, 主要从事心内科临床及科研工作。

[通信作者] 张爱军, E-mail: 2253577784@qq.com

other indicators were collected. The correlation between FMD and NGAL in prehypertension was analyzed by using independent samples t-test, Pearson linear correlation, multiple linear regression, binary logistic regression, and receiver operator characteristic(ROC) curves. **Results** There were no significant differences in gender, smoking history, SBP, FBG, TG, LDL-c, TC, BUN, Scr, UA, eGFR and Hcy(all $P > 0.05$). The age, BMI, DBP, HDL-c, and urine NGAL levels in the endothelial dysfunction group were significantly higher than those in the normal endothelial function group($P < 0.05$). Pearson linear correlation analysis showed that urine NGAL levels were negative correlated with FMD($r = -0.632 P < 0.05$). Multiple linear regression analysis: NGAL, DBP significantly affected FMD(all $P < 0.05$). NGAL and diastolic blood pressure were independent risk factors for FMD. The area under the curve of ROC curve analysis was 0.813, 0.895 and 0.906 respectively for urinary NGAL, DBP and urinary NGAL combined with DBP. DBP combined with urinary NGAL had the higher diagnostic efficacy. **Conclusion** Urinary NGAL and DBP are associated with the endothelial dysfunction, and urinary NGAL is expected to be a new biomarker for evaluating the vascular endothelial function loss and a target for the intervention of prehypertension

[**Key words**] Urinary NGAL; Flow-mediated vasodilation; Prehypertension; Hypertension

正常高值血压定义为收缩压在 120 ~ 139 和/或舒张压 80 ~ 89 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)^[1]。目前,我国正常高值血压人数约占总人口的 1/3 ~ 1/2,其更容易发展为高血压,且和心脑血管疾病有更多的相关性^[2-4],因此检测正常高值血压患者血管功能状态,寻找影响内皮损伤的早期、简单、高效、价格低廉的检查和检验指标,对尽早发现正常高值血压的血管损害和早期防治有重要的临床意义。

肱动脉血流介导的血管舒张功能(flow-mediated dilation, FMD)是利用肱动脉超声评估内皮功能的无创方法,FMD对早期血管内皮功能的诊断具有一定的价值^[5],研究发现FMD改善后,心血管事件的发生率可以显著降低^[6-8],但是其学习曲线长,工作效率低,不宜在基层铺开。尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)是一种分子量为 25 000 D 的小分子脂质运载蛋白,主要由免疫细胞中的中性粒细胞分泌产生^[9],研究表明NGAL可通过抗氧化酶/氧化酶失衡及降低内皮一氧化氮合酶活性加重内皮细胞的损伤^[10],而FMD可以反映血管内皮细胞功能,二者可能具有相关性,然而目前还没有正常高值血压人群中尿NGAL与FMD之间相关的研究,因此笔者研究了尿NGAL与FMD之间是否具有关联,以期将复杂的内皮功能检测简单化,利于疾病的群防、群治。

1 对象与方法

1.1 研究对象

研究选择 2022 年 9 月至 2023 年 9 月期间,

在武汉市武昌医院珞狮路社区卫生服务中心最近进行健康体检的发现的正常高值血压患者 156 例为研究对象,依据《中国高血压防治指南(2018 年修订版)》诊断标准^[1]:正常高值血压定义为:收缩压 120 ~ 139 和/或舒张压 80 ~ 89 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),所有受试者既往均未行常见的非传染性疾病(高血压、冠心病、糖尿病等)相关药物治疗,排除标准:排除既往有心脑血管疾病及全身疾病的患者,156 例患者按是否存在血管内皮功能障碍分为内皮功能障碍组($n = 89$)和内皮功能正常组($n = 67$)。该研究符合《赫尔辛基宣言》要求,本研究经武汉市武昌医院医学伦理委员会批准(2023087),受试者均自愿参加该调查并签署知情同意书。

1.1.1 血管功能 受检者在休息至少 10 ~ 15 min 后,由经过专门培训的超声科医生运用通用型超声波图像诊断装置 UNEXEF18G(北京百世贸易有限公司提供)测量 FMD,首先,患者在安静状态下测量肱动脉的静息直径,然后在前臂周围放置一个袖套,充气至收缩压以上 50 mmHg,5 min 后,袖套放气,测量基线血管直径和扩张反应。

根据中国血管健康评估系统应用指南(2018 第三次报告)^[11],当 FMD>10% 表示血管内皮功能正常,FMD≤10% 提示血管内皮功能障碍。

$$FMD = \frac{(\text{肱动脉反应性充血后最大内径} - \text{静息直径})}{\text{静息直径}} \times 100\%$$

1.1.2 其他指标 记录所有受试者性别、年龄、SBP、DBP、吸烟史、FBG、BMI、血脂、BUN、SCr、eGFR、UA、Hey,尿 NGAL,测定受试者的身高、体重,计算 BMI,研究对象收缩压、舒张

压均用欧姆龙电子血压计测量安静休息状态下的诊室血压, 受试者在清晨空腹条件下, 由专业人员抽取适量静脉血, 测定肝、肾、血脂等生化指标。生化指标检测采用日本东芝全自动生化检测仪测定。同时留取尿液标本, 检测尿 NGAL 水平, 后者检测使用武汉博士德公司的 NGAL ELISA 试剂盒, 按照说明书操作。

1.2 统计学处理

采用 SPSS27.0 软件对数据进行分析处理, 符合正态分布的计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 2 组间均值的比较采用独立样本 t 检验, 对不满足正态分布的计数资料用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示, 用 Mann-Whitney U 检验进行分析, 计数资料以 $n(\%)$ 表示, 组间比较采用 χ^2 检验, Pearson 线性相关进行尿 NGAL 与 FMD 相关性的分析研究, 多元线性回归及二元 Logistic 回归进行 FMD 影响因素的分析研究。以 FMD 为状态变量, NGAL、DBP 为检验变量, 绘制受试者操作特征 (receiver operator characteristic, ROC) 曲线, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的一般资料及临床特征分析

2 组患者在男女比例, 吸烟史、收缩压(SBP)、

空腹血糖(FBG)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白(LDL-c)、血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)、肾小球滤过率(eGFR)、尿酸(UA)、血同型半胱氨酸(Hcy)等方面差异均没有统计学意义(均 $P > 0.05$)。内皮功能障碍组($FMD \leq 10\%$)在年龄、体质指数(BMI)、舒张压(DBP)、高密度脂蛋白(HDL-c)及尿 NGAL 水平明显高于内皮功能正常组($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 尿 NGAL 与 FMD 的相关性分析

Pearson 线性相关性分析发现, 尿 NGAL 水平与 FMD 呈负相关($r = -0.737$ $P < 0.05$), 见图 1。

2.3 FMD 影响因素的多元线性回归分析

纳入性别、年龄、吸烟史、尿 NGAL、HDL-C、舒张压、BMI, 构建 FMD 的多元线性回归方程, NGAL 对 FMD 的影响有统计学意义($B = -0.066$, $t = -6.690$, $P < 0.001$), 舒张压对 FMD 的影响有统计学意义($B = -0.411$, $t = -7.788$, $P < 0.001$), 见表 2。

2.4 FMD 危险因素的 Logistic 回归分析

以是否存在内皮功能障碍($FMD \leq 10\%$ 认为存在内皮功能障碍)为因变量, 以年龄、性别、BMI、吸烟史、SBP、DBP、FBG、TC、LDL-c、HDL-c、TG、BUN、SCr、eGFR、UA、Hcy 及尿 NGAL 为自变量, Logistic 回归分析结果显示: NGAL 对 FMD 的影响具有统计学意义($OR = 1.034$, $P = 0.008$,

表 1 2 组患者一般临床资料比较 [$(\bar{x} \pm s)/n(\%)/M(Q_1, Q_3)$]

Tab. 1 Comparison of general clinical data between the 2 groups [$(\bar{x} \pm s)/n(\%)/M(Q_1, Q_3)$]

项目	内皮功能障碍 ($n=67$)	内皮功能正常 ($n=89$)	检验值	P
男性	43(64.200)	64(71.900)	0.200 ^a	0.655
年龄(岁)	56.640 \pm 9.21	49.350 \pm 8.911	5.035 ^b	<0.001 [*]
吸烟史	17(25.400)	23(25.800)	0.004 ^a	0.947
BMI(kg/m ²)	23.857 \pm 4.374	22.070 \pm 4.170	2.574 ^b	0.011 [*]
SBP(mmHg)	130.000(125.000, 133.000)	127.000(123.000, 133.000)	-1.456 ^c	0.145
DBP(mmHg)	84.180 \pm 3.191	77.420 \pm 4.356	10.723 ^b	<0.001 [*]
血糖(mmol/L)	5.215 \pm 0.894	5.091 \pm 0.812	0.896 ^b	0.372
TC=(mg/dL)	5.083 \pm 0.946	4.898 \pm 0.931	1.218 ^b	0.225
TG=(mg/dL)	1.624 \pm 0.897	1.519 \pm 0.770	0.783 ^b	0.435
HDL-c(mg/dL)	1.202 \pm 0.288	1.315 \pm 0.278	-2.471 ^b	0.015 [*]
LDL-C(mg/dL)	3.120 \pm 0.839	3.040 \pm 0.778	0.618 ^b	0.537
SCr(mg/dL)	75.981 \pm 14.862	74.300 \pm 13.466	0.737 ^b	0.462
BUN(mg/dL)	4.990 \pm 1.265	4.850 \pm 1.196	0.706 ^b	0.481
eGFR(mL/min)	95.503 \pm 11.623	98.779 \pm 11.820	-1.726 ^b	0.086
UA(mg/dL)	372.428 \pm 86.908	370.801 \pm 85.207	0.117 ^b	0.907
HCY(mmol/L)	15.137 \pm 6.598	14.851 \pm 4.522	0.321 ^b	0.748
NGAL(mg/dL)	81.481 \pm 28.737	49.685 \pm 21.892	7.846 ^b	<0.001 [*]

^a 为 χ^2 值; ^b 为 t 值; ^c 为 Z 值; * $P < 0.05$ 。

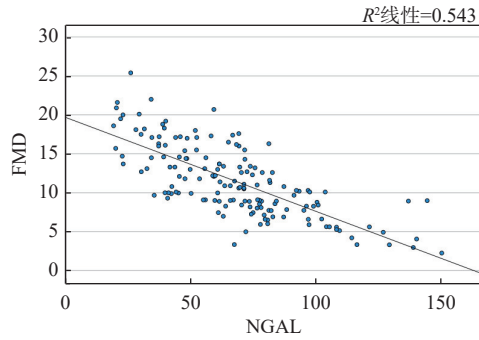


图 1 尿 NGAL 与 FMD 相关性散点图

Fig. 1 The scatterplots of correlation of urinary NGAL and FMD

95%CI=1.009 ~ 1.059), 舒张压对 FMD 的影响, 差异有统计学意义 ($OR = 1.575$, $P < 0.001$, 95%CI=1.309 ~ 1.897), 见表 3。

2.5 尿 NGAL 联合舒张压诊断血管内皮功能障碍的 ROC 曲线分析

以是否存在血管内皮功能障碍为因变量, 以 NGAL、DBP、NGAL+DBP 为自变量, 绘制 ROC 曲线, 尿 NGAL、DBP 及 2 者联合检测的曲线下面积依次为 0.813、0.895、0.906, 单项检测时 DBP 的敏感度 (82.1%) 和特异度 (82%) 均较高, 尿 NGAL 敏感度和特异度分别是 71.6% 和 80.9%, NGAL 联合舒张压检测比单项检测诊断价值更高,

表 2 FMD 影响因素的多元线性回归分析 ($n=156$)Tab. 2 Multiple linear regression analysis of FMD influencing factors ($n=156$)

项目	B	B 值标准误	t	P
男性	-0.669	4.145	-1.560	0.121
年龄(岁)	0.008	0.429	0.299	0.765
吸烟史	-0.091	0.028	-0.189	0.850
BMI(kg/m ²)	-0.065	0.482	-1.276	0.204
DBP(mmHg)	-0.411	0.051	-7.788	<0.001*
HDL-C(mg/dL)	1.120	0.053	1.504	0.135
尿NGAL(mg/dL)	-0.066	0.744	-6.690	<0.001*

* $P < 0.05$ 。

见图 2, 表 4。

3 讨论

对正常高值血压人群是否需要干预, 尤其是用药和监测的争议不断。10 年心血管患病风险是前者的评判指标之一, 包括对其危险因素、靶器官损害、临床心血管事件等, 执行起来较为繁琐, 左室肥厚、颈部斑块等监测项目检出率不高, 可能不太适用此类人群; NO、内皮素等血管内皮释放的活性物质半衰期短, 临床应用受到限制。肱

表 3 FMD 危险因素的 Logistic 回归分析 ($n=156$)Tab. 3 Logistic regression analysis of risk factors for FMD ($n=156$)

项目	B	B 标准误	Wald	ν	P	OR	95%CI
年龄(岁)	-0.037	0.033	1.268	1	0.26	0.963	0.902 ~ 1.028
吸烟史 [$n(\%)$] (以不吸烟为对照)	-0.118	0.578	0.042	1	0.838	0.888	0.286 ~ 2.760
BMI(kg/m ²)	0.045	0.069	0.434	1	0.51	1.046	0.914 ~ 1.197
收缩压(mmHg)	0.014	0.044	0.095	1	0.758	1.014	0.930 ~ 1.105
舒张压(mmHg)	0.455	0.095	23.068	1	<0.001*	1.575	1.309 ~ 1.897
FBG(mmol/L)	0.182	0.303	0.36	1	0.548	1.199	0.662 ~ 2.172
TC(mg/dL)	0.353	0.271	1.694	1	0.193	1.423	0.837 ~ 2.421
TG(mg/dL)	0.201	0.316	0.405	1	0.524	1.223	0.658 ~ 2.271
HDL-C(mg/dL)	0.222	0.951	0.054	1	0.815	1.249	0.194 ~ 8.051
LDL-C(mg/dL)	-0.019	0.318	0.004	1	0.952	0.981	0.526 ~ 1.830
SCr(mg/dL)	0.001	0.019	0.004	1	0.948	1.001	0.964 ~ 1.039
BUN(mg/dL)	0.297	0.219	1.836	1	0.175	1.345	0.876 ~ 2.067
eGFR(mL/min)	-0.009	0.024	0.124	1	0.725	0.992	0.946 ~ 1.040
UA(mg/dL)	-0.004	0.003	1.571	1	0.21	0.996	0.990 ~ 1.002
HCY(mmol/L)	-0.007	0.05	0.018	1	0.894	0.993	0.901 ~ 1.095
尿NGAL(mg/dL)	0.033	0.012	7.097	1	0.008*	1.034	1.009 ~ 1.059
男性 [$n(\%)$] (以女性为对照)	-0.706	0.527	1.795	1	0.18	0.494	0.902 ~ 1.386

* $P < 0.05$ 。

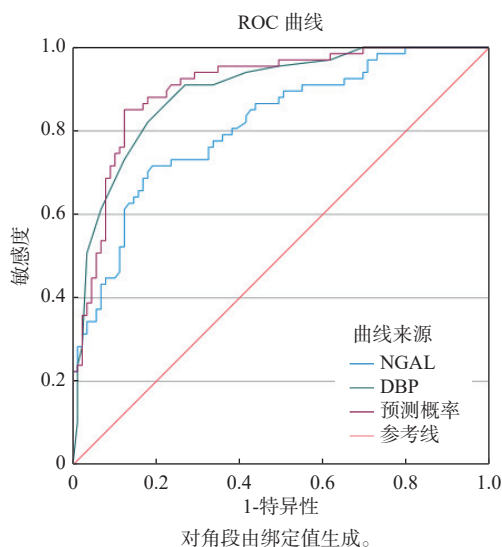


图 2 尿 NGAL、舒张压诊断血管内皮功能障碍的 ROC 曲线分析

Fig. 2 Fig.2ROC curve analysis of Urinary NGAL and DBP for the diagnosis of vascular endothelial dysfunction

表 4 尿 NGAL、DBP 诊断血管内皮功能障碍的 ROC 曲线分析(n=156)

Tab. 4 ROC curve analysis of Urinary NGAL and DBP for the diagnosis of vascular endothelial dysfunction(n=156)

项目	AUC	SE	P value	95%CI	敏感度	特异度	约登指数	截断值
NGAL(mg/dL)	0.813	0.034	<0.001	0.746 ~ 0.880	0.716	0.809	0.525	67.550
DBP(mmHg)	0.895	0.025	<0.001	0.824 ~ 0.944	0.821	0.820	0.641	81.500
NGAL+DBP	0.906	0.024	<0.001	0.858 ~ 0.903	0.851	0.876	0.727	0.553

中性粒细胞明胶酶相关脂质蛋白(NGAL)最早为肾脏疾病的早期特异的生物标志物^[15-17]。有研究认为相比心肌功能, 全身 NGAL 水平变化更有可能是由潜在的肾脏损害而决定^[18], 并且在调整潜在的肾功能后, NGAL 的预后意义不明显。然而近些年研究表明, NGAL 与动脉粥样硬化斑块形成直接相关, 并且在冠状动脉综合征和慢性心衰形成的病理生理学中起重要作用^[19]。

笔者发现正常高值血压患者尿 NGAL 与 FMD 之间存在显著相关, 可能原因是 FMD 主要反映了伴随剪切应力增加, 促使一氧化氮释放, 刺激血管舒张, 同时抑制缩血管物质的释放, 导致血管内皮依赖性扩张, 而 NGAL 能干预一氧化氮(NO)的释放, 正如 Gu Y 等^[10]的研究表明 NGAL 可以降低内皮一氧化氮合酶(eNOS)—一氧化氮(NO)信号传导, Barona 等^[20]研究显示抗氧化剂可改善糖尿病和心血管疾病患者的 FMD, NGAL 在炎症反应中, 增强了缺氧诱导, 导致活性氧(ROS)水

平升高, 抗氧化酶/氧化酶失衡, 也可导致 FMD 的改变。

动脉血管舒缩功能是反映血管内皮损害的早期窗口, 是一项很有前景的项目。但是其学习曲线长, 工作效率低, 不宜在基层铺开。亟需开发和遴选能反映内皮损伤的早期、简单、高效、价格低廉的检查和检验指标, 所以研究正常高值血压人群尿 NGAL 水平与肱动脉血管舒缩功能的相关性, 就可以将复杂的监测选项简单化, 利于疾病的群防、群治。

尿 NGAL 可能是血压和血管内皮功能损伤之间的介质之一, NGAL 又称脂质运载蛋白-2, 由免疫细胞分泌, 但在肾脏、心脏、上皮细胞等组织也有表达^[12], 研究发现原发性高血压患者血清及尿 NGAL 浓度均较体检健康者升高^[13]。NGAL 在高血压人群中被发现与患者的肾损害、晨峰血压以及左室肥厚有关, 但未见正常高值血压人群中的报道。但血压升高带来的血管壁侧切力增高, 血管舒缩功能失衡, 会损伤血管内皮, 促进炎症反应^[14], 因此推测此类人群亦存在 NGAL 升高。

此外笔者进行了 NGAL、舒张压对血管内皮功能障碍的 ROC 曲线分析发现舒张压对诊断 FMD 的灵敏性较高, 切值约为 81.5 mmHg, 高于这个血压的人群可能需要干预, 这与 2022 年新版中国高血压临床实践指南^[21]推荐将我国成人高血压的诊断界值下调至收缩压 ≥ 130 mmHg 和/或舒张压 ≥ 80 mmHg 不谋而合, 尿 NGAL 在正常高值血压人群中对内皮功能的诊断具有一定的敏感性, 最佳截断值约为 67.55 mg/dL, NGAL+舒张压联合检测诊断效率更高。

本研究为横断面研究, 未对研究的人群进行后期随访, 尚存在局限性, 其次是样本量小, 未设置正常血压人群的对照, 此外, 由于样本量小, 无法确定 2 组数据尿 NGAL 的差异是否依赖于年龄和 BMI 的差异, 因此, 很难将目前的研究结果推广到更广泛的人群, 优势是笔者评估了各种心

血管参数与 FMD 的关联。所以本研究结果有待纵向研究来验证,且需要对更大的人群进行进一步的研究来验证。

综上所述,笔者发现正常高值血压患者尿 NGAL 水平与 FMD 密切相关,尿 NGAL、舒张压联合诊断 FMD 诊断效能最佳,尿 NGAL 有望作为评价血管内皮功能损伤的新型生物标志物之一,但是其机制和临床效果有待进一步探讨。

[参考文献]

- [1] 刘力生,吴兆苏,王文,等.中国高血压防治指南2018年修订版[J].心脑血管病防治,2019,19(1):1-44.
- [2] Ruisi P, Makaryus J N, Ruisi M, et al. Inflammatory bowel disease as a risk factor for premature coronary artery disease[J]. *Journal of Clinical Medicine Research*, 2015, 7(4): 257-261.
- [3] Lau D H, Shenasa H A, Shenasa M. Hypertension, prehypertension, hypertensive heart disease, and atrial fibrillation[J]. *Cardiac Electrophysiology Clinics*, 2021, 13(1): 37-45.
- [4] Allen B, Muldoon M F, Gianaros P J, et al. The prospective relationship between prehypertension, race, and whole-brain white matter microstructure[J]. *Journal of Human Hypertension*, 2020, 34(1): 82-89.
- [5] Thijssen D H J, Bruno R M, Van Mil A C C M, et al. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans[J]. *European Heart Journal*, 2019, 40(30): 2534-2547.
- [6] Nemoto T, Minami Y, Yamaoka-Tojo M, et al. Impaired flow-mediated dilation and severity and vulnerability of culprit plaque in patients with coronary artery disease[J]. *International Heart Journal*, 2019, 60(3): 539-545.
- [7] Fujiyoshi K, Yamaoka-Tojo M, Minami Y, et al. Endothelial dysfunction is associated with cognitive impairment of elderly cardiovascular disease patients a reactive hyperemia-peripheral arterial tonometry study[J]. *International Heart Journal*, 2018, 59(5): 1034-1040.
- [8] George J, Hussain M, Vadiveloo T, et al. Cardiovascular effects of switching from tobacco cigarettes to electronic cigarettes[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2019, 74(25): 3112-3120.
- [9] 刘亚东,张艳,田慧珍.新型急性肾脏损伤标志物的研究进展[J].中国临床研究,2018,31(6):852-855.
- [10] Gu Y, Sun W, Xu Z H, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin2 accelerates hypoxia-induced endothelial cell injury via eNOS/NRF2 signalling[J]. *Cell Journal*, 2021, 23(4): 435-444.
- [11] 王宏宇,李国华,李瑞杰,等.中国血管健康评估系统应用指南(2018第三次报告)[J].中华医学杂志,2018,98(37):2955-2967.
- [12] Wettersten N, Horiuchi Y, Van Veldhuisen D J, et al. Short-term prognostic implications of serum and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in acute heart failure: Findings from the AKINESIS study[J]. *European Journal of Heart Failure*, 2020, 22(2): 251-263.
- [13] 侯菲,缪洁萍,蔡红梅,等.原发性高血压患者血和尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白的改变及临床意义[J].首都医科大学学报,2013,34(4):605-608.
- [14] 王瑞,赵兴胜.正常高值血压的研究现状[J].中华高血压杂志,2012,20(7):629-635.
- [15] 李晨晨,张蓓茹,何平,等.尿KIM-1和NGAL在评估慢性肾脏病肾小管间质损伤中的作用[J].国际检验医学杂志,2019,40(5):540-545.
- [16] 王惠颖,苏敏,高翔羽.新生儿急性肾损伤生物标志物研究现状[J].中华妇幼临床医学杂志(电子版),2021,17(1):7-14.
- [17] 陈薇,鲍官虎.NGAL测定在糖尿病肾脏疾病中的价值及其与炎症因子的相关性[J].安徽医科大学学报,2018,53(8):1276-1280.
- [18] Oikonomou E, Tsalamandris S, Karlis D, et al. The association among biomarkers of renal and heart function in patients with heart failure: The role of NGAL[J]. *Biomarkers in Medicine*, 2018, 12(12): 1323-1330.
- [19] Tung Y-C, Wu L-S, Hsiao F-C, et al. Upregulation of myocardial neutrophil gelatinase-associated lipocalin during development of heart failure caused by volume-overload and the effect in regulating activity of matrix metalloproteinase-9[J]. *Acta Cardiologica Sinica*, 2022, 38(6): 765-777.
- [20] Barona J, Aristizabal J C, Blesso C N, et al. Grape polyphenols reduce blood pressure and increase flow-mediated vasodilation in men with metabolic syndrome[J]. *Journal of Nutrition*, 2012, 142(9): 1626-1632.
- [21] 蔡军,孙英贤,李玉明,等.中国高血压临床实践指南[J].中华心血管病杂志,2022,50(11):1050-1080.