

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.07.030

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210204.1406.003.html\(2021-02-04\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210204.1406.003.html(2021-02-04))

高尿酸血症对肾内血流动力学影响的研究进展*

罗 慧¹ 综述, 刘 健^{1△}, 党万太² 审校

(成都医学院第一附属医院:1. 超声科;2. 风湿免疫科, 成都 610000)

[摘要] 尿酸是灵长类动物体内嘌呤核苷代谢的产物,生理状态下的尿酸是一种有效的抗氧化剂,可清除单态氧和自由基,而高浓度的尿酸则具有促氧化效应。人体内由于缺乏尿酸酶,尿酸无法进一步分解,导致人体血尿酸水平远高于动物。细胞内尿酸盐过多的积聚可能引起氧化损伤,从而导致高血压、肾脏病变、心血管疾病等。许多研究已经证实,高尿酸血症是慢性肾病(CKD)和心血管疾病(CVD)的独立危险因素。高尿酸血症会诱发肾脏小动脉病变,引起肾内血流动力学的改变。该文将对尿酸及其生理功能、尿酸影响血流动力学的机制及高尿酸血症对肾内血流动力学的影响作一综述。

[关键词] 尿酸;高尿酸血症;肾脏;血流动力学

[中图分类号] R445.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2021)07-1217-05

Study progress on effect of hyperuricemia on intrarenal hemodynamics*

LUO Hui¹, LIU Jian^{1△}, DANG Wantai²

(1. Department of Ultrasound; 2. Department of Rheumatology and Immunology,

First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan 610000, China)

[Abstract] Uric acid is the product of purine nucleoside metabolism in primates. Uric acid in physiological state is an effective antioxidant, which can scavenge singlet oxygen and free radicals, while high concentration of uric acid has the effect of promoting oxidation. Due to the lack of uricase in the human body, uric acid can not be further decomposed, resulting in the level of human serum uric acid is much higher than that of animals. Excessive accumulation of intracellular urate may cause oxidative damage, thus result in hypertension, kidney disease, cardiovascular disease and so on. Many studies have confirmed that hyperuricemia is an independent risk factor for chronic kidney disease and cardiovascular disease. Hyperuricemia can induce renal arterioles and cause the changes in renal hemodynamics. This article reviews uric acid and its physiological function, the mechanism of the effect of uric acid on hemodynamics and the effect of hyperuricemia on intrarenal hemodynamics.

[Key words] uric acid; hyperuricemia; kidney; hemodynamics

尿酸已经被证明是内皮功能障碍的病因,与心血管疾病的发生密切相关。肾脏阻力指数是反映肾脏微循环的血流状态的良好指标,同时也是全身血管变化的标志。目前已有多项研究表明尿酸通过多种机制影响血流动力学。本文探讨尿酸及其生理功能、尿酸影响血流动力学的机制,以及高尿酸血症对肾内血流动力学的影响。

1 尿酸和高尿酸血症

尿酸是灵长类动物体内嘌呤核苷代谢的最终产物,作为一种多性分子,尿酸具有重要的生理功能,同

时与多种疾病的形成有关。血尿酸水平主要由肝脏代谢及肾脏和肠道排泄控制。有 60%~70% 的尿酸盐在肾脏中通过肾小管分泌并由肾小球滤过排出,在近端肾小管细胞的顶膜和基底外侧膜中表达的几种转运蛋白(URAT1、GLUT9、BCRP 等)介导尿酸盐的吸收和排出^[1]。剩下的 30%~40% 的尿酸盐通过转运蛋白(BCRP 和 GLUT9 等)排入肠腔,经肠道排泄^[1-2]。

生理状态下的尿酸是一种有效的抗氧化剂,可清除单态氧和自由基,防止超氧化物歧化酶(SOD)降

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81603441);四川省科技厅应用基础研究项目(2017JY0297);四川省卫生健康委员会重点项目(18ZD041);成都医学院创新团队建设项目(CYTD18-03)。 作者简介:罗慧(1994-),在读硕士,主要从事超声应用研究。 △ 通信作者, E-mail:liujiansh@126.com。

解。但是高浓度的尿酸则具有促氧化作用,可以导致内皮功能障碍、血管平滑肌增殖等,从而导致高血压、肾结石、痛风、心血管疾病等一系列病变。国内研究报道了男性正常血尿酸水平为 $150\sim 380\ \mu\text{mol/L}$,绝经前女性正常血尿酸为 $100\sim 300\ \mu\text{mol/L}$,绝经后女性血尿酸与正常男性水平相近^[3]。尿酸在水中的溶解度较低,一旦尿酸在体内的水平大于其溶解度时,便会析出单钠尿酸盐。值得注意的是,对于高尿酸血症的定义,在已发表的研究中差异很大^[4]。美国的一项流行病学研究,对高尿酸血症患病率的估计使用了阈值高于 $7\ \text{mg/dL}$,而在类似的研究中,将高尿酸血症高定义为高于 $6.0\ \text{mg/dL}$ ^[5]。2013 年,国内专家共同制定了高尿酸血症的诊断标准:正常嘌呤饮食状态下,非同日 2 次空腹血尿酸水平男性大于 $420\ \text{mmol/L}$ ($7\ \text{mg/dL}$),女性大于 $360\ \text{mmol/L}$ ($6\ \text{mg/dL}$)^[6]。

除了获得性高尿酸血症外,近年来还有学者使用现代遗传分析方法发现了许多基因和尿酸转运蛋白,这些基因和转运蛋白的突变导致了高尿酸血症^[7-8]。这些基因或基因产物形成了一套复杂的管状尿酸分泌和吸收规则,但具体机制尚不完全清楚。高尿酸血症可以通过尿酸转运蛋白突变导致根尖分泌减少或根尖基础吸收增加来解释,这些尿酸转运蛋白和高尿酸血症候选基因的突变可导致儿童期高尿酸血症^[9]。

2 尿酸影响血流动力学的机制

目前已有多项研究表明,有多种机制参与尿酸影响血流动力学的改变。可溶性尿酸通过转运蛋白和有机阴离子转运蛋白进入细胞,在细胞内堆积,诱发一系列破坏性途径。通过分析总结目前研究报道,尿酸影响血流动力学的机制主要有:内皮细胞功能障碍、炎症反应与氧化应激、内皮细胞表型转变、血管收缩和血管平滑肌细胞增殖。

2.1 高尿酸诱导内皮细胞功能障碍

血管内皮细胞是覆盖在血管腔内侧面的连续单层扁平细胞,内皮细胞是一种内分泌器官,可以分泌许多在心血管系统中起重要作用的活性物质。内皮细胞分泌的活性物质按照功能可以分为血管舒张因子、血管收缩因子和其他血管活性因子。例如一氧化氮、前列环素、内皮素、血管紧张素、抗凝血酶 III 和纤溶酶原激活剂等^[10]。这些物质参与血管、血液循环的调节。同时内皮细胞也可以通过膜感受器感受血流信号的变化,调节血流动力。

内皮细胞功能障碍是指一氧化氮、内皮源性舒张和收缩因子等代谢改变,内皮细胞对血管舒张刺激敏感性降低或无效,而对血管收缩刺激敏感性增加^[11]。内皮功能调节血流动力学的作用极其重要,内皮功能障碍在血流动力学的改变中起重要作用。

目前认为,尿酸是内皮细胞功能障碍的重要病因

之一,其特征在于内皮生成的一氧化氮(NO)和一氧化氮合酶(NOS)减少,特别是内皮型一氧化氮合酶(eNOS)表达减少。国外学者首次在高尿酸血症大鼠血清中检测到了 NO 水平下降,并可以通过降低尿酸水平来逆转,为观察尿酸可能诱发血管疾病的致病机制提供了一定见解^[12]。PAPEŽÍKOVÁ 等^[13]通过测试尿酸对内皮一氧化氮的生物利用度的影响,发现尿酸通过多种机制降低 NO 的生物利用度。在国内学者^[14]的研究中发现,高浓度的尿酸会增加线粒体中的钙浓度($[\text{Ca}^{2+}]_{\text{mito}}$)、总细胞内超氧阴离子(ROS)、 H_2O_2 和线粒体 ROS 的水平。当线粒体钙通道 NCXmito 和 MCU 分别被 CGP-37157 和 Ru360 阻断时,尿酸诱导 $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{mito}}$ 、ROS 增加的能力降低。HONG 等^[14]得出结论:高浓度尿酸可以通过触发线粒体钙超载增加 ROS,诱导内皮功能障碍。

2.2 高尿酸诱导炎症反应与氧化应激

尿酸是内皮功能障碍的危险因素,而从内皮功能障碍到发生血流动力学的改变又是一个复杂的过程,炎症反应与氧化应激在其中扮演不可或缺的角色。细胞内尿酸盐沉积首先会通过刺激 NADPH 氧化酶来增加氧化应激^[15]。学者 YU 等^[16]通过实时 PCR 评估血管紧张素原、血管紧张素转换酶和血管紧张素 II 受体的 mRNA 表达,并在尿酸刺激的人脐血管内皮细胞(HUVEC)中测量血管紧张素 II 的水平,发现尿酸通过激活人血管内皮细胞中的肾素-血管紧张素系统的氧化应激诱导内皮功能异常。KOMORI 等^[17]使用 HUVEC 作为研究模型,研究结果表明,在高尿酸血症中,尿酸通过下调内皮细胞表面 BCRP/ABCG2 表达,导致 ROS 生成并诱发氧化应激。在 CAI 等^[18]的研究中,将 HUVEC 与高浓度的尿酸共同孵育,检测 HMGB1 等炎症细胞因子的水平。发现高浓度的尿酸通过刺激 HMGB1/RAGE 信号通路增加炎症细胞因子的水平。

2.3 高尿酸诱导内皮细胞表型转变

KANG 等^[19]研究发现,尿酸诱导人脐静脉内皮细胞 HUVEC 从典型的鹅卵石形状到细长纺锤形细胞的细胞形态的变化,细胞与细胞的接触丧失,在高尿酸血症的动物模型中,管周毛细血管 PTC 中内皮染色减少,PTC 中的一些内皮细胞显示出 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)的重新染色,而 α -SMA 是间充质细胞的标志物,说明尿酸诱导管周毛细血管内皮细胞上皮向间充质转化。

2.4 高尿酸促进血管收缩和血管平滑肌细胞增殖

在早期的研究中,国外学者通过使用肾脏微穿刺技术,发现高尿酸血症引起肾血管收缩^[20]。在许多实验研究中也报道了,尿酸通过刺激 Ang II 表达,促进血管收缩^[16];尿酸通过增加 COX-2 等,促进血管平滑

肌细胞增殖^[21-22]。在近期的一项实验中,报道了尿酸以时间和浓度依赖性方式刺激 p38MAPK、p44/42MAPK 和血小板衍生生长受体 β 磷酸化,促进血管平滑肌细胞增殖。与 Ang II 相比,尿酸对 p38MAPK 的刺激作用更强^[23]。

3 尿酸对肾内血流动力学的影响

高尿酸血症与肾脏疾病之间的联系,最早见于 19 世纪,有学者在痛风患者的肾中发现了肾小管和小动脉的破坏^[15]。高尿酸血症与 CKD 密切相关,但其中的机制尚不明确。肾小球前小动脉的损伤导致的血流动力学改变可能是导致肾脏损伤的危险因素之一。目前关于尿酸引起肾内血流动力学改变的研究,按实验类型可以分为动物实验和临床试验,其中在临床试验中,按照检测手段的不同可以分为间接测量和直接测量。

3.1 动物实验模型的建立

要确定高尿酸血症与疾病之间的因果关系,首先需要建立一种原发性高尿酸血症模型。由于人与啮齿动物之间尿酸的代谢不同。在人体内,尿酸是嘌呤降解途径的最后产物,而在啮齿动物中,尿酸在尿酸酶的作用下降解为 5-羟基异羟尿酸,再降解为尿囊素。因此,需要使用阻断剂阻断尿酸在动物模型体内的降解。在早期报道的文献中,经过不断探索已经实现了理想动物模型的建立^[24]。

3.2 动物实验

在 MAZAALI 等^[24]的实验中,观察到轻度高尿酸血症大鼠的肾血管损伤重于正常大鼠。SANCHEZ-LOZADA 等^[15]通过使用肾脏微穿刺技术,证实高尿酸血症可以导致肾血管收缩,使肾血管传入和传出阻力显著增加。进一步阐明了高尿酸血症与肾内血流动力学之间的关系。在该研究中,高尿酸血症引起传入性动脉病变,其特征是中膜增厚和小动脉面积增加,并且这种改变与全身性高血压无关。此外,SANCHEZ-LOZADA 等^[20]还在切除 5/6 肾的高尿酸血症大鼠模型中研究了肾脏血流动力学改变,该模型的特点是全身性高血压、肾灌注和滤过增加。由于失去了传入小动脉的调节能力,在这种情况下,肾小球滤过率下降了 40%,传入动脉的阻力也显著增加。肾小球前血管收缩强烈,加速了对肾脏的损害。

高尿酸血症会诱发肾小球前血管的小动脉病变,导致传入小动脉增厚,并伴有肾皮质血管收缩,从而损害传入小动脉的自身调节反应,导致肾小球性高血压。血管壁增厚引起的管腔闭塞会导致严重的肾灌注不足,产生的局部缺血是一种有效的刺激,可引起肾小管间质炎症和纤维化及动脉高压。这些研究提供了高尿酸血症介导高血压和肾脏疾病的潜在机制。

3.3 间接法测量肾内血流动力学

肾脏位于腹腔腹膜后,肾动脉走形相对细小,不易直接测量,UEDONO 等^[25]通过测量受试者的对氨基马尿酸盐(CPAH)和菊粉(Cin)来评估人血清尿酸和肾内血流动力学参数之间的关系。试验通过对 58 例受试者的 CPAH 和 Cin 的测量,将结果带入 Gomez 公式进行计算,得到肾和肾小球的血流动力学参数。得出的结论是,在 $Cin > 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 的受试者中,较高的血尿酸水平与传入小动脉(Ra)的血管阻力显著相关,调整多个混杂因素后,血清尿酸水平仍与传入小动脉显著且独立相关。SANCHEZ-LOZADA 等进行的微穿刺研究证明,在高尿酸血症动物模型中,小动脉内侧增厚与肾小球毛细血管压力有关。也有研究表明,肾小动脉透明质酸的存在可能是坏肾小球血流动力学自动调节的潜在标志^[26]。在此理论基础上,日本学者 KOHAGURA 等^[27]对 207 例 CKD 患者进行了肾脏活检,将肾小球前血管的小动脉透明质酸和壁厚进行半定量评估。最终得出的结论是:尿酸水平与肾小动脉透明质酸指数和壁厚指数之间具有相关性;较高的尿酸和相关参数之间的关联不受年龄、高血压和糖尿病状况的影响。

3.4 直接法测量肾内血流动力学

随着超声技术的不断发展,利用超声设备对肾内血流动力学进行实时、无创、直接测量得以应用。肾抵抗指数(RRI)在很大程度上被认为是研究生理和病理条件下肾脏微循环状态的良好工具,既往有研究尝试验证 RRI 可以作为鉴定纯粹的肾器官损伤或对肾实质的特定区域(肾小球,肾小球膜或肾小管间质)的损伤非侵入性超声指标,目前更多的研究认为 RRI 是肾内和肾外因素共同作用的结果,是动脉与全身血流动力学之间复杂因素相互作用的结果^[28-29]。

CALABIA 等^[30]和 GERACI 等^[31]无创性地通过多普勒超声检查测量 RRI,来评估高尿酸血症与肾脏血流动力学之间的关系。其中 CALABIA 等对双肾叶间动脉、弓形动脉的血流阻力指数进行测量,取 3 次测量结果的平均值进行分析;GERACI 等通过对双肾上、中、下份叶间动脉的 6 个测量值的平均值进行分析。得出的结论分别是:肾内抵抗指数(RRI)与内皮功能障碍呈显著正相关;高尿酸血症与肾内血流动力学密切相关。

4 小 结

RRI 在评估全身各种疾病中具有重要作用,例如 RRI 是肾衰竭的独立危险因素^[32-33]、糖尿病肾病进展的指标^[34-35]、心力衰竭及心脏瓣膜病预后的有效指标^[36-37]。RRI 也是全身血管变化的标志,RRI 升高可被认为是肾脏以外的广义动脉粥样硬化血管损伤的标志^[38]。通过测量 RRI 可以帮助评估多种临床疾病的风险。因此,探讨尿酸对肾内血流动力学的影响具

有广泛且深远的临床意义。目前,关于尿酸对细胞的损害机制,国内外学者提出了许多不同的理论,但关于尿酸对肾内血流动力学之间的独立关系的研究相对较少,希望本文可以为高尿酸血症对肾内血流动力学影响的研究提供一定的思路,以支持其在临床管理中的广泛应用。

参考文献

- [1] MANDAL A K, MOUNT D B. The molecular physiology of uric acid homeostasis[J]. *Annu Rev Physiol*, 2015, 77: 323-345.
- [2] HOSOMI A, NAKANISHI T, FUJITA T, et al. Extra-renal elimination of uric acid via intestinal efflux transporter BCRP/ABCG2[J]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e30456.
- [3] 吴永娣, 张坤, 高静伟, 等. 高尿酸血症与血管钙化的关系[J]. *中华心血管病杂志*, 2017, 45(10): 902-905.
- [4] RICHETTE P, DOHERTY M, PASCUAL E, et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout[J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(1): 31-38.
- [5] BARDIN T, RICHETTE P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2014, 26(2): 186-191.
- [6] 中华医学会内分泌学分会. 高尿酸血症和痛风治疗的中国专家共识[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2013, 29(11): 913-920.
- [7] ANZAI N, JUTABHA P, AMONPATUMRA T-TAKAHASHI S, et al. Recent advances in renal urate transport; characterization of candidate transporters indicated by genome-wide association studies[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2012, 16(1): 89-95.
- [8] LIPKOWITZ M S. Regulation of uric acid excretion by the kidney[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2012, 14(2): 179-188.
- [9] SELLIN L, KIELSTEIN J T, DE GROOT K. Hyperuricemia-more than gout; impact on cardiovascular risk and renal insufficiency[J]. *Z Rheumatol*, 2015, 74(4): 322-328.
- [10] WANG Y, BAO X. Effects of uric acid on endothelial dysfunction in early chronic kidney disease and its mechanisms[J]. *Eur J Med Res*, 2013, 18: 26.
- [11] KONUKOGLU D, UZUN H. Endothelial dysfunction and hypertension[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 956: 511-540.
- [12] KHOSLA U M, ZHARIKOV S, FINCH J L, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction[J]. *Kidney Int*, 2005, 67(5): 1739-1742.
- [13] PAPEŽÍKOVÁ I, PEKAROVÁ M, KOLÁROVÁ H, et al. Uric acid modulates vascular endothelial function through the down regulation of nitric oxide production[J]. *Free Radic Res*, 2013, 47(2): 82-88.
- [14] HONG Q, QI K, FENG Z, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction via mitochondrial $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger-mediated mitochondrial calcium overload[J]. *Cell Calcium*, 2012, 51(5): 402-410.
- [15] SANCHEZ-LOZADA L G. The pathophysiology of uric acid on renal diseases[J]. *Contrib Nephrol*, 2018, 192: 17-24.
- [16] YU M A, SÁ NCHEZ-LOZADA L G, JOHNSON R J, et al. Oxidative stress with an activation of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction[J]. *J Hypertens*, 2010, 28(6): 1234-1242.
- [17] KOMORI H, YAMADA K, TAMAI I. Hyperuricemia enhances intracellular urate accumulation via down-regulation of cell-surface BCRP/ABCG2 expression in vascular endothelial cells[J]. *Biochim Biophys Acta Biomembr*, 2018, 1860(5): 973-980.
- [18] CAI W, DUAN X M, LIU Y, et al. Uric acid induces endothelial dysfunction by activating the hmgb1/rage signaling pathway[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 4391920.
- [19] KANG D H. Hyperuricemia and progression of chronic kidney disease; role of phenotype transition of renal tubular and endothelial cells[J]. *Contrib Nephrol*, 2018, 192: 48-55.
- [20] SANCHEZ-LOZADA L G, TAPIA E, SANTAMARIA J, et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats[J]. *Kidney Int*, 2005, 67(1): 237-247.
- [21] KANG D H, NAKAGAWA T, FENG L, et al. A role for uric acid in the progression of renal disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13(12):

2888-2897.

- [22] KANELIS J, WATANABE S, LI J H, et al. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2 [J]. *Hypertension*, 2003, 41 (6):1287-1293.
- [23] KIRCA M, OGUZ N, CETIN A, et al. Uric acid stimulates proliferative pathways in vascular smooth muscle cells through the activation of p38 MAPK, p44/42 MAPK and PDGFRbeta [J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2017, 37 (2):167-173.
- [24] MAZZALI M, HUGHES J, KIM Y G, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism [J]. *Hypertension*, 2001, 38(5):1101-1106.
- [25] UEDONO H, TSUDA A, ISHIMURA E, et al. Relationship between serum uric acid levels and intrarenal hemodynamic parameters[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2015, 40(3):315-322.
- [26] HILL G S, HEUDES D, JACQUOT C, et al. Morphometric evidence for impairment of renal autoregulation in advanced essential hypertension[J]. *Kidney Int*, 2006, 69(5):823-831.
- [27] KOHAGURA K, KOCHI M, MIYAGI T, et al. An association between uric acid levels and renal arteriopathy in chronic kidney disease: a biopsy-based study[J]. *Hypertens Res*, 2013, 36(1):43-49.
- [28] DI NICOLÒ P, GRANATA A. Renal intraparenchymal resistive index: the ultrasonographic answer to many clinical questions[J]. *J Nephrol*, 2019, 32(4):527-538.
- [29] DI NICOLÒ P, GRANATA A. Renal resistive index: not only kidney[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2017, 21(3):359-366.
- [30] CALABIA J, TORGUET P, GARCIA I, et al. The relationship between renal resistive index, arterial stiffness, and atherosclerotic burden: the link between macrocirculation and microcirculation[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2014, 16(3):186-191.
- [31] GERACI G, MULE G, MOGAVERO M, et al. Association between uric acid and renal hemodynamics: pathophysiological implications for renal damage in hypertensive patients[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2016, 18 (10): 1007-1014.
- [32] SUGIURA T, WADA A. Resistive index predicts renal prognosis in chronic kidney disease: results of a 4-year follow-up [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2011, 15(1):114-120.
- [33] SUGIURA T, WADA A. Resistive index predicts renal prognosis in chronic kidney disease [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24 (9): 2780-2785.
- [34] BRUNO R M, DAGHINI E, LANDINI L, et al. Dynamic evaluation of renal resistive index in normoalbuminuric patients with newly diagnosed hypertension or type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2011, 54(9):2430-2439.
- [35] MASULLI M, MANCINI M, LIUZZI R, et al. Measurement of the intrarenal arterial resistance index for the identification and prediction of diabetic nephropathy[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2009, 19(5):358-364.
- [36] ANDREW B Y, CHERRY A D, HAUCK J N, et al. The association of aortic valve pathology with renal resistive index as a kidney injury biomarker[J]. *Ann Thorac Surg*, 2018, 106 (1): 107-114.
- [37] CICCONE M M, IACOVIELLO M, GESUALDO L, et al. The renal arterial resistance index: a marker of renal function with an independent and incremental role in predicting heart failure progression[J]. *Eur J Heart Fail*, 2014, 16(2): 210-216.
- [38] ANDRIKOU I, TSIΟΥFIS C, KONSTANTINIDIS D, et al. Renal resistive index in hypertensive patients [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2018, 20(12):1739-1744.