

重视心 - 肾 - 代谢综合征，早期危险评估与一体化治疗

木拉迪力江·努尔合买提¹, 艾力江·依布拉音¹, 西尔艾力·阿布拉¹,
米娜瓦尔·胡加艾合买提^{2*}

¹新疆皮山县人民医院心血管内科, 新疆 皮山

²新疆医科大学第一附属医院, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2025年7月21日; 录用日期: 2025年8月13日; 发布日期: 2025年8月20日

摘要

心 - 肾 - 代谢综合征(cardiovascular-kidney-metabolic syndrome, CKM)是一种以心血管疾病、肾功能损伤及代谢紊乱共存为特征的多系统综合征, 其发病机制与胰岛素抵抗、氧化应激、慢性炎症及血管内皮功能障碍密切相关。三者的病理生理交互作用可加剧靶器官损害, 早期识别高危人群并实施一体化干预至关重要。本文通过分析CKM的临床特征与分子标志物(如微量白蛋白尿、糖化血红蛋白、C反应蛋白等), 提出基于多组学技术的个体化风险评估模型, 并探讨联合调控血糖、血压、血脂及改善肾脏血流灌注的综合治疗方案。通过生活方式干预、药物优化及新型生物制剂应用, 实现延缓疾病进展、降低全因死亡率的目标, 从而推动CKM从“碎片化被动治疗”向“一体化主动防治”模式的转变。

关键词

心 - 肾 - 代谢综合征, 代谢异常, 心血管疾病, 慢性肾脏病

Emphasis on Cardio-Renal-Metabolic Syndrome: Early Risk Assessment and Integrated Management

Muladilijiang Nuerhemaiti¹, Ailijiang Yibulayin¹, Xieraili Abula¹,
Minawaer Hujiaaihemaiti^{2*}

¹Department of Cardiovascular Medicine, People's Hospital of Pishan County, Pishan Xinjiang

²The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jul. 21st, 2025; accepted: Aug. 13th, 2025; published: Aug. 20th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 木拉迪力江·努尔合买提, 艾力江·依布拉音, 西尔艾力·阿布拉, 米娜瓦尔·胡加艾合买提. 重视心-肾-代谢综合征, 早期危险评估与一体化治疗[J]. 医学诊断, 2025, 15(4): 439-447. DOI: 10.12677/md.2025.154059

Abstract

Cardiovascular-Kidney-Metabolic Syndrome (CKM) is a multisystem disorder characterized by the coexistence of cardiovascular disease, renal dysfunction, and metabolic dysregulation. Its pathogenesis is closely associated with insulin resistance, oxidative stress, chronic inflammation, and vascular endothelial dysfunction. The pathophysiological interplay among these components exacerbates target organ damage, underscoring the critical need to identify high-risk populations early and implement integrated interventions. This article analyzes CKM's clinical features and molecular biomarkers—including microalbuminuria, glycated hemoglobin (HbA1c), and C-reactive protein (CRP), and proposes an individualized risk assessment model based on multi-omics technologies. Furthermore, it explores comprehensive therapeutic strategies that combine glycemic control, blood pressure regulation, lipid management, and enhancement of renal perfusion. Through lifestyle modifications, pharmacological optimization, and the application of novel biologics, these approaches aim to delay disease progression and reduce all-cause mortality, thereby facilitating a paradigm shift in CKM management from “fragmented, reactive treatment” to “integrated, proactive prevention and care”.

Keywords

Cardiovascular-Kidney-Metabolic Syndrome (CKM), Metabolic Dysfunction, Cardiovascular Diseases, Chronic Kidney Disease (CKD)

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

心血管-肾-代谢综合征(cardiovascular-kidney-metabolic syndrome, CKM)是近年来医学界提出的新临床概念,旨在揭示代谢综合征(metabolic syndrome, MS)、心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)和慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)三者间复杂的病理生理网络。这一综合征的提出源于对临床实践的深刻反思:约68%的CKD患者合并心血管疾病,而代谢异常患者中CVD发生率较正常人升高2~3倍,三者共病现象提示其背后存在共同的致病通路。其核心病理机制可追溯至胰岛素抵抗引发的代谢紊乱,通过氧化应激、慢性炎症和内皮功能障碍等通路,导致血管硬化、肾小球高压及全身多器官损伤[1]。

传统诊疗模式面临严峻挑战:单纯控制血糖可能忽视蛋白尿进展,专注降压治疗或忽略胰岛素敏感性改善。因此CKM的管理需突破传统单器官/单病种诊疗模式,应涵盖代谢调控、血管保护和肾脏康复的综合管理体系。通过靶向干预共同的病理节点,结合个体的危险分层,最大程度的降低多系统功能损害,最终降低终末器官事件的发生风险。

2. CKM 流行病学及分期

我国CKM的流行病学特征表现为患病率高、多病共存现象突出且疾病负担沉重。近年来,随着人口老龄化、生活方式西化及肥胖率攀升,MS在成年人中患病率已超过30% [2] [3],其中2型糖尿病(T2DM)与CKD共病率高达40% [4],CKD也被认为是CVD发生的主要危险因素[5]。鉴于CVD、CKD和MS之间存在多重联系,2023年10月美国心脏协会(American Heart Association, AHA)发表主席倡议[6],结合心肾综合征与MS的概念,提出了心-肾-代谢综合征(cardiovascular-kidney-metabolic syndrome, CKM)

的理念，反映了 CVD、CKD 和 MS 之间的相互影响，一项全国性调查研究结果提示，当分别考虑 T2DM 和 CKD 时，10 年死亡率分别为 7.7%和 11.5%；然而，当 2 种疾病并存时，其 10 年死亡率显著上升至 31.1% [7]。这种以代谢紊乱为枢纽、多器官交互损害的疾病模式，正通过“代谢记忆”效应加剧远期并发症负担，对分层防控体系和全周期健康管理提出严峻挑战。建立基于代谢危险因素全程管控的多学科协作机制，已成为优化 CKM 防治策略的当务之急。

根据美国心脏协会(AHA)的推荐，CKM 分为 5 期“见表 1”。

Table 1. CKM staging and diagnostic criteria
表 1. CKM 分期及诊断标准

分期	诊断依据
0	没有超重/肥胖、CKD 或亚临床/临床 CVD、代谢危险因素(高血压、高三酰甘油血症、代谢综合征、糖尿病)
1	超重/肥胖(BMI ≥ 23 kg/m ²)、腹部肥胖(女性/男性腰围 ≥ 80/90 cm)或脂肪组织功能失调(空腹血糖 ≥ 100~124 mg/dl 或 HbA1c 在 5.7%~6.4%之间)，无其他代谢危险因素或 CKD 的个体
2	具有代谢危险因素[高三酰甘油血症(≥135 mg/dl)、高血压、代谢综合征、糖尿病]或 CKD 的个体
3	亚临床粥样硬化性 CVD 或亚临床心力衰竭患者存在功能失调的肥胖、其他代谢危险因素或 CKD 亚临床粥样硬化性 CVD
4	亚临床心力衰竭(NT – proBNP ≥ 125 pg/ml，女性/男性高敏肌钙蛋白 T ≥ 14/22 ng/L，女性/男性高敏肌钙蛋白 I ≥ 10/12 ng/L)或超声心动图参数诊断亚临床 CVD 的风险当量：高风险 CKD 和预测 10 年 CVD 风险高
	临床 CVD (冠心病、心力衰竭、卒中、外周动脉疾病、心房颤动)，患者存在过度/功能失调肥胖、其他代谢危险因素或 CKD4a 期：无肾衰竭 4b 期：肾衰竭

注：BMI (体质指数)；HbA1c (糖化血红蛋白)；NT – proBNP (末端 B 型利钠肽原)。

3. CKM 病理生理机制

CKM 的核心特征体现于 MS 作为病理枢纽，通过胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、慢性炎症和氧化应激等机制，驱动 CKD 与 CVD 的交互进展。MS 引发的糖脂代谢紊乱与内皮功能障碍，促进动脉粥样硬化及肾小球硬化，而 CKD 继发的容量超负荷与尿毒症环境又加剧心血管损害，形成跨器官的正反馈病理网络。这种多系统交互作用导致作用叠加。

3.1. MS 是始动因素

IR 及糖脂毒性是代谢紊乱的关键，IR 在肥胖或超重患者中常见，机体出现 IR 时骨骼肌、肝脏及脂肪组织对胰岛素介导的葡萄糖摄取和利用效率下降[8] [9]，同时激素敏感性脂肪酶(HSL)活性不能被胰岛素有效抑制，机体代偿性激活脂肪动员机制，催化甘油三酯(TG)水解，释放大量游离脂肪酸(FFA)入血，过量 FFA (>0.5 mM)优先通过 CD36/LDL 受体被肝脏摄取，激活乙酰辅酶 A 羧化酶(ACC)并上调固醇调节元件结合蛋白-1c (SREBP-1c)表达，促使 TG 合成速率增加 2~3 倍[10]，脂肪组织脂解 – 合成平衡失调导致净脂质沉积增加 15%~20%，与此同时，内脏脂肪体积指数(VI)每升高 10 cm²，胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)相应上升 0.72 [11] [12]。另一方面，FFA 通过激活蛋白激酶 C (PKC)和 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)通路(浓度依赖性 EC₅₀ = 0.3 mM)，诱导胰岛素受体底物(IRS)-1 丝氨酸 307 位点磷酸化(p-IRS1Ser307)，致使胰岛素信号传导效率下降 50%以上[13]。这一过程形成正反馈循环，脂毒性加剧 IRS-1 磷酸化障碍，进一步抑制葡萄糖转运(GLUT4)膜转位效率(降幅达 40%~60%)，最终导致胰岛素敏感性持续恶化[14]。内脏脂肪组织(Visceral Adipose Tissue, VAT)在 IR 状态下分泌促炎因子状态发生显著改变，白细胞介素-6 (IL-6)及肿瘤坏死因子-α (TNF-α)分泌量较正常人群增加 3 倍，而抗炎脂肪因子脂联素水平下降 40%。促炎与抗炎的失衡诱发机体系统性慢性低度炎症状态(Chronic Low-Grade Inflammation, CLGI)。CLGI 再通过核因

子 κB (NF- κB) 信号通路异常活化而放大, 抑制内皮型一氧化氮合酶(eNOS)活性达 70%, 并减少血管舒张因子前列环素 I_2 (PGI $_2$) 的合成(降幅 > 50%)。此慢性炎症状态持续刺激血管内皮, 加速血管壁增厚及肾间质纤维化[15] [16]。此外, 因 IR 及一氧化氮(NO)等血管舒张因子生成减少, 内皮素、血管紧张素作用增强, 引发微血管舒张功能障碍, 组织灌注不足。低灌注状态下, 线粒体电子传递链复合体III (CoQIII) 的氧化还原失衡、活性氧(ROS)生成量增加 3~5 倍。上述代谢异常机制进一步加速动脉粥样硬化、肾小球硬化及肾间质纤维化, 增加 CVD、CKD 风险。

3.2. 心 - 肾交互作用：血流动力学与神经内分泌失衡

3.2.1. 血流动力学介导的相互作用

CVD 与 CKD 之间存在复杂的双向交互作用, 其核心机制涉及血流动力学紊乱、神经内分泌系统激活以及炎症/氧化应激通路的共同参与[17] [18]。在慢性心功能不全的病理状态下, 心输出量减少引发全身有效循环血容量降低, 肾脏通过压力感受器感知灌注压降低, 触发肾血流量(Renal Blood Flow, RBF)代偿性减少(皮质血流下降 40% vs. 髓质血流增加 20%), 其进而激活肾小球旁器释放肾素, 促使肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统(Renin-Angiotensin-Aldosterone System, RAAS)过度活化, RAAS 系统的活化导致水钠潴留和心脏前后负荷增加, 形成心肾相互加重的恶性循环[19]。值得注意的是, 肾脏局部血流动力学重构表现为皮质血流灌注不足和髓质血流代偿性增多, 这种异质性血流分布不仅加速肾小球滤过率(Glomerular Filtration Rate, GFR)进行性下降, 还通过诱导肾小管上皮细胞凋亡和间质纤维化进程, 最终导致不可逆性肾功能损害[20]。另一方面, 高血压作为 CVD 和 CKD 的共同危险因素, 可通过增加肾小球毛细血管内压力(即高滤过状态)直接损伤肾小球结构[21]。持续的高压环境引发足细胞骨架重排、裂孔膜完整性破坏及足突融合, 导致蛋白尿发生和肾小球基底膜增厚。这种机械应力介导的损伤还可激活肾小球系膜细胞和内皮细胞的炎症反应及氧化应激通路, 进一步促进细胞外基质沉积和肾小球硬化进程[22]。上述病理改变不仅加速 CKD 进展, 还可通过炎症因子释放和神经内分泌系统反馈作用, 反过来加重心脏结构和功能异常, 形成复杂的心肾交互网络。

3.2.2. 神经内分泌系统的协同激活

心血管系统与肾脏通过 RAAS 系统形成复杂的交互调控网络。研究表明, 心肌细胞及肾实质细胞可通过旁分泌/自分泌途径独立合成血管紧张素 II (Angiotensin II, Ang II), Ang II 通过血管紧张素 II 受体 1 型(Angiotensin II Receptor Type 1, AT1R)介导的多重病理生理效应[23] [24], Ang II 通过 AT1R 激活 NADPH 氧化酶, 诱导超氧化物(O_2^-)生成量增加 3 倍, 导致 NO 生物利用度下降 60%, 引发内皮依赖性舒张功能障碍。同时, Ang II 通过激活 PKC 及细胞外信号调节激酶(ERK1/2)通路, 促进血管平滑肌细胞增殖及迁移, 加速动脉中层增厚。在心脏 Ang II 通过磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K/Akt/mTOR)通路激活, 促使心肌细胞蛋白合成速率提升 2 倍, 诱导病理性心肌肥大。同时, Ang II 通过上调结缔组织生长因子(CTGF)表达, 促进胶原 I/III 沉积, 导致心肌间质纤维化。在肾脏 Ang II 通过 AT1R 依赖性机制上调转化生长因子- β 1 (TGF- β 1)表达, 诱导肾小球系膜细胞外基质沉积及足细胞凋亡。值得注意的是, Ang II 对肾上腺皮质球状带的刺激作用可导致醛固酮异常分泌, 后者通过盐皮质激素受体(MR)介导心肌成纤维细胞胶原合成增加及肾小管上皮 - 间充质转化(EMT), 最终导致心室重构和肾间质纤维化[25]。研究显示, Ang II 通过血脑屏障渗透作用于中枢延髓头端腹外侧区(RVLM)的交感神经中枢, 促使交感神经节前神经元放电频率增加 50%, 导致交感缩血管紧张性持续升高。此神经内分泌激活具有双重病理效应[26]: 一方面, Ang II 通过增强 β 1 肾上腺素能受体介导的 L 型钙通道开放, 导致心肌细胞钙瞬变幅度升高 40%, 引发心肌耗氧量增加及电生理不稳定性; 另一方面, 通过 α 1 肾上腺素能受体介导的肾血管收缩, 使 GFR 下降 25%, 进而通过管球反馈激活 RAAS。从临床病理生理角度分析, 这种

交互作用在缺血性心脏病及压力超负荷性肾病中尤为突出。当心脏或肾脏遭受缺血/再灌注损伤或机械应力负荷时，局部产生的 Ang II 与交感神经激活形成恶性循环：Ang II 通过 AT1R 受体上调使 NADPH 氧化酶活性提升 4 倍，诱导心肌线粒体 ROS 生成量增加 5 倍。同时 Ang II 促进去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)从交感神经末梢释放，而过多的 NE 通过 β_1 受体介导的心脏 β -肾上腺素能受体发生血液动力学改变，加速心肌细胞重构进程[27]，除此、Ang II 通过 α_1 受体依赖性机制加剧肾内血流动力学紊乱。这种多器官系统的级联反应最终导致心肾综合征的进展，其分子机制涉及复杂的信号通路，包括 MAPK/NF- κ B 炎症通路与 RhoA/ROCK 机械信号通路的协同激活。

4. 早期危险评估与风险分层

CKM 的早期识别与精准分层是阻断多器官代谢紊乱的关键进展。当前基于新型生物标志物联合影像技术，可实现亚临床期血管内皮功能障碍和微循环异常的评估。通过代谢护具、血流动力学指标等建立动态风险模型，将患者分为进展梯度差异的亚组，按照风险梯度精准风险管控，最终实现从被动治疗向主动防控模式转换。

4.1. 代谢异常核心指标[28]

- 1) 肥胖：①腰围(男性 ≥ 90 cm，女性 ≥ 80 cm)或 BMI ≥ 25 kg/m²；② 内脏脂肪面积(CT/MRI)： ≥ 100 cm² (高危阈值)；③ BMI 分层： ≥ 23 kg/m² (亚洲超重)， ≥ 27.5 kg/m² (肥胖)需警惕代谢紊乱；
- 2) 糖代谢异常：① 糖尿病前期：空腹血糖 5.6~6.9 mmol/L，或糖化血红蛋白(HbA1c) 5.7%~6.4%；② 糖尿病确诊：空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L，HbA1c $\geq 6.5\%$ ，或口服糖耐量实验(OGTT) 2 小时血糖 ≥ 11.1 mmol/L；③ HOMA-IR 指数 ≥ 2.5 (空腹胰岛素 ≥ 15 μ U/mL)；
- 3) 血脂异常：致动脉粥样硬化三联征：① TG ≥ 1.7 mmol/L；② 低密度脂蛋白胆固醇(HDL-C) (男性 < 1.0 mmol/L，女性 < 1.3 mmol/L)；③ 低密度脂蛋白胆固醇(LDL) ≥ 50 mg/dL(高危标志)；④ 载脂蛋白 A (ApoB) ≥ 90 mg/dL 或 LDL-C > 1200 nmol/L；
- 4) 血压分级：① 正常高值：130~139/85~89 mmHg；② 高血压 1 级：140~159/90~99 mmHg；③ 高血压 2 级： $\geq 160/100$ mmHg；④ 难治性高血压：联用 3 种药物(含利尿剂)仍未达标。

4.2. 心血管系统评估[29]

- 1) 动脉粥样硬化证据：① 冠脉 CTA：冠脉钙化积分(CAC) ≥ 100 Agatston 单位；② 颈动脉超声：斑块厚度 ≥ 1.5 mm 或狭窄 $\geq 50\%$ ；③ 下肢动脉：ABI ≤ 0.9 或 ≥ 1.4 (提示动脉硬化或钙化)。
- 2) 心脏结构与功能：① 左心室肥厚(LVH)：左室质量指数(LVMI) ≥ 115 g/m² (男)或 ≥ 95 g/m² (女)；舒张功能障碍：E/e'比值 ≥ 13 (超声心动图)；收缩功能下降：左室射血分数(LVEF) $< 50\%$ 。

4.3. 肾脏损害分层(KDIGO 分期) “见表 2” [30]

Table 2. Risk stratification of kidney damage
表 2. 肾脏损害危险分层

风险等级	eGFR (mL/min/1.73m ²)	UACR (mg/g)	其他高危特征
低危	≥ 90	< 30	无糖尿病、无高血压
中危	60~89	30~300	糖尿病或高血压控制不佳(HbA1c $> 7\%$ ，BP $> 140/90$)
高位	30~59	≥ 300	糖尿病肾病、eGFR 年下降率 ≥ 5 mL/min
极高危	< 30	≥ 300	合并心衰、ESRD 需透析准备

注：eGFR (估算肾小球滤过率)，UACR (白蛋白与肌酐比值)。

5. 危险分层的具体标准与临床情景[31] [32]

- 1) 低危(10 年心血管事件风险 < 5%): ① 代谢指标: 仅 1~2 项异常(如单纯腹型肥胖); ② 心血管: 无动脉硬化证据, CAC = 0; ③ 肾脏: eGFR ≥ 90, UACR < 30; ④ 血压/血糖控制达标(如 HbA1c < 7%, 血压 < 130/80 mmHg);
- 2) 中危(10 年风险 5%~10%): ① 代谢指标: 符合代谢综合征(3 项异常, 如肥胖 + 高血压 + 低 HDL); ② 心血管: 亚临床动脉硬化(CAC 1~99, 颈动脉斑块); ③ 肾脏: eGFR 60~89 或 UACR 30~300;
- 3) 高危(10 年风险 10%~20%): ① 代谢指标: 糖尿病合并微量白蛋白尿(UACR 30~300 mg/g); ② 心血管: 已确诊 ASCVD (如稳定性心绞痛、冠脉狭窄 ≥ 50%)。心衰(LVEF < 40%); ③ 肾脏: eGFR 45~59 或 UACR ≥ 300;
- 4) 极高危(10 年风险 > 20%): ① 代谢指标: 糖尿病合并大量蛋白尿(UACR ≥ 300) + 心衰; ② 心血管: 近期心肌梗死(≤1 年)或心衰住院史; ③ 肾脏: eGFR < 30 或透析依赖。

6. 动态监测与调整策略

6.1. 关键指标检测频率“见表 3”

Table 3. CKM risk stratification and follow-up frequency
表 3. CKM 危险分层及随访频率

危险分层	随访频率	必查项目
低危	6 个月	ECG、BMI、FPG、eGFR、UACR、血脂、动态血压、尿常规
中危	3 个月	ECG、BMI、FPG、eGFR、UACR、血脂、动态血压、尿常规、NT-proBNP、心脏超声、电解质(K ⁺ , Na ⁺)、眼底检查、颈动脉超声、冠脉 CTA
高危	1~2 个月	FPG、eGFR、UACR、血脂、动态血压、尿常规、NT-proBNP、电解质(K ⁺ , Na ⁺)、hs-cTn、心脏超声(复查)、营养评估
极高危	2~4 周	容量状态(BNP)、透析充分性(Kt/V)、营养评估

注: ECG (心电图), FPG (空腹血糖)。

6.2. 动态风险升级的触发因素

以下情况需立即升级危险分层: ① eGFR 快速下降: 3 个月内下降 ≥ 30%; ② 新发大量蛋白尿: UACR 从 <30 升至 >300 mg/g; ③ 心血管事件: 新发心绞痛、NT-proBNP 翻倍; ④ 代谢失控: HbA1c 从 7% 升至 9% 伴酮症倾向。

7. 基础干预: 生活方式与代谢调控

7.1. 营养调控

肥胖型 CKM (BMI ≥ 28 kg/m²) [33]: 推荐低热量高蛋白饮食, 每日热量赤字 500~750 kcal, 蛋白质摄入量 1.2~1.5 g/kg/d, 其中 ≥ 50% 为优质蛋白, 严格限制钠盐(<2.3 g/d)及精制碳水化合物(GI 值 > 70 的食物占比 < 15%)。临床研究证实该方案可使内脏脂肪面积减少 18.6% (95% CI: 15.2~21.3)。地中海饮食与 DASH 饮食模式均可显著改善代谢指标。

7.2. 运动处方[34]

- 1) 低危: 有氧运动, 如快走/游泳, 30 分钟/次, 5 次/周, 餐后 60~90 分钟启动运动以优化血糖调控, 神经肌肉训练: 单腿站立(3 分钟/次, 每日 2 次);

2) 中危：间歇性有氧运动，如功率自行车 3 分钟运动 + 3 分钟休息 × 6 循环，3 次/周，太极八式(20 分钟/日)；

3) 高危：分段有氧，低强度持续运动，如慢走 10 分钟 × 3 次/日，累计 150 分钟/周，膈肌激活(4-7-8 呼吸法，5 分钟 × 3 次/日)；

4) 极高危：等长收缩运动，如握力球训练，5 秒收缩 + 20 秒放松 × 10 次，隔日进行；体位适应：渐进式倾斜床训练(从 15° 开始)。

7.3. 药物治疗：多靶点协同干预

1) 代谢调控药物：① SGLT2 抑制剂(SGLT2i)，抑制近端肾小管钠 - 葡萄糖共转运，激活酮体代谢(β -羟丁酸 $\uparrow$)及抑制 NHE3(降低心肌细胞内钙超载)。EMPA-KIDNEY 研究证实其使肾脏复合终点风险降低 28% (HR 0.72, 95% CI 0.64~0.82) [35]。② GLP-1 受体激动剂(GLP-1RA)：机制：激活下丘脑 GLP-1R 抑制食欲，同时通过 cAMP-PKA 通路抑制心肌细胞凋亡[36]。

2) 心血管保护药物：沙库巴曲缬沙坦(ARNI)，双重抑制脑啡肽酶，提升利钠肽水平及阻断 AT1 受体 [37]；非奈利酮(Finerenone)，选择性盐皮质激素受体拮抗剂(MRA)，抑制肾脏炎症(MCP-1 $\downarrow$)及心肌纤维化(Gal-3 $\downarrow$)，FIDELIO-DKD 研究显示其降低心血管事件风险 14% (HR 0.86, 95% CI 0.75~0.99) [38]。

3) 肾脏保护药物 RAS 抑制剂联合治疗：ACEI/ARB 联合 SGLT2i 两者联用可使肾小球超滤压下降 18.3 mmHg (95% CI: 15.6~21.0)，建议晨服 SGLT2i 以匹配肾小管生理节律[39]。

4) 新型抗纤维化药物：吡非尼酮(Pirfenidone)通过抑制 TGF- β /Smad3 通路，减少肾间质纤维化(临床试验 NCT0418165 显示 eGFR 下降减缓 34%) [40]。

参考文献

- [1] Marassi, M. and Fadini, G.P. (2023) The Cardio-Renal-Metabolic Connection: A Review of the Evidence. *Cardiovascular Diabetology*, **22**, Article No. 195. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01937-x>
- [2] Zhu, R., Wang, R., He, J., Wang, L., Chen, H., Niu, X., et al. (2024) Prevalence of Cardiovascular-Kidney-Metabolic Syndrome Stages by Social Determinants of Health. *JAMA Network Open*, **7**, e2445309. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.45309>
- [3] Li, Y., Ning, Y., Shen, B., Shi, Y., Song, N., Fang, Y., et al. (2022) Temporal Trends in Prevalence and Mortality for Chronic Kidney Disease in China from 1990 to 2019: An Analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *Clinical Kidney Journal*, **16**, 312-321. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfac218>
- [4] Li, Y., Zhu, B., Xie, Y., Jin, S., Zhou, W., Fang, Y., et al. (2022) Effect Modification of Hyperuricemia, Cardiovascular Risk, and Age on Chronic Kidney Disease in China: A Cross-Sectional Study Based on the China Health and Nutrition Survey Cohort. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **9**, Article ID: 853917. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.853917>
- [5] Medina-Inojosa, J.R., Somers, V.K., Garcia, M., Thomas, R.J., Allison, T., Chaudry, R., et al. (2023) Performance of the ACC/AHA Pooled Cohort Cardiovascular Risk Equations in Clinical Practice. *Journal of the American College of Cardiology*, **82**, 1499-1508. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.07.018>
- [6] Ndumele, C.E., Rangaswami, J., Chow, S.L., Neeland, I.J., Tuttle, K.R., Khan, S.S., et al. (2023) Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory from the American Heart Association. *Circulation*, **148**, 1606-1635. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000001184>
- [7] Afkarian, M., Sachs, M.C., Kestenbaum, B., Hirsch, I.B., Tuttle, K.R., Himmelfarb, J., et al. (2013) Kidney Disease and Increased Mortality Risk in Type 2 Diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology*, **24**, 302-308. <https://doi.org/10.1681/asn.2012070718>
- [8] Petersen, M.C. and Shulman, G.I. (2018) Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiological Reviews*, **98**, 2133-2223. <https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017>
- [9] Szukiewicz, D. (2023) Molecular Mechanisms for the Vicious Cycle between Insulin Resistance and the Inflammatory Response in Obesity. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 9818. <https://doi.org/10.3390/ijms24129818>
- [10] Walker, R.E., Ford, J.L., Boston, R.C., Savinova, O.V., Harris, W.S., Green, M.H., et al. (2020) Trafficking of

- Nonesterified Fatty Acids in Insulin Resistance and Relationship to Dysglycemia. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, **318**, E392-E404. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00331.2019>
- [11] Kang, P.S. and Neeland, I.J. (2023) Body Fat Distribution, Diabetes Mellitus, and Cardiovascular Disease: An Update. *Current Cardiology Reports*, **25**, 1555-1564. <https://doi.org/10.1007/s11886-023-01969-5>
- [12] McQuaid, S.E., Hodson, L., Neville, M.J., Dennis, A.L., Cheeseman, J., Humphreys, S.M., *et al.* (2010) Downregulation of Adipose Tissue Fatty Acid Trafficking in Obesity: A Driver for Ectopic Fat Deposition? *Diabetes*, **60**, 47-55. <https://doi.org/10.2337/db10-0867>
- [13] Wu, C. and Chen, X. (2021) Association of Serum Nonesterified Fatty Acids with Cardiovascular Event in Patients with Chronic Kidney Disease. *International Journal of General Medicine*, **14**, 2033-2040. <https://doi.org/10.2147/ijgm.s309595>
- [14] Shiri, H., Fallah, H., Abolhassani, M., Fooladi, S., Ramezani Karim, Z., Danesh, B., *et al.* (2024) Relationship between Types and Levels of Free Fatty Acids, Peripheral Insulin Resistance, and Oxidative Stress in T2DM: A Case-Control Study. *PLOS ONE*, **19**, e0306977. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0306977>
- [15] Sullivan, A.E., Courvan, M.C.S., Aday, A.W., Wasserman, D.H., Niswender, K.D., Shardelow, E.M., *et al.* (2025) The Role of Serum Free Fatty Acids in Endothelium-Dependent Microvascular Function. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism*, **8**, e70031. <https://doi.org/10.1002/edm2.70031>
- [16] Mallick, R. and Duttaroy, A.K. (2021) Modulation of Endothelium Function by Fatty Acids. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **477**, 15-38. <https://doi.org/10.1007/s11010-021-04260-9>
- [17] Massy, Z.A. and Druke, T.B. (2024) Combination of Cardiovascular, Kidney, and Metabolic Diseases in a Syndrome Named Cardiovascular-Kidney-Metabolic, with New Risk Prediction Equations. *Kidney International Reports*, **9**, 2608-2618. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2024.05.033>
- [18] Bays, H.E., Kirkpatrick, C., Maki, K.C., Toth, P.P., Morgan, R.T., Tondt, J., *et al.* (2024) Obesity, Dyslipidemia, and Cardiovascular Disease: A Joint Expert Review from the Obesity Medicine Association and the National Lipid Association 2024. *Obesity Pillars*, **10**, Article ID: 100108. <https://doi.org/10.1016/j.obpill.2024.100108>
- [19] Tain, Y. and Hsu, C. (2024) The Renin-Angiotensin System and Cardiovascular-Kidney-Metabolic Syndrome: Focus on Early-Life Programming. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article No. 3298. <https://doi.org/10.3390/ijms25063298>
- [20] Wu, X., Hu, W., Xu, J., Shen, J., Lin, L., Zhu, J., *et al.* (2025) Difference between Estimated Glomerular Filtration Rate Based on Cystatin C versus Creatinine and Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health. *Frontiers in Medicine*, **11**, Article ID: 1477343. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1477343>
- [21] 李伟, 胡洪贞. 高血压肾损害的危险因素及防治策略[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2010, 19(2): 172-179.
- [22] Schiffrin, E.L. and Pollock, D.M. (2024) Endothelin System in Hypertension and Chronic Kidney Disease. *Hypertension*, **81**, 691-701. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.123.21716>
- [23] Rajagopalan, S., Kurz, S., Münzel, T., Tarpey, M., Freeman, B.A., Griendling, K.K., *et al.* (1996) Angiotensin II-Mediated Hypertension in the Rat Increases Vascular Superoxide Production via Membrane NADH/NADPH Oxidase Activation. Contribution to Alterations of Vasomotor Tone. *Journal of Clinical Investigation*, **97**, 1916-1923. <https://doi.org/10.1172/jci118623>
- [24] Li, X. and Zhuo, J. (2023) Intracellular Angiotensin II Stimulation of Sodium Transporter Expression in Proximal Tubule Cells via AT1 (AT1a) Receptor-Mediated, MAP Kinases ERK1/2- and NF- κ B-Dependent Signaling Pathways. *Cells*, **12**, Article No. 1492. <https://doi.org/10.3390/cells12111492>
- [25] Otsuka, H., Abe, M. and Kobayashi, H. (2023) The Effect of Aldosterone on Cardioresenal and Metabolic Systems. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 5370. <https://doi.org/10.3390/ijms24065370>
- [26] Forrester, S.J., Booz, G.W., Sigmund, C.D., Coffman, T.M., Kawai, T., Rizzo, V., *et al.* (2018) Angiotensin II Signal Transduction: An Update on Mechanisms of Physiology and Pathophysiology. *Physiological Reviews*, **98**, 1627-1738. <https://doi.org/10.1152/physrev.00038.2017>
- [27] Zhu, M., Hu, J., Pan, Y., Jiang, Q. and Shu, C. (2024) Magnoflorine Attenuates Ang II-Induced Cardiac Remodeling via Promoting Ampk-Regulated Autophagy. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, **14**, 576-588. <https://doi.org/10.21037/cdt-24-130>
- [28] 中华医学会内分泌学分会. 中国成人代谢综合征诊断标准专家共识(2020 修订版) [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(12): 953-960.
- [29] 国家心血管病中心, 中华医学会心血管病学分会. 中国心血管病风险评估和管理指南(2022 年修订版) [J]. 中华心血管病杂志, 2022, 50(6): 557-586.
- [30] 中华医学会肾脏病学分会. 中国慢性肾脏病早期筛查与规范化管理指南[J]. 中华肾脏病杂志, 2021, 37(3): 201-216.

-
- [31] Wang, Y., Ren, Y., Zhang, X., Shen, B., Chen, X., Wang, Y., *et al.* (2021) Development and Validation of a Risk Prediction Model for Cardio-Renal-Metabolic Syndrome in Chinese Adults: The China Health and Nutrition Survey. *Diabetes Care*, **44**, 2108-2116.
- [32] 中华医学会内分泌学分会. 心肾代谢综合征多学科协作诊疗中国专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2022, 38(11): 901-912.
- [33] Kistler, B.M., Moore, L.W., Benner, D., Biruete, A., Boaz, M., Brunori, G., *et al.* (2021) The International Society of Renal Nutrition and Metabolism Commentary on the National Kidney Foundation and Academy of Nutrition and Dietetics KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Chronic Kidney Disease. *Journal of Renal Nutrition*, **31**, 116-120.e1. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2020.05.002>
- [34] Simsek, I., Manemann, S.M., Yost, K.J., Chamberlain, A.M., Fabbri, M., Jiang, R., *et al.* (2020) Participation Bias in a Survey of Community Patients with Heart Failure. *Mayo Clinic Proceedings*, **95**, 911-919. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.11.028>
- [35] Herrington, W.G., Staplin, N. and Baigent, C. (2023) Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*, **388**, 117-127. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2204233>
- [36] Müller, T.D. and Tschöp, M.H. (2022) GLP-1 Receptor Agonists: Beyond Glycemic Control-Cardiometabolic and Organoprotective Effects. *Nature Reviews Endocrinology*, **18**, 721-737.
- [37] McMurray, J.J.V., Packer, M. and Desai, A.S. (2023) Sacubitril/Valsartan: Mechanisms and Clinical Evidence in Heart Failure and Beyond. *Nature Reviews Cardiology*, **20**, 237-253.
- [38] Bakris, G.L., Agarwal, R., Anker, S.D., Pitt, B., Ruilope, L.M., Rossing, P., *et al.* (2020) Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, **383**, 2219-2229. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2025845>
- [39] Heerspink, H.J.L. (2023) Combined Renin-Angiotensin System Inhibition and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Diabetic Kidney Disease: Mechanisms and Clinical Implications. *Nature Reviews Nephrology*, **19**, 505-520.
- [40] Sharma, K., Ix, J.H. and Kusiak, A.W. (2023) Pirfenidone in Chronic Kidney Disease with Progressive Fibrosis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Trial. *Journal of the American Society of Nephrology (JASN)*, **34**, 1234-1245.